

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR HORMON TIROID (FT4-TSHs) DENGAN
KADAR FERRITIN PADA PASIEN THALASSEMIA**

**RELATIONSHIP BETWEEN THYROID HORMONE (FT4-TSHs)
LEVELS WITH FERRITIN LEVELS IN THALASSEMIA PATIENS**

ABDI DWIYANTO PUTRA SAMOSIR

C105181008



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN KADAR HORMON TIROID (FT4-TSHs) DENGAN
KADAR FERRITIN PADA PASIEN THALASSEMIA**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh
ABDI DWIYANTO PUTRA SAMOSIR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN KADAR HORMON TIROID (FT4-TSHs) DENGAN
KADAR FERRITIN PADA PASIEN THALASSEMIA**

Disusun dan diajukan oleh:

ABDI DWIYANTO PUTRA SAMOSIR
NIM: C105181008

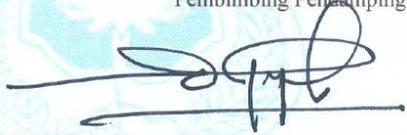
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 03 Juli 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS
NIP. 19690820 200003 2 007


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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,


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


Prof.Dr.dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Abdi Dwiyanto Putra Samosir

Nomor Mahasiswa : C 105 18 1 008

Program Studi : 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, Juli 2023

Yang menyatakan,



Abdi Dwiyanto Putra Samosir

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala 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) 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. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS**, dan **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga 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. dr. Nadirah Rasyid Ridha, Sp.A(K)**, **dr. Amiruddin L, Sp.A(K)** dan **dr. Jusli, 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 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 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 AKBP (purn). H. M. Yahya Samosir dan AKBP (purn) Hj. Mashura Mappiare, SH, MH yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Untuk Istri saya dr. Aulia Anugerah Jamil dan anak-anak Muh. Adli Ardiansyah Khairil Samosir, Adlia Ardhiyanti Afiyah Abdi dan Adila Aqilatunnisa Humairah Abdi yang selalu mendoakan, mendukung serta menyemangati dalam setiap proses pendidikan dari awal hingga akhir.
8. Seluruh anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan Juli 2018 atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis 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, Juli 2023

Abdi Dwiyanto Putra Samosir

ABSTRAK

ABDI DWIYANTO PUTRA SAMOSIR. *Hubungan Kadar Hormon Tiroid (Ft4-Tshs) dengan Kadar Ferritin pada Pasien Thalassemia* (dibimbing oleh Ratna Dewi Artati dan Idham Jaya Ganda).

Thalassemia merupakan penyakit genetik tersering di dunia. Transfusi terus-menerus dapat menyebabkan kelebihan besi (*iron overload*). Ferritin adalah protein penyimpan zat besi utama dan sangat penting untuk homeostasis zat besi. Kelebihan zat besi pada pasien thalassemia akan tertimbun pada berbagai organ yang dapat menyebabkan gangguan, salah satunya adalah gangguan pada organ tiroid. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar ferritin dengan kadar hormon tiroid pada anak penderita thalassemia. Penelitian ini merupakan *crosssectional study* yang dilakukan pada bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel diperoleh berdasarkan *consecutive random sampling* dengan populasi anak thalassemia usia 6 bulan hingga 18 tahun yang rutin menjalani transfusi. Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan sebanyak 39 pasien thalassemia yang memenuhi kriteria inklusi yang terdiri atas 1 pasien thalassemia alfa, 25 thalassemia beta, dan 13 thalassemia beta HbE dengan 19 pasien laki-laki dan 20 pasien perempuan. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kadar hormone tiroid normal dan terganggu berdasarkan jenis kelamin, status gizi, diagnosis, usia, Hb, MCV, MCH, dan RDW ($P > 0,05$). Perbandingan kadar FT4 dan TSHs terhadap kadar ferritin pada pasien thalassemia menunjukkan hasil tidak bermakna ($P > 0,05$). Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh perbandingan hormone tiroid dan ferritin ($P > 0,05$). Melalui kurva ROC didapatkan AUC 0,494 (sensitivitas 46,15%, spesifisitas 46,15%, PPV 30,0%, dan NPV 63,16%). Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara hormone tiroid dan kadar ferritin pada pasien thalassemia. Nilai *cut off point* kadar ferritin 1152,5, namun hasil tersebut belum dapat dijadikan acuan sebagai penentu kejadian hormone tiroid terganggu.

Kata kunci: thalassemia, ferritin, FT4, TSHs, hormone tiroid



ABSTRACT

ABDI DWIYANTO PUTRA SAMOSIR. *The Relationship between Thyroid Hormone Levels (Ft4-Tshs) and Ferritin Levels in Thalassemia Patients* (supervised by Ratna Dewi Artati and Idham Jaya Ganda).

Thalassemia is the most common genetic disease in the world. Continuous transfusions can cause the iron overload. Ferritin is the major iron storage protein and is essential for the iron homeostasis. The iron excess in the thalassemia patients will accumulate in the various organs which can cause the disturbances, one of which is the interference with the thyroid organ. The research aims at investigating the relationship between the ferritin content and thyroid hormone content in the children with the thalassemia. This research was the cross-sectional study conducted in the Paediatrics Department of RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Samples were obtained based on the consecutive random sampling technique, with the populations of the thalassemia children aged 6 months to 18 years who underwent the routine transfusions. Based on the results of 39 thalassemia patients who met the inclusive criteria, consisting of 1 alpha thalassemia patient, 25 beta thalassemia and 13 beta thalassemia HbE, with 19 male patients and 20 female patients. No significant difference is found between the normal and impaired thyroid hormone contents based on the gender, nutritional status, diagnosis, age, Hb, MCV, MCH, and RDW ($P>0.05$). The comparison between FT4, TSHS contents and the ferritin content in the thalassemia patients indicate the insignificant result ($P>0.05$). The same result is also shown in the comparison between the thyroid hormone and the ferritin ($P>0.05$). Using the ROC curve, the AUC is 0.494 (sensitivity 46.15%; specificity 46.15%; PPV 30.0%; NPV 63.16%). This research concludes that there is no significant relationship between the thyroid hormone and ferritin contents in the thalassemia patients. The cut off point value of the ferritin is 1152.5, however, these results cannot be used as the reference as the determinant of the disturbed thyroid hormone incident.

Key words: thalassemia; ferritin, FT4, TSHs, thyroid hormone



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah.....	6
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.4 Hipotesis	6
I.5 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
II.1 Thalasemia.....	8
II.1.1 Definisi.....	8
II.1.2 Epidemiologi.....	8
II.1.3 Patofisiologi	9

II.1.4	Klasifikasi	11
II.2	Thalasemia beta	12
II.2.1	Patofisiologi	12
II.2.2	Gejala Klinis	15
II.2.3	Laboratorium.....	17
II.2.4	Terapi	18
II.2.5	Prognosis.....	20
II.3	Thalasemia Beta HbE	21
II.3.1	Etiologi dan Patogenesis	21
II.3.2	Gejala klinis	22
II.3.3	Laboratorium.....	23
II.3.4	Terapi	23
II.3.5	Prognosis.....	24
II.4	Tiroid.....	24
II.5	Hormon tiroid	25
II.5.1	Tiroid Stimulating Hormon (TSHs)	28
II.5.2	Tetraiodothyronine (FT4).....	29
II.6	Hipotiroid	30
II.6.1	Definisi.....	30
II.6.2	Etiologi.....	30
II.6.3.1	Klasifikasi hipotiroid.....	31
II.6.3.2	Hipotiroid didapat	38
II.6.4	Gejala klinis	34
II.6.5	Pemeriksaan Fungsi Tiroid.....	35
II.6.6	Diagnosis.....	37
II.6.7	Tatalaksana Hipotiroid	38
II.7	Ferritine	38

II.8	Zat Besi Berlebih pada Thalasemia.....	43
II.9	Hubungan kadar hormon tiroid dengan ferritin serum	44
II.10	Kerangka Teori	51
BAB III KERANGKA PENELITIAN		52
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....		53
IV.1	Desain Penelitian	53
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	53
IV.3	Populasi dan Sampel Penelitian	53
IV.3.1	Populasi	53
IV.3.2	Populasi Target	53
IV.3.3	Populasi Terjangkau	53
IV.3.4	Sampel Penelitian	53
IV.4	Cara Pengambilan Sampel	54
IV.5	Perkiraan Besar Sampel.....	54
IV.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	54
IV.6.1	Kriteria Inklusi.....	54
IV.6.2	Kriteria Eksklusi	54
IV.7	Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	55
IV.8	Cara Kerja	55
IV.9	Prosedur Penelitian.....	55
IV.9.1	Pencatatan Data Sampel.....	55
IV.9.2	Pemeriksaan laboratorium	55
IV.10	Alur Penelitian	56
IV.11	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	56
IV.11.1	Identifikasi variabel	56
IV.11.2	Klasifikasi variabel	57
IV.11.2.1	Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran.....	57

IV.12 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	57
IV.12.1 Definisi Operasional	57
IV.12.2 Kriteria Objektif	58
IV.13 Pengolahan dan Analisis Data	62
BAB V HASIL PENELITIAN.....	63
V.1 Jumlah Sampel	63
V.2 Karakteristik Sampel Penelitian.....	63
V.3 Perbandingan Antara Kadar FT4 dan Ferritin pada Pasien Talasemia	66
V.4 Perbandingan Antara Kadar TSHs dan Ferritin pada Pasien Talasemia	67
V.5 Perbandingan Antara Kadar Tiroid dan Ferritin pada Pasien Talasemia	68
V.6 Korelasi Antara Kadar FT4 Dengan Kadar Ferritin pada Pasien Talasemia.....	68
V.7 Korelasi Antara Kadar TSHs Dengan Kadar Ferritin pada Pasien Talasemia	68
V.8 Penentuan Nilai Titik Potong (<i>Cut-off point</i>) Kadar Ferritin pada Anak Talasemia	69
BAB VI PEMBAHASAN.....	73
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
VII.1 Kesimpulan	79
VII.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN.....	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Peta distribusi thalasemia di dunia	9
Gambar 2 Sintesis hemoglobin pada embrio, janin, dan dewasa	11
Gambar 3 Patofisiologi dari thalasemia beta	15
Gambar 4 Gambaran wajah pada anak thalasemia	16
Gambar 5 Sintesis hormon tiroid	28
Gambar 6 Kondisi klinis hipotiroid	35
Gambar 7 Mekanisme penyerapan besi dan homeostasis	45
Gambar 8 Siklus besi	46
Gambar 9 Kerangka teori	50
Gambar 10 Kerangka penelitian.	51
Gambar 11 Kurva titik potong (cut-off point) kadar ferritin pada anak thalasemia.	71
Gambar 12 <i>Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve.</i>	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nilai <i>cut-off</i> yang direkomendasikan untuk menentukan defisiensi besi dan kelebihan besi	40
Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian	64
Tabel 3. Perbandingan Antara Kadar FT4 dan Ferritin	67
Tabel 4. Perbandingan Antara Kadar TSHs dan Ferritin	67
Tabel 5. Perbandingan Antara Kadar Tiroid dan Ferritin	68
Tabel 6. Nilai titik potong (<i>cut-off point</i>)	69
Tabel 7. Analisis perbandingan	71

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)	83
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan	85
Lampiran 3. Prosedur Pemeriksaan FT4	87
Lampiran 4. Prosedur Pemeriksaan TSHs	89
Lampiran 5. Prosedur Pemeriksaan Ferritin	91
Lampiran 6. Rekomendasi Persetujuan Etik	93
Lampiran 7. Persetujuan Izin Penelitian	94
Lampiran 8. Prosedur Pemeriksaan Data Dasar	95
Lampiran 9. Prosedur Pemeriksaan Analisis Data	97

DAFTAR SINGKATAN

AA	: Asam Amino
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
DIT	: <i>Diiodotyrosine</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EPO	: Eritropoetin
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormon</i>
FT4	: <i>Free Thyroxine</i>
Hb	: Hemoglobin
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
LH	: <i>Luteinizing Hormon</i>
MIT	: <i>Monoiodotyrosine</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIS	: <i>Natrium Iodide Sympoter</i>
NTBI	: Plasma besi non transferrin terikat
NTND	: <i>Non Transfusion Dependent Thalasemia</i>
RDA	: <i>Recommended Dietary Allowance</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
T3	: Triidotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: <i>Tiroksin Binding Globulin</i>
TRH	: <i>Thyrotropin Releasing Hormon</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormon</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Thalassemia merupakan sekelompok kelainan genetik produksi rantai globin dengan ketidakseimbangan antara produksi rantai α -globin dan β -globin. Thalassemia beta adalah varian genetik paling umum dari thalassemia mayor yang dapat ditemukan pada populasi Mediterania, India dan Asia Tenggara. Ada 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 α . Diperkirakan setiap tahun sekitar 100.000 anak dengan thalassemia mayor dilahirkan di seluruh dunia. (Kliegman *et al.*, 2016; 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).

Thalassemia merupakan penyakit genetik tersering di dunia. Penyakit genetik ini diakibatkan oleh ketidakmampuan sumsum tulang membentuk protein yang dibutuhkan untuk memproduksi hemoglobin. Hemoglobin merupakan protein kaya zat besi yang berada di dalam sel darah merah yang berfungsi untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh bagian tubuh. Pada thalassemia terjadi penurunan kadar Hemoglobin dan lisis eritrosit yang mengakibatkan anemia. Derajat anemia yang terjadi dapat bervariasi dari ringan hingga berat, anemia merupakan masalah utama pada thalassemia, sehingga penderita thalassemia membutuhkan transfusi berulang. Kondisi transfusi berulang ini akan mengakibatkan penumpukan besi dalam tubuh yang akan berakibat disfungsi organ-organ tubuh. Salah satu organ terpenting yang mengalami disfungsi adalah tiroid. Disfungsi dari tiroid akan mengakibatkan hormon tiroid terganggu, sehingga kondisi hipotiroid dapat terjadi pada pasien thalassemia. (Safitri R, Ernawaty J, Karim D, 2015).

