

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalasemia adalah satu jenis anemia hemolitik hereditas yang diturunkan secara autosomal dan banyak dijumpai di negara berkembang, termasuk Indonesia. Menurut WHO 2008, kurang lebih 7% dari penduduk dunia mempunyai gen thalasemia dimana angka kejadian tertinggi sampai dengan 40% kasusnya berada di Asia (Modell & Darlison, 2008). Berdasarkan data YTI/POPTI diketahui bahwa penyandang thalasemia di Indonesia mengalami peningkatan dari 4.896 kasus di tahun 2012 menjadi 9.028 pada tahun 2018 (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Angka kejadian ini diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya. Studi kohort di Iran terhadap 5.491 penderita thalasemia melaporkan bahwa semakin tua usia penderita maka tingkat kelangsungan hidup (*survival rate*) juga semakin rendah, yaitu *survival rate* dari bayi lahir sampai 10 tahun adalah 99%, namun hanya sebesar 51% bertahan hingga usia 55 tahun (Ansari-Moghaddam et al, 2018). Sedangkan pasien thalasemia, terutama thalasemia beta mayor, memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibanding jenis thalasemia lainnya. Hal ini disebabkan kondisi penderita yang lebih kritis, kebutuhan transfusi yang lebih besar dan berbagai komplikasi yang dapat membuat kondisi penderita thalasemia semakin parah. Salah satu komplikasi pada pasien thalasemia beta mayor adalah peningkatan zat besi tubuh yang disebabkan oleh ketergantungan pasien thalasemia beta mayor dengan transfusi darah.

Peningkatan zat besi yang berlebih dapat menyebabkan toksisitas dan kematian organ target, terutama pada organ hati, sehingga fungsi hati pada penderita thalassemia mayor dapat menurun yang ditandai dengan peningkatan enzim transaminase AST dan ALT. Selain itu, status zat besi dalam tubuh dapat terlihat dari serum ferritin penderita yang akan meningkat apabila terdapat kelebihan zat besi. Beberapa penelitian menunjukkan gangguan pada fungsi hati pada populasi thalassemia beta mayor, seperti pada penelitian Nuari et. al (2016) di Lampung yang mengikutsertakan 61 pasien β -thalasemia mayor pediatri, sebanyak 80,3% memiliki aktivitas enzim AST yang tinggi dan 83,6% memiliki kadar aktivitas enzim ALT yang tinggi. Sedangkan, ditemukan juga peningkatan ferritin yang sangat tinggi hingga >1000 ng/mL pada seluruh pasien thalassemia mayor pediatri oleh Anggraini (2017), bahkan ditemukan kadar ferritin tertinggi pada pasien thalassemia mencapai 15.521,71 ng/mL (Utami et al, 2019). Namun, tidak ditemukan data mengenai pemeriksaan ferritin dan fungsi hati serta hubungan keduanya pada pasien β -thalasemia mayor di Surabaya, Jawa Timur. Selain itu, pada penelitian lainnya yang meneliti terkait topik ini, umumnya menggunakan pasien thalassemia pediatri sebagai subjek penelitian. Sedangkan, semakin dewasa pasien thalassemia mayor, maka jumlahnya semakin menurun dibandingkan jumlah pasien pediatri dikarenakan banyak yang meninggal akibat komplikasi thalassemia, baik komplikasi dari penyakitnya maupun komplikasi dari terapinya.

Menurut *Thalassemia International Federation* (TIF), istilah "thalasemia" mengacu pada sekelompok kelainan darah yang diturunkan secara autosomal resesif dan ditandai dengan penurunan sintesis salah satu dari dua jenis rantai

polipeptida (α atau β) dari struktur normal molekul hemoglobin utama pada orang dewasa (HbA, $\alpha_2\beta_2$) yang dapat menimbulkan anemia hemolitik. Sehingga, ketidakseimbangan rantai globin ini dapat menyebabkan hemolisis dan eritropoiesis menjadi tidak efektif. (Liansyah dan Herdata, 2018). Berdasarkan jenis rantai molekul globin yang mengalami kelainan, maka thalasemia terbagi menjadi 2, yaitu α -thalasemia dan β -thalasemia. Diantara kedua jenis tersebut, β -thalasemia merupakan jenis thalasemia yang paling umum, diperkirakan bahwa sekitar 1,5% dari populasi global adalah pembawa gen β -thalasemia dan sebagian besar dapat ditemukan di negara berkembang (Galanello dan Origa, 2010). Selain itu, menurut Bulan (2009), β -thalasemia mayor merupakan jenis thalasemia yang terbanyak yang ditemukan di Indonesia, dengan persentase thalasemia beta mayor sebanyak 50%.

Secara klinis, pasien thalasemia mayor merupakan jenis thalasemia yang paling berat diakibatkan pasien akan mengalami anemia kronik dan memerlukan perhatian medis sejak tahun pertama kehidupan. Manajemen utama pada pasien yang terdiagnosis thalasemia β mayor adalah pemberian transfusi darah rutin. Namun, pemberian transfusi darah rutin serta peningkatan absorpsi besi di usus sebagai akibat eritropoiesis yang tidak efektif juga dapat menyebabkan penumpukan besi dalam tubuh. Penumpukan besi yang berlebih dalam tubuh dapat menimbulkan berbagai komplikasi serta ketidakmampuan tubuh untuk membuang besi menjadi faktor utama iron overload dalam pasien thalasemia. Komplikasi utama dari ketergantungan transfusi adalah peningkatan zat besi yang dapat menyebabkan toksisitas dan kematian organ target, terutama hati dikarenakan hati merupakan tempat penyimpanan utama

cadangan besi (Rachmilewitz dan Giardina, 2011). Manifestasi yang muncul dapat berupa tanda dan gejala hepatitis kronik dan akut, gejala obstruksi pada sistem bilier, kolangitis, hipertensi portal, dan keganasan (Tambunan, 2019). Akibatnya, fungsi hati pada pasien dapat terganggu.

Meskipun kardiomiopati masih menjadi penyebab utama kematian pada pasien thalasemia, namun penyakit hati menjadi penyebab kematian yang lebih penting. Fibrosis dan sirosis merupakan manifestasi utama penimbunan besi yang kronis di hati. Terjadinya fibrosis diduga akibat peroksidasi lipid hepatoselular yang menyebabkan kerusakan dan atau kematian sel, dimana pada tahap akhir akan terjadinya sirosis (Li et al, 2002). Penumpukan zat besi berlebih juga berperan dalam perkembangan karsinoma hepatoseluler melalui percepatan fibrosis menjadi sirosis (Marsella & Richi, 2019). Selain itu, hepatitis C juga merupakan penyebab utama sirosis hepatitis pada pasien thalasemia yang mendapat transfusi. Berdasarkan penelitian oleh Fragatou et al. (2010) dengan sampel 57 pasien thalasemia mayor menghasilkan sebanyak 13 pasien yang mengalami HCV kronis juga terdiagnosis dengan sirosis hati (22,8%).

Untuk mengetahui status besi dalam tubuh, maka diperlukan suatu evaluasi. Menurut De et. al (2018), penumpukan zat besi berlebih yang terjadi baik di hepatosit maupun sel retikuloendotelial dapat dievaluasi salah satunya dengan mengukur kadar feritin serum. Feritin merupakan protein pengikat zat besi yang dapat ditemukan pada berbagai organ seperti hati, jantung, ginjal, dan limpa. Serum feritin menjadi suatu marker penting pada penentuan jumlah besi total dalam tubuh dan memiliki peranan dalam berbagai kondisi seperti

neurodegenerasi, penyakit malignansi, dan inflamasi (Knovich et. al, 2009). Menurut Ikram et al. (2014), apabila kadar serum feritin >1000 ng/l, maka pasien diberikan terapi kelasi besi untuk menurunkan kadar besi dalam tubuh, sedangkan kadar serum feritin ≥ 1500 ng/l mengindikasikan kelebihan besi yang signifikan dan berhubungan dengan *liver injury*.

Berdasarkan penjelasan yang telah disebutkan sebelumnya, salah satu komplikasi dari pasien β -thalasemia mayor adalah penumpukan besi berlebih dalam tubuh yang dapat menjadi dasar komplikasi lainnya, yaitu penurunan fungsi hati akibat toksisitas dari zat besi tersebut. Salah satu cara untuk mengetahui kondisi fungsi hati adalah dengan melakukan pemeriksaan fungsi hati (*Liver function test*), umumnya dilakukan pemeriksaan enzim aminotransferase, yaitu AST dan ALT, yang direkomendasikan untuk dilakukan rutin bersamaan dengan pemeriksaan ferritin tiap 3 bulan sekali pada penderita thalasemia (Kemenkes, 2018). Peningkatan kedua enzim tersebut disebabkan perubahan permeabilitas atau kerusakan dinding sel hati sehingga dapat digunakan sebagai penanda gangguan integritas sel hati (Rosida, 2016). Berdasarkan penelitian yang dilaporkan oleh De et. Al (2018) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan dalam kadar serum AST dan ALT pada pasien dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan, penelitian yang dilakukan oleh Agustina (2020) yang melaporkan bahwa dari 60 responden dengan β -thalasemia mayor, sebanyak 31 pasien (51,7%) memiliki kadar feritin di atas 1000 ng/ml. Oleh karena komplikasi thalasemia pada fungsi hati serta kurangnya data penelitian mengenai gambaran kadar ferritin dengan fungsi hati khususnya AST dan ALT pada pasien thalassemia mayor dewasa di

Surabaya, peneliti akan melakukan sebuah penelitian untuk menganalisis korelasi antara kadar serum feritin dengan kadar enzim AST dan ALT pada pasien β -thalasemia mayor dengan transfusi darah berulang di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar feritin terhadap enzim AST dan ALT pada penderita β -thalasemia mayor dengan transfusi darah berulang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi kadar serum feritin terhadap fungsi hati pasien β -thalasemia mayor yang mendapatkan transfusi berulang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinis pada pasien β -thalasemia mayor.
2. Mengetahui kadar serum feritin pada pasien β -thalasemia mayor.
3. Mengetahui kadar enzim AST dan ALT pada pasien β -thalasemia mayor.
4. Mengetahui prevalensi penderita β -thalasemia mayor yang mengalami peningkatan enzim AST dan ALT.
5. Menganalisis korelasi antara peningkatan kadar feritin dengan kadar enzim AST dan ALT.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi institusi pendidikan, untuk memperkaya ilmu terkait korelasi antara kadar serum feritin terhadap fungsi hati pada pasien β -thalasemia mayor yang mendapat transfusi berulang.
2. Bagi institusi kesehatan, diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi praktisi kesehatan mengenai korelasi kadar serum feritin dengan enzim AST dan ALT pada pasien β -thalasemia mayor sehingga dapat memberikan penanganan untuk menghindari komplikasi lanjutan.
3. Bagi peneliti, data yang diperoleh dapat menjadi landasan penelitian selanjutnya yang akan meneliti mengenai fungsi hati pada pasien β -thalasemia mayor.
4. Bagi masyarakat, diharapkan dapat digunakan untuk memberikan informasi klinis bagi pasien dan keluarga dalam pencegahan komplikasi pada organ hati melalui edukasi dan penanganan lanjutan terhadap komplikasi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien β -thalasemia mayor.