

DAFTAR SINGKATAN

APC	: Antigen Presenting Cell
TM	: <i>Thalassemia Mayor</i>
TI	: <i>Thalassemia Intermediate</i>
CD	: <i>Cluster Differentiation</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
BB	: <i>Berat badan</i>
DNA	: <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
NTBI	: <i>Non Transferrin Binding Iron</i>
LIP	: <i>Labile Iron Pool</i>
DMT-1	: <i>Divalent Metal Transporter</i>
ECM	: <i>Extra Cellular Matrix</i>
Fe ²⁺	: <i>Ferro</i>
Fe ³⁺	: <i>Ferri</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hidrogen peroxide</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
HCV	: <i>Hepatitis C virus</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
TL	: <i>Telomere Length</i>
LIC	: <i>Liver Iron Concentration</i>
LPI	: <i>Labile Protein Iron</i>
NTDT	: <i>Non Transfusion Dependent Thalassemia</i>
O ₂ ⁻	: <i>Superoxide</i>
OH	: <i>Radikal Hidroksil</i>
Th	: <i>T helper</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalasemia merupakan grup kelainan kongenital anemia yang disebabkan gangguan pembentukan salah satu atau lebih subunit globin dari hemoglobin normal. Defek genetik ditandai dengan mutasi pada kromosom yang memproduksi rantai alfa atau beta. Thalasemia mayor (TM) ditandai dengan anemia yang berat dan yang secara klinis muncul sejak bayi, membutuhkan transfusi sel darah merah secara reguler untuk pertumbuhan dan kehidupannya, sedangkan thalasemia trait tidak bergejala dan tidak membutuhkan transfusi sel darah merah. Thalasemia intermedia (TI) adalah kelompok thalasemia yang secara spektrum fenotipnya berada di antara thalasemia mayor dan trait (Marengo Rowe, 2007; Muncie, 2009; Borgna Pinatti, 2013).

Sampai saat ini Thalasemia masih menjadi masalah kesehatan dunia, dan merupakan kelainan monogenik tersering yang diturunkan, terutama di negara berkembang. Data *World Bank* menunjukkan bahwa 7% dari populasi dunia merupakan pembawa sifat thalasemia. Setiap tahun diperkirakan 300.000-500.000 bayi lahir disertai dengan kelainan hemoglobin berat, dan 50.000 hingga 100.000 anak meninggal akibat thalasemia β dan 80% dari jumlah tersebut berasal dari negara berkembang (De Sanctis, 2017). Indonesia merupakan salah satu negara dengan angka prevalensi genetik thalasemia yang tinggi, termasuk area “*thalasemia belt*”. Frekuensi gen pembawa sifat Thalasemia di Indonesia diperkirakan 3-10% (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018) Data Yayasan Thalasemia Indonesia dan Perhimpunan Orangtua Penderita Thalasemia

Indonesia pada tahun 2015 didapatkan 7029 kasus di Indonesia (Biro Komunikasi dan Pelayanan Masyarakat Kemenkes, 2017).

Tatalaksana pada thalasemia adalah transfusi untuk mempertahankan kadar hemoglobin normal dan menekan eritropoeisis yang meningkat tapi inefektif. Pasien thalasemia tergantung transfusi memerlukan evaluasi adanya overload besi seumur hidupnya. Pemeriksaan serum ferritin merupakan standar pemeriksaan hematologi klinik untuk memonitor *overload* besi pada pasien Thalasemia tergantung transfusi. Target ferritin 1000 mg/ L direkomendasikan sebagai praktek standar pada pasien Thalasemia tergantung transfusi (Fairbanks 1995; Viprakasit, 2014).

Kemajuan dalam tatalaksana thalasemia yaitu transfusi dan terapi khelasi besi telah meningkatkan kualitas hidup serta harapan hidup thalasemia yang bergantung pada transfusi. Meskipun demikian, hal ini juga menyebabkan timbulnya komplikasi baru yaitu hemosiderosis dan perubahan imunologis yang menyebabkan terjadinya peningkatan infeksi. Sebuah penelitian multisenter di Italia (Ricerca, 2009) mendapatkan infeksi merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada penderita Thalasemia setelah penyebab kardiak. Penelitian oleh Wang, 2003 menunjukkan episode infeksi bakterial berat seperti pneumoni, septicemia, osteomyelitis, abses paru, ginjal, intrabdomen meningkat pada pasien thalassemia. Beberapa faktor yang memungkinkan perubahan respon imunologi termasuk *overload* besi, terapi kelasi, dan exposure antigen darah lain (Porto, 2007).

Beberapa penelitian penurunan respon imun seluler dan akibatnya pada subset sel T limfosit pada Thallasemia telah beberapa kali dilakukan dengan hasil

yang berbeda. Semua penelitian tersebut dilakukan pada hewan coba atau anak. Sedangkan pada pasien Thalasemia dewasa yang jumlahnya semakin banyak belum dilakukan. Dua D dan Choudry M 1993, menemukan penurunan persentasi sel T dan peningkatan sel B pada pasien Thalasemia Mayor anak. Kadam et al., 2014; Walker EM , 2000 meneliti adanya peningkatan kadar dan jumlah sel T suppressor (CD8), penurunan jumlah dan aktivitas sel T (CD4), dan penurunan rasio CD4/CD8. (Akbar FN, 1986; Walker EM and Walker SM, 2000). Penurunan jumlah CD4+ pada penderita Thalassemia diduga akibat adanya overload besi yang dapat diuptake secara langsung oleh limfosit. Terjadi reaktif oksigen spesies yang dapat mengakibatkan kematian sel (Arezes et al., 2013). Penelitian oleh Pourghesyari et al., 2016 juga menduga adanya stimulasi antigenik berulang dan immunosenescence dini dapat meningkatkan jumlah sel CD8.

Saat ini diperlukan penelitian perubahan respon imun seluler pada pasien Thalasemia dewasa dan keterkaitannya dengan *overload* besi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil subset sel T CD4, CD8, dan rasio CD4/CD8 serta untuk menentukan hubungan kadar feritin serum dengan subset sel T, pada pasien thalasemia β dewasa yang tergantung transfusi darah di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo Surabaya. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi perubahan profil imun sehingga dapat diambil langkah untuk mencegah komplikasi infeksi akibat *overload* besi pada pasien thalasemia dewasa.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah hubungan kadar feritin serum dengan jumlah sel limfosit T CD4, sel limfosit T CD8, rasio CD4/CD8 pada pasien Thalasemia β tergantung transfusi di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisa hubungan kadar feritin serum dengan jumlah sel limfosit T CD4, sel limfosit T CD8, rasio CD4/CD8 pada pasien Thalasemia β tergantung transfusi di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik umum pasien thalasemia dewasa yang tergantung transfusi darah di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo Surabaya.
2. Mengetahui kadar feritin serum pasien thalasemia dewasa yang tergantung transfusi darah di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo Surabaya.
3. Mengetahui jumlah sel CD4, sel CD8, rasio CD4/CD8 pada pasien Thalasemia Beta tergantung transfusi di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo Surabaya.
4. Menganalisa hubungan kadar feritin serum dengan jumlah sel CD4, sel CD8, rasio CD4/CD8 pada pasien Thalasemia Beta tergantung transfusi di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Bila terbukti terdapat korelasi antara kadar Ferritin darah dan kadar sel T CD4, Sel T CD8, maka hasil penelitian ini dapat mendukung penjelasan patofisiologi hubungan muatan besi berlebih dan dampaknya terhadap perubahan jumlah sel CD4, sel CD8, dan rasio CD4/CD8 pada pasien Thalasemia Beta tergantung transfusi.

1.4.2 Manfaat bagi Pelayanan Kesehatan

1. Dengan mengetahui gambaran muatan besi berlebih pada pasien thalasemia dan hubungannya dengan komplikasi pada sistem imun dapat dilakukan deteksi dan tatalaksana lebih awal untuk mencegah morbiditas dan mortalitas akibat infeksi
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai evaluasi tatalaksana thalasemia di Rumah Sakit Umum Daerah dr Soetomo, terkait monitor komplikasi *overload* besi dan penggunaan Ferritin sebagai monitor keberhasilan kelasi besi

1.4.3 Manfaat bagi subyek penelitian

Subyek penelitian dapat mengetahui gambaran *overload* besi pada dirinya dan kerentanan terhadap infeksi, sehingga patuh pada pengobatan untuk mencapai target kelasi yang optimal.