Thalassemia merupakan penyakit hereditas, sehingga diperlukan diagnosis dan tatalaksana yang tepat bagi penderitanya. Penatalaksanaan anemia pada pasien thalassemia adalah pemberian tranfusi darah. Transfusi yang dilakukan

terus-menerus dapat menyebabkan kelebihan besi dalam tubuh (*iron overload*) (Longo *et al.*, 2012). Penimbunan zat besi yang tinggi dalam tubuh mengakibatkan terjadinya peningkatan zat besi yang bebas yang akan memacu timbulnya *reactive oxygen spesies* (ROS) bebas. ROS menghasilkan peroksidasi lipid, kerusakan organel, dan DNA serta mekanisme disregulasi yang terlibat dalam kematian sel apoptosis sehingga dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel (Rochman F, 2019).

Karena unsur besi bersifat toksik bagi tubuh yaitu kecenderungannya untuk memulai reaksi redoks dan menghasilkan radikal bebas dan menyebabkan kerusakan jaringan, zat besi harus dikawal dan disimpan di dalam tubuh dengan mengikat protein dalam hal ini adalah feritin. Tidak ada mekanisme fisiologis untuk mengeluarkan zat besi, oleh karena itu regulasi homeostasis simpanan zat besi sepenuhnya dimediasi oleh perubahan penyerapan zat besi terutama melalui modulasi hormon hati, hepcidin. Kelebihan zat besi hasil dari penyerapan zat besi yang berlebihan, umumnya disebabkan oleh kondisi genetik dominan autosomal (keturunan) hemochromatosis dan kondisi yang terkait dengan eritropoiesis yang tidak efektif Seperti thalasemia intermedia dan thalasemia hemoglobin E-beta dan akumulasi zat besi dari transfusi sel darah merah berulang, biasanya untuk mengobati penyakit bawaan seperti thalasemia dan penyakit bawaan atau kondisi bawaan lainnya (Moshinsky M, 2020).

Feritin adalah protein penyimpan zat besi utama dan sangat penting untuk homeostasis zat besi. Molekul feritin adalah sebuah cangkang protein berongga intraseluler, terdiri dari 24 sub unit yang mengelilingi inti besi yang mungkin mengandung sebanyak 4000-4500 atom besi. Di dalam tubuh, sejumlah kecil feritin disekresikan ke dalam sirkulasi darah. Jika tidak ada peradangan, konsentrasi feritin plasma (atau serum) ini berkorelasi positif dengan ukuran total simpanan zat besi tubuh. Konsentrasi feritin serum yang rendah mencerminkan simpanan zat besi yang menipis, tetapi belum tentu tingkat keparahan penipisan saat berlangsung, begitupun sebaliknya bila konsentrasi ferritin serum meningkat akan menggambarkan kondisi zat besi tubuh yang tinggi (Moshinsky M, 2020).

Seiring waktu, kelebihan zat besi menyebabkan akumulasi zat besi berlebih di organ tubuh, salah satu yang utama yaitu organ endokrin yang akan menyebabkan kegagalan hipofisis dan gonad. Jika tidak diobati, sebagian besar

pasien dengan kelebihan zat besi yang parah akan mengalami komplikasi yang serius (Moshinsky M, 2020). Akibat penumpukan besi yang disebabkan oleh transfusi berulang, akan menyebabkan hormon tiroid terganggu. Hormon tiroid yang terganggu akan mengakibatkan hipotiroid yang merupakan salah satu efek samping penting yang terjadi akibat disfungsi organ endokrin yang tersering. (Galizzi R, 2018).

Kelenjar tiroid memiliki fungsi untuk memproduksi hormon tiroid yaitu tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Hormon tiroid tersebut pembentukannya ikut dipengaruhi oleh mekanisme umpan balik yang melibatkan *tiroid stimulating hormon* (TSH). Hormon tiroid memiliki peran yang sangat penting dalam berbagai proses metabolisme di dalam tubuh (protein, karbohidrat dan lemak) dan aktivitas biologik pada hampir seluruh organ dalam tubuh manusia, sehingga apabila terjadi kekurangan maupun kelebihan hormon tiroid maka akan berdampak pada berbagai proses metabolisme dan aktivitas fisiologis serta ikut mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan berbagai jaringan tubuh, terutama sistem saraf dan otak. Pada anak, kekurangan hormon tiroid memiliki dampak yang cukup signifikan, antara lain cacat mental, kelainan saraf dan munculnya kretin. Kretin merupakan suatu kondisi retardasi mental yang dapat disertai dengan bisu, tuli, cara berdiri dan berjalan yang khas dan pertumbuhan terhambat (*short stature*). (IDAI,2017).

Hormon tiroid terganggu khususnya kondisi hipotiroid merupakan suatu kondisi terganggunya kelenjar tiroid yang memperlihatkan kelenjar tiroid tidak dapat menghasilkan cukup hormon tiroid. Kekurangan hormon tiroid dapat menyebabkan tidak adekuatnya metabolisme tubuh sehingga bisa menimbulkan berbagai masalah tubuh. Hipotiroid dapat terjadi dengan suatu kondisi yang ditandai oleh kegagalan persisten kelenjar tiroid. Hipotiroid memperlihatkan penurunan kadar tiroid dengan peningkatan TSH dan kadar *free T4* (FT4) yang turun.(Jadhaf V& shaktiprasad, 2018) (Galizzi R, dkk, 2018).

Hipotiroid adalah salah satu efek samping yang paling umum terlihat pada pasien dengan thalasemia. Kasus hormon tiroid terganggu pada pasien dengan thalasemia mayor dalam penelitian yang berbeda, terlepas dari insidennya, telah dilaporkan antara 13% dan 60%. Prevalensi hipotiroidisme pada pasien dengan

thalasemia beta bervariasi pada penelitian yang berbeda. Prevalensi di Shiraz, Tabriz, dan Teheran telah dilaporkan masing-masing, 7%, 16%, dan 7.7%. Namun, prevalensi telah dilaporkan sebesar 21,6% di Italia (10-13). Peningkatan hormon TSH (*thyroid stimulating hormon*) dengan penurunan T4 yang sesuai, dianggap sebagai hipotiroid. Kelebihan zat besi pada pasien thalasemia adalah penyebab utama hormon tiroid terganggu yang diikuti dengan gejala, termasuk pertumbuhan yang buruk, obesitas, sembelit, penurunan energi, peningkatan waktu tidur, dan kematangan seksual tertunda, yang membutuhkan perawatan segera dengan hormon tiroid. (Galizzi R, dkk, 2018).

Ferritin merupakan protein dalam tubuh yang mengikat zat besi. Sebagian zat besi yang tersimpan dalam tubuh terikat dengan protein tersebut. Protein ini banyak ditemukan di hati, limpa, otot rangka dan sumsum tulang. Jumlah ferritin dalam darah dapat menunjukkan berapa banyak zat besi yang tersimpan dalam tubuh. Pada pasien thalasemia yang mendapat transfusi darah berulang secara terus-menerus, dapat menyebabkan peningkatan kadar besi serum sehingga dapat meningkatkan cadangan besi (ferritin) ke organ-organ termasuk kelenjar tiroid dan hipofisis anterior. Hal ini menyebabkan terjadinya hemosiderosis pada kelenjar tiroid dan disfungsi kelenjar hipofisis anterior. Selain itu, peningkatan kadar besi serum juga menyebabkan pelepasan hidroksi radikal bebas yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel termasuk kelenjar tiroid. Semua mekanisme tersebut dapat menyebabkan disfungsi kelenjar tiroid sehingga terjadi kondisi hormon tiroid terganggu. Oleh karena itu **penting** dilakukan penelitian ini untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar ferritin pada pasien thalasemia yang dapat menyebabkan terjadinya gangguan hormon tiroid.

Penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui bagaimana hubungan kadar ferritin dalam darah pada anak dengan thalasemia terhadap kadar hormon tiroid, sehingga ini merupakan penelitian yang dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pencegahan dan penatalaksanaan dini terjadinya gangguan hormon tiroid pada anak thalasemia beta. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian ini membahas tentang hubungan kadar ferritin terhadap kadar hormon tiroid pada anak thalasemia bersifat sebagai faktor prediksi hipotiroid terganggu, ini **belum pernah** diteliti sebelumnya di Sulawesi Selatan. Atas dasar

inilah maka penelitian ini dilakukan.

I.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah ada hubungan kadar ferritin dengan kadar hormon tiroid sebagai penyebab terganggunya hormon tiroid pada anak penderita thalassemia?

I.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan Umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar ferritin dengan kadar hormon tiroid pada anak penderita thalassemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar hormon tiroid (FT4-TSHs) pada anak penderita thalassemia.
2. Mengukur kadar ferritin pada anak penderita thalassemia.
3. Menentukan hormon tiroid normal dan hormon tiroid terganggu pada anak penderita thalassemia.
4. Membandingkan kadar FT4-TSHs dengan kadar ferritin pada anak penderita thalassemia.
5. Membandingkan kondisi hormon tiroid normal dan terganggu dengan kadar ferritin pada anak penderita thalassemia.
6. Menentukan *cut off point* kadar ferritin dengan kadar hormon tiroid (FT4-TSHs) pada anak penderita thalassemia.
7. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan *area under curve* (AUC) *cut-off point* kadar hormon tiroid FT4 dan TSHs pada anak penderita thalassemia.

I.4 Hipotesis

Angka kejadian hormon tiroid terganggu lebih tinggi pada anak yang memiliki kadar ferritin yang tinggi.

I.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberi manfaat sebagai berikut :

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
 - a. Meningkatkan pengetahuan kita tentang hubungan antara hormon tiroid dengan ferritin pada anak penderita thalassemia.
 - b. Memberikan informasi baru tentang kadar hormon tiroid dan ferritin pada anak penderita thalassemia.
 - c. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang patomekanisme dan patobiologik tentang hubungan hormon tiroid FT4 dan TSHs dengan kadar ferritin pada anak penderita thalasemia.
2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis
 - a. Mengurangi angka kesakitan dan kematian yang berkaitan dengan hormon tiroid terganggu pada anak.
 - b. Memberikan informasi dasar tentang keadaan kadar hormon tiroid dan ferritin pada anak thalasemia yang dapat digunakan sebagai sasaran pengobatan di masa depan sekaligus mampu mencegah berbagai efek yang diakibatkan oleh masalah tersebut.
 - c. Kadar hormon tiroid menjadi marker penting dalam pemantauan tatalaksana thalasemia yang rutin transfusi darah berulang guna mencegah komplikasi pada anak penderita thalasemia.
3. Data Penelitian selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian-penelitian selanjutnya di bidang endokrinologi khususnya yang berhubungan dengan hormon tiroid terganggu pada anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

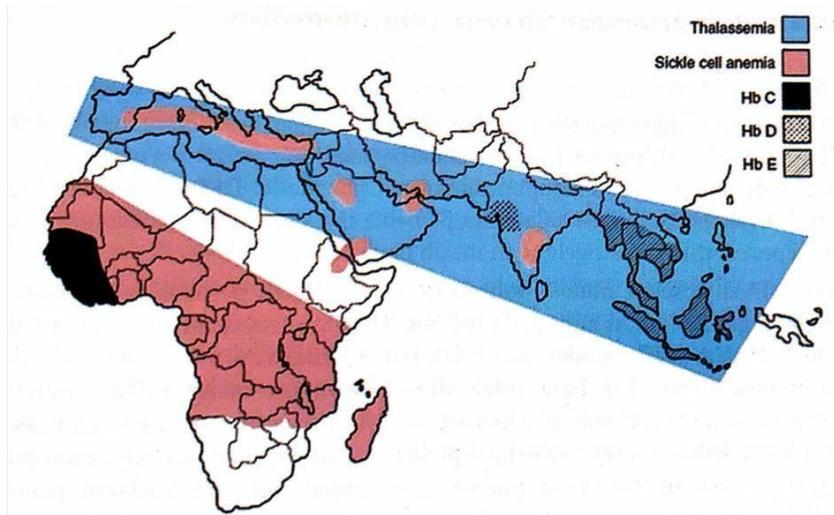
II.1 Thalasemia

II.1.1 Definisi

Kata thalassemia berasal dari bahasa Yunani dan secara kasar berarti "laut" (Mediterrania) dalam darah. Istilah ini awalnya digunakan untuk anemia yang sering dialami oleh orang-orang di Italia, Yunani, dan pulau-pulau terdekat. Saat ini, istilah thalassemia digunakan untuk merujuk pada kelainan bawaan dalam biosintesis rantai globin. Setiap penyakit diberi nama untuk rantai globin yang sintesisnya terpengaruh. Jika rantai globin alfa hilang atau berkurang disebut thalassemia alfa, pada pasien thalassemia beta disebut rantai globin beta, pada pasien thalassemia delta disebut globin delta dan rantai globin beta, dan seterusnya. Dalam beberapa kasus, juga berguna untuk mensubklasifikasikan thalassemia menurut apakah sintesis rantai globin yang terkena sama sekali tidak ada (misalnya, thalassemia β^0) atau hanya berkurang sebagian (misalnya, thalassemia β^+). (Hoffman R, 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 emenanjung Arab, Turki, Iran, India, Asia tenggara, terutama Thailand, Kamboja, dan Cina Selatan. (Hoffman R, 2018)



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

II.1.3 Patofisiologi

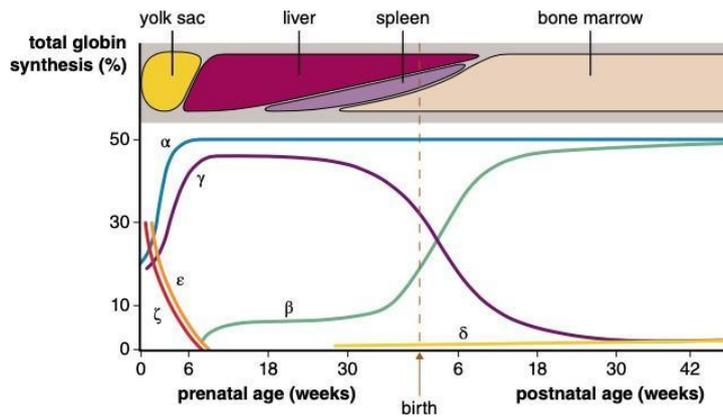
Gangguan utama pada thalasemia adalah berkurangnya atau tidak adanya **produksi** satu atau lebih rantai globin. Gejala klinis terjadi ketika lesi ini mempengaruhi rantai α - atau β -globin yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin matur (HbA), yang memiliki struktur normal $\alpha_2\beta_2$. Cacat dalam produksi gamma-, epsilon-, atau delta-globin dapat menyebabkan kematian intrauterin. Konsekuensi dari berkurangnya produksi rantai globin adalah berkurangnya produksi tetramer Hb fungsional. Dengan demikian, hipopigmentasi dan mikrositosis merupakan gambaran dari hampir semua pasien thalassemia. Fenomena ini mungkin hampir tidak terdeteksi pada thalassemia minor. (Hoffman R, 2018)

Konsekuensi kedua dari gangguan biosintesis globin adalah sintesis yang tidak seimbang dari masing-masing subunit α dan β . Tetramer Hb sangat larut dan memiliki sifat pembawa oksigen reversible untuk transportasi dan pengiriman oksigen dalam kondisi fisiologis. Rantai α -, β -, dan γ -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 α -globin akibat produksi berlebih terus-menerus, sedangkan pada α -thalassemia, rantai β -globin

yang berlebihan membentuk HbH. Kelarutan abnormal atau sifat pembawa oksigen dari rantai ini menyebabkan berbagai gangguan fisiologis. Pada thalasemia yang berat, akumulasi rantai globin yang tidak berpasangan lebih mendominasi patofisiologi thalasemia 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 thalasemia 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 R, 2018)

Hb yang beredar beredar pada saat kelahiran adalah hemoglobin janin (Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)). Meskipun peralihan dari biosintesis γ - ke β -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. (Hoffman R, 2018)

Konsekuensi patofisiologis dari hal ini adalah hemoglobinopati rantai α cenderung bergejala di dalam kandungan dan saat lahir, sedangkan individu dengan kelainan rantai β tidak menunjukkan gejala sampai usia 6 bulan. Perbedaan-perbedaan dalam timbulnya ekspresi fenotipik ini muncul karena rantai α diperlukan untuk membentuk HbF dan HbA, tetapi rantai β hanya diperlukan untuk HbA. (Hoffman R, 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 A, 2019)

II.1.4 Klasifikasi

Terdapat 3 tingkatan klasifikasi thalasemia. Secara klinis bisa dibagi menjadi: (Windiastuti E, 2018)

1. Thalasemia mayor (sangat bergantung pada transfusi)
2. Thalasemia minor/ karier (tanpa gejala)
3. Thalasemia intermedia

Thalasemia juga bisa diklasifikasikan secara genetik menjadi thalasemia- α , - β , - β /HbE atau - $\delta\beta$, sesuai dengan rantai globin yang berkurang produksinya. Pada beberapa thalasemia yang sama sekali tidak terbentuk rantai globin disebut thalasemia - $\alpha\alpha$ atau β_0 , bila produksinya rendah disebut thalasemia- α^+ atau β^+ . Sedangkan thalasemia - $\delta\beta$ bisa dibedakan menjadi $(\delta\beta)_0$, dan $(\delta\beta)^+$ dimana terjadi gangguan pada rantai - δ dan - β). (Windiastuti E, 2018)

Thalasemia timbul pada populasi dimana terdapat variasi Hb struktural, seringkali diturunkan gen thalasemia dari satu orang tua dan gen varian hemoglobin dari orang tua lainnya. Lebih jauh lagi, mungkin pula didapatkan thalasemia α dan β bersamaan. Interaksi dari beberapa gen ini menghasilkan gambaran klinis yang bervariasi mulai dari kematian dalam rahim sampai gejala klinis yang sangat ringan. Thalasemia diturunkan berdasarkan hukum Mendel,

resesif atau ko-dominan. Heterozigot biasanya tanpa gejala sedangkan homozigot atau gabungan heterozigot gejalanya lebih berat dari thalasemia α atau β . (Windiastuti E, 2018)

II.2 Thalasemia beta

Thalasemia beta mayor, juga dikenal sebagai Cooley anemia atau thalasemia beta homozigot, adalah gangguan klinis berat yang dihasilkan dari pewarisan dua alel thalasemia 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 α - globin bebas menyebabkan pengendapan agregat dari rantai-rantai ini sehingga merusak eritrosit dan sel-sel prekursorinya dalam sumsum tulang. Anemia pada thalasemia mayor sangat berat sehingga transfuse darah jangka panjang biasanya diperlukan untuk bertahan hidup. (Hoffman R, 2018)

Kata thalasemia β -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 thalasemia beta, satu ringan dan satu berat, warisan dua mutasi ringan, atau kadang-kadang, pewarisan kombinasi kompleks, seperti defek thalasemia β tunggal dan kelebihan gen α -globin normal, atau dua mutasi thalasemia β yang diturunkan bersamaan dengan heterozigot thalasemia α (dikenal sebagai thalasemia $\alpha\beta$). (Hoffman R, 2018)

Thalasemia minor, juga dikenal sebagai thalasemia β -trait atau thalasemia- β heterozigot, disebabkan oleh adanya mutasi tunggal thalasemia β dan gen β -globin normal di sisi lain kromosom. Hal ini ditandai dengan mikrositosis berat dengan hipokromia tetapi anemia ringan atau minimal. Secara umum, thalasemia minor tidak memiliki gejala. (Hoffman R, 2018)

II.2.1 Patofisiologi

Ciri biokimia β -thalassemia adalah berkurangnya biosintesis subunit β -globin dari Hb A ($\alpha_2\beta_2$). Pada thalassemia β heterozigot, sintesis β -globin berkurang lebih dari setengah dari normal, (rasio sintesis mRNA rantai β ke α

(rasio β/α) berkisar antara 0,5 hingga 0,7 (normal = 1,0). Rasio ini memiliki korelasi langsung dengan keparahan klinis pada pasien dengan thalassemia β^0 . Pada thalassemia β^0 homozigot, yang menyumbang sepertiga dari semua pasien thalassemia, tidak ada sintesis β -globin. Pada thalassemia β^+ homozigot, sintesis β -globin berkurang 5 % sampai 30% dari heterozigot β -thalassemia+/ β^0 normal, terhitung sekitar dua pertiga kasus thalassemia. (Hoffman R, 2018)

Protein penstabil α -hemoglobin adalah protein mirip *chaperone* (pendamping) yang membantu mengikat rantai α -globin bebas. Kadar yang tinggi dari protein penstabil α -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 γ diaktifkan kembali sehingga Hb pasien mengandung proporsi Hb F yang tinggi. Namun, rantai γ ini secara kuantitatif tidak cukup untuk menggantikan produksi rantai β . (Hoffman R, 2018)

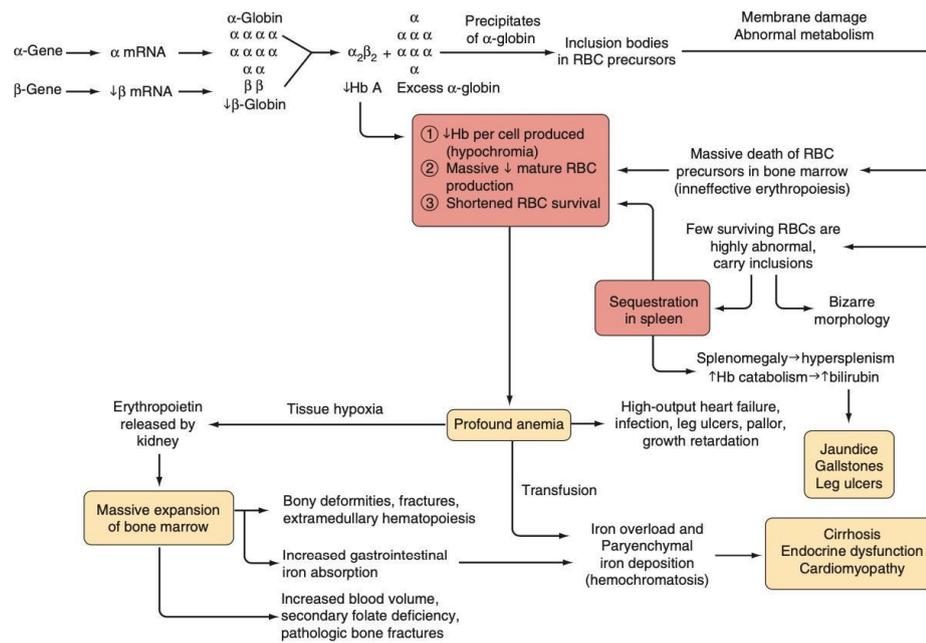
Individu yang mewarisi dua alel thalassemia β mengalami lebih banyak defisit produksi rantai β yang menyebabkan sedikit atau tidak adanya HbA yang diproduksi, dan terjadi ketidakseimbangan produksi α - dan β -globin. α -globin bebas terakumulasi, dan agregat rantai α yang tidak berpasangan mengendap 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 R, 2018)

Sintesis β -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. (Hoffman R, 2018)

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 eritropoesis 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 α -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 R, 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 eritropoesis 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 regular memperpanjang kelangsungan hidup dan meningkatkan kualitas hidup. (Hoffman R, 2018)



Gambar 3 Patofisiologi Thallasemia (Hoffman R, 2018)

II.2.2 Gejala Klinis

Bayi dengan thalasemia beta mayor dilahirkan tanpa anemia signifikan dikarenakan masih terdapat HbF prenatal. Manifestasi klinis biasanya muncul selama 6 bulan kedua kehidupan sebagai konsekuensi dari sintesis β -globin yang terganggu pada produksi Hb. Diagnosis hamper selalu terlihat pada usia 2 tahun. (Hoffman R, 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 eritropoesis 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 K, 2016)



Gambar 4 Gambaran khas anemia Cooley (Kaushansky K, 2016)

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 tangan. Kerusakan tulang secara menyeluruh dapat terjadi. Hati dan limpa membesar, dan pigmen kulit meningkat. (Kaushansky K, 2016)

Perjalanan klinis sering ditandai dengan anemia berat dengan komplikasi. Anak dengan thalasemia 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 K, 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 K, 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 thalasemia 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 eritropoesis 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 R, 2018)

II.2.3 Laboratorium

Pasien thalasemia beta memiliki anemia mikrositik hipokromik, umumnya terkait dengan kadar HbA2 (3,5-8%), HbA2 dan HbF (5-20%) yang tinggi. Eritrositosis ($RBC > 5 \times 10^{12}/L$), mikrositosis, RDW normal adalah umum untuk pembawa thalasemia beta, tetapi juga anemia defisiensi besi, sifat thalasemia alfa, dan anemia penyakit kronis harus dipertimbangkan untuk

diagnosis banding. Pada pasien thalassemia beta dapat memperlihatkan parameter hematologi normal dan kadar Hb A2 normal dengan beberapa mutase. (Aksu T, 2021)

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 R, 2018)

Profil Hb menunjukkan HbF yang dominan. Pada pasien dengan thalassemia β^0 homozigot, tidak ada HbA yang ditemukan sepanjang hidup. HbA mungkin tidak terdeteksi pada bayi baru lahir dengan thalassemia β^+ 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 R, 2018)

II.2.4 Terapi

Pada pasien thalassemia transfusi yang sangat teratur akan sangat berguna untuk mengoreksi anemia serta menekan eritropoesis dalam tubuh. Dalam klinisnya tujuan utama agar dapat meningkatkan hemoglobin yang sebelumnya dibawah 10 menjadi meningkat pasca-transfusi menjadi 13 sampai 14 d/dl untuk mencegah gangguan pertumbuhan, kerusakan organ dan kelainan bentuk tulang. Berat badan, target peningkatan kadar hemoglobin dan hematokrit darah perlu dipertimbangkan dalam pemberian transfusi darah kepada pasien thalassemia. Untuk mencegah peningkatan volume darah yang cepat, jumlah sel darah merah yang ditransfusi tidak boleh melebihi 15 sampai 20 ml/kg/hari dan dalam

pemberiannya harus secara infus dengan kecepatan maksimum 5 ml/kg/jam. (Nitu Nigam, 2017)

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

Terapi transfusi untuk thalasemia 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 R, 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 thalasemia 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 thalasemia 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 thalasemia

memiliki sedikit atau tidak ada manifestasi klinis meskipun kadar Hb persisten 7-8 g / dL, dan manfaat terapi transfuse mungkin kecil. Penentuan genotipe dapat memberikan petunjuk untuk membedakan pasien dengan cacat yang lebih berat dalam produksi β - globin dari mereka yang memiliki cacat lebih ringan. Akan tetapi, tumpang tindih antara genotipe dan fenotipe pada thalasemia masih memerlukan penilaian klinis. (Hoffman R, 2018)

Setiap unit kantong sel darah merah mengandung sekitar 200–250 mg zat besi. Berdasarkan kebutuhan darah pada pasien dengan thalasemia mayor, tingkat akumulasi zat besi transfusional adalah sekitar 0,3-0,6 mg / kgbb / hari. Eritropoesis inefektif masif yang terkait dengan thalasemia intermedia dan thalasemia 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 R, 2018)

II.2.5 Prognosis

Prognosis untuk pasien dengan bentuk thalasemia 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, dimana 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 R, 2018)

II.3 Thalasemia Beta HbE

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

HbE (β_{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 K, 2016)

II.3.1 Etiologi dan Pathogenesis

Mutasi GAG \rightarrow AAG dalam kodon 26 dari gen β -globin tidak hanya mengarah pada mutasi *missense* (Glu \rightarrow 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 thalasemia β^+ . Ini tercermin dalam fakta bahwa heterozigot untuk HbE memiliki 25-30% varian. Penurunan bersamaan antara HbE dengan sejumlah mutan globin lain (thalasemia α , thalasemia 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 thalasemia β -HbE. HbE juga telah dilaporkan dalam kombinasi dengan HbS (penyakit HbSE). (Kaushansky K, 2016)

II.3.2 Gejala klinis

Anak 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. Thalasemia β -HbE adalah kelompok gangguan yang bervariasi dari fenotip thalasemia intermedia sampai thalasemia mayor yang dependen transfusi. Heterogenitas ini dihasilkan dari jenis mutasi β -thalasemia yang terjadi bersamaan. Pasien dengan heterozigot HbE dan salah satu mutasi thalasemia β^+ ringan (seperti mutasi promotor ringan, -28A \rightarrow G) memiliki anemia ringan hingga sedang, sedangkan pasien dengan heterozigositas HbE dan Mutasi thalasemia β^+ 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 thalasemia β^0 -HbE; pasien-pasien ini tidak menghasilkan HbA dan hanya memiliki HbE dan jumlah HbF yang bervariasi. (Kaushansky K, 2016)

Faktor-faktor yang diketahui mempengaruhi fenotipe termasuk kemampuan untuk menghasilkan HbF dan adanya thalasemia α . Individu yang memiliki kecenderungan untuk mensintesis sejumlah besar HbF (seperti mereka yang memiliki mutasi Xmn I C \rightarrow T dalam promotor $G\gamma$ -globin) mampu memperbaiki ketidakseimbangan rantai globin dan dengan demikian memiliki

fenotipe yang lebih ringan. Pasien dengan thalasemia β^0 -HbE yang berat memiliki gambaran klinis yang sangat mirip dengan thalasemia- β 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 K, 2016)

II.3.3 Laboratorium

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 HbA2 menunjukkan peningkatan kadar HbA2. Pasien dengan bentuk thalasemia β^+ HbE ringan memiliki kadar Hb dalam kisaran 9,0 hingga 9,5 g/dL, sedangkan pasien dengan thalasemia β^+ HbE berat mengalami anemia lebih berat (Hb 6,5 hingga 8,0 g / dL). Individu dengan thalasemia β^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 K, 2016)

II.3.4 Terapi

HbE homozygotes tidak memerlukan terapi apa pun. Pasien dengan thalasemia β^0 -HbE yang berat mirip dengan thalasemia 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 thalasemia intermedia mungkin memerlukan transfusi sporadis. Hydroxyurea dapat meningkatkan kadar HbF dan mengurangi erythropoiesis yang tidak efektif pada thalasemia β -HbE. (Kaushansky K, 2016)

II.3.5 Prognosis

Prognosisnya tergantung pada fenotip klinis. Pasien dengan fenotip yang lebih ringan cenderung baik. Pasien thalasemia β -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 K, 2016).

II.4 Tiroid

Tiroid adalah kelenjar endokrin berbentuk kupu-kupu yang biasanya terletak di bagian depan bawah leher di bawah laring (kotak suara). Fungsi tiroid adalah membuat hormon tiroid, yang disekresikan ke dalam darah dan kemudian dibawa ke setiap jaringan di tubuh. Hormon tiroid membantu tubuh menggunakan energi, tetap hangat dan menjaga otak, jantung, otot, dan organ lain bekerja sebagaimana mestinya. Hormon utama yang dibuat oleh tiroid adalah tiroksin, disebut juga T4 karena mengandung empat molekul yodium. Sejumlah kecil hormon tiroid lain yang lebih kuat yang mengandung tiga molekul yodium, triiodothyronine (T3) juga dibuat oleh kelenjar tiroid. Namun, sebagian besar T3 di dalam darah dibuat dari T4 di jaringan tubuh lain. Hormon tiroid mengontrol kerja setiap jaringan di tubuh menggunakan energi. Hormon ini penting untuk membantu setiap sel dalam jaringan dan organ tubuh bekerja dengan benar. Misalnya, hormon tiroid mengontrol suhu tubuh, detak jantung, tekanan darah, dan kecepatan perubahan makanan menjadi energi (metabolisme). (American Tiroid Association, 2019; Australian Pediatric Endocrine Group, 2016)

Jika kelenjar tiroid tidak menghasilkan cukup hormon tiroid (hipotiroidisme), setiap bagian tubuh melambat: pertumbuhan anak menjadi lambat dengan kecenderungan bertambahnya berat badan, merasa kedinginan dan lesu, dengan kulit dan rambut kering, detak jantung rendah dan sembelit. Sebaliknya, jika hormon tiroid terlalu banyak (hipertiroidisme), setiap fungsi

tubuh mempercepat pertumbuhan yang cepat, penurunan berat badan meski nafsu makan baik, detak jantung cepat, berkeringat, dan gemetar. (American Tiroid Association, 2019; Australian Pediatric Endocrine Group, 2016)

Masalah di dalam kelenjar tiroid bisa disebabkan oleh kelainannya struktur atau fungsinya. Masalah ini mungkin terjadi sebelum waktu tersebut lahir atau dapat diperoleh nanti, kapan saja dalam hidup. Kecenderungan untuk memiliki semua jenis masalah tiroid dapat diturunkan dalam keluarga, dan berisiko bagi beberapa orang jenis gangguan tiroid dapat diturunkan di salah satu sisi keluarga atau terkadang dari sisi ibu dan ayah. (American Tiroid Association, 2019; Australian Pediatric Endocrine Group, 2016)

II.5 Hormon tiroid

Hormon tiroksin dan triyodotironin disekresi oleh kelenjar tiroid, yang mempunyai efek nyata pada kecepatan metabolisme tubuh. Kekurangan atau kehilangan hormon tiroid akan menyebabkan penurunan laju metabolisme tubuh sekitar 40 persen di bawah normal dan sekresi tiroksin yang berlebihan dapat menyebabkan laju metabolisme basal meningkat 60-100 persen di atas normal. (Nur Rochmah, 2020)

Dalam proses pembentukan hormon tiroid diperlukan unsur iodium yang akan disintesis dan disimpan di dalam tiroglobulin. Tiroglobulin menjadi protein yang penting dalam sintesis hormon tiroid. Dalam tiroglobulin, yang mengandung 0,5 iodium (26 atom iodium per 660-kDa molekul), akan terdapat 5 molekul monoiodotirosin (MIT), 4,5 molekul diiodotirosin (DIT), 2,5 molekul tirosin (T4). (Nur Rochmah, 2020)

Disfungsi dari tiroid pada bayi dan anak-anak menyebabkan gangguan metabolik pada saat dewasa dan berpengaruh pada perkembangan dan pertumbuhan. Manifestasi klinis dari disfungsi tiroid bergantung pada usia dari bayi maupun anak. Hipotiroid yang tidak diterapi saat janin atau bayi baru lahir menyebabkan gangguan intelektual dan fungsi neurologis yang permanen, hal ini menggambarkan peran hormon tiroid terhadap perkembangan otak saat awal kehidupan. Selain usia 3 tahun, ketika peran hormon tiroid dalam perkembangan otak telah selesai, hipotiroid menyebabkan pertumbuhan dan maturasi tulang yang terlambat. Namun biasanya hipotiroid pada usia ini tidak menyebabkan gangguan kognitif dan intelektual yang permanen. (Nur

Rochmah, 2020)

Sekresi hormon tiroid diatur oleh aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid *Thyrotropin releasing hormon* (TRH) adalah tripeptida yang disintesis pada nukleus paraventricularis hipotalamus. Melalui akson, hormon ini diangkut ke eminensia mediana yang kemudian melalui pleksus kapilaris menuju hipofisis anterior. TRH kemudian berikatan pada reseptor TRH yang berada pada sel tiotrop yang berfungsi memproduksi *tiroid stimulating hormon* (TSH). TSH adalah glikoprotein dengan berat molekul 28 kDa yang disusun oleh subunit α dan β . Subunit α hormon ini juga menyusun hormon lain seperti *luteinizing hormon* (LH), *follicle stimulating hormon* (FSH), dan *chorionic gonadotropin*. TSH disekresi oleh hipofisis anterior ke dalam sirkulasi darah, kemudian berikatan pada reseptor TSH di kelenjar tiroid. Ikatan ini akan menstimulasi sintesis tiroglobulin dan pengikatan iodida melalui *sodium iodide importer* (NIS). Iodida berdifusi ke dalam sitosol menuju membran apikal dan oleh pendrin dibawa menuju lumen apikal. Sebelum iodida mampu bereaksi terhadap tirosin, iodida harus dioksidasi terlebih dahulu dengan katalis enzim tiroid peroksidase. (Sutadji VS, 2016)

Pada sel apikal terjadi perlekatan yodium ke tirosin di dalam molekul tiroglobulin. Perlekatan tersebut akan menghasilkan *monoiodotyrosine* (MIT) dan *diiodotyrosine* (DIT). Apabila di dalam molekul tiroglobulin terjadi penggabungan antara satu MIT dengan satu DIT maka akan terbentuk T3 sedangkan apabila terjadi penggabungan dua DIT maka akan menghasilkan T4. TSH menstimulasi mikropinositosis dengan membentuk pseudopodia mengelilingi sebagian koloid sehingga terbentuk vesikel pinositik. Lisosom kemudian bergabung dengan vesikel vesikel tersebut dan mencerna molekul tiroglobulin. T4 dan T3 yang terbebas kemudian disekresikan ke dalam darah dengan berdifusi melewati bagian basal sel-sel tiroid. MIT dan DIT yang terlepas akan mengalami deiodinasi dan yodium yang bebas didaur ulang untuk membentuk hormon baru. (Sutadji VS, 2016)

Sekitar 80 μg (103 nmol) T4, 4 μg (7 nmol) T3, dan 2 μg (3,5 nmol) RT3. Disekresi oleh kelenjar tiroid setiap harinya. MIT dan DIT tidak disekresikan. Sel-sel tiroid mereabsorpsi koloid dengan proses endositosis (fagositosis), sehingga pada sel yang aktif terlihat lakuna-lakuna reabsorpsi pada batas

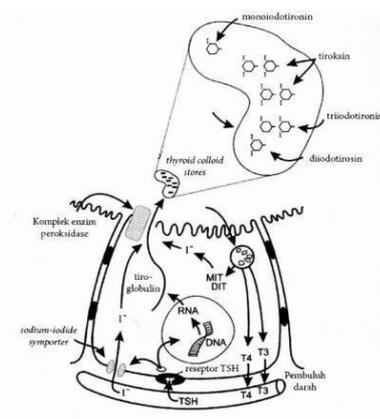
pinggir koloid. Di dalam sel, globule koloid menyatu dengan lisosom. Ikatan peptide antara gugus yang teriodinasi dan tiroglobulin diputus oleh protease dalam lisosom, dan T₄, T₃, DIT, dan MIT dibebaskan ke sitoplasma. (Sutadji VS, 2016)

Tirosine yang diiodinasi (DIT dan MIT) di-deiodinasi oleh enzim deiodinase iodotirosin dan iodin yang dibebaskan digunakan kembali untuk sintesis hormon. T₄ dan T₃ tidak mengalami deiodinasi, dan dilepas ke peredaran darah. Kadang-kadang terdapat kelainan kongenital tidak adanya enzim deiodinase iodotirosin. Pada pasien ini DIT dan MIT terdapat dalam kemih dan terdapat gejala defisiensi iodium. (Sutadji VS, 2016)

Kelenjar tiroid adalah satu-satunya kelenjar dalam tubuh yang memiliki sel-sel dengan kemampuan menyerap yodium. Penyerapan yodium yang berasal dari makanan dibutuhkan untuk pembentukan hormon tiroid, disamping itu juga diperlukan suatu molekul glikoprotein besar yang dihasilkan oleh retikulum endoplasma dan badan golgi yang terdapat pada sel-sel folikel tiroid, disebut tiroglobulin. Selain itu, hormon tiroid terbentuk dari kombinasi yodium dengan asam amino tirosin untuk membuat T₃ dan T₄. Iodin mempunyai peranan dalam proses sintesis hormon tiroid. Menurut *recommended dietary allowance (RDA)*, kebutuhan iodin lebih besar dari 30 ug/kg/24 jam untuk bayi, 70-120 ug/kg/24 jam untuk anak dan 150 ug/kg/24 jam untuk remaja dan dewasa. Apapun bentuk kimia dari iodin dalam makanan, iodin akan mencapai kelenjar tiroid sebagai iodida. Jaringan tiroid mempunyai aviditas terhadap iodin dan mampu menangkap serta membawanya ke dalam folikel untuk mensintesis hormon tiroid. Sebelum ditangkap oleh iodida, iodin bereaksi dengan tirosin, dan terjadi proses oksidasi. Reaksi oksidasi ini dikatalisasi oleh tiroid peroksidase. (Paul van Trotsenburg, 2021)

Hormon tiroid meningkatkan konsumsi oksigen, menstimulasi sintesis protein, mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi serta mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak serta vitamin. Hormon tiroid bebas masuk dalam sel, dimana T₄ diubah menjadi T₃ oleh proses deiodinasi. T₃ intraseluler kemudian masuk ke dalam nukleus, dimana T₃ dibawa oleh reseptor hormon tiroid. Reseptor hormon tiroid termasuk reseptor hormon steroid meliputi glukokortikoid, esterogen, progesteron, vitamin D dan retinoid. Empat *isoform*

yang berbeda dari reseptor hormon tiroid (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) diekspresikan dalam jaringan berbeda. Kurang lebih 70% T4 dalam sirkulasi dibawa oleh *tiroksin binding globulin* (TBG). Hanya 0,03% T4 dalam serum tidak terikat dan berbentuk T4 bebas. Kurang lebih 50% T3 dalam sirkulasi dibawa oleh TBG dan 50% dibawa oleh albumin, 0,30% T3 tidak terikat atau T3 bebas. Konsentrasi TBG berubah dalam berbagai kondisi klinis, sehingga perlu diperhatikan ketika menginterpretasi kadar T4 dan T3. Proses sintesis T4 dan T3 oleh kelenjar tiroid meliputi 6 proses penting yaitu (1) Transport aktif dari iodin (*trapping of iodide*) (2) Oksidasi dari iodida dan iodinasi (3) *Coupling* dari molekul iodotirosin dalam tiroglobulin untuk membentuk T3 dan T4 (4) Proteolisis dari tiroglobulin, dengan melepas iodotironin bebas dan iodotirosin (5) Deiodinasi dari iodotirosin dalam sei tiroid (6) Intratiroid deiodinase. (Rivkees SA, 2014)



Gambar 5. Fisiologi Hormon Tiroid

II.5.1 Tiroid Stimulating Hormon (TSHs)

TSHs merupakan faktor primer yang mengendalikan pertumbuhan sel tiroid dan sintesis serta sekresi hormon tiroid. TSHs menstimulasi penyerapan iodida dari aliran darah dan menstimulasi sintesis tiroglobulin. Selain itu TSHs juga menstimulasi sintesis *sodium iodine symporter* (NIS) yang berfungsi untuk mengiodisasi tiroglobulin membentuk hormon tiroid. Residu tirosin di tiroglobulin pada membran apikal akan mengalami iodinasi yang dikatalis oleh TPO dan H₂O₂ selanjutnya dua pasangan iodotirosin akan bergabung membentuk T4 dan T3. Selain itu TSHs juga menstimulasi penyerapan folikel tiroglobulin dan sekresi hormon tiroid pada darah. Tiroglobulin yang teriodisasi

akan diserap kembali ke sel folikel melewati membran apical dan akan terdegradasi membentuk T3/T4 pada lisosom, kemudian T3/T4 ini akan disekresikan pada membrane basal. (Tunjung E, 2018)

Sekresi TSHs dirangsang oleh kadar T3 dan T4 yang rendah dan oleh hormon TRH (*Tiroid Releasing Hormon*) hipotalamus dan dihambat oleh kenaikan kadar T3 dan T4. Jika salah satu komponen dalam segitiga hipotalamus-hipofisis-tiroid rusak akan mengakibatkan produksi T3 dan T4 berkurang (hipotiroidisme) atau berlebihan (hipertiroidisme). (Tunjung E, 2018)

II.5.2 Tetraiodothyronine (FT4)

Hormon utama yang diproduksi oleh kelenjar tiroid adalah tiroksin atau tetraiodothyronine (T4) dan triiodothyronine (T3). Hormon tiroid bersifat lipofilik dan bersirkulasi terikat pada protein transpor. Hanya sebagian kecil (~0,2%) dari hormon tiroid (T4 bebas) yang tidak terikat dan aktif. Protein transporter termasuk thyroxine-binding globulin (TBG), transthyretin, dan albumin. TBG mengangkut sebagian besar (dua pertiga) T4, dan transthyretin mengangkut tiroksin dan retinol. Ketika mencapai situs targetnya, T3 dan T4 dapat berdisosiasi dari protein pengikatnya untuk memasuki sel baik melalui difusi atau transportasi yang dimediasi oleh karier. Reseptor untuk ikatan T3 sudah terikat pada DNA di inti sebelum ikatan ligan. T3 atau T4 kemudian mengikat reseptor alfa atau beta nuklear di jaringan masing-masing dan menyebabkan aktivasi faktor transkripsi yang mengarah ke aktivasi gen tertentu dan respons khusus sel. Hormon tiroid terdegradasi di hati melalui sulfasi dan glukuronidasi dan diekskresikan di empedu. (Shahid MA, 2021)

Reseptor tiroid adalah faktor transkripsi yang dapat mengikat T3 dan T4. Namun, mereka memiliki afinitas yang jauh lebih tinggi untuk T3. Akibatnya, T4 relatif tidak aktif. FT4 (*Free thyroxine*) *Free thyroxine* merupakan kadar tiroksin yang bebas dalam plasma dan merupakan bentuk aktif dari tiroksin. (Shahid MA, 2021)

II.6 Hipotiroid

II.6.1 Definisi

Kelainan pada kelenjar tiroid akan menyebabkan produksi hormon tiroid mengalami abnormalitas, yaitu ketika produksi hormon tiroid berkurang maka akan menyebabkan kondisi yang disebut hipotiroid. Hipotiroid merupakan suatu sindrom klinis akibat produksi dan sekresi hormon tiroid dan akan menimbulkan penurunan laju metabolisme tubuh dan penurunan glikosaminoglikan. Sedangkan dalam sumber lain dibutuhkan oleh tubuh untuk keperluan metabolismenya yang dapat terjadi akibat adanya kekurangan produksi tiroid atau terdapat defek pada reseptornya. (Chaker L, 2017)

II.6.2 Etiologi

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan sebagai primer (karena defisiensi hormon tiroid), sekunder (karena defisiensi TSHs), tersier (karena defisiensi hormon pelepas tiotropin), dan perifer (ekstra-tiroid;). Hipotiroidisme sentral (termasuk hipotiroidisme sekunder dan tersier) dan hipotiroidisme perifer jarang terjadi dan terjadi kurang dari 1% kasus. (Chaker L, 2017)

Yodium adalah komponen penting dari hormon tiroid. Kekurangan yodium dapat menyebabkan gondok, nodul tiroid, dan hipotiroidisme. Konsekuensi paling parah dari kekurangan yodium adalah kretinisme (yaitu, perkembangan mental dan fisik yang terbatas dalam rahim dan selama masa kanak-kanak. (Paul van Trotsenburg, 2021; Chaker L, 2017)

Di daerah yang cukup yodium, penyebab paling umum dari hipotiroidisme adalah tiroiditis autoimun kronis (juga dikenal sebagai penyakit Hashimoto). Konsentrasi tinggi antibodi anti-tiroid (terutama antibodi peroksidase tiroid dan antibodi anti-tiroglobulin) terdapat pada kebanyakan pasien dengan tiroiditis autoimun. Konsentrasi antibodi tiroid peroksidase yang meningkat juga terdeteksi pada sekitar 11% populasi umum. (Paul van Trotsenburg, 2021; Chaker L, 2017)

Hipotiroidisme sentral jarang terjadi dan mempengaruhi kedua jenis kelamin secara setara. Ini lebih sering dikaitkan dengan hipofisis daripada gangguan hipotalamus tetapi sering melibatkan keduanya. Secara biokimia, hipotiroidisme sentral didefinisikan oleh konsentrasi TSH rendah dan

konsentrasi tiroksin bebas rendah yang tidak proporsional. Kadang Kadang, konsentrasi TSH sedikit meningkat, mungkin karena penurunan bioaktivitas. Lebih dari separuh kasus hipotiroidisme sentral disebabkan oleh adenoma hipofisis. Penyebab lain dari hipotiroidisme sentral termasuk disfungsi hipofisis atau hipotalamus karena trauma kepala, pituitari *apoplexy*, sindrom Sheehan, pembedahan, radioterapi, genetik, dan penyakit infiltratif. Beberapa obat diketahui mempengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. (Chaker L, 2017)

Hipotiroidisme perifer disebabkan oleh ekspresi enzim deiodinase 3 yang menyimpang (yang menonaktifkan hormon tiroid) di jaringan tumor. Meskipun sangat jarang, ekspresi berlebihan seperti itu dapat menyebabkan hipotiroidisme yang parah. Peningkatan konsentrasi deiodinase 3 pertama kali dijelaskan pada bayi baru lahir dengan hemangiomas hati infantil, tetapi juga dapat terjadi pada pasien dengan tumor vaskular dan fibrotik serta tumor stroma gastrointestinal. Pasien dengan sindrom genetik langka yang menyebabkan penurunan sensitivitas terhadap hormon tiroid biasanya memiliki konsentrasi TSH normal, tetapi juga dapat muncul dengan hipotiroidisme spesifik jaringan. (Chaker L, 2017)

II.6.3.1 Klasifikasi hipotiroid

II.6.3.1.1 Hipotiroid Kongenital

Hipotiroidisme kongenital adalah suatu keadaan dimana produksi hormon tiroid tidak adekuat yang dapat terjadi sejak bayi lahir. Ada dua jenis hipotiroidisme kongenital yaitu hipotiroidisme kongenital menetap dan hipotiroidisme kongenital transien. (Rastogi MV, 2010)

II.6.3.1.2 Hipotiroidisme kongenital menetap

Hipotiroidisme kongenital menetap dapat disebabkan oleh disgenesis dari kelenjar tiroid baik berupa agenesis maupun hypoplasia kelenjar tiroid. Hal tersebut dapat diakibatkan karena terjadinya mutasi genetik pada subunit β TSH, reseptor TSH, subunit $G\alpha$, dan PAX8. Defek pada keempat gen tersebut akan menyebabkan hypoplasia tiroid. Penyebab lain dari hipotiroidisme kongenital adalah kelainan pada sintesis hormon tiroid. Hal ini disebabkan karena mutasi dari gen NIS, TPO, dan Tg. Mutasi dari gen-gen tersebut akan

menyebabkan kelainan pada transpor dan organifikasi iodium. (Rastogi MV, 2010)

Hipotiroidisme kongenital juga dapat disebabkan karena kelainan pada hipotalamus atau hipofisis anterior sehingga menyebabkan berkurangnya produksi TSH. Kelainan fungsi hipofisis ini dapat terjadi karena mutasi dari gen HESX1. Resistensi terhadap TSH dan hormon tiroid juga dapat menyebabkan keadaan hipotiroidisme. Hal ini terjadi karena organ sasaran tidak merespon terhadap rangsang dari hormon tersebut. Mutasi pada gen TSHR akan menyebabkan kelenjar tiroid tidak mampu merespon rangsang TSH untuk memproduksi hormon tiroid sedangkan mutasi pada TRb akan menyebabkan organ tubuh tidak berespon terhadap hormon tiroid. (Rastogi MV, 2010)

II.6.3.1.2 Hipotiroidisme kongenital transien

Hipotiroidisme kongenital transien adalah keadaan hipotiroidisme pada bayi, tetapi dapat menjadi normal dalam beberapa minggu baik dengan pengobatan maupun tidak. Hipotiroid jenis ini banyak ditemukan pada bayi prematur, selain itu juga ditemukan pada keadaan defisiensi yodium, yodium yang berlebihan serta pada ibu yang mengkonsumsi obat antitiroid. (Rastogi MV, 2010)

II.6.3.2 Hipotiroid didapat

Hipotiroidisme didapat adalah suatu kelainan kelenjar tiroid yang disebabkan oleh faktor nongenetik. Hipotiroidisme didapat lebih sering mengenai anak perempuan dibanding laki-laki. Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit autoimun yang dapat menyerang anak segala usia kecuali bayi. Penyakit ini memiliki faktor predisposisi keturunan, lingkungan, autoimun, dan hormonal. Penyebab lain dari hipotiroidisme didapat adalah defisiensi yodium, mengkonsumsi makan-makanan yang mengandung goiterogen seperti singkong, kedelai, kubis, dan kembang kol serta mengkonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi fungsi tiroid antara lain obat antitiroid dan obat antikonvulsan. (Chaker L, 2017)

Hipotiroidisme subklinis (SCH) didefinisikan secara biologis sebagai serum thyrotropin tiroid stimulating hormon (TSH) berada di atas batas atas yang ditentukan secara statistik rentang referensi sedangkan tiroksin bebas serum (FT4) adalah dalam rentang referensinya. Prevalensi subklinis hipotiroidisme (SH) pada populasi anak adalah <2%, peringatannya adalah terbatasnya jumlah studi yang membahas SCH pada populasi pediatrik. (Krishna G, 2012)

Hipotiroidisme subklinis (SH), juga dikenal sebagai hipertirotropinemia terisolasi atau hipotiroidisme ringan, adalah kondisi biokimia yang ditandai dengan konsentrasi TSH serum di atas batas atas rentang referensi, tetapi konsentrasi normal T4 bebas (FT4). Batas atas kisaran normal untuk TSH terletak antara 4,0–5 mU / L, tetapi terdapat perbedaan yang cukup besar pada masa kanak-kanak dalam rentang usia dan tes laboratorium. Oleh karena itu, disarankan untuk mendiagnosis SH setelah setidaknya dua pengukuran independen konsentrasi TSH. SH baru-baru ini dikategorikan sebagai grade 1 atau ringan, ketika level TSH berada di antara batas atas rentang referensi dan 9,9 mU / L, dan grade 2 atau parah, ketika TSH 10 mU / L atau lebih tinggi. (Mariacarolina, 2020)

Sebagian besar penelitian tidak memberikan bukti yang cukup untuk merekomendasikan penggantian levothyroxine (L-T4) pada semua orang dewasa dengan SH. Pedoman internasional dari *American Tiroid Association* dan *European Tiroid Association* merekomendasikan pengobatan pada tingkat TSH > 10 mU / L, sedangkan untuk pasien dengan ambang batas TSH yang lebih rendah, keputusan pengobatan harus didasarkan pada gejala dan faktor individu. (Mariacarolina, 2020)

Data mengenai prevalensi SH ringan pada anak-anak dan remaja masih sedikit. Hasil Survei *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) yang melibatkan 1.327 remaja usia 13-16 tahun menunjukkan prevalensi SH sebesar 1,7%. Studi lain yang mengevaluasi tes fungsi tiroid yang dilakukan selama penilaian rutin pada 121.052 anak berusia 0,5-16,0 tahun menunjukkan prevalensi SH ringan sebesar 2,9%. Pada anak-anak, SH seringkali merupakan kondisi ringan dan remisi dengan konsekuensi klinis jangka panjang dari peningkatan TSH masih diperdebatkan. Oleh karena itu,

pada anak-anak kebutuhan suplementasi L-T4 masih kontroversial, terutama pada SH ringan. (Mariacarolina, 2020)

II.6.4 Gejala klinis

Perkembangan sistem saraf pusat dapat dipengaruhi oleh hormon tiroid, kekurangan hormon tiroid pada janin dan bayi dapat membuat ketidakmatangan jaringan, menyebabkan hipoplasia neuron kortikal, mielinisasi tertunda, dan berkurangnya vaskularisasi. Jika terapi penggantian hormon tidak dilakukan segera setelah lahir, lesi akan menjadi ireversibel, dan perkembangan neuro psikomotor anak akan rusak. Pengenalan dini gambaran klinis pada kasus defisiensi hormon tiroid merupakan hal yang sangat penting dan dianggap sebagai keadaan darurat pediatrik dalam perawatan bayi baru lahir. Gejala klinis yang sering terlihat adalah ikterus yang berkepanjangan atau berulang, akibat keterlambatan maturasi enzim glukoronil transferase hati, letargi, konstipasi dan kesulitan minum. Beberapa bayi memperlihatkan makroglosi, suara tangis serak, distensi abdomen dengan hernia umbilikal, kulit yang dingin dan *mottled* (*cutis mammorata*) hipotonia. Manifestasi klinis ini sangat bergantung dari etiologi, usia terjadinya *in utero* beratnya penyakit, serta lamanya hipotiroid. (Jose RL, 2018)

Perkembangan dan pertumbuhan neuropsikomotor yang terlambat diamati, proporsi tubuh tidak normal, dan tungkai bawah pendek jika dibandingkan dengan batang tubuh. Ketika hipotiroidisme didapat pada tahap selanjutnya, keterbelakangan mental mungkin kurang terlihat, tetapi pertumbuhan akan terpengaruh, dan anak-anak ini akan menunjukkan keterlambatan dalam pematangan tulang atau usia tulang. Pada remaja, gambaran klinis hipotiroidisme dapat menunjukkan evolusi yang lebih lambat, dengan kelelahan, kesulitan di sekolah, obstipasi usus, kulit dan rambut kering, rambut rontok, kuku rapuh, intoleransi terhadap cuaca dingin dan penurunan nafsu makan (penting untuk ditekankan bahwa obesitas tidak karakteristik hipotiroidisme). Anak perempuan mungkin menunjukkan ketidakteraturan menstruasi, dan peningkatan periode siklus menstruasi lebih umum daripada amenore. (Setian N, 2007).



Gambar 6 Gambaran Klinis Hipotiroid

Ketika hipotiroidisme tetap tidak diobati, perubahan fisik yang lebih signifikan dapat diamati dalam jangka panjang. Kulit menjadi pucat atau kekuningan karena impregnasi karoten. Myxedema dapat terjadi karena konsentrasi mukopolisakarida yang tinggi di jaringan sel subkutan dan di jaringan lain. Gerakan dan refleks tulang-tendon lambat. Beberapa anak dengan miksedema otot yang parah menunjukkan hipertrofi otot dan aksi otot yang lambat. Myxedema dapat mempengaruhi otot jantung, kemungkinan meningkatkan volumenya dan akhirnya menyebabkan stroke. (Setian N, 2007).

Pada pasien hipotiroid subklinis menunjukkan sedikit atau tidak adanya tanda dan gejala hipotiroidisme. Gondok adalah manifestasi yang paling umum. Kelainan yang paling sering ditemukan pada populasi anak dapat meliputi: penambahan berat badan, peningkatan kadar kolesterol, gangguan kecepatan pertumbuhan, anemia, kantuk, kelemahan, dan gangguan perkembangan psikomotor dan kognitif. (Krishna G, 2012).

II.6.5 Pemeriksaan Fungsi Tiroid

Penilaian fungsi tiroid adalah pemeriksaan endokrin yang paling sering diterapkan pada anak-anak dan remaja. Gejala klinis hipotiroidisme beragam, tidak spesifik dan seringkali ringan, dan oleh karena itu nilai prediktif dari diagnosis klinis hipotiroidisme yang cermat rendah dan sebagian besar pengukuran menghasilkan nilai normal. Namun demikian, pada kebanyakan pasien dengan gangguan pertumbuhan dan obesitas, tes fungsi tiroid dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab hipotiroidisme. Selain itu, pada banyak pasien yang perkembangannya terhambat atau yang memiliki gejala

neurologis seperti hipotonia otot atau gangguan hiperaktivitas defisit perhatian, tes fungsi tiroid dilakukan untuk menyingkirkan hipotiroidisme atau resistensi hormon tiroid sebagai penyebab gejala ini. Diskriminasi nilai fungsi tiroid yang sedikit meningkat tetapi nonpatologis dari nilai-nilai yang mencerminkan keadaan penyakit adalah beban harian diagnostik tiroid di pediatri. Berbeda dengan masalah endokrin lainnya, gangguan fungsi tiroid dapat didiagnosis dengan mudah pada sebagian besar pasien hanya dengan mengukur konsentrasi basal hormone. (Ranke MB, 2011)

Tes diagnostik yang digunakan dalam penilaian fungsi tiroid dapat dibagi menjadi dua kategori dan dilakukan dengan urutan sebagai berikut: (1) tes untuk mendeteksi atau menyingkirkan gangguan fungsi tiroid, dan (2) tes untuk mengidentifikasi penyebab disfungsi tiroid atau gangguan pertumbuhan tiroid. (Ranke MB, 2011)

Untuk penilaian fungsi tiroid, digunakan konsentrasi serum tirotropin (TSH), tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). T4 dan T3 terikat oleh lebih dari 99% protein serum seperti globulin pengikat tiroksin (TBG). Karena hanya fraksi hormon bebas yang aktif secara biologis dan berikatan dengan reseptor T3, pengukuran hormon bebas menjadi penting. Tes yang membedakan total dari hormon bebas tersedia dan digunakan secara klinis. Alih-alih pengukuran langsung FT4, konsentrasi TBG dapat ditentukan dan rasio T4/TBG digunakan untuk menilai jumlah FT4. Apabila pada pemeriksaan ditemukan kadar TSH meningkat maka diperlukan pemeriksaan tambahan berupa pengukuran kadar T4 untuk mengetahui apakah terdapat hipotiroidisme terkompensasi atau subklinis. Hipotiroidisme subklinis adalah suatu keadaan yang ditandai dengan kenaikan TSH (> 4,5 mU/l) dan kadar hormon tiroid normal. Sedangkan apabila kadar TSH tinggi (>10 mU/l) diikuti dengan kadar hormon tiroid rendah, maka dapat disebut sebagai hipotiroidisme klinis. (Ranke MB, 2011)

TRH adalah tripeptida yang disekresikan oleh hipotalamus dan merangsang sekresi TSH hipofisis. Tes TRH intravena standar dilakukan dengan injeksi bolus 5-7 g/kg TRH dan pengukuran nilai TSH dasar serta 30 menit. Jika gangguan hipotalamus dicurigai, nilai 60 menit lebih lanjut diambil. Satu-satunya indikasi untuk menggunakan tes TRH pada anak-anak dan remaja mungkin untuk penyelidikan hipotalamus-aksis hipofisis-tiroid pada

hipotiroidisme sentral. Namun, sebuah studi komprehensif pada lebih dari 50 pasien dengan hipotiroidisme sentral mempertanyakan dampak tes TRH untuk proses diagnostik ini karena diskriminasi hipotiroidisme sentral hipofisis dan hipotalamus tidak signifikan. Tidak adanya respon terhadap TRH juga ditemukan pada pasien dengan hilangnya fungsi gen -TSH. Namun, dengan menggunakan tes TSH generasi ketiga, diagnosis dapat dibuat tanpa melakukan tes TRH. (Ranke MB, 2011)

Pencitraan memainkan peran penting dalam evaluasi penyakit tiroid pada pasien anak. Ultrasonografi (USG) adalah modalitas utama yang digunakan untuk skrining tiroid dan mengevaluasi hipotiroidisme kongenital. USG menyediakan informasi anatomi. Pada pasien anak-anak, USG adalah tes diagnostik lini pertama untuk mendeteksi kelainan tiroid. Aplasia didefinisikan sebagai kegagalan mendeteksi jaringan tiroid pada USG. Jika kelenjar tiroid tidak terlihat pada posisi normal, dilakukan upaya untuk menemukan tiroid ektopik dengan memeriksa jalur migrasi tiroid di sepanjang jalannya duktus tiroglosus. Kelenjar tiroid tampak normal pada pasien dengan hipoplasia. Hemiaplasia tiroid umumnya ditemukan secara kebetulan, dan fungsi tiroid pada anak dengan hemiaplasia tiroid dapat menurun selama masa pubertas ketika kebutuhan hormon tiroid lebih tinggi. Defek yang paling umum adalah defisiensi tiroid peroksidase, yang mengakibatkan kegagalan untuk mengoksidasi iodida menjadi yodium. Iodida terperangkap di kelenjar tiroid dan tidak dapat diatur. USG menunjukkan pembesaran, tiroid ortotropik sebagai akibat dari peningkatan kadar TSH, dan lobus menunjukkan tampilan cembung secara lateral. (Hong HS, 2015)

II.6.6 Diagnosis

Untuk anak-anak dengan dugaan hipotiroidisme, serum tirotropin dan sampel T4 harus diambil. Tingkat triiodothyronine (T3) jarang membantu dalam diagnosis hipotiroidisme, sehingga sampel tidak boleh diambil dari sebagian besar pasien. Kadar protein pengikat tiroid (globulin pengikat tiroksin, transthyretin, dan albumin) memengaruhi kadar T4 total, sehingga kadar T4 bebas umumnya merupakan ukuran yang lebih baik untuk status hormon tiroid. (Hanley P, 2016)

Anak-anak dengan hipotiroidisme primer memiliki tingkat tirotropin yang tinggi dan tingkat T4 yang rendah. Peningkatan kadar tirotropin dan kadar T4 yang normal menunjukkan hipotiroidisme subklinis. Persentase yang signifikan dari pasien dengan hipotiroidisme subklinis berubah menjadi status tiroid normal dengan observasi; namun, adanya kelenjar tiroid yang membesar dan / atau kadar antibodi tiroid positif, khususnya peroksidase antitiroid, dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan menjadi hipotiroidisme (kadar tirotropin di atas 10 mIU / L). (Hanley P, 2016)

Hipotiroidisme sentral muncul dengan tingkat T4 yang rendah dan tingkat tirotropin yang tidak berevolusi. Anak-anak yang dipastikan memiliki hipotiroidisme sentral harus menjalani skrining sistem saraf pusat dan kelenjar hipofisis untuk lesi massa dengan menggunakan pencitraan resonansi magnetic. (Hanley P, 2016)

II.6.7 Tatalaksana Hipotiroid

Tujuan terapi adalah untuk mencapai kadar T4 dalam batas 10-16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ dan secara sekunder mencapai kadar TSH dalam batas normal. Bila terapi sudah diberikan pada hipotiroidisme kongenital, maka kadar tiroksin (T4) dan tirotropin (TSH) harus diulang setiap bulan sampai mencapai kadar normal, kemudian setiap 3 bulan sampai tahun ke-3, setelah itu kadar T4 dan TSH diperiksa setiap 6 bulan. (Deliana, 2016)

Terapi hipotiroidisme berupa pemberian preparat hormon tiroid yaitu natrium levotiroksin dengan dosis yang dianjurkan menurut umur dan berat badan. Tablet levotiroksin adalah pengobatan pilihan, diberikan sekali sehari, 15 sampai 30 menit sebelum konsumsi makanan, hindari pemberian bersamaan dengan kalsium, zat besi, dan produk kedelai. Dosis levotiroksin didasarkan pada luas permukaan tubuh ($100 \mu\text{g} / \text{m}^2 / \text{hari}$) atau pada usia dan berat mengikuti pola umum: 4 hingga 6 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien usia 1 hingga 3 tahun, 3 hingga 5 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien usia 3 hingga 10 tahun, 2 hingga 4 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien usia 10 hingga 16 tahun, dan 1,6 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien berusia 17 tahun atau lebih. (Hanley P, 2016)

Masih menjadi perdebatan dan kontroversi dalam pemberian terapi pada anak yang menderita hipotiroid subklinis. Penatalaksanaan optimal pada anak dengan hipotiroid subklinis harus mempertimbangkan usia anak, klinis, kelainan biokimia, derajat peningkatan kadar TSH, etiologi, durasi disfungsi tiroid, dan adanya sindrom. Pada anak dengan hipotiroid subklinis ringan tanpa gejala atau tanda-tanda hipotiroidisme, penilaian rutin TSH, kadar FT4 setiap 6 bulan serta autoantibodi tiroid dan USG tiroid tahunan sangat dianjurkan. Terutama bagi anak dengan kelainan kromosom seperti *syndrome down* atau gangguan autoimun dengan peningkatan resiko berkembang menjadi hipotiroidisme yang nyata. (Hoffman R, 2018)

II.7 Feritin

Feritin adalah protein penyimpan zat besi yang ada di semua sel dan dapat diukur dalam serum, plasma, hati, darah merah sel, dan spesimen lainnya. Konsentrasi feritin yang rendah menunjukkan simpanan zat besi yang kurang, sedangkan feritin yang konsentrasi tinggi dapat menunjukkan kelebihan zat besi. Konsentrasi feritin adalah penanda yang baik untuk simpanan zat besi dan harus digunakan untuk mendiagnosis kekurangan dan kelebihan zat besi pada individu yang tampaknya sehat. Pada individu dengan infeksi atau peradangan, konsentrasi feritin di bawah 30 µg/L pada anak-anak. Feritin dapat meningkat karena kelebihan zat besi atau penyebab lain, termasuk penyakit hati, obesitas, peradangan dan keganasan. (Moshinsky M, 2020).

Tabel 1. Nilai cut-off yang direkomendasikan untuk menentukan defisiensi besi dan kelebihan besi pada individu yang tampaknya sehat dan tidak sehat menurut kelompok umur (dikutip dari Moreira AC; 2020)

Serum Ferritin ($\mu\text{g/L}$)				
Kelompok usia	Kekurangan Besi		Kelebihan Besi	
	Individu Sehat	Individu dengan infeksi atau peradangan	Individu Sehat	Individu dengan infeksi atau peradangan
Bayi (0–23 bulan)	<12	<30	-	-
Anak prasekolah (24–59 bulan)	<12	<30	-	-
Anak usia sekolah (5–12 tahun)	<15	<70	> 150 wanita > 200 laki-laki	>500d
Remaja (13–19 tahun)	<15	<70	> 150 wanita > 200 laki-laki	>500
Dewasa (20–59 tahun)	<15	<70	> 150 wanita > 200 laki-laki	>500
Orang yang lebih tua (60+ tahun)	<15	<70	> 150 wanita > 200 laki-laki	>500
Wanita hamil	<15 (trimester pertama)	-	-	-

Fungsi penyimpanan besi intraseluler dilakukan oleh feritin, yang secara struktural terdiri dari 24 sub unit rantai ringan (FTL) dan rantai berat (FTH) yang membentuk kompleks sangkar nano untuk menampung hingga 4500 atom besi. Feritin menyerap kelebihan besi intraseluler dan menyimpannya dalam bentuk redoks-inaktif untuk digunakan di masa depan dalam kondisi kekurangan atau permintaan tinggi. Tingkat feritin seluler dan sistemik tidak hanya merupakan indikator penting dari status besi tetapi juga merupakan penanda penting inflamasi, imunologi, dan gangguan keganasan. (Kotla NK; 2022)

Pada manusia, gen yang mengkode dua protein yang membuat cangkang apoferritin terletak pada kromosom yang berbeda, H pada kromosom kesebelas dan L pada kromosom kesembilan belas. Kedua subunit memiliki fungsi spesifik dan memiliki tingkat ekspresi yang berbeda di jaringan yang berbeda. Kehadiran rantai L dalam feritin meningkatkan stabilitas protein dan membantu penggabungan besi. Ekspresinya lebih tinggi di limpa dan di hati. Subunit H dari ferritin, yang akan mengoksidasi besi sehingga memungkinkan untuk disimpan di dalam cangkang. (Moreira AC; 2020)

Selain ketersediaan zat besi, faktor lain dapat mempengaruhi ekspresi feritin. Bahkan, transkripsi dari FTH dan FTL dirangsang oleh sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL) -1beta, IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF)-alpha melalui jalur faktor nuklir (NF)- κ B. Interferon gamma (IFN γ) dan lipopolisakarida (LPS) menginduksi degradasi protein pengatur besi (IRP) dengan cara yang bergantung pada oksida nitrat (NO), yang menyebabkan peningkatan sintesis feritin dalam makrofag. IL-6 juga meningkatkan sintesis FTH dan FTL di hepatosit. Secara umum, ekspresi FTH lebih sensitif terhadap rangsangan peradangan, sedangkan FTL sebagian besar merespons kadar zat besi. (Moreira AC; 2020)

