

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN..... | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| ABSTRAK | viii |
| <i>ABSTRACT</i> | ix |
| DAFTAR ISI..... | x |
| DAFTAR TABEL..... | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xv |
| DAFTAR SINGKATAN | xvi |
| BAB 1: PENDAHULUAN | |
| 1.1 Latar Belakang Masalah..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB 2: TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1 <i>Thalassemia Beta</i> | 7 |
| 2.1.1 Definisi dan klasifikasi..... | 7 |
| 2.1.2 Epidemiologi | 7 |
| 2.1.3 Patofisiologi | 8 |
| 2.1.4 Diagnosis..... | 10 |
| 2.1.5 Terapi | 11 |
| 2.1.6 Komplikasi | 13 |
| 2.2 Fisiologi Zat Besi | 14 |
| 2.2.1 Homeostasis zat besi | 14 |
| 2.2.2 Akumulasi besi yang berlebihan, toksisitas terkait, dan potensi antioksidan | 17 |
| 2.3 Metode untuk Mengestimasi <i>Iron Overload</i> | 21 |
| 2.3.1 Ferritin serum | 21 |
| 2.3.2 Petanda serum untuk <i>labile iron</i> | 22 |
| 2.3.3 Kadar besi liver | 22 |
| 2.3.4 Kadar besi pituitari dan hubungannya dengan ferritin serum | 24 |
| 2.4 Testosteron | 25 |
| 2.4.1 Fisiologi testosteron pada sistem reproduksi laki – laki | 25 |
| 2.4.2 Evaluasi fungsi gonadal laki – laki | 29 |
| 2.4.3 Hipogonadisme pada laki - laki | 34 |
| 2.5 Hipogonadisme pada <i>Thalassemia Beta Mayor</i> | 37 |
| BAB 3: KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN | |
| 3.1 Kerangka Konseptual | 41 |
| 3.2 Keterangan Kerangka Konseptual..... | 42 |
| 3.3 Hipotesis..... | 44 |

BAB 4: METODE PENELITIAN

| | |
|---|----|
| 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian | 46 |
| 4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel..... | 46 |
| 4.2.1 Populasi | 46 |
| 4.2.2 Besar sampel | 46 |
| 4.2.3 Teknik pengambilan sampel | 47 |
| 4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 47 |
| 4.3.1 Kriteria inklusi | 47 |
| 4.3.2 Kriteria eksklusi | 47 |
| 4.4 Variabel Penelitian | 48 |
| 4.4.1 Variabel bebas | 48 |
| 4.4.2 Variabel terikat..... | 48 |
| 4.4.3 Variabel perancu | 48 |
| 4.5 Definisi Operasional..... | 48 |
| 4.5.1 Kadar ferritin serum | 48 |
| 4.5.2 Kadar testosteron serum..... | 49 |
| 4.5.3 Thalassemia beta mayor..... | 49 |
| 4.5.4 Transfusi berulang..... | 50 |
| 4.5.5 Jenis kelamin laki – laki..... | 50 |
| 4.5.6 Usia | 50 |
| 4.5.7 Tanner <i>staging</i> | 51 |
| 4.5.8 Riwayat perdarahan..... | 51 |
| 4.5.9 Infeksi virus hepatitis B atau hepatitis C..... | 51 |
| 4.5.10 Riwayat sirosis hepatis | 52 |
| 4.5.11 Alkoholisme | 52 |
| 4.5.12 Riwayat penyakit hematologik atau keganasan | 52 |
| 4.5.13 Infeksi akut yang belum tertangani | 53 |
| 4.5.14 Infeksi kronis lain..... | 53 |
| 4.5.15 Kondisi akut lain | 54 |
| 4.5.16 Diabetes mellitus | 55 |
| 4.5.17 Penyakit ginjal kronik | 55 |
| 4.5.18 Obesitas | 55 |
| 4.5.19 Terapi sulih hormon testosteron, anti konvulsan, kortikosteroid, opiod, ketokonazol | 56 |
| 4.5.20 Terapi kelasi besi..... | 56 |
| 4.6 Instrumen Penelitian..... | 56 |
| 4.7 Lokasi Penelitian..... | 57 |
| 4.8 Protokol Penelitian | 57 |
| 4.9 Analisis Data | 58 |
| BAB 5: HASIL PENELITIAN | |
| 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian..... | 59 |
| 5.2 Kadar Ferritin Serum Pada Subyek Penelitian..... | 62 |
| 5.3 Kadar Testosteron Serum Total Pada Subyek Penelitian..... | 62 |
| 5.4 Analisis Hubungan Antara Kadar Ferritin Serum Dengan Kadar Testosteron Serum Total | 64 |
| BAB 6: PEMBAHASAN | |
| 6.1 Karakteristik Subyek Penelitian..... | 66 |
| 6.2 Kadar Ferritin Serum Pada Subyek Penelitian..... | 68 |

| | |
|---|----|
| 6.3 Kadar Testosteron Serum Total Pada Subyek Penelitian..... | 70 |
| 6.4 Analisis Hubungan Antara Kadar Ferritin Serum Dengan Kadar Testosteron Serum Total | 73 |
| 6.5 Keterbatasan Penelitian..... | 75 |
| BAB 7: KESIMPULAN DAN SARAN | |
| 7.1 Kesimpulan | 77 |
| 7.2 Saran..... | 78 |
| DAFTAR PUSTAKA | 79 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 2.1: Kondisi – kondisi yang seringkali berhubungan dengan perubahan kadar SHBG serum..... | 31 |
| Tabel 2.2: Rentang normal tipikal untuk kadar hormon steroid seks serum, gonadotropin, dan prolaktin pada subyek laki – laki normal | 34 |
| Tabel 2.3: Penyebab hipogonadisme primer dan sekunder..... | 36 |
| Tabel 5.1: Karakteristik umum subyek penelitian | 60 |
| Tabel 5.2: Karakteristik subyek penelitian terkait kadar testosteron | 61 |
| Tabel 5.3: Kadar ferritin serum subyek penelitian..... | 62 |
| Tabel 5.4: Kadar testosteron serum total subyek penelitian | 62 |
| Tabel 5.5: Perbandingan kadar ferritin serum antara kelompok dengan kadar testosteron serum total normal dan rendah..... | 63 |
| Tabel 5.6: Perbandingan kadar testosteron serum total antara kelompok dengan penggunaan kelasi besi yang teratur dan tidak..... | 64 |
| Tabel 5.7: Perbandingan kadar testosteron serum total antar kelompok sesuai Interval frekuensi transfusi..... | 64 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2.1: Patofisiologi kelainan pada thalassemia β | 10 |
| Gambar 2.2: Homeostasis besi intraseluler | 17 |
| Gambar 2.3: Stress oksidatif intraseluler terkait besi | 19 |
| Gambar 3.1: Kerangka Konseptual | 41 |
| Gambar 4.2: Skema protokol penelitian..... | 57 |
| Gambar 5.1: Diagram proporsi kadar testosteron serum total subyek penelitian | 63 |
| Gambar 5.2: <i>Scatter plot</i> kadar ferritin serum dengan kadar testosteron serum total (a) seluruh data (N = 30) (b) tanpa data pencilan (N = 27)..... | 65 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran 1: <i>Information for consent</i> | 86 |
| Lampiran 2: <i>Informed consent</i> | 91 |
| Lampiran 3: Persetujuan tindakan kedokteran | 92 |
| Lampiran 4: Pengunduran diri menjadi subyek penelitian | 93 |
| Lampiran 5: Perjanjian pernyataan kerahasiaan | 94 |
| Lampiran 6: Lembar pengumpul data – Data Demografi | 95 |
| Lampiran 7a: Lembar pengumpul data – Riwayat Penyakit | 96 |
| Lampiran 7b: Lembar pengumpul data – Tanda Vital | 97 |
| Lampiran 7c Lembar pengumpul data – Pemeriksaan Fisik | 98 |
| Lampiran 7d: Lembar pengumpul data – Pemeriksaan Penunjang | 99 |
| Lampiran 7e: Lembar pengumpul data – Riwayat Pemeriksaan Penunjang | 100 |
| Lampiran 8: Lembar pengumpul data – Kriteria Eligibilitas | 101 |
| Lampiran 9: Monitoring dan evaluasi – Formulir <i>adverse event</i> | 102 |
| Lampiran 10: Monitoring dan evaluasi – Formulir <i>serious adverse event</i> | 103 |
| Lampiran 11: <i>Note to file</i> | 104 |
| Lampiran 12: Keterangan Kelaikan Etik | 105 |
| Lampiran 13: Data Hasil Penelitian | 106 |
| Lampiran 14: Hasil Uji Statistik Penelitian | 107 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|----------------|---|
| DMT2 | Diabetes mellitus tipe 2 |
| NTBI | <i>Non Transferrin-bound Iron</i> |
| ROS | <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| LH | Luteinizing hormone |
| FSH | <i>Follicle Stimulating Hormone</i> |
| MRI | <i>Magnetic Resonance Imaging</i> |
| LIC | <i>Liver Iron Concentration</i> |
| DHT | Dihidrotestosteron |
| DHEA | Dehidroepiandrosteron |
| SHBG | <i>Sex hormone-binding globulin</i> |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| GnRH | <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> |
| cAMP | Cyclic adenosine monophosphate |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| HbF | Hemoglobin fetal |
| HbA | Hemoglobin A |
| HbA2 | Hemoglobin A2 |
| RDW | <i>Red blood cell Distribution Width</i> |
| HLA | <i>Human Leukocyte Antigen</i> |
| DMT1 | <i>Divalent Metal Transporter 1</i> |
| MTP1 | <i>Metal Transporter Protein 1</i> |
| TfR1 | <i>Transferrin Receptor 1</i> |
| LIP | <i>Labile Iron Pool</i> |
| TGF-β1 | <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i> |
| LPI | <i>Labile Plasma Iron</i> |
| CT Scan | <i>Computed Tomography Scan</i> |
| HPG | <i>Hypothalamic–Pituitary–Gonadal Axis</i> |
| PRC | <i>Packed Red Cell</i> |
| GH | <i>Growth Hormone</i> |
| Cyt C | <i>Cytochrome Complex</i> |
| LOOH | <i>Lipid Hydroproxide</i> |
| 4-HNE | <i>4-hydroxynonenal</i> |
| NF β | <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> |
| PGK | Penyakit ginjal kronik |
| ELFA | <i>Enzyme Linked Fluorescence Assay</i> |
| ECLIA | <i>Electrochemiluminescence immunoassay</i> |
| Hb | Hemoglobin |
| HPLC | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> |
| LFG | Laju filtrasi glomerulus |
| IMT | Indeks Massa Tubuh |