

**KORELASI KADAR SERUM FERRITIN DENGAN  
ENZIM TRANSAMINASE PADA PASIEN  
TALASEMIA BETA MAYOR**

**TUGAS AKHIR**

Untuk Memenuhi sebagian persyaratan sebagai  
Sarjana Sains Terapan



**Oleh :**  
**Kiki Ayudita**  
**07140293N**

**PROGRAM STUDI D-IV ANALIS KESEHATAN  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2018**

## LEMBAR PERSETUJUAN

Tugas Akhir :

### KORELASI KADAR SERUM FERRITIN DENGAN ENZIM TRANSAMINASE PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR

Oleh :  
**Kiki Ayudita**  
**07140293N**

Surakarta, 17 Juli 2018

Menyetuji Untuk Ujian Sidang Tugas Akhir

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

  
dr. Amiroh Kurniati, Sp.PK., M.Kes.  
NIP.197305172002122004

  
Drs. Edy Prasetya, M.Si  
NIS. 011989110261018

## LEMBAR PENGESAHAN

Tugas Akhir :

### KORELASI KADAR SERUM FERRITIN DENGAN ENZIM TRANSAMINASE PADA PASIEN TALASEMIA BETA MAYOR

Oleh :  
**Kiki Ayudita**  
**07140293N**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
Pada Tanggal 17 Juli 2018

	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Penguji I	: dr. M.I.Diah P.,M.Sc.,Sp.PK(K) :		17/7/2018
Penguji II	: dr. Lucia Sincu Gunawan, M.Kes:		17/7/2018
Penguji III	: dr. Amiroh Kurniati, Sp.PK.,M.Kes :		17/7/2018
Penguji IV	: Drs. Edy Prasetya, M.Si		23/7/2018

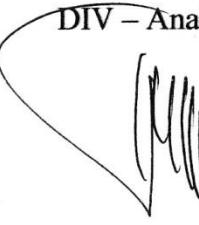
Mengetahui,



Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Setia Budi

Prof. dr. Marsetyawan HNE S., M.Sc.,Ph.D  
NIDN. 0029094802

Ketua Program Studi  
DIV – Analis Kesehatan

  
Tri Mulyowati, SKM.,M.Sc  
NIS. 01201112162151

## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

“Salah satu pengkerdilan terkejam dalam hidup adalah membiarkan pikiran yang cemerlang menjadi budak bagi tubuh yang malas, yang mendahulukan istirahat sebelum lelah” –Hamka-

“Kita memang akan di pertemukan dengan apa – apa yang kita cari” – Hamka-

Terimakasih ku untuk Ayah Bunda tercinta, kakak, Fitri, Ikasa, Aswadi, Lilik, Alka, dan Kurniawan, untuk teman teman yang senantiasa berdiri di samping kiki.

## PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa tugas akhir ini yang berjudul **“ Korelasi Kadar Serum Ferritin dengan Enzim Transaminase pada Pasien Talasemia Beta Mayor”** adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tugas akhir ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/tugas akhir orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 17 Juli 2018



Kiki Ayudita  
NIM. 07140293N

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahiim

Alhamdulillahirrabbil 'Alamin, segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang selalu melimpahkan rahmat dan ampunan pada seluruh hamba-Nya. Terutama pada penulis sehingga penulis dimampukan untuk menyelesaikan tugas akhir / skripsi dengan judul "**Korelasi Kadar Serum Ferritin dengan Enzim Transaminase pada Pasien Talasemia Beta Mayor**" yang merupakan salah satu syarat menyelesaikan studi di Program Studi DIV – Analis Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.

Pertama penulis ucapkan rasa syukur dan terimakasih sebesar - besarnya kepada kedua orang tua penulis ayahanda **Teguh Tjahjono** dan ibunda **Erlin Sumardiyanti** atas segala pengorbanan, peluh dan tenaga yang diberikan demi keberlangsungan hidup dan pendidikan anaknya.

Tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih sebesar - besarnya dan penghargaan terhadap :

1. **Drs.Djoni Tarigan, MBA** selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. **Prof. dr. Masyetawan HNE Soesatyo, S.Si.,M.Sc** selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.
3. **Tri Mulyowati, SKM.,M.Sc** selaku Ketua Program Pendidikan DIV- Analis Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.
4. **dr. Amiroh Kurniati,Sp.PK.,M.Kes** selaku pembimbing I, terimakasih sebesar besarnya atas bimbingan, keikhlasan hati untuk meluangkan waktu,

arahannya serta masukannya terhadap penulis selama proses penyusunan tugas akhir.

5. **Drs.Edy Prasetya,M.Si** selaku pembimbing II, terimakasih atas waktu, saran, masukan, dan perhatian kepada penulis selama proses penyusunan tugas akhir hingga dapat terselesaikan dengan baik.
6. Kakak penulis **Kukuh Styawanto**, terimakasih atas dukungan moril, materi, semangat, dan kebaikan hati untuk menolong adiknya yang tengah menempuh pendidikan demi mewujudkan cita - cita.
7. Segenap dosen dan civitas akademika Universitas Setia Budi Surakarta atas kesabaran dan kebaikan hati selama penulis menempuh kuliah di Universitas Setia Budi Surakarta.
8. **FSLDK Indonesia** dan **FSLDK Solo Raya** .
9. **Fosmi USB**.
10. **Azmil Hasnah**, antara lain Ikasa, Aswadi, Fitri, Alka, Wandari, dan Kurniawan.
11. **Civitas Rumah Ilmu III**.
12. Seluruh teman – teman DIV – Analis Kesehatan angkatan 2014.
13. Semua pihak terkait yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah memberikan masukan, berbagi semangat, dan memberi bantuan penulis selama proses penyusunan tugas akhir.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini masih jauh dari kata baik, baik dalam segi materi, metodologi, dan analisis mengingat terbatasnya kemampuan dan pengetahuan penulis. Oleh karena itu penulis harapkan akan adanya masukan

dan saran yang membangun untuk menyempurnakan penulisan tugas akhir ini. Akhirnya hanya kepada Allah, penulis berharap semoga apa yang penulis susun dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu kesehatan dan medis, juga bermanfaat bagi penulis dan tenaga kesehatan lainnya, Aamiin Allahumma Aamiin.

Surakarta, 17 Juli 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	
LEMBAR PERSETUJUAN.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
INTISARI.....	xv
<i>ABSTRACT</i> .....	xvi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
E. Orisinalitas Penelitian .....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Talasemia .....	8
B. Beta Talasemia Mayor .....	10
C. Serum Ferritin .....	21
D. Toksisitas Besi.....	24
E. Stress Oksidatif pada Beta Talasemia Mayor .....	28

F. Enzim Transaminase .....	29
G. Korelasi Enzim Transaminase dengan Serum Ferritin .....	31
H. Landasan Teori.....	35
I. Kerangka Pikir Penelitian.....	37
J. Hipotesis.....	38

### BAB III. METODE PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat Penelitian .....	39
B. Jenis Penelitian.....	39
C. Populasi dan Sampel Penelitian .....	39
D. Definisi Operasional.....	42
E. Alur Penelitian .....	44
F. Sumber Data.....	45
G. Teknik Analisis Data.....	45
H. Etik Penelitian .....	46
I. Jadwal Penelitian.....	46

### BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Deskripsi Sampel .....	47
B. Uji Normalitas .....	47
C. Uji Korelasi .....	54
D. Pembahasan.....	56
E. Keterbatasan Penelitian .....	60

### BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan .....	61
B. Saran.....	61

## DAFTAR PUSTAKA

## LAMPIRAN

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Gambaran eritrosit pada talasemia mayor.....	12
Gambar 2. <i>Chipmunk face</i> pada anak dengan beta talasemia mayor .....	13
Gambar 3. Foto sinar X tengkorak penderita beta talasemia mayor .....	14
Gambar 4. Biopsi aspirasi jarum halus pada organ hati penderita beta talasemia mayor.....	15
Gambar 5. Pola elektroforesis hemoglobin pada darah orang dewasa normal dan subjek beta talasemia mayor.....	18
Gambar 6. Gambar bagan kerangka fikir penelitian .....	37
Gambar 7. Alur penelitian.....	44
Gambar 8. Diagram <i>Stem and leaf plots</i> data SGOT berdasarkan kategori kadar serum ferritin .....	51
Gambar 9. Diagram <i>Stem and leaf plots</i> data SGPT berdasarkan kadar serum ferritin .....	52
Gambar 10. Grafik <i>scatter</i> uji <i>Pearson's correlation</i> antara kadar SGOT dengan serum ferritin .....	53
Gambar 11. Grafik <i>scatter</i> uji <i>Pearson's correlation</i> antara kadar SGPT dengan serum ferritin. ....	54

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Deskripsi penelitian terdahulu.....	5
Tabel 2. Penyebab penimbunan besi.....	25
Tabel 3. Penilaian untuk penimbunan besi .....	27
Tabel 4. Penilaian kerusakan jaringan akibat penimbunan besi .....	28
Tabel 5. Jadwal penelitian.....	46
Tabel 6. Karakter subjek penelitian dalam skala numerik .....	47
Tabel 7. Hasil uji normalitas data belum normal .....	48
Tabel 8. Hasil uji normalitas data yang telah di transformasi Log10 .....	48
Tabel 9. Uji perbedaan kadar serum ferritin dengan enzim transaminase. ....	49
Tabel 10. Tabel hasil korelasi serum ferritin dengan enzim transaminase. ....	55

## DAFTAR LAMPIRAN

### **Halaman**

Lampiran 1. Surat Pengantar Izin Penelitian.....	L1
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	L2
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i> .....	L3
Lampiran 4. Prosedur pemeriksaan Serum ferritin, SGOT, SGPT .....	L4
Lampiran 5. Data lengkap laboratorium .....	L12
Lampiran 6. Hasil Analisis Data .....	L15
Lampiran 7. Data <i>Quality Control</i> Advia 1800 .....	L20
Lampiran 8. Hasil <i>Quaity Control</i> Advia 1800.....	L22
Lampiran 9. Data <i>Quality Control</i> Vidas.....	L32

## DAFTAR SINGKATAN

ALT	<i>Alanine aminotransferase</i>
AST	<i>Aspartate transaminase</i>
CD	<i>Diena conjugated lipid hidroperoksida</i>
CT Scan	<i>Computerized tomography scanner</i>
d	<i>Dalton</i>
DEA	<i>Diethanolamine</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EKG	<i>Electrocardio graphy</i>
ELFA	<i>Enzym linked floorescent assay</i>
FER	<i>Vidas ferritin</i>
GDF 15	<i>Growth differentiation factor 15</i>
GGT	<i>Gamma glutamil transferase</i>
HbA	<i>Hemoglobin adult</i>
HbA <sub>2</sub>	<i>Hemoglobin adult 2</i>
HbF	<i>Hemoglobin fetus</i>
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HCV-PCR	<i>Hepatitis C virus – polimerase chain reaction</i>
HER	<i>Hemoglobin eritrosit rata-rata</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i>
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
IFCC	<i>International federation of clinical chemistry</i>
CKKT	<i>Kromatografi cair kinerja tinggi</i>
LIS	<i>Laboratory information system</i>
MCH	<i>Mean corpuscular hemoglobin</i>
MCV	<i>Mean corpuscular volume</i>
MDA	<i>Malondialdehid</i>
MRI T2	<i>Magnetic resonance imaging T2</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
ng/mL	<i>Nanogram per mililiter</i>
NTBI	<i>Non transferrin bound plasma iron</i>
PK	<i>Patologi Klinik</i>
PRC	<i>Packed red cell</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
SGOT	<i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	<i>Serum glutamic pyruvic transaminase</i>
SPR	<i>Solid phase reptacle</i>
TBA	<i>Thiobarbiturat</i>
TGF B-1	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
U/L	<i>Unit per liter</i>
UV Test	<i>Ultraviolet test</i>
VER	<i>Volume eritrosit rata- rata</i>
WB	<i>Whole blood</i>

## INTISARI

**Ayudita, K. 2018. Korelasi Kadar Serum Ferritin dengan Enzim Transaminase pada Pasien Talasemia Beta Mayor. Program Studi DIV – Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.**

Talasemia adalah salah satu penyakit genetik karena adanya mutasi genetik pada kromosom 16 yang berfungsi untuk sintesis globin sehingga dapat menyebabkan anemia berat. Talasemia diderita kurang lebih 200 juta orang di dunia, salah satunya  $\beta$  *Thalassemia* yang memiliki insiden 10 – 15% pada individu mediterania Asia Tenggara. Transfusi terus menerus dilakukan sebagai perawatan utama pasien talasemia untuk mencegah anemia berat namun dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan organ hati. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara kadar serum ferritin dengan enzim transaminase pada pasien talasemia beta mayor.

Metodologi yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini menggunakan 97 subjek dengan kriteria inklusi usia 2 - 18 tahun yang melakukan terapi antara bulan Mei 2017 – Mei 2018 di RSUD Dr. Moewardi di Surakarta. Data pasien yang memenuhi kriteria inklusi diuji korelasi *Pearson's*, p bermakna apabila  $< 0,05$ .

Hasil penelitian didapatkan data rerata  $\pm$  SD usia, serum ferritin, SGOT, dan SGPT dengan  $p > 0,05$ . Uji korelasi antara kadar serum ferritin dengan SGOT dan SGPT ( $r = 0,400$  ,  $p = 0,001$  dan  $r = 0,462$  ,  $p = 0,001$ ). Terdapat korelasi positif, sedang, dan bermakna antara kadar serum ferritin dengan enzim transaminase pada pasien talasemia beta.

**Kata kunci :** Talasemia beta mayor, serum ferritin, SGOT (*Serum glutamate oxaloacetic transaminase*), SGPT(*Serum glutamate pyruvic transaminase*).

## ABSTRACT

**Ayudita, K. 2018. Correlation Study of Serum Ferritin with Transaminase Enzymes Levels in Beta Thalassemia Major. Bachelor Applied Science degree of Medical Laboratory Technologist, Medical science Faculty, Setia Budi University.**

Thalassemia is one of the genetic diseases which caused by a gene mutation on Chromosome 16 that has functioned on hemoglobin synthesize so that it caused severe anemia. Thalassemia is suffered by approximately 200 million people over the world, one of which is  $\beta$  Thalassemia that is suffered by 10 - 15% people in Mediterranean Southeast Asia. Continuous transfusion is carried out as the main treatment for thalassemia patients to prevent severe anemia, but in the long term can cause liver damage. The aim of this study is to determine the correlation between serum ferritin levels and transaminase enzymes in beta major thalassemia patients.

The methodology used in this study is analytic observational using a cross-sectional approach. This study used 97 subjects with inclusion criteria aged 2-18 years who did therapy between May 2017 - May 2018 at Dr. Moewardi in Surakarta. Data of patients who met the inclusion criteria were tested for Pearson's correlation,  $p$  was significant if  $< 0,05$ .

The results of the study show that the mean  $\pm$  SD age, ferritin serum, SGOT, and SGPT data with  $p > 0,05$ . Correlation test between serum ferritin levels with SGOT and SGPT ( $r = 0,400$ ,  $p = 0,001$  and  $r = 0,462$ ,  $p = 0,001$ ). There is a positive, moderate, and significant correlation between serum ferritin levels and transaminase enzymes in beta-thalassemia patients.

**Keywords:**  $\beta$ -Thalassemia major, Ferritin serum, SGOT (Serum glutamate oxaloacetic transaminase), SGPT (Serum glutamate pyruvic transaminase)

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Talasemia adalah salah satu penyakit genetik karena adanya mutasi genetik pada kromosom 16 yang berfungsi untuk sintesis globin. Talasemia merupakan salah satu penyakit genetik tersering di dunia. Talasemia dapat dibagi beberapa sub salah satunya adalah talasemia beta mayor. Talasemia beta mayor merupakan salah satu jenis dari penyakit talasemia yang mana pada kondisi ini, kedua gen mengalami mutasi dan tidak bisa memproduksi rantai beta globin. Penderita biasanya mengalami anemia yang berat (Kiswari, 2014).

Talasemia menyerang kurang lebih 200 juta orang di dunia sekitar 15% penduduk Amerika berkulit hitam adalah *carrier* dari  $\alpha$  *Thalassemia* ;  $\alpha$ -*Thalassemia* trait (minor) terjadi sekitar 3% pada penduduk Amerika berkulit hitam dan 1-15% insiden pada orang yang berasal dari mediterania. Beta talasemia memiliki insiden 10 – 15% pada individu mediterania Asia Tenggara, dan 0,8% pada penduduk Amerika berkulit hitam, dengan jumlah kasus talasemia berat di Amerika adalah 1000 kasus per tahun (Longo, 2010).

Penderita talasemia membutuhkan transfusi darah berulang – ulang untuk menstabilkan kadar hemoglobin hingga mencapai kurang lebih 12 g/dl. Tetapi terapi ini memiliki efek yang cukup tidak menguntungkan karena dapat meningkatkan kadar serum ferritin dan terakumulasi dalam jaringan berbagai organ. Peningkatan serum ferritin secara progresif dapat menjadi

komplikasi mayor dari transfusi darah. Hal ini semakin diperparah dengan peningkatan penyerapan zat besi melalui usus karena adanya penurunan peptida hepsidin (Patel, 2018).

Pada pasien talasemia beta mayor terjadi peningkatan serum besi, saturasi transferin dan kadar ferritin. Ferritin merupakan adalah protein yang mengandung besi intraseluler dengan berat molekul tinggi dan terutama didapatkan pada sel retikuloendotelial pada hati, limpa, *bone marrow* dan jaringan tubuh lainnya, dan karena tingginya kelebihan besi dan peningkatan katabolisme besi dari sistem retikuloendotelial melebihi kapasitas pengikatan besi oleh trasferrin, sebagai hasilnya adalah muncul nya *Non transferrin bound plasma iron* (NTBI) sebagai toksik (Patel, 2018).

Enzim transaminase adalah salah satu jenis enzim intraseluler yang diproduksi oleh hepar pada sitoplasma. Sehingga jika terdapat kerusakan pada sel hepar enzim transaminase akan secara otomatis keluar. Enzim transaminase terdapat dua jenis yaitu *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) dan *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT). Apabila terjadi penyakit hepatobilier atau kerusakan sel hepar maka akan terjadi peningkatan kadar SGOT atau SGPT secara signifikan (Rosida, 2016).

Kelebihan besi akibat peningkatan katabolisme besi dari sistem retikuloendotelial dan kelebihan besi dari transfusi sehingga melampaui kapasitas pengikatan besi oleh transferin, sebagai hasilnya dalam keadaan darurat muncul sebagai NTBI toksik. NTBI membuat formasi hidroksil bebas yang radikal dan mempercepat peroksidasi membran lipid. Hal itu

mempengaruhi hampir seluruh sistem tubuh seperti endokrin, hati, dan jantung. Organ hati adalah organ pertama yang terlibat dalam kelebihan besi diantaranya hepatosit dan sel retikuloendotelial. Lipid peroksidasi dan TGF beta-1 yang progresif menunjukkan efek akibat penumpukan besi sehingga dapat memungkinkan terjadinya kerusakan hepar yang ditandai dengan peningkatan enzim transaminase, kemudian fibrogenesis yang mana berlanjut menjadi sirosis hepar (Patel, 2018).

Penelitian terbaru oleh Patel *et al.* pada tahun 2018 didapatkan tentang hubungan antara serum bilirubin, SGOT, dan SGPT dengan serum ferritin pada penderita talasemia mayor di India, dengan koefisien korelasi *Pearson's* antara ALT dan AST dengan serum ferritin adalah  $r = 0,62$ . Rata - rata kadar ferritin pada sampel adalah  $2402 \pm 1292$  ng/ml, terdapat korelasi yang kuat dengan enzim transaminase pada serum ferritin yang mencapai kadar 2000 ng/ml (Patel, 2018).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, dapat di rumuskan permasalahan bagaimana korelasi kadar serum ferritin dengan enzim transaminase pada pasien beta talasemia mayor?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah yang terkait, dapat disimpulkan tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara kadar ferritin pemeriksaan dengan enzim transaminase pada pasien beta talasemia mayor.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### **1. Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Menambah Informasi terkait ilmu kesehatan mengenai korelasi kadar serum ferritin dengan enzim transaminase pada penderita beta talasemia mayor dan menjadi bahan rujukan informasi praktisi kesehatan khususnya dalam bidang hematologi.

#### **2. Manfaat Bagi Institusi**

Dapat menjadi acuan bahan ajar dan menambah informasi ilmu kesehatan terutama dalam bidang hematologi untuk mahasiswa dan mahasiswi Universitas Setia Budi Surakarta.

#### **3. Manfaat Bagi Klinisi**

Dapat menjadi bahan referensi pemeriksaan serum ferritin dan enzim transaminase pada penderita talasemia beta mayor.

### **E. Orisinalitas Penelitian**

Keaslian penelitian ini jika dibandingkan dengan beberapa penelitian terdahulu memiliki karakteristik hampir sama dalam hal sampel, data hasil pemeriksaan yang akan digunakan, dan tema kajian namun memiliki

perbedaan dalam kriteria subjek, jumlah sampel yang digunakan, variabel penelitian maupun metode analisis yang digunakan dalam penelitian, untuk mengetahui adanya korelasi antara kadar serum ferritin dengan enzim transaminase pada penderita beta talasemia mayor.

**Tabel 1.** Deskripsi penelitian terdahulu

No.	Peneliti	sampel & Populasi	Subjek	Hasil & kesimpulan
1	Patel et al. A Correlation Study of Serum Bilirubin and Liver Enzymes with Serum Ferritin in Beta Thalassemia Major.	Populasi dan penelitian adalah penderita beta talasemia mayor di india.	70 subjek dibagi menjadi 2 group. Group A (40 orang) dan group B (30 orang sebagai kontrol) dengan kriteria usia 2-14 tahun, menjalani ransfusi > 5x dan melakukan pengobatan kelasi besi lebih dari 1 tahun.	Terdapat peningkatan secara tidak normal antara serum bilirubin dan enzim transaminase sebagai bentuk disfungsi hepar pada penderita beta talasemia mayor. Peningkatan kadar enzim transaminase terjadi saat kadar serum ferritin mencapai 2000 ng/mL.
2	Khaled et al. Liver Enzymes in Children with Beta-Thalassemia Major Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis.	Populasi adalah penderita beta talasemia mayor dengan data pemeriksaan enzim transaminase, ferritin, saturasi transferrin, HbsAg, Anti-HCV antibodi, dan HCV-PCR untuk anti-HCV positif.	80 pasien beta talasemia mayor dengan data pemeriksaan enzim transaminase, ferritin, saturasi transferrin, HbsAg, Anti-HCV antibodi, dan HCV-PCR untuk anti-HCV positif.	Kelebihan besi adalah faktor utama penyebab peningkatan enzim transaminase dan adanya infeksi HCV berhubungan secara signifikan pada peningkatan cadangan besi tubuh.

Penelitian ini terkait dan hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al.* pada tahun 2018 dengan judul *A Correlation Study of Serum Bilirubin and Liver Enzymes with Serum Ferritin in Beta Thalassemia Major*, penelitian ini menyimpulkan bahwa pada penderita beta talasemia mayor menderita disfungsi hepar sehingga kadar bilirubin meningkat dan ketika serum ferritin pada kadar 2000ng/mL memiliki potensi sebagai toksik bagi sel hepatosit.

Perbedaan variabel terikat penelitian yang peneliti lakukan dengan penelitian Patel *et al.* adalah patel *et al.* menggunakan bilirubin sebagai variabel terikat dan serum ferritin sebagai variabel bebas, sedangkan enzim transaminase digunakan untuk mengetahui pada tingkatan ke berapa dapat menyebabkan kerusakan sel hepatosit sehingga dari serum bilirubin dapat diketahui adanya disfungsi organ hepar. Selain itu, jumlah subjek, metode penelitian, kriteria inklusi dan eksklusi subjek penelitian berbeda, dan lokasi penelitian dilakukan.

Penelitian lain yang hampir sama dilakukan oleh Khaled *et al.* yang berjudul *Liver Enzymes in Children with Beta-Thalassemia Major : Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis*. Penelitian ini menyimpulkan bahwa peningkatan kadar besi adalah faktor utama yang menyebabkan peningkatan enzim hati, dan persentase infeksi virus hepatitis berkorelasi signifikan pada peningkatan kadar besi pada penderita beta talasemia mayor.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan oleh Khaled *et al.* adalah peneliti tidak memeriksa persentas infeksi virus hepatitis pada penderita beta talasemia mayor sebagai efek samping terapi transfusi yang diberikan dalam jangka waktu lama. Selain itu, metode yang digunakan, kriteria subjek seperti berapa lama penderita menderita beta talasemia mayor, jumlah berapa kali transfusi, dan obat yang dikonsumsi, dan metode analisis yang digunakan berbeda dengan penelitian yang peneliti lakukan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Talasemia**

Talasemia adalah sekelompok kelainan genetik yang heterogen yang disebabkan oleh menurunnya kecepatan sintesis rantai  $\alpha$  dan  $\beta$ . Talasemia beta lebih sering ditemukan pada daerah Mediterania sedangkan Talasemia alfa lebih sering ditemukan di timur (Hoffbrand, 2011).

Talasemia terjadi karena gangguan sintesis hemoglobin karena adanya kelainan genetik pada kromosom 16. Darah orang dewasa normal mengandung tiga jenis hemoglobin, yaitu Hemoglobin *adult* (Hb A) dengan nilai normal 96-98%, Hemoglobin *fetus* (Hb F) dengan nilai normal 0,5 – 0,8 %, HbA<sub>2</sub> dengan nilai normal 1,5 – 3,2 %. Komponen utama hemoglobin *adult* (HbA) adalah struktur molekul  $\alpha_2\beta_2$ . Hemoglobin minor mengandung rantai globin  $\gamma$  (Hb *Fetus* atau Hb F) atau  $\delta$  (Hb A<sub>2</sub>) guna menggantikan rantai  $\beta$  (Hoffbrand, 2011).

Talasemia dalam aspek molekuler ada sebuah proses pembuangan *Ribonucleic acid* (RNA) / eksisi dari intron dengan proses penggabungan ekson atau *splicing*. Sebelum penggabungan, salinan *messenger RNA* ini disebut sebagai sekuens, sekuens satu dan lainnya harus dipertahankan dan dilakukan poliadenilasi pada ujung 3' sehingga dapat menstabilkan mRNA yang terbentuk kemudian ditranslasikan pada ribosom. Talasemia dapat terjadi mutasi atau delesi pada salah satu sekuens tersebut (Hoffbrand, 2011).

Sejumlah sekuens lain yang dipertahankan penting dalam sintesis globin, dan mutasi pada sekuens-sekuens ini dapat menyebabkan talasemia. Sekuens – sekuens ini mempengaruhi transkripsi gen, memastikan keandalannya, menentukan tempat untuk mengawali dan mengakhiri translasi, dan memastikan stabilitas mRNA yang baru disintesis (Hoffbrand, 2011).

Talasemia dibagi dalam beberapa jenis tergantung banyaknya gen globin yang hilang, yaitu *α-Thalassemia minor*, *β – Thalassemia trait*, *β – Thalassemia intermedia*, *β – Thalassemia mayor*. *α-Thalassemia minor* adalah talasemia yang terjadi karena hilangnya sebuah gen globin. Ada dua gen setiap rantai globin pada kromosom 16. Yaitu terjadi mutasi ada salah satu atau kedua gen pada masing – masing kromosom. Halotipe ditunjukkan dengan *αα/* (normal),*-α* (mutasi satu gen), atau *--* (mutasi dua gen) dan gejalanya tidak begitu nampak seperti talasemia jenis lainnya. Gejala yang sering nampak adalah anemia mikrosistosis derajat ringan sampai berat tergantung dari berapa gen yang bermutasi (Kiswari, 2014).

Pada jenis *β – Thalassemia trait*, penderita memiliki satu gen normal dan satu gen yang bermutasi. Penderita ditandai dengan anemia ringan atau anemia mikrositer. *β – Thalassemia intermedia* pada kondisi ini, kedua gen bermutasi tetapi masih dapat memproduksi sedikit rantai globin dan derajat anemia tergantung dari mutasi gen yang terjadi. Beta talasemia mayor mengalami mutasi pada kedua gen dan tidak dapat memproduksi rantai globin sama sekali, sehingga sering ditemukan anemia dengan derajat berat,

terutama pada bayi yang berusia 3 – 6 bulan setelah dilahirkan, sehingga memerlukan transfusi darah (Kiswari, 2014).

## **B. Beta Talasemia Mayor**

Beta talasemia mayor adalah kondisi suatu kelainan sel darah berupa anemia berat karena kedua gen mengalami mutasi sehingga tidak dapat memproduksi rantai beta globin atau disebut dengan *Cooley's Anemia* (Kiswari, 2014). Keadaan ini terjadi karena kegagalan sintesis rantai globin-  $\beta$  secara komplet ( $\beta^0$ ) atau hampir komplet ( $\beta^+$ ) yang disebabkan oleh satu dari hampir 200 mutasi titik atau delesi yang berbeda dalam gen globin-  $\beta$  atau sekuens pengontrolannya pada kromosom 11. Terjadi ketidak seimbangan antara  $\alpha:\beta$  yang berat, dengan deposisi rantai  $\alpha$  pada eritroblas, eritropoiesis yang tidak efektif, anemia berat, dan hemopoiesis ekstra meduler (Mehta, 2006).

### 1. Patofisiologi Beta Talasemia Mayor

Pada beta talasemia mayor ditemukan pada rata – rata satu dari empat anak jika kedua orang tua adalah *carrier* talasemia  $\beta$  trait. Tidak ada rantai  $\beta$  ( $\beta^0$ ) atau sedikit rantai  $\beta$  ( $\beta^+$ ) yang disintesis. Rantai  $\alpha$  yang berlebih berpresipitasi dalam eritroblas dan eritrosit matang, menyebabkan eritropoiesis inefektif dan hemolisis yang berat, yang khas untuk beta talasemia mayor (Hoffbrand, 2011).

Pada beta talasemia mayor apabila makin besar kelebihan rantai  $\alpha$ , semakin berat anemia yang diderita. Produksi rantai  $\gamma$  membantu

membersihkan kelebihan rantai  $\alpha$  dan meringankan keadaan anemia yang diderita. Beta talasemia mayor tidak seperti talasemia  $\alpha$ , sebagian besar lesi genetik adalah mutasi titik dan bukan delesi gen. Mutasi ini dapat terjadi di dalam kompleks gen tersebut atau di regio promotor atau penguat. Talasemia mayor sering kali merupakan akibat pewarisan dua mutasi yang berbeda, masing – masing memengaruhi sintesis globin  $\beta$  (heterozigot ganda). Beberapa kasus terjadi delesi gen  $\beta$ ,  $\delta$  dan  $\beta$ , atau bahkan  $\beta$  , $\delta$  ,dan  $\gamma$ . Terdapat kasus lain, penyilangan tak seimbang menghasilkan gen fusi  $\delta\beta$  yang disebut dengan sindrom Lepore (Hoffbrand, 2011).

HbF pada penderita talasemia cukup tinggi ketika terjadi anemia berat saat usia 3 – 6 bulan ketika terjadi pergantian sintesis rantai –  $\gamma$  menjadi rantai –  $\beta$  secara normal. Kasus yang lebih ringan terjadi di atas usia tersebut (sampai usia 4 tahun). Hal ini dapat terjadi karena gen globin tersusun pada kromosom 11 dan 16 dalam urutan sesuai ekspresinya. Hemoglobin embrionik tertentu biasanya hanya diekspresikan dalam eritroblas kantong kuning telur (Mehta, 2006).

Gen globin  $\beta$  diekspresikan pada tingkat yang rendah di kehidupan janin awal, tetapi perubahan utama menjadi hemoglobin dewasa terjadi 3-6 bulan setelah kelahiran, pada saat sintesis rantai  $\gamma$  sebagian besar digantikan oleh rantai  $\beta$ . BCL11A adalah regulator transkripsi untuk perubahan tersebut dan untuk penghentian sintesis rantai  $\delta$  pada orang dewasa. Status metilasi gen tersebut (gen yang diekspresikan cenderung

mengalami hipometilasi, gen yang tidak diekpresikan hipermetilasi), status pengemasan kromosom dan berbagai sekuens penguat semuanya memainkan peranan dalam menentukan apakah suatu gen tertentu ditranskripsikan (Hoffbrand, 2011).

## 2. Gambaran Klinis Beta Talasemia Mayor

Gambaran klinis pada talasemia mayor yang paling tampak adalah anemia hipokrom dan mikrositik karena berkurangnya jumlah hemoglobin tetramer. Heterozigot ( $\beta$ - *Thalassemia trait*) hanya abnormal ini saja yang terlihat, dan terjadinya anemia cukup minimal. Kelainan homozigot yang lebih parah terdapat ketidak seimbangan akumulasi antara  $\alpha$ - dan  $\beta$ - globin karena akumulasi dari rantai  $\alpha$  tidak larut yang bebas (Longo, 2010).

Rantai alfa tersebut berasal dari badan inklusi beracun yang dapat menghambat perkembangan eritroblast pada sumsum tulang. Beberapa dari proeritroblast yang mulai menjadi eritroid dapat bertahan dalam pematangan. Beberapa eritrosit yang dihasilkan menanggung beban dari badan inklusi yang terdeteksi di *spleen*, memperpendek umur eritrosit dan memicu anemia hemolitik yang berat (Longo, 2010).



**Gambar 1.** gambaran eritrosit pada talasemia mayor

Ekspansi sumsum tulang yang masif mengacaukan pertumbuhan dan perkembangan. Perkembangan anak yang menderita talasemia mayor mempunyai karakteristik *Chipmunk face* yang disebabkan hiperplasia sumsum tulang maksila dan kelainan tulang dahi. Penipisan dan fraktur patologis tulang pipa dan tulang belakang kemungkinan dapat disebabkan oleh invasi kortikal oleh elemen eritroid dan retardasi pertumbuhan. Talasemia mayor anemia hemolitik yang terjadi dapat menyebabkan hepatosplenomegali, ulkus kaki, batu empedu, dan gagal hati kongesti yang parah (Longo, 2010).



**Gambar 2.** *Chipmunk face* pada anak dengan beta talasemia mayor. Tulang tengkorak menonjol dengan tulang frontal dan parietal yang menonjol, tulang maksila membesar.  
(sumber : Hoffbrand, 2011)

### 3. Manifestasi Klinis

Pada penderita beta talasemia mayor memiliki banyak manifestasi klinis diantaranya terjadi anemia berat pada bayi usia 3- 6 bulan. Saat setelah lahir seharusnya pada hemoglobin terjadi perubahan dari rantai  $\gamma$

ke  $\beta$ . Hemoglobin fetus (HbF) pada beta talasemia mayor dapat mencapai 98%, HbA antara 10-20%, dan HbA<sub>2</sub> bervariasi. Volume eritrosit rata-rata (VER) dan hemoglobin eritrosit rata-rata (HER) rendah (HbA<sub>2</sub> >3,5%) (Hoffbrand, 2011).

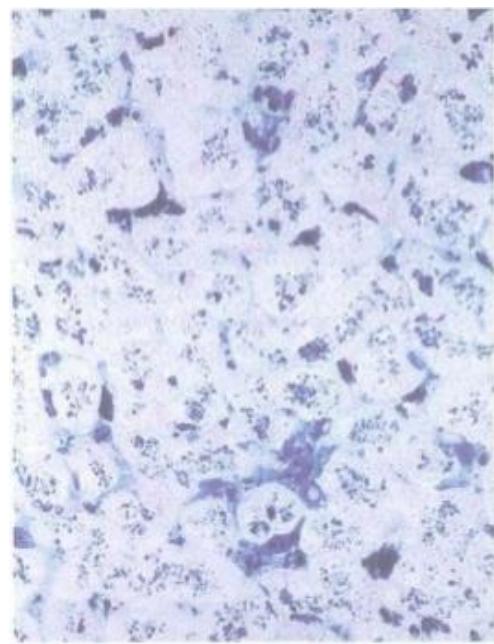
Selain itu terdapat hepatosplenomegali atau pembesaran hati dan limpa terjadi akibat destruksi eritrosit yang berlebihan, hemopoiesis ekstramedular dan kemudian karena penimbunan besi. Limpa yang besar meningkatkan kebutuhan darah dengan meningkatkan destruksi dan pengumpulan eritosit, serta dengan menyebabkan seakan – akan ada pertambahan volume plasma (Hoffbrand, 2011).

Kemudian pada penderita beta talasemia mayor terdapat pelebaran tulang yang disebabkan oleh hiperplasia sumsum tulang yang menyebabkan fasies talasemia dan penipisan korteks pada banyak tulang dengan kecenderungan terjadinya fraktur dan penonjolan tulang tengkorak dengan penampakan rambut berdiri / *hair-on-end* pada foto sinar X.



**Gambar 3.** Foto sinar X tengkorak pada beta talasemia mayor. Terdapat gambaran “rambut berdiri/ *hair- to- en* “ sebagai akibat dari perluasan sumsum tulang ke tulang kortikal(sumber : Hoffbrand, 2011).

Talasemia mayor merupakan penyakit yang paling sering mendasari penimbunan besi akibat transfusi. Hal ini karena transfusi berulang biasanya dimulai pada tahun pertama kehidupan dan jika penyakit ini tidak disembuhkan dengan transplantasi sel punca, transfusi akan berlanjut seumur hidup. Selain itu absorpsi besi meningkat karena kadar *hepcidine* serum yang rendah akibat pelepasan *Growth different factor* (GDF 15) dan TWSGT dari prekursor eritrosit dini yang meningkat karena eritropoiesis inefektif. Besi yang berlebihan akan dideposit pada jantung, hepar dan organ endokrin. Uji untuk penimbunan besi memiliki peran yang sangat penting dalam mengetahui derajat keadaan organ akibat penimbunan besi (Hoffbrand, 2011)



**Gambar 4.** Biopsi jarum pada hati penderita talasemia beta mayor. Siderosis derajat IV dengan deposit besi pada sel –sel parenkim hati, epitel saluran empedu, makrofag dan fibroblas(Pulasan perlis).  
(Sumber ; Hoffbrand, 2011)

Pada penderita talasemia beta mayor yang masih bayi, akan rentan mengalami infeksi. Infeksi terjadi karena berbagai alasan, tanpa transfusi yang adekuat, anak dengan anemia akan rentan terhadap infeksi bakteri. Infeksi pneumokokus, *Haemophilus* dan meningokokus mungkin terjadi jika sudah dilakukan splenektomi dan penisilin profilaktik tidak diberikan. Infeksi *Yersina enterocolitica* terjadi, khususnya pada pasien – pasien dengan penimbunan besi yang diobati dengan deferoksamin; infeksi ini dapat menyebabkan gastroenteritis berat. Penimbunan besi juga merupakan faktor predesposisi terhadap infeksi bakteri, misal *Klebsiella* dan infeksi jamur. Transfusi virus melalui transfusi pun juga dapat terjadi (Hoffbrand, 2011).

Penyakit hati pada talasemia tersering disebabkan oleh virus hepatitis C, tetapi hepatitis B juga sering ditemukan di daerah endemik virus tersebut. Virus imunodefisiensi manusia / *Human immunodeficiency virus* (HIV) telah ditularkan kepada beberapa pasien melalui transfusi darah (Hoffbrand, 2011). Penelitian pada penelitian Khaled M. Salama *et al.* yang berjudul “*Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major : Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis*” di Cairo, Mesir pada tahun 2015 menjelaskan korelasi kelebihan besi dengan hepatitis virus pada 80 penderita talasemia mayor. 50% pasien adalah positif anti HCV dan 55% dari mereka positif HCV-PCR. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa kelebihan besi adalah faktor penyebab utama peningkatan enzim hati, dan adanya infeksi HCV berhubungan signifikan

dengan peningkatan kelebihan besi terutama pada enzim GGT dan ALT/ SGPT (Salama, 2015).

Penderita talasemia mayor juga mengalami osteoporosis. Osteoporosis dapat terjadi pada pasien – pasien yang mendapat transfusi dengan baik. Hal ini lebih sering ditemukan pada pasien pasien diabetes dengan kelainan endokrin dengan ekspansi sumsum tulang yang disebabkan oleh eritropoiesis inefektif (Hoffbrand, 2011).

#### 4. Temuan Laboratorium

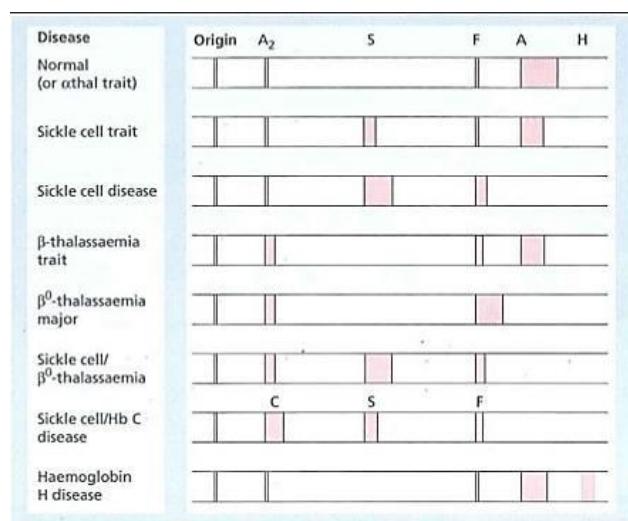
Diagnosis beta talasemia mayor dapat diketahui dengan rangkaian pemeriksaan laboratorium dan aspek klinis. Talasemia beta mayor jika dilihat dari sisi aspek laboratorium dapat terlihat adanya anemia mikrositik hipokrom berat, presentase retikulosit yang meningkat dengan eritrosit berinti, sel target ,eritroblas, mielosit, dan titik-titik basofilik pada sediaan apusan darah tepi (Hoffbrand, 2011).

Derajat anemia berat yang diderita kurang lebih kadar hemoglobin 2-6 g/ dl, dengan penurunan *Mean corpuscular volume* (MCV) dan *Mean corpuscular hemoglobin* (MCH) sehingga penderita beta talasemia mayor akan membutuhkan transfusi untuk berlangsungnya hidup (Mehta, 2006).

Pada sumsum tulang terjadi hiperselular dengan hiperplasia eritroid. Penelitian pada sintesis rantai globin memperlihatkan sintesis rantai  $\alpha$ - $\beta$  yang tidak ada, atau pada analisis DNA memperlihatkan mutasi atau delesi spesifik (Mehta, 2006). Hemoglobin terdapat peningkatan

hemoglobin fetus (HbF) sekitar 98%, 10-20% HbA, dan adanya variasi HbA<sub>2</sub>, HbA<sub>2</sub> > 3,5%. VER dan HER rendah (Hoffbrand, 2011).

Untuk diagnosis laboratorium dapat menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (*High Performance Liquid Chromatograph / HPLC*). Saat ini biasanya digunakan sebagai metode lini pertama untuk mendiagnosis kelainan pada hemoglobin. HPLC atau elektroforesis hemoglobin menunjukkan tidak ada atau hampir tidak ada HbA, dengan hampir seluruh hemoglobin yang bersirkulasi adalah HbF. Persentase HbA<sub>2</sub> normal, rendah atau meningkat sedikit. Analisis DNA digunakan untuk mengidentifikasi defek pada tiap alel (Hoffbrand, 2011).



**Gambar 5.** pola elektroforesis hemoglobin pada darah dewasa normal dan pada subjek dengan trait sel sabit (Hb S) atau penyakit sel sabit, talasemia  $\beta$  trait, talasemia  $\beta$  mayor, Hb S / talasemia  $\beta$  atau penyakit Hb S/ HbC dan penyakit Hb H.

(sumber : Hoffbrand, 2011)

Diagnosis beta talasemia mayor dapat dilakukan selama masih kecil ketika terjadi anemia berat ditambah dengan tanda – tanda karakteristik eritropoiesis masif inefektif, seperti terjadinya hepatosplenomegali, anemia

mikrositik parah yang terlihat pada hapusan darah tepi, dan terdapat variasi kadar Hb F, Hb A<sub>2</sub>, atau keduanya. Banyak pasien kronis membutuhkan terapi transfusi yang sangat banyak, yang dimaksudkan untuk menjaga kestabilan hematokrit kurang lebih 27 -30% sehingga eritropoiesis dapat tertekan (Longo, 2010).

Splenektomi diperlukan jika persyaratan transfusi tahunan mengalami peningkatan > 50%. Suplemen asam folat mungkin dapat digunakan dan bermanfaat. Vaksinasi dengan pneumovax sebagai antisipasi apabila akhirnya disarankan untuk dilakukan splenektomi, sebagai pemantauan ketat terhadap infeksi, ulkus kaki, dan penyakit saluran empedu. Banyak pasien mengalami defisiensi endokrin sebagai akibat dari kelebihan besi. Evaluasi endokrin secara dini dapat dilakukan dengan pemeriksaan intoleransi glukosa, disfungsi tiroid, dan terlambat perkembangan pubertas (Longo, 2010).

##### 5. Terapi Pada Beta Talasemia Mayor

Terapi yang dapat diberikan pada penderita beta talasemia mayor antara lain adalah transfusi darah regular diperlukan untuk mempertahankan hemoglobin selalu di atas 10 g/dL. Ini biasanya memerlukan 2- 3 unit tiap 4-6 minggu. Darah yang telah difilter untuk membuang leukosit memberikan reaksi yang paling sedikit. Pasien harus diperiksa genotipnya pada awal program transfusi, untuk mengetahui timbulnya antibodi eritrosit terhadap eritrosit yang ditransfusikan (Hoffbrand, 2011).

Terapi asam folat juga diberikan jika diet kurang baik (misal 5mg/hari). Terapi kelasii besi juga diberikan untuk menghindari terdepositnya zat besi berlebihan pada jaringan. Terapi pengkelatan besi dibutuhkan karena pada pasien talasemia beta mayor melakukan transfusi terus menerus dan berulang, sehingga terjadi penimbunan zat besi pada jaringan organ, dan merusak fungsi fisiologis organ (Hoffbrand, 2011). Hal ini dapat terjadi karena transferrin telah jenuh akan besi sehingga besi berikatan dengan molekul selain transferin atau yang disebut dengan *Non transferrin bound iron* (NTBI). NTBI merupakan molekul besi yang bersifat sangat beracun karena dapat mengkatalis pembentukan oksigen yang reaktif melalui reaksi foton (Deborah, 2005). Terapi pengkelatan dibutuhkan untuk membantu mengelat besi yang kemudian akan diekskresikan melalui urin dan feses (Hoffbrand, 2011).

Splenektomi mungkin diperlukan untuk mengurangi kebutuhan darah. Perlakuan splenektomi dapat dilakukan apabila pasien telah berusia lebih dari 6 tahun karena resiko tinggi infeksi paska splenektomi. Selain itu juga diberikan vaksinasi dan antibiotik. Talasemia beta mayor dilakukan terapi endokrin, Hal ini diberikan sebagai pengganti karena kegagalan organ akhir atau untuk merangsang hipofisis jika pubertas melambat. Pasien diabetes akan memerlukan insulin. Pasien dengan osteoporosis mungkin butuh terapi tambahan dengan peningkatan kalsium dan vitamin D dalam makanannya, dengan bisfosfonat dan terapi endokrin yang sesuai (Hoffbrand, 2011).

Pada pasien talasemia beta mayor juga memerlukan imunisasi terhadap hepatitis B pada semua pasien yang tidak imun. Pengobatan untuk hepatitis C yang ditularkan melalui transfusi dengan interferon  $\alpha$ , ribavirin dan antiviral yang lebih baru dibutuhkan jika genom virus terdeteksi dalam plasma (Hoffbrand, 2011).

Terapi yang memungkinkan untuk talasemia beta mayor sembuh secara permanen adalah transplantasi sel punca alogenik. Tingkat keberhasilan (ketahanan hidup jangka anjang bebas talasemia mayor) adalah 80-90% pada pasien muda dengan kelat yang baik tanpa fibrosis hati atau hepatomegali. Seorang saudara (atau sangat jarang anggota keluarga lain atau donor tak berkerabat yang serasi) yang cocok antigen *Human leucocyte antigen* (HLA) nya bertindak sebagai donor. Kegagalan yang terjadi akibat rekurensi talasemia, kematian (misal akibat infeksi) atau penyakit *graft-versus-host* yang berat (Hoffbrand, 2011).

### C. Serum Ferritin

Ferritin adalah protein utama penyimpanan besi, penting untuk homeostasis besi dan terlibat dalam berbagai macam proses fisiologis dan patologis. Dalam kedokteran klinis feritin didominasi untuk digunakan sebagai penanda serum total simpanan besi. Ferritin dapat membuat besi tersedia untuk proses kritis seluler ketika melindungi lipid, DNA dan protein dari efek toksik besi (Knovich *et al*, 2010).

Struktur ferritin berbentuk sebuah ikatan besi dengan protein yang mana berada di dalam bagian intraseluler dan ekstraseluler. Bentuk dari apoferritin seperti wadah berbentuk bulat dimana besi disimpan sebagi mineral ferrihidrat. Apoferritin terdiri dari 24 sub unit. Setiap sub unit memiliki dua tipe, yaitu H dan L. Variasi rasio dari sub unit tersebut secara umum tergantung jenis jaringan, dan dapat termodifikasi dalam kondisi inflamasi dan infeksi. Ferritin jaringan berbeda dari H-sub unit (yang mana banyak ditemui di jantung dan ginjal) hingga L-sub unit (dominan banyak ditemukan di organ hati dan limpa). Masing-masing molekul protein apo memiliki berat 450,000 d. Monomer L dapat mengandung 174 asam amino dan memiliki berat molekul 18,500d, begitu juga monomer H memiliki 182 asam amino dengan berat molekul 21,000 d (Knovich *et al*, 2010).

Ferritin juga dapat ditemukan ekstraseluler dalam serum, yang mana memiliki fungsi penting sebagai penanda status besi. Ferritin berfungsi sebagai komponen penting dari homeostasis besi. Fungsi utamanya dalam sekuestrasi dimana berfungsi sebagai ferroxidase, menkonversi Fe (II) menjadi Fe (III) sebagai internalisasi dan sekuestrasi pada inti mineral ferritin (Knovich *et al*, 2010).

Besi dapat bersifat toksik dalam sistem seluler karena kapasitas sel untuk menghasilkan spesies reaktif yang mana dapat merusak DNA dan protein secara langsung. Ferritin mengambil dan menyangga besi intraseluler, dan dengan demikian menjadi komponen utama pertahanan organisme, homozigot murni mengeluarkan ferritin H letal (Knovich *et al*, 2010).

Kondisi kelebihan besi dapat terjadi dalam beberapa kondisi terutama pada penderita talasemia. Hal ini dapat terjadi karena adanya proses degradasi sel eritrosit dari terapi transfusi dan degradasi sel eritrosit milik penderita dan penurunan *Hepcidine*. Ferritin juga mempunyai fungsi klinis untuk identifikasi dan mengikuti perkembangan perawatan kelebihan besi. Karena besi adalah faktor regulasi utama yang diabsorbsi dan tidak ada proses fisiologi untuk mensekresikan besi, terutama kasus kelebihan besi sehingga dapat terjadi hasil absorbsi besi yang tidak normal atau tatalaksana ekskresi besi (biasanya hasil pada transfusi darah berulang) (Knovich *et al*, 2010).

Kelebihan penumpukan besi dalam hati dan jantung dapat menjadi penyebab kerusakan kronis akibat induksi radikal bebas. Selain itu, jaringan yang mengalami kerusakan dapat memicu kegagalan jantung dan hati yang progresif. Sebagai hasil akhirnya, terdapat morbiditas signifikan dan mortalitas dini (Knovich *et al*, 2010).

Terapi transfusi adalah terapi utama yang dilakukan pada penderita talasemia anak-anak dan penderita talasemia dewasa. Sebagai bentuk ketidakmampuan tubuh menekskreskan kelebihan besi. Transfusi berulang dapat mempercepat terjadinya penumpukan besi, masing – masing unit PRC mengandung 200 – 250 mg unsur besi. Besi dari transfusi akan dideposit pertama kali dalam sel prior retikuloendotelial kemudian parenkim, besi diangkut kedalam hati dan jantung. Bagaimanapun, seperti pada kelebihan besi primer, mayoritas mortalitas sebagai hasil akhir dari kegagalan jantung dan hati yang progresif. Hal tersebut juga dapat ditarik kesimpulan bahwa

kelebihan besi berkontribusi pada ketidak efektifan eritropoiesis (Knovich *et al*, 2010).

Perawatan denganproses mengeluarkan darah tidak memungkinkan dilakukan pada pasien dengan kelebihan besi karena efek transfusi, pada beberapa pasien terapi kelasi lebih disarankan untuk mengurangi penumpukan besi. Deferoxamine adalah kelator besi yang paling efektif yang dapat diinjeksikan melalui subkutan atau intravena (Knovich *et al*, 2010).

#### **D. Toksisitas Besi**

Pada tubuh tidak terdapat mekanisme fisiolois untuk membuang zat besi yang berlebih, sehingga pada keadaan normal absorpsi besi dan intake harus benar benar dijaga agar tidak terjadi akumulasi. Besi yang tak dapat dikeluarkan oleh tubuh akan terjadi hemosiderosis (penimbunan besi) jika diberikan bersama dengan kelainan absorpsi besi secara berlebihan atau karena transfusi berulang pada penderita anemia kronik berat. Kelebihan besi dalam darah sebagai hasil perombakan eritrosit, akan dideposit ke jaringan-jaringan dan sebagian akan digunakan untuk eritropoiesis kembali. Deposit  $Fe^{2+}$  yang berlebihan ke jaringan akan menyebabkan kerusakan serius terhadap organ. Terutama jantung, hepar, dan organ – organ endokrin (terjadi hemokromatosis) (Hoffbrand, 2011).

Terjadinya hemosiderosis ada beberapa penyebab. Diantaranya karena peningkatan absorpsi besi, peningkatan asupan besi, dan transfusi eritrosit berulang. Peningkatan absorpsi besi dapat terjadi karena gangguan pada

hepcidin. Peningkatan asupan besi terjadi karena siderosis afrika (dari makanan dan genetik). Hemosiderosis karena transfusi berulang dapat terjadi pada transfusi eritrosit berulang terutama transfusi *Whole Blood* (WB) dan *Packed Red Cell* (PRC) yang agak lama dalam penyimpanan (Hoffbrand, 2011).

**Tabel 2.** Penyebab penimbunan besi

Penyebab penimbunan besi	Jenis penyakit yang beresiko terjadi penimbunan besi
Peningkatan absorpsi besi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemokromatosis herediter (primer).</li> <li>2. Eritropoiesis inefektif, misalnya <i>Thalassemia intermedia</i>, anemia sideroblastik.</li> <li>3. Penyakit hati kronik.</li> </ol>
Peningkatan asupan besi	Siderosis Afrika (dari makanan dan genetik)
Transfusi eritrosit berulang	Siderosis transfusi

(Sumber : Hoffbrand, 2011)

Akumulasi besi merupakan konsekuensi yang telah diperhitungkan pada transfusi eritrosit jangka lama. Toksisitas sistemik organ dimulai ketika sel retikuloendotelial menjadi jenuh akan  $Fe^{2+}$  yang disimpan. Disfungsi hati dan endokrin menyebabkan morbiditas yang signifikan, dan komplikasi yang paling serius adalah kardiotoksitas yang dapat menyebabkan aritmia dan gagal jantung kongesti sehingga pasien yang dari awal terapi transfusi kronis memiliki status besi yang tinggi, terus dipantau dan dilakukan terapi tambahan pengkeletan besi (Kiswari, 2014).

Pada penderita talasemia mayor, penimbunan besi dapat terjadi karena meningkatnya destruksi sel darah merah penderita dan penambahan dari darah transfusi. Dalam hal ini penimbunan besi tidak dapat dihindarkan

kecuali diberikan terapi pengkelatan. Tiap 450 mL darah yang ditransfusikan mengandung sekitar 200 – 250mg besi. Keadaan penderita talasemia mayor semakin diperparah dengan adanya peningkatan absorpsi besi melalui gastrointestinal yang disebabkan eritropoiesis inefektif karena kadar *Hepcidin* serum yang rendah secara tidak wajar, penurunan kadar hepcidin ini dikarenakan pelepasan GDF 15 dan TWSG 1 dari eritroblast dini (Hoffbrand, 2011).

Besi yang dideposit dalam hati dapat merusak organ hepar dan juga organ endokrin mengalami kegagalan pertumbuhan, pubertas yang terlambat atau tidak terjadi, sehingga dapat terjadi *Diabetes mellitus*, *hypotiroïdism*, dan *hypoparatiroidism*. Pigmentasi kulit terjadi pada stadium dua sebagai akibat melanin dan hemosiderin berlebihan memberikan warna abu – abu pada stadium awal penimbunan besi (Hoffbrand, 2011).

Dampak yang paling berbahaya adalah penimbunan besi pada jantung, sehingga dapat merusak sel- sel jantung. Tanpa adanya pengelatan besi intensif, kematian terjadi pada dekade kedua atau ketiga pada talasemia mayor, biasanya karena gagal jantung kongesti atau aritmia jantung. Pemeriksaan MRI T2\* dapat mendeteksi besi ada jantung yang meningkat sebelum uji – uji yang sensitif mendeteksi gangguan fungsi jantung. Batas bawah normal adalah 20 ms waktu elaksasi dan waktu relaksasi < 10 ms berkorelasi dengan pasien – pasien yang menunjukkan gejala dan bukti klinis gagal jantung atau aritmia. Ferritin serum dan besi hati menunjukkan korelasi

yang lemah dengan besi jantung yang diperkirakan dengan MRI T2\* (Hoffbrand, 2011).

**Tabel 3.** Penilaian penimbunan besi.

Penilaian Cadangan Besi
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ferritin serum.</li> <li>2. Besi serum dan persentase saturasi transferin (daya ikat besi).</li> <li>3. Besi tak terikat transferin dalam serum.</li> <li>4. Biopsi sumsum tulang (pulasan <i>Perls</i>) untuk cadangan retikuloendotel.</li> <li>5. Biopsi hati (cadangan parenkim dan retikuloendotel).</li> <li>6. CT Scan atau MRI hati.</li> <li>7. MRI jantung (teknik T2*).</li> <li>8. Uji eksresi besi urin deferoksamin atau deferipron (besi yang dapat terkelat).</li> <li>9. Flebotomi berulang sampai terjadi defisiensi besi.</li> </ol>

(Sumber : Hoffbrand, 2011).

Penimbunan besi yang konsekuensi dapat merusak sel – sel parenkim dan pada usia dewasa pasien dapat timbul penyakit hati, gangguan endokrin seperti *Diabetes mellitus*, impotensi, pigmentasi melanin pada kulit dan artropati (yang karena disebabkan deposit oleh pirofosfat). Beberapa kasus berat terjadi gagal jantung atau aritmia, diagnosis dicurigai bila besi serum meningkat, dan saturasi transferin serum dan serum feritin meningkat. Biopsi hati dapat dilakukan untuk melihat derajat penimbunan besi dan menilai kerusakan hati (Hoffbrand, 2011).

**Tabel 4.** Penilaian kerusakan jaringan akibat penimbunan besi.

Penilaian kerusakan jaringan yang disebabkan oleh penimbunan besi	
1. Jantung	Pemeriksaan klinis; rontgen thorax; EKG; Monitor 24 jam; ekokardiografi; pemindaian radionuklida (MUGA) untuk memeriksa fraksi ejeksi ventrikel kiri pada saat istirahat dan dengan aktifitas.
2. Hati	Uji Fungsi Hati; Biopsi hati; Pemindaian CT atau MRI.
3. Endokrin	Pemeriksaan Klinis (Pertumbuhan dan perkembangan seksual); uji toleransi glukosa; uji pengelepasan gonadotropin hipofisis; Fungsi tiroid, paratiroid, gonad, adrenal, pemeriksaan Hormon pertumbuhan ; Radiologi untuk umur tulang ; pemeriksaan densitas tulang isotopik.

(Sumber : Hoffbrand, 2011).

## E. Stress Oksidatif pada Beta Talasemia Mayor

penelitian Livrea *et al.* dengan judul *Oxidative Stress and Antioxidant Status in Beta Talasemia Major : Iron Overload and Depletion of Lipid-Soluble Antioxidant*, bahwa pada hasil analisis serum 42 pasien beta talasemia mayor menunjukkan bahwa rata - rata kosenterasi dari diena konjugasi lipid hidroperoksida (CD), lipoperoksida yang dievaluasi sebagai *Malondialdehid / Thiobarbiturat acid* (MDA/TBA), dan protein *carbonyl* meningkat (Livrea, 1996).

Tingkatan serum ferritin berkorelasi dengan jumlah MDA ( $r= 0,41; P= 0,007$ ) dan kecenderungan positif dengan CD( $r= 0,31; P= 0,07$ ), dan protein karbonil ( $r= 0,35; P= 0,54$ ) hal ini sebagai bukti lanjutan dari kadar besi jaringan yang tinggi dan memiliki efek merusak jaringan. MDA dan CD tersebut juga berperan sebagai peroksida pada jaringan yang terdapat

menyebabkan kerusakan jaringan dimana  $Fe^{2+}$  dideposit. Salah satunya adalah di organ hepar. Kerusakan derajat ringan sampai berat dapat ditentukan dengan kadar serum transaminase (Livrea, 1996).

Berdasarkan hasil penelitian M.A. Livrea *et al.* kadar antoksidan terlarut Vitamin E, Vitamin A dan *lycopene* berbanding terbalik dengan kadar transaminase. Kadar antioksidan lipid terlarut pada pasien talasemia mengalami penipisan kadar, Antara lain kosentrasi asam askorbat (-44%), vitamin E(-42%), vitamin A(-44%), beta karoten(-29%) dan likopen (-67%) (Livrea, 1996).

## **F. Enzim Transaminase**

Hati adalah organ terbesar dengan berat kurang lebih 1200-1500 gram. Letak dari organ hepar antara di abdomen kuadran kanan atas menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu. Hati mendapatkan suplai darah melalui arteri hepatica dan menampung suplai darah dari saluran porta. Secara mikroskopik, organ hati tersusun atas lobulus-lobulus dengan struktur teratur dan berbentuk heksagonal, yang terdiri dari hepatosit, sistem retikuloendotelial salah satunya sel kupfer dan saluran sinusoid yang dikelilingi oleh endotel vaskuler (Rosida, 2016).

Hati memiliki peran yang sangat penting dalam, membantu absorpsi vitamin yang larut dalam lemak, absorpsi lemak, metabolisme glukosa dan lipid, dan detoksifikasi dari zat toksik. Interpretasi pemeriksaan fungsi hepar diindikasikan untuk deteksi adanya disfungsi atau penyakit hati, menentukan

derajat keparahan penyakit, menegakkan diagnosis, sebagai parameter penilaian keberhasilan pengobatan, menilai prognosis penyakit, dan menentukan terapi lanjutan (Johny, 2012; Rosida, 2016).

Pada pemeriksaan organ hepar salah satunya adalah penentuan aktivitas enzim. Salah satu parameter pemeriksaan aktivitas enzim adalah enzim transaminase yaitu *Aspartate transaminase (AST) / Serum glutamate oxaloacetate transaminase (SGOT)* dan *Alanine aminotransferase (ALT) / Serum glutamate pyruvic transaminase (SGPT)* (Rosida, 2016).

Enzim ALT/ SGPT dapat ditemui pada organ lainnya selain hati, antara lain otot, jantung dan ginjal. Tetapi, enzim SGPT memiliki porsi kadar terbesar di organ hati dan terletak di sitoplasma sel hati. Enzim AST/ SGOT terletak di otot rangka, sel jantung, hati, ginjal, otak, pankreas, paru dan limpa. Tetapi, kadar enzim SGOT terbesar berada di sel otot jantung. Enzim SGOT pada sel hati terdapat 30% di sitoplasma sel, dan 70% berada di dalam mitokondria sel hati. Peningkatan kadar enzim SGOT / SGPT memiliki korelasi signifikan dengan jumlah kerusakan sel. Peningkatan kadar enzim SGOT / SGPT akan selalu mengikuti kerusakan sel dalam waktu 12 jam selama 5 hari (Rosida, 2016).

Peningkatan kadar enzim SGOT dan SGPT dapat dikarenakan perubahan permeabilitas dinding sel atau kerusakan dinding sel hati sehingga dapat digunakan sebagai penanda gangguan integritas sel hati (hepatoseluler). Peningkatan enzim SGOT dan SGPT sampai 300U/L tidak terlalu spesifik untuk kelainan hati, tetapi jika didapatkan peningkatan kadar hingga lebih

dari 1000 U/L dapat dijumpai pada penyakit hati akibat infeksi virus, kerusakan hati akibat obat atau zat toksin, iksemik hati akibat hipotensi lama atau gagal jantung akut (Rosida, 2016).

Rasio enzim SGOT / SGPT dapat digunakan untuk membantu melihat derajat kerusakan sel hati. Kerusakan awal (akut) atau peradangan hepatoseluler akan terjadi kebocoran membran sel sehingga matriks sitoplasma keluar dan menyebabkan enzim SGPT meningkat lebih tinggi daripada enzim SGOT dengan rasio SGOT / SGPT  $<0,8$  yang berarti menandakan adanya kerusakan ringan. Peradangan atau kerusakan kronis maka kerusakan sel hati akan mencapai mitokondria sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim SGOT lebih tinggi dibandingkan enzim SGPT sehingga rasio SGOT / SGPT  $> 0,8$  yang menandakan kerusakan hati kronis (Rosida, 2016).

## **G. Korelasi Enzim Transaminase dengan Ferritin**

Hubungan antara enzim transaminase dengan ferritin adalah sangat erat, karena enzim transaminase sebagai bentuk ekspresi rusaknya sel hepatosit karena adanya deposit besi berlebih ada jaringan organ hati, terutama besi yang bebas memiliki sifat toksik bagi sel jaringan. Kombinasi kelebihan besi dan peningkatan katabolisme besi dari sistem retikuloendotelial melampaui kapasitas pengikatan besi oleh transferrin, sebagai hasilnya terdapat *Non transferrin bound plasma iron* (NTBI) toksik (Patel, 2018).

Peningkatan besi pada penderita beta talasemia mayor dapat dipengaruhi beberapa sebab, diantaranya karena rendahnya *hepcidin* sehingga usus akan menyerap zat besi lebih banyak, degradasi sel eritrosit dari transfusi, dan karena hemolisisnya sel eritrosit penderita. Hepcidin adalah peptida kecil yang mana menghambat penyerapan zat besi pada usus halus (Rachmilewitz, 2005; Deborah, 2005).

Normalnya kadar *hepcidin* dapat meningkat ketika kadar besi meningkat. Kadar *hepcidin* tidak seharusnya ditemukan rendah, tetapi dapat ditemukan pada pasien talasemia mayor dan talasemia intermedia. Sejauh ini, serum pada pasien talasemia dihambat oleh ekspresi *messenger RNA* (mRNA) pada saluran sel HepG2, yang mana dapat diharapkan adanya faktor humoral yang dapat menurunkan *hepcidin* (Rachmilewitz, 2005; Deborah, 2005).

Sesungguhnya, parahnya penyakit jantung dapat diobservasi pada beberapa pasien dengan perkiraan klasifikasi adekuat. Besi miokardial dan fungsi ventrikel kiri tampaknya tidak dapat diprediksi dari konsentrasi besi hati, kadar ferritin, atau sejenisnya. Peningkatan kadar besi jaringan yang hanya pada satu komponen memiliki efek merusak. Sesuatu yang bersifat sangat beracun dari besi adalah besi yang tidak terikat dengan transferin / *Non-transferrin-bound-iron* (NTBI). NTBI dapat terjadi ketika kapasitas ikatan besi pada transferrin telah jenuh. NTBI bersifat sangat beracun karena NTBI dapat mengkatalisis formasi pembentukan oksigen yang reaktif melalui reaksi fenton (Rachmilewitz, 2001; Deborah, 2005).

Maka apabila kelebihan besi dideposit pada jantung, hati dan endokrin sebagai tujuan utama deposit maka penumpukan besi yang paling banyak akan berada di organ tersebut. Penumpukan lebih awal akan menjadikan organ tersebut mengandung lebih banyak besi yang bersifat toksik dan lebih cepat terjadi kerusakan jaringan daripada organ dan jaringan yang lainnya (Deborah, 2005).

Mekanisme dari NTBI adalah berawal dari tidak efektifnya eritropoiesis, pada eritroblas kromosom mengalami delesi dan mutasi gen, jika terjadi pada kromosom nomor 11 maka akan menjadi beta talasemia dan jika terjadi pada kromosom nomor 16 maka akan menjadi alfa talasemia. Kelebihan sintesis ikatan  $\alpha$ -globin dengan penurunan sintesis  $\beta$ -globin, maka pada eritroblas terjadi hemokrom pada sitoplasma, rantai  $\alpha$ -globin tidak terikat oleh hemikrom, dan adanya badan inklusi dan terakhir akan terjadi apoptosis (Deborah, 2005).

Lisisnya sel eritrosit pada penderita talasemia mayor terdapat 2 jalur, yaitu degradasi secara mekanik dan degradasi secara imun. Terdapat peningkatan fragmentasi sel atau penurunan deformabilitas kematangan sel eritrosit, hemoglobin dari sel tersebut akan mengalami denaturasi dan degradasi pada degradasi sel akan melepaskan  $Fe^{3+}$ .  $Fe^{3+}$  yang dilepaskan dapat disebut sebagai *Non transferrin bound iron* (NTBI). NTBI dari sel eritrosit pasien ditambah dari degradasi sel eritrosit transfusi akan dapat menyebabkan peningkatan pembentukan oksigen yang reaktif (Deborah, 2005).

NTBI mendukung adanya formasi hidroksil bebas yang radikal dan menjadi faktor predisposisi peroksidasi membran lipid. Hal itu akan mempengaruhi hampir seluruh sistem tubuh seperti endokrin, hati dan jantung. Tetapi, organ hati adalah organ yang pertama kali terlibat pada kelebihan besi, lebih tepatnya sel hepatosit dan sel retikuloendotelial. Peroksidasi lipid yang secara progresif dan TGF beta-1 menunjukkan efek dari kelebihan besi seperti kerusakan hati, fibrogenesis yang berlanjut menjadi sirosis, kerusakan hati inilah enzim transaminase yang terdapat pada sel hepar akan keluar dan terekspresi adanya peningkatan dalam serum (Patel, 2018).

Pada penelitian terbaru Patel *et al.* tahun 2018 membahas tentang hubungan antara serum bilirubin, *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), dan *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) dengan serum ferritin pada penderita beta talasemia mayor di India. Didapatkan koefisien korelasi *Pearson's* antara enzim ALT dan AST dengan serum ferritin adalah  $r = +0,62$  dengan  $p = <0,05$  pada 40 penderita. Rata - rata kadar ferritin pada sampel adalah  $2402 \pm 1292$  ng/ml, terdapat korelasi yang kuat dengan enzim transaminase pada serum ferritin yang mencapai kadar 2000 ng/ml dengan  $p <0,05$  dan disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan (Patel, 2018).

## H. Landasan Teori

Talasemia adalah sekelompok kelainan genetik yang heterogen yang disebabkan oleh menurunnya kecepatan sintesis rantai  $\alpha$  dan  $\beta$ . Talasemia terjadi karena gangguan sintesis hemoglobin karena adanya kelainan genetik pada kromosom 16. Talasemia ada beberapa jenis tergantung banyaknya gen globin yang hilang, Talasemia antara lain ada alfa talasemia minor, beta talasemia trait, beta talasemia intermedia, beta talasemia mayor, (Hoffbrand, 2011).

Beta talasemia mayor adalah kondisi suatu kelainan sel darah berupa anemia berat karena kedua gen mengalami mutasi sehingga tidak dapat memproduksi rantai beta globin atau disebut dengan *Cooley's Anemia* (Kiswari, 2014) tidak ada rantai  $\beta$  ( $\beta^0$ ) atau sedikit rantai  $\beta$  ( $\beta^+$ ) yang disintesis. Beta talasemia mayor apabila makin besar kelebihan rantai alfa, makin berat anemia yang diderita. Hemoglobin penderita talasemia mayor terdapat peningkatan hemoglobin fetus (HbF) sekitar 98%, 10-20% *hemoglobin adult* (HbA), dan adanya variasi HbA<sub>2</sub>, HbA<sub>2</sub> > 3,5%. VER dan HER rendah (Hoffbrand, 2011).

Gambaran klinis pada talasemia mayor yang paling tampak adalah anemia hipokrom dan mikrositik karena berkurangnya jumlah hemoglobin tetramer. Perkembangan anak yang menderita talasemia mayor mempunyai karakteristik *Chipmunk face* yang disebabkan hiperplasia sumsum tulang maksila dan kelainan tulang dahi. Penipisan dan fraktur patologis tulang pipa dan tulang belakang kemungkinan dapat disebabkan oleh invasi kortikal oleh

elemen eritroid dan retardasi pertumbuhan. Pasien talasemia mayor yang mengalami anemia hemolitik dapat terjadi hepatosplenomegali, ulkus kaki, batu empedu, dan gagal hati kongesti yang parah (Longo, 2010).

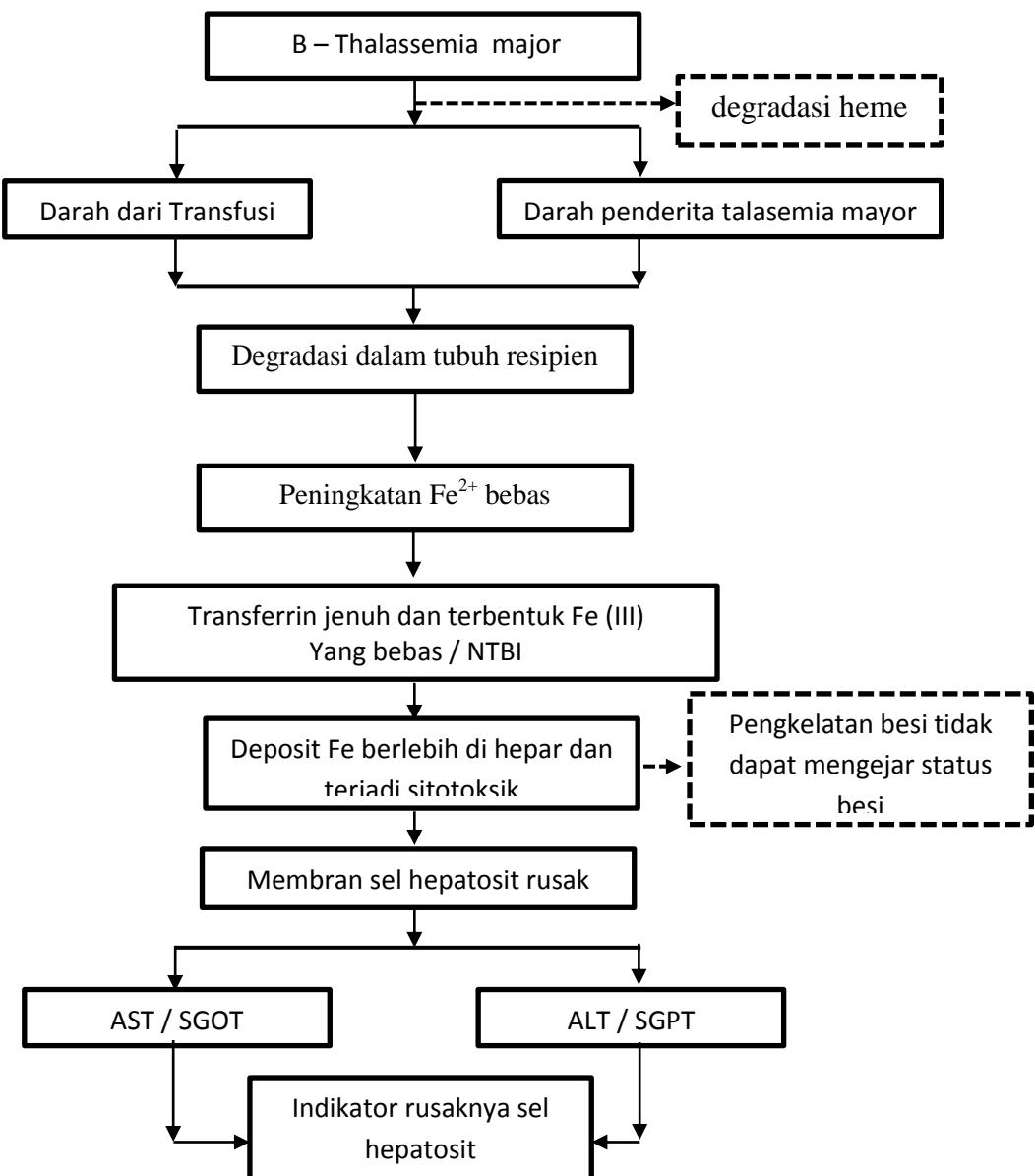
Gagal hati kongesti dan kerusakan hepar terjadi karena efek toksik dari Fe (III) yang bebas dan merusak membran sel hepatosit karena kelebihan besi akan dideposit pada organ terutama jantung, hati dan ginjal. Hal ini terjadi karena jenuhnya kapasitas transferrin dalam mengikat besi yang berlebih karena kelebihan besi. Kelebihan besi akibat degradasi sel eritrosit yang didapat dari transfusi, degradasi sel penderita, dan intake besi yang berlebih karena rendahnya *hepcidin* (Knovich *et al*, 2010).

Hubungan antara enzim transaminase dengan serum ferritin adalah sangat erat, karena enzim transaminase sebagai bentuk ekspresi rusaknya sel hepatosit karena adanya deposit besi berlebih ada jaringan organ hati. Terutama besi yang bebas memiliki sifat toksik bagi sel jaringan. Kombinasi kelebihan besi dan peningkatan katabolisme besi dari sistem retikuloendotelial melampaui kapasitas pengikatan besi oleh transferrin, sebagai hasilnya terdapat *Non transferrin bound plasma iron* (NTBI) toksik (Patel, 2018).

NTBI mendukung adanya formasi hidroksil bebas yang radikal dan menjadi faktor predisposisi peroksidasi membran lipid. Hal itu akan mempengaruhi hampir seluruh sistem tubuh seperti endokrin, hati dan jantung peroksidasi lipid yang secara progresif dan TGF beta-1 menunjukkan efek dari kelebihan besi seperti kerusakan hati, fibrogenesis yang berlanjut

menjadi sirosis, kerusakan hati inilah, enzim transaminase yang terdapat pada sel hepar akan keluar dan terekspresi adanya peningkatan dalam serum (Patel, 2018).

### I. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 6. Bagan kerangka pikir penelitian

**Keterangan**

-  : Faktor lanjutan
-  : Faktor yang tidak diproses
-  : Alur faktor lanjutan
-  : Alur Faktor yang tidak diproses

**J. Hipotesis**

$H_a$  : Terdapat korelasi positif, sedang, dan bermakna antara kadar serum ferritin dengan enzim transaminase pada pasien beta talasemia mayor.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **1. Waktu Penelitian**

Waktu penelitian dilakukan bulan Mei – Juni 2018.

##### **2. Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium PK RSUD Dr.

Moewardi di Surakarta.

#### **B. Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui korelasi enzim transaminase dengan serum ferritin pada penderita beta talasemia mayor di RSUD Dr. Moewardi di Surakarta.

#### **C. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **1. Populasi**

Populasi dalam target penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosis beta talasemia mayor pada poli anak RSUD Dr. Moewardi di Surakarta yang sedang dalam terapi dan melakukan pemeriksaan serum ferritin dan enzim transaminase di Instalasi Laboratorium PK RSUD Dr. Moewardi di Surakarta dalam rentang waktu Mei 2017 – Mei 2018.

## 2. Sampel

Sampel adalah sebagian dari jumlah dan karakteristik yang dimiliki oleh populasi (Sugiyono, 2012). Sampel dalam penelitian ini adalah data hasil pemeriksaan serum ferritin dan enzim transaminase yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi pada penderita beta talasemia mayor pada poli anak RSUD Dr. Moewardi di Surakarta.

### a. Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian ini (penelitian numerik tidak berpasangan) ditentukan dengan rumus :

$$n = \left( \frac{(z\alpha+z\beta)}{0,5In} \right)^2 + 3$$

Keterangan :

$Z\alpha$  = Derivat baku alfa (ditentukan peneliti)

$Z\beta$  = Derivat baku beta (ditentukan peneliti)

$r$  = Korelasi minimal yang dianggap bermakna  
(ditentukan peneliti)

Diketahui :

Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, hipotesis 1 arah  
sehingga  $Z\alpha = 1,64$

Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 10%, hipotesis 1 arah  
maka  $Z\beta = 1,28$

korelasi minimal yang dianggap bermakna pada penelitian yang dilakukan oleh Patel S.A *et.al* pada tahun 2018 yaitu,  $r = 0,62$  dengan  $p < 0,05$ .

Berdasarkan rumus di atas maka jumlah minimal sampel dapat dihitung sebagai berikut :

$$n = \left( \frac{(z\alpha+z\beta)}{0,5In\left[ \frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = \left( \frac{(1,64+1,28)}{0,5In\left[ \frac{(1+0,6)}{(1-0,6)} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = 33$$

Berdasarkan perhitungan yang telah dilakukan maka jumlah minimal sampel yang akan diambil untuk dilakukan studi adalah 33 sampel.

a. Kriteria Inklusi

- 1) Rentang usia antara 2 – 18 tahun.
- 2) Data laboratorium lengkap meliputi hasil pemeriksaan SGOT, SGPT, dan serum ferritin.

b. Kriteria Eksklusi

-

## D. Definisi Operasional

### 1. Enzim Transaminase

#### a. *Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)*

Merupakan salah satu jenis enzim transaminase yang banyak terdapat di jaringan terutama jantung, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, limpa, dan paru (Baron, 1990). SGOT memiliki porsi terbesar dan lebih spesifik pada sel jantung. Metode pemeriksaan yang digunakan adalah *Enzymatic photometric UV test* dengan menggunakan alat spektrofotometer Uv-Vis (Rosida, 2016) Advia 1800. Nilai rujukan pada laki – laki  $< 35$  U/L dan pada perempuan  $< 31$  U/L dalam skala numerik (Diasys, 2009)

#### b. *Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)*

SGPT atau *Alanine aminotransaminase (ALT)* merupakan enzim utama yang berada di jantung, hati, dan jaringan otot skelet. Enzim SGPT paling banyak ditemui di sitoplasma sel hati. Metode pemeriksaan yang digunakan adalah *Enzymatic photometric UV test* dengan menggunakan alat spektrofotometri Uv-Vis (Rosida, 2016) Advia 1800. Nilai rujukan SGPT untuk laki laki adalah  $< 41$  U/L dan untuk perempuan  $< 31$  U/L dalam skala numerik (Diasys, 2009).

### 2. Serum Ferritin

Ferritin adalah bagian paling umum dari besi yang disimpan oleh tubuh manusia, molekul ferritin dapat ditemukan di dalam sitoplasma

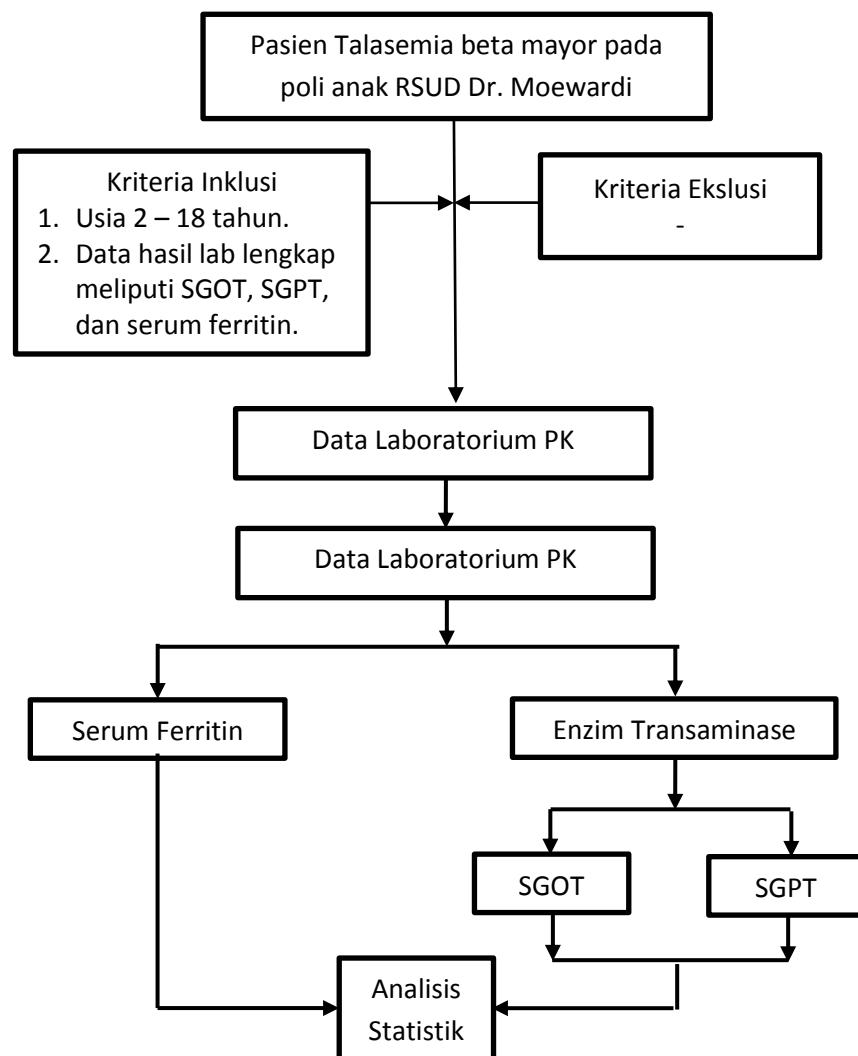
sistem retikuloendotelial, terutama di dalam hepar dan limpa. Kadar serum ferritin dapat sebagai indikator kuantitas besi dalam tubuh dan hal itu juga cukup dekat berkorelasi dengan kadar besi dalam *bone marrow* (Vidas, 2004).

Metode yang digunakan dalam pemeriksaan serum ferritin adalah *Enzym linked floorescent assay* (ELFA), instrumen yang digunakan adalah alat vidas dengan menggunakan *Solid phase receptacle* (SPR) dan FER strips. Nilai rujukan penilaian ferritin pada laki - laki adalah 30 - 350 ng/mL dan pada perempuan 20 – 250 ng/mL dalam skala kategorikal (Vidas, 2004).

Data kadar serum ferritin yang didapatkan disajikan dalam bentuk data kategorikal. pengelompokan data kadar serum ferritin berdasarkan *Guide line* pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Patel *et al.* dan lebih spesifik terkait batas tiap kategori dilakukan perhitungan jangkauan data, banyaknya kategori interval, dan panjang interval. Interval didapatkan sebanyak 8 kategori dengan panjang interval 1195,8 ng/mL, untuk meminimalkan kategori maka dalam penelitian ini digunakan 3 kategori pertama.

Kategori pertama kadar serum ferritin adalah  $\leq 1229,1$  ng/mL dengan jumlah 10 data, kategori kedua adalah 1229,2 – 2424,9 ng/mL dengan jumlah 34 data, kategori ketiga adalah 2424,9 - 3620,7 ng/mL dengan jumlah 25 data, dan kategori empat adalah  $\geq 3620,8$  ng/mL dengan jumlah 28 data.

## E. Alur Penelitian



**Gambar 7.** Alur penelitian

## **F. Sumber Data**

Sumber data penelitian ini menggunakan data sekunder dari yang diperoleh dari *Laboratory information system* (LIS) hasil pemeriksaan kadar serum ferritin dan enzim transaminase pasien beta talasemia mayor Mei 2017 – Mei 2018 pada Instalasi Laboratorium PK RSUD Dr. Moewardi di Surakarta.

## **G. Teknik Analisis Data**

Data disajikan secara deskriptif dengan menghitung *Mean* / rata - rata, *SD*, *median*, dan *range*. Teknik analisis yang akan digunakan pada penelitian ini adalah uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov smirnov*. Jika data berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji beda *Independent sample T test* untuk membandingkan rata – rata dari dua grup yang tidak berhubungan satu dengan lainnya, dengan tujuan apakah kedua grup tersebut mempunyai rata – rata yang sama atau tidak, kemudian dilanjutkan dengan regresi linear sederhana untuk mengetahui besar pengaruh serum ferritin terhadap peningkatan enzim transaminase, setelah itu dilakukan uji korelasi.

Uji korelasi dilakukan dengan uji *Pearson*, jika data tidak berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji alternatif *Spearman*. Uji ini merupakan salah satu teknik statistik yang sering kali digunakan untuk mengetahui korelasi atau erat tidaknya suatu hubungan antara dua variabel. Analisis statistik diolah menggunakan program komputer

*Statistical product and services solution (SPSS) versi 17, nilai probabilitas bermakna apabila  $p < 0,05$  dan interval kepercayaan 95%.*

## H. Etik Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik dan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret atau RSUD Dr. Moewardi di Surakarta.

## I. Jadwal Penelitian

**Tabel 5.** Jadwal penelitian.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Deskripsi Sampel

Penelitian ini menggunakan data LIS Laboratorium PK RSUD Dr. Moewardi di Surakarta pada rentan waktu Mei 2017- Mei 2018. Jumlah data pasien yang digunakan pada penelitian ini adalah 97 data yang memenuhi kriteria inklusi sampel penelitian. Berdasarkan data penelitian, maka diperoleh deskripsi data sebagai berikut :

**Tabel 6.** Karakteristik subjek penelitian dalam skala numerik.

Variabel	Total Subjek (n = 97)	
	n (100%)	Mean $\pm$ SD
Jenis Kelamin	97 (100%)	
Laki – laki	42 (43,3%)	
Perempuan	55 (56,7%)	
Usia (tahun)		10,9 $\pm$ 4,4
Ferritin (ng/mL)		3115,6 $\pm$ 2076,4
< 1229,1	10 (10,3%)	763,5 $\pm$ 386
1229,1-2424,9	34 (35%)	1799,8 $\pm$ 350,6
2424,9-3620,7	25 (25,8%)	3017,1 $\pm$ 350,8
> 3620,7	28 (28,9%)	5641,4 $\pm$ 2041,8
SGOT (U/L)	97 (100%)	48,7 $\pm$ 43,1
SGPT (U/L)	97 (100%)	48,1 $\pm$ 57,9

Keterangan : n = Jumlah, SD = Standart Deviasi, SGOT = *Serum glutamic oxaloacetic transaminaes*, SGPT = *Serum glutamic pyruvic transaminase*, ng = Nanogram, mL = Mililiter, U = Unit, L = Liter

#### B. Uji Normalitas

Uji normalitas adalah uji yang digunakan untuk menilai sebaran data pada kelompok data, apakah sebaran data tersebut berdistribusi normal ataukah tidak. Uji korelasi dilanjutkan apabila data pemeriksaan SGOT,

SGPT, dan serum ferritin pasien talasemia mayor berdistribusi normal. Uji distribusi normalitas yang digunakan adalah *Kolmogorov Smirnov* dikarenakan jumlah data  $> 50$  sampel.

**Tabel 7.** Hasil uji normalitas data yang belum normal.

Variabel	Mean $\pm$ SD	p	Keterangan
Ferritin (ng/mL)	$3115,6 \pm 2076,4$	0,079*	Normal
SGOT (U/L)	$48,7 \pm 43,1$	0,001*	Tidak normal
SGPT (U/L)	$48,1 \pm 57,9$	0,001*	Tidak normal

Keterangan : \*Pearson's correlation, p bermakna  $< 0,05$ .

Hasil uji normalitas dengan *Kolmogorov Smirnov* didapatkan data serum ferritin berdistribusi normal karena memiliki  $p = 0,079$ , namun data enzim SGOT dan SGPT memiliki nilai  $p = 0,001$  atau tidak terdistribusi normal. Data yang tidak berdistribusi normal dilanjutkan transformasi log10, kemudian dilakukan uji normalitas. Apabila data hasil transformasi berdistribusi normal maka dapat dilanjutkan uji beda *Independent sample T test* untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna antara variabel SGOT dan SGPT pada tiap kategori serum ferritin.

**Tabel 8.** Hasil uji normalitas data yang telah ditransformasi Log10.

Variabel	p	Keterangan
Ferritin	0,079*	Berdistribusi normal
SGOT	0,409*	Berdistribusi normal
SGPT	0,723*	Bersidtribusi normal

Keterangan : \*Pearson's correlation, p bermakna  $< 0,05$

Berdasarkan hasil uji didapatkan serum ferritin memiliki  $p = 0,079$ , maka data serum ferritin berdistribusi normal, uji data SGOT memiliki  $p = 0,409$ , maka data SGOT berdistribusi normal, dan data SGPT memiliki nilai  $p = 0,723$ , maka data SGPT berdistribusi normal. Jika semua data

telah berdistribusi normal dilakukan uji beda antara variabel SGOT dan SGPT pada empat kategori kadar serum ferritin.

Data SGOT dan SGPT dapat dikelompokkan berdasarkan kategori kadar serum ferritin sebanyak 4 kelompok. Pengelompokan ini untuk mengetahui rata – rata SGOT dan SGPT pada setiap kategori kadar serum ferritin. Pengelompokan kadar serum ferritin antara lain  $< 1229,1$  ng/ mL sebanyak 10 pasien,  $1229,1 – 2424,9$  ng/mL sebanyak 34 pasien,  $2424,9 – 3620,7$  ng/mL sebanyak 25 pasien, dan  $\geq 3620,8$  sebanyak 28 pasien.

**Tabel 9.** Uji perbedaan kadar serum ferritin dengan enzim transaminase.

Serum ferritin (ng/mL)	n (%)	Mean $\pm$ SD (U/L)		P
		SGOT	SGPT	
$\leq 1229,1$	10 (10,3%)	$51,7 \pm 29,8$	$45,9 \pm 47$	0,311*
$1229,2 – 2424,9$	34 (35%)	$35,2 \pm 12,5$	$28,6 \pm 24,4$	0,04*
$2424,9 - 3620,7$	25 (25,8%)	$44,6 \pm 25,3$	$39,6 \pm 29,5$	0,167*
$\geq 3620,8$	28 (28,9%)	$67,8 \pm 70,2$	$80,1 \pm 89,9$	0,796*

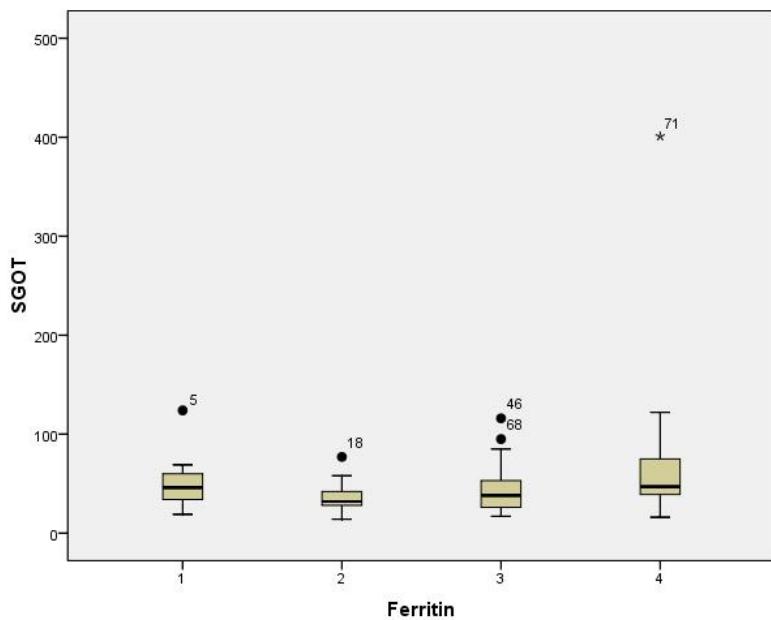
Keterangan : \*Independent sample *T* test, p bermakna  $< 0,05$ .

Uji *Independent sample T test* pada Tabel 9. pada kategori kadar serum ferritin  $\leq 1229,1$  ng/mL didapatkan  $p = 0,311$ , maka kedua rata rata kadar antara SGOT dan SGPT adalah sama. Hasil uji pada kategori kadar serum ferritin  $1229,2 – 2424,9$  ng/mL memiliki  $p = 0,04$ , sehingga rata rata kedua populasi tidak sama. Hasil uji pada kategori kadar serum ferritin  $2424,9 - 3620,7$  ng/mL didapatkan  $p = 0,167$ , hasil tersebut bermakna bahwa varian kedua populasi tidak sama dan rata – rata kadar antara variabel SGOT dan SGPT pada kategori  $2424,9 - 3620,7$  ng/mL adalah sama.

Hasil uji pada kategori kadar serum ferritin  $\geq 3620,8$  ng/mL didapatkan hasil  $p = 0,796$ , maka disimpulkan bahwa varian kedua populasi adalah sama dan rata rata kadar SGOT dan SGPT pada kategori kadar serum ferritin  $\geq 3620,8$  adalah sama. Kesimpulan dari uji *Independent sampe T test* pada Tabel 9. terdapat perbedaan rata - rata yang bermakna antara variabel SGOT, SGPT pada kategori kadar serum ferritin  $1229,2 - 2424,9$  ng/mL, dan ada perbedaan variansi bermakna antara variabel SGOT dan SGPT pada kategori kadar serum ferritin  $2424,9 - 3620,7$  ng/mL.

Gambar 8. menunjukkan orientasi data SGOT pada kategori kadar serum ferritin kedua ( $1229,2 - 2424,9$  ng/mL) terdapat banyak data yang berada di atas rata – rata. Penurunan rata – rata kadar SGOT terjadi pada kategori kadar serum ferritin kedua dari kategori kadar sebelumnya yaitu  $35,2$  U/L dan ada satu data yang melebihi batas atas, data tersebut merupakan data nomor 18 dengan nilai kadar SGOT  $77$  U/L.

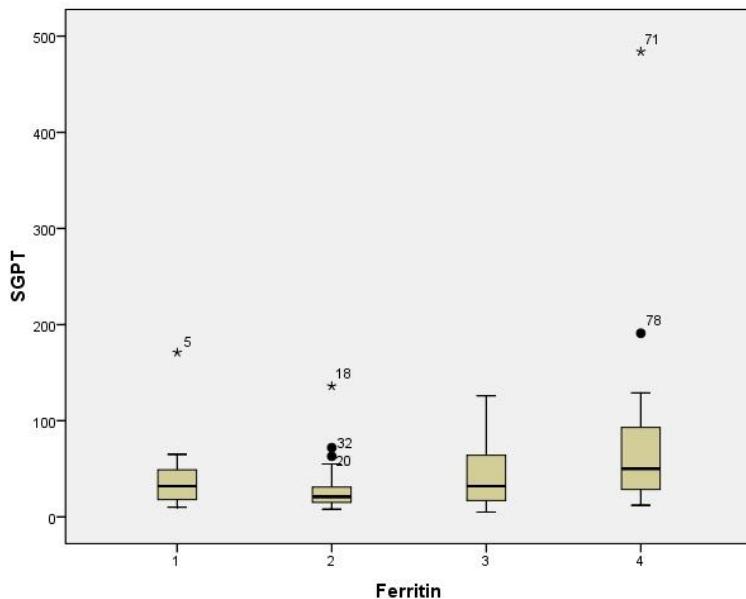
Kategori kadar serum ferritin ke-empat ( $\geq 3620,8$  ng/mL) terdapat peningkatan rata -rata nilai kadar SGOT dari tingaktan kadar serum ferritin sebelumnya, yaitu  $67,8$  U/L. Data SGOT pada kategori kadar serum ferritin ke-empat sebagian besar berada di atas rata-rata dan ada satu data yang berada jauh di atas nilai batas atas. Data tersebut merupakan data nomor 71 dengan nilai kadar SGOT  $401$  U/L.



**Gambar 8.** Diagram *Stem and leaf plots* data SGOT berdasarkan kategori kadar serum ferritin.

Gambar 9. menunjukkan orientasi data SGPT pada kategori kadar serum ferritin kedua ( $1229,2 - 2424,9 \text{ ng/mL}$ ). Penurunan rata – rata kadar SGOT terjadi pada kategori kadar serum ferritin kedua dari kategori kadar sebelumnya yaitu  $28,6 \text{ U/L}$  dan ada tiga data yang melebihi batas atas, data tersebut merupakan data nomor 18, 20, dan 32 dengan nilai masing – masing kadar SGPT  $136 \text{ U/L}$ ,  $72 \text{ U/L}$ , dan  $63 \text{ U/L}$ .

Kategori kadar serum ferritin ke-empat ( $\geq 3620,8 \text{ ng/mL}$ ) terdapat peningkatan rata -rata nilai kadar SGPT dari tingaktan kadar serum ferritin sebelumnya, yaitu  $80,1 \text{ U/L}$ . Data SGOT pada kategori kadar serum ferritin ke-empat sebagian besar berada di atas rata-rata dan ada dua data yang berada jauh di atas nilai batas atas, data tersebut merupakan data nomor 71 dan 78 dengan nilai masing- msing kadar SGOT  $484 \text{ U/L}$  dan  $191 \text{ U/L}$ .



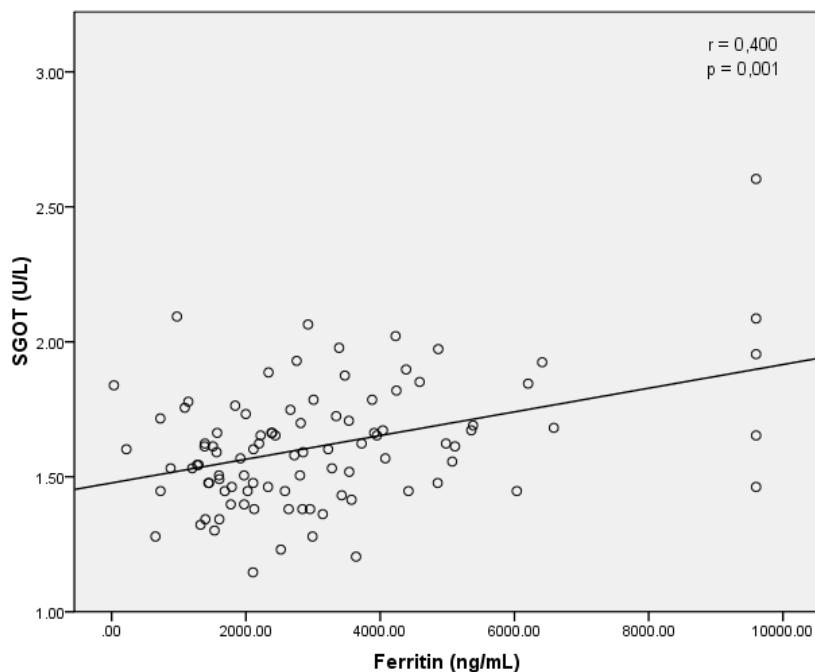
**Gambar 9.** Diagram *Stem and leaf plots* data SGPT berdasarkan kategori kadar serum ferritin.

Grafik *scatter* yang disajikan pada Gambar 10. menunjukkan penyebaran data, jenis korelasi, dan kekuatan hubungan antara kedua variabel. Berdasarkan hasil uji korelasi didapatkan korelasi yang positif, sedang, dan bermakna antara variabel serum ferritin dengan enzim SGOT. Korelasi positif dapat diketahui melalui titik – titik data miring dari kiri ke kanan dengan peningkatan karena SGOT meningkat secara proposional dalam nilai kadar serum ferritin.

Hubungan antara kedua variabel bermakna dapat diketahui melalui nilai koefisien korelasi sebesar 0,400, menurut Dahlan (2014), kategori sedang apabila nilai koefisien korelasi  $0,40 - < 0,60$ , Nilai korelasi dapat dikatakan bermakna apabila  $p < 0,05$ . Berdasarkan grafik *Scatter*,

hubungan antara enzim SGPT dengan serum ferritin bersifat linear.

Demikian berdasarkan hasil uji dapat dilanjutkan uji korelasi *Pearson's*.

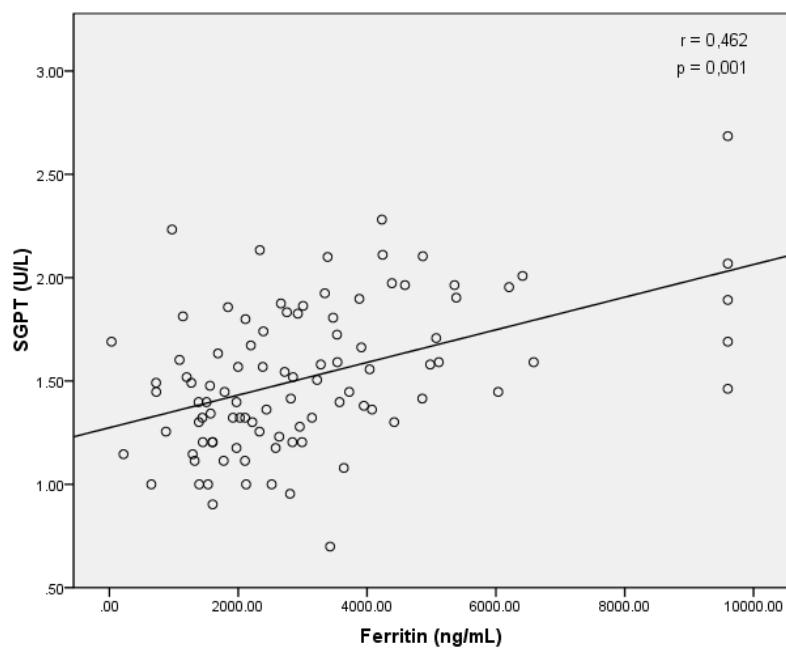


**Gambar 10.** Grafik scatter uji *Pearson's correlation* antara kadar SGOT dengan serum ferritin.

Grafik *scatter* yang disajikan pada Gambar 11. menunjukkan penyebaran data, jenis korelasi, dan kekuatan hubungan antara kedua variabel. Berdasarkan hasil uji korelasi didapatkan korelasi yang positif, sedang, dan bermakna antara variabel serum ferritin dengan enzim SGPT. Korelasi positif dapat diketahui melalui titik – titik data miring dari kiri ke kanan dengan peningkatan karena SGPT meningkat secara proposional dalam nilai kadar serum ferritin.

Hubungan antara kedua variabel bermakna dapat diketahui melalui nilai koefisien korelasi sebesar 0,462, dimana menurut Dahlan (2014), kategori sedang apabila nilai koefisien korelasi 0,40 - 0,6. Nilai korelasi dapat dikatakan bermakna apabila  $p < 0,05$ . Berdasarkan grafik

*Scatter*, hubungan antara enzim SGPT dengan serum ferritin bersifat linear. Demikian berdasarkan hasil uji dapat dilanjutkan uji korelasi *Pearson's*.



**Gambar 11.** Grafik scatter uji *Pearson's correlation* antara kadar SGPT dengan serum ferritin.

### C. Uji Korelasi

Variabel data yang berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji korelasi *Pearson's*. Uji korelasi *Pearson's* digunakan untuk mengetahui adanya hubungan antara dua variabel. Interpretasi hasil uji bermakna jika nilai  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan bahwa satu variabel dengan variabel lainnya saling berhubungan/memiliki korelasi positif. Berikut adalah hasil uji korelasi antara serum ferritin, SGOT, dan SGPT yang disajikan dalam bentuk Tabel. 10.

**Tabel 10.** Tabel hasil korelasi serum ferritin dengan enzim transaminase.

Variabel	Ferritin	
	r	p
SGOT	0,400	0,001*
SGPT	0,462	0,001*

Ket: \*Pearson's correlation, p bermakna  $< 0,05$

Interpretasi hasil uji korelasi pada variabel serum ferritin dengan SGOT memiliki nilai  $p = 0,001 < 0,05$  dan koefisien korelasi Pearson  $r = 0,400$  maka antara variabel serum ferritin dengan SGOT memiliki korelasi positif, sedang, dan bermakna. Serum ferritin dengan SGPT memiliki nilai  $p = 0,001 < 0,05$  dan koefisien Pearson's korelasi  $r = 0,462$ , maka dapat disimpulkan antara variabel serum ferritin dengan variabel SGPT memiliki korelasi positif, sedang, dan bermakna.

Setelah dilakukan uji korelasi bivariat Pearson's selanjutnya dilakukan uji regresi linear. Uji ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara SGOT dan SGPT dengan serum ferritin dan mengetahui besar pengaruh serum ferritin pada peningkatan enzim transaminase. Nilai  $R^2$  antara variabel SGOT dan SGPT dengan serum ferritin didapatkan melalui nilai kuadrat regresi yang didapatkan. SGOT memiliki nilai  $R^2$  sebesar 0,160 yang bermakna serum ferritin dapat menjelaskan SGOT sebesar 16%. Variabel SGPT memiliki  $R^2$  sebesar 0,213, yang bermakna serum ferritin dapat menjelaskan SGPT sebesar 21,3%. Regresi yang didapatkan antara SGOT dan SGPT dengan serum ferritin adalah  $r = 0,400$  dan  $r = 0,462$ , memiliki kekuatan sedang, kategori sedang apabila nilai  $r = 0,40 - < 0,60$ . Nilai probabilitas antara SGOT dan SGPT dengan serum ferritin bermakna apabila  $p = 0,001 < 0,05$ .

## D. Pembahasan

Beberapa organ mengalami kerusakan pada keadaan talasemia beta mayor, organ pertama yang dapat mengalami kerusakan lebih awal adalah organ hati. Kerusakan organ hati ini dapat diketahui dari keluarnya enzim SGOT dan SGPT dari sitoplasma sel hepatosit, hal ini terjadi karena transfusi berulang dan peningkatan penyerapan zat besi melalui intestinal berlebih. Hal ini secara progresif dapat memicu munculnya peroksida dan TGF  $\beta$ -1 sehingga dapat menyebabkan fibrosis dan sirosis hepar (Patel *et al*, 2018).

Penelitian ini juga untuk mengetahui potensi hepatotoksik karena kasus kelebihan besi pada talasemia beta mayor dengan melakukan uji korelasi antara serum ferritin dengan enzim transaminase. penelitian ini penulis mendapatkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada penderita talasemia beta mayor sama halnya dengan hasil penelitian dari Patel *et al*. bahwa ada korelasi peningkatan enzim transaminase dengan kadar serum ferritin.

Penelitian Patel *et al*. pada tahun 2018 didapatkan bahwa ada korelasi antara serum ferritin dengan enzim transaminase dengan koefisien *Pearson's correlation* sebesar  $r = 0,62$ . Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian ini adalah salah satunya karena variasi data hasil pemeriksaan serum ferritin dan enzim transaminase. Ada yang memiliki ferritin rendah namun SGOT dan SGPT tinggi. Hal ini dapat dikarenakan beberapa faktor, misalnya sebelum melakukan transfusi di

RSUD Dr. Moewardi telah melakukan transfusi di rumah sakit lain, dan mendekati masa transfusi selanjutnya sehingga telah memiliki kerusakan sel hepar dan serum ferritin yang lebih rendah.

Penyebab lain bisa juga karena penyakit hati seperti infeksi virus Hepatitis B, Hepatitis C, fibrosis, atau sirosis hati. Serum ferritin juga meningkat dalam keadaan infeksi namun tidak mencapai hingga angka ribuan. Hal ini juga dapat disebabkan karena efektifitas pengobatan yang telah diakukan lebih awal sehingga meminimalisir terjadinya penumpukan zat besi dalam tubuh.

Data yang didapatkan selain kadar enzim transaminase yang tinggi dengan serum ferritin yang rendah, ditemukan juga kadar ferritin yang tinggi dengan kadar enzim transaminase yang normal / rendah. Hal ini dapat disebabkan beberapa faktor, diantaranya peningkatan penyerapan zat besi melalui usus karena rendahnya hepcidin pada penderita talasemia beta mayor. Hal lain yang dapat mempengaruhi seperti lamanya menderita talasemia beta mayor, adanya sindrom mielodisplasia sebagai dignosis banding (Katzung, 2010), jumlah banyaknya transfusi yang telah dilakukan, dan lamanya pengobatan yang telah diterima. Ciri khas dari talasemia adalah memiliki kadar serum ferritin yang sangat tinggi berkorelasi dengan peningkatan simpanan cadangan besi dalam tubuh, pada saat elektroforesis Hb didapatkan adanya peningkatan HbF (Hoffbrand, 2011).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya korelasi yang positif, sedang, dan bermakna antara tingginya kadar serum ferritin dengan enzim

transaminase dengan  $p < 0,05$ . Enzim SGOT dengan serum ferritin memiliki *Pearson's correlation*  $r = 0,400$  dengan  $p = 0,001$  yang memiliki korelasi sedang. Serum ferritin pada beta talasemia mayor memiliki peranan sebesar 40% terhadap peningkatan SGOT sisanya sebesar 60% adalah faktor lain.

Hal ini membuktikan bahwa benar adanya peningkatan enzim SGOT pada talasemia beta mayor dilihat dari rata rata enzim SGOT. Hal ini dikarenakan besi yang bebas dapat membentuk toksik NTBI, selain itu juga besi yang dideposit dapat menyebabkan kerusakan membran sel hepatosit sehingga kadar enzim transaminase akan meningkat (Patel *et al.*, 2018). Pasien beta talasemia mayor juga mengalami proses kerusakan pada sel hepar, namun bisa juga terkait dengan sel jantung karena SGOT lebih spesifik terhadap kerusakan otot dan jantung (Rosida, 2016).

Korelasi kadar serum ferritin dengan enzim SGPT memiliki  $p < 0,05$  dan *Pearson's correlation*  $r = 0,462$  dengan  $p = 0,001$  yang menunjukkan kekuatan hubungan antara kadar serum ferritin dan enzim transaminase adalah sedang. Melalui nilai  $p$  didapatkan peningkatan SGPT yang merupakan enzim spesifik organ hati dan memiliki pengaruh sebesar 46,2% terhadap peningkatan SGPT dan 53,8% adalah faktor lain.

Hal ini dapat terjadi juga karena adanya terapi kelasi besi yang diterima pasien setelah melakukan transfusi terutama untuk pasien baru dari rujukan rumah sakit lain. Kadar serum ferritin makin meningkat dapat disebabkan karena pengkelatan besi tidak dapat mengejar penimbunan besi

pada jaringan organ namun dapat meminimalisir risiko akibat kelebihan besi karena transfusi (Katzung, 2010).

Obat kelas besi yang sering digunakan dalam terapi adalah deferasirox dan deferoksamin. Deferoksamin sangat baik dalam mengikat besi tetapi buruk dalam mengikat logam kelomit essensial. Lebih lanjut lagi, meskipun berkompetisi untuk mengikat besi yang terikat secara longgar dalam protein pembawa besi (hemosiderin dan ferritin), deferoksamin tidak dapat berkompetisi untuk mendapatkan iron yang terkelasi secara biologis, seperti yang terdapat dalam hemoprotein, sitokrom mikrosomal, dan mitokondria. Deferoksamin juga tampaknya dimetabolisasi, tetapi jalurnya tidak diketahui dan kompleks kelator besinya ekskresi dalam urine sehingga mengubah warna urine menjadi jingga kemerah (Katzung, 2010).

Deferasiroks juga merupakan obat kelas besi terbaru yang telah disetujui penggunaanya untuk terapi kelebihan besi akibat transfusi darah seperti yang terjadi pada talasemia beta mayor dan sindrom mielodisplasia. Obat ini memiliki afinitas tinggi terhadap besi dan afinitas rendah terhadap logam lain, misalnya seng dan tembaga. Obat ini aktif diserap secara oral dan diserap dengan baik, dan kompleksnya dieksresi dalam empedu sehingga obat ini lebih direkomendasikan (Katzung, 2010).

## **E. Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dapat diketahui berapa lama pasien telah menderita talasemia beta mayor, jumlah kebutuhan transfusi

selama menderita talasemia beta mayor, dan faktor pengobatan kelasi besi, seperti jenis obat apa yang digunakan dan kefektifitasan obat yang digunakan.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif, bermakna, dan sedang antara kadar serum ferritin dengan enzim transaminase pada penderita talasemia beta mayor.

#### **B. Saran**

Penelitian ini memerlukan penelitian lebih lanjut dengan melihat fakta – fakta yang dapat mempengaruhi penelitian ini, misalnya data lengkap rekam medis adanya penyakit hepatobilier sebelum didiagnosis beta talasemia mayor, mengetahui banyaknya jumlah terapi transfusi yang telah dilakukan, daftar obat kelasii besi yang telah dikonsumsi, berapa lama menderita beta talasemia mayor, dan variasi metode, misal menggunakan metode *Cohort* sehingga dapat diketahui hubungan antara paparan dan penyakit yang ditimbulkan kemudian diikuti hingga periode waktu tertentu untuk diidentifikasi lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aisen P. 1980. *Iron Transport And Storage Proteins*. Ann. Rev. Biochem. 49: 357-393.
- Brittenham, Gary M., Cohen, Alan R., McLaren, Christine E., et al. 1993. *Hepatic Iron Stores and Plasma Ferritin Concentration in Patients with Sickle cell Anemia and Thalassemia Major*. American Journal of Hematology, 42:81-86.
- Dahlan, M.Sopiyudin. 2014. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Ganz T. 2003. *Hepcidine, A Key Regulator Of Iron Metabolism And Mediator Of Anemia Of Inflammation*. Blood, 783-788
- Gitnick, Gary M.D. 1997. *Current Hepatology*. Vol. 17. Missouri: Mosby-Year Book, Inc.
- Hoffbrand, A.V., Moss, P.A.H. 2011. *Kapita Selekta Hematologi*. Edisi 6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hussain, M.S.H. 2016. *Pengaruh Konsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Terhadap Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT Pada Penderita MDR-TB Paru di RSUD Dr. Moewardi Surakarta*. [SKRIPSI]. Surakarta: Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.
- Katzung, Bertram G. 2010. Farmakologi dasar dan Klinik. Edisi 10. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kimber R.J., Rusaki Z., BlundenR.W. 1983. *Iron Deficiency and Iron Overload: Serum Ferritin and Serum Iron in Clinical Medicine Pathology*. 15:497-503.
- Kiswari, Rukman. 2014. *Hematologi & Transfusi*. Jakarta : Penerbit Erlangga.
- Knovich, Mary Ann, Storey, Jonathan A., Coffman, Lan G., et al. 2009. *Ferritin for the Clinician*. Blood, 23(3): 95-104.
- Livrea, M.A., Tesoriere, L., Pintaudi, A.M., et al. 1996. *Oxidative Stress and Antioxidant Status in beta-Thalassemia major:Iron Overload and Depletion of Lipid- Soluble Antioxidants*. Blood Journal, 88(9): 3608-3614.
- Longo, Dan L. 2010. *Harrison's Hematology and Oncology* .17th Ed. New York : McGraw-Hill Companies, Inc.

- Maulina, S.S. 2016. *Korelasi antara kadar glukosa darah dengan kadar kreatinin darah pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta*. [SKRIPSI]. Surakarta: Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.
- Mehta, A., Hoffbrand, Victor. 2006. *At Galance Hematology*. Edisi 2. Jakarta : Erlangga Medical Series.
- Nielsen, Peter.,Gunther, Ulrike., Durken, Matthias., et al. 2000. *Serum Ferritin iron in Iron Overload and Liver Damage: Correlation to Body Iron Stores and Diagnostic Relevance*. J Lab Clin Med, 135(5): 413 – 418.
- Papanikolaou, G.,Pantopoulos, K. 2004. *Iron Metabolism And Toxicity*. Elsevier, 202:199-211.
- Patel S.A., Siddiqui A.M., Kareem I. 2018. *A Correlative Study of Serum Bilirubin And Liver Enzymes With Serum Ferritin In Beta Thalassemia major*. IOSR Journal of Dentaland Medical Sciences, 17(2): 62-67
- Rosida, Azma. 2016. *Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati*. Berkala Kedokteran. Banjarmasin: Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat.12(1):123-131.
- Rund, Deborah. M.D., Rachmilewitz, Eliezer. M.D. 2005. *Medical Progress  $\beta$ -Thalassemia*. The New England Journal of Medicine, 353: 1135-1146.
- Salama, Khaled M., Ibrahim, Ola M., Kaddah, Ahmed M., et al. 2015. *Liver Enzymes In Children With beta- Thalassemia major: Correlation With Iron Overload And Viral Hepatitis*. OA Maced J Med Sci. 3:287 – 292.
- Saraswati, A. 2016. *Korelasi Index Masa Tubuh Dengan Kadar Asam Urat Serum Pada Obesitas Sentral*. [SKRIPSI]. Surakarta: Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.
- Sujarweni, V. Wiratna. 2015. SPSS untuk Penelitian. Yogyakarta : Pustaka Baru Press.
- Wuskawuri, K. 2016. *Hubungan Index Masa Tubuh dan Rasio Lingkar Pinggang Pinggul terhadap Kadar Kolesterol LDL Pada Mahasiswa*. [SKRIPSI]. Surakarta: Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.

Nomor : 386 / H6 – 04 / 20.09.2018  
Lamp. : - helai  
Hal : Ijin Pembuatan Etheical Clearance

**Kepada :**  
**Yth. Kepala**  
**Komisi Etik Penelitian ( KEP )**  
**Fakultas Kedokteran UMS**  
**Di Surakarta**

Dengan Hormat,

Guna memenuhi persyaratan untuk keperluan penyusunan Tugas Akhir (TA) bagi Mahasiswa Semester Akhir Program Studi D-IV Analis Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi, terkait bidang yang ditekuni dalam melaksanakan kegiatan tersebut bersamaan dengan ini kami menyampaikan ijin bahwa :

**NAMA** : KIKI AYUDITA  
**NIM** : 07140293 N  
**PROGDI** : D-IV Analis Kesehatan  
**JUDUL** : Korelasi Kadar Serum Ferritin dengan Enzim Transaminase pada Pasien Talasemia Beta Mayor

Permohonan ijin pembuatan Etheical Clearance untuk penelitian Tugas Akhir di Instansi Bapak / Ibu.

Demikian atas bantuan dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Surakarta, 20 September 2018



Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D.





## PROSEDUR PEMERIKSAAN

### A. Pemeriksaan Serum Ferritin

#### 1. Alat, Bahan, dan Spesimen Pemeriksaan Serum Ferritin

##### a. Alat :

- 1) Mikropipet 100 $\mu$ L
- 2) Sarung tangan sekali pakai bebas bedak.
- 3) Vidas Ferritin *instrument*

##### b. Bahan :

- 1) FER Strips
- 2) FER Vidas SPRs
- 3) FER *Control*
- 4) *Calibrator*
- 5) FER *dilution buffer*

##### c. Spesimen

Spesiemen yang digunakan adalah serum.

#### 2. Penentuan Nilai Serum Ferritin

##### a. Prinsip

prinsip penentuan kadar besi dengan kombinasi *one-step enzym immunoassay* dan terakhir dengan menyisipkan metode deteksi *fluorescent* (ELFA). Wadah fase padat (SPR) berfungsi sebagai fase padat sekaligus alat pipet untuk pengujian. Reagen untuk pemeriksaan kadar besi yang siap untuk digunakan dan sebelum dispensasi dalam strip pereaksi yang disegel. Semua

tahapan dari pemeriksaan dilakukan secara otomatis oleh alat instrumen. Reaksi sedang pada siklus masuk dan keluar pada SPR dilakukan beberapa kali. Selama dalam tahap akhir deteksi substrat (*4- Methyl umbelliferil phosphate*) diproses dalam siklus masuk dan keluar pada SPR (Vidas, 2004).

b. Prosedur Operasional

- 1) Keluarkan reagen yang diperlukan dari *refrigerator* dan letakkan reagen tersebut di suhu ruang kurang lebih 30 menit.
- 2) Gunakan satu strip FER dan satu FER SPR untuk masing – masing sampel, kontrol atau kalibrator yang akan diuji.
- 3) Ketik atau pilih FER pada instrument untuk memasukkan kode pemeriksaan. Kalibrator yang akan digunakan harus diidentifikasi terlebih dahulu dengan “S1”, dan diuji sebanyak dua kali. Jika kontrol perlu diuji, kontrol yang digunakan harus diidentifikasi dengan “C1”.
- 4) Homogenkan kalibrator, kontrol dan sampel menggunakan *Vortex mixer*.
- 5) Pipet 100  $\mu$ l kalibrator, sampel atau *control* dalam sumuran.
- 6) Masukkan SPRs dan strip ke dalam instrument. Cek untuk memastikan warna label dengan kode pemeriksaan pada SPRs dan kecocokan pada strip reagen.

- 7) Lakukan pemeriksaan sesuai dengan petunjuk manual operator. Semua langkah langkah pemeriksaanakan dilakukan secara otomatis oleh instrument *vidas*. Pemeriksaan akan selesai kurang lebih 30 menit.
  - 8) Setelah pemeriksaan selesai, pindahkan SPRs dan strip dari instrument *vidas*.
  - 9) Buang SPRs yang telah digunakan dan strip reagen di tempat yang tepat.
- c. Nilai Normal
- Laki laki : 30 - 350 ng/mL
- Perempuan : 20 - 250 ng/mL
- d. Kalibrasi
- Kalibrasi menggunakan kalibrator yang disediakan oleh *vidas kit*, kalibrasi harus dilakukan setiap reagen baru dibuka dan setelah banyak data yang dimasukkan. Kalibrasi kemudian harus dilakukan setiap 14 hari. Pada pengoperasian ini menyediakan kurva kalibrasi instrumen yang spesifik dan kompensasi untuk kemungkinan variasi minor pada pemeriksaan selama penyimpanan *kit*. Kalibrator, diidentifikasi dengan S1, dan harus diperiksa sebanyak dua kali. Nilai kalibrator harus dalam nilai set *Relative Fluorescence Value (RFV)*, jika dalam hal ini nilai tidak sesuai maka dapat dilakukan kalibrasi ulang. Manual prosedur kalibrasi sama dengan manual prosedur pemeriksaan sampel.

**Tabel 4.** Deskripsi strip reagen FER

sumuran	Reagen
1	Sumuran yang berisi sampel
2-3-4	Sumuran kosong
5	Konjugasi : alkali phosphatase yang telah terlabel anti-ferritin immunoglobulin monoclonal (tikus)
6-7	Buffer pencuci : natrium fosfat (0.01mol/l) pH 7.4 + 1 g /l Natrium Azida (600 $\mu$ l).
8	Buffer pencuci : diethanolamine* (1.1 mol /l atau 11.5%, pH 9.8) + 1 g/l Natrium azida (600 $\mu$ l).
9	Sumuran kosong
10	Kuver dengan substrat : 4-Methyl-umbelliferyl-Phosphate (0.6 mmol/l) + diethanolamine (DEA**) (0.62 mol/l atau 6.6%, pH 9.2) + 1 g/l Natrium azida (300 $\mu$ l).

(Vidas, 2004)

## **B. Pemeriksaan SGOT dan SGPT**

### 1. Alat, Bahan, dan Spesimen Pemeriksaan Enzim Transaminase

#### a. Alat

- 1) Spektrofotometer UV –Vis Microlab 3000.
- 2) Kuvet / tabung Reaksi kecil.
- 3) Mikropipet 1000  $\mu$ l dan 100  $\mu$ l.
- 4) Blue tip dan yellow tip

b. Bahan :

1) Monoreagen Diasys

Monoreagen terdiri dari reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 4:1 (4 bagian reagen 1 ditambah dengan 1 bagian reagen 2) semisal 10 mL reagen 1 ditambah dengan 2,5 mL reagen 2, kemudian dihomogenkan dan distabilkan pada suhu 2-8°C.

Reagen 1	Reagen 2
TRIS pH7.15 140mmol/L	2-Oxoglutarate 85 mmol/L
L-Alanine 700 mmol/L	NADH 1 mmol/L
LDH $\geq$ 2300 U/L	

**Gambar 1.** Bahan reagen 1 dan reagen 2

2) Aquadestilata

3) Standart

c. Spesimen

Spesiemen yang digunakan adalah serum, plasma lithium heparin atau plasma EDTA (Diasys, 2009).

2. Prinsip dan Prosedur Penelitian

1) Pengambilan Sampel Darah Vena dengan Standart CLSI

i. Prinsip

Pengambilan sampel darah dilakukan dengan metode IVY dan dengan standart CLSI. Pengambilan sampel darah dilakukan secara aseptis dengan menusuk pembuluh darah

vena utama *Mediana cubiti*, *Chepalica*, atau *Basilica* dengan menggunakan jarum dan sputit.

2) Prosedur

- (1) Perispakan tabung dan peralatan yang sesuai untuk pemeriksaan serum ferritin, SGOT, dan SGOT. Sediakan juga tabung tambahan.
- (2) Cuci tangan dan gunakan sarung tangan.
- (3) Posisikan lengan pasien sedikit menekuk dalam posisi ke bawah. Jangan sampai darah menyentuh *stopper puncturing* jarum. Jangan biarkan lengan pasien hiperekstensi, Mintalah pasien untuk mengepalkan tangan.
- (4) Pasang tourniquet 3 – 4 *inchi* di atas *fossa antecubiti*. Palpasi daerah tusukan ke arah vertikal dan horizontal untuk mencari pembuluh darah besar dan menentukan kedalaman. Vena *Mediana cubiti* merupakan pilihan pertama yang kemudian diikutivena *Chepalica*, dan apabila memungkinkan vena basilika harus dihindari.
- (5) Lepaskan tourniquet. Disinfektan daerah situs dengan isopropil alkohol 70% dalam lingkaran kosentris bergerak keluar dan dibiarkan kering.
- (6) Siapkan jarum suntik dan pasang tourniquet kembali.

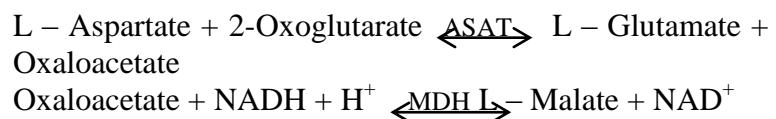
- (7) Tusuk daerah yang ditentukan dengan mendorong *barrel* jarum suntik.
- (8) Isap darah dengan menarik plunger. Pasang kasa steril diatas tusukan, tarik jarum dari tusukan.
- (9) Tekan kasa steril, terapkan plaster di atas kasa. Pindahkan darah kedalam antikoagulan dan buang jarum kedalam kontainer benda tajam (Kiswari, 2014).
- b. Penentuan Nilai Enzim Transaminase Metode UV- Test Teroptimasi

i. Prinsip

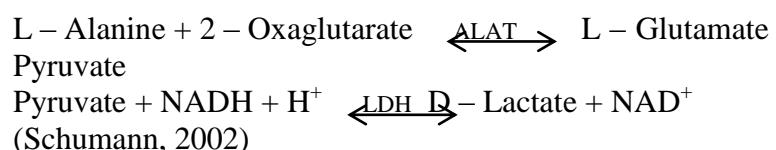
Penambahan *pyridoxal-5-Phosphate*/P-5-P Menstabilkan enzim transaminase dan menghindari hasil rendah palsu pada sampel yang mengandung endogen P-5-P yang tidak mencukupi, seperti pada pasien dengan Infark miokard, penyakit hati dan pasien dengan perawatan intensif (dyasis, 2009).

ii. Reaksi

a) SGOT / ASAT



b) SGPT / ALAT



iii. Prosedur Operasional

- a) Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan.
- b) Lakukan pengambilan sampel darah, kemudian darah disentrifugasi.
- c) Kemudian masukkan :

Sampel atau kalibrator	100 $\mu$ l
Monoreagent	1000 $\mu$ l

- d) Kemudian homogenkan, dan setelah 1 menit pencampuran periksa serapan cahaya pada sampel dengan menggunakan alat spektrofotometer pada panjang gelombang 340nm dengan faktor 1745.
- e) Pembacaan dilakukan pada menit ke 1, 2, dan 3.

iv. Nilai Normal

- a) SGPT : Perempuan < 31 U/L

Laki – laki < 41 U/L

- b) SGOT : Perempuan < 31 U/L

Laki – laki < 35 U/L

## Data Lengkap Pasien Beta Talasemia Major

Pada Poli Anak RSUD Dr. Moewardi

Nama (Inisial)	Jenis Kelamin	Usia	Ferritin	SGOT	SGPT
BFR	Laki - Laki	8	724	52	31
EHM	Laki - Laki	8	33.4	69	49
HO	Perempuan	14	651.4	19	10
MQ	Laki - Laki	8	1088.7	57	40
NZ	Perempuan	7	972.2	124	171
SHA	Laki - Laki	15	1200	34	33
SNF	Perempuan	6	1141.5	60	65
SNK	Perempuan	2	218.9	40	14
YIM	Laki - Laki	5	877.7	34	18
ZPI	Perempuan	9	727.4	28	28
AAA	Laki - Laki	16	2106.5	30	21
AAVJ	Perempuan	8	1323.4	21	13
ACP	Perempuan	2	1388.3	42	20
AR	Perempuan	13	2123	24	10
AZA	Perempuan	9	1973.4	25	15
CAP	Perempuan	5	1597.7	32	16
DEP	Laki - Laki	14	2025.9	28	21
DR	Perempuan	11	2335.7	77	136
EAS	Laki - Laki	17	1917.8	37	21
FAZ	Perempuan	12	1839.9	58	72
FNA	Perempuan	10	2380.3	46	37
HRY	Perempuan	9	1532	20	10
KCK	perempuan	4	1507.7	41	25
LNS	Perempuan	18	2390.1	46	55
MAP	Laki - Laki	6	2195.6	42	47
MAZP	Laki - Laki	18	1450.2	30	16
MFP	Laki - Laki	3	1571.2	46	22
MYP	Laki - Laki	13	1997.6	54	37
NAF	Perempuan	7	1788.6	29	28
OH	Perempuan	9	2104.3	14	13
RCS	Perempuan	3	1441.9	30	21
RHM	Laki - Laki	9	2111.6	40	63
RM	Laki - Laki	18	1384.1	41	25
RPPH	Laki - Laki	6	1271.9	35	31
RSL	Perempuan	10	1773.3	25	13
RTH	Laki - Laki	16	1293.1	35	14
S	Perempuan	9	1603.7	31	16
SAN	Laki - Laki	4	2217.9	45	20
SDC	Perempuan	6	1972.4	32	25
SLM	Laki - Laki	13	1562	39	30
SNT	Perempuan	16	2329.7	29	18
VAP	Perempuan	18	1685.4	28	43

YI	Laki - Laki	16	1603.5	22	8
ZSS	Perempuan	8	1394.8	22	10
AA	Laki - Laki	9	2755.3	85	68
AAN	Perempuan	8	2924.9	116	67
AN	Perempuan	10	2720.5	38	35
ANS	Perempuan	10	2816.2	50	26
AUD	Perempuan	17	2851.1	39	33
BES	Laki - Laki	7	3006.7	61	73
BS	Laki - Laki	6	3539	33	39
C	Perempuan	15	2662.2	56	75
CA	Perempuan	17	3144.1	23	21
DMW	Perempuan	13	3224.5	40	32
DTH	Laki - Laki	11	2955.1	24	19
DTP	Perempuan	17	2519.5	17	10
FA	Perempuan	14	2991.3	19	16
GGES	Laki - Laki	12	2636.3	24	17
IZF	Perempuan	6	2804.4	32	9
JR	Perempuan	14	2841	24	16
MG	Laki - Laki	7	2438	45	23
MZP	Perempuan	4	3344.2	53	84
NS	Perempuan	12	3473.1	75	64
RDA	Perempuan	4	2580.9	28	15
SA	Perempuan	13	3280.9	34	38
SW	Perempuan	9	3533	51	53
UDK	Perempuan	9	3426.2	27	5
YAP	Laki - Laki	11	3387.4	95	126
ZNI	Perempuan	15	3572.7	26	25
AB	Laki - Laki	18	6586.4	48	39
ANK	Perempuan	13	9600	401	484
AS	Laki - Laki	16	4421	28	20
AZR	Laki - Laki	13	3723.4	42	28
DSI	Perempuan	16	9600	122	117
FA	Laki - Laki	11	3640.1	16	12
FG	Laki - Laki	11	3880.2	61	79
FK	Perempuan	9	6413.7	84	102
FR	Laki - Laki	10	4229.9	105	191
FWN	Perempuan	17	5114	41	39
FZK	Perempuan	12	5073	36	51
HJ	Laki - Laki	10	4865.5	94	127
HS	Laki - Laki	17	9600	29	29
IN	Laki - Laki	14	3911.5	46	46
KK	Perempuan	8	6035.2	28	28
L	Perempuan	13	6203.7	70	90
MA	Perempuan	16	3950.4	45	24
MDAL	Laki - Laki	16	4386	79	94
MF	Laki - Laki	13	5384.7	49	80
MHP	Laki - Laki	3	4242	66	129
NI	Perempuan	13	4587.8	71	92

NMP	Perempuan	8	5357.7	47	92
RBS	Laki - Laki	13	9600	90	78
RMU	Laki - Laki	13	4980	42	38
RS	Perempuan	9	4040	47	36
VAF	Laki - Laki	9	4076.5	37	23
WM	Perempuan	16	4856.3	30	26
A	Laki - Laki	16	9600	45	49

## Lampiran Hasil Analisis Data

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		SGOT	SGPT	Ferritin
N		97	97	97
Normal Parameters <sup>a..b</sup>	Mean	48.73	48.07	3115.64
	Std. Deviation	43.101	57.922	2076.406
Most Extreme Differences	Absolute	.214	.234	.129
	Positive	.214	.215	.129
	Negative	-.214	-.234	-.097
Kolmogorov-Smirnov Z		2.110	2.307	1.272
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000	.000	.079

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Gambar 1.** Tabel hasil analisis uji analisis normalitas SGOT, SGPT, dan serum ferritin yang belum ditransformasikan.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	usia	
N	97	
Normal Parameters <sup>a..b</sup>	Mean	10.94
	Std. Deviation	4.351
Most Extreme Differences	Absolute	.105
	Positive	.095
	Negative	-.105
Kolmogorov-Smirnov Z		1.033
Asymp. Sig. (2-tailed)		.236

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Gambar 2.** Tabel hasil analisis uji analisis normalitas usia.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Ferritin	Log10_SGOT	Log10_SGPT
N	97	97	97
Normal Parameters <sup>a..b</sup>	Mean	3115.64	1.6141
	Std. Deviation	2076.406	.22774
Most Extreme Differences	Absolute	.129	.090
	Positive	.129	.090
	Negative	-.097	-.049
Kolmogorov-Smirnov Z		1.272	.888
Asymp. Sig. (2-tailed)		.079	.409

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Gambar 3.** Hasil uji normalitas data setelah dinormalkan dengan transformasi Log10.

Group Statistics					
	Transaminase	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadarpdFer1	SGOT	10	1.6580	.22880	.07235
	SGPT	10	1.5200	.35027	.11077

**Gambar 4.** Deskripsi sampel uji *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin pertama ( $\leq 1229,1$  ng/mL).

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
kadarpdFer1	.704	.412	1.043	18	.311	.13800	.13230	-.13996	.41596
			1.043	15.498	.313	.13800	.13230	-.14321	.41921

**Gambar 5.** Hasil uji analisis *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin pertama ( $\leq 1229,1$  ng/mL).

Group Statistics					
	transaminase2	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadarpdFer2	SGOT	34	1.5209	.14837	.02545
	SGPT	34	1.3597	.27234	.04671

**Gambar 6.** Deskripsi sampel uji *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin kedua (1229,1 – 2424,9 ng/mL).

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
kadarpdFer2	7.871	.007	3.030	66	.003	.16118	.05319	.05499	.26737
			3.030	51.004	.004	.16118	.05319	.05440	.26795

**Gambar 7.** Hasil uji analisis *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin kedua (1229,1 – 2424,9 ng/mL).

Group Statistics					
	Transaminase3	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
KadarpdFer3	SGOT	25	1.5920	.22256	.04451
	SGPT	25	1.4768	.34413	.06883

**Gambar 8.** Deskripsi sampel uji *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin ketiga (2424,9 – 3620,7 ng/mL).

		Independent Samples Test							
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
KadarpdFer3	Equal variances assumed	4.621	.037	1.405	48	.166	.11520	.08196	-.04960 .28000
	Equal variances not assumed			1.405	41.088	.167	.11520	.08196	-.05032 .28072

**Gambar 9.** Hasil uji analisis *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin ketiga (2424,9 - 3620,7 ng/mL).

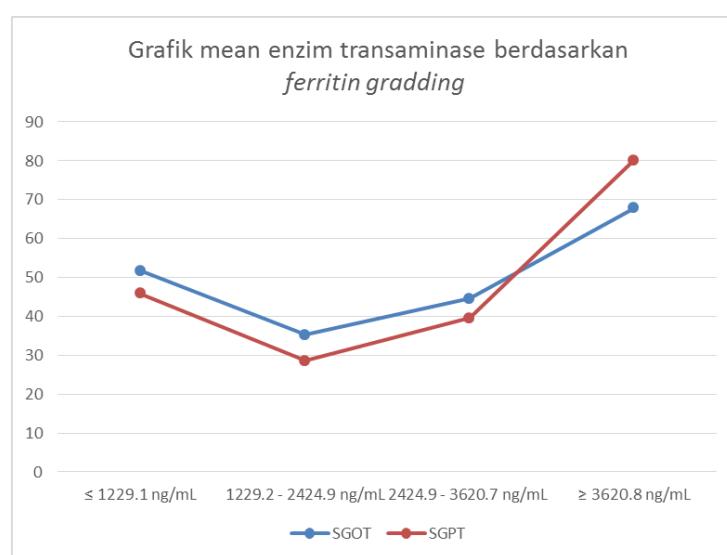
**Group Statistics**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
KadarpdFer4	Transaminase4	28	1.7304	.26368	.04983
	SGOT	28	1.7518	.34740	.06565

**Gambar 10.** Deskripsi sampel uji *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin ke-empat ( $\geq 3620,8$  ng/mL).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference			
KadarpdFer4	Equal variances assumed	3.553	.065	-.260	54	.796	-.02143	.08242	-.18668 .14382		
	Equal variances not assumed			-.260	50.357	.796	-.02143	.08242	-.18695 .14409		

**Gambar 11.** Hasil uji analisis *Independent sample t test* pada tingkatan kadar serum ferritin ke-empat ( $\geq 3620,8$  ng/mL).



**Gambar 12.** Grafik rata- rata kadar enzim transaminase berdasarkan tingkat kadar serum ferritin.

Variables Entered/Removed <sup>b</sup>			
Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Serum Ferritin (ng/mL) <sup>a</sup>	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SGOT (U/L)

**Gambar 13.** Variabel uji regresi linear sederhana antara SGOT dan serum ferritin.

Model Summary <sup>b</sup>					
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.399 <sup>a</sup>	.159	.150	.20971	2.005

a. Predictors: (Constant), Serum Ferritin (ng/mL)

b. Dependent Variable: SGOT (U/L)

**Gambar 14.** Koefisien determinasi antara SGOT dan serum ferritin pada uji regresi linearitas sederhana.

Model	Coefficients <sup>a</sup>			t	Sig.
	B	Std. Error	Standardized Coefficients		
1	(Constant)	1.274	.058	21.919	.000
	Serum Ferritin (ng/mL)	7.878E-5	.000		

a. Dependent Variable: SGPT (U/L)

**Gambar 15.** Tabel koefisien korelasi dan persamaan regresi linear antara SGOT dengan serum ferritin.

Variables Entered/Removed <sup>b</sup>			
Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Serum Ferritin (ng/mL) <sup>a</sup>	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SGPT (U/L)

**Gambar 16.** Variabel uji regresi linear sederhana antara SGPT dan serum ferritin.

**Model Summary**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.461 <sup>a</sup>	.213	.204	.31636

a. Predictors: (Constant), Serum Ferritin (ng/mL)

**Gambar 17.** Koefisien determinasi antara SGPT dan serum ferritin pada uji regresi linearitas sederhana.

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	Sig.
	B	Std. Error			
1 (Constant)	1.274	.058	.461	21.919	.000
	7.878E-5	.000			

a. Dependent Variable: SGPT (U/L)

**Gambar 18.** Tabel koefisien korelasi dan persamaan regresi linear antara SGOT dengan serum ferritin.

**Correlations**

		Log10_SGOT	Log10_SGPT	FerritinAsli
Log10_SGOT	Pearson Correlation	1	,873 <sup>**</sup>	,400 <sup>**</sup>
	Sig. (2-tailed)		,000	,000
	N	97	97	97
Log10_SGPT	Pearson Correlation	,873 <sup>**</sup>	1	,462 <sup>**</sup>
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	97	97	97
FerritinAsli	Pearson Correlation	,400 <sup>**</sup>	,462 <sup>**</sup>	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	
	N	97	97	97

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Gambar 19.** Hasil uji korelasi Pearson's.

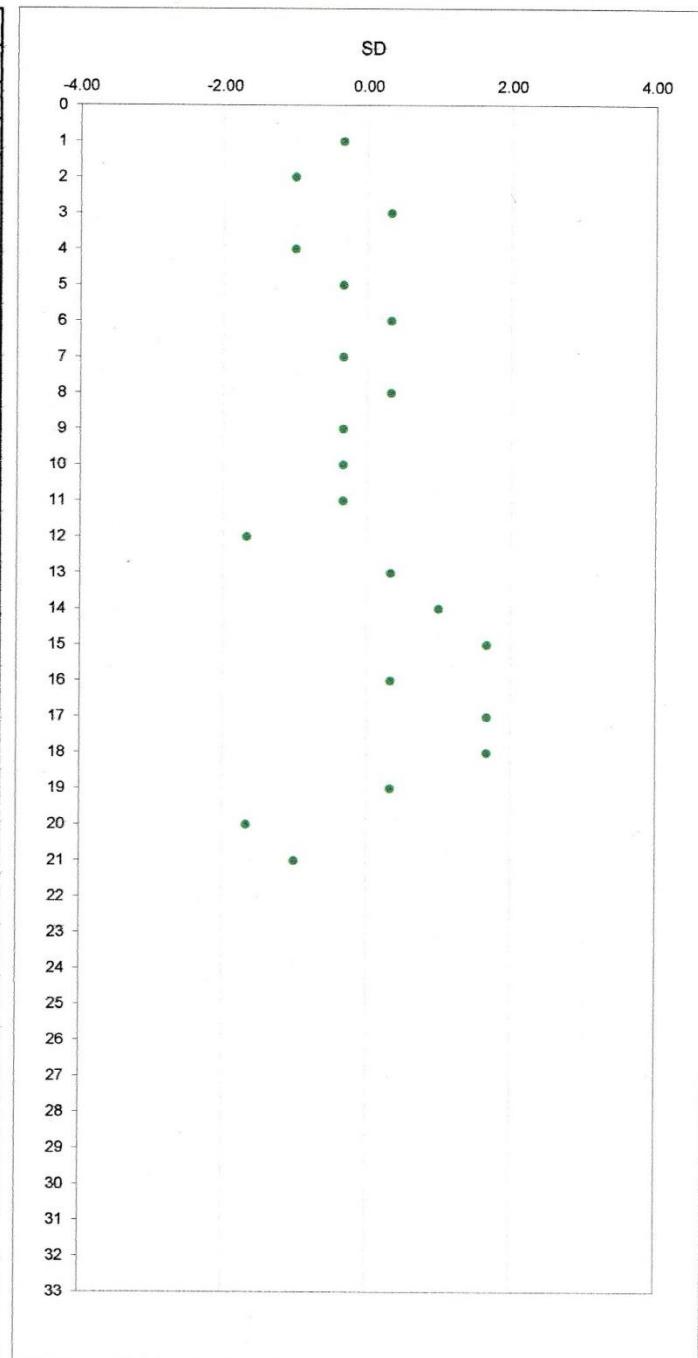
Data Quality Control Advia 1800

Tanggal	AST			ALT		
	Mei	Jun	Jul	Augst	Sept	Mei
1	rendah tinggi rendah tinggi					
2	40	188	44	217	43	192
3	40	193	47	200	44	203
4	39	190	46	212	40	201
5	37	194	44	196	44	202
6	40	188	48	204	44	196
7	40	198	42	197	46	208
8	38	204	44	201	43	198
9	39	193	44	201	43	199
10	43	191	42	199	42	198
11	38	191	43	199	41	197
12	39	184	40	201	44	208
13	39	188	43	199	43	199
14	39	189	44	201	43	204
15	41	193	41	198	42	196
16	41	196		43	205	41
17	42	200		44	200	44
18	43	189	41	198	46	198
19	44	197	43	200	44	193
20	44	202		40	198	
21	45	209	41	202		
22	44	212		38	198	
23				44	211	
24				43	202	
25				41	202	
26				44	217	



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

ITION	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA					
AME	ALT			INSTRUMENT	Advia 1800	
ENT				CONTROL NAME		
OD	Enzymatic Photometric test			TARGET VALUE	- 2S	
0	Mei-17	UNIT	U/L		27.5	30.5
					33.4	

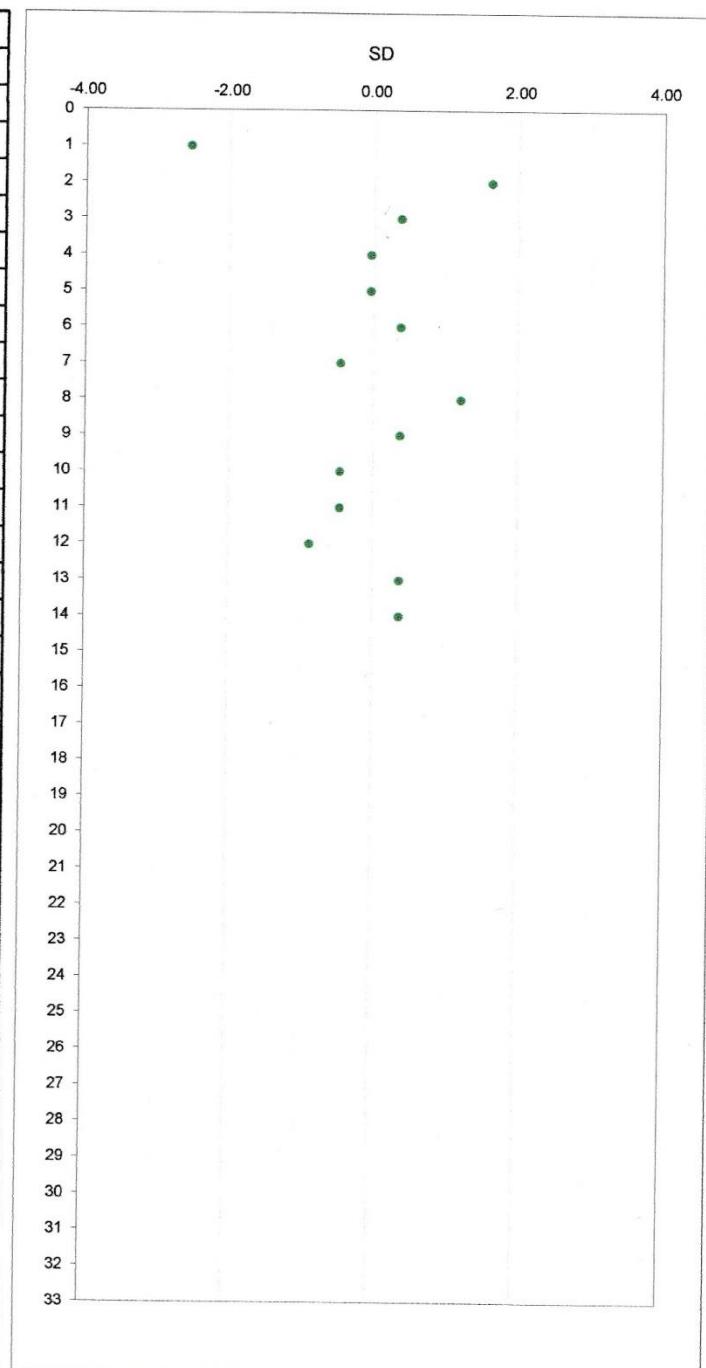


ver. 1.2 August 2001. Author: Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

TEST	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA		
NAME	ALT	INSTRUMENT	Advia 1800
ENT		CONTROL NAME	
DO	Enzymatic Photometric test	TARGET VALUE	- 2S
OD	Juni-17		UNIT
			28.3
			33.1
			37.8

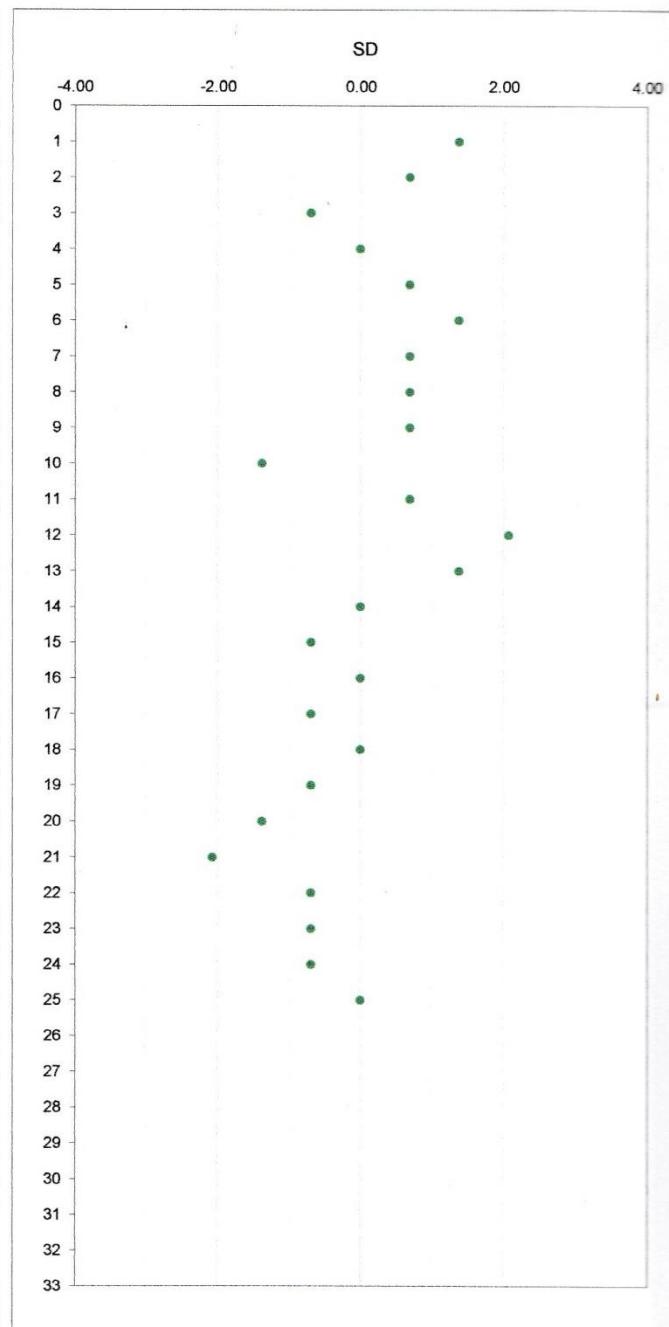


ver.1.2.August 2001. Author : Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

UTION	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA					
NAME	ALT			INSTRUMENT	Advia 1800	
ENT				CONTROL NAME		
OD	Enzymatic Photometric test			TARGET VALUE	- 2S	
0	Juli-17	UNIT	U/L		29.1	TARGET
					32	35

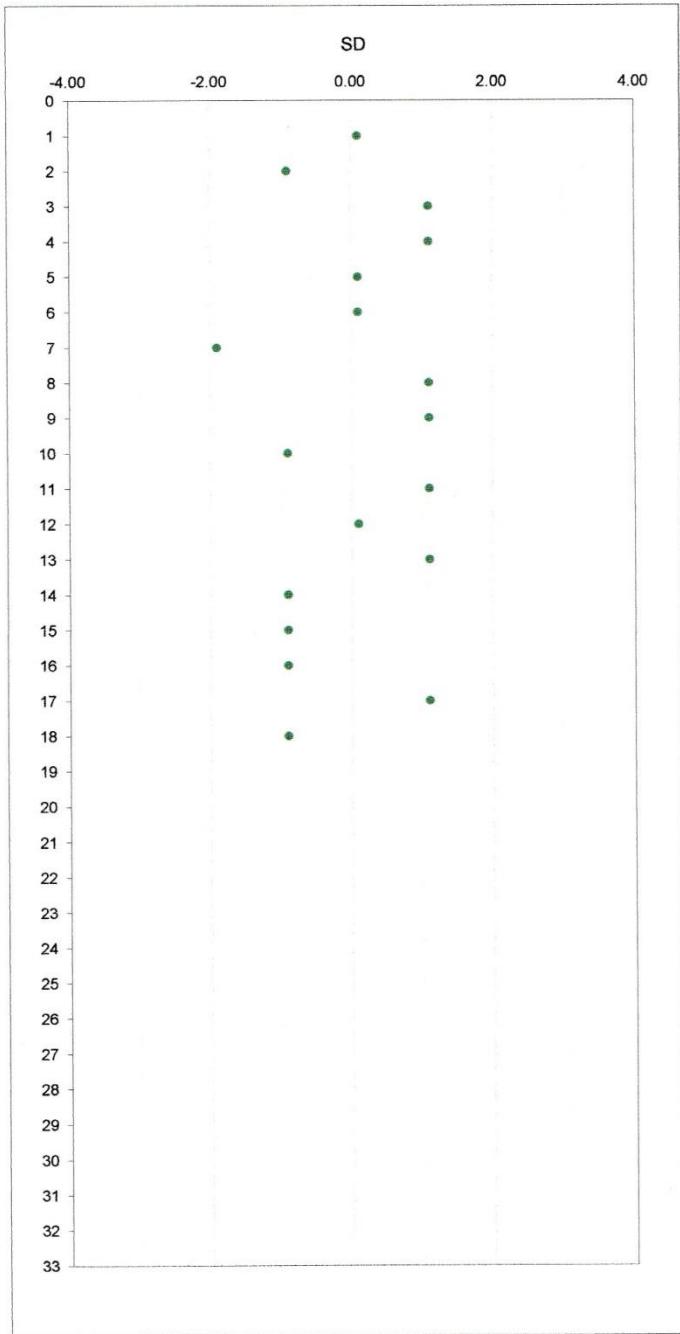


ver. 1.2, August 2001, Author: Alexander P. Blaauw



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

TEST	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA			
NAME	ALT	INSTRUMENT	Advia 1800	
NT		CONTROL NAME		
IC	Enzymatic Photometric test			
	Agustus-17	UNIT	U/L	
	TARGET VALUE	- 2S	TARGET	+ 2S
		30.9	32.9	34.9

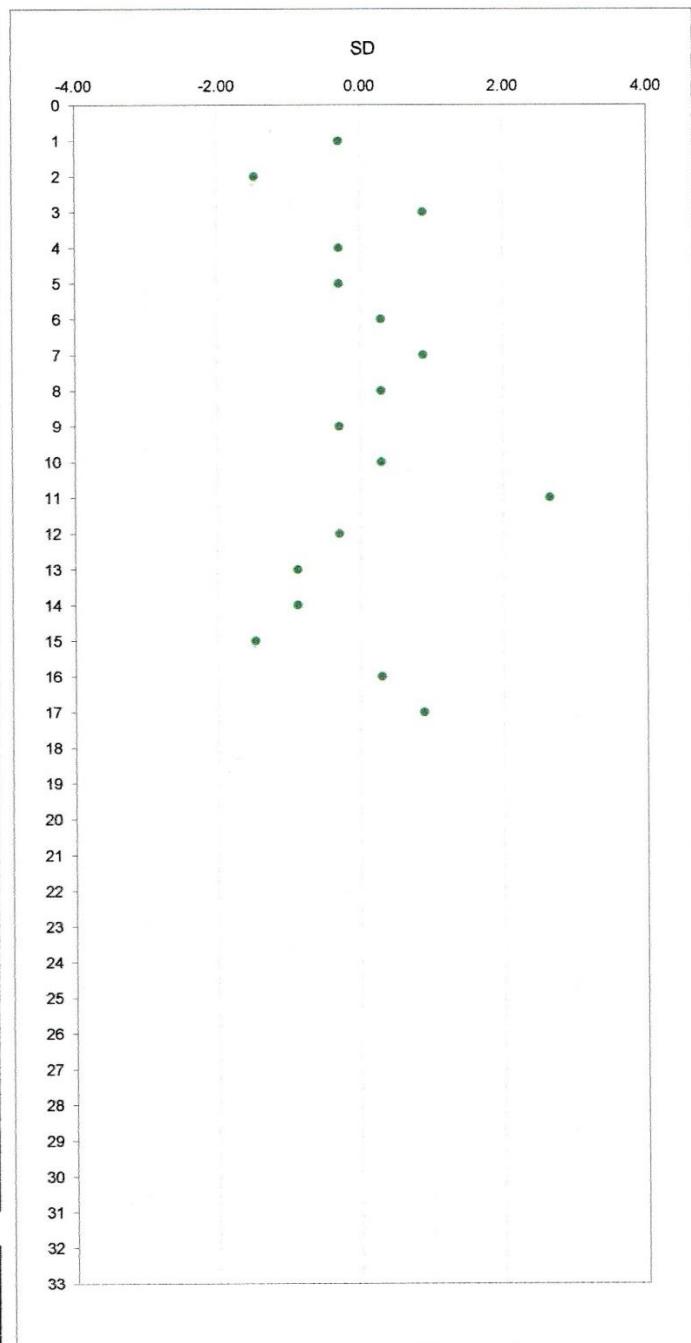


ver.1.2.August 2001. Author : Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

LOCATION	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA					
NAME	ALT		INSTRUMENT	Advia 1800		
ENT				CONTROL NAME		
ID	Enzymatic Photometric test			TARGET VALUE	- 2S	
ID	September-17	UNIT	U/L		29.1	TARGET
					32.5	35.9



ver 1.2 August 2001. Author : Alexander D Alvarez



# INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

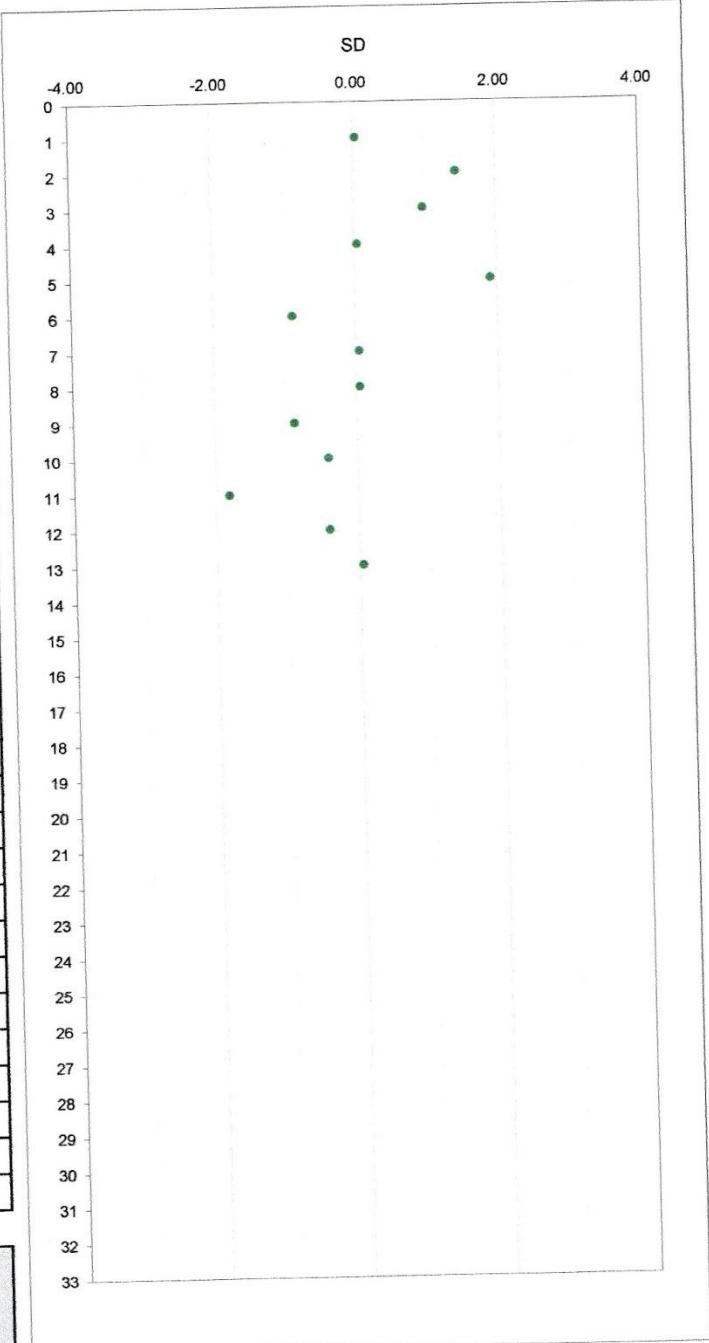
LOCATION		LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA					
NAME		AST		INSTRUMENT			
ENT				CONTROL NAME			
CD		Enzymatic Photometric test		TARGET VALUE			
D		Mei-17	UNIT	U/L			
					- 2S	TARGET	+ 2S
					36.1	40.7	45.4
DATE	C.FACTOR	R.BLANK	VALUE	ERROR			
5/02/17			40				
5/03/17			40				
5/04/17			39				
5/05/17			37				
5/06/17			40				
5/08/17			40				
5/09/17			38	7X			
5/10/17			39	7X			
5/12/17			43				
5/13/17			38				
5/15/17			39				
5/16/17			39				
5/17/17			39				
5/19/17			41				
5/20/17			41				
5/22/17			42				
5/23/17			43				
5/24/17			44				
5/27/17			44				
5/29/17			45	31S 7X			
5/30/17			44	31S 41S 7X			
			40.71				
			2.33				
			5.72				

ver.1.2 August 2001, Author : Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

INTERVAL QUANTITATIVE							
TEST	TEST NAME			INSTRUMENT	TEST NAME		
NAME	AST			INSTRUMENT	Advia 1800		
TEST				CONTROL NAME			
TEST	Enzymatic Photometric test			TARGET VALUE	-2S	TARGET	+2S
	Juni-17	UNIT	U/L		39.6	43.9	48.2



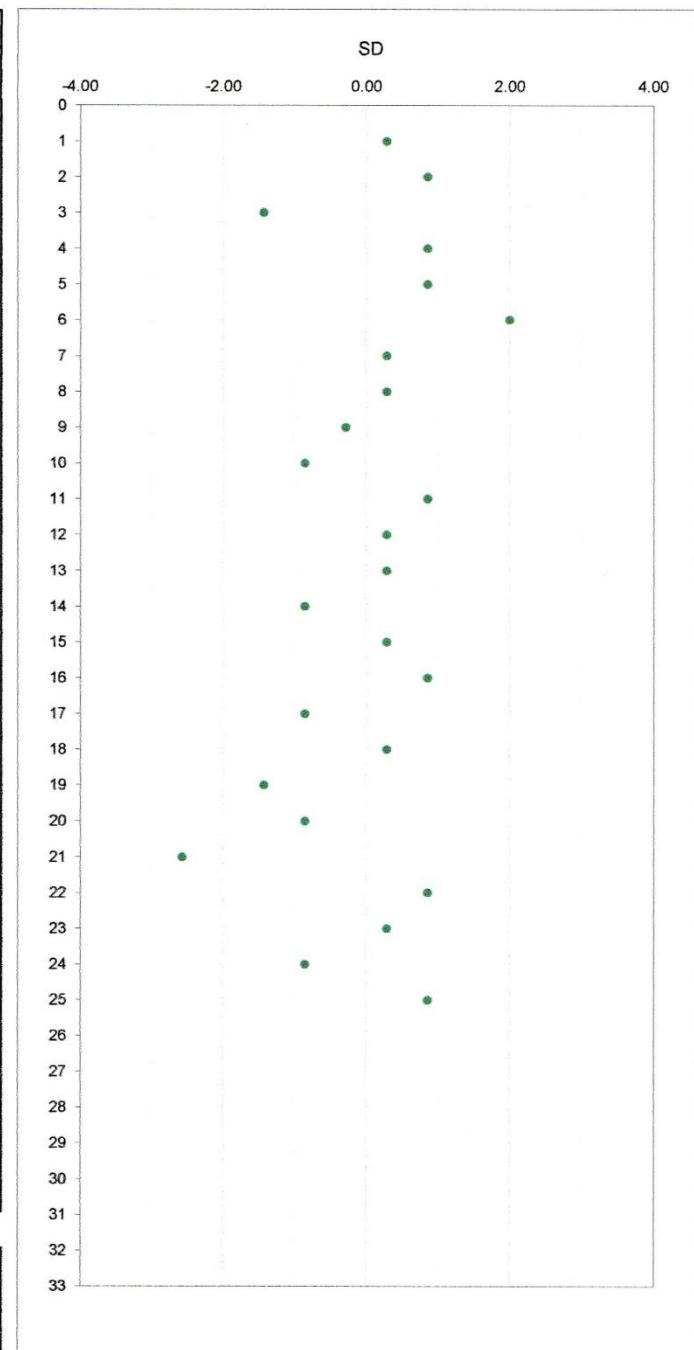
ver 1.2 August 2001. Author : Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

FUNCTION	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA				
NAME	AST		INSTRUMENT	Advia 1800	
ENT				CONTROL NAME	
OD	Enzymatic Photometric test			TARGET VALUE	- 2S
OD	Juli-17	UNIT	U/L		39
				TARGET	+ 2S
				42.5	46

DATE	C.FACTOR	R.BLANK	VALUE	ERROR
07/2017			43	
07/2017			44	
07/2017			40	
07/2017			44	
07/2017			44	
07/2017			46	
07/2017			43	
07/2017			43	
07/2017			42	
07/2017			41	
07/2017			44	
07/2017			43	
07/2017			43	
07/2017			41	
07/2017			43	
07/2017			44	
07/2017			41	
07/2017			43	
07/2017			40	
07/2017			41	
07/2017			38	12S
07/2017			44	
07/2017			43	
07/2017			41	
07/2017			44	



ver.1.2 August 2001. Author : Alexander D Alvarez



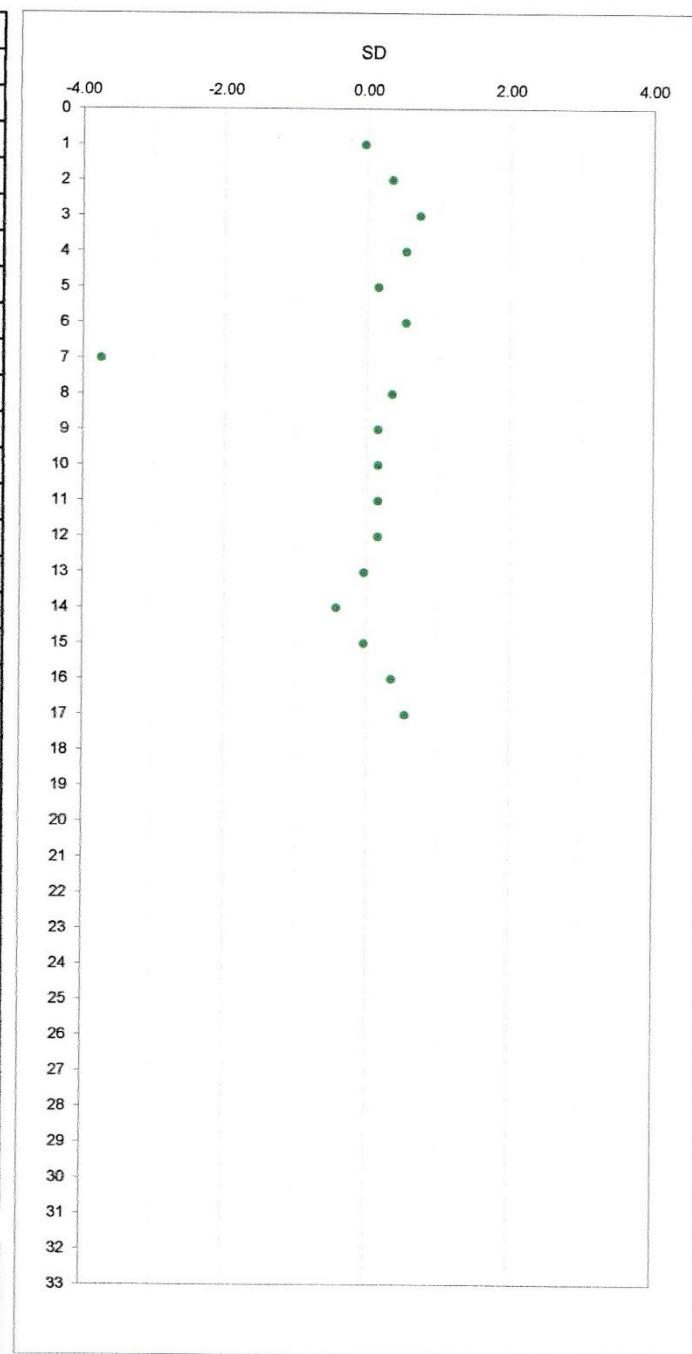
## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

ver. 1.2, August 2001. Author : Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

TEST	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA		
NAME	AST	INSTRUMENT	Advia 1800
ENT		CONTROL NAME	
OD	Enzymatic Photometric test		- 2S
OD	September-17	UNIT	U/L
		TARGET VALUE	29.9
		TARGET	40.2
		+ 2S	50.5

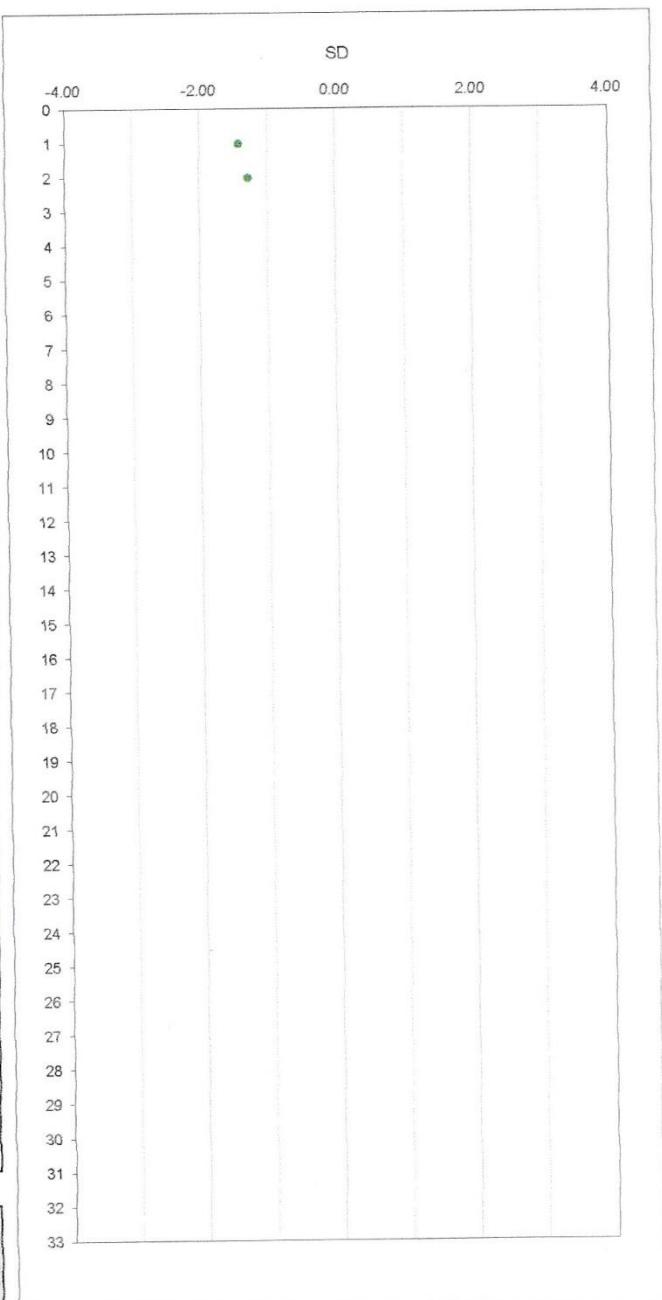


ver.1.2 August 2001. Author : Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

INSTITUTION	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA		
NAME	FERITIN	INSTRUMENT	VIDAS RUTIN
AGENT	Biomerieux	CONTROL NAME	120914-0
HOD		TARGET VALUE	- 2S
OD	Mei-17		UNIT
			69.2
			106.9
			144.6

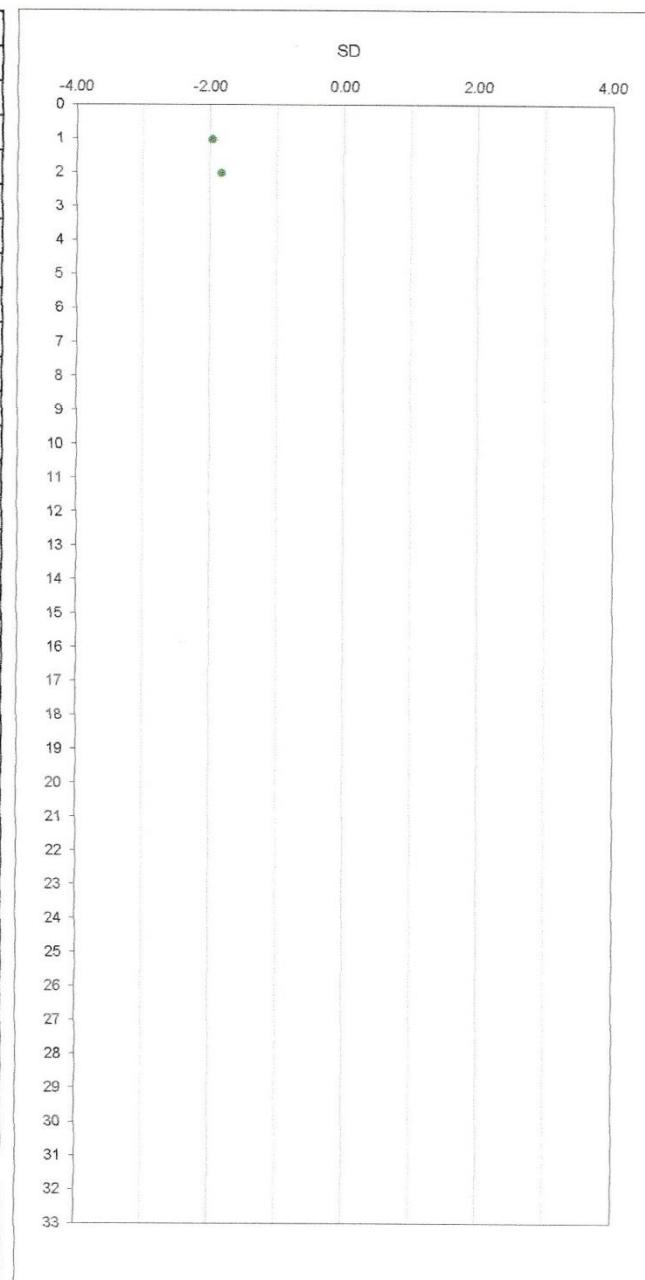


ver. 1.2 August 2001 Author : Alexander D Alvarado



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

TITUTION	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA					
ST NAME	FERITIN			INSTRUMENT	VIDAS RUTIN	
AGENT	Biomerieux			CONTROL NAME	120914-0	
THOD				TARGET VALUE	- 2S	TARGET
IOD	Juni-17	UNIT	g/dl		69.2	106.9
						+ 2S 144.6

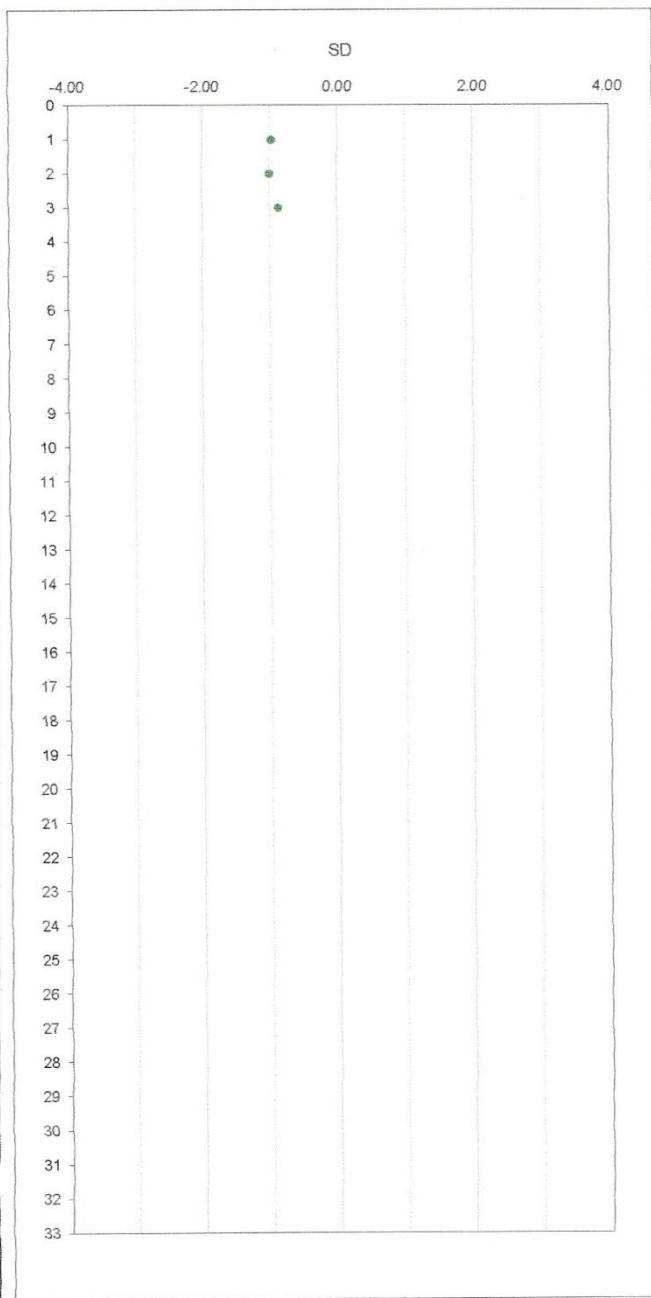


ver. 1.2 August 2001, Author : Alexander D Alvarado



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

INSTITUTION		LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA				
TEST NAME	FERITIN			INSTRUMENT	VIDAS RUTIN	
AGENT	Biomerieux			CONTROL NAME	180131-0	
METHOD				TARGET VALUE	- 2S	TARGET
IOD	Juli-17	UNIT	g/dl		66.26	103.21

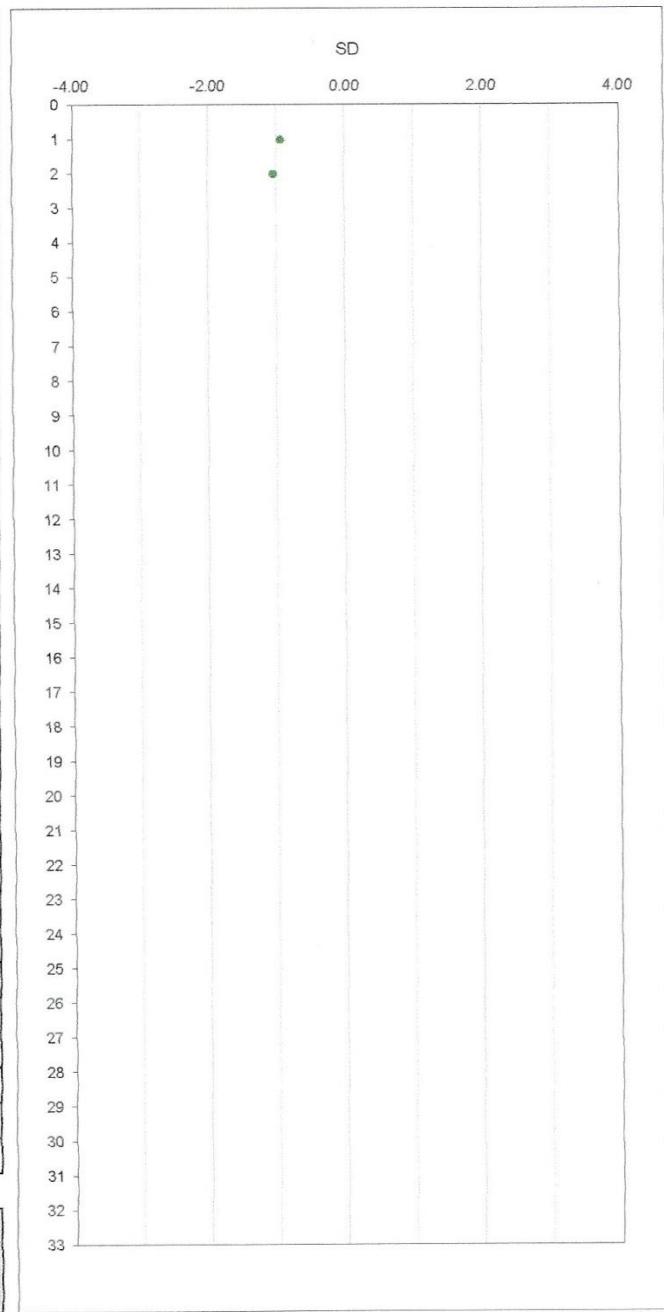


ver. 1.2 August 2001. Author : Alexander D Alvarado



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

TEST	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA		
TEST NAME	FERITIN	INSTRUMENT	VIDAS RUTIN
AGENT	Biomerieux	CONTROL NAME	180131-0
METHOD		TARGET VALUE	- 2S
PERIOD	Agustus-17		UNIT
		g/dl	66.26
			103.21
			140.16



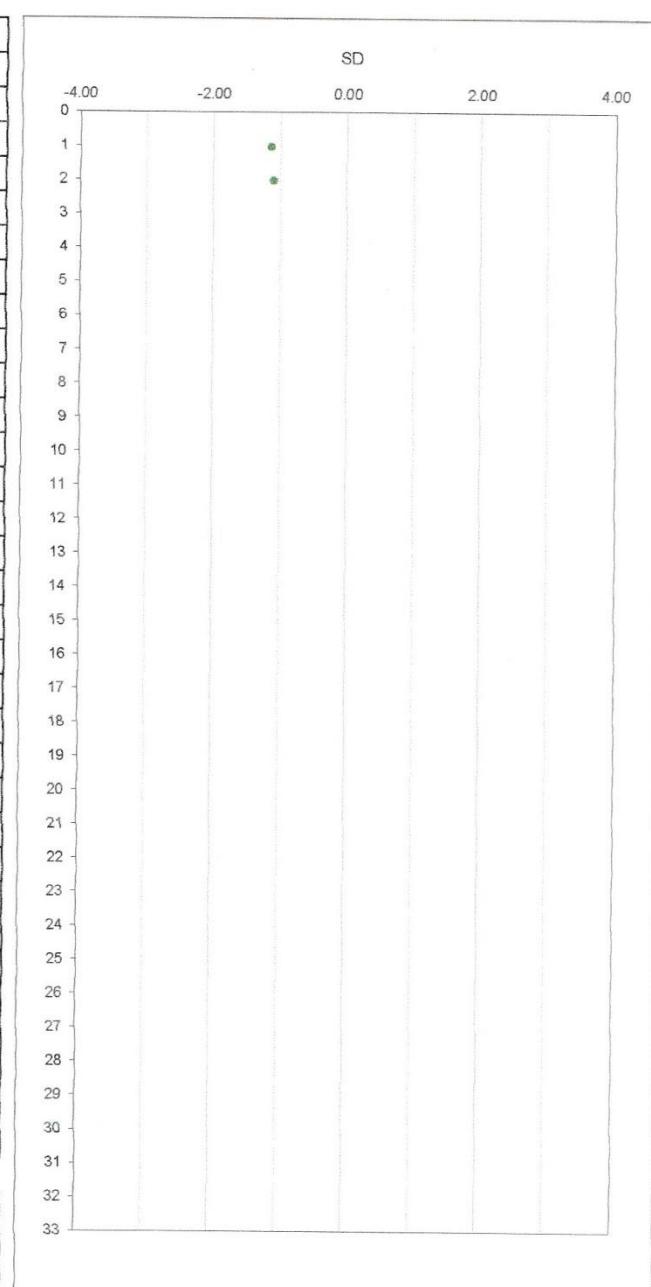
2		84.88
		1.25
%		1.47

ver. 1.2 August 2001 Author : Alexander D Alvando



## INTERNAL QUALITY CONTROL CHART

LABORATORY QUALITY CONTROL CHART					
STITION	LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA				
EST NAME	FERITIN		INSTRUMENT	VIDAS RUTIN	
EAGENT	Biomerieux			180131-0	
EETHOD				TARGET VALUE	- 2S
ERIOD	September-17	UNIT	g/dl		TARGET
				66.26	+ 2S
				103.21	140.16



ver. 1.2.August 2001. Author : Alexander D Alvando