Ferritin biasanya terdeteksi pada tingkat yang lebih tinggi dalam serum pasien kanker dibandingkan pada individu normal. Selain itu, biasa ditemukan adanya korelasi antara kadar feritin dalam serum yang tinggi dan hasil klinis yang buruk. Garis penelitian yang berbeda telah menunjukkan bahwa ferritin memiliki kemungkinan peran penting dalam perkembangan kanker, melalui modulasi proliferasi sel, angiogenesis dan imunosupresi. Makrofag terkait

tumor telah meningkatkan kadar feritin, yang diduga memiliki peran dalam perkembangan tumor. Ferritin juga ditemukan diekspresikan secara berlebihan dalam jaringan berbagai jenis kanker. Studi lain mengatakan besi menginduksi produksi ROS yang dapat berkontribusi pada kematian sel besi atau transformasi maligna, dan tingkat besi yang lebih tinggi dibutuhkan untuk proliferasi sel. Proses ini diatur oleh sitokin inflamasi yang pada gilirannya mengatur transkripsi hepsidin, dan akibatnya degradasi ferroportin dan penyimpanan besi dalam ferritin. Akibatnya dapat terjadi penurunan pelepasan besi terutama resistensi besi di duodenum. Hal ini dapat menyebabkan penurunan saturasi transferin hingga penurunan eritropoiesis yang akan menyebabkan anemia, disisi lain mekanisme tersebut dapat menstimulasi penyerapan besi hingga terjadi peningkatan ferritin dalam serum. (Moreira AC; 2020, Kotla NK; 2022)

Ferritin sangat penting untuk mengontrol kadar besi dalam sel, guna mengurangi potensi produksi radikal bebas. Kegagalan dalam mengontrol kadar tersebut dapat menyebabkan metabolisme besi yang menyimpang dan menyebabkan kejadian berbahaya hingga akhirnya menimbulkan beberapa penyakit. Salah satu komponen ferritin yaitu FTH adalah subunit feritin yang dominan di otak. Salah satu contoh penyakit yang secara langsung melibatkan feritin adalah neuroferritinopati atau feritinopati herediter. Penyakit dominan autosomal yang ditandai dengan degenerasi saraf disertai dengan akumulasi besi otak. Pada neuroferritinopati, subunit FTL diekspresikan secara berlebihan akibat mutasi pada kromosom 19q13, yang menyebabkan struktur feritin abnormal. Dengan demikian, zat besi tidak dapat disimpan dengan aman di dalam sel, menyebabkan tingkat zat besi yang lebih tinggi di otak, yang akan menginduksi sistem IRE/IRP untuk menghasilkan lebih banyak ferritin. Akumulasi ferritin, Bersama dengan akumulasi zat besi, akan menimbulkan tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi yang dapat merusak jaringan otak sehingga terjadi disfungsi beberapa komponen dalam otak. (Moreira AC; 2020, Kotla NK; 2022)

Peningkatan kadar feritin serum juga ditemukan pada pasien yang terinfeksi HIV, virus yang secara khusus menginfeksi sel T CD4+, melemahkan sistem kekebalan tubuh dan membuat pasien yang terinfeksi lebih rentan

terhadap infeksi lain dan/atau kanker. Kadar feritin serum secara signifikan meningkat sangat dini pada infeksi HIV, sejalan dengan mediator peradangan lainnya, termasuk TNF α , IL-18 dan IFN tipe I. Peningkatan awal feritin serum ini, sebelum perubahan yang jelas dalam distribusi besi sistemik, menunjukkan bahwa, mirip dengan pengaturan infeksi lainnya, ini terutama disebabkan oleh peradangan. Selvam et al. menunjukkan bahwa bayi HIV-negatif yang lahir dari ibu HIV-positif secara signifikan meningkatkan kadar ferritin dalam darah tali pusat. Ini tidak berkorelasi dengan perubahan zat besi atau transferin dan malah dikaitkan dengan kemungkinan keadaan hiper-inflamasi selama kehamilan. Namun, penulis tidak menemukan tingkat sitokin pro-inflamasi yang lebih tinggi secara signifikan dalam sampel yang sama. Korelasi antara kadar ferritin darah tali pusat dan segala jenis patologi atau masalah perkembangan pada bayi ini tidak diteliti. (Moreira AC; 2020)

II.8 Zat Besi Berlebih pada Thalasemia

Zat besi adalah mineral penting yang dibutuhkan oleh tubuh untuk melakukan fungsi fisiologis. Zat besi merupakan mikronutrien yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan pada anak karena perannya dalam berbagai proses metabolisme, termasuk transportasi oksigen, sintesis DNA, dan transportasi elektron. Zat besi berperan penting dalam pembentukan hemoglobin bersama dengan protein (globin) dan protoporphyrin. Sekitar 67% besi dalam bentuk hemoglobin, 30% dalam bentuk feritin atau hemosiderin, dan 3% dalam bentuk mioglobin. (Purnamasari, 2018; Cusick.SE, 2018)

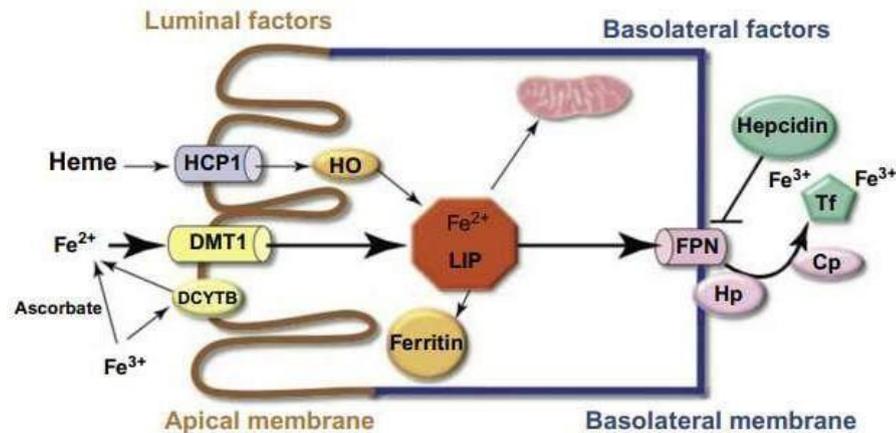
Penyerapan besi oleh tubuh dipengaruhi oleh jumlah besi dalam makanan, bioavailabilitas besi dalam makanan dan penyerapan oleh mukosa usus. Ada dua cara penyerapan besi dalam usus, yaitu: (Purnamasari, 2018)

- a. Penyerapan dalam bentuk non heme (sekitar 90% berasal dari makanan), yaitu ferri/Fe $^{3+}$ yang terdapat dalam sirkulasi dan harus diubah menjadi bentuk yang diserap di mukosa usus yaitu ferro/Fe $^{2+}$. Absorpsi Fe terjadi di mukosa duodenum dan jejunum, tepatnya pada brush border line yang terdapat di sepanjang permukaan vili-vili usus.

- b. Penyerapan dalam bentuk heme (sekitar 10% berasal dari makanan), besinya dapat langsung diserap tanpa memperhatikan cadangan besi dalam tubuh, asam lambung ataupun zat makanan yang dikonsumsi.

Duodenum dan jejunum bagian proximal merupakan daerah absorpsi besi yang maksimal. Besi non heme di lumen usus akan berikatan dengan apotransferin membentuk kompleks transferin besi yang kemudian akan masuk dalam sel mukosa. Di dalam sel mukosa, besi akan dilepaskan dan apotransferinnya kembali ke dalam lumen usus. Penyerapan besi oleh tubuh berlangsung melalui mukosa usus halus, terutama di duodenum sampai pertengahan jejunum, makin ke arah distal usus penyerapannya semakin berkurang. Besi dalam makanan terbanyak ditemukan dalam bentuk ferri/ Fe^{3+} yang dipengaruhi oleh asam lambung, vitamin C dan asam amino mengalami reduksi oleh enzim ferri reductase sitokrom (Dcytb) yang terdapat di membran apikal vilus enterosit duodenum menjadi bentuk ferro/ Fe^{2+} kemudian diabsorpsi oleh mukosa usus melalui molekul pembawa (*carrier* Fe) yaitu DMT-1. (Purnamasari, 2018; Cusick. SE, 2018; Camaschella.C, 2020)

Di Dalam sel mukosa usus (enterosit) ferro/ Fe^{2+} mengalami oksidasi menjadi bentuk Ferri/ Fe^{3+} yang selanjutnya berikatan dengan apoferritin menjadi ferritin (Fe^{3+} disimpan dalam ferritin/tempat cadangan besi). Selanjutnya besi ferritin dilepaskan ke dalam pembuluh darah setelah melalui reduksi menjadi bentuk ferro/ Fe^{2+} dan meninggalkan enterosit melalui ferroportin. Sebelum menuju ke sirkulasi Ferro/ Fe^{2+} dioksidasi oleh enzim ferrioksidase (hephaestin) menjadi ferri/ Fe^{3+} . Kemudian ferri/ Fe^{3+} diangkut oleh transferin (mengangkut 2 molekul Fe^{3+}) ke seluruh tubuh (jaringan hati, limfa dan sumsum tulang serta jaringan lain untuk disimpan sebagai cadangan besi tubuh) melalui sirkulasi. Sebanyak 75% besi ini digunakan untuk eritropoiesis disumsum tulang dan 10-20% ditransfer ke hepar untuk disimpan sebagai cadangan besi tubuh. (Purnamasari, 2018; Cusick. SE, 2018; Camaschella.C, 2020)

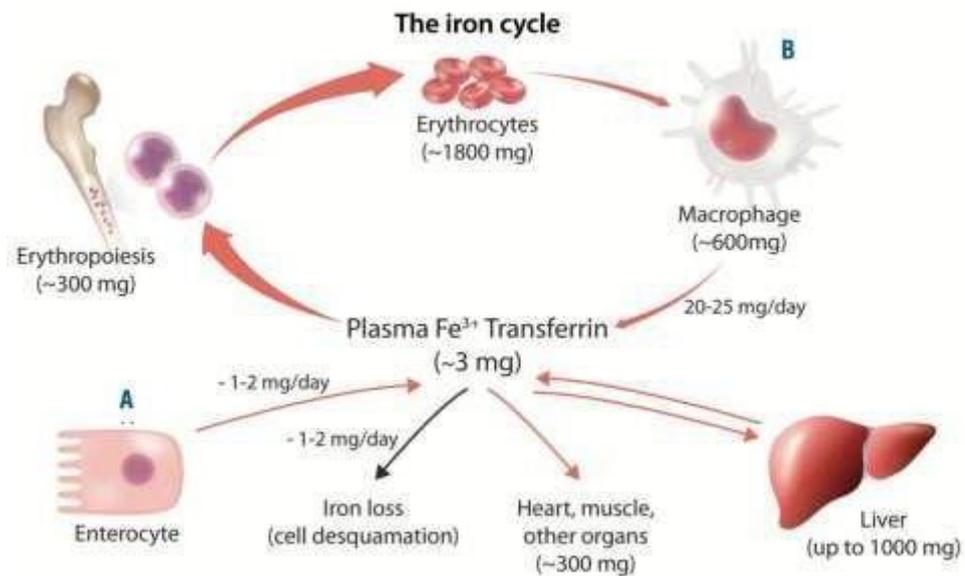


Gambar 7 Mekanisme penyerapan besi dan homeostasis. (dikutip dari Elsayed.M, 2016)

Sumber utama dari *reutilization* terutama bersumber dari hemoglobin eritrosit tua yang dihancurkan oleh makrofag sistem retikuloendotelial. Setelah berumur 120 hari eritrosit selanjutnya dihancurkan dalam limpa oleh makrofag menghasilkan ferro/Fe²⁺. Pada kondisi seimbang, terdapat 25 ml eritrosit atau setara dengan 25 mg besi yang difagositosis oleh makrofag setiap hari, tetapi sebanyak itu pula eritrosit yang akan dibentuk dalam sumsum tulang atau besi yang dilepaskan oleh makrofag ke dalam sirkulasi darah setiap hari. Berawal dari saat fagositosis dan lisis eritrosit dan diikuti oleh ekstraksi besi dari hemoglobin oleh heme oksigenase. Sel-sel lain mengambil besi dengan menggunakan reseptor transferin dan selanjutnya terjadi endositosis transferin. Pada pH rendah dalam vakuola endositosis, besi dipisahkan dari transferin-kompleks reseptor transferin. Transpor besi melewati membran vakuola makrofag dan sel lain dengan melibatkan DMT-1. Di dalam sitoplasma, besi yang disimpan terikat pada ferritin. Pengeluaran besi dari sel-sel yang berbeda (enterosit, makrofag, hepatosit, trofoblas plasenta) melibatkan ferroportin dan juga membutuhkan fero-oksidas (hephaestin dalam enterosit dan seruloplasmin dalam makrofag) untuk mengangkut besi ferri ke transferin. (Purwanto.DS, 2012; Camaschella.C, 2020)

Besi dalam plasma beredar setiap beberapa jam sehingga kurang lebih ada 20 – 25 mg besi dalam tubuh per hari. Hanya 2 – 4 mg besi berasal dari besi yang terikat dengan transferin dan sebagian besar besi berasal dari daur ulang eritrosit tua oleh makrofag dalam limfa. 65% besi yang dilepaskan dalam plasma darah digunakan sebagai komponen untuk membentuk Hb dalam eritrosit, 25% disimpan di hati, limfa dan sumsum tulang, 8% digunakan sebagai

penyusun mioglobin di otot dan kurang dari 2% digunakan sebagai komponen dalam enzim, sitokrom dan protein transport. Di dalam tubuh cadangan besi ada 2 bentuk, yaitu ferritin yang mudah larut tersebar di sel parenkim, makrofag dan terbanyak di hati. Bentuk yang lain adalah hemosiderin yang tidak mudah larut, lebih stabil tetapi lebih sedikit dibandingkan ferritin. Hemosiderin terutama ditemukan di sel kuffer hati dan makrofag di limpa dan sumsum tulang. Cadangan besi ini berfungsi untuk mempertahankan homeostasis besi dalam tubuh. Apabila jumlah besi dari makanan tidak mencukupi, akan terjadi pemakaian besi yang berasal dari cadangan besi untuk mempertahankan kadar Hb. Ferritin adalah protein penyimpanan seluler untuk besi, dan dapat menyimpan hingga 4.500 atom besi. Tingkat serum ferritin mencerminkan penyimpanan keseluruhan, dengan ferritin 1 ng/mL menunjukkan 10 mg total simpanan besi. (Purnamasari, 2018; Nakhoul.G, 2016)



Gambar 8 Siklus zat besi (Purnamasari, 2018)

Hepcidin berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi intestine dan pelepasan oleh makrofag. Hepcidin terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit. Sebagai akibat, absorpsi dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis hepcidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat besi serum maksimal), sebaliknya sintesis hepcidin menurun ketika saturasi besi rendah. (Purnamasari, 2018)

Peningkatan sel darah merah akibat transfusi atau peningkatan penyerapan zat besi melalui saluran pencernaan merupakan proses peningkatan asupan zat besi yang akan mengakibatkan kelebihan zat besi dalam tubuh selama periode waktu tertentu. Kedua hal ini terjadi pada thalasemia, dengan terapi transfusi darah sebagai penyebab utama kelebihan zat besi di thalasemia mayor dan peningkatan penyerapan gastrointestinal pada thalasemia non-transfusi dependen / *Non Transfusion Dependent Thalasemia* (NTDT). Ketika pasien thalasemia mayor menerima transfusi darah secara teratur, kelebihan zat besi tidak dapat dihindari karena tubuh manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengeluarkan kelebihan zat besi. Akumulasi besi merupakan racun bagi banyak jaringan, menyebabkan gagal jantung, sirosis, kanker hati, retardasi pertumbuhan, dan berbagai kelainan endokrin. (Kaushansky K, 2016; Cappellini MD, 2014)

II.9 Hubungan kadar hormon tiroid dengan ferritin serum

Thalasemia memerlukan terapi transfusi darah secara rutin serta pemberian kelasi besi untuk mempertahankan kualitas hidupnya. Pasien harus mendapatkan transfusi darah seumur hidup untuk mengatasi anemia dan mempertahankan kadar target HB ≥ 10 gr/dl. Transfusi berulang akan menyebabkan penimbunan zat besi dua kali lipat. Pada penelitian Fatqur Rahman tahun 2020 mengatakan bahwa, transfuse 9,5-10 unit tiap tahunnya akan dapat menimbulkan suatu keadaan hemosiderosis. Hal serupa dilakukan oleh *Angel remacha* di rumah sakit *virgen de la salud* Spanyol, mengemukakan

bahwa transfusi berulang pada anak yang lebih dari 10 unit/tahunnya akan menimbulkan terjadinya keadaan hemosiderosis.

Penimbunan zat besi yang tinggi dalam tubuh mengakibatkan terjadinya peningkatan zat besi yang bebas yang akan memacu timbulnya *reactive oxygen spesies* (ROS) bebas. 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 ferritin, sehingga meningkatkan resiko infeksi. Radikal superoksida ini mengoksidasi lipid membran sel dan protein begitu juga membran organel yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel dan kematian. (Aries Krisbiyantoro, 2017; Cappellini MD, 2014; Rochman F, 2019).

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, 2014)

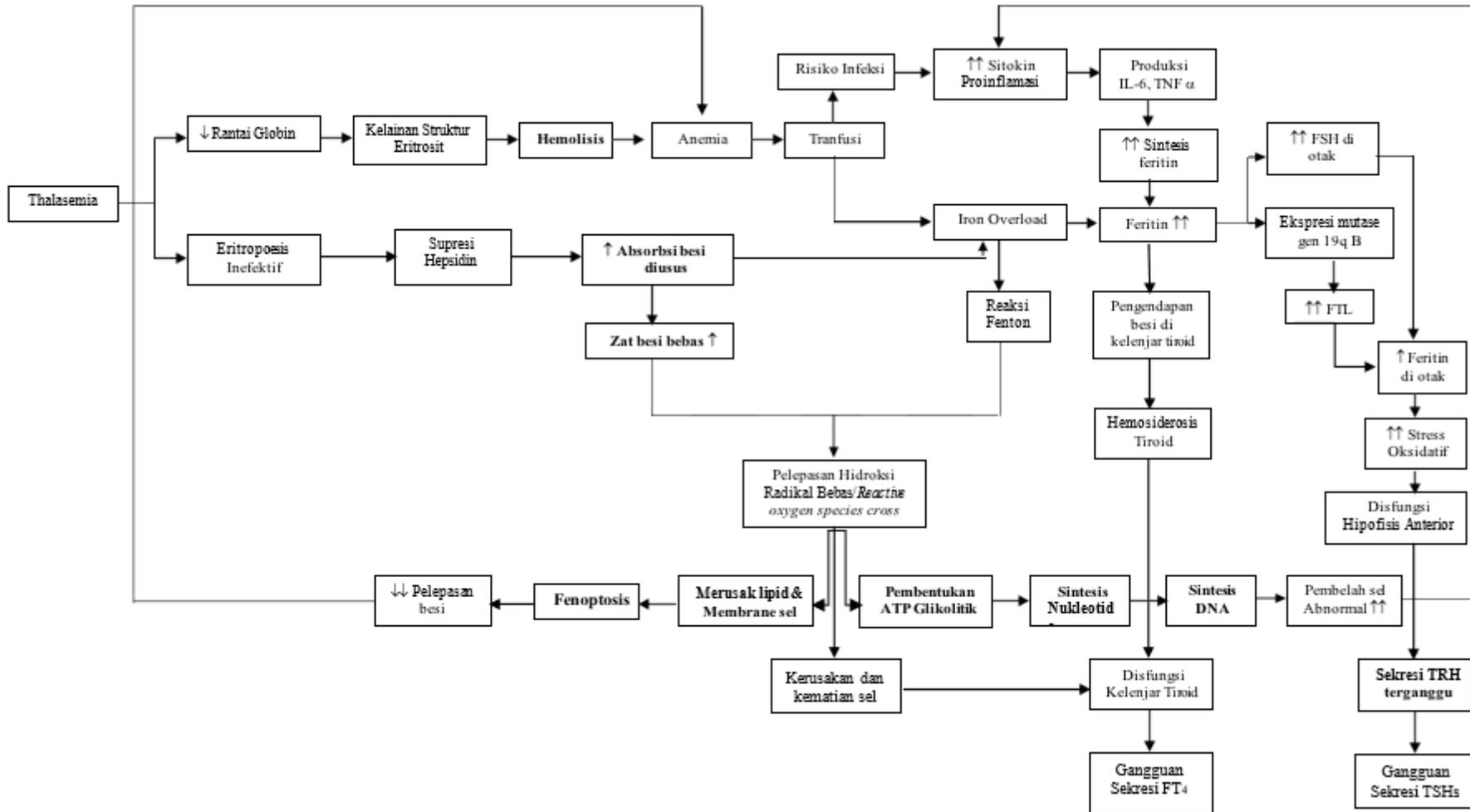
Proses pengendapan besi dalam tubuh terjadi pada organ penting (terutama jantung, hati, dan kelenjar endokrin) yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan dan disfungsi serta kegagalan organ. Kelenjar endokrin yang sering menjadi tempat terjadinya pengendapan besi adalah kelenjar tiroid. Toksisitas besi yang terjadi pada kelenjar tiroid akan mengakibatkan gangguan pada proses pertumbuhan dan perkembangan anak. (Aries Krisbiyanto, 2017) Penyebab terjadinya disfungsi tiroid pada pasien thalasemia adalah penimbunan besi pada kelenjar tiroid. Timbunan besi dari hasil transfusi pada jaringan dapat diturunkan secara efektif dengan kelasi besi. Pemberian kelasi besi bertujuan untuk mengurangi toksisitas besi dalam jaringan, mencegah kelebihan besi pada organ, serta memindahkan besi dari membran sel darah merah. Tes yang paling sering digunakan untuk mengetahui kelebihan besi darah adalah konsentrasi ferritin serum atau plasma. Kadar ferritin serum yang meningkat mencerminkan jumlah cadangan besi pasien tersebut. Kadar ferritin meningkat atau menurun sesuai dengan peningkatan atau penurunan cadangan besi. Kadar ferritin yang tinggi dan menetap menunjukkan timbunan besi yang tinggi (kadar ferritin serum >1000 µg/L). Kadar ferritin serum dapat mencerminkan jumlah kadar cadangan besi pasien. (Aries Krisbiyanto, 2017)

Komplikasi endokrin seringkali muncul pada thalassemia yang memerlukan transfusi secara rutin dan terus menerus, termasuk disfungsi tiroid. Bentuk disfungsi tiroid yang paling sering terjadi adalah hipotiroidisme yang akan mengakibatkan menurunnya produksi hormon tiroid. Hormon tiroid sangat diperlukan untuk metabolisme, pertumbuhan tulang, sintesis protein, dan maturasi jaringan saraf termasuk otak. Kelainan endokrin seperti hipotiroidisme terjadi akibat berkurangnya hormon tiroid (T3 dan T4) yang beredar dalam darah. Produk utama dari kelenjar tiroid adalah hormon T4, sedangkan T3 hanya sekitar 20% dari kelenjar tiroid langsung. (Delpita A, 2019)

Hipotiroid pada pasien thalassemia disebabkan oleh penumpukan besi dan inflamasi. Penimbunan besi pada pasien talasemia dengan transfusi berulang dapat diketahui dengan pengukuran kadar ferritin dalam serum. Kadar ferritin lebih dari 1000 ng/mL menandakan adanya kelebihan konsentrasi besi dalam serum dan perlu diberikan terapi kelasi besi. Pemberian transfusi darah yang berulang-ulang dapat menimbulkan komplikasi hemosiderosis dan

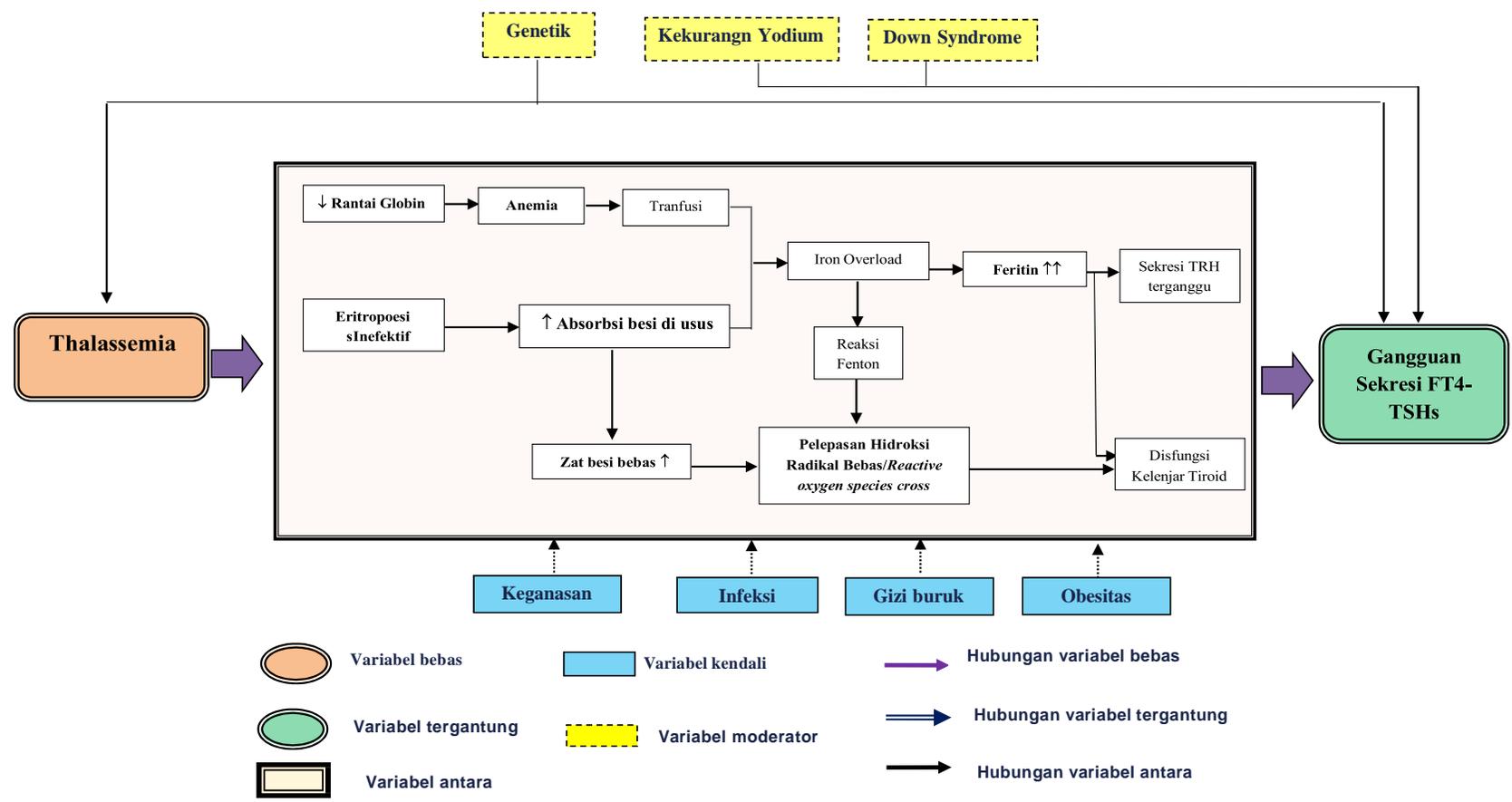
hemokromatosis, yaitu menimbulkan penimbunan zat besi dalam jaringan tubuh (*iron overload*) sehingga dapat menyebabkan kerusakan organ dan kelenjar tubuh termasuk kelenjar tiroid dan kelenjar hipofisis anterior. Zat besi tersebut mengalami pengendapan di kelenjar tiroid maupun kelenjar hipofisis anterior, sehingga mengakibatkan fibrosis parenkim dan disfungsi kelenjar. Pada kelenjar hipofisis anterior akan terjadi gangguan pelepasan hormon TSH dan pada kelenjar tiroid akan mengalami gangguan sintesis hormon tiroid. Kadar TSH selain menggambarkan status hipotalