

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia adalah penyakit kelainan darah hereditas dimana tubuh mensintesis subunit α atau β -globin pada hemoglobin dalam jumlah yang abnormal (lebih sedikit).^{1,2} Penyakit ini menyebabkan penurunan kadar hemoglobin dan penghancuran sel darah merah (eritrosit) yang berlebihan, sehingga dapat menyebabkan anemia.^{3,4} *Thalassemia* diturunkan secara autosomal resesif menurut hukum Mendel dari orang tua penderita. *Thalassemia* meliputi suatu keadaan penyakit dari gejala klinis yang paling ringan (bentuk heterozigot) yang disebut *thalassemia* minor atau *thalassemia trait (carrier)* hingga yang paling berat (bentuk homozigot) yang disebut *thalassemia* mayor yang sangat tergantung pada transfusi. Bentuk heterozigot diturunkan oleh salah satu orang tuanya yang mengidap penyakit *thalassemia*, sedangkan bentuk homozigot diturunkan oleh kedua orang tuanya yang mengidap penyakit *thalassemia*.⁵

Secara epidemiologi insiden *thalassemia* tinggi pada Laut Tengah, wilayah tropis dan subtropis di Afrika, dan Asia terutama Asia Tenggara.^{6,7} *Thalassemia* di Indonesia merupakan kelainan genetik yang paling banyak ditemukan. Jumlah pembawa sifat *thalassemia* di Indonesia adalah 3-5%, bahkan di beberapa daerah mencapai 10% sedangkan angka pembawa sifat HbE berkisar antara 1,5-36%. Berdasarkan hasil penelitian Atmakusuma tahun 2009 dengan memperhitungkan

angka kelahiran dan jumlah penduduk Indonesia, diperkirakan jumlah pasien *thalassemia* baru yang lahir setiap tahun 2 di Indonesia cukup tinggi, yakni sekitar 2.500 anak.⁸

Penderita *thalassemia* mayor dengan anemia berat (kadar Hb dibawah 7 gr/dl) harus mendapatkan transfusi darah seumur hidup untuk mengatasi anemia dan mempertahankan kadar haemoglobin 9-10 gr/dl. Pemberian transfusi darah yang berulang-ulang dapat menimbulkan komplikasi hemosiderosis dan hemokromatosis, yaitu menimbulkan penimbunan zat besi dalam jaringan tubuh (*iron overload*) sehingga dapat menyebabkan kerusakan organ-organ tubuh seperti hati, limpa, ginjal, jantung, tulang dan pankreas. Transfusi tetap dibutuhkan oleh pasien *thalassemia* karena tanpa transfusi yang memadai penderita *thalassemia* mayor akan meninggal pada dekade kedua.¹⁰

Komplikasi endokrin sering kali muncul pada *thalassemia* mayor yang memerlukan transfusi secara rutin dan terus-menerus, termasuk disfungsi tiroid. Bentuk disfungsi tiroid yang paling sering terjadi adalah hipotiroidisme yang akan mengakibatkan menurunnya produksi hormon tiroid. Hipotiroidisme pada umumnya bermanifestasi saat penderita *thalassemia* menginjak usia 10 tahun. Hormon tiroid sangat diperlukan untuk metabolisme, pertumbuhan tulang, sintesis protein, dan maturasi jaringan saraf termasuk otak. Hormon tiroid memegang peranan penting dalam pertumbuhan seseorang sehingga bila terjadi kekurangan hormon tiroid, metabolisme dan pertumbuhan tubuh pastinya akan terganggu.¹⁰ Terdapat perbedaan

antara frekuensi hipotiroidisme tergantung pada wilayah, kualitas manajemen penyakit, dan penatalaksanaan *thalassemia*.⁹ Hipotiroidisme terjadi akibat berkurangnya hormon tiroid (T3 dan T4) yang beredar dalam darah. Produk utama dari kelenjar tiroid adalah hormon T4, sedangkan T3 hanya sekitar 20% dari kelenjar tiroid langsung.¹¹

Kadar TSH selain menggambarkan status hipotalamus-hipofisis-tiroid, juga digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. Kenaikan atau penurunan kadar hormon tiroid terutama T4 dapat mengakibatkan pelepasan TSH yang berbanding terbalik sekitar 10 kali. Hal ini menggambarkan bahwa TSH merupakan indikator status tiroid yang sangat sensitif¹², sehingga TSH akan digunakan pada penelitian ini sebagai indikator untuk mengukur status tiroid penderita *thalassemia* yang memerlukan transfusi terus-menerus.

Penelitian Ayfer Gözü Pirinccioglu *et al.* tahun 2011 tentang korelasi antara transfusi berulang dan kadar TSH hanya dilakukan pada anak-anak dibawah 13 tahun. Hasil yang didapatkan adalah meningkatnya kadar TSH.⁹ Hormon tiroid terutama TSH memegang peranan penting dalam pertumbuhan¹⁰, sehingga dampak dari kekurangan hormon tiroid akan terlihat lebih nyata pada anak dalam usia pertumbuhan. Peneliti mengambil sampel dari semua umur karena ingin mengetahui lebih lanjut mengenai kadar TSH pasien *thalassemia* dikaitkan dengan jumlah transfusi pada kelompok usia yang lebih luas.

1.2 Permasalahan Penelitian

1.2.1 Permasalahan Umum Penelitian

Apakah terdapat hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH pada penderita *thalassemia*?

1.2.2 Permasalahan Khusus Penelitian

1. Berapa jumlah transfusi pada penderita *thalassemia*?
2. Berapa kadar TSH pada penderita *thalassemia*?
3. Apakah terdapat hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH pada *thalassemia*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH pada penderita *thalassemia*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan jumlah transfusi pada penderita *thalassemia*.
2. Mendeskripsikan kadar TSH pada penderita *thalassemia*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH pada penderita *thalassemia* sehingga dapat mengantisipasi dampak negatif dari disfungsi hormon tiroid.
2. Menjadi landasan bagi penelitian yang lebih lanjut.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian
1	Pirinccioglu, Ayfer Gözü, et al. <i>Assessment of Thyroid Function in Children Aged 1-13 Years with Beta-Thalassemia Major</i> . <i>Iranian Journal of Pediatric</i> Mar 2011; Vol 21 (No 1), Pp: 77-82. ⁹	Penelitian dilakukan di Turki dengan metode <i>case control</i> . Fungsi tiroid dan <i>iron overload</i> pada 90 orang anak (55 laki-laki dan 35 perempuan) umur 1-13 tahun penderita beta-thalassemia mayor dengan cara mengukur <i>free T4, free T3, T3, T4, TSH</i> dan feritrin serum. Kelompok kontrol terdiri dari 90 anak sehat dengan umur dan jenis kelamin yang disesuaikan dengan kelompok pasien.	Semua <i>parameter</i> tiroid pada hampir semua pasien berada dalam batas normal dibandingkan dengan kelompok kontrol, kecuali tiga diantaranya yang mengalami peningkatan kadar TSH. Kadar serum feritrin pasien (2703 ± 1649 ng/mL) mengalami kenaikan signifikan dibandingkan kelompok kontrol ($81,5 \pm 15,5$ ng/mL).
2	Soliman, Ashraf T, et al. <i>Longitudinal Study on Thyroid Function in Patients with Thalassemia major: High Incidence of Central Hypothyroidism by 18 Years</i> . <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism</i> . Nov-Dec 2013; 17(6): 1090-1095. ¹³	Penelitian dilakukan di Qatar dengan metode cohort prospektif. Disfungsi tiroid pada 48 pasien thalassemia mayor (22 laki-laki dan 26 perempuan) usia 5-18 tahun diamati selama 12 tahun. Disfungsi tiroid yang dimaksud adalah <i>over</i> hipotiroidisme (kadar FT4 rendah dan kadar TSH > 5 μ IU/ml), hipotiroidisme subklinis (FT4 normal, kadar TSH antara 5 μ IU/ml sampai 10 μ IU/ml), dan hipotiroidisme sentral (FT4 rendah dan kadar TSH normal/menurun).	Enam belas pasien menderita hipotiroidisme setelah umur 10 tahun (94%). Prevalensi hipotiroidisme meningkat dari 0% pada usia 7 tahun menjadi 35% pada usia 18 tahun. Secara umum kadar FT4 menurun secara progresif selama 12 tahun pengamatan. Hal ini menunjukkan adanya defek pada axis hipotalamus-pituitari yang berpengaruh pada sekresi TSH dan FT4 pasien.

- 3 Najafipour Farzad, *et al.* *A cross-sectional study of metabolic and endocrine complications in beta thalassemia major*. *Endocrinology and Metabolism section, Department of Medicine and the Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*. Sept-Oct 2008; 28(5): 361-36.¹⁴
- Penelitian dilakukan di Iran dengan menggunakan metode *cross-sectional*. Peneliti mengumpulkan data demografis dan riwayat medis, serta riwayat menstruasi pada pasien wanita dari catatan medis 56 pasien (36 pria dan 20 wanita) dengan beta-thalassemia mayor. Pasien diperiksa untuk menentukan status pubertas dan simpangan baku tinggi badan untuk mengevaluasi pasien yang berpostur pendek. Untuk evaluasi toleransi glukosa dilakukan pemeriksaan gula darah puasa dan tes toleransi glukosa oral. Kadar serum kalsium, fosfor, TSH, FT3, LH, FSH, estradiol pada pasien wanita dan testosteron pada pria kemudian diukur.
- Ditemukan abnormalitas endokrin. Diabetes mellitus ditemukan pada 5 pasien, kenaikan kadar glukosa puasa ditemukan pada 16 pasien, dan kelainan toleransi glukosa ditemukan pada 4 pasien. Postur pendek ditemukan pada 25 pasien pria dan 14 pasien wanita. Gangguan pubertas ditemukan pada 40 pasien. Hipokalsemia ditemukan pada 23 pasien sedangkan hipotiroidisme ditemukan pada 9 pasien. Hanya 8 pasien tidak mengalami abnormalitas endokrin.

- 4 Eshragi Peiman, *et al* . *Thyroid function in major thalassemia patients: Is it related to height and chelation therapy?* *Caspian Journal of Internal Medicine, Iran. Winter 2011; 2(1): 189-193.*¹⁵ Penelitian dilakukan di Iran dengan menggunakan metode *cross-sectional*. Sebanyak 130 (56 pria dan 74 wanita) pasien *thalassemia* mayor dengan usia rata-rata 21 tahun diminta untuk mengisi kuisisioner untuk mendapatkan informasi tentang transfusi terakhir dan terapi *chelation*. Parameter pertumbuhan diamati. Kadar T4, TSH, T3RU, dan FTI serum diamati pada semua pasien. Postur pendek ditemukan pada 41 pasien. Pada 53 pasien, berat badan ditemukan berada dibawah ukuran normal. Hipotiroid ditemukan pada 19 pasien, 2 diantaranya menderita hipotiroid primer, 3 diantaranya hipotiroid sekunder, dan sisanya hipotiroid subklinis. Korelasi antara hipotiroid dan feritin serum tidak signifikan namun korelasi antara hipotiroid dan postur pendek ditemukan signifikan.
- 5 Dayer D, *et al*. *Thyroid stimulating hormone and leptin levels and severe growth retardation among [Beta]-thalassemic patients* . *Pakistan Journal of Medical Sciences* Vol. 28 No.3. Apr-Jun 2012; 421-423.¹⁶ Penelitian dilakukan di Pakistan dengan menggunakan metode *cross-sectional*. Dilakukan uji beda antara korelasi TSH dengan Leptin yang dihubungkan pada pertumbuhan pada 30 pasien *thalassemia* mayor dan 24 subyek normal dengan rentang usia 12-20 tahun. Kadar Leptin dan TSH diukur menggunakan metode ELISA. Pengukuran antropometri dilakukan berdasarkan metode standar. *Independent t-test* dan korelasi *Pearson* dilakukan untuk menganalisis data. Pasien *thalassemia* menderita retardasi pertumbuhan yang parah. Konsentrasi leptin rata-rata pada pasien *thalassemia* jauh lebih rendah dari subyek normal. Kadar TSH serum pada pasien beta-*thalassemia* lebih tinggi daripada pasien normal, namun perbedaannya tidak signifikan. Tidak didapatkan adanya hubungan antara kadar TSH dengan leptin pada

- pasien *thalassemia* maupun kelompok kontrol.
- 6 Jaruratanasirikul, S., Wongcharnchailert, M., Laosombat, V., Sangsupavanich, P., & Leetanaporn, K. *Thyroid function in beta-thalassemic children receiving hypertransfusions with suboptimal iron-chelating therapy. Journal of the Medical Association of Thailand.* 2007 Sep; 90(9): 1798–802.¹⁷
- Penelitian dilakukan di Thailand dengan metode *cross-sectional*. Fungsi tiroid, konsentrasi *free thyroxine* (FT4) dan *thyrotropin* (TSH) dinilai pada 51 pasien *beta-thalassemia* yang bergantung pada transfusi. Semua pasien menerima terapi kelasi yang suboptimal.
- Sembilan dari 51 pasien memiliki kadar FT4 normal dengan TSH tinggi, konsisten dengan diagnosis hipotiroidisme primer yang terkompensasi. Dari kesembilan pasien tersebut, satu pasien memiliki kadar TSH yang sangat tinggi setelah satu tahun pengamatan.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Penelitian sebelumnya dilakukan pada pasien yang berusia dibawah 13 tahun atau diatas 21 tahun (tidak dilakukan pemeriksaan pada subjek yang berusia 14-20 tahun), sedangkan pada penelitian kali ini subjek dari penelitian berasal dari semua umur. Selain itu penelitian sebelumnya meneliti perubahan kadar FT4 selama 12 tahun pengamatan, sedangkan penelitian ini meneliti perubahan kadar TSH secara *cross sectional*. Penelitian sebelumnya meneliti uji korelasi antara Leptin dengan TSH, sedangkan pada penelitian ini korelasi yang diteliti adalah antara jumlah transfusi dengan TSH. Penelitian sebelumnya membandingkan kadar FT4 dan TSH pada pasien *thalassemia* dengan terapi kelasi suboptimal, sedangkan penelitian ini terapi kelasi tidak menjadi kriteria inklusi, dan tidak dilakukan perbandingan antara kadar FT4 dan TSH.

