

**PENGARUH DEFERASIROX TERHADAP KADAR T4  
DAN TSH PADA PENDERITA  $\beta$ -THALASSEMIA MAYOR  
DENGAN FERRITIN YANG TINGGI**

**EVALUATING INFLUENCE OF IRON CHELATION TREATMENT WITH  
DEFERASIROX ON T4 AND TSH LEVEL IN PEDIATRIC PATIENTS WITH  
 $\beta$ -THALASSEMIA MAJOR AND HIGH FERRITIN LEVEL**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan  
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

**Dewi Ratih Priyantiningih**

**G4A005022**

**PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU KESEHATAN ANAK  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2010**

## ABSTRACT

### Background

Iron overload in patient with  $\beta$ -thalassemia major caused by repeated blood transfusion. Excessive iron is then deposited primarily in the liver, heart and the endocrine glands. Prevalence of hypothyroidism due to iron toxicity in thalassemia patients ranges from 0-35%. Iron chelation therapy such as deferasirox very effectively reduces iron levels. Iron deposit in thyroid glands is expected to be reduced, thus thyroid dysfunction can be avoided.

### Objective

To analyze the administration of oral deferasirox in  $\beta$ -thalassemia major patients with high ferritin levels will increase T4 level and reduce TSH level.

### Methods

Pre and post test design study was performed during September 2009-Maret 2010 in patients with  $\beta$ -thalassemia major who receive multiple blood transfusions in thalassemia ward Dr. Kariadi hospital Semarang. Ferritin, T4 and TSH level were measured in the beginning of the research and 6<sup>th</sup> months after treatment using Vidas® with ELFA methods.

### Result

Twenty childrens were enrolled in study. Hypothyroidism was found in 20 percent of patients. Ferritin level after 6<sup>th</sup> months therapy was lower than baseline, but not significant difference (I :  $1182,67 \pm 53,642$ ; II :  $1182,26 \pm 48,423$ ;  $p=1,0$ ). T4 level was not significant difference after deferasirox treatment for 6 months (I :  $91,79 \pm 22,368$ ; II :  $88,55 \pm 20,459$  ;  $p=0,5$ ). Two patients with elevated TSH level in the beginning became normal but the decreased not statistically significant difference ( $p=0,2$ ).

### Conclusion

There is no significant difference to T4 and TSH level after deferasirox treatment for 6<sup>th</sup> months.

**Key words :** thalassemia, hypothyroidism, deferasirox

## ABSTRAK

### Latar Belakang

Iron overload pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor terjadi akibat transfusi berulang. Pengendapan besi terjadi terutama di jantung, hati dan kelenjar endokrin. Prevalensi hipotiroid akibat toksisitas besi pada penderita  $\beta$ -thalassemia berkisar 0-35%. Terapi kelasi besi seperti deferasirox sangat efektif menurunkan kandungan besi. Diharapkan timbunan besi pada kelenjar tiroid juga berkurang, sehingga disfungsi tiroid tidak terjadi.

### Tujuan

Membuktikan bahwa pemberian terapi kelasi per oral pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor dengan kadar ferritin yang tinggi akan menaikkan kadar T4 dan menurunkan kadar TSH serum.

### Metode Penelitian

Penelitian pre dan post tes desain dilakukan antara bulan September 2009-Maret 2010 terhadap penderita  $\beta$ -thalassemia mayor yang mendapat transfusi berulang di bangsal thalassemia anak RS Dr. Kariadi Semarang. Kadar ferritin, T4 dan TSH diperiksa pada awal penelitian dan 6 bulan setelah pemberian deferasirox. Pemeriksaan ferritin, T4 dan TSH menggunakan alat Vidas® dengan metode ELFA.

### Hasil

Dua puluh anak yang memenuhi kriteria diikutsertakan dalam penelitian. Hipotiroidisme ditemukan sekitar 20%. Kadar ferritin setelah 6 bulan lebih rendah dibanding awal penelitian, namun perbedaan tersebut tidak bermakna (I :  $1182,7 \pm 53,64$  dan II :  $1182,3 \pm 48,42$ ;  $p=1,0$ ). Kadar T4 tidak berbeda bermakna setelah 6 bulan pemberian deferasirox (I :  $91,8 \pm 22,37$  dan II :  $88,6 \pm 20,46$  ;  $p=0,5$ ). Dua pasien dengan kadar TSH yang awalnya tinggi menjadi normal, namun penurunan tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik ( $p=0,2$ ).

### Simpulan

Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap kadar ferritin, T4 dan TSH setelah pemberian deferasirox 6 bulan.

**Kata kunci :** Thalassemia, hypothyroidisme, deferasirox

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Thalassemia merupakan suatu kelompok anemia hemolitik kongenital herediter yang diturunkan secara autosomal resesif, di mana terjadi defek pada sintesis rantai polipeptid yang menyusun molekul globin dalam hemoglobin (Hb).<sup>1</sup> Penderita ini banyak didapatkan di India, Asia Selatan, Cina dan Indonesia. Thalassemia merupakan kelainan genetik yang terbanyak di dunia ± 300 juta penduduk dunia sebagai pembawa gen thalassemia dan tidak kurang dari 300.000 orang bayi dengan kelainan thalassemia dilahirkan setiap tahunnya.<sup>2-5</sup>

Prevalensi penyakit thalassemia di Indonesia pada tahun 1997 sekitar 5% yang artinya setiap 100 orang terdapat 5 penderita thalassemia. Tahun 2001 meningkat berkisar 8-10% yang artinya 8 sampai 10 dari 100 orang penduduk mempunyai gen thalassemia. Diperkirakan tahun 2008 akan ditemukan sedikitnya 7020 penderita thalassemia dengan kelahiran penderita sebanyak 540 pertahun.<sup>6</sup> Semarang dengan jumlah penduduk mencapai 1.419.478 dan angka rata-rata kelahiran 37%, diperkirakan akan lahir 29 bayi pembawa gen thalassemia tiap tahunnya.<sup>7</sup>

Berdasarkan rantai yang terganggu, dikenal beberapa jenis thalassemia dan yang penting yaitu thalassemia  $\alpha$  dan  $\beta$ .<sup>3</sup> Di Indonesia yang paling sering ditemukan adalah thalassemia  $\beta$ . Berdasarkan berat ringannya gambaran klinik, thalassemia

diklasifikasikan menjadi : (1) thalassemia mayor yang sangat tergantung pada transfusi; (2) thalassemia minor/karier yang biasanya tanpa gejala; dan (3) thalassemia intermedia.<sup>1</sup>

Diagnosis penyakit ini sangat penting berkaitan dengan tatalaksana dari kelainan ini diantaranya adalah transfusi darah yang terus menerus dengan segala akibatnya. Thalassemia mayor membutuhkan transfusi darah secara rutin disertai pemberian kelator besi yang optimal untuk mempertahankan kualitas hidupnya.<sup>2,8</sup> Penderita harus mendapatkan transfusi darah seumur hidup untuk mengatasi anemia dan mempertahankan kadar Hb 9-10 gr%. Namun, pemberian transfusi berulang ini masih mempunyai dampak yang kurang baik bagi penderita, yaitu terjadinya penimbunan besi yang berlebihan pada berbagai organ tubuh. Dan pada saat besi dalam tubuh berlebihan, peningkatan besi bebas akan memacu timbulnya reactive oxygen spesies (ROS) bebas. Radikal-radikal superoksida ini mengoksidasi lipid membran sel dan protein begitu juga membran organel, yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel dan kematian.<sup>8,9</sup>

Kelebihan besi paling banyak menyebabkan mortalitas dan morbiditas pada penderita thalassemia. Pengendapan besi terjadi di organ-organ penting (terutama jantung, hati dan kelenjar endokrin), menyebabkan kerusakan jaringan, dan pada akhirnya disfungsi serta kegagalan organ. Beberapa pemeriksaan seperti Magnetic Susceptometry dan Magnetic Resonance Imaging (MRI) yang digunakan untuk menilai cadangan besi hepar, dan T2 gradient dianggap dapat menggambarkan cadangan besi tubuh, akan tetapi pemeriksaan tersebut hanya dapat dilakukan pada

pusat-pusat tertentu. Serum ferritin walaupun bukan petanda yang terbaik untuk menggambarkan cadangan besi serum, akan tetapi kadar serum ferritin merupakan petanda yang paling sering digunakan.<sup>8,10,11</sup> Pada penderita thalassemia penimbunan besi dalam tubuh, tidak hanya disebabkan oleh transfusi darah berulang tapi juga akibat bertambahnya absorpsi besi dari makanan karena adanya peningkatan proses eritropoesis yang tidak efektif. Manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengekskresi kelebihan besi, sehingga diperlukan terapi kelasi. Terapi kelasi besi terbukti sangat efektif menurunkan kandungan besi pada penderita thalassemia yang mendapat transfusi.<sup>8,12</sup>

Tujuan kelasi adalah mengurangi toksisitas simpanan besi dalam jaringan, mencegah organ kelebihan besi, dan keuntungan lain adalah memindahkan besi dari membran sel darah merah.<sup>12</sup> Diperkenalkannya kelasi besi yang dapat mengeluarkan kelebihan besi dari dalam tubuh telah mengubah harapan hidup penderita thalassemia.<sup>13</sup> Sampai saat ini sudah ada 3 macam kelasi besi yang ada di pasaran, yaitu (1) Desferoxamin (Desferal, DFO), merupakan terapi standar kelasi besi pilihan pertama untuk penimbunan besi karena transfusi berulang. Secara klinis dapat mengurangi gejala sisa akibat penimbunan besi, termasuk kematian dini. (2) Deferiprone (Perriprox, DFP), terapi kelasi pilihan kedua yang diberikan secara oral untuk terapi penimbunan besi pada penderita thalassemia mayor bila terdapat kontraindikasi terhadap DFO atau tidak adekuat. (3) Deferasirox (Exjade), merupakan oral kelasi besi baru yang diberikan sekali sehari.<sup>14,15</sup> Sebagian besar besi akan diekskresikan lewat feses dan <10% lewat urin, bekerja dengan cara

mengelminasi atau mengurangi ikatan serum non transferin besi. Obat ini segera diabsorpsi dan bersirkulasi selama beberapa jam.<sup>14,15,16</sup> Capellini MD dkk, dalam penelitiannya yang memberikan Deferasirox per oral satu kali sehari pada penderita  $\beta$ -thalassemia mendapatkan penurunan kadar ferritin yang terjadi setelah 12 minggu terapi.<sup>17</sup>

Pengendapan besi pada organ endokrin terutama kelenjar tiroid perlu mendapat perhatian, karena apabila toksisitas besi terjadi pada kelenjar tiroid yang berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan maka pertumbuhan linier anak akan terganggu.<sup>18,19,20</sup> Pada penelitian sebelumnya, prevalensi terjadinya disfungsi organ tiroid yaitu hipotiroidisme akibat toksisitas besi pada penderita  $\beta$ -thalassemia berkisar mulai dari 0-35%.<sup>21-26</sup>

Hipotiroidisme terjadi akibat berkurangnya hormon tiroid (T3 dan T4) yang beredar dalam sirkulasi. Produk utama dari kelenjar tiroid adalah hormon T4, sedangkan T3 hanya sekitar 20% dari kelenjar tiroid langsung. Penentuan keadaan hipotiroid memerlukan pemeriksaan hormon T4, sedangkan untuk pemeriksaan T3 kurang sensitif.

Kadar TSH selain menggambarkan status hipotalamus-hipofisis-tiroid, juga digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. Kenaikan atau penurunan kadar hormon tiroid terutama T4 sedikit saja akan mengakibatkan pelepasan TSH yang berbanding terbalik sekitar 10 kali. Hal ini menggambarkan bahwa TSH merupakan indikator status tiroid yang amat sensitif.<sup>27</sup>

Penelitian terdahulu mengenai efek pemberian kelator besi terhadap organ tiroid pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor sangat sedikit dan umumnya mereka menggunakan desferoksamin sebagai kelator besi. Beberapa peneliti yang telah mencoba meneliti mengenai hal tersebut di atas diantaranya adalah Grundy RG yang memberikan desferoksamin pada 18 penderita Thalassemia mayor di Inggris, berkesimpulan bahwa sekalipun terapi yang ideal sudah diberikan tetapi kerusakan terhadap organ endokrin masih dapat terjadi.<sup>21</sup> Jaruratanasirikul S, dkk dalam sebuah penelitian cross sectional di Thailand berkesimpulan bahwa sangat penting untuk dilakukan pemantauan fungsi tiroid pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor.<sup>21</sup>

Sampai saat ini, sejauh yang peneliti ketahui belum ada penelitian yang meneliti dengan pemberian Deferasirox yang merupakan kelasi besi oral terbaru. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian yang dilakukan ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian Deferasirox terhadap fungsi tiroid yaitu kadar T4 dan TSH pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor.

## **1.2. Permasalahan**

Apakah pemberian Deferasirox per oral pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi akan menaikkan kadar T4 dan menurunkan kadar TSH serum ?



### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membuktikan bahwa pemberian Deferasirox per oral pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi akan menaikkan kadar T4 dan menurunkan kadar TSH serum .

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisis kenaikan kadar T4 pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat Deferasirox per oral.
2. Menganalisis penurunan kadar TSH pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat Deferasirox per oral.
3. Menganalisis hubungan antara kadar ferritin serum dengan kadar T4 dan TSH pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor dengan kadar ferritin yang tinggi.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat untuk pelayanan kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan mengenai sejauh mana efek pengobatan dengan menggunakan kelasi besi oral baru yang dipandang lebih praktis terhadap penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor yang mendapatkan tranfusi darah berulang.

#### **1.4.2. Manfaat untuk pendidikan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan tentang pengaruh Deferasirox per oral terhadap kadar T4 dan TSH pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor yang mendapatkan tranfusi darah berulang.

#### **1.4.3. Manfaat untuk penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi titik tolak untuk penelitian selanjutnya.

#### **1.5. Originalitas Penelitian**

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya telah meneliti hubungan antara disfungsi tiroid dengan pemberian Desferoksamin pada penderita  $\beta$  Thalassemia mayor. Tetapi belum ada yang meneliti dengan pemberian Deferasirox yang merupakan kelasi besi oral terbaru saat ini terhadap fungsi tiroid pada penderita  $\beta$  Thalassemia mayor.

**Tabel 1.** Originalitas penelitian

No.	Peneliti	Judul	Tempat/ Desain	Hasil
1.	Jaruratanasirikul S,dkk. J Med Assoc Thai 2007.	Thyroid Function in $\beta$ -Thalassemic Children Receiving Hypertransfusions with Suboptimal Iron-Chelating Therapy	Thailand/ Cross sectional	Kadar FT4 serum normal pada semua pasien (51 pasien). TSH serum normal pada 42 pasien. Compensated hypothyroidism didapatkan pada 9 (17,6%) pasien. <sup>21</sup>
2.	Grundy RG. Arch Dis Child 1994.	Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassemia major.	Inggris/ Cross sectional	Hipotiroidisme primer ditemukan pada 2 dari 18 pasien. <sup>22</sup>
3.	Agarwal MB. Indian Pediatr 1992.	Thyroid dysfunction in multitransfused iron loaded thalassemia patients.	India/ Cross sectional	Normal T4,T3, TSH (58 pasien: 80,6%); Compensated hypothyroidism (9 pasien:12,5%); decompensated hypothyroidism (5 pasien : 6,9%). <sup>23</sup>
4.	Aydinok Y. J Trop Pediatr 2002.	Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major.	Turki/ Cross sectional	Hipotiroidisme primer didapatkan pada 6 (16%) pasien dari 37 pasien. Perawakan pendek ditemukan 40%, 3 pasien laki-laki dengan pubertas delay,1 pasien dengan amenorrhoea. <sup>24</sup>

No.	Peneliti	Judul	Tempat/ Desain	Hasil
5.	Jain M, dkk. Indian pediatrics 1995.	Assessment of thyroid functions and its role in body growth in thalassemia major.	India/ Cross sectional	Kejadian hipotiroid 32% dari 20 pasien. <sup>25</sup>
6.	Masala A, dkk. Jcem.endojour nals 1984.	Endocrine functioning in multitransfused prepubertal with homozygous beta-thalassemia.	Itali/ Cross sectional	Satu dari 20 pasien menderita hipotiroidisme primer, 6 pasien dengan hipotiroidisme subklinis. <sup>26</sup>

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. $\beta$ -Thalassemia mayor**

##### **2.1.1. Definisi**

$\beta$ -Thalassemia adalah suatu kelainan genetik dengan kegagalan sintesis globin  $\beta$  ( $\beta^0$ ) atau penurunan sintesis globin  $\beta$  ( $\beta^+$ ) dalam rangka produksi hemoglobin, disertai dengan perubahan indeks dan morfologi eritrosit dimulai dari sel induknya.<sup>1,28</sup> Penyakit ini merupakan salah satu penyakit diturunkan yang paling sering dijumpai. Kurang lebih 3% dari penduduk dunia mempunyai gen thalassemia dimana angka kejadian tertinggi sampai dengan 40% kasus adalah di Asia.<sup>29</sup>

##### **2.1.2. Klasifikasi**

Secara klinis dibedakan thalassemia mayor dan minor. Thalassemia mayor menimbulkan gejala klinis yang jelas sedangkan thalassemia minor tidak menunjukkan gejala klinis ataupun dengan gejala anemia yang ringan tetapi dapat menurunkan pada anak mereka. Bentuk homozigot tampak dengan gejala klinis thalassemia mayor, sedangkan bentuk heterozigot terlihat dengan gejala klinis thalassemia minor. Hanya bentuk homozigot yang menimbulkan masalah klinik.<sup>28,30</sup>

Kelainan ini diwariskan secara autosomal resesif, diturunkan dari orang tua kepada anak mereka menurut hukum Mendel.<sup>30</sup>

### 2.1.3. Manifestasi Klinis $\beta$ -Thalassemia mayor

Klinis thalassemia bermacam-macam karena penyakit ini disebabkan oleh berbagai kelainan genetik yang mengganggu sintesis rantai globin.<sup>1,8,31,32</sup> Adanya gangguan sintesis tersebut menyebabkan presipitasi rantai globin berlebihan sehingga terjadi eritropoesis yang tidak efektif dan hemolisis. Berkurangnya sintesis rantai globin mengakibatkan peningkatan heme yang berlebihan yang akan mengakibatkan pembentukan hemoglobin di dalam eritrosit berkurang sehingga terjadi hipokromia.<sup>1,28</sup>

Thalassemia mayor adalah jenis thalassemia  $\beta^0$ , dimana kadar HbF antara 75-98% dan HbA<sub>2</sub> 2%. Umur 3-4 bulan penderita tidak dapat memproduksi hemoglobin dewasa ( $\alpha_2\beta_2$ ) dengan sempurna. Peralihan hemoglobin fetal menjadi hemoglobin dewasa tidak terjadi sehingga mengakibatkan anemia. Kegagalan memproduksi rantai  $\beta$  menyebabkan hiperplasia sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah. Ketidakstabilan hemoglobin menyebabkan sel darah merah hancur dan umur sel darah merah hanya beberapa hari saja, sehingga terlukis dalam klinik sebagai anemia hemolitik yang merupakan ciri khas penderita thalassemia.<sup>1,28, 30,33,34,35</sup>

Anemia adalah menurunnya kadar hemoglobin, persentase hematokrit dan jumlah eritrosit dalam darah berdasarkan umur dan jenis kelamin.<sup>36</sup> Terjadinya anemia pada penderita thalassemia  $\beta$  disebabkan tiga hal, yaitu :<sup>1,31,35</sup>

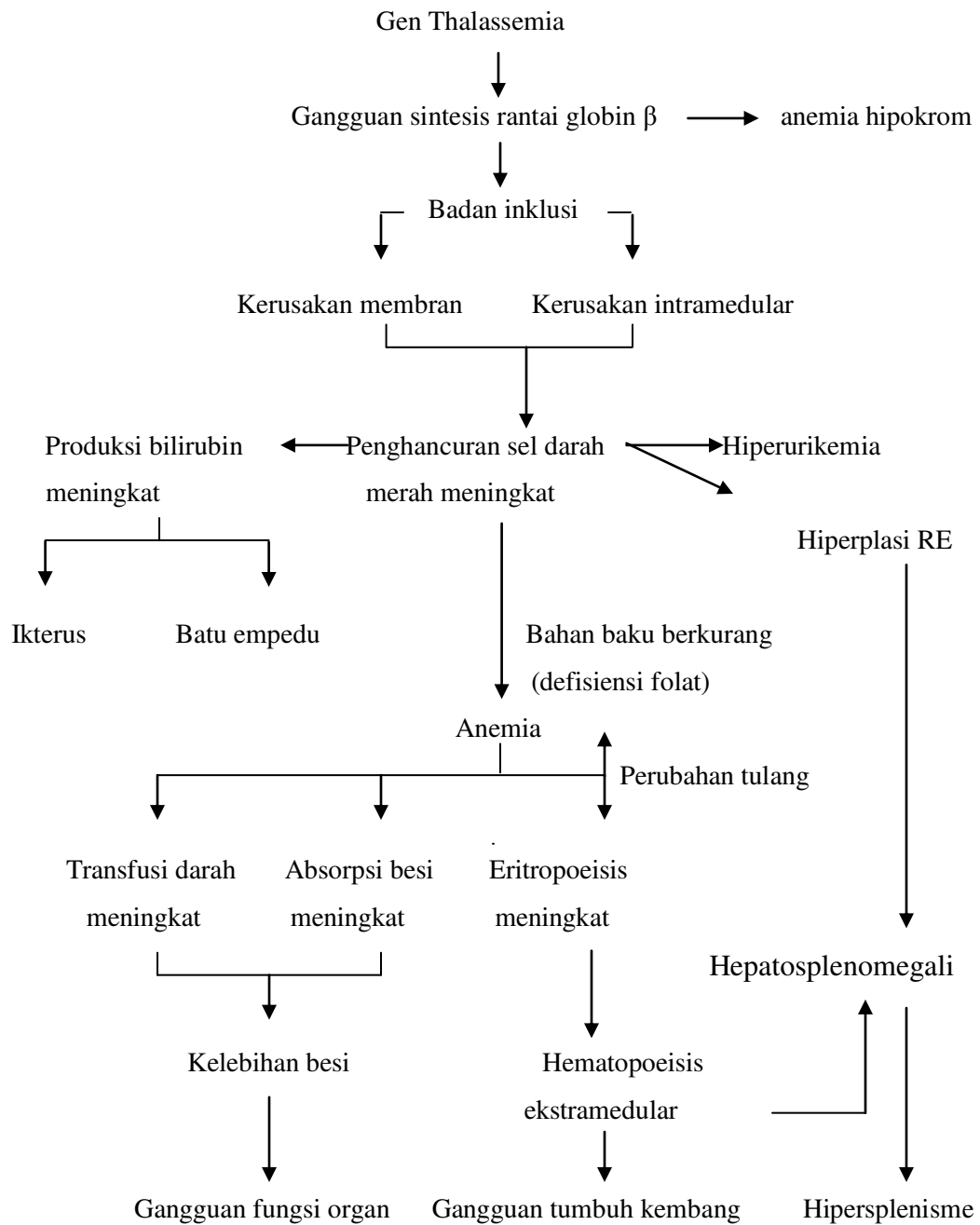
Pertama, adanya eritropoesis tidak efektif intramedular yakni destruksi prekursor eritrosit sehingga produksi eritrosit berkurang dan hanya sedikit eritrosit yang sampai ke perifer. Kedua, hemolisis yang berlebihan pada sistem retikuloendotelial

disebabkan destruksi eritrosit matang yang berisi badan inklusi. Ketiga, eritrosit mikrositik hipokrom akibat sintesis hemoglobin yang berkurang. Anemia berat terjadi karena hanya sejumlah kecil eritrosit endogen yang dapat mencapai darah perifer. Selain itu eritrosit penderita banyak mengandung HbF yang tidak sensitif terhadap peningkatan 2,3 disphospoglycerate (DPG), sehingga pelepasan oksigen tidak efisien seperti hemoglobin normal dalam respons terhadap anemia, akibatnya terjadi hipoksia. Respon utama terhadap hipoksia adalah terjadi peningkatan eritropoetin yang mengakibatkan ekspansi eritropoesis ekstramedular, sehingga terjadi deformitas tulang. Adanya gangguan pertumbuhan tulang menyebabkan perubahan muka dengan maloklusi mandibular, prominen malar eminen, depresi hidung, pembesaran maksila dengan protusi bibir dan penonjolan gigi atas. Pada foto kepala tampak hair on end appearance. Splenomegali dan hepatomegali disebabkan karena aktifitas sistem eritropoetik ekstramedular dan penimbunan besi dalam jaringan tersebut. Splenomegali terjadi akibat fungsi limpa yang berlebihan (work hypertrophy) karena destruksi eritrosit yang mengandung badan inklusi. Splenomegali menyebabkan pooling sel darah merah bertambah yang mengakibatkan sitopenia relatif karena sel darah merah yang bersirkulasi berkurang.

Akibat dari adanya splenomegali dan hepatomegali pada penderita Thalassemia, penentuan status gizi tidak dapat dilakukan dengan perhitungan Antropometri maupun BMI, akan tetapi dengan menggunakan MAMC (Mid upper Arm Muscle Circumference).<sup>37</sup>

Akumulasi besi pada jaringan parenkim hati mulai terjadi setelah dua tahun mendapat transfusi.<sup>14</sup> Pada suatu penelitian yang dilaporkan pada tahun 1998, didapatkan gangguan faal hati yang terjadi pada transfusi ke-20 hingga 30, dengan jumlah total darah transfusi 2.500-3.750 ml pada umur penderita 2-9 tahun.<sup>31</sup> Adanya penimbunan besi pada hati ini dapat bermanifestasi sebagai sirosis hati karena fibrosis, kulit menjadi lebih gelap, dan gangguan jantung berupa gagal jantung. Kerusakan pankreas dapat terjadi pada dekade kedua kehidupan berupa diabetes melitus. Kelainan endokrin lain juga dapat terjadi seperti hipotiroidism, hipoparatiroidism, hipopituitarism, dan defisiensi hormon pertumbuhan. Kematian dapat terjadi pada dekade kedua kehidupan akibat tidak diberikannya kelator besi yang adekuat.<sup>31</sup>





**Gambar 1.** Patogenesis dan gambaran klinik  $\beta$  thalassemia mayor.  
 Sumber: Fucharoen S.<sup>6</sup>

#### **2.1.4. Transfusi berulang pada $\beta$ -Thalassemia mayor**

Bila anemia tidak dikoreksi maka penderita dapat meninggal karena gagal jantung ataupun infeksi.<sup>1,36</sup> Morbiditas dan mortalitas penderita thalassemia karena anemia dapat diperbaiki dengan pemberian transfusi berulang.<sup>36</sup>

Transfusi berulang adalah transfusi whole blood (PRC) yang diberikan berulang kali dalam jangka waktu yang lama (bulan / tahun).<sup>36</sup>

Terapi transfusi berulang pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor bertujuan untuk mencegah anemia dan mempertahankan kadar hemoglobin sekurangnya 9-10 gr/dl sehingga dapat memperbaiki perkembangan dan pertumbuhan aktivitas fisik yang normal, aktivitas sumsum tulang yang adekuat, juga menurunkan hepatosplenomegali akibat hematopoeisis ekstramedular serta deformitas tulang.<sup>38</sup>

Pemberian transfusi harus memperhatikan hal-hal sebagai berikut :

a. Saat transfusi diberikan.

Sebaiknya pemberian sel darah merah (transfusi) dimulai bila kadar hemoglobin penderita telah turun mencapai 7 gr/dl dan dipertahankan pada kadar normalnya sekitar 14 gr/dl (high transfusion scheme). Ada pula kelompok sarjana yang baru memberikan transfusi darah pada kadar hemoglobin 6 gr/dl dengan mempertahankan kadar hemoglobin sekitar 10 gr/dl (low transfusion scheme).<sup>38</sup>

b. Jumlah darah yang diberikan.

Jumlah darah yang diberikan tergantung pada kadar hemoglobin pada saat akan ditransfusi dan skema yang akan dipergunakan. Umumnya kadar

hemoglobin penderita turun sekitar 1 gr/dl tiap minggu atau 4 gr/dl tiap 4 minggu. Untuk menaikkan kadar hemoglobin sebesar 1 gr/dl diperlukan 3 ml packed red cells atau 5 ml darah donor tiap kg berat badan. Jadi untuk menaikkan kadar hemoglobin sebesar 4 gr/dl akan diperlukan 12 ml packed red cells atau 20 ml darah donor tiap kg berat badan.<sup>38</sup>

### **2.1.5. Komplikasi Transfusi Berulang**

Penderita thalassemia yang memperoleh transfusi berulang berisiko untuk mendapatkan:<sup>36</sup>

- a. Penularan infeksi melalui darah, seperti hepatitis, HIV.
- b. Isoimmunization
- c. Iron overload

### **2.1.6. Penimbunan besi pada $\beta$ Thalassemia mayor**

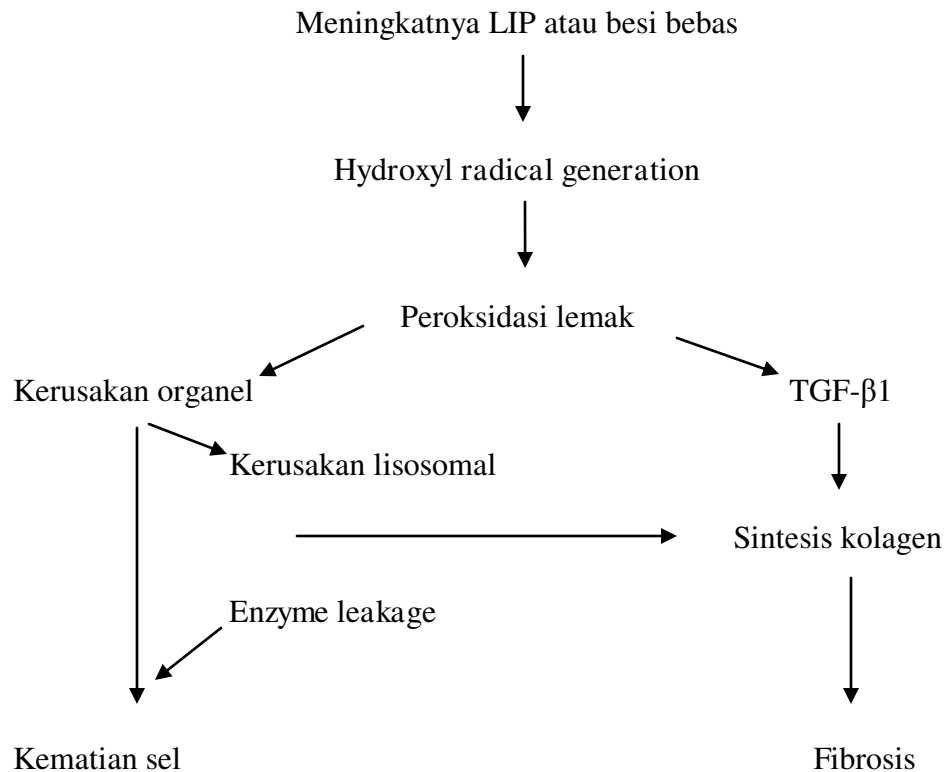
Meskipun telah banyak dilakukan usaha dan penelitian dalam mengatasi penyakit thalassemia, tetapi sampai sekarang belum dapat ditemukan obat yang dapat menyembuhkan penyakit yang berdasarkan kelainan genetik ini. Hingga saat ini transfusi darah masih merupakan pengobatan utama untuk menanggulangi anemia pada thalassemia. Pemberian transfusi berulang menyebabkan penderita thalassemia  $\beta$  mayor mempunyai umur harapan hidup yang lebih panjang.<sup>8,11,33</sup> Kenyataannya pemberian transfusi berulang masih mempunyai dampak yang kurang baik bagi penderita thalassemia, yaitu terjadinya penimbunan besi yang berlebihan (iron overload) dan kemampuan tubuh untuk mengeluarkan besi terbatas. Zat besi dikeluarkan dari tubuh dalam jumlah yang relatif sangat rendah, melalui kemih (0,1 mg/hari), tinja (0,3-0,5 mg/kg), keringat (0,5-1,0 mg/hari) dan deskuamasi kulit. Iron overload atau penimbunan besi dalam jaringan tubuh atau organ tubuh disebut dengan hemosiderosis. Penimbunan besi yang berlebihan ini dapat menimbulkan kerusakan jaringan atau organ tubuh yang disebut dengan hemochromatosis.<sup>35,39</sup>

Toksisitas besi terjadi bila cadangan besi total lebih dari 4 gram atau bila kadar ferritin serum lebih dari 1000  $\mu\text{g/L}$  dan saturasi transferin lebih dari atau sama dengan 55% dan atau telah mendapatkan transfusi darah berulang lebih dari 100 ml atau 10-20 kali transfusi.

Tes yang paling sering digunakan untuk mengetahui kelebihan besi darah adalah konsentrasi ferritin serum atau plasma. Kadar ferritin serum pada penderita thalassemia yang meningkat mencerminkan jumlah cadangan besi pada penderita

tersebut. Kadar ferritin meningkat atau menurun sesuai dengan peningkatan atau penurunan cadangan besi. Kadar ferritin yang tinggi dan menetap menunjukkan timbunan besi yang tinggi (kadar ferritin serum  $>1000 \mu\text{g/L}$ ).<sup>10</sup> Kadar ferritin serum penderita thalassemia dapat mencerminkan jumlah kadar cadangan besi penderita jika tidak disertai dengan infeksi akut atau hepatitis. Oleh karena pada keadaan - keadaan tersebut kadar ferritin serum meningkat tanpa disertai peningkatan jumlah cadangan besi tubuh. Hal ini terjadi karena sel hati yang rusak banyak mengeluarkan ferritin ke dalam plasma.

Penimbunan besi dalam tubuh penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor tidak hanya disebabkan oleh transfusi darah berulang tetapi juga akibat bertambahnya absorpsi besi dari makanan karena adanya peningkatan proses eritropoeisis yang tidak efektif.<sup>23,35,38</sup> Adanya kelebihan besi pada penderita thalassemia, artinya bahwa iron-binding protein (transferin dan ferritin) jenuh, dan non-transferin-bound iron (NTBI) meningkat. Toksisitas besi dapat disebabkan oleh simpanan besi yang labil seperti NTBI dan simpanan besi yang tidak terikat protein dalam jaringan yang dikenal dengan labile iron pool (LIP). Besi dalam LIP dan NTBI akan dipengaruhi oleh reaksi transfer elektron dan selanjutnya memproduksi radikal hidroksil bebas yang akan menyebabkan kerusakan oksidatif pada lemak, protein jaringan dan molekul DNA. Kerusakan oksidatif yang terjadi akan menyebabkan peroksidasi lemak dan selanjutnya merusak enzim pada lisosom dan menyebabkan kematian sel. Efek lainnya adalah meningkatkan produksi growth factor  $\beta_1$  yang akan meningkatkan sintesis kolagen dan fibrosis.<sup>39-42</sup>



**Gambar 2.** Pengaruh toksisitas besi pada iron overload  
 Sumber: Porter JB.<sup>43</sup>

Kelebihan besi paling banyak menyebabkan mortalitas dan morbiditas pada thalassemia. Pengendapan besi terjadi di organ-organ penting (terutama jantung, hati, dan kelenjar endokrin), menyebabkan kerusakan jaringan dan pada akhirnya terjadi disfungsi serta kegagalan organ.<sup>38</sup>

Manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengekskresi kelebihan besi, sehingga diperlukan suatu terapi kelasi. Kelasi besi adalah suatu chelating agent yang dapat mengikat zat besi yang berlebih dalam tubuh, agar dapat dikeluarkan dari tubuh. Terapi sebaiknya dimulai sesegera mungkin saat timbunan besi cukup untuk

dapat menimbulkan kerusakan jaringan, yaitu setelah pemberian 10-20 kali transfusi atau kadar ferritin meningkat diatas 1000  $\mu\text{g/L}$ .<sup>34,35</sup>

## **2.2. Deferasirox**

Terapi kelasi besi oral terbaru yang dipasarkan di Indonesia adalah Deferasirox. Dikenal dengan nama dagang Exjade<sup>®</sup>. Tablet Exjade<sup>®</sup> mengandung 125 mg, 250 mg, atau 500 mg Deferasirox. Deferasirox mengandung bahan inaktif seperti lactose monohydrate, crospovidon, povidone (K30), sodium lauryl sulphate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, dan magnesium stearate. Deferasirox adalah pengikat besi aktif yang diminum secara oral yang terdiri atas lebih dari 700 komponen. Komponen ICL670 ( yang kemudian disebut Deferasirox atau Exjade ) merupakan hasil penggabungan antara program pengembangan kimia modern dengan teknik pengembangan kimia tradisional.<sup>15,16,44</sup>

Deferasirox memiliki afinitas dan spesifisitas yang sangat tinggi terhadap  $\text{Fe}^{3+}$ . Potensial dan kemampuan spesifik Deferasirox untuk memobilisasi jaringan besi dan untuk meningkatkan ekskresinya telah ditunjukkan dalam beberapa studi terhadap hewan. Pemberian dosis tunggal dan ganda besi pada tikus dan marmut percobaan meningkatkan ekskresi besi terutama pada feses. Pemberian Deferasirox dalam waktu lama, yaitu pada tikus selama 12 minggu dan marmut selama 39 minggu menunjukkan penurunan signifikan kadar besi dalam hati. Hal ini menunjukkan bahwa tempat penyimpanan utama besi di dalam tubuh adalah merupakan organ target dari Deferasirox.<sup>15,16</sup>

Pemberian oral Deferasirox akan diabsorpsi secara cepat dengan median  $t_{max}$  sebesar 1-2 jam setelah pemberian pada keadaan seimbang dan waktu paruh eliminasi rata-rata sebesar 8-16 jam. Waktu paruh eliminasi rata-rata yang panjang ini menunjukkan bahwa exjade bertahan di plasma lebih lama dengan dosis satu kali sehari, memberikan efek pengikatan yang tidak terputus. Komplek Exjade-besi,  $Fe-[Exjade]^2$ , terdapat pada kadar terukur di dalam darah selama interval 24 jam pemberian. Sebaliknya, kadar plasma dari Desferoxamine menurun secara terukur segera setelah pemberian dihentikan, membatasi efektifitas dari pengikatan selama pemberian. Deferasirox menjadi kelator besi pertama yang memberikan perlindungan 24 jam dengan dosis satu kali pemberian secara oral.<sup>15</sup>

Komponen Deferasirox yang bersifat lipofilik dan memiliki berat molekul relatif kecil dibandingkan dengan Desferoxamine adalah sesuai dengan kemampuannya untuk memasuki sel-sel dan membuang besi. Bersamaan dengan keberadaannya yang cukup lama dalam plasma dengan, komponen-komponennya memiliki potensial untuk :<sup>15</sup>

- a. Memaksimalkan efek kelasi terhadap besi simpanan dengan kadar relatif kecil, yang mudah dijangkau, dan juga memaksimalkan klirens dari simpanan besi.
- b. Meminimalisir penyimpanan besi yang tidak terkontrol.

Satu dosis Deferasirox oral lebih poten 5 kali dibanding satu dosis non-continuous subcutan dari Desferoxamin dan 10 kali lebih poten dibanding satu dosis oral Deferiprone. Obat ini segera diabsorpsi dan bersirkulasi selama beberapa jam. Dosis antara 10-40 mg/kgBB/hari. Dosis anjuran untuk memulai terapi Deferasirox



adalah 20 mg/kgBB/hari. Bila perlu dosis Deferasirox disesuaikan setiap 3 bulan berdasarkan perubahan dari level ferritin serum. Penyesuaian dosis dilakukan secara bertahap dimulai dari 5-10 mg/kgBB tergantung dari respon penderita dan tercapainya tujuan terapi (didapatkan ferritin yang stabil atau penurunan ferritin). Pada penderita yang tidak terkontrol adekuat pada pemakaian dosis 30 mg/kgBB (misal pada ferritin serum yang menetap diatas 2500 µg/L dan tidak menunjukkan penurunan) dosis obat dapat dinaikkan sampai 40 mg/kgBB. Pemberian dosis diatas 40 mg/kgBB tidak direkomendasikan karena belum ada pengalaman dan penelitian tentang ini. Dosis obat dapat diturunkan bertahap 5-10 mg/kgBB bila ferritin serum telah mencapai 500-1000 µg/L. Jika ferritin serum <500 µg/L pemberian obat dapat dihentikan. Obat ini memiliki potensiasi lebih tinggi dari kelasi besi yang lain.<sup>15,44</sup>

Deferasirox diindikasikan untuk pengobatan penimbunan besi menahun akibat transfusi darah berulang. Umumnya diberikan pada orang dewasa dan anak usia  $\geq 2$  tahun. Kontraindikasinya adalah terdapat hipersensitivitas terhadap Deferasirox atau komponen lain dari Exjade<sup>®</sup>.<sup>15,44</sup>

Deferasirox harus diberikan dalam bentuk terdispersi dalam air atau jus jeruk, setidaknya 30 menit sebelum makan, diutamakan dalam waktu yang sama setiap harinya. Setelah menelan suspensi, residu harus diresuspensikan dalam volume kecil larutan dan diaduk. Tablet tidak boleh dikunyah atau ditelan seluruhnya. Metode pemberian ini cocok diberlakukan pada semua pasien, terutama pada pasien anak.<sup>15</sup>

Studi toksikologi preklinik yang komprehensif telah menunjukkan bahwa Deferasirox secara umum ditoleransi dengan baik. Di satu sisi, Deferasirox memiliki

bioavailabilitas oral yang disukai, dimana kompleks Fe-[Exjade]<sup>2</sup> tidak diserap di usus. Hal ini penting karena ini berarti bahwa Exjade tidak meningkatkan uptake dari asupan besi dengan melewati jalur fisiologis penyerapan besi. Evaluasi klinis terbaru menunjukkan bahwa kadar Exjade yang rendah akan bertahan dengan penggunaan yang lama dan tidak terjadi akumulasi dari Exjade atau Fe-[Exjade]<sup>2</sup>. Mayoritas Deferasirox (99%) terikat pada protein plasma. Deferasirox dimetabolisme oleh glukoronidasi, yang berlanjut dengan ekskresi bilier. Deferasirox yang di ekskresi dengan glukoronidasi melewati dekonjugasi di usus, dilanjutkan reabsorpsi dalam sirkulasi enterohepatik. Tidak ada bukti induksi atau inhibisi dari enzim metabolik, dan tidak tampak toksisitas dari tiap metabolit Deferasirox. Deferasirox, pengikat besinya, dan metabolitnya diekskresi di feses.<sup>15,16,45</sup>

**Tabel 2.** Perbandingan farmakologi Desferoxamin, Deferiprone dan Deferasirox

Nama Obat	Desferoxamin	Deferiprone	Deferasirox
Dosis (mg/kgBB/hr)	25-60	75	20-30
Rute pemberian	S.c ; i.v	Oral	Oral
Waktu paruh	(dalam 8-12 jam ; 5 hari/minggu) 20-30 menit	3 kali/hari 3-4 jam	1 kali/hari 12-16 jam
Ekskresi	Urin, feses	Urin	Feses
Efek samping	Reaksi gangguan lokal, gangguan optalmologis, auditoris (hearing loss), gangguan pertumbuhan, alergi	Gangguan GIT, agranulositosis, netropenia, athralgia	Gangguan GIT, rash, peningkatan kreatinin ringan, gangguan optalmologis, gangguan auditoris

Sumber : Nick HP<sup>16</sup>

### 2.3. Hormon T4 dan TSH

T<sub>4</sub> (thyroxine) adalah salah satu hormone yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid. T<sub>4</sub> merupakan suatu pro hormone yang di jaringan tubuh sebagian akan diubah menjadi T<sub>3</sub> (triiodothyronine) dan terikat pada nuklei dan mitokondria yang akhirnya menghasilkan ATP sebagai bahan yang kaya energi. Normalnya kelenjar tiroid memproduksi T<sub>4</sub> sekitar 80% dan 20% T<sub>3</sub>.<sup>27</sup>

Waktu paruh T<sub>4</sub> di plasma ialah 6 hari sedangkan T<sub>3</sub> 24-30 jam. Sebagian T<sub>4</sub> endogen (5-17%) mengalami konversi lewat proses monodeyodinasi menjadi T<sub>3</sub>. Jaringan yang mempunyai kapasitas mengadakan perubahan (konversi) ini ialah jaringan hati, ginjal, jantung dan hipofisis. Karena hormon aktif ialah T<sub>3</sub> bukan T<sub>4</sub> maka harus terjadi dulu konversi menjadi T<sub>3</sub> dahulu supaya mampu berfungsi dengan baik.

Keadaan dimana konversi T<sub>4</sub> atau T<sub>3</sub> berkurang terjadi pada : kehidupan fetal, restriksi kalori, penyakit hati, penyakit sistemik berat, defisiensi selenium dan pengaruh berbagai obat (propiltiourasil, glukokortikoid, propranolol, amiodarone, beberapa bahan kontras seperti iopanoic acid, yodate sodium).<sup>46,47,48</sup>

Fungsi utama hormon T<sub>4</sub> adalah sebagai katalisator untuk reaksi oksidatif dalam sel jaringan tubuh. Dengan demikian hormon tiroid juga mempengaruhi peningkatan produksi panas dan konsumsi oksigen sehingga meningkatkan pembentukan energi.<sup>41,42</sup>

Hormon T<sub>4</sub> dikontrol oleh pituitary gland yang merupakan suatu kelenjar berukuran kecil seperti kacang di dasar otak. Ketika kadar T<sub>4</sub> turun rendah sekali,

pituitary gland memproduksi TSH (Thyroid Stimulatory Hormone) yang akan menstimulasi kelenjar tiroid untuk memproduksi lebih banyak hormon. Apabila kadar hormon T<sub>4</sub> sudah meningkat banyak, maka pituitary gland akan merespon dan menurunkan produksi TSH.<sup>46,47,48</sup>

Pituitary gland sendiri diatur oleh kelenjar lain yang dikenal dengan hypothalamus. Hypothalamus adalah bagian dari otak dan memproduksi TRH (TSH Releasing Hormone) yang memberitahu pituitary gland untuk menstimulasi kelenjar tiroid dengan melepas TSH.<sup>46</sup>

TSH disintesis oleh sel tiotrop hipofisis anterior. TSH dipengaruhi produksinya oleh hormon tiroid (umpan balik negatif), hormon steroid (glukokortikoid, estrogen dan testosterone), TRH, cAMP, dopamine.<sup>46,47</sup>

#### **2.4. Hubungan antara disfungsi tiroid dan $\beta$ -thalassemia mayor**

Salah satu efek samping klinis penimbunan besi dalam jaringan pada penderita  $\beta$ -thalassemia adalah perubahan pada sistem endokrin diantaranya adalah disfungsi tiroid. Berdasarkan penelitian-penelitian terdahulu, diketahui bahwa hipotiroidisme adalah kelainan tiroid yang dijumpai pada penderita  $\beta$ -thalassemia dengan prevalensi 0-35%.<sup>21</sup>

Hipotiroidisme mengandung arti penurunan semua fungsi faal tubuh sebagai akibat kurangnya hormon tiroid yang beredar dalam sirkulasi.<sup>49,50,51</sup> Hipotiroidisme disebabkan oleh kelainan pada poros hipotalamus-hipofisis-tiroid. Penyebab paling sering adalah kelainan atau penyakit pada tiroid (hipotiroidisme primer) disamping

kelainan hipofisis (hipotiroidisme sekunder) atau hipotalamus (hipotiroidisme tersier). Secara klinis sulit dibedakan antara hipotiroidisme sekunder dengan tersier, oleh karena itu kelainan di tingkat hipofisis dan atau hipotalamus disebut sebagai hipotiroidisme sentral.<sup>49,50</sup>

Hipotiroidisme dapat juga diklasifikasikan sebagai thyroprivic (atrofi kelenjar tiroid), trophoprivic (kurang stimulasi intrinsik karena fungsi hipofisis atau hipotalamus berkurang sedangkan tiroid normal), dan goitrous (ada goitrogenesis kompensatoir sebagai akibat defek biosintesis hormon).<sup>51</sup> Secara klinis hipotiroidisme dapat dibedakan menjadi 3 kelompok yaitu clinical (overt) hypothyroidism bila secara klinis jelas dan biokimiawi terdapat kelainan, T<sub>4</sub> & T<sub>3</sub> rendah sedangkan TSH meningkat; subclinical hypothyroidism bila secara klinis tidak ada gejala atau ada gejala biokimiawi jelas ditandai dengan TSH meningkat tetapi T<sub>4</sub> & T<sub>3</sub> normal; dan hipotiroidisme ringan (mild) klinis minimal, T<sub>4</sub> rendah dan T<sub>3</sub> normal.<sup>47,48,49</sup>

**Tabel 3.** Tingkat (Gradasi) Hipotiroidisme

<b>Tingkat</b>	<b>Keluhan &amp; Gejala</b>	<b>T<sub>4</sub> Serum</b>	<b>T<sub>3</sub> Serum</b>	<b>Respon TSH serum terhadap TRH</b>
Nyata (overt)	Jelas	Rendah	Biasanya rendah	Tinggi
Ringan (mild)	Minimal	Rendah	Normal	Tinggi
Subklinis	Tidak ada /sedikit	Normal	Normal	Meningkat

Sumber : Djokomoeljanto R<sup>48</sup>

Evaluasi klinis pasien dengan kecurigaan adanya hipotiroidisme diawali dengan mengumpulkan fakta konklusif adanya defisiensi hormon tiroid. Pemeriksaan

dilakukan melalui penilaian klinis dan biokimiawi. Bila fakta konklusif terdapat hipotiroidisme, maka perlu ditentukan kelainan/penyakit yang menyebabkan keadaan hipotiroidisme tersebut. Menurut The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) rentang normal kadar TSH serum adalah 0,25-5,00 mIU/L. Beberapa peneliti mengusulkan batas atas normal 2,5 mIU/L.<sup>48</sup>

**Tabel 4.** Nilai Normal T<sub>4</sub> Berdasarkan Umur

Umur	Rentang (µg/dL)	Rata-rata (µg/dL)
1-3 hari	8,2-19,9	14,6
1 minggu	6,0-15,9	12,0
1-12 bulan	6,1-14,9	9,8
1-3 tahun	6,8-13,5	9,3
3-10 tahun	5,5-12,8	8,6
11-18 tahun	4,9-13	8,0
Dewasa	4,2-13,0	8,0

Sumber : Rossi WC<sup>48</sup>

Hipotiroidisme yang terjadi pada thalassemia dapat berupa hipotiroidisme primer maupun hipotiroidisme sekunder. Namun yang paling sering adalah hipotiroidisme primer. Teori terjadinya hipotiroidisme primer pada penderita thalassemia mayor dihubungkan dengan penimbunan besi pada jaringan kelenjar tiroid akibat transfusi darah berulang yang kemungkinan akan merusak folikel epitelium kelenjar tiroid yang dapat menyebabkan pelepasan antigen tiroid diikuti dengan inflamasi kelenjar tiroid, fibrosis dan akhirnya terjadi hipotiroidisme.<sup>50</sup>

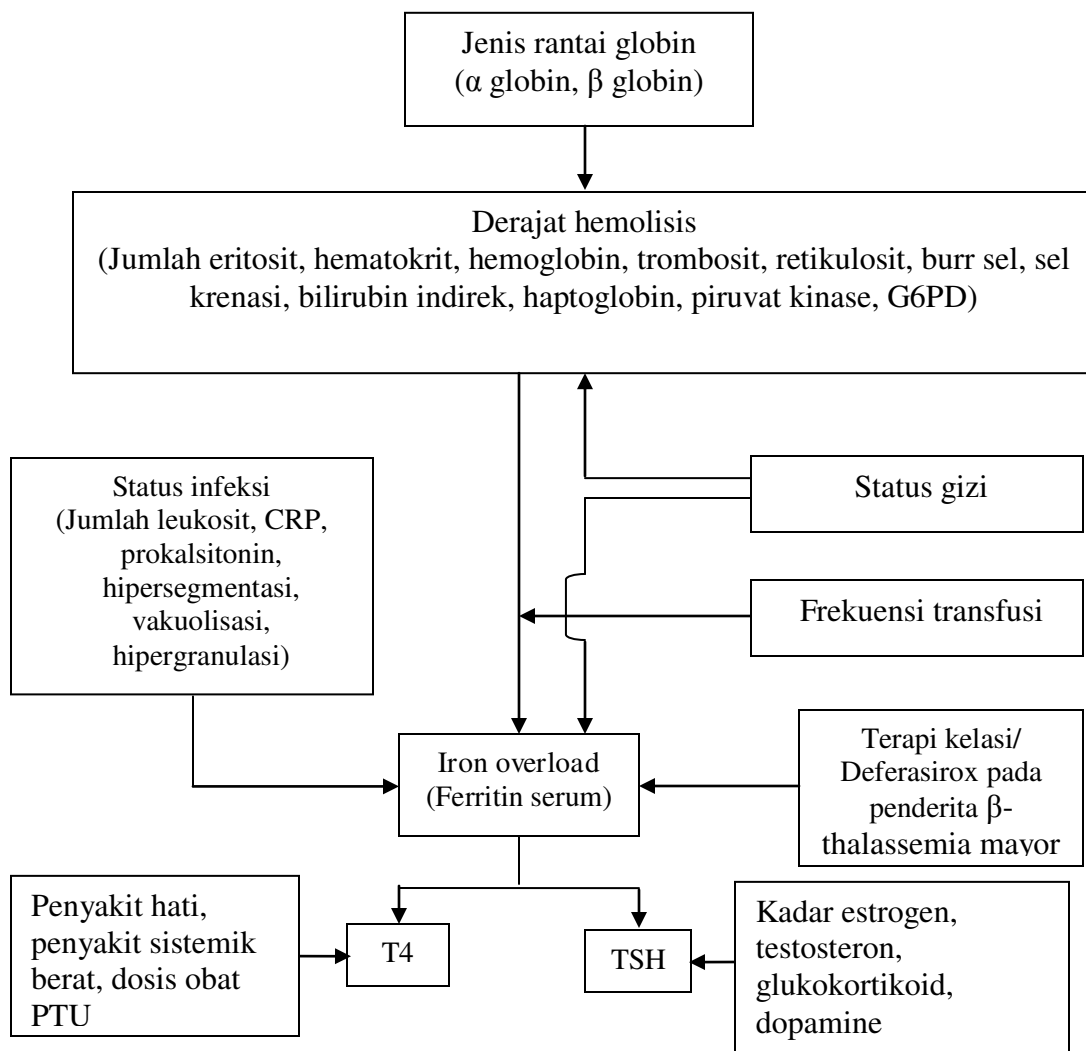
Hemokromatosis juga dapat menyebabkan hipotiroidisme sentral. Pada hemokromatosis, penimbunan zat warna besi pada sitoplasma sel hipofisis anterior

dapat memudahkan hipofisis anterior menjadi fibrosis, hal ini dapat terjadi pada pasien thalassemia yang diobati dengan transfusi darah berulang.<sup>51</sup>

## BAB 3

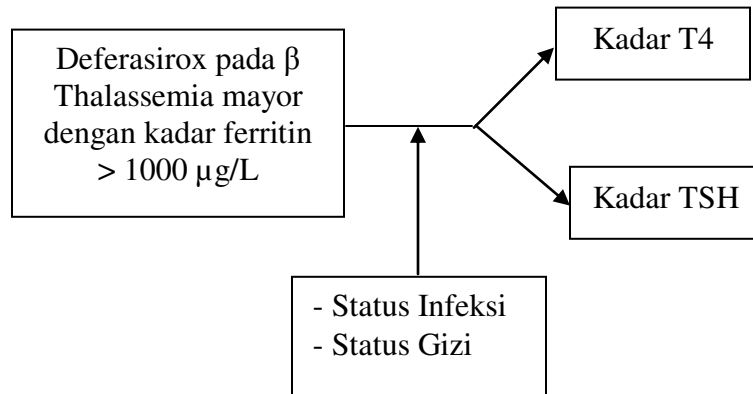
### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka Teori





### 3.2. Kerangka Konsep



### 3.3. Hipotesis

#### 3.3.1. Hipotesis mayor

Pemberian Deferasirox per oral pada penderita β Thalassemia mayor dengan kadar ferritin yang tinggi akan menaikkan kadar T4 dan menurunkan kadar TSH.

#### 3.3.2. Hipotesis minor

1. Ada perubahan kadar T4 pada penderita β-Thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat Deferasirox per oral.
2. Ada perubahan kadar TSH pada penderita β-Thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat Deferasirox per oral.
3. Ada hubungan antara kadar ferritin serum dengan kadar T4 dan TSH pada penderita β-Thalassemia mayor dengan kadar ferritin yang tinggi.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. Ruang lingkup penelitian**

Ilmu Kesehatan Anak khususnya bidang endokrinologi dan hematologi.

#### **4.2. Waktu dan tempat penelitian**

Penelitian ini telah dilakukan pada periode September 2009 hingga Maret 2010.

Penelitian dilakukan di bangsal thalassemia C1L1 bagian anak RS Dr.Kariadi Semarang.

Pemeriksaan darah rutin, ferritin, T4 dan TSH, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT dikerjakan di laboratorium RS Dr. Kariadi Semarang.

#### **4.3. Desain penelitian**

Penelitian ini merupakan uji klinis, non random, one group, pre and post test design.

#### **4.4. Populasi dan sampel penelitian**

##### **4.4.1. Populasi target**

Populasi target adalah penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor yang mendapat transfusi berulang.

#### **4.4.2. Populasi terjangkau**

Populasi terjangkau adalah penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor yang mendapat transfusi berulang di bangsal thalassemia C1L1 bagian anak RS Dr.Kariadi Semarang.

#### **4.4.3. Sampel penelitian**

Sampel penelitian adalah penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor yang dirawat di bangsal thalassemia C1L1 bagian anak RS Dr.Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

##### **a. Kriteria Inklusi**

- Penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor yang mendapat transfusi berulang (10-20 kali transfusi)
- Umur 6 tahun-14 tahun
- Kadar ferritin serum  $> 1000 \mu\text{g/L}$

##### **b. Kriteria Eksklusi**

- Ada reaksi alergi dan efek samping terhadap Deferasirox.
- Penderita yang sebelumnya menderita gangguan fungsi tiroid atau mengkonsumsi obat-obatan yang mempengaruhi tiroid.
- Pada pemeriksaan fisik didapatkan infeksi
- Penderita gizi buruk

#### 4.4.4. Besar Sampel

##### 4.4.4.1. Penghitungan besar sampel untuk perbedaan kadar T4 serum sebelum dan sesudah pemberian Deferasirox.

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis untuk rerata populasi tunggal. Nilai  $Z\alpha=1,96$  ( $\alpha=0,05$ ),  $Z\beta=0,842$  ( $\beta=0,2$ ; power penelitian 80%). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya diketahui bahwa rerata kadar T4 (FT4) serum anak dengan  $\beta$ -thalassemia mayor adalah 1,52 ng/dL, sedangkan pada anak penderita  $\beta$ -thalassemia mayor tanpa kelainan endokrin adalah 0,72 (Sd=1,02) ng/dL.<sup>21</sup>

Rumus penghitungan besar sampel adalah sebagai berikut:

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)\delta}{\bar{X}_1 - \bar{X}_0} \right]^2 = \left[ \frac{(1,96 + 0,842)1,02}{0,72 - 1,52} \right]^2 = 13$$

Berdasarkan data tersebut besar sampel adalah 13 anak dengan  $\beta$ -thalassemia mayor.

##### 4.4.4.2. Penghitungan besar sampel untuk perbedaan kadar TSH serum sebelum dan sesudah pemberian Deferasirox

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis untuk rerata populasi tunggal. Nilai  $Z\alpha=1,96$  ( $\alpha=0,05$ ),  $Z\beta=0,842$  ( $\beta=0,2$ ; power penelitian 80%). Hasil penelitian sebelumnya melaporkan bahwa rerata

kadar TSH pada anak  $\beta$ -thalassemia mayor adalah 3,750  $\mu$ IU/mL, sedangkan pada  $\beta$ -thalassemia mayor tanpa kelainan endokrin adalah 2,050 (Sd=2,644)  $\mu$ IU/mL.<sup>24</sup>

Rumus penghitungan besar sampel adalah sebagai berikut:

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)\delta}{\bar{X}_1 - \bar{X}_0} \right]^2 = \left[ \frac{(1,96 + 0,842)2,644}{2,050 - 3,750} \right]^2 = 19$$

Berdasarkan hal tersebut maka besar sampel yang dibutuhkan adalah 19 anak penderita  $\beta$ -thalassemia mayor.

#### **4.4.4.3. Perhitungan besar sampel untuk korelasi antara kadar ferritin dan kadar T4 dan TSH serum.**

Untuk uji hipotesis hubungan antara kadar ferritin dengan T4 dan TSH serum, besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk uji korelasi. Nilai  $Z\alpha=1,96$  ( $\alpha=0,05$ ),  $Z\beta=0,842$  ( $\beta=0,2$ ; power penelitian 80%). Apabila diperkirakan besarnya korelasi antara kadar ferritin dengan kadar T4 dan TSH adalah berderajat baik dengan nilai  $r =$  (minus) 0,6. maka besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 20 orang.

$$n = \left[ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right]^2 + 3 = \left[ \frac{1,96 + 0,842}{0,5 \ln \frac{1+0,6}{1-0,6}} \right]^2 + 3 = 20$$

Keterangan:

n = besar sampel

r = koefisien korelasi

ln = natural logaritma

Sesuai dengan cara penghitungan sampel diatas, besar sampel yang terbesar adalah 20 orang, maka dalam penelitian ini, kami membutuhkan minimal 20 orang penderita  $\beta$ -thalassemia mayor.

#### **4.5. Cara Pemilihan Sampel Penelitian**

Sampel penelitian dipilih dengan metode non-random yaitu consecutive sampling berdasarkan kedatangan penderita  $\beta$ -thalassemia mayor di bangsal thalassemia C1L1 bagian anak RS Dr.Kariadi Semarang.

#### **4.6. Variabel Penelitian**

##### **4.6.1. Variabel bebas :**

Pemberian Deferasirox

##### **4.6.2. Variabel terikat :**

- kadar T4

- kadar TSH

##### **4.6.3. Variabel perancu:**

- status infeksi

- status gizi

#### 4.7. Definisi operasional

No.	Variabel	Skala
1.	$\beta$ Thalassemia mayor Diagnosis $\beta$ thalassemia mayor ditentukan berdasarkan data yang ada pada catatan medik pasien oleh sub bagian Hematologi Onkologi bagian Anak RSDK	-
2.	Transfusi berulang Adalah transfusi whole blood (PRC) yang diberikan berulang kali dalam jangka waktu yang lama (bulan/tahun)	-
3.	Pemberian Deferasirox Diberikan dengan dosis 20 mg/kgBB/hari, satu kali sehari. Diketahui dari catatan medik pasien serta dipantau dengan metode DOTS dan dasawisma.	-
4.	Kadar ferritin serum Kadar ferritin dalam darah ditentukan dari sampel darah vena pasien yang diambil serumnya sebelum mendapat transfusi. Pemeriksaan ferritin serum dilakukan dengan metode Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA). Kadar ferritin dinyatakan dalam $\mu\text{g/L}$ .	Rasio
5.	Kadar T4 Kadar T4 diperiksa dari sampel darah vena. Pemeriksaan T4 serum dilakukan dengan metode Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA). Nilai normal untuk kadar T4 adalah 60-120 nmol/l.	Rasio
6.	Kadar TSH Kadar TSH diperiksa dari sampel darah vena. Pemeriksaan TSH serum dilakukan dengan metode Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA). Nilai normal untuk kadar TSH adalah 0,25-5,00 $\mu\text{IU/ml}$ .	Rasio
7.	Infeksi Adanya infeksi ditentukan dengan dijumpainya minimal 1 dari tanda berikut : suhu tubuh $>37,5^\circ\text{C}$ , pada pemeriksaan darah rutin didapatkan leukositosis (leukosit $> 12.000/\text{mmk}$ ) -Ada infeksi -Tidak ada infeksi	Nominal
8.	Status gizi Ditentukan dengan mengukur MAMC (Mid upper Arm Muscle Circumference). MAMC dinyatakan dalam persentil : - persentil $< 5\%$ : gizi buruk - persentil 5-15% : gizi kurang - persentil 15-85% : gizi baik	Ordinal

#### 4.8. Cara pengumpulan data

##### A. Cara kerja :

- Pemilihan subyek penelitian berdasarkan data thalassemia di bangsal thalassemia bagian anak RS Dr. Kariadi Semarang.
- Permintaan persetujuan pasien dengan informed consent pada orang tua pasien yang memenuhi kriteria penelitian.
- Pada seluruh subyek penelitian dilakukan pengukuran status gizi saat pertemuan pertama. Pengukuran status gizi dilakukan dengan Mid Upper Arm Muscle Circumference (MAMC). MAMC dinyatakan dalam persentil dengan rumus :

$$\text{LiLA (mm)} - (0,314 \times \text{Triceps Skin Fold dalam mm})$$

Pengukuran Lingkar Lengan Atas (LiLA) menggunakan pita ukur (midline) pada pertengahan lengan atas antara processus acromion os clavicula dengan olecranon os ulnae. Prosedur terlampir.

Pada penelitian ini status gizi penderita akan dibedakan menjadi : gizi kurang dan gizi baik.

- Penderita yang datang untuk transfusi, sebelum transfusi diambil darahnya untuk data awal yaitu pemeriksaan darah rutin, ferritin, T4, TSH, ureum, creatinin, SGOT dan SGPT. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian.
- Sampel darah vena sebanyak 5 cc diambil dari vena mediana cubiti. Darah sebanyak 2 cc dimasukkan ke dalam vaccutainer yang telah berisi antikoagulan



EDTA untuk pemeriksaan darah rutin, 2 cc untuk pemeriksaan ureum, creatinin, SGOT, SGPT dan sisanya untuk ferritin.

- Penderita kemudian mendapat transfusi darah sesuai prosedur standar dan deferasirox 20 mg/kg/hari, sekali sehari per oral. Pemantauan kepatuhan minum obat dilakukan dengan program DOTS oleh ibu penderita.
- Tiap bulan penderita diwajibkan kontrol ke poli hematologi anak untuk monitoring efek samping obat dan pengambilan obat.
- 6 bulan setelah pemberian obat, penderita dilakukan pemeriksaan darah untuk ferritin, T4, dan TSH.

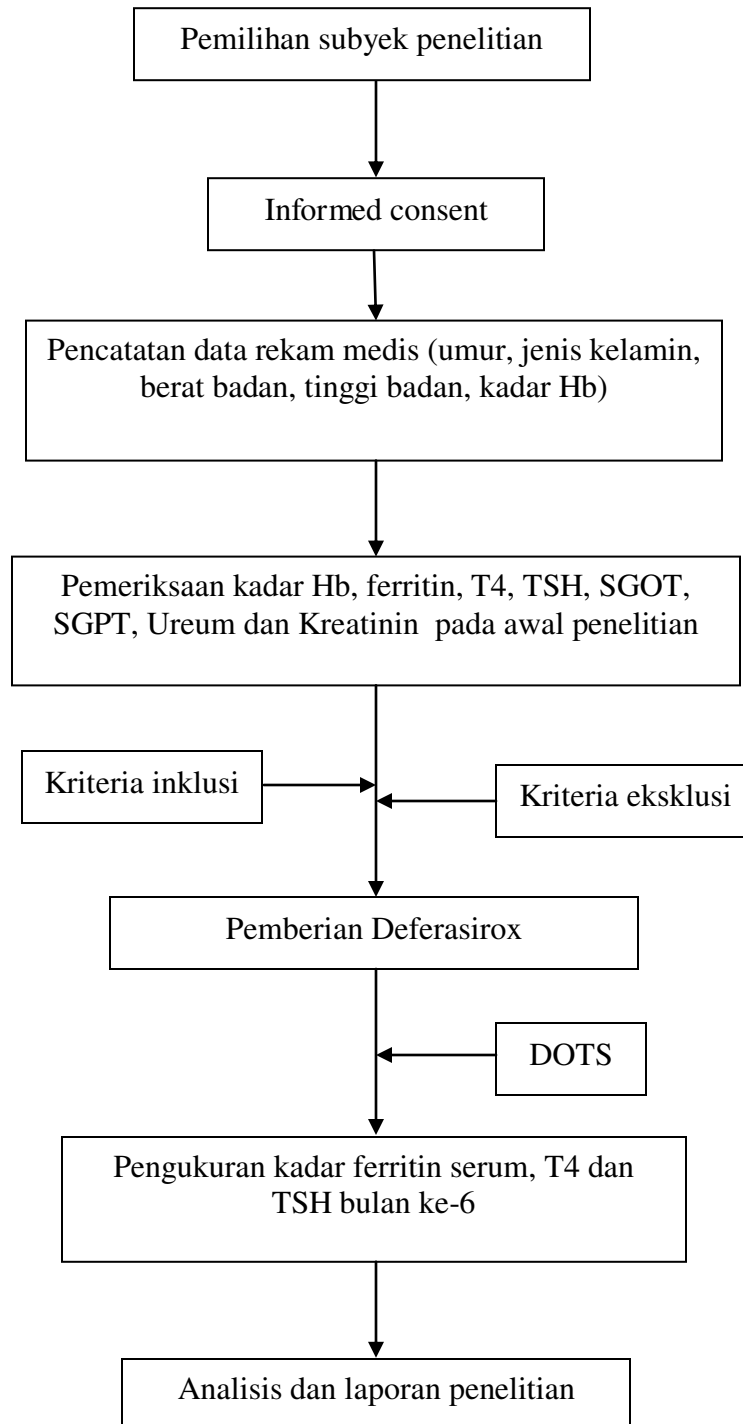
## **B. Metode pemeriksaan**

**a. Pemeriksaan kadar ferritin :** Pemeriksaan kadar ferritin dengan metode ELFA terlampir.

**b. Pemeriksaan kadar T4 :** Pemeriksaan kadar ferritin dengan metode ELFA terlampir.

**c. Pemeriksaan kadar TSH :** Pemeriksaan kadar ferritin dengan metode ELFA terlampir.

#### 4.9. Alur Penelitian



#### **4.10. Analisis Data**

Sebelum analisis pada data yang terkumpul dilakukan pemeriksaan kelengkapan dan kebenaran data (data cleaning), pemberian koding, tabulasi dan selanjutnya data dimasukkan kedalam komputer.

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif, data yang berskala kategorial, seperti umur, jenis kelamin, kejadian infeksi, status gizi, dan sebagainya akan dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan proporsi/persen. Data yang berskala numerik dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku (SB) atau median apabila berdistribusi tidak normal. Deskripsi data menggunakan tabel dan diagram.

Uji hipotesis yang dilakukan adalah uji t-berpasangan dan uji korelasi, uji t-berpasangan digunakan oleh karena akan dibandingkan kadar T4 dan TSH serum sebelum dan sesudah pemberian deferasirox. Uji Wilcoxon digunakan untuk membandingkan kadar ferritin sebelum dan sesudah pemberian deferasirox. Hubungan antara feritin dengan kadar T4 dan TSH serum dianalisis dengan uji korelasi Spearman.

Nilai  $p$  dianggap bermakna apabila  $p < 0,05$  dengan 95% interval kepercayaan. Analisis data menggunakan program SPSS for Windows v. 15,0 (SPSS Inc., USA).

#### **4.11. Etika penelitian**

Sebelum penelitian dilakukan, protokol penelitian dimintakan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP/ RS. Dr. Kariadi Semarang. Seluruh pasien/orang tua atau wali yang bersedia diikutsertakan dalam penelitian diminta persetujuan tertulis (informed consent) pasien setelah diberikan penjelasan secara lengkap tentang tujuan, manfaat, prosedur dan efek samping yang mungkin timbul akibat penelitian. Pasien berhak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian dan berhak keluar dari penelitian tanpa konsekuensi apapun. Data identitas pasien dirahasiakan. Seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian yang merupakan biaya diluar prosedur rutin pasien ditanggung oleh peneliti.

**BAB 5**  
**HASIL PENELITIAN**

**5.1. Karakteristik subyek penelitian**

Penelitian ini melibatkan 20 anak penderita thalassemia  $\beta$  mayor yang mendapat transfusi darah secara reguler di RS Dr. Kariadi Semarang. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 5.

**Tabel 5.** Karakteristik subyek penelitian

<b>Karakteristik</b>	
Umur (tahun)	9,2 $\pm$ 2,02; 7 – 13
Jenis kelamin	
- Laki-laki	8 (40,0 %)
- Perempuan	12 (60,0 %)
Umur berdasarkan jenis kelamin (tahun)	
- Laki-laki	9,4 $\pm$ 2,20; 7 – 13
- Perempuan	9,2 $\pm$ 1,99; 7 – 12
Tinggi badan (cm)	125,07 $\pm$ 12,380; 108 - 158
Berat badan (kg)	23,70 $\pm$ 3,771; 21 - 37
Lingkar lengan atas (cm)	16,60 $\pm$ 1,698
Mid arm muscle circumference (MAMC)	163,61 $\pm$ 16,748
Status gizi	
- Gizi baik	11 (55,0 %)
- Gizi kurang	9 (45,0 %)

Tabel 5 menunjukkan dari 20 subyek penelitian sebagian besar adalah perempuan (60%). Rerata umur subyek penelitian laki-laki adalah sedikit lebih tua dibanding subyek penelitian perempuan. Status gizi berdasarkan persentil MAMC sebagian besar adalah tergolong status gizi baik. Penilaian status gizi menggunakan

MAMC oleh karena pada penderita thalassemia terdapat organomegali sehingga WHZ dan BMI tidak dapat digunakan.

## 5.2. Pemeriksaan kadar ferritin serum

Nilai normal kadar ferritin untuk laki-laki 40-300  $\mu\text{g/L}$  dan 20-150  $\mu\text{g/L}$  pada wanita. Seluruh subyek penelitian memiliki kadar ferritin yang melebihi nilai normal. Penurunan kadar ferritin setelah 6 bulan pemberian Deferasirox hanya didapatkan pada 2 (10%) pasien yaitu dari kadar  $>1200 \mu\text{g/L}$  menjadi 1029,2  $\mu\text{g/L}$  dan  $>1200 \mu\text{g/L}$  menjadi 1156,6  $\mu\text{g/L}$ . Kadar ferritin serum saat awal penelitian dan bulan ke-6 setelah pemberian Deferasirox ditampilkan pada tabel 6.

**Tabel 6.** Kadar feritin saat awal dan bulan ke-6 penelitian

	<b>Rerata <math>\pm</math> SB (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	<b>Minimum – Maximum (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	<b>p</b>
Awal penelitian	1182,7 $\pm$ 53,64	1009,00 – 1200,00	1,0 <sup>¥</sup>
Bulan ke-6	1182,3 $\pm$ 48,42	1029,23 – 1200,00	

¥ Uji Wilcoxon

Tabel 6 menunjukkan kadar ferritin serum setelah pemberian deferasirox 6 bulan sedikit lebih rendah dibanding saat awal penelitian, namun hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ( $p=1,0$ ).

## 5.3. Pemeriksaan fungsi kelenjar tiroid

Parameter fungsi kelenjar tiroid dinilai dari kadar tiroksin (T4) dan TSH serum. Nilai normal T4 adalah 60-120 nmol/L, sedangkan TSH adalah 0,25-5,00  $\mu$ IU/ml. Awal penelitian terdapat 2 pasien dengan kadar T4 dibawah nilai normal yaitu 51,7 nmol/L dan 56,06 nmol/L. Berdasarkan nilai normal kadar TSH, pada saat awal penelitian dijumpai 4 anak (20%) dengan kadar TSH serum melebihi nilai normal, sedangkan 16 anak lainnya masih dalam batas normal. Empat pasien (20%) dinyatakan hipotiroidisme subklinis dengan kadar T4 normal dan TSH meningkat. Tidak terdapat peningkatan kadar T4 setelah pemberian Deferasirox 6 bulan pada 2 pasien yang awalnya memiliki kadar T4 rendah. Kadar T4 dan TSH serum saat awal dan bulan ke-6 setelah pemberian Deferasirox ditampilkan pada tabel 7.

**Tabel 7.** Parameter fungsi kelenjar tiroid saat awal dan bulan ke-6 penelitian

<b>Parameter fungsi kelenjar tiroid</b>	<b>Awal penelitian (Rerata <math>\pm</math> SB)</b>	<b>Bulan ke-6 (Rerata <math>\pm</math> SB)</b>	<b>p</b>
T4 (nmol/l)	91,8 $\pm$ 22,37	88,6 $\pm$ 20,46	0,5 <sup>‡</sup>
TSH ( $\mu$ IU/ml)	3,8 $\pm$ 1,85	3,5 $\pm$ 1,65	0,2 <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup> Uji t-berpasangan

Tabel 7 menunjukkan bahwa kadar T4 serum setelah pemberian deferasirox selama 6 bulan (T4 bulan ke-6) lebih rendah dibanding saat awal penelitian. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna (p=0,5). Demikian pula halnya dengan kadar TSH serum, dari tabel dapat dilihat bahwa kadar TSH serum mengalami penurunan setelah pemberian deferasirox 6 bulan, namun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (p=0,2).

Tabel 8 menampilkan kategori kadar TSH saat awal penelitian dan setelah mendapat pemberian deferasirox selama 6 bulan.

**Tabel 8.** Kategori kadar TSH saat awal penelitian dan setelah mendapat pemberian deferasirox selama 6 bulan.

Kategori kadar TSH awal	Kategori kadar TSH bulan ke-6		Total	P
	≤ 5,0 µIU/ml	> 5,0 µIU/ml		
≤ 5,0 µIU/ml	15 (93,8%)	1 (6,3%)	16 (100%)	1,0 <sup>¥</sup>
> 5,0 µIU/ml	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4 (100%)	
Total	17 (85,0%)	3 (15,0%)	20 (100%)	

<sup>¥</sup> Uji Mc Nemar

Enam bulan setelah pemberian deferasirox dijumpai 2 anak dengan kadar TSH yang awalnya tinggi menjadi normal, 2 anak tetap tinggi dan 1 anak yang awalnya normal justru terjadi peningkatan kadar TSH serum. Namun demikian hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kategori kadar TSH saat awal penelitian dengan setelah mendapat deferasirox selama 6 bulan (TSH bulan ke-6).

#### 5.4. Korelasi antara kadar ferritin serum dengan fungsi kelenjar tiroid

Korelasi antara kadar ferritin dengan kadar T4 dan TSH serum ditampilkan pada tabel 9.

**Tabel 9.** Korelasi antara kadar ferritin serum dengan parameter fungsi kelenjar tiroid

Korelasi kadar ferritin serum dengan parameter fungsi kelenjar tiroid	Koefisien korelasi*
Ferritin - T4	(-) 0,14; p=0,4



Ferritin - TSH

(+) 0.17; p=0,3

---

\* Uji korelasi spearman

Tabel 9 menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar ferritin dengan T4 serum, dan antara kadar ferritin dengan TSH serum.

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Angka kejadian hipotiroidisme primer pada penderita  $\beta$ -Thalassemia dilaporkan cukup tinggi terutama pada penderita  $\beta$ -Thalassemia mayor. Penelitian sebelumnya telah mengemukakan bahwa penyebab yang mendasari terjadinya kelainan tiroid ditemukan pada thalassemia, walaupun penderita tersebut tidak menunjukkan kelainan tiroid yang nyata. Telah diteliti bahwa iron overload, anemia kronis dan kerusakan jaringan akibat hipoksia dapat menyebabkan kerusakan pada organ tiroid.<sup>23</sup>

Kelainan tiroid pada penderita  $\beta$ -Thalassemia dilaporkan dalam prevalensi yang bervariasi, mulai dari prevalensi yang rendah 0-12% hingga prevalensi yang tinggi yaitu 16-35%.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Grundy RG mendapatkan angka kejadian hipotiroid primer pada penderita  $\beta$ -Thalassemia sekitar 11%.<sup>22</sup> Begitu pula dengan Agarwal MB yang menemukan 19,4% kejadian hipotiroidisme pada penderita  $\beta$ -Thalassemia.<sup>23</sup> Aydinok Y melaporkan sekitar 16%, sedangkan Jain M pada penelitian yang dilakukannya mendapatkan kejadian hipotiroid sekitar 32%.<sup>24,25</sup>

Perbedaan prevalensi yang terjadi pada penelitian-penelitian terdahulu ini dihubungkan dengan metode pemeriksaan fungsi tiroid yang digunakan dalam penelitian yang berbeda-beda (konsentrasi T4 dan TSH serum, atau tes Thyrotropin-releasing hormone), perbedaan usia pasien penelitian, desain penelitian, tempat penelitian, waktu penelitian, jumlah darah yang ditransfusi, dan dosis kelasi besi yang

diberikan. Pemeriksaan TRH (Thyrotropin-releasing hormone) lebih sensitif daripada T4 dan TSH serum untuk mengevaluasi kelainan tiroid terutama hipotiroid.<sup>21</sup>

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Masala dkk, melaporkan bahwa prevalensi hipotiroidisme yang didapat melalui pemeriksaan T4 dan TSH hanya 5% sedangkan dengan pemeriksaan TRH dapat mendiagnosis hipotiroidisme hingga 35%.<sup>52</sup>

Pemeriksaan fungsi tiroid pada penelitian ini menggunakan metode konvensional yaitu pemeriksaan kadar T4 dan TSH serta didapatkan prevalensi hipotiroidisme sebesar 20%.

Semua pasien penelitian memiliki kadar ferritin yang tinggi pada awal penelitian yaitu >1000 µg/L. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pasien β-Thalassemia mayor yang mendapatkan transfusi berulang akan menunjukkan kondisi kelebihan besi yang ditandai dengan kadar ferritin serum >1000 µg/L.<sup>10</sup> Setiap 1 mililiter sel darah merah mengandung 1,1 mg besi.<sup>53</sup> Satu unit sel darah merah mengandung 200-250 mg besi.<sup>17</sup>

Enam bulan pemantauan setelah pemberian Deferasirox 20 mg/kg/hari, didapatkan kadar ferritin yang rata-rata masih tetap tinggi (1200 µg/L) pada pasien penelitian ini. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Capellini MD dkk, dengan pemantauan kadar ferritin tiap bulan respon terhadap terapi Deferasirox akan terlihat setelah 12 minggu dan dosis deferasirox dapat disesuaikan menurut perubahan kadar ferritin.<sup>54</sup> Penelitian kami dengan 6 bulan pemantauan belum terlihat adanya perubahan yang signifikan secara statistik terhadap kadar ferritin. Penurunan kadar

ferritin hanya didapatkan pada 3 pasien (15%). Hal ini kemungkinan disebabkan karena waktu penelitian yang terlalu singkat sehingga penurunan ferritin sebagai respon terhadap terapi deferasirox belum terlihat, selain itu alat yang digunakan untuk pemeriksaan ferritin hanya bisa mendeteksi kadar ferritin paling tinggi yaitu 1200 µg/L, dan masih didaptkannya ketidakteraturan pasien dalam mengkonsumsi obat.

Sebagian besar pasien penelitian adalah berstatus gizi baik (55%). Terdapat teori yang menyatakan bahwa defisiensi nutrisi sering terjadi pada pasien thalassemia, yang disebabkan oleh anemia hemolitik.<sup>55</sup> Teori lain menyebutkan bahwa masalah gangguan nutrisi pada thalassemia dapat berlanjut ke dalam kondisi deplesi nutrisi antioksidan yang merespon munculnya stress oksidatif kronik yang dapat memicu terjadinya hemolisis.<sup>56</sup> Kondisi malnutrisi dihubungkan dengan defisiensi nutrisi baik mikro dan makronutrien termasuk didalamnya defisiensi protein.<sup>57</sup> Kurangnya kadar protein dalam tubuh akan menyebabkan tingginya kadar besi bebas dalam darah, yang ditandai dengan tingginya kadar ferritin serum.<sup>58</sup> Status infeksi pada penelitian ini ditentukan dari adanya leukositosis dan demam (suhu > 37,5°C). Serum ferritin dapat juga meningkat kadarnya pada keadaan demam, inflamasi kronik dan infeksi akut.<sup>59</sup> Saat awal penelitian dijumpai 4 orang pasien dengan leukositosis namun tidak didapatkan demam.

Empat dari 20 pasien penelitian menunjukkan kadar T4 normal dan TSH yang meningkat serta disebut dengan hipotiroidisme subklinis. Kadar T4 yang rendah ditemukan pada 2 pasien di awal penelitian dan 4 pasien menunjukkan TSH yang meningkat.

Hasil penelitian ini, diharapkan dengan pemberian deferasirox selama 6 bulan pasien yang memiliki kadar T4 rendah dapat meningkat dan pasien dengan TSH yang tinggi dapat menurun. Sejauh yang peneliti ketahui, belum ada penelitian yang meneliti mengenai hal ini. Tidak adanya pemeriksaan MRI T2 di tempat penelitian kami untuk melihat timbunan besi di jaringan, menyebabkan kami tidak dapat melihat timbunan besi di tiroid akibat transfusi berulang pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor, namun menurut teori dikatakan bahwa timbunan besi yang tinggi akan terjadi pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor akibat transfusi berulang yang ditunjukkan dengan meningkatnya kadar ferritin serum  $> 1000 \mu\text{g/L}$  dan pengendapan besi tersebut terjadi di organ-organ penting (terutama jantung, hati dan kelenjar endokrin), menyebabkan kerusakan jaringan dan pada akhirnya disfungsi serta kegagalan organ.<sup>8</sup> Penyakit jantung dapat dihambat atau dicegah dan harapan hidup meningkat secara bermakna dengan terapi kelasi namun endokrinopati mungkin berkembang atau bahkan menetap.<sup>8</sup> Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kadar T4 setelah pemberian deferasirox selama 6 bulan pada penelitian kami. Didapatkan penurunan kadar TSH setelah pemberian deferasirox selama 6 bulan namun tidak bermakna secara statistik. Tidak adanya kepustakaan yang menyebutkan berapa kadar ferritin serta lama waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya disfungsi tiroid, merupakan keterbatasan pada penelitian ini.

Skin rash atau ruam kemerahan pada kulit ditemukan pada 2 pasien (10%) di awal pemberian deferasirox. Rash menghilang secara spontan setelah 1-2 hari dan pasien tetap meneruskan deferasirox yang diberikan. Kejadian neutropenia disertai

demam kami temukan pada 1 orang pasien setelah 1 bulan 23 hari pemberian deferasirox, tidak ditemukan infeksi bakteri maupun kelainan hematologi yang dapat mendasari terjadinya neutropenia saat itu. Dosis deferasirox diturunkan menjadi 10 mg/kg/hari dan dalam perjalanan penyakitnya pasien membaik dan kembali mendapatkan deferasirox 20 mg/kg/hari hingga akhir penelitian.

Adapun hal-hal yang merupakan keterbatasan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Tidak terdapatnya fasilitas pemeriksaan MRI T2 untuk mengukur kadar ferritin di jaringan.
2. Kesulitan dalam mengontrol kepatuhan pasien minum obat
3. Waktu pemantauan penelitian yang singkat (6 bulan) sehingga kemungkinan respon obat yang diharapkan belum terlihat.
4. Keterbatasan alat yang digunakan dalam penelitian terutama alat pemeriksaan ferritin yang digunakan dalam penelitian ini hanya dapat mendeteksi kadar ferritin 1,5 - 1200  $\mu\text{g/L}$ . Hal ini yang juga menyebabkan pengaruh obat terhadap kadar ferritin belum dapat dinilai secara akurat.
5. Terbatasnya kepustakaan yang memberikan data berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya disfungsi tiroid pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor dengan ferritin yang tinggi.

## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1. Simpulan**

1. Tidak ada kenaikan kadar T4 pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat Deferasirox per oral.
2. Tidak ada penurunan kadar TSH pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat Deferasirox per oral.
3. Tidak ada hubungan antara kadar ferritin serum dengan kadar T4 dan kadar ferritin serum dengan kadar TSH pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor dengan ferritin tinggi.

#### **7.2. Saran**

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi kadar ferritin serum dan fungsi kelenjar tiroid setelah mendapat deferasirox dengan jangka waktu yang lebih panjang minimal 1 tahun dan menaikkan dosis deferasirox yang diberikan menjadi 30 mg/kgBB/hari.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Oliveri NF. The Thalassemia. *N Engl J Med.* 1999;341: 99-107.
2. Wahidiat I. Transfusi darah pada thalassemia. Dalam: Gatot D, Abdulsalam M, Windiastuti E, penyunting. Naskah lengkap PKB IKA XLI darah dan tumbuh kembang : aspek transfusi; 29-30 Maret 1998; Jakarta, Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1998. h. 41-6.
3. Wahidiat I. Thalassemia dan permasalahannya di Indonesia. Dalam: Firmansyah A, Sastroasmoro S, Trihono PD, Pujiadi A, Tridjaja B, Mulya GD, penyunting. Naskah Lengkap KONIKA XI; 4-7 Juli 1999; Jakarta, Indonesia. Jakarta: IDAI; 1999. h. 293-6.
4. Setianingsih I. Molecular basis of beta-thalassemia. Dalam: Symposium new horizon in thalassemia control from gene to the community; 25 Mei 2000; Jakarta, Indonesia. Jakarta: 2000.
5. Weatherall, DJ. The treatment of thalassemia-slow progress and new dilemmas. *N Engl J Med.* 1993; 329: 877-9.
6. Fucharoen S, Winichagoon P. The heterogenicity of thalassemia in Southeast Asia. In: San LP, Coral, eds. *Frontiers in human genetics diseases and technologicis.* Singapore: World Scientific; 2001. p. 195-203.
7. Badan Pusat Statistik. Kota Semarang dalam angka 2007. Semarang: Badan Pusat Statistik Propinsi Jawa Tengah; 2007.
8. Rund D, Rachmilewitz E.  $\beta$  thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1135-46.
9. Laksmiawati DR, Handayani S, Udyaningsih-Freisleben SK, Kurniati V, Adhiyanto C, Hidayat J et al editors. Iron status and oxidative stress in  $\beta$ -thalassemia patients in Jakarta. IOS Press; 2003. p. 53-62.
10. Theil EC. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J. Nutr* 2003;1549-53.



11. Thein SL. Genetic modifiers of  $\beta$ -thalassemia. *Haematologica*. 2005;90(5): 649-60.
12. Wahidiyat I. Masalah medikopsikososial thalassemia di masa mendatang di Indonesia. Dalam: Abdulsalam M, Windiastuti E, penyunting. Kumpulan naskah KONAS X PHTDI; 29-30 Mei 2005; Denpasar, Indonesia. Denpasar: IDAI; 2005. h. 5.
13. Karamifar H, Shahriari M, Amirhakimi GH. Failure of puberty and linear growth in beta-thalassemia major. *Turk J Haematol* 2005; 22(2) : 65-69.
14. Weatherall DJ. The Thalassemias. In: Betler E, Lichteran M, Collier B, Kipps T, eds. *Williams hematology*. 4<sup>th</sup> ed. New York : Mc.Graw-Hill; 1995. p. 581-615.
15. Vichinsky E. Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia. *Pediatrics* 2008;121(6): 1253-56.
16. Nick HP, Acklin P, Faller B. A new, potent, orally active iron chelator. In: Badman DG, Bergeron RJ, Brittenham GM, eds. *Iron chelators: new development strategies*. Ponte Verde Beach: The Saratoga Group. 2000: 311-33.
17. Capellini MD, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2006;107(9):3455-62.
18. Low LCK. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 175-84.
19. Low LCK. Growth of children with  $\beta$  thalassemia major. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 159-64.
20. Styne D. Growth. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic and clinical endocrinology*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Appleton & Lange; 1997. p. 1427-507.
21. Jaruratanasirikul S, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Thyroid Function in  $\beta$ -Thalassemic Children Receiving Hypertransfusions with Suboptimal Iron-Chelating Therapy. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (9): 1798-802.

22. Grundy RG. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassemia major. *Arch Dis Child* 1994;71(2):128-32.
23. Agarwal MB. Thyroid dysfunction in multitransfused iron loaded thalassemia patients. *Indian Pediatr* 1992; 29(8):97-102 Djokomoeljanto R. Hormon tiroid : Transport dan efeknya. Dalam : Sumual AR, penyunting. Bunga rampai tiroidologi. Jakarta: Percetakan Budi Raya; 1992. h. 12-26.
24. Aydinok Y. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002;48(1):50-4 Soemantri Ag. Patogenesis thalassemia. Dalam: Kumpulan makalah seminar dan lokakarya thalassemia; 5-7 Januari 1992; Jogjakarta, Indonesia. Jogjakarta: IDAI; 1992. h. 201-18.
25. Jain M, Sinha RSK, Ghellani H, Anand NK. Assessment of thyroid functions and its role in body growth in thalassemia major. *Indian pediatrics* 1995; 32(2): 213-9.
26. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal with homozygous beta-thalassemia. *Jcem.endojournals* 1984 ;58 :667-70.
27. Djokomoeljanto R. Hormon tiroid : Transport dan efeknya. Dalam : Sumual AR, penyunting. Bunga rampai tiroidologi. Jakarta: Percetakan Budi Raya; 1992. h. 12-26.
28. Permono B. Thalassemia. Dalam: Buku ajar hematologi. Badan Penerbit IDAI; 2005. h. 64-84.
29. Soemantri Ag. Patogenesis thalassemia. Dalam: Kumpulan makalah seminar dan lokakarya thalassemia; 5-7 Januari 1992; Jogjakarta, Indonesia. Jogjakarta: IDAI; 1992. h. 201-18.
30. Setianingsih I, editor. DNA mutations and clinical manifestation of thalassemias. In: Proceeding book 12<sup>th</sup> national congress of child health and 11<sup>th</sup> ASEAN pediatric federation conference; 2002 June 30- July 4; Bali, Indonesia. Bali: IDAI; 2002. p. 523-30.

31. Wahidiyat I. Penelitian thalassemia di Jakarta. Tesis. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 1979. h.1-39.
32. Cao A, Rosatelli MC, Monni G, Galanelo R. Screening for thalassemia : A modal of success. In: Symposium new horizon in thalassemia control from gene to the community; 2002 May 25; Jakarta, Indonesia. Jakarta: IDAI; 2002. p. 18-40.
33. Marzuki S. Molecular basis of thalassemias and hemoglobinopathies in the island of South East Asia. In: Proceedings book of 12<sup>th</sup> national congress of child health and 11<sup>th</sup> ASEAN pediatric federation conference; 2002 June 30- July 4; Bali, Indonesia. Bali: IDAI; 2002. p. 533-534.
34. Mc. Donagh KT, Nienhuis AW. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. p. 832-56.
35. Sofro AS. Cross over in thalassemia. In: Proceeding book of 12<sup>th</sup> national congress of child health and 11<sup>th</sup> ASEAN pediatric federation conference; 2002 June 30- July 4; Bali, Indonesia. Bali: IDAI; 2002. p. 535.
36. Makroo RN. Compendium of transfusion medicine. New Delhi: J Mitra & Co.Utd; 1999. p. 176-9.
37. Gibson R. Nutritional assesment a laboratory manual. New York;Oxford university press:1993.
38. Vullo R, Modell B, Georganda E. What is thalassemia? In : The thalassemia international federation. 2nd ed.1995.p.1-111.
39. Sfeir HE.Hemochromatosis. 2006 Nov 8 [cited 2007 Oct 30]; Available from: URL: <http://www.emedicine.com/MED/topic>
40. Livrea MA, Tesoriere L, D'arpa D, Pintaudi AM, Maggio A, Pedone E. Oxidative modification of low-density lipoprotein and atherogenetic risk in beta thalassemia. Blood. 1998; 192(10): 3936-42.
41. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. Am Soc of Haem. 2001: 47-61.

42. Porter J. Haematology. United Kingdom : Elsevier Saunders; 2000. p. 100-10.
43. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-52.
44. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassemia patients. *Br J Haematol*. 2003;121: 187-89.
45. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ. effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassemia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2003; 361 : 1597-1602.
46. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Baxter JD, eds. *Basic & clinical endocrinology*. 4th ed. United States of America : Appleton & Lange; 1994 . p. 160-99.
47. Raffensperger J. Swensen's pediatrics surgery. 5th ed. United States of America : Appleton & Lange; 1990. p. 2043-5.
48. Djokomoeljanto R. Fisiologi kelenjar tiroid. Dalam : *Buku ajar tiroidologi klinik*. Edisi I. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2007. h. 11-25.
49. Djokomoeljanto R. Masalah hipotiroidisme di Indonesia. Dalam: Sujitna H, Soeroso S, Koesen R, penyunting. *Kumpulan naskah lengkap sidang paripurna KONIKA IX*. Semarang : IDAI; 1993. h. 114-34.
50. Barsano CP. Other form of primary hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD editors. *Werner and Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical text*. 7th ed. Philadelphia, New York : Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 768-73.
51. Martino E, Bartalena L, Faglia G. Central hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD editors. *Werner and Ingbar's the thyroid a fundamental and clinical*
52. Alexandrides T, Georgopoulos N, Yarmenitis S, Vagenakis AG. Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with  $\beta$ -thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000 ;143(3):319-25.

53. Hampton R, Balasa V, Bracey SEA. Emergencies in patients with inherited hemoglobin disorders-An emergency department perspective. *Clin Ped Emerg Med* 2005 ;6 :138-48.
54. Vichinsky E. Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia. *Pediatrics* 2008 ;121(6) :1253-56.
55. Vichinsky E, Levine L. In: Bhatia S, Bojawnosky J, Coates T, Foote D, Fung E, Harmatz P, Jeng M, eds. *Standards of care guidelines for thalassemia*. Oakland: Children's hospital and research center;2007.p.1-38.
56. Chan AC, Chow CK, Chiu D. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia.*Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222(3):274-82.
57. Cundiff DK, Haris W. Case report of 5 siblings:malnutrition?Rickets?DiGeorge syndrome?Developmental delay?. *nutritionj* 2006;5:1-8.
58. Branten AJW, Swinkels DW, Klasen IS, Wetzels JWM. Serum ferritin levels are increased in patient with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2754-60.
59. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox : Practical patient management. *Am.J.Hematol* 2007;00:1-5

## Lampiran 1

### **JUDUL PENELITIAN :**

Pengaruh Deferasirox Terhadap Kadar T4 dan TSH pada Penderita  $\beta$  Thalassemia Mayor dengan Ferritin yang Tinggi

### **INSTANSI PELAKSANA :**

Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/ RS. Dr. Kariadi Semarang

### **Persetujuan Setelah Penjelasan** **(INFORMED CONSENT)**

Berikut ini naskah yang akan dibaca/dibacakan pada orangtua/wali responden penelitian :

Bapak/Ibu Yth :

Untuk melaksanakan penelitian ini, kami memerlukan persetujuan dari anda sebagai orangtua/wali murid.

Tujuan Penelitian:

Pengaruh Deferasirox Terhadap Kadar T4 dan TSH pada Penderita  $\beta$ -Thalassemia Mayor dengan Ferritin yang Tinggi

Tindakan yang akan dilakukan:

- Pencatatan data rekam medis (umur dan jenis kelamin) pemeriksaan fisik, pengukuran berat badan, tinggi badan dan pemeriksaan darah.
- Pemeriksaan darah akan dilakukan dua kali yaitu pada saat awal penelitian dan akhir penelitian.
- Pengambilan darah dilakukan di daerah siku sebanyak 5 cc. Pada saat dan setelah pengambilan darah akan menimbulkan sedikit rasa sakit/nyeri dan apabila terjadi perdarahan dan atau biru-biru karena pengambilan darah ini, maka kami akan memberikan pertolongan medis.
- Sampel darah akan diperiksa di laboratorium RS Dr. Kariadi Semarang, setiap sampel akan diberi kode sehingga kerahasiaan anak anda terjamin. Publikasi akan dilakukan dalam forum ilmiah dengan identitas pribadi anak tetap dirahasiakan
- Pengambilan darah dilakukan oleh tenaga laboratorium terlatih dan berpengalaman

**Keuntungan Penelitian:**

Keuntungan yang diperoleh adalah anda dapat mengetahui status kesehatan anak dan anak mendapatkan pemberian obat deferasirox dan pemeriksaan darah secara cuma-cuma.

**Manfaat Penelitian:**

Manfaat penelitian adalah dapat mengetahui komplikasi penyakit thalassemia terhadap tiroid sehingga dapat diberikan pengobatan segera.

Kami ucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasama Bapak/Ibu.

---

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan :

**SETUJU / TIDAK SETUJU**

Untuk ikut sebagai responden/sampel penelitian.

Saya mengerti sepenuhnya bahwa partisipasi ini bersifat sukarela dan saya dapat menolak/berhenti tidak mengikuti penelitian ini.

Tanggal.....

Saksi

Orangtua/wali murid

(.....)

Alamat/No Telp:

(.....)

Alamat/No Telp:

Dokter yang memberi penjelasan

(dr. Dewi Ratih P.)

## **Lampiran 2**

### **Pemeriksaan kadar ferritin**

Vidas ferritin adalah tes kuantitatif otomatis untuk menentukan ferritin manusia dalam serum manusia atau plasma (lithium heparin atau EDTA) menggunakan teknik ELFA ( Enzyme Linked Fluorescent Assay)

#### **Prinsip**

Prinsip pengujian menggabungkan metode satu langkah enzim immunoassay dengan deteksi fluorescent akhir ( ELFA). Solid Phase Receptable (SPR) berfungsi sebagai fase yang solid sebaik alat pipet untuk menguji. Reagen untuk pengujian siap digunakan dan disalurkan dalam strip reagen yang tersegel. Semua langkah pengujian ditunjukkan secara otomatis oleh alatnya. Selama langkah deteksi akhir, bahan (4-Methyl umbelliferyl fosfat ) beredar ke dalam dan ke luar SPR. Enzim konjugasi mengkatalisis hidrolisis bahan ini kedalam produk fluorescent (4-methylumbeliferone) fluoresence yang diukur pada 450 nm. Intensitas fluorescent adalah kebalikan proporsional terhadap konsentrasi antigen sampel.

Pada akhir pemeriksaan, hasil secara otomatis dihitung dengan alat yang berkaitan terhadap kurva kalibrasi yang tersimpan di memori, dan kemudian dicetak.

#### **Bahan**

- Serum atau plasma ( ditambah lithium heparinate)
- Pipet dengan kalibrasi tip yang sekali pakai, 100 µl
- Sarung tangan sekali pakai

#### **Prosedur kerja**

1. Memindahkan reagen yang diperlukan dari lemari es ke temperatur ruangan paling tidak 30 menit.
2. Gunakan satu strip FER dan satu FER SPR untuk tiap sampel, kontrol atau kalibrasi untuk dites. Pastikan kantong penyimpanan telah disegel sebelum dipindahkan.



3. Pilih “FER” pada alat untuk meng”enter” kode tes. Kalibrator harus diidentifikasi oleh “S1” dan dites pada duplikat. Jika kontrol akan dites, sebelumnya diidentifikasi oleh “C1”
4. Campur kalibrator, kontrol dan sampel menggunakan Vortex tipe mixer.
5. Masukkan 100µl pipet kalibrator, sampel, atau kontrol untuk setiap sampel.
6. Sisipkan SPRs dan strip ke dalam alat. Cek untuk pastikan label warna dengan kode pemeriksaan pada SPRs dan strip reagen.
7. Semua langkah pemeriksaan dilakukan secara otomatis oleh alat dalam waktu kira kira 30 menit.
8. Setelah pengujian selesai , pindahkan SPRs dan strip dari alat.
9. Atur SPRs yang digunakan dan strip kedalam resipien yang sesuai.

### **Jarak pengukuran**

Jarak pengukuran reagen VIDAS Feritin terbentang dari 1.5 sampai 1200 µg/L

### **Lampiran 3**

#### **Pemeriksaan kadar T4**

Vidas T4 adalah tes kuantitatif otomatis untuk mengidentifikasi tiroksin total (T4) dalam serum manusia dan plasma (lithium heparinate) dengan menggunakan teknik ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

#### **Prinsip**

Pengujian pada prinsipnya menggabungkan metode kompetisi enzim immunoassay dengan deteksi fluorescent akhir (ELFA).

Solid Phase Receptable (SPR) berfungsi sebagai fase yang solid sebaik alat pipet untuk menguji. Reagen untuk pengujian siap digunakan dan disalurkan dalam strip reagen yang tersegel. Semua langkah pengujian ditunjukkan secara otomatis oleh alatnya. Sampel diambil dan ditransfer ke dalam SPR yang mengandung antigen T4 berlabel fosfatase alkalin (conjugate). Kompetisi terjadi antara antigen sampel dan antigen berlabel untuk anti antibodi T4 yang melapisi bagian dalam SPR.

Selama langkah deteksi akhir, bahan (4-methyl umbelliferyl fosfat ) beredar ke dalam dan ke luar SPR. Enzim konjugasi mengkatalisis hidrolisis bahan ini ke dalam produk fluorescent (4-methyl umbeliferone) fluorescence yang diukur pada 450 nm. Intensitas fluorescent adalah kebalikan proporsional terhadap konsentrasi antigen sampel.

Pada akhir pengujian, hasil secara otomatis dihitung dengan alat yang berkaitan terhadap kurva kalibrasi yang tersimpan di memori, dan kemudian dicetak.

#### **Bahan**

- Serum atau plasma ( ditambah lithium heparinate)
- Pipet dengan kalibrasi tip yang sekali pakai, 100 µl
- Sarung tangan sekali pakai

### **Prosedur kerja**

1. Memindahkan reagen yang diperlukan dari lemari es ke temperatur ruangan paling tidak 30 menit.
2. Gunakan satu strip T4 dan satu strip SPR T4 untuk setiap sampel, kontrol atau kalibrator untuk dites. Memastikan kantong penyimpanan telah disegel sebelum dipindahkan.
3. Pilih “T4” pada alat untuk meng”enter” kode tes. Kalibrator harus diidentifikasi oleh “S1” dan dites pada triplikat. Jika kontrol akan dites, sebelumnya harus diidentifikasi oleh “C1”.
4. Campur kalibrator, kontrol dan sampel menggunakan Vortex tipe mixer.
5. Masukkan 200µl pipet kalibrator, sampel, atau kontrol untuk setiap sampel.
6. Sisipkan SPRs dan strip reagen ke dalam alat. Cek untuk pastikan label warna dengan kode pemeriksaan pada SPRs dan strip reagen.
7. Semua langkah pemeriksaan dilakukan secara otomatis oleh alat dalam waktu kira kira 40 menit.
8. Setelah pengujian selesai , pindahkan SPRs dan strip reagen dari alat.
9. Atur SPRs yang digunakan dan strip reagen ke dalam resipien yang sesuai.

## Lampiran 4

### Pemeriksaan kadar TSH

Vidas TSH adalah tes kuantitatif otomatis untuk menentukan thyroid stimulating hormone immunoenzymatic dalam serum atau plasma manusia (lithium heparinate) menggunakan teknik ELFA ( Enzym Linked Fluorescent Assay).

#### Prinsip

Prinsip pengujian menggabungkan metode satu langkah enzim immunoassay dengan deteksi fluorescent akhir ( ELFA). Solid Phase Receptable (SPR) berfungsi sebagai fase yang solid sebaik alat pipet untuk menguji. Reagen untuk pengujian siap digunakan dan disalurkan dalam strip reagen yang tersegel. Semua langkah pengujian ditunjukkan secara otomatis oleh alatnya. Sampel ditransfer ke dalam SPR yang mengandung anti antibody TSH berlabel alkaline fosfatase (conjugate). Antigen menangkap antibodi yang dilapisi SPR dan bergabung membentuk “*sandwich*”.

Komponen yang tidak terikat dieliminasi selama langkah penyucian .

Selama langkah deteksi akhir, bahan (4-methyl-umbelliferyl fosfat) beredar ke dalam dan ke luar SPR. Enzim konjugasi akan mengkatalisis hidrolisis bahan ini ke dalam hasil fluorescent (4-methylumbeliferone) fluorescene yang diukur pada 450 nm. Intensitas fluoresecent adalah proporsional sampai konsentrasi antigen tampak di sampel. Pada akhir pengujian , hasil secara otomatis dijumlahkan oleh alat yang berhubungan kurva kalibrasi yang disimpan didalam memori dan kemudian dicetak.

#### Bahan

- Serum atau plasma ( ditambah lithium heparinate)
- Pipet dengan kalibrasi tip yang sekali pakai, 100 µl
- Sarung tangan sekali pakai

## **Prosedur kerja**

1. Memindahkan reagen yang diperlukan dari lemari es ke temperature ruangan paling tidak 30 menit.
2. Menggunakan satu strip TSH dan satu TSH SPR untuk tiap sampel, kontrol atau kalibrasi untuk dites. Pastikan kantong penyimpanan telah disegel sebelum dipindahkan.
3. Pilih “TSH” pada alat untuk meng”enter” kode tes. Kalibrator harus diidentifikasi oleh “S1” dan dites pada duplikat. Jika kontrol akan dites, sebelumnya diidentifikasi oleh “C1”
4. Campur kalibrator, kontrol dan sampel menggunakan Vortex tipe mixer.
5. Gunakan pipet 200µl untuk kalibrator, sampel, atau kontrol.
6. Sisipkan SPRs dan strip ke dalam alat. Cek untuk pastikan label warna dengan kode pemeriksaan pada SPRs dan strip reagen.
7. Semua langkah pengujian dilakukan secara otomatis oleh alat dalam waktu kira kira 40 menit.
8. Setelah pengujian selesai , pindahkan SPRs dan strip dari alat.
9. Atur SPRs yang digunakan dan strip ke dalam resipien yang sesuai.

## **Lampiran 5**

### **Pengukuran Lingkar lengan atas (LILA)**

Prosedur pengukuran :

1. Subyek dalam posisi tegak
2. Lokasi pengukuran : lengan atas kiri, antara processus acromion dan ujung olecranon
3. Luruskan lengan kiri subyek sehingga posisi menggantung disamping, telapak tangan mengarah ke bagian dalam
4. Letakkan midline melingkar pada posisi yang telah ditentukan sebelumnya, secara rapat tetapi jangan terlalu kuat/menekan
5. Satuan dalam millimeter

## **Lampiran 6**

### **Pengukuran Triceps skin fold**

Prosedur pengukuran :

1. Subyek diminta menekuk lengan membentuk sudut 90° terhadap siku, kemudian meletakkan lengan bawah kearah depan badan.
2. Lokasi dan sasaran pemeriksaan adalah ujung processus olecranon ulnae
3. Ukur jarak antara dua titik tadi menggunakan penggaris dan tandai batas tengahnya dengan menggunakan bolpoint
4. Kemudian luruskan lengan subyek, posisi menggantung ke samping

5. Pegang lipatan kulit serta lapisan lemak di bawahnya secara vertical, 1 cm di atas lokasi yang telah ditandai, menggunakan ibu jari dan telunjuk
6. Tarik perlahan lipatan kulit tersebut dari jaringan otot di bawahnya, dan letakkan caliper (dijepitkan) di lokasi yang sesuai, yang telah ditandai tadi, selama 2-3 detik. Kemudian dilihat angka yang ditunjukkan oleh caliper (dalam millimeter)
7. Tahan lapisan kulit tetap dalam pegangan tangan selama pengukuran dilakukan
8. Lakukan pengukuran ulang, apabila hasil terlalu berbeda jauh, harus dilakukan pengukuran ke tiga dan diambil rata-rata terdekat

## **Lampiran 7**

### **Pengukuran Mid-Upper Arm Muscle Circemference (MAMC)**

MAMC merupakan hasil dari pengukuran lingkaran lengan atas dan triceps skin fold dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{LiLA (mm)} - (0,314 \times \text{Triceps skin fold dalam mm})$$

Kemudian ditentukan persentil rata-rata MAMC subyek berdasarkan umur dan jenis kelamin dengan menggunakan table di bawah ini :

