

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR VITAMIN D PADA ANAK DENGAN  
THALASSEMIA BETA**

***ANALYSIS OF VITAMIN D LEVELS IN CHILDREN WITH  
THALASSEMIA BETA***

**JOHAN GAUTAMA**

**C105171002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

# **ANALISIS KADAR VITAMIN D PADA ANAK DENGAN THALASSEMIA BETA**

Karya Akhir  
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**JOHAN GAUTAMA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**ANALISIS KADAR VITAMIN D PADA ANAK DENGAN  
THALASSEMIA BETA**

Disusun dan diajukan oleh :

**JOHAN GAUTAMA**  
NIM: C105171002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu  
Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 15 September 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

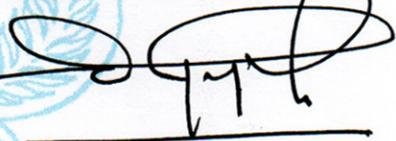
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



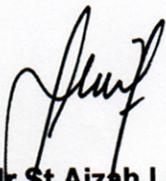
**Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)**  
NIP. 19730515 200112 2 004

Pembimbing Pendamping,



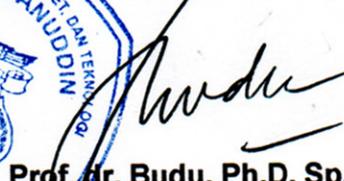
**Dr. dr. Idham Jaya Ganda, SpA(K)**  
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



**Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)**  
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,



**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed**  
NIP. 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Johan Gautama

Nomor Mahasiswa : C105171002

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, September 2021

Yang menyatakan,



Johan Gautama

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)** dan almarhum **Prof. Dr. dr. Dasril Daud, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K), Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK,** dan **dr. Urfiyanti, M.Kes, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua

paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

6. Orang tua saya ibunda **Christine Lim** dan ayah saya **Drs. Ec. Puguh Hermanto, S.E, S.H (Alm.)** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara kandung saya **Yance Gautama, drg. Shirley Gautama.** Saudara ipar saya **Vanda Christina, S.T** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Juli 2017 : **dr. Maya Susanti, dr. Try Kartika Eka Putri, dr. Nadya A.R. Bubakar, dr. Rini Wulandari, dr. Nur Ramdhani, dr. Rugayyah, dr. Zukmianty Suaib, dr. Desi Nandiyarizky, dr. Andi Arwinny Asmasary** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagi suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. Teman terdekat saya, **dr. Yurike Adehline Chandra** atas doa, dukungan, bantuan dan energi positif yang diberikan saat penulis mencurahkan berbagai suka dan duka selama menjalani pendidikan.

10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini. Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, September 2021

Johan Gautama

## ABSTRAK

**Latar Belakang.** Thalassemia beta merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal resesif dan tersebar di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Thalassemia beta memerlukan transfusi seumur hidup sehingga dapat terjadi penumpukan besi di kulit, hepar dan ginjal, sehingga mengakibatkan penurunan sintesis vitamin D.

**Tujuan.** Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar 25 (OH) vitamin D pada pasien thalassemia beta.

**Metode.** Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan April sampai Juli 2021. Populasi penelitian adalah pasien yang terdiagnosis thalassemia beta dan non-thalassemia (kontrol) yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini membandingkan kadar vitamin D pada pasien thalassemia beta dan non-thalassemia.

**Hasil.** Penelitian ini melibatkan 60 anak usia 6 bulan-18 tahun yang terbagi atas 2 kelompok, 30 anak thalassemia beta dan 30 non-thalassemia. Pada penelitian ini didapatkan kadar 25 (OH) vitamin D lebih rendah pada anak thalassemia beta dibandingkan dengan anak non-thalassemia dengan nilai  $p = 0.012$ . Anak thalassemia beta memiliki risiko 4,33 kali untuk terjadinya defisiensi vitamin D dibandingkan dengan anak non-thalassemia. Kadar 25 (OH) vitamin D lebih rendah secara signifikan pada anak thalassemia beta HbE dibandingkan dengan thalassemia beta mayor dengan nilai  $p = 0,023$ .

**Kesimpulan.** Kadar 25 (OH) vitamin D pada anak thalassemia beta lebih rendah dibandingkan dengan anak non-thalassemia. Kadar 25 (OH) vitamin D pada anak thalassemia beta HbE lebih rendah dibandingkan dengan anak thalassemia beta mayor.

Kata kunci: 25 (OH) vitamin D, thalassemia beta, transfusi

## ABSTRACT

**Background.** Beta Thalassemia is a genetic disorder inherited by autosomal recessive and spread throughout the world, including in Indonesia. Beta thalassemia requires lifelong transfusions which can caused accumulation of iron in skin, liver and kidneys, resulting in decreased of vitamin D synthesis.

**Purpose.** This study aims to analyze the levels of 25 (OH) vitamin D in beta thalassemia.

**Method.** This study used cross sectional design conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in April to July 2021. Population of this study were patients diagnosed with beta thalassemia and non-thalassemia (controls) who met inclusion criteria. This study compared vitamin D levels in beta thalassemia and non-thalassemia patients.

**Results.** This study involved 60 children aged 6 months-18 years which were divided into 2 groups, 30 children in beta thalassemia group and 30 in non-thalassemia group. In this study, the levels of 25 (OH) vitamin D were lower in beta thalassemia children compared to non-thalassemic children with p value = 0.012. Beta thalassemia children have 4.33 times risk for vitamin D deficiency compared to non-thalassemic children. Levels of 25 (OH) vitamin D were significantly lower in beta HbE thalassemia children compared to beta thalassemia major with p value = 0.023.

**Conclusion.** Levels of 25 (OH) vitamin D in beta thalassemia children were lower than in non-thalassemic children. Levels of 25 (OH) vitamin D in children with beta HbE thalassemia are lower than in children with beta thalassemia major.

Keywords: 25 (OH) vitamin D, beta thalassemia, transfusion

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xviii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xix
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	9
I.3. Tujuan Penelitian .....	9
I.3.1. Tujuan Umum .....	9
I.3.2. Tujuan Khusus .....	9
I.4. Hipotesis Penelitian .....	10
I.5. Manfaat penelitian .....	10
I.5.1. Manfaat pengembangan ilmu pengetahuan .....	10

I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan	
Masalah Medis .....	11
I.5.3. Data penelitian selanjutnya .....	11
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>12</b>
II.1. Thalassemia .....	12
II.1.1. Definisi .....	12
II.1.2. Epidemiologi.....	12
II.1.3. Patofisiologi.....	13
II.1.4. Klasifikasi .....	15
II.2. Thalassemia beta .....	17
II.2.1. Definisi .....	17
II.2.2. Patofisiologi.....	19
II.2.3. Manifestasi klinis .....	22
II.2.4. Laboratorium .....	26
II.2.5. Terapi.....	29
II.2.6, Prognosis .....	34
II.3. Thalassemia beta HBE.....	35
II.3.1. Definisi .....	35
II.3.2. Etiologi dan pathogenesis .....	36
II.3.3. Gejala klinis.....	36
II.3.4. Laboratorium .....	38
II.3.5. Terapi.....	38
II.3.6. Prognosis .....	39

II.4. <i>Overload</i> besi pada thalassemia.....	39
II.4.1. Laju penambahan besi.....	43
II.4.2. Toksisitas kelebihan zat besi.....	44
II.5. Vitamin D .....	47
II.5.1. Definisi .....	47
II.5.2. Metabolisme.....	48
II.5.3. Etiologi defisiensi vitamin D.....	51
II.6. Vitamin D dengan eritropoiesis .....	53
II.7. Kadar Vitamin D pada thalassemia beta .....	55
II.8. Kerangka teori.....	61
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>62</b>
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>63</b>
IV.1. Desain Penelitian .....	63
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	63
IV.3. Populasi Penelitian .....	63
IV.3.1 Populasi Target.....	63
IV.3.2 Populasi Terjangkau .....	63
IV.3.3 Sample penelitian .....	63
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	64
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	64
IV.5.1 Kriteria Inklusi .....	64
IV.5.2 Kriteria Eksklusi .....	64
IV.6. Perkiraan besar sampel.....	65
IV.7. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	65

IV.8. Cara kerja .....	65
IV.8.1 Alokasi subyek.....	65
IV.8.2 Cara penelitian.....	66
IV.8.3 Prosedur penelitian .....	66
IV.8.4 Alur penelitian .....	68
IV.9 Identifikasi dan klasifikasi variabel .....	69
IV.9.1 Identifikasi variabel .....	69
IV.9.2 Klasifikasi variabel .....	69
IV.10 Definisi operasional dan kriteria obyektif .....	70
IV.10.1. Definisi operasional.....	70
IV.10.2. Kriteria obyektif .....	72
IV.11. Pengolahan dan analisis data.....	74
IV.11.1. Analisis univariat.....	74
IV.11.2. Analisis bivariat.....	74
IV.12. Penilaian Hasil Uji Hipotesis .....	75
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>76</b>
V.1. Jumlah sampel .....	76
V.2. Karakteristik sampel penelitian .....	77
V.3. Perbandingan kadar 25 (OH) vitamin D pada kelompok non-thalassemia dan kelompok thalassemia beta ....	83
V.4. Perbandingan kadar 25 (OH) vitamin D pada kelompok thalassemia beta mayor dan kelompok thalassemia beta HbE .....	84

V.5. Korelasi antara kadar ferritin dengan kadar vitamin D pada pasien thalassemia beta .....	85
<b>BAB VI. PEMBAHASAN</b> .....	87
<b>BAB VII. KESIMPULAN</b> .....	98
VII.1. Kesimpulan .....	98
VII.2. Saran .....	98
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	100
<b>LAMPIRAN</b> .....	104

## DAFTAR TABEL

NOMOR	HALAMAN
Tabel 1. Laju penambahan zat besi bila terapi kelasi besi tidak diberikan .....	43
Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian .....	77
Tabel 3. Karakteristik sampel thalassemia beta mayor dan thalassemia beta Hbe .....	79
Tabel 4. Perbandingan kadar vitamin D (25 (OH) vitamin D) pada kelompok non-thalassemia dan kelompok thalassemia beta	83
Tabel 5. Perbandingan status vitamin D (25 (OH) vitamin D) pada Kelompok non-thalassemia dan kelompok thalassemia beta	83
Tabel 6. Perbandingan kadar vitamin D (25 (OH) vitamin D) pada kelompok thalassemia beta mayor dan kelompok thalassemia beta .....	84
Tabel 7. Perbandingan status vitamin D (25 (OH) vitamin D) pada kelompok thalassemia beta mayor dan kelompok thalassemia beta .....	85
Tabel 8. Korelasi antara kadar ferritin dan kadar 25 (OH) vitamin D serum .....	86

## DAFTAR GAMBAR

NOMOR	HALAMAN
Gambar 1. Peta distribusi thalassemia di dunia .....	13
Gambar 2 Sintesis hemoglobin .....	15
Gambar 3 Penurunan gen pada thalassemia .....	17
Gambar 4 Kluster gen globin pada lengan pendek kromosom 11 ...	18
Gambar 5 Patofisiologi dari thalassemia beta.....	22
Gambar 6 Gambaran wajah pada anak thalassemia .....	23
Gambar 7 Gambaran <i>hair on end</i> pada foto tulang tengkorak (A dan B); gambaran pelebaran medulla, penipisan korteks dan trabekulasi dan fraktur tulang panjang (C)...	24
Gambar 8 Gambaran morfologi dari hapusan darah tepi pasien beta thalassemia.....	27
Gambar 9 Homeostasis besi pada <i>overload</i> besi karena transfusi ..	42
Gambar 10 Mekanisme dan konsekuensi kelebihan zat besi .....	45
Gambar 11 Metabolisme vitamin D.....	50
Gambar 12. Grafik korelasi kadar ferritin dan kadar 25 (OH) vitamin D pada pasien thalassemia beta .....	86
Gambar 13. Persiapan kit dan sampel.....	110
Gambar 14. Sampel yang telah diberikan reagen dan cairan ELISA	111
Gambar 15. Sampel dilakukan inkubasi selama 60 menit dalam suhu 37°C .....	111
Gambar 16. Sampel yang mengalami perubahan warna setelah penambahan substrat A dan B.....	112

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>		<b>halaman</b>
1.	Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari keluarga/ subjek penderita.....	104
2.	Formulir persetujuan mengikuti penelitian.....	107
3.	Prosedur pengambilan sampel.....	108
4.	Etik penelitian.....	113
5.	Analisis data.....	115
6.	Data dasar.....	140

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25(OH) <sub>2</sub> vitamin D	= 1,25 dihydroxycholecalciferol
25(OH)D	= 25 Hidroksikoleskalsiferol
AHSCT	= Autologous haematopoietic stem cell transplantation
AKG	= Angka Kecukupan Gizi
BFU	= <i>Burst Forming Unit</i>
BPS	= Badan Pusat Statistik
DBP	= Vitamin D Binding Protein
DMT 1	= <i>Divalent Metal Transporter 1</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EPO	= Eritropoietin
FK	= Fakultas Kedokteran
fL	= Femtoliter
FPN	= <i>Ferroportin</i>
g/dL	= Gram / desiliter
Hb	= Hemoglobin
HbE	= Hemoglobin E
HbsAg	= Hepatitis B antigen
HCV	= Hepatitis C Virus
HEP	= Hepcidin
Hox1	= Heme Oxygenase 1

Singkatan	Arti dan Keterangan
IL	= Interleukin
IU	= International Unit
Kg	= Kilogram
LCC	= <i>L calcium channel</i>
LPI	= <i>Labile plasma iron</i>
LVDC	= L-Type Voltage-dependent calcium channels
MCV	= Mean Corpuscular Volume
mRNA	= <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
mcg/L	= mikrogram/liter
mg	= Miligram
mg/dL	= Miligram / desiliter
mg/mL	= Miligram/ mililiter
mg/kgbb/hari	= Miligram / kilogram berat badan /hari
mL	= Mililiter
MRI	= Magnetic Resonance Imaging
Nm	= Nanometer
ng/mL	= Nanogram / mililiter
nmol/L	= Nano mol/liter
NTBI	= <i>non transferrin bound iron</i>
NTDT	= <i>Non transfusion Dependent Thalassemia</i>
PGK	= Penyakit Ginjal Kronik
RNA	= <i>Ribonucleic Acid</i>

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUP	= Rumah Sakit Umum Pusat
SGOT	= Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	= Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SNPs	= <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
TDT	= Thalassemia dependen transfuse
Tf	= Transferin
TfR1	= Transferrin reseptor protein 1
TNF $\alpha$	= <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
UNHAS	= Universitas Hasanuddin
UVB	= Ultraviolet B
VDR	= Vitamin D reseptor
VDRE	= Vitamin D respon elemen

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Thalassemia mengacu pada sekelompok kelainan genetik produksi rantai globin dengan ketidakseimbangan antara produksi rantai  $\alpha$ -globin dan  $\beta$ -globin (Kliegman *et al.*, 2016). Pada populasi Mediterania, India dan Asia Tenggara, thalassemia beta adalah varian genetik paling umum dari thalassemia mayor. (Lokeshwar, 2016)

Thalassemia diklasifikasikan secara genetik menjadi thalassemia- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\beta$ /HbE atau  $-\delta\beta$ , sesuai dengan rantai globin yang berkurang produksinya. (Windiaستی *et al.*, 2018) Thalassemia beta mayor atau thalassemia beta homozigot, adalah gangguan klinis berat yang dihasilkan dari pewarisan dua alel thalassemia beta, satu pada setiap salinan kromosom 11. (Hoffman *et al.*, 2018) Hemoglobin E adalah varian Hb yang memiliki satu mutasi titik pada rantai  $\beta$ . Pada posisi 26 terdapat perubahan asam amino dari asam glutamik menjadi lisin. Mutasi ini menyebabkan defisiensi ringan dari produksi  $\beta$  mRNA normal disertai pembentukan  $\beta$  mRNA abnormal. Berkurangnya produksi rantai globin  $\beta$  dapat bermanifestasi menjadi thalassemia beta. (Windiaستی *et al.*, 2018) HbE homozigot tidak memerlukan terapi apa pun. Akan tetapi, pada pasien dengan thalassemia  $\beta^0$ -HbE yang berat, memiliki gejala klinis yang mirip dengan thalassemia intermedia atau mayor; sebagian besar pasien

harus mendapatkan transfusi terus menerus dengan menargetkan kadar Hb sekitar 10 g / dL. (Kaushansky *et al.*, 2016)

Terdapat lebih dari 200 mutasi berbeda yang menyebabkan penurunan atau tidak adanya produksi rantai globin. Alel untuk thalassemia beta ditemukan pada 3% populasi dunia, sedangkan 5-10% dari populasi di Asia Tenggara membawa alel untuk thalassemia  $\alpha$ . (Kliegman *et al.*, 2016) Diperkirakan setiap tahun sekitar 100.000 anak dengan thalassemia mayor dilahirkan di seluruh dunia. (Lokeshwar, 2016) Thalassemia beta HbE adalah salah satu hemoglobinopati yang paling sering ditemukan. Insidensi thalassemia beta HbE mendekati 60% populasi penderita thalassemia di Asia Tenggara. (Turgeon, 2018)

Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk thalassemia dunia. Hal ini dibuktikan dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan frekuensi gen thalassemia beta berkisar 3-10%. (Kementrian Kesehatan, 2018) Berdasarkan data dari Yayasan Thalassemia Indonesia, terjadi peningkatan kasus thalassemia sejak tahun 2012 dari 4896 kasus menjadi 8761 kasus pada tahun 2018. Menurut Riskesdas 2007, 8 provinsi dengan prevalensi lebih tinggi dari prevalensi nasional, antara lain provinsi Aceh (13,4‰), DKI Jakarta (12,3‰), Sumatera Selatan (5,4‰), Gorontalo (3,1‰), Kepulauan Riau (3,0‰), Nusa Tenggara Barat (2,6‰), Maluku (1,9‰), dan Papua Barat (2,2‰). (P2PTM Kemenkes RI, 2019)

Diperkirakan penambahan kasus thalassemia baru di Indonesia lebih 2500 kasus per tahun. Berdasarkan angka frekuensi pembawa sifat

thalassemia beta (8%) dan wanita usia subur atau usia nikah sebesar 1.178.963 orang di provinsi Sulawesi Selatan (data BPS tahun 2000), maka diperkirakan jumlah pasangan subur di Sulawesi Selatan yang berisiko tinggi sekitar 7500 pasangan. Penelitian tentang thalassemia- $\beta$  di Sulawesi Selatan pernah dilakukan oleh Dasril pada tahun 2002 yang meneliti cacat molekul dan ekspresi fenotipik thalassemia beta dan hemoglobin O Indonesia di Sulawesi Selatan dan didapatkan dari 1751 individu yang diperiksa, ditemukan 55 orang (3,1%) sebagai pembawa sifat thalassemia beta.(Daud, 2002)

Data pusat thalassemia, Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, sampai dengan bulan Mei 2014 terdapat 1.723 pasien dengan rentang usia terbanyak antara 11-14 tahun. Jumlah pasien baru terus meningkat hingga 75-100 orang/tahun, dengan usia pasien tertua saat ini adalah 43 tahun. (Kementrian Kesehatan, 2018) Berdasarkan data dari RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar, pasien thalassemia yang mendapat perawatan sejak tahun 2011-2019 berjumlah 97 pasien dengan rentang usia 3 bulan sampai 46 tahun. Rentang usia terbanyak antara 4-5 tahun dan 82% berusia dibawah 18 tahun. Data dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNHAS sampai bulan Maret 2021, terdapat 71 pasien dengan diagnosis thalassemia beta.

Sebagai konsekuensi dari berkurangnya sintesis HbA pada thalassemia, sel darah merah yang beredar sangat hipokromik, bentuknya tidak normal, dan mengandung jumlah Hb yang sangat kurang. Anemia

pada thalassemia  $\beta$  mayor sangat berat sehingga transfusi darah jangka panjang biasanya diperlukan untuk bertahan hidup. (Hoffman *et al.*, 2018)

Pasien thalassemia mengalami anemia berat, hepatosplenomegali masif, dan gangguan pertumbuhan. Peningkatan eritropoiesis karena hemolisis dan eritropoiesis inefektif menyebabkan hiperplasia sumsum tulang. Osteoporosis, fraktur patologis, dan perubahan bentuk dapat ditemukan pada pasien thalassemia. Dengan transfusi teratur, pasien dapat bertahan hidup lebih lama. Dampak negatif dari transfusi yang teratur adalah beban zat besi kronis yang dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan, diabetes mellitus, keterlambatan pematangan seksual dan gagal jantung kongestif. Pengobatan konvensional thalassemia ditujukan untuk menghilangkan gejala anemia dan gejala akibat kelebihan zat besi. (Albayrak and Albayrak, 2013)

Gambaran klinis pada thalassemia sangat bervariasi, mulai dari tanpa gejala hingga gejala klinis berat atau bahkan fatal. Tatalaksana utama didasarkan pada transfusi darah yang aman, memadai dan pencegahan terhadap kelebihan zat besi. Seringnya transfusi darah menyebabkan kelebihan zat besi yang dapat menyebabkan hemosiderosis. Hal ini dapat menjadi penyebab hipogonadisme, diabetes mellitus, hipoparatiroidisme dan kelainan endokrin lainnya. Kelangsungan hidup anak dengan thalassemia beta mayor semakin meningkat dengan kemajuan dalam terapi. Namun, osteoporosis dan disfungsi jantung tetap menjadi komplikasi yang sering terjadi. Kadar vitamin D yang cukup dan

bersirkulasi sangat penting untuk kesehatan tulang yang optimal dan mengurangi risiko patah tulang. Vitamin D sangat penting untuk homeostasis kalsium dan untuk mineralisasi tulang, terutama selama periode pertumbuhan cepat, yaitu periode pertumbuhan pada masa anak-anak dan masa pubertas. (Agrawal *et al.*, 2016)

Vitamin D dibawa ke hati dan dihidroksilasi menjadi 25-OH-vitamin D, kemudian mengalami hidroksilasi tambahan menjadi 1-25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> di ginjal. Metabolit vitamin D utama yang beredar adalah serum 25-OH-vitamin D. Ini adalah indikator terbaik status vitamin D. (Agrawal *et al.*, 2016)

Prevalensi defisiensi vitamin D dilaporkan tinggi pada pasien thalassemia (2-87,5%). (Albayrak and Albayrak, 2013) Sebuah laporan dari India Utara menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin D pada sekitar 80% pasien thalassemia. Penelitian lain dari Thailand menunjukkan defisiensi vitamin D pada 90% pasien thalassemia. (Agrawal *et al.*, 2016) Penelitian lain menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan thalassemia beta mayor memiliki kadar serum 25-OH-vitamin D yang rendah. (Tzoulis *et al.*, 2014)

Penyebab defisiensi vitamin D pada thalassemia belum diketahui secara pasti. Namun, hal ini diperkirakan sebagai akibat peningkatan konsentrasi besi dalam hati (*Liver Iron Concentration*) sebagai akibat transfusi berulang. (Singh *et al.*, 2012) Deposisi zat besi di dalam hati menyebabkan gangguan enzim 25-hidroksilase di dalam hati,

yang diperlukan untuk hidroksilasi vitamin D menjadi 25-hidroksi-Vitamin D. Hiperpigmentasi juga sering terjadi pada penderita thalassemia. Kulit yang berwarna gelap akan menghambat konversi vitamin D oleh sinar matahari.(Albayrak and Albayrak, 2013) Selain itu, seiring bertambahnya usia, kemampuan kulit untuk mengonversi pre-vitamin D3 dari 7-dehidrokolesterol akan berkurang.(Singh *et al.*, 2012) Individu yang kurang mendapat paparan sinar matahari rentan mengalami defisiensi vitamin D. Paparan sinar matahari bertanggung jawab terhadap pembentukan vitamin D fisiologis, sehingga defisiensi vitamin D pada pasien thalassemia yang tinggal di negara-negara dengan sinar matahari yang berlimpah bukan merupakan perhatian utama. (Nakavachara and Viprakasit, 2013) Namun, penelitian di Thailand menunjukkan bahwa prevalensi defisiensi dan insufisiensi vitamin D pada penderita thalassemia  $\beta$  mayor dan thalassemia intermedia mencapai 90% di Thailand. Hal ini menunjukkan bahwa paparan sinar matahari saja tidak cukup untuk mensintesis vitamin D pada anak dengan thalassemia.(Singh *et al.*, 2012)

Polimorfisme reseptor gen vitamin D pada pasien thalassemia mayor juga diduga memainkan peranan penting pada defisiensi Vitamin D. Kebanyakan aktivitas biologis dari vitamin D diperantarai oleh Vitamin D receptor (VDR), yang bertindak sebagai faktor transkripsi nuklear, pengaturan sintesis protein, dan proliferasi sel. Gen dari VDR ditemukan pada kromosom 12 (q12-q14) yang memiliki 11 ekson. Ekson 7,8, dan 9

memiliki peranan penting dalam pengikatan vitamin D intraseluler. Terdapat beberapa *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen VDR yang dapat mempengaruhi ekspresi dan aktivasi dari reseptor vitamin D, yaitu FokI dan BsmI. Pada polimorfisme gen FokI, genotipe (Ff,ff) dihubungkan dengan kadar vitamin D yang lebih rendah.(Tzoulis *et al.*, 2014) Sedangkan, pada polimorfisme gen BsmI, genotipe BB dihubungkan dengan kadar vitamin D yang lebih rendah.(Soliman, De Sanctis and Yassin, 2013) Oleh karena itu, faktor genetik dapat mempengaruhi status vitamin D pada thalassemia.(Tzoulis *et al.*, 2014)

Penelitian mengenai intake nutrisi terhadap kadar vitamin D pada pasien thalassemia pernah dilakukan oleh herawati dkk dan didapatkan bahwa hampir semua subjek memiliki asupan vitamin D rata-rata 2,4 µg per hari, masih jauh dibawah rekomendasi AKG (15 µg per hari). Minimnya asupan vitamin D pada penelitian ini kemungkinan besar disebabkan oleh rendahnya asupan sumber vitamin D, makanan fortifikasi vitamin D, terbatasnya ketersediaan makanan yang mengandung vitamin D dan kurangnya daya beli masyarakat terhadap sumber vitamin D karena harganya yang relatif mahal. Sumber utama vitamin D dari makanan adalah salmon, mackerel, tuna, jamur, kuning telur dan jus jeruk. Vitamin D juga bisa didapat dari makanan yang difortifikasi, antara lain produk sereal, produk roti, susu, mentega, keju, margarin. Sebagian besar subjek dalam penelitian ini jarang mengonsumsi makanan tersebut, hanya telur ayam dan sereal yang sering dikonsumsi. Setelah dilakukan analisis

statistik, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara asupan vitamin D dengan kadar vitamin D dalam penelitian ini. Begitu pula dengan studi kohort di Jerman yang menyatakan bahwa asupan vitamin D yang rendah tidak mempengaruhi kadar vitamin D. Penelitian ini menyimpulkan bahwa sintesis vitamin D tidak bergantung pada sumber makanan vitamin D, tetapi menggunakan sumber endogen dengan paparan sinar matahari.(Herawati, Irawan Nugraha and Gurnida, 2020)

Dampak dari defisiensi vitamin D menyebabkan beberapa kelainan klinis dan biokimia pada pasien thalassemia seperti osteoporosis, patah tulang patologis, kelemahan otot, mielofibrosis, diabetes, hiperparatiroidisme, alergi dan berbagai kelainan lain. Oleh karena itu pengukuran kadar vitamin D pada pasien thalassemia penting dilakukan, dan suplementasi yang tepat diperlukan jika ditemukan defisiensi.(Albayrak and Albayrak, 2013)

Berdasarkan hal tersebut diatas, penelitian untuk melihat kadar vitamin D pada pasien thalassemia penting untuk dilakukan karena transfusi berulang pada pasien thalassemia menyebabkan hemosiderosis di seluruh jaringan tubuh, termasuk di kulit, hepar dan ginjal. Ketiga organ ini penting dalam sintesis vitamin D dan apabila fungsi dari ketiganya terganggu, maka akan terjadi penurunan kadar vitamin D pada pasien thalassemia beta.

Defisiensi vitamin D menyebabkan osteoporosis, patah tulang patologis, kelemahan otot, dan morbiditas terkait vitamin D oleh karena itu

penelitian ini perlu dilakukan agar dapat digunakan dalam upaya menurunkan dan mencegah morbiditas dan mortalitas thalassemia beta.

Penelitian yang melihat kadar vitamin D pada pasien thalassemia beta belum pernah dilakukan di Makassar sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan kadar 25 (OH) vitamin D antara anak dengan thalassemia beta dengan anak non-thalassemia?
2. Apakah ada perbedaan kadar 25 (OH) vitamin D antara anak dengan thalassemia beta mayor dengan anak dengan thalassemia beta HbE?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Untuk menganalisis kadar 25 (OH) vitamin D pada anak dengan thalassemia beta dan anak non-thalassemia.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar 25 (OH) vitamin D pada anak non-thalassemia
2. Mengukur kadar 25 (OH) vitamin D pada anak dengan thalassemia beta mayor

3. Mengukur kadar 25 (OH) vitamin D pada anak dengan thalassemia beta HbE
4. Membandingkan kadar 25 (OH) vitamin D antara anak dengan thalassemia beta dengan anak non-thalassemia
5. Membandingkan kadar 25 (OH) vitamin D antara anak dengan thalassemia beta mayor dengan anak dengan thalassemia beta HbE
6. Menilai korelasi antara kadar ferritin dengan kadar 25 (OH) vitamin D

#### **I.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

- Kadar 25 (OH) vitamin D pada anak thalassemia beta lebih rendah dibandingkan pada anak non-thalassemia
- Kadar 25 (OH) vitamin D pada anak thalassemia beta mayor lebih rendah dibandingkan pada anak dengan thalassemia beta HbE

#### **I.5 Manfaat Penelitian**

##### **I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan**

1. Memberikan pengetahuan tentang gambaran serta presentasi risiko kejadian defisiensi vitamin D pada anak dengan thalassemia beta mayor dan thalassemia beta HbE.
2. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lanjut dalam hal patomekanisme dan patobiologik terjadinya defisiensi vitamin D pada anak dengan thalassemia beta.

### **I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis**

1. Apabila terbukti ada perbedaan kadar vitamin D pada anak dengan thalassemia, penelitian ini akan membantu klinisi dalam memberikan penatalaksanaan dalam mengurangi serta mencegah risiko kelainan penyakit yang mungkin terjadi pada anak dengan thalassemia beta.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dilakukan *screening* awal pemeriksaan vitamin D pada anak dengan thalassemia beta.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dilakukan program pemberian suplemen vitamin D pada anak thalassemia beta.

### **I.5.3. Data penelitian selanjutnya**

Data penelitian ini dapat dilakukan sebagai dasar penelitian selanjutnya di bidang hemato-onkologi, khususnya penelitian *cross sectional* ataupun *cohort* untuk menilai manfaat pemberian suplemen vitamin D pada anak thalassemia dalam hal hubungannya dengan terjadinya dislipidemia, osteoporosis, patah tulang patologis, hiperparatiroidisme, alergi dan penyakit lain terkait vitamin D.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. Thalassemia

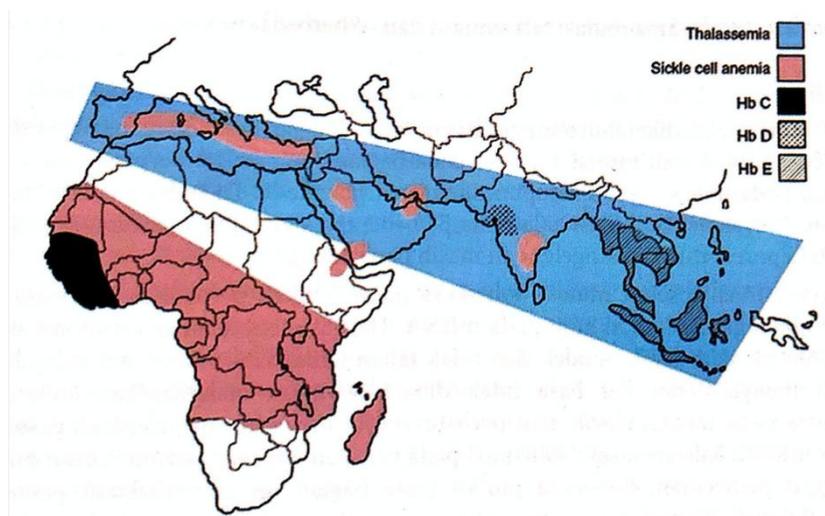
##### II.1.1 Definisi

Istilah thalassemia berasal dari istilah Yunani yang secara kasar berarti "laut" (Mediterrania) dalam darah. Istilah ini pertama kali diterapkan pada anemia yang sering ditemui pada orang-orang dari pantai Italia, Yunani dan pulau-pulau terdekat. Saat ini, istilah thalassemia digunakan untuk merujuk pada kelainan bawaan dalam biosintesis rantai globin. Masing-masing kelainan diberi nama sesuai dengan rantai globin yang sintesisnya terpengaruh. Bila rantai  $\alpha$ -globin tidak ada atau berkurang disebut dengan thalassemia  $\alpha$ , rantai  $\beta$ -globin pada pasien dengan thalassemia  $\beta$ ,  $\delta$ -globin dan rantai  $\beta$ -globin pada pasien thalassemia  $\delta$ , dan sebagainya. Dalam beberapa konteks, juga berguna untuk mensubklasifikasikan thalassemia berdasarkan apakah sintesis rantai globin yang terkena tidak diproduksi sama sekali (mis., thalassemia  $\beta^0$ ) atau hanya berkurang sebagian (mis., thalassemia  $\beta^+$ ). (Hoffman *et al.*, 2018)

##### II.1.2 Epidemiologi

Thalassemia telah ditemukan di hampir setiap kelompok etnis dan lokasi geografis. Gen pembawa thalassemia terdapat pada 1,5% dari populasi dunia. Mereka paling umum di daerah Mediterania dan daerah tropis atau subtropis di Asia dan Afrika. "*Thalassemia Belt*" memanjang di

sepanjang pantai Mediterania dan di seluruh semenanjung Arab, Turki, Iran, India, Asia tenggara, terutama Thailand, Kamboja, dan Cina Selatan. (Hoffman *et al.*, 2018)



Gambar 1 Peta distribusi thalassemia di dunia. Indonesia merupakan salah satu negara yang terletak pada sabuk thalassemia (Windiastuti *et al.*, 2018)

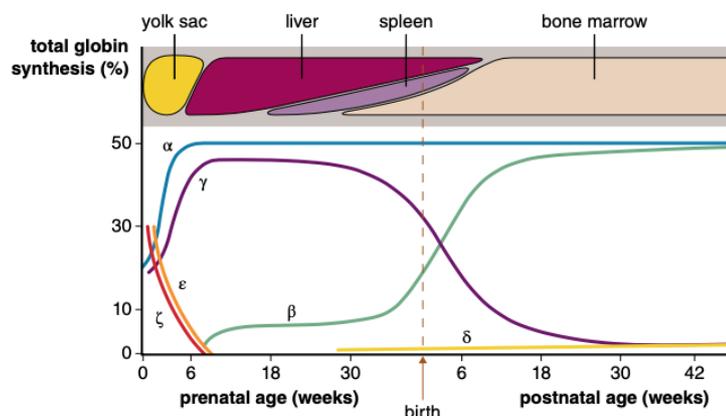
### II.1.3 Patofisiologi

Lesi primer pada thalassemia adalah berkurang atau tidak adanya produksi satu atau lebih rantai globin. Gejala klinis terjadi ketika lesi ini mempengaruhi rantai  $\alpha$ - atau  $\beta$ -globin yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin dewasa (HbA), dengan struktur normal  $\alpha_2\beta_2$ . Gangguan pada produksi  $\gamma$ -,  $\epsilon$ -, atau  $\zeta$ -globin mungkin menyebabkan kematian dalam kandungan. Salah satu konsekuensi dari berkurangnya produksi rantai globin adalah berkurangnya produksi tetramer Hb fungsional. Akibatnya, hipokromia dan mikrositosis adalah karakteristik yang dijumpai hampir pada semua pasien thalassemia. Fenomena ini mungkin hampir tidak terdeteksi pada thalassemia ringan. (Hoffman *et al.*, 2018)

Konsekuensi kedua dari gangguan biosintesis globin adalah sintesis yang tidak seimbang dari masing-masing subunit  $\alpha$  dan  $\beta$ . Tetramer Hb sangat larut dan memiliki sifat pembawa oksigen reversibel untuk transportasi dan pengiriman oksigen dalam kondisi fisiologis. Rantai  $\alpha$ -,  $\beta$ -, dan  $\gamma$ -globin bebas atau tidak berpasangan sangat tidak larut atau membentuk homotetramer (HbH dan Hb Bart) yang tidak mampu melepaskan oksigen secara normal, dan karena relatif tidak stabil, akan mengendap dengan bertambahnya usia sel. Pada thalassemia beta, terjadi penumpukan dan pengendapan rantai  $\alpha$ -globin akibat produksi berlebih terus-menerus, sedangkan pada  $\alpha$ -thalassemia, rantai  $\beta$ -globin yang berlebihan membentuk HbH. Kelarutan abnormal atau sifat pembawa oksigen dari rantai ini menyebabkan berbagai gangguan fisiologis. Pada thalassemia yang berat, akumulasi rantai globin yang tidak berpasangan lebih mendominasi patofisiologi thalassemia daripada produksi tetramer Hb yang kurang berfungsi. Komplikasi dari patofisiologi ini beragam dan tergantung pada jumlah dan identitas rantai globin yang terakumulasi secara berlebihan. Prinsip dasar yang harus diperhatikan adalah gejala thalassemia disebabkan oleh produksi Hb yang kurang dan akumulasi subunit globin yang tidak berpasangan. Subunit yang tidak berpasangan biasanya merupakan sumber utama morbiditas dan mortalitas. (Hoffman *et al.*, 2018)

Hb yang beredar beredar pada saat kelahiran adalah hemoglobin janin (Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ )). Meskipun peralihan dari biosintesis  $\gamma$ - ke  $\beta$ -globin

dimulai sebelum kelahiran, komposisi Hb dalam darah perifer berubah jauh setelahnya karena masa hidup sel darah merah normal yang bersirkulasi (sekitar 120 hari). Hb F secara perlahan digantikan oleh HbA sehingga pada bayi tidak terlalu bergantung pada jumlah dan fungsi HbA sampai mereka berusia antara 4-6 bulan. Konsekuensi patofisiologis dari hal ini adalah hemoglobinopati rantai  $\alpha$  cenderung bergejala di dalam kandungan dan saat lahir, sedangkan individu dengan kelainan rantai  $\beta$  tidak menunjukkan gejala sampai usia 6 bulan. Perbedaan-perbedaan dalam timbulnya ekspresi fenotipik ini muncul karena rantai  $\alpha$  diperlukan untuk membentuk HbF dan HbA, tetapi rantai  $\beta$  hanya diperlukan untuk HbA. (Hoffman *et al.*, 2018)



Gambar 2 Sintesis hemoglobin pada embrio, janin, dan dewasa. Sintesis rantai gamma tinggi saat intrauterine dan menurun pada saat usia anak 4-6 bulan (Hoffbrand *et al.*, 2019)

#### II.1.4 Klasifikasi

Terdapat 3 tingkatan klasifikasi thalassemia. Secara klinis bisa dibagi menjadi: (Windiastuti *et al.*, 2018)

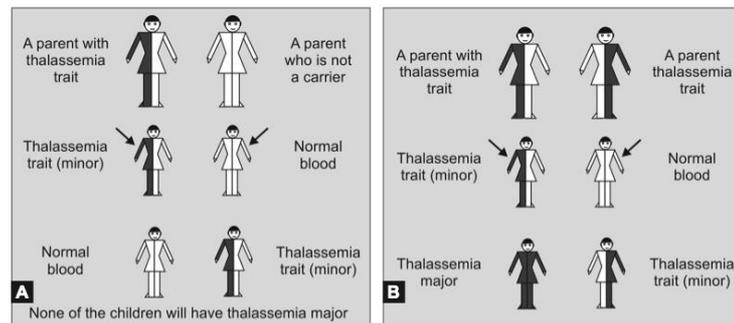
1. Thalassemia mayor (sangat bergantung pada transfusi).

2. Thalassemia minor / karier (tanpa gejala)

3. Thalassemia intermedia

Thalassemia juga bisa diklasifikasikan secara genetik menjadi thalassemia- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\beta$ /HbE atau  $-\delta\beta$ , sesuai dengan rantai globin yang berkurang produksinya. Pada beberapa thalassemia yang sama sekali tidak terbentuk rantai globin disebut thalassemia  $-\alpha_0$  atau  $\beta_0$ , bila produksinya rendah disebut thalassemia- $\alpha^+$  atau  $\beta^+$ . Sedangkan thalassemia  $-\delta\beta$  bisa dibedakan menjadi  $(\delta\beta)^0$ , dan  $(\delta\beta)^+$  dimana terjadi gangguan pada rantai  $-\delta$  dan  $-\beta$ . (Windiastuti *et al.*, 2018)

Thalassemia timbul pada populasi dimana terdapat variasi Hb struktural, seringkali diturunkan gen thalassemia dari satu orang tua dan gen varian hemoglobin dari orangtua lainnya. Lebih jauh lagi, mungkin pula didapatkan thalassemia  $\alpha$  dan  $\beta$  bersamaan. Interaksi dari beberapa gen ini menghasilkan gambaran klinis yang bervariasi mulai dari kematian dalam rahim sampai gejala klinis yang sangat ringan. Thalassemia diturunkan berdasarkan hukum Mendel, resesif atau ko-dominan. Heterozigot biasanya tanpa gejala sedangkan homozigot atau gabungan heterozigot gejalanya lebih berat dari thalassemia  $\alpha$  atau  $\beta$ . (Windiastuti *et al.*, 2018)

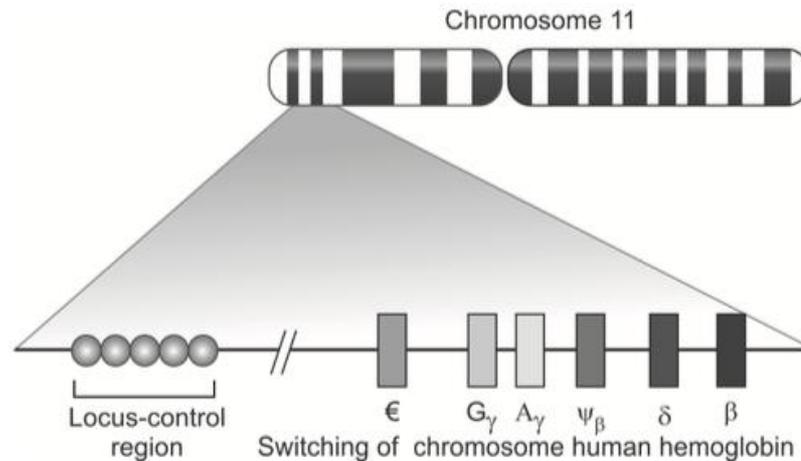


Gambar 3 Penurunan gen pada thalassemia. A) Bila anak mewarisi satu gen normal dan satu gen abnormal dari masing-masing orang tua, anak tidak akan manifestasi klinis (*carrier / minor*). B) bila kedua orang tua adalah karier, yaitu thalassemia minor, terdapat kemungkinan 1 dari 4 (25%) memiliki anak thalassemia mayor pada setiap kehamilan. (Lokeshwar, 2016)

## II.2 Thalassemia beta

### II.2.1 Definisi

Thalassemia beta mayor, juga dikenal sebagai Cooley anemia atau thalassemia beta homozigot, adalah gangguan klinis berat yang dihasilkan dari pewarisan dua alel thalassemia beta, satu pada setiap salinan kromosom 11. Sebagai konsekuensi dari berkurangnya sintesis HbA, sel darah merah yang beredar sangat hipokromik, bentuknya tidak normal, dan mengandung jumlah Hb yang sangat kurang. Akumulasi rantai  $\alpha$ -globin bebas menyebabkan pengendapan agregat dari rantai-rantai ini sehingga merusak eritrosit dan sel-sel prekursorinya dalam sumsum tulang. Anemia pada thalassemia mayor sangat berat sehingga transfusi darah jangka panjang biasanya diperlukan untuk bertahan hidup. (Hoffman *et al.*, 2018)



Gambar 4 Kluster gen globin. Gen pembentuk rantai globin terletak pada lengan pendek dari kromosom 11 (Lokeshwar, 2016)

Istilah thalassemia  $\beta$ -intermedia digunakan pada fenotip klinis yang ringan di mana terjadi anemia yang signifikan tetapi transfusi jangka panjang tidak mutlak diperlukan. Biasanya hal ini merupakan hasil dari pewarisan dua mutasi thalassemia beta, satu ringan dan satu berat, warisan dua mutasi ringan, atau kadang-kadang, pewarisan kombinasi kompleks, seperti defek thalassemia  $\beta$  tunggal dan kelebihan gen  $\alpha$ -globin normal, atau dua mutasi thalassemia  $\beta$  yang diturunkan bersamaan dengan heterozigot thalassemia  $\alpha$  (dikenal sebagai thalassemia  $\alpha\beta$ ). (Hoffman *et al.*, 2018)

Thalassemia minor, juga dikenal sebagai thalassemia  $\beta$ -trait atau thalassemia- $\beta$  heterozigot, disebabkan oleh adanya mutasi tunggal thalassemia  $\beta$  dan gen  $\beta$ -globin normal di sisi lain kromosom. Hal ini ditandai dengan mikrositosis berat dengan hipokromia tetapi anemia ringan atau minimal. Secara umum, thalassemia minor tidak memiliki gejala. (Hoffman *et al.*, 2018)

## II.2.2 Patofisiologi

Pertanda biokimia thalassemia beta adalah berkurangnya biosintesis dari subunit  $\beta$ -globin dari Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ). Pada thalassemia beta heterozigot, sintesis  $\beta$ -globin berkurang lebih setengah dari normal normal, (Rasio sintesis mRNA rantai  $\beta$ - ke  $\alpha$  (rasio  $\beta / \alpha$ ) 0,5-0,7 (normal = 1.0). Rasio ini memiliki korelasi langsung dengan tingkat keparahan klinis pada pasien thalassemia beta. Pada thalassemia  $\beta^\circ$  homozigot, meliputi sepertiga dari semua pasien thalassemia, tidak memiliki sintesis  $\beta$ -globin. Sintesis  $\beta$ -globin berkurang hingga 5% hingga 30% dari level normal pada thalassemia  $\beta^+$  homozigot atau thalassemia  $\beta^+/\beta^\circ$ -heterozigot, yang menyumbang sekitar dua pertiga kasus thalassemia. (Hoffman *et al.*, 2018)

Protein penstabil  $\alpha$ -hemoglobin adalah protein mirip *chaperone* (pendamping) yang membantu mengikat rantai  $\alpha$ -globin bebas. Kadar yang tinggi dari protein penstabil  $\alpha$ -hemoglobin menghasilkan fenotip klinis yang lebih berat. Karena sintesis HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) berkurang atau tidak ada, sel darah merah bersifat hipokromik dan mikrositik. Sintesis rantai  $\gamma$  diaktifkan kembali sehingga Hb pasien mengandung proporsi Hb F yang tinggi. Namun, rantai  $\gamma$  ini secara kuantitatif tidak cukup untuk menggantikan produksi rantai  $\beta$ . (Hoffman *et al.*, 2018)

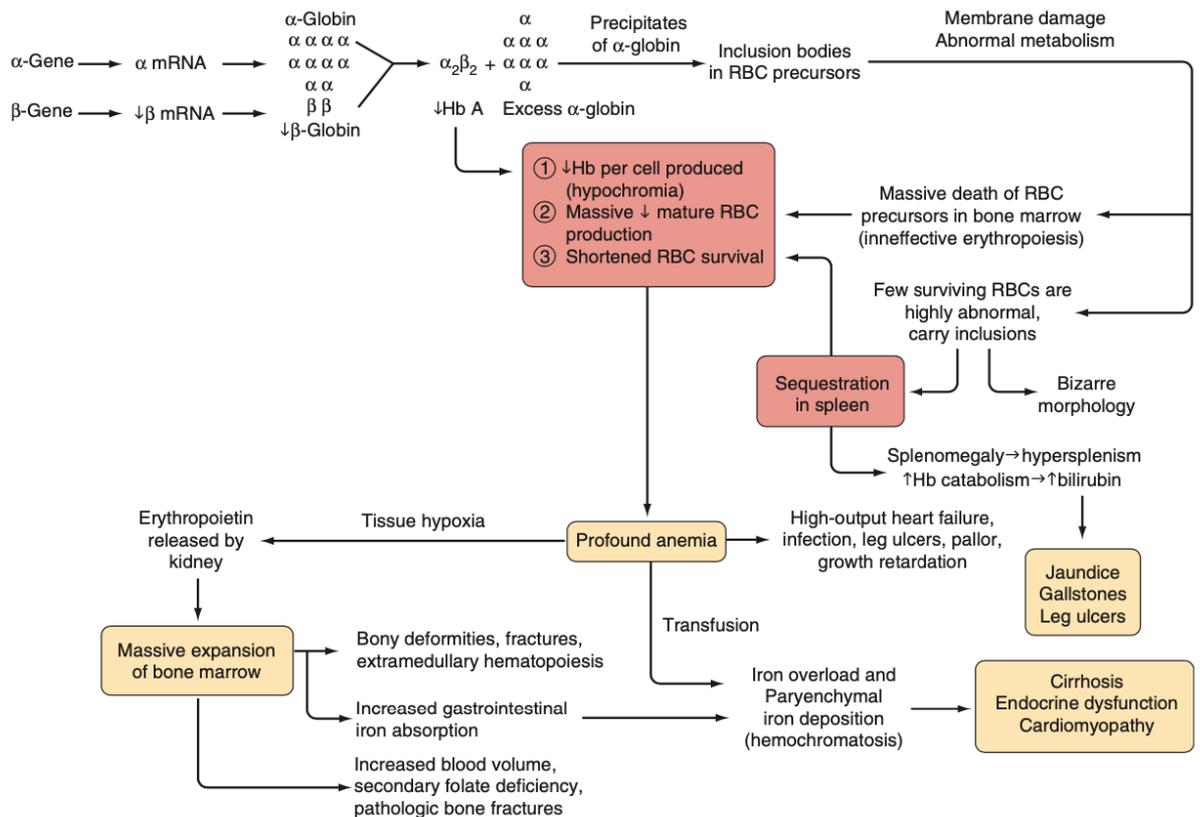
Individu yang mewarisi dua alel thalassemia  $\beta$  mengalami lebih banyak defisit produksi rantai  $\beta$  yang menyebabkan sedikit atau tidak adanya HbA yang diproduksi, dan terjadi ketidakseimbangan produksi  $\alpha$ - dan  $\beta$ -globin.  $\alpha$ -globin bebas terakumulasi, dan agregat rantai  $\alpha$  yang tidak

berpasangan mengendap dan membentuk badan inklusi, yang menyebabkan kerusakan membran oksidatif dalam sel darah merah yang berakibat apoptosis dan penghancuran eritroblas yang belum berkembang dalam sumsum tulang. Akibatnya, relatif sedikit prekursor eritroid yang mengalami maturasi dalam sumsum tulang bertahan cukup lama untuk dilepaskan ke dalam aliran darah sebagai eritrosit. Eritrosit yang jarang terbentuk ini pada pasien thalassemia memiliki badan inklusi. Sel retikuloendotelial di limpa, hati, dan sumsum tulang mengeliminasi sel-sel abnormal ini secara prematur, yang mengurangi kelangsungan hidup sel darah merah sebagai konsekuensi dari anemia hemolitik. (Hoffman *et al.*, 2018)

Sintesis  $\beta$ -globin yang terganggu memberikan setidaknya tiga efek berbeda namun saling terkait pada kapasitas pembawa oksigen untuk darah perifer: (1) eritropoiesis inefektif, yang mengganggu produksi sel darah merah baru; (2) anemia hemolitik, yang mempersingkat kelangsungan hidup beberapa sel darah merah yang diproduksi; dan (3) hipokromia dengan mikrositosis, yang mengurangi kapasitas pembawa oksigen dari beberapa sel darah merah yang bertahan hidup. Defisit yang sangat besar dalam kapasitas pembawa oksigen darah merangsang produksi eritropoietin (EPO) dalam upaya meningkatkan kompensasi hiperplasia eritroid. Sayangnya, kemampuan sumsum tulang untuk merespons sangat terganggu oleh eritropoiesis inefektif. Ekspansi sumsum tulang masif memang terjadi, tetapi sangat sedikit eritrosit yang

benar-benar ke sirkulasi. Sumsum tulang menjadi penuh dengan prekursor eritroid yang belum matang dan prekursor eritroid ini mati akibat beban rantai  $\alpha$ -globin yang mengendap, sebelum mereka mencapai tahap retikulosit. Anemia berat yang terus terjadi, mendorong hiperplasia eritroid ke tingkat yang lebih tinggi. Dalam beberapa kasus, erythropoiesis terjadi sangat masif sehingga terbentuk massa jaringan eritropoietik ekstramedular di dada, perut, atau panggul. (Hoffman *et al.*, 2018)

Ekspansi sumsum tulang masif memberikan banyak efek buruk pada pertumbuhan, perkembangan, dan fungsi sistem organ dan menciptakan karakteristik fasies yang disebabkan oleh hiperplasia maksila dan *frontal bossing*. Anemia hemolitik menyebabkan splenomegali masif dan gagal jantung kongestif. Dalam kasus yang tidak diobati, kematian terjadi selama 2 dekade pertama kehidupan. Pengobatan dengan transfusi sel darah merah yang cukup untuk mempertahankan kadar Hb di atas 9,0-10,0 g / dL. Hal ini meningkatkan pengiriman oksigen, menekan eritropoiesis inefektif yang berlebihan, dan memperpanjang usia. Sayangnya komplikasi terapi transfusi jangka panjang, termasuk kelebihan zat besi, bisa berakibat fatal sebelum usia 30 tahun. Penambahan terapi kelasi besi untuk terapi transfusi reguler memperpanjang kelangsungan hidup dan meningkatkan kualitas hidup. (Hoffman *et al.*, 2018)



Gambar 5 Patofisiologi dari thalassemia beta. Diagram ini menguraikan patogenesis kelainan klinis akibat kelainan dalam sintesis rantai  $\beta$ -globin. (Hoffman et al., 2018)

### II.2.3 Manifestasi klinis

Bayi dengan thalassemia beta mayor dilahirkan tanpa anemia signifikan dikarenakan masih terdapat HbF prenatal. Manifestasi klinis biasanya muncul selama 6 bulan kedua kehidupan sebagai konsekuensi dari sintesis  $\beta$ -globin yang terganggu pada produksi Hb. Diagnosis hampir selalu terlihat pada usia 2 tahun. (Hoffman *et al.*, 2018)

Perjalanan penyakit bergantung hampir sepenuhnya pada apakah anak mendapat transfusi yang memadai. Jika transfusi yang memadai dimungkinkan, anak dapat tumbuh dan berkembang secara normal dan tidak memiliki tanda-tanda fisik yang abnormal. Gejala klinis timbul akibat

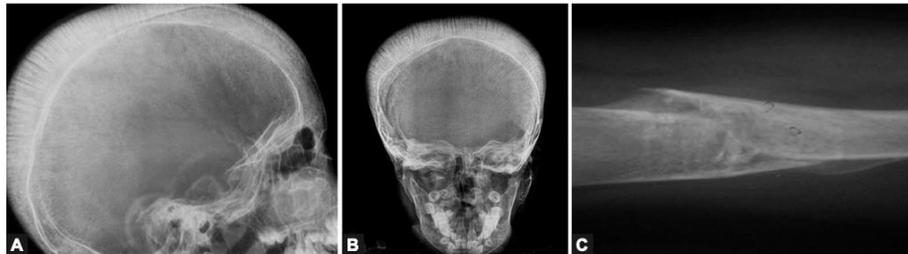
efek zat besi berlebih yang disebabkan oleh eritropoiesis inefektif dan dari transfusi darah berulang yang bermanifestasi pada akhir dekade pertama. Anak yang diobati dengan kelasi besi yang adekuat dapat berkembang secara normal, meskipun beberapa dari mereka tetap pendek. (Kaushansky *et al.*, 2016)



Gambar 6 Gambaran wajah pada anak thalassemia. Pada anak ini terdapat penonjolan pada tulang tengkorak dan pertumbuhan berlebihan pada daerah rahang atas, wajah secara bertahap (Hoffman *et al.*, 2018)

Anak yang ditransfusikan secara tidak adekuat menimbulkan gambaran khas anemia Cooley. Pertumbuhan biasanya terhambat, terdapat penonjolan pada tulang tengkorak dan pertumbuhan berlebihan pada daerah rahang atas, wajah secara bertahap menyerupai penampilan "mongoloid". Perubahan-perubahan ini dapat dilihat pada penampilan radiologis yang khas pada tengkorak, tulang panjang, dan tangan. Diploe melebar, dengan penampilan "*hair on end*" atau "*sun ray*" dan trabekulasi berenda tulang panjang dan dan tangan. Kerusakan tulang secara

menyeluruh dapat terjadi. Hati dan limpa membesar, dan pigmen kulit meningkat. (Kaushansky *et al.*, 2016)



Gambar 7 Gambaran *hair on end* pada foto tulang tengkorak (A dan B); gambaran pelebaran medulla, penipisan korteks dan trabekulasi dan fraktur tulang panjang (C) (Lokeshwar, 2016)

Perjalanan klinis sering ditandai dengan anemia berat dengan komplikasi. Anak dengan thalassemia sangat rentan terhadap infeksi, yang merupakan penyebab umum kematian. Fraktur spontan terjadi secara umum sebagai akibat dari ekspansi rongga sumsum tulang dengan penipisan tulang panjang dan tengkorak. Kelainan bentuk maksila sering menyebabkan masalah gigi akibat maloklusi. Pembentukan endapan masif dari jaringan hematopoietik ekstramedular dapat menyebabkan komplikasi neurologis. Pada splenomegali yang masif, trombositopenia sekunder dan leukopenia sering terjadi, yang menyebabkan kecenderungan infeksi dan perdarahan. Splenektomi sering dilakukan untuk mengurangi frekuensi transfusi dan trombositopenia berat; Namun, infeksi pasca splenektomi sangat umum terjadi. Kecenderungan perdarahan dapat pula terjadi dengan adanya trombositopenia. Epistaksis juga merupakan hal yang sangat umum. Masalah hemostasis terkait

dengan fungsi hati yang buruk terjadi dalam beberapa kasus. (Kaushansky *et al.*, 2016)

Anak-anak yang telah bertumbuh dan berkembang secara normal selama 10 tahun pertama kehidupan mulai memperlihatkan gejala-gejala pemuatan zat besi ketika mereka memasuki masa pubertas akibat dari transfusi darah yang rutin dilakukan, terutama jika mereka belum mendapatkan kelasi besi yang memadai. Indikasi pertama dari pemuatan zat besi / *iron loading* biasanya adalah tidak adanya percepatan pertumbuhan pubertas dan kegagalan menarke. Selama tahun-tahun berikutnya, berbagai gangguan endokrin dapat terjadi, terutama diabetes mellitus, hipogonadisme hipogonadotropik, dan defisiensi hormon pertumbuhan. Hipotiroidisme dan insufisiensi adrenal lebih jarang terjadi. Menjelang akhir dekade kedua, komplikasi jantung muncul, dan kematian biasanya terjadi pada dekade kedua atau ketiga sebagai akibat dari siderosis jantung. Siderosis jantung dapat menyebabkan kematian yang diakibatkan oleh aritmia, atau gagal jantung yang tidak dapat diatasi. Kedua komplikasi ini dapat diperberat oleh infeksi. (Kaushansky *et al.*, 2016)

Pasien yang tidak diterapi akan meninggal pada akhir masa bayi atau pada awal periode anak sebagai akibat dari anemia berat. Pada penelitian retrospektif di Italia, kelangsungan hidup rata-rata anak dengan thalassemia mayor yang tidak diobati adalah kurang dari 4 tahun; sekitar 80% meninggal dalam 5 tahun pertama kehidupan. Pasien yang

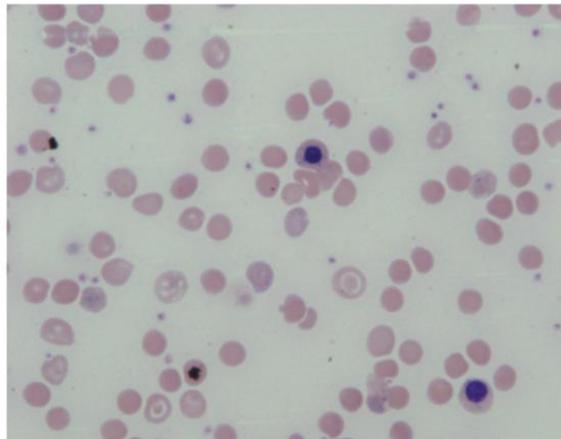
menerima transfusi secara sporadis mungkin hidup agak lebih lama daripada pasien yang tidak ditransfusi, tetapi kualitas hidup mereka sangat buruk sebagai akibat dari anemia kronis dan eritropoiesis inefektif. Setelah 10 sampai 20 tahun mengalami kelemahan, pertumbuhan yang terhambat, dan aktivitas yang terganggu, pasien yang tidak ditransfusi secara adekuat biasanya meninggal karena gagal jantung kongestif. (Hoffman *et al.*, 2018)

#### **II.2.4 Laboratorium**

Anemia pada thalassemia mayor ditandai oleh hipokromia berat dan mikrositosis. Kadar Hb menurun secara progresif selama bulan-bulan pertama kehidupan. Ketika anak menjadi simptomatik, kadar Hb mungkin serendah 3-4 g / dL. Morfologi sel darah merah sangat tidak normal, dengan banyak mikrositik, poikilositosis, *tear drop cell*, dan sel target. Temuan karakteristik adalah adanya sel hipokromik yang luar biasa, sering sel berkerut dan terlipat (leptosit) yang mengandung badan inklusi tidak teratur dari rantai  $\alpha$ -globin yang mengendap. (Hoffman *et al.*, 2018)

Sel darah merah berinti sering hadir dalam sirkulasi perifer. Jumlah retikulosit adalah 2% hingga 8%, lebih rendah dari yang diharapkan mengingat hiperplasia eritroid ekstrem dan hemolisis. Jumlah yang rendah mencerminkan keparahan dari kerusakan eritroblast intrameduler. Jumlah trombosit normal kecuali jika telah terjadi hipersplenisme. Sumsum tulang menunjukkan hiperselularitas yang ditandai oleh hiperplasia eritroid. Prekursor sel darah merah menunjukkan hemoglobinisasi yang rusak dan

pengurangan jumlah sitoplasma. Sebelum terapi transfusi dimulai, serum besi dan saturasi transferin sudah meningkat sebagai akibat dari peningkatan penyerapan zat besi. (Hoffman *et al.*, 2018)



Gambar 8 Gambaran morfologi dari hapusan darah tepi pasien beta thalassemia. Hapusan terdapat poikilositosis, *tear drop cell*, sel target, hipokromik dan mengandung badan inklusi. (Hoffman *et al.*, 2018)

Profil Hb menunjukkan HbF yang dominan. Pada pasien dengan thalassemia  $\beta^0$  homozigot, tidak ada HbA yang ditemukan sepanjang hidup. HbA mungkin tidak terdeteksi pada bayi baru lahir dengan thalassemia  $\beta^+$  dan berkurang jumlahnya di kemudian hari. Kadar HbA2 dalam thalassemia mayor bervariasi, mungkin dikarenakan peningkatan jumlah sel F yang menurunkan HbA2. Kelainan biokimia lainnya dari sel darah merah dalam kasus thalassemia mayor termasuk persistensi antigen I postnatal dan penurunan karbonik anhidrase sel darah merah; Temuan ini mungkin juga disebabkan oleh peningkatan kadar sel F yang beredar. (Hoffman *et al.*, 2018)

Pasien akan tampak ikterus; kadar bilirubin tak terkonjugasi ada di kisaran 2,0-4,0 mg / dL pada saat diagnosis tetapi dapat meningkat

secara substansial karena anemia yang memburuk tanpa adanya transfusi. Kelangsungan hidup sel darah merah dalam kasus thalassemia mayor bervariasi tetapi biasanya sangat menurun. Waktu paruh kreatinin berkisar antara 6,5 dan 19,5 hari dibandingkan dengan waktu paruh normal 25-35 hari. Peningkatan *turnover* besi plasma dan penggunaan radiolabel yang buruk mengindikasikan eritropoiesis inefektif. Kadar SGOT serum sering meningkat pada saat diagnosis karena hemolisis. Kadar SGPT biasanya normal sebelum terapi transfusi tetapi mungkin meningkat kemudian karena kerusakan hati akibat virus atau virus hepatitis. Tingkat dehidrogenase laktat secara nyata meningkat sebagai konsekuensi dari eritropoiesis inefektif. Haptoglobin dan hemopexin berkurang atau tidak ditemukan. (Hoffman *et al.*, 2018)

Kadar seng serum dapat ditemukan menurun. Hubungan antara temuan ini dan kegagalan pertumbuhan telah dipostulatkan tetapi tidak dapat dijelaskan secara pasti. Kadar asam askorbat plasma dan leukosit yang rendah sering terjadi pada pasien thalassemia karena meningkatnya metabolisme vitamin menjadi asam oksalat akibat adanya kelebihan zat besi. Tingkat serum  $\alpha$ -tokoferol sering berkurang sampai kurang dari 0,5 mg / dL. (Hoffman *et al.*, 2018)

Abnormalitas koagulasi yang berhubungan dengan penyakit hati (yaitu penurunan kadar faktor II, V, VII, IX, dan X) dapat terjadi pada pasien dengan usia yang lebih tua disertai hepatitis atau cedera hati akibat zat besi. Hanya jarang sekali ditemukan kelainan yang cukup

bermakna yang memerlukan terapi khusus. Namun, kombinasi trombositopenia ringan dari hipersplenisme dan faktor koagulasi yang rendah dan disfungsi trombosit akibat penyakit hati dapat menyebabkan atau memperburuk perdarahan. (Hoffman *et al.*, 2018)

### **II.2.5 Terapi**

Munculnya terapi modern memiliki dampak besar pada manifestasi klinis dan laboratorium pasien dengan thalassemia mayor. Terapi transfusi dan kelasi besi telah banyak memperbaiki manifestasi klinis. Transplantasi sumsum tulang memungkinkan penyembuhan pada beberapa pasien. Namun, terapi ini memiliki komplikasi tersendiri. (Hoffman *et al.*, 2018)

Terapi transfusi untuk thalassemia dulunya diberikan sebagai tindakan paliatif ketika pasien menjadi simptomatik. Regimen transfusi periodik ini tidak memuaskan bahkan untuk tujuan terbatas; gejala anemia, kosmetik dan konsekuensi lain dari pertumbuhan berlebih jaringan eritropoietik menjadikan kualitas hidup anak menurun. Akibatnya, beberapa pusat kesehatan memulai program transfusi dimana pasien menerima transfusi reguler untuk menjaga kadar Hb mereka cukup tinggi untuk memperbaiki gejala-gejala ini. Kelangsungan hidup rata-rata pasien ditransfusikan untuk mempertahankan kadar hb 7-8 g / dL di Amerika Serikat pada 1960-an adalah berusia 17 tahun. Apa yang disebut program hipertransfusi awalnya dirancang untuk mempertahankan kadar Hb di atas 8 g / dL. Dalam aplikasi terapi transfusi yang lebih modern, kadar Hb biasanya dipertahankan di atas 9-10,5 g/dL. (Hoffman *et al.*, 2018)

Manfaat klinis dari program hipertransfusi sangat baik. Pertumbuhan anak dapat mengikuti persentil normal untuk tinggi dan berat badan. Eritropoiesis dapat ditekan secara signifikan sebagaimana dibuktikan dengan penurunan jumlah retikulosit, normoblas dan kadar TfR1. Hipertransfusi mengurangi atau mencegah pembesaran hati dan limpa. Fasies abnormal dan fraktur tulang lebih jarang terjadi. Kualitas hidup secara keseluruhan meningkat yang memungkinkan aktivitas normal sesuai usia (Hoffman *et al.*, 2018)

Program transfusi yang lebih banyak (supertransfusi) yang bertujuan menjaga kadar Hb di atas 12,0 g / dL tidak lagi direkomendasikan. Pendekatan ini bertumpu pada asumsi bahwa manfaat supresi lebih lanjut dari eritropoiesis dan penyerapan zat besi gastrointestinal akan mengimbangi peningkatan kebutuhan sel darah merah. Namun, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kebutuhan transfusi meningkat ketika kadar Hb dinaikkan pada pasien splenektomi dan non splenektomi. Akibatnya, pemeliharaan kadar Hb yang konsisten di atas 11 atau 12 g / dL menghasilkan akumulasi besi yang berlebihan tanpa manfaat klinis yang proporsional, dan protokol supertransfusi sebaiknya digunakan untuk pasien dengan toleransi kadar Hb yang lebih rendah yang dikarenakan penyakit jantung atau penyakit lainnya. (Hoffman *et al.*, 2018)

Alternatif pendekatan untuk terapi transfusi konvensional telah diusulkan untuk mengurangi laju pemuatan zat besi saat transfusi.

Pendekatan-pendekatan ini umumnya mengandalkan konsep bahwa sel darah merah muda akan bersirkulasi lebih lama pada penerima daripada sel darah merah yang lebih tua. Namun, dalam uji klinis prospektif, kebutuhan darah berkurang hanya sebesar 13% sampai 15%. Keuntungan dalam pengurangan pemuatan zat besi ini tidak melebihi kerugian dari transfusi sel darah merah muda yang termasuk peningkatan biaya, pemborosan 50% dari sel darah merah donor, dan peningkatan paparan donor. Penggunaan transfusi tukar otomatis telah diusulkan sebagai pendekatan lain untuk mengurangi pemuatan zat besi pada pasien dengan thalassemia. Dengan metode ini, sel darah merah dikeluarkan dari pasien pada saat yang sama sel darah merah donor baru ditransfusikan. Pendekatan ini telah berhasil diterapkan pada terapi transfusi untuk penyakit sel sabit. Namun, tujuan terapi transfusi pada penyakit sel sabit adalah penggantian sel darah merah yang mengandung HbS dengan sel darah merah yang mengandung HbA. Sebaliknya, tujuan terapi transfusi pada pasien dengan thalassemia adalah untuk mempertahankan tingkat total Hb tertentu. Terlepas dari tujuan yang berbeda ini, penelitian tentang transfusi tukar otomatis pada pasien dengan thalassemia telah menunjukkan pengurangan kebutuhan sel darah merah 30% sampai 50%, baik dengan pengurangan jumlah darah yang diberikan pada interval transfusi atau dengan pemanjangan interval antara transfusi. Manfaat dari pendekatan ini mungkin disebabkan oleh pengurangan sel darah merah yang telah ada sebelumnya ditransfusikan

dan penggantian dengan sel darah merah yang lebih baru sehingga menurunkan usia keseluruhan dari populasi sel darah merah yang beredar. Uji klinis lebih lanjut dari transfusi tukar otomatis pada thalassemia saat ini sedang berlangsung. (Hoffman *et al.*, 2018)

Keputusan untuk memulai terapi transfusi harus dipertimbangkan berdasarkan kondisi klinis serta kadar Hb. Pasien dengan anemia berat dan persisten (Hb <6-7 g / dL) biasanya mengalami gagal tumbuh, tingkat aktivitas menurun, dan iritabilitas. Untuk pasien ini, terapi transfusi harus dimulai setelah konfirmasi diagnosis thalassemia dan setelah menunjukkan bahwa faktor akut seperti penyakit yang menyebabkan demam atau kekurangan asam folat tidak mengacaukan penilaian beratnya anemia. Untuk pasien dengan kadar Hb yang lebih tinggi, keputusan untuk memulai transfusi tergantung pada penilaian yang cermat atas temuan klinis pada anak. Sebagai contoh, beberapa anak dengan thalassemia memiliki kelainan bentuk tulang wajah yang dini dan jelas yang disebabkan oleh ekspansi sumsum tulang meskipun kadar Hb 8 g / dL atau lebih tinggi. Untuk anak-anak seperti itu, manfaat terapi transfusi mungkin lebih besar daripada risikonya. Sebaliknya, beberapa pasien dengan thalassemia memiliki sedikit atau tidak ada manifestasi klinis meskipun kadar Hb persisten 7-8 g / dL, dan manfaat terapi transfusi mungkin kecil. Penentuan genotipe dapat memberikan petunjuk untuk membedakan pasien dengan cacat yang lebih berat dalam produksi  $\beta$ -globin dari mereka yang memiliki cacat lebih ringan. Akan tetapi, tumpang

tindih antara genotipe dan fenotipe pada thalassemia masih memerlukan penilaian klinis. (Hoffman *et al.*, 2018)

Setiap unit kantong sel darah merah mengandung sekitar 200–250 mg zat besi. Berdasarkan kebutuhan darah pada pasien dengan thalassemia mayor, tingkat akumulasi zat besi transfusional adalah sekitar 0,3-0,6 mg / kgbb / hari. Eritropoiesis inefektif masif yang terkait dengan thalassemia intermedia dan thalassemia mayor menyebabkan penyerapan zat besi yang berlebihan yang menambah beban zat besi transfusional, meskipun penyerapan berkurang ketika kadar Hb di atas 9 g / dL dipertahankan. Manusia tidak memiliki mekanisme fisiologis untuk menginduksi ekskresi zat besi secara signifikan. Plebotomi, metode yang paling efisien untuk menghilangkan zat besi, dihindari pada pasien dengan anemia berat pada thalassemia. (Hoffman *et al.*, 2018)

Pendekatan farmakologis menggunakan agen kelasi besi spesifik tetap menjadi satu-satunya strategi untuk menghilangkan kelebihan zat besi pada pasien yang bergantung transfusi. Untuk mengkelasi besi, agen kelasi harus berikatan dengan enam situs koordinasi atom besi yang tersedia. Tiga kelas kelasi besi umum yang telah disintesis: hexadentate (deferoxamine), bidentate (deferiprone), dan tridentate (deferasirox). Hanya diperlukan satu molekul heksadentate untuk mengikat satu atom besi, tiga molekul bidentate mengikat satu atom besi dan dua molekul tridentate diperlukan untuk mengikat satu atom besi. Besi yang dapat

dikelasi diduga berasal dari "kolam besi labil" intraseluler dan dari besi plasma yang tidak terikat transferin. (Hoffman *et al.*, 2018)

### **II.2.6 Prognosis**

Prognosis untuk pasien dengan bentuk thalassemia beta yang mendapat terapi dengan baik melalui transfusi dan kelasi telah meningkat secara dramatis selama bertahun-tahun. Tiga penelitian besar menyelidiki pengaruh penggunaan deferoxamine jangka panjang terhadap perkembangan penyakit jantung. Dalam satu penelitian, pasien yang mempertahankan pengurangan zat besi secara terus-menerus, dengan kadar feritin serum < 2500 mcg / L selama 12 tahun, diperkirakan memiliki tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit jantung sebesar 91%. Temuan ini berbeda dengan pasien yang memiliki kadar feritin serum melebihi nilai ini, di mana tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit jantung diperkirakan < 20%. Dalam studi kedua, hubungan antara ketahanan hidup dan beban besi total-tubuh diukur secara langsung menggunakan nilai penyimpanan besi di hati. Pasien yang mempertahankan konsentrasi besi hati setidaknya 15 mg zat besi per gram hati, memiliki peluang 32% untuk bertahan hidup hingga usia 25 tahun. Tidak ditemukan penyakit jantung pada pasien yang mempertahankan kadar besi hati di bawah ambang batas ini. Hal ini memberikan bukti nyata bahwa transfusi dan kelasi yang memadai berhubungan dengan kelangsungan hidup dan kualitas hidup yang baik. Di sisi lain, kepatuhan yang buruk atau tidak tersedianya agen kelasi besi

masih terkait dengan prospek kelangsungan hidup yang buruk. (Hoffman *et al.*, 2018)

## **II.3 Thalassemia Beta HbE**

### **II.3.1 Definisi**

Hemoglobin E adalah varian Hb yang memiliki satu mutasi titik pada rantai  $\beta$ . Pada posisi 26 terdapat perubahan asam amino dari asam glutamik menjadi lisin. Mutasi pada gen  $\beta$  mengganggu ekspresi gen dengan menghasilkan lokasi pemotongan yang berbeda dari biasanya pada mRNA kodon 25-27 di gen globin  $\beta$ . Mutasi ini menyebabkan defisiensi ringan dari produksi  $\beta$  mRNA normal disertai pembentukan  $\beta$  mRNA abnormal. Berkurangnya produksi rantai globin  $\beta$  dapat bermanifestasi menjadi thalassemia beta. (Windiastuti *et al.*, 2018)

HbE ( $\beta_{26}$  Glu  $\rightarrow$  Lys) adalah Hb abnormal yang paling sering ditemukan di Asia Tenggara; di beberapa daerah (di perbatasan antara Thailand, Laos, dan Kamboja, yang disebut segitiga HbE) dengan frekuensi gen yang dilaporkan dapat mencapai setinggi 50%. Frekuensi tinggi ini diperkirakan berasal dari efek perlindungan terhadap malaria. HbE juga ditemukan di daerah endemis malaria lainnya seperti Bangladesh, India, dan Madagaskar. HbE sekarang memiliki distribusi yang luas sebagai akibat dari perpindahan penduduk yang besar dari Asia Tenggara dan Selatan ke Eropa Barat dan Amerika Utara, dan sekarang mungkin merupakan varian Hb yang paling umum di seluruh dunia. (Kaushansky *et al.*, 2016)

### **II.3.2 Etiologi dan Pathogenesis**

Mutasi GAG → AAG dalam kodon 26 dari gen β-globin tidak hanya mengarah pada mutasi *missense* (Glu → Lys) pada posisi ini, tetapi juga mengaktifkan situs sambungan donor yang terpotong di batas ekson 1 dan intron 1 dengan meningkatkan kemiripan urutan situs ini dengan urutan konsensus yang terpotong. Penyambungan menyimpang yang dihasilkan melalui situs alternatif ini mengarah pada penurunan RNA messenger yang disambung dengan benar dan sebagai akibat dari fenotipe thalassemia β+. Ini tercermin dalam fakta bahwa heterozigot untuk HbE memiliki 25-30% varian. Penurunan bersamaan antara HbE dengan sejumlah mutan globin lain (thalassemia α, thalassemia β, varian Hb lainnya), yang juga umum terjadi pada populasi di mana HbE lazim, menghasilkan spektrum hemoglobinopati yang luas dengan berbagai tingkat keparahan (Gangguan HbE atau sindrom HbE). Yang paling signifikan adalah thalassemia β-HbE. HbE juga telah dilaporkan dalam kombinasi dengan HbS (penyakit HbSE). (Kaushansky *et al.*, 2016)

### **II.3.3 Gejala Klinis**

Individu dengan HbE homozigot biasanya tidak menunjukkan gejala. Sebagian besar pasien tidak memiliki hepatosplenomegali atau ikterus. Mereka biasanya terdiagnosis selama program skrining atau studi keluarga dari individu dengan gangguan HbE berat, atau pada evaluasi rutin gambaran darah tepi pada pasien dengan mikrositosis yang signifikan tanpa anemia. Thalassemia β-HbE adalah kelompok gangguan

yang bervariasi dari fenotip thalassemia intermedia sampai thalassemia mayor yang dependen transfusi. Heterogenitas ini dihasilkan dari jenis mutasi  $\beta$ -thalassemia yang terjadi bersamaan. Pasien dengan heterozigot HbE dan salah satu mutasi thalassemia  $\beta^+$  ringan (seperti mutasi promotor ringan, -28A  $\rightarrow$  G) memiliki anemia ringan hingga sedang, sedangkan pasien dengan heterozigositas HbE dan Mutasi thalassemia  $\beta^+$  yang lebih berat (seperti mutasi IVS I nukleotida 5 atau IVS II nukleotida 654) memiliki fenotipe yang lebih berat dengan anemia berat dan dependen transfusi. Ada juga heterogenitas besar antara pasien dengan thalassemia  $\beta^0$ -HbE; pasien-pasien ini tidak menghasilkan HbA dan hanya memiliki HbE dan jumlah HbF yang bervariasi. Faktor-faktor yang diketahui mempengaruhi fenotipe termasuk kemampuan untuk menghasilkan HbF dan adanya thalassemia  $\alpha$ . Individu yang memiliki kecenderungan untuk mensintesis sejumlah besar HbF (seperti mereka yang memiliki mutasi Xmn I C  $\rightarrow$  T dalam promotor  $\gamma$ -globin) mampu memperbaiki ketidakseimbangan rantai globin dan dengan demikian memiliki fenotipe yang lebih ringan. Pasien dengan thalassemia  $\beta^0$ -HbE yang berat memiliki gambaran klinis yang sangat mirip dengan thalassemia- $\beta$  mayor; dengan komplikasi seperti hipersplenisme, kelebihan zat besi, peningkatan kerentanan terhadap infeksi, komplikasi tromboemboli, dan gagal jantung, dan memiliki harapan hidup yang lebih pendek. (Kaushansky *et al.*, 2016)

### II.3.4 Laboratorium

Individu dengan HbE-trait mengalami mikrositosis *borderline* (MCV sekitar 80-an) tetapi tidak anemia. Pada homozigot HbE biasanya hanya *borderline* atau anemia ringan (Hb 11 hingga 13 g / dL), tetapi bersifat mikrositik (MCV ~ 70 fL). Hapusan darah tepi menunjukkan sel target, hipokromia, dan mikrositosis. Kerapuhan osmotik sel-sel darah merah menurun. Elektroforesis Hb menunjukkan HbE lebih dari 90 persen dan HbF 5 hingga 10 persen. Teknik kromatografi tertentu yang dapat memisahkan HbE dari HbA<sub>2</sub> menunjukkan peningkatan kadar HbA<sub>2</sub>. Pasien dengan bentuk thalassemia  $\beta^+$  HbE ringan memiliki kadar Hb dalam kisaran 9,0 hingga 9,5 g/dL, sedangkan pasien dengan thalassemia  $\beta^+$  HbE berat mengalami anemia lebih berat (Hb 6,5 hingga 8,0 g / dL). Individu dengan thalassemia  $\beta^0$ -HbE memiliki berbagai tingkat anemia, tergantung pada kemampuan mereka untuk menghasilkan HbF; pasien-pasien ini memiliki HbE dalam kisaran 40 hingga 60 persen, dan sisanya adalah HbF. Pasien dengan nilai HbF yang lebih tinggi mengalami anemia lebih ringan. (Kaushansky *et al.*, 2016)

### II.3.5 Terapi

HbE homozygotes tidak memerlukan terapi apa pun. Pasien dengan thalassemia  $\beta^0$ -HbE yang berat mirip dengan thalassemia intermedia atau mayor; sebagian besar pasien harus mendapatkan transfusi terus menerus dengan menargetkan kadar Hb sekitar 10 g / dL; kelasi besi harus menjadi bagian dari terapi standar. Splenektomi harus

dipertimbangkan ketika hipersplenisme terjadi. Pasien dengan fenotip seperti thalassemia intermedia mungkin memerlukan transfusi sporadis. Hydroxyurea dapat meningkatkan kadar HbF dan mengurangi erythropoiesis yang tidak efektif pada thalassemia  $\beta$ -HbE. (Kaushansky *et al.*, 2016)

### **II.3.6 Prognosis**

Prognosisnya tergantung pada fenotip klinis. Pasien dengan fenotip yang lebih ringan cenderung baik. Pasien thalassemia  $\beta$ -HbE yang berat memerlukan transfusi sel darah merah kronis dan terapi kelasi besi; ini menempatkan beban besar pada ekonomi negara-negara di mana penyakit ini sering terjadi. Diagnosis prenatal dan skrining neonatal harus menjadi bagian penting dari strategi untuk mengurangi beban penyakit. Penggunaan jangka panjang dari hidroksiurea dan agen penginduksi HbF baru lainnya sebagai pemodifikasi penyakit (inhibitor *histone deacetylase* dan inhibitor *DNA methyltransferase-1*) dapat menjadi tambahan penting untuk terapi. (Kaushansky *et al.*, 2016)

### **II.4. *Overload* besi pada thalassemia**

Kelebihan zat besi terjadi ketika asupan zat besi meningkat selama periode waktu tertentu, sebagai hasil dari transfusi sel darah merah atau peningkatan penyerapan zat besi melalui saluran pencernaan. Kedua hal ini terjadi pada thalassemia, dengan terapi transfusi darah sebagai penyebab utama kelebihan zat besi di thalassemia mayor dan peningkatan penyerapan gastrointestinal pada thalassemia non-transfusi

dependen / *Non Transfusion Dependent Thalassemia* (NTDT). Ketika pasien thalassemia mayor menerima transfusi darah secara teratur, kelebihan zat besi tidak dapat dihindari karena tubuh manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengeluarkan kelebihan zat besi. Selain kedua penyebab diatas, kelebihan zat besi yang biasa diamati pada  $\beta$ -thalassemia intermedia dan mayor dapat berasal dari penekanan hormon pengatur zat besi hepcidin oleh faktor-faktor eritroid yang disekresikan oleh eritroblast yang berproliferasi secara masif akibat stimulasi eritropoietin. Akumulasi besi merupakan racun bagi banyak jaringan, menyebabkan gagal jantung, sirosis, kanker hati, retardasi pertumbuhan, dan berbagai kelainan endokrin.(Cappellini MD; *et al.*, 2014; Kaushansky *et al.*, 2016)

Daur ulang zat besi dari heme adalah komponen utama homeostasis besi. Makrofag dalam sistem retikuloendotelial mendaur ulang besi dari sel darah merah tua melalui eritrofagositosis. Sekitar 90% dari sel-sel merah yang tua atau sel darah merah dari transfusi dieliminasi oleh mekanisme ini. Heme yang terinternalisasi didegradasi oleh heme oksigenase dan besi disimpan oleh ferritin atau dilepaskan ke dalam plasma melalui ferroportin (FPN) oleh makrofag, yang merupakan regulator utama kadar besi plasma. Efek dari pengaturan ini terlihat secara klinis dalam kasus inflamasi akut. Jika zat besi dilepaskan ke dalam plasma oleh makrofag terhambat, seperti pada respons terhadap demam, kadar zat besi plasma turun dalam beberapa jam karena

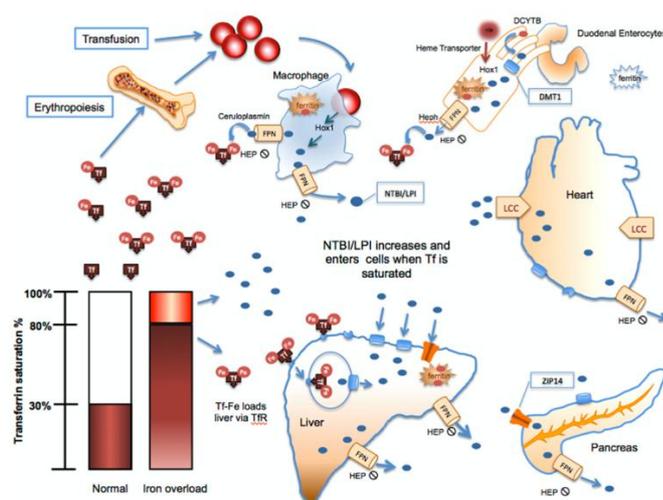
kebutuhan yang berkelanjutan untuk membuat sel darah merah. (Coates, 2014)

Hemoglobin dan heme bebas terikat pada haptoglobin dan hemopexin, dan diambil oleh pengikatan yang dimediasi haptoglobin atau hemopexin pada reseptor *scavenger* CD163 pada makrofag retikuloendotelial. Heme oksigenase melepaskan zat besi dalam makrofag di mana kemudian disimpan oleh feritin dalam sitosol atau diangkut kembali ke plasma melalui FPN. (Coates, 2014)

Ketika sel darah merah difagositosis oleh makrofag retikuloendotelial, hemoglobin terdegradasi oleh heme oxygenase (Hox1) dan Fe dikeluarkan melalui ferroportin (FPN) dan terikat ke transferrin (Tf). Ketika Tf menjadi jenuh, besi tidak terikat transferrin atau *Non Transferrin Bound Iron* (NTBI) dan besi plasma labil atau *Labile Plasma Iron* (LPI) dapat masuk ke organ melalui transporter logam divalen (DMT1), ZIP14, dan saluran kalsium tipe-L (LCC). LPI dan NTBI sangat reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan oksidan langsung. (Coates, 2014)

Sekitar 20-30% transferin biasanya terikat dengan zat besi. NTBI mengacu pada kelompok heterogen kompleks besi yang berpotensi toksik yang ditemukan dalam plasma, terutama kompleks  $Fe^{3+}$ -sitrat atau  $Fe^{3+}$ -albumin. NTBI dapat dideteksi dalam plasma segera setelah saturasi transferrin mencapai 35% dan meningkat secara signifikan ketika saturasi transferrin melebihi 70 hingga 80%. Saturasi transferrin dapat digunakan sebagai indikator untuk NTBI ketika nilainya di atas 35%. Namun,

sebagian kecil dari NTBI, yang dikenal sebagai LPI, sangat terikat dengan protein, sangat aktif redoks, dan dianggap sebagai jenis utama yang menyebabkan kerusakan oksidatif yang dimediasi besi. Dalam kondisi normal, NTBI / LPI tidak boleh ditemukan dalam plasma. Namun, dengan adanya kelebihan zat besi, begitu transferin menjadi jenuh, kadar NTBI / LPI naik secara signifikan, dan dapat dengan mudah memasuki banyak jenis sel, yang mengakibatkan peningkatan besi jaringan labil atau *Labile Cell Iron* (LCI) yang sangat reaktif, menyebabkan kerusakan dan kegagalan organ. (Coates, 2014)



Gambar 9 Homeostasis besi pada *overload* besi karena transfusi. Ketika sel darah merah difagositosis oleh makrofag retikuloendotelial, hemoglobin didegradasi oleh heme oksigenase (Hox1) dan Fe diekspor melalui ferroportin (FPN) dan berikatan dengan transferin (Tf). Ketika Tf menjadi jenuh, besi terikat non-transferin (NTBI) dan besi plasma labil (LPI) dapat masuk ke organ melalui transporter logam divalen (DMT1), ZIP14, dan saluran kalsium tipe L (LCC). LPI dan besi seluler labil adalah spesies NTBI yang sangat reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan oksidan langsung. Transferin diferrik memasuki sumsum tulang dan hati melalui reseptor transferin 1 dan 2. Heme dan besi ferri masuk ke usus dan diekspor oleh FPN. Hepcidin (HEP) memblokir ekspor Fe melalui FPN. (Coates, 2014)

### II.4.1 Laju penambahan besi

Penting untuk mendapatkan informasi yang akurat tentang laju penambahan zat besi dari terapi transfusi karena hal ini dapat membantu pemilihan terapi kelasi besi terbaik untuk setiap pasien. Satu unit darah yang diproses dari 420 mL darah donor mengandung sekitar 200 mg zat besi, atau 0,47 mg / mL seluruh darah donor. Untuk preparat sel darah merah dengan hematokrit bervariasi, diperkirakan zat besi per mg / mL darah  $1,16 \times$  hematokrit produk darah yang ditransfusikan. Perkiraan kasar dapat dibuat berdasarkan asumsi bahwa 200 mg zat besi terkandung dalam setiap unit donor. Terapi transfusi darah yang teratur meningkatkan simpanan zat besi hingga berkali-kali lipat dari normal kecuali jika diberikan terapi kelasi besi. Jika terapi kelasi besi tidak diberikan, akan terjadi penumpukan zat besi dalam tubuh setiap tahun yang ditunjukkan pada tabel 2.1. (Cappellini MD; *et al.*, 2014)

Tabel 1 Laju penambahan zat besi bila tidak diberikan terapi kelasi besi  
(Cappellini MD; *et al.*, 2014)

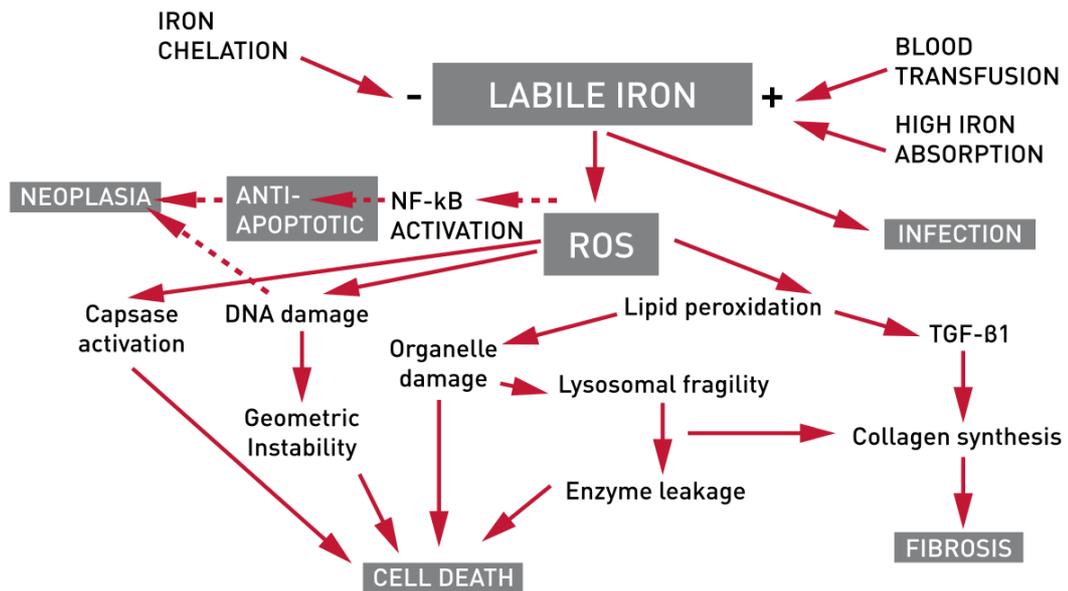
PATIENTS WEIGHT	20 kg	35 kg	50 kg	65 kg
Pure red cells vol. ml/year	2,000-4,000	3,500-7,000	5,000-10,000	6,500-13,000
Yearly iron loading (g)	2.3-4.6	4.1-8.2	5.8-11.6	7.5-15.1
Daily Iron loading (mg)	6.3-12.6	11.2-22.5	15.9-31.8	20.5-41.4

Pada thalassemia dependen transfusi (TDT), kontribusi zat besi yang diserap dari makanan kecil dibandingkan dengan transfusi darah. Penyerapan besi usus normal adalah sekitar 1-2 mg / hari. Pada pasien

dengan thalassemia yang tidak menerima transfusi, penyerapan zat besi meningkat beberapa kali lipat. Diperkirakan bahwa penyerapan zat besi melebihi kehilangan zat besi ketika ekspansi prekursor sel darah merah di sumsum tulang melebihi lima kali lipat dari orang sehat. Regimen transfusi yang bertujuan menjaga hemoglobin pra-transfusi di atas 9 g / dl telah terbukti mencegah ekspansi semacam itu. Pada individu dengan regimen transfusi yang buruk, penyerapannya meningkat menjadi 3-5 mg / hari atau lebih, mewakili tambahan 1-2 g penambahan zat besi per tahun.(Cappellini MD; *et al.*, 2014)

#### **II.4.2 Toksisitas kelebihan zat besi**

Besi sangat reaktif dan mudah berganti-ganti antara dua keadaan –  $Fe^{3+}$  dan  $Fe^{2+}$  - dalam proses yang menghasilkan penambahan dan pengurangan elektron, dan pembentukan radikal bebas yang berbahaya (atom atau molekul dengan elektron tidak berpasangan). Ini dapat merusak membran lipid, organel dan DNA, menyebabkan kematian sel dan pembentukan fibrosis. Zat besi diikat oleh molekul seperti transferrin, akan tetapi pada kelebihan zat besi, kapasitas mereka untuk mengikat zat besi terlampaui baik di dalam sel maupun di kompartemen plasma. 'Besi bebas' yang dihasilkan, baik di dalam sel atau di dalam plasma, merusak banyak jaringan dalam tubuh dan berakibat fatal kecuali diobati dengan terapi kelasi besi. Zat besi bebas juga meningkatkan risiko infeksi dan neoplasia. (Cappellini MD; *et al.*, 2014)



Gambar 10 Mekanisme dan konsekuensi kelebihan zat besi. Pada kelebihan zat besi akibat transfusi darah berulang atau peningkatan penyerapan zat besi dalam jangka panjang, zat besi yang tidak terikat pada molekul yang terjadi secara alami seperti transferrin, atau ferritin, menghasilkan berbagai spesies oksigen reaktif (ROS), terutama radikal hidroksil. Ini terjadi pada sel di mana besi plasma labil diambil dan diakumulasi sebagai besi penyimpanan (ferritin dan haemosiderin). ROS menghasilkan peroksidasi lipid, kerusakan organel dan DNA dan mekanisme disregulasi yang terlibat dalam kematian sel apoptosis, meningkatkan risiko neoplasia seperti hepatoma. Zat besi labil juga lebih banyak tersedia untuk mikroorganisme yang terikat zat besi ke transferrin atau ferritin, sehingga meningkatkan risiko infeksi. Direproduksi dengan izin dari ((Cappellini MD; *et al.*, 2014)

Pada kelebihan zat besi yang dihasilkan dari transfusi darah berulang atau peningkatan penyerapan besi jangka panjang, zat besi yang tidak terikat dengan molekul seperti transferrin, atau ferritin atau kelasi besi terapeutik, menghasilkan berbagai *reactive oxygen species* (ROS), terutama radikal hidroksil. Hal ini terjadi dalam sel-sel di mana besi plasma labil diambil dan diakumulasikan sebagai besi tersimpan (ferritin dan hemosiderin). ROS menghasilkan peroksidasi lipid, kerusakan

organel, dan DNA serta mekanisme disregulasi yang terlibat dalam kematian sel apoptosis, yang meningkatkan resiko neoplasma seperti hepatoma. Zat besi labil juga menjadi lebih tersedia untuk mikroorganisme yang terikat dengan zat besi transferin atau feritin, sehingga meningkatkan resiko infeksi.(Cappellini MD; *et al.*, 2014)

Dalam kondisi tidak adanya kelebihan zat besi, pengambilan zat besi ke dalam sel dikendalikan oleh interaksi transferin dengan reseptornya - terutama pada prekursor sel darah merah, hepatosit dan *dividing cell*. Pada kelebihan zat besi, transferrin menjadi jenuh dan besi yang tidak terikat transferrin terbentuk dalam plasma (plasma besi non transferrin terikat, atau NTBI). Distribusi serapan NTBI pada dasarnya berbeda dari serapan transferrin, dan diduga melibatkan saluran kalsium. Kerusakan organ pada kelebihan zat besi akibat transfusi mencerminkan pola penyerapan besi jaringan dari NTBI. Beberapa jaringan terhindar dari pemuatan besi melalui mekanisme ini (seperti otot rangka), sementara otot lainnya seperti miokard, jaringan endokrin dan hepatosit mengambil NTBI dengan cepat. Zat besi ini kemudian disimpan sebagai ferritin atau hemosiderin yang dapat dilihat oleh MRI. Kelebihan zat besi myocardium menyebabkan kardiomiopati yang menginduksi gagal jantung pada pasien tanpa kelasi pada awal dekade kedua kehidupan. Kelebihan zat besi juga menyebabkan kerusakan hipofisis, menyebabkan hipogonadisme, retardasi pertumbuhan, dan pubertas yang tertunda. Komplikasi endokrin, yaitu diabetes, hipotiroidisme dan hipoparatiroidisme juga terlihat.

Penyakit hati dengan fibrosis dan akhirnya sirosis dan karsinoma hepatoseluler, terutama jika terjadi hepatitis kronis, juga merupakan komplikasi serius.(Cappellini MD; *et al.*, 2014)

## **II.5. Vitamin D**

### **II.5.1 Definisi**

Vitamin D yang termasuk vitamin larut dalam lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Kalsium diketahui sebagai komponen utama kekuatan tulang, sehingga defisiensi vitamin D akan menyebabkan kelemahan tulang yang disebut *rickets* pada masa anak dan *osteomalacia* pada masa dewasa.(Sjarif *et al.*, 2011)

Vitamin D memiliki dua bentuk, yaitu vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) dan vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol). Vitamin D<sub>3</sub> atau *the sunshine vitamin* disintesis pada epidermis melalui ultraviolet atau dapat diperoleh dari mengkonsumsi minyak ikan maupun suplemen. Vitamin D<sub>2</sub> didapatkan dari tanaman sebagai produk iradiasi ergosterol. Manusia mendapatkan vitamin D dari makanan dan paparan sinar matahari. Sangat sedikit makanan yang secara natural mengandung vitamin D. Minyak ikan seperti salmon, mackerel, dan sardines kaya akan vitamin D. Kuning telur dilaporkan mengandung vitamin D dengan jumlah yang bervariasi. (Mozos and Marginean, 2015)

Calsitriol merupakan bentuk aktif vitamin D, berikatan dengan reseptor vitamin D di saluran cerna, tulang dan ginjal untuk meningkatkan absorpsi kalsium di saluran cerna, meningkatkan penyimpanan kalsium

pada tulang, dan menurunkan konsentrasi hormon paratiroid. Vitamin D reseptor juga ditemukan pada jaringan lain, seperti pada otak, kardiomyosit, sel otot polos pembuluh darah, sel beta pankreas, muskuloskeletal, payudara, prostat, colon, makrofag, kulit serta memberikan efek pleiotropik namun berkurang seiring usia. Aktivasi vitamin D mempengaruhi pertumbuhan sel, proliferasi dan apoptosis, stres oksidatif, transport membran, hemostasis matriks, adhesi sel, fungsi sistem imun dan mengatur sejumlah besar gen. (Mozos and Marginean, 2015)

### **II.5.2 Metabolisme**

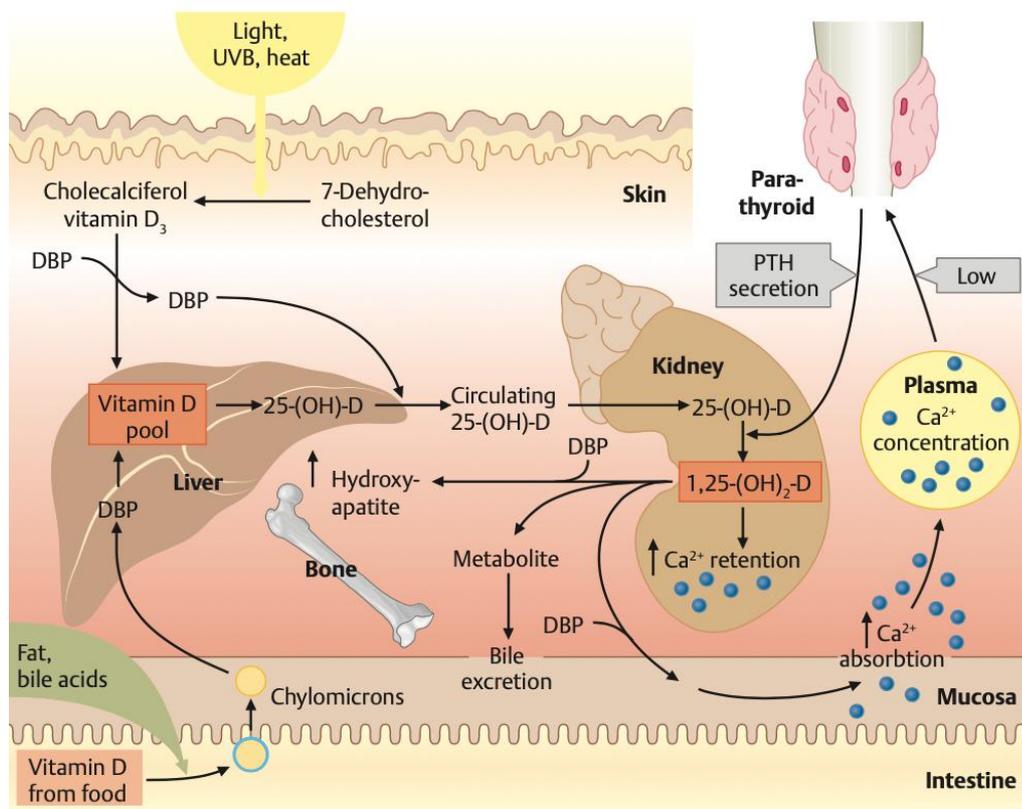
Vitamin D<sub>3</sub> disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol melalui paparan radiasi ultraviolet B menjadi pre-vitamin D (pre cholecalciferol) kemudian dikonversi menjadi vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) melalui isomerisasi termal. Meskipun sumber utama vitamin D<sub>3</sub> adalah melalui sintesis endogen di kulit, vitamin ini juga bisa diperoleh dari makanan dan ini penting bagi mereka yang jarang terpapar sinar matahari. Vitamin D<sub>3</sub> memasuki sirkulasi berikatan dengan protein yang mengikat vitamin D dan diangkut ke hati. Vitamin D mengalami hidroksilasi di hati untuk membentuk 25-hidroksikolekalsiferol (25 (OH) D), sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi, 25 (OH) D kemudian dihidroksilasi oleh enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase (gen: CYP27B1), dan ini terjadi terutama di ginjal untuk menghasilkan 1, 25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH) 2D), bentuk biologis aktif vitamin D. Dalam studi in vivo telah menunjukkan bahwa

katabolisme vitamin D dan metabolitnya kebanyakan terjadi di hati melalui berbagai enzim sitokrom P450 yang menghasilkan sejumlah katabolit 24-hidroksilase (gen: CYP24), sitokrom enzim P450 yang mengandung mitokondria, mengkatalisis beberapa tahap degradasi 1,25 (OH) 2D melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam calcitriolik. (Dong *et al.*, 2010)

Bentuk bioaktif Vitamin D, 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D (1 $\alpha$ ,25-(OH)2D) berfungsi sebagai hormon pleiotropik yang mengontrol ekspresi gen pada berbagai tipe sel dan jaringan yang mengatur proliferasi, diferensiasi dan kelangsungan hidup sel. Aktivitas ini pada prinsipnya dilakukan melalui jalur transduksi sinyal reseptor nukleus/sitosolik vitamin D (VDR) dan respon elemen vitamin D (VDRE) yang ditemukan pada banyak kunci gen, respon yang cepat terjadi melalui reseptor vitamin D yang terdapat pada plasma dan membran retikulum endoplasma. Reseptor vitamin D ini ditemukan pada lebih dari empat puluh jaringan meliputi sel beta pankreas, sel otot polos, monosit dan adiposit. Sehingga dihipotesiskan bahwa defisiensi vitamin D dapat menimbulkan fenotip kompleks penyakit, meliputi obesitas. (Walker *et al.*, 2014)

Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D berkisar antara 50-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Tidak ada konsensus yang menyatakan nilai optimal konsentrasi serum 25-hydroxyvitamin D, walaupun demikian, titik potong 10 ng/mL hingga 15 ng/mL digunakan untuk mendefinisikan defisiensi vitamin D. Menurut *Dietary Reference*

Intakes, the Institute of Medicine, defisiensi vitamin D terjadi bila konsentrasi 25-hydroxyvitamin D kurang dari 11ng/mL. Konsentrasi serum 1,25-dihydroxyvitamin D terkadang normal pada keadaan defisiensi vitamin D oleh karena hiperparatiroidisme sekunder yang fisiologis yang meningkatkan produksi 1,25-dihydroxyvitamin D dari ginjal (Wagner and Greer, 2008)



Gambar 11 Metabolisme vitamin D. Sinar ultraviolet B (UVB) mengubah 7-dehydrocholesterol menjadi cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>). Vitamin D yang tertelan larut dalam lemak dan dibawa ke hepar dalam bentuk kilomikron. Semua vitamin D bebas dalam darah dan hepar dibawa oleh protein pengikat vitamin D (DBP). Hepar mengubah vitamin D menjadi 25-hydroxycholecalciferol 25-(OH)-D, yang kemudian dibawa ke ginjal, di mana ia diubah menjadi bentuk aktifnya 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, di bawah pengaruh hormon paratiroid. Efeknya adalah peningkatan mineralisasi tulang, peningkatan reabsorpsi kalsium dan fosfat di ginjal, dan peningkatan penyerapan kalsium di usus. Kelebihan vitamin D diekskresikan ke empedu. (Simmons, 2019)

### II.5.3 Etiologi Defisiensi Vitamin D

Penyebab defisiensi vitamin D dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu defisiensi berhubungan dengan paparan UVB dan defisiensi berhubungan dengan kondisi fisik. (Zhang and Naughton, 2010)

1. Defisiensi Vitamin D berhubungan dengan paparan UVB
  - a. Usia tua. Pada usia tua, kadar 7-dehydrocholesterol di kulit menurun, mobilitas menurun sehingga paparan UVB menurun, kemampuan ginjal memproduksi 1,25(OH)D menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun.
  - b. Kulit gelap. Pada populasi berkulit gelap kadar melanin kulit sangat tinggi sehingga akan menghambat paparan UVB untuk mensintesis vitamin D. Populasi berkulit gelap membutuhkan paparan UVB 10 – 50 kali lebih lama dibandingkan populasi berkulit putih untuk menghasilkan vitamin D yang sama.
  - c. Musim dan letak geografis. Pada musim dingin dan pada daerah yang terletak pada lintang utara atau lintang selatan lapisan ozon relatif lebih tebal sehingga paparan UVB tidak cukup untuk memproduksi vitamin D.
  - d. Penggunaan pelindung matahari atau *sunscreen*. Pelindung matahari sangat efektif menyerap UVB sehingga dapat menurunkan sintesis vitamin D hingga 99%. Selain itu, penggunaan pakaian yang menutupi seluruh bagian tubuh juga dapat menghambat sintesis vitamin D.

2. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/fisik
- a. Malabsorpsi lemak. Penyerapan vitamin D memerlukan lemak. Apabila terjadi gangguan penyerapan lemak, maka penyerapan vitamin D juga terganggu.
  - b. Penggunaan obat-obatan antikonvulsan jangka panjang seperti fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin, obat antimikroba seperti rifampisin dan obat antiretroviral dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Mekanisme kerja dengan menginduksi katabolisme 1,25(OH)D.
  - c. Penyakit ginjal kronis. Ginjal adalah tempat transformasi bentuk aktif vitamin D. Ginjal yang mengalami penyakit kronis, apalagi memerlukan dialisis akan menghambat transformasi vitamin D. Oleh karena itu penderita penyakit ginjal kronis memerlukan suplementasi 1,25(OH)D untuk mempertahankan keseimbangan kadar kalsium dan hormon paratiroid.
  - d. Obesitas. Anak obes memiliki risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar 25(OH)D lebih rendah dibandingkan anak non obese. Mekanismenya bukan karena kekurangan 7-*dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit menyimpan dan menghambat pelepasan vitamin D darah yang sudah terbentuk di kulit ke dalam sirkulasi darah.

- e. Asupan vitamin D rendah. Pada keadaan tertentu asupan makanan sumber vitamin D atau susu yang difortifikasi vitamin D tidak adekuat dan menyebabkan defisiensi vitamin D.
- f. Status vitamin D maternal. Vitamin D bisa ditransfer melalui plasenta. Ibu hamil yang menderita defisiensi vitamin D akan menyebabkan cadangan vitamin D bayi juga rendah. Bayi yang lahir prematur memiliki cadangan vitamin D rendah sehingga berisiko mengalami defisiensi vitamin D lebih tinggi.

## **II.6 Vitamin D dengan Eritropoiesis**

Beberapa penelitian epidemiologi, dan uji klinis yang menyoroti peran vitamin D dalam homeostasis besi dan eritropoiesis, dan akibatnya hubungan kausalnya dengan anemia. Vitamin D mungkin berdampak positif pada anemia (terutama anemia akibat inflamasi) melalui efek pengaturan dalam penurunan sitokin inflamasi dan hepcidin. Vitamin D secara khusus meningkatkan eritropoiesis melalui mekanisme berikut: pengurangan sitokin proinflamasi, peningkatan proliferasi *burst forming unit* (BFU) eritroid, dan bekerja dalam sinergi dengan eritropoietin untuk mendorong proliferasi sel progenitor eritroid. (Uwaezuoke, 2017)

Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dikaitkan dengan risiko anemia pada anak-anak dan pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK). Di sisi lain, uji klinis telah memberikan hasil yang berbeda pada peran terapeutik vitamin D pada anemia terkait PGK dan pada anemia defisiensi besi. Sebagai contoh,

efek terapeutik vitamin D (kalsitriol) pada anemia akibat PGK dilaporkan memiliki efek pengurangan kebutuhan eritropoietin dan peningkatan kadar hemoglobin, sedangkan penurunan kadar hemoglobin diamati dalam percobaan lain. Dalam uji klinis yang sama, analog vitamin D (paricalcitol) dilaporkan menghasilkan peningkatan konsentrasi hemoglobin yang signifikan dari waktu ke waktu. Menariknya, peneliti lain telah mengamati bahwa vitamin D dosis tinggi yang diberikan pada pasien dengan anemia defisiensi besi tidak memberikan perbaikan lebih lanjut dalam konsentrasi hemoglobin setelah dilakukan koreksi defisiensi besi. Temuan ini menggarisbawahi fakta bahwa efek terapeutik vitamin D dapat bervariasi, tergantung pada penyebab anemia atau bentuk analog vitamin D yang digunakan pada pasien anemia.(Uwaezuoke, 2017)

Fungsi vitamin D dan metabolit aktifnya (kalsitriol) dalam modulasi fungsi sistem imun telah didokumentasikan. Kalsitriol menstimulasi imunitas inate melalui induksi ekspresi *cathelicidin* di sel myeloid dan epitel. Lebih penting lagi, vitamin D menghambat sintesis monosit dari sitokin inflamasi, seperti interleukin (IL) 1, IL6, IL8, IL12, dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ). Mengingat efek depresi dari sitokin proinflamasi ini pada eritropoiesis, tidak mengherankan bahwa vitamin D dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan fungsi eritrosit dengan peranannya dalam penghambatan produksi sitokin pro-inflamasi. Selain itu, kalsitriol juga memainkan peran penting dalam pengaturan imunitas dengan menghalangi ekspresi sel imun dari sitokin pro-inflamasi, sehingga

memberikan umpan balik negatif untuk menghindari inflamasi yang berlebihan. Tindakan imunoregulasi vitamin D mungkin menjadi kunci perannya dalam mencegah anemia dengan cara mengendalikan pelepasan sitokin sistemik, yang pada gilirannya dapat menekan jalur inflamasi spesifik yang berkontribusi pada berkembangnya anemia. (Uwaezuoke, 2017)

## **II.7 Kadar vitamin D pada thalassemia beta**

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak, yang terdiri dari vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol). Vitamin D3 disintesis di kulit dari kolesterol (7-dehidrokolesterol). Bentuk 7-dehidrokolesterol dikonversi menjadi previtamin D3 oleh sinar ultraviolet B dengan panjang gelombang 290-315 nm yang berasal dari sinar matahari. Vitamin D3 yang disintesis di kulit kemudian masuk ke dalam peredaran darah secara langsung. (Root, 2014) Vitamin D3 juga dapat diperoleh dari makanan, antara lain minyak ikan (salmon, hering, cod, makarel) dan jamur Shiitake. Vitamin D2 didapatkan dari tanaman dan ragi. Vitamin D2 memiliki struktur yang berbeda dari vitamin D3, yang ditandai oleh adanya ikatan rangkap antara karbon 22 dan 23 dan adanya metilasi pada karbon 24. Kedua bentuk vitamin D tersebut memiliki efek biologis yang sama. (Root, 2014) Penelitian pada anak Indonesia berusia 2 – 12 tahun, ditemukan bahwa asupan vitamin D rata-rata adalah 3.7 µg per hari, di bawah rekomendasi *Institute of Medicine* sebesar 15 µg per hari. (Valentina, Sri Palupi and Andarwulan, 2014)

Anemia herediter yang umum, seperti penyakit sel sabit, thalassemia beta, dan hemokromatosis herediter, memiliki gangguan kelebihan zat besi / *iron overload disorder*. Sistem hepcidin-ferroportin terlibat dalam pengaturan cadangan zat besi tubuh pada gangguan ini; hepcidin menghambat ekspor zat besi dari sel dengan menghalangi aktivitas ferroportin, yang merupakan pengekspor utama zat besi dari tempat penyimpanannya. Pada gangguan kelebihan zat besi, peningkatan kadar zat besi dalam sirkulasi menyebabkan peningkatan regulasi ekspresi hepcidin di hati. Ketika terjadi penurunan kadar hepcidin serum, terjadi penurunan penyerapan zat besi usus dan menghambat ekspor zat besi dari penyimpanan jaringan ke dalam sirkulasi untuk memberikan perlindungan terhadap akumulasi berlebihan zat besi tubuh total dan distribusinya ke dalam sirkulasi. Mekanisme pengaturan ini menyebabkan defisiensi zat besi "fungsional". Gangguan hemolitik kronis memiliki sifat proinflamasi yang menghasilkan perluasan sitokin inflamasi. Peningkatan kadar zat besi dan sitokin dalam sirkulasi adalah stimulator kuat sintesis hepcidin, yang pada akhirnya mengganggu ketersediaan zat besi untuk eritropoiesis. Vitamin D secara spesifik menurunkan regulasi inflamasi sitokin dan hepcidin, yang diharapkan dapat memperbaiki anemia. Oleh karena itu, defisiensi vitamin D menyebabkan efek sebaliknya, yang pada akhirnya menyebabkan depresi eritropoiesis dan memperberat keadaan anemia. (Uwaezuoke, 2017)

Kebanyakan penderita thalassemia memerlukan transfusi berulang setiap 2-4 minggu sekali sejak berusia 1 tahun. Transfusi darah berulang dapat menyebabkan kelebihan zat besi di dalam tubuh yang menimbulkan hemosiderosis. Hemosiderosis merupakan penyebab beberapa masalah endokrin di dalam tubuh seperti hipogonadisme, diabetes melitus, dan hipoparatiroidisme.(Fahim *et al.*, 2013) Pasien thalassemia umumnya memiliki tubuh yang pendek, nyeri tulang, osteoporosis, dan risiko yang lebih tinggi untuk mengalami fraktur. Hal-hal ini berhubungan dengan adanya defisiensi vitamin D pada thalassemia.(Singh *et al.*, 2012)

Defisiensi vitamin D pada pasien thalassemia memiliki prevalensi antara 5-87%.(Albayrak and Albayrak, 2013) Di Amerika Serikat, prevalensi defisiensi Vitamin D mencapai 43% dan insufisiensi vitamin D mencapai 30%. Sedangkan, angka prevalensi di India Utara mencapai 80.6% dan mencapai 23,9% pada penderita thalassemia di Thailand.(Singh *et al.*, 2012; Soliman, De Sanctis and Yassin, 2013) Defisiensi vitamin D pada thalassemia lebih sering ditemukan pada remaja, khususnya yang berusia di atas 10 tahun, sedangkan insufisiensi vitamin D lebih sering ditemukan pada penderita thalassemia usia antara 5-10 tahun.(Elhoseiny *et al.*, 2016; Shah, Gosai and Shah, 2017) Defisiensi vitamin D umumnya ditemukan bersamaan dengan hipokalsemia dan peningkatan kadar fosfatase alkali.(Shah, Gosai and Shah, 2017)

Pada pasien thalassemia, defisiensi vitamin D bukan hanya sekedar bagian dari penyakit, namun merupakan faktor yang memperberat komplikasi dari thalassemia.(Albayrak and Albayrak, 2013) Gejala defisiensi vitamin D dapat berupa subklinis sampai terjadi gangguan berat. Presentasi klinis defisiensi vitamin D tergantung pada proses adaptasi tubuh terhadap hipokalsemia yang terjadi. Gambaran klinis yang muncul adalah gangguan pertumbuhan, keterlambatan pertumbuhan gigi, sendi-sendi pergelangan tangan yang lebar, gambaran *rachitic rosary*, hipotonia, dan iritabilitas. Defisiensi berat dapat menyebabkan tetani dan fraktur.(Elhoseiny *et al.*, 2016) Penemuan terbaru menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D pada thalassemia dihubungkan dengan menurunnya fungsi jantung, kelemahan otot, gangguan sekresi insulin, dan gagal jantung kongestif yang refrakter. Defisiensi vitamin D juga akan menimbulkan hiperparatiroidisme sekunder. Hormon paratiroid dapat menstimulasi pergerakan kalsium di otot jantung melalui L-type voltage-dependent calcium channels (LVDC), yang akan memperberat kondisi gagal jantung.(Albayrak and Albayrak, 2013; Elhoseiny *et al.*, 2016)

Penyebab defisiensi vitamin D pada thalassemia belum diketahui secara pasti. Namun, hal ini diperkirakan sebagai akibat peningkatan konsentrasi besi dalam hati (*Liver Iron Concentration*) sebagai akibat transfusi berulang.(Singh *et al.*, 2012) Deposisi zat besi di dalam hati menyebabkan gangguan enzim 25-hidroksilase di dalam hati,

yang diperlukan untuk hidroksilasi vitamin D menjadi 25-hidroksi-Vitamin D. Hiperpigmentasi juga sering terjadi pada penderita thalassemia. Kulit yang berwarna gelap akan menghambat konversi vitamin D oleh sinar matahari.(Albayrak and Albayrak, 2013) Selain itu, seiring bertambahnya usia, kemampuan kulit untuk mengonversi pre-vitamin D<sub>3</sub> dari 7-dehidrokolesterol akan berkurang.(Singh *et al.*, 2012) Gangguan penyerapan vitamin D pada anak dengan thalassemia juga diperkirakan menjadi penyebab defisiensi vitamin D.(Nakavachara and Viprakasit, 2013) Defisiensi vitamin D umumnya jarang terjadi pada negara-negara dengan paparan sinar matahari yang berlimpah. Namun, penelitian di Thailand menunjukkan bahwa prevalensi defisiensi dan insufisiensi vitamin D pada penderita thalassemia  $\beta$  mayor dan thalassemia intermedia mencapai 90% di Thailand. Hal ini menunjukkan bahwa paparan sinar matahari saja tidak cukup untuk mensintesis vitamin D pada anak dengan thalassemia.(Singh *et al.*, 2012)

Polimorfisme reseptor gen vitamin D pada pasien thalassemia mayor juga diduga memainkan peranan penting pada defisiensi Vitamin D. Kebanyakan aktivitas biologis dari vitamin D diperantarai oleh Vitamin D receptor (VDR), yang bertindak sebagai faktor transkripsi nuklear, pengaturan sintesis protein, dan proliferasi sel. Gen dari VDR ditemukan pada kromosom 12 (q12-q14) yang memiliki 11 ekson. Ekson 7,8, dan 9 memiliki peranan penting dalam pengikatan vitamin D intraselular. Terdapat beberapa *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen

VDR yang dapat mempengaruhi ekspresi dan aktivasi dari reseptor vitamin D, yaitu FokI dan BsmI. Pada polimorfisme gen FokI, genotipe (Ff,ff) dihubungkan dengan kadar vitamin D yang lebih rendah.(Tzoulis *et al.*, 2014) Sedangkan, pada polimorfisme gen BsmI, genotipe BB dihubungkan dengan kadar vitamin D yang lebih rendah.(Soliman, De Sanctis and Yassin, 2013) Oleh karena itu, faktor genetik dapat mempengaruhi status vitamin D pada thalassemia.(Tzoulis *et al.*, 2014)

Pada pasien thalassemia dengan kadar vitamin D di bawah 20 ng/mL, terapi suplementasi vitamin D harus diberikan berupa 50.000 IU vitamin D<sub>2</sub> setiap minggu selama 8 minggu atau 2000 IU vitamin D<sub>3</sub> setiap hari selama 8 minggu. Dosis rumatan vitamin D yang direkomendasikan adalah 800-1000 IU per hari atau 50.000 IU setiap bulan. Vitamin D juga dapat diberikan setiap 6 bulan sekali dengan dosis 10.000 IU/kg (maximal 600.000 IU) secara intramuskular, khususnya pada pasien dengan paparan sinar matahari yang rendah. Pemantauan kadar vitamin D sebaiknya dilakukan setiap 6 bulan untuk memantau respon terapi dan toksisitas.(Elhoseiny *et al.*, 2016)

## II.8 Kerangka Teori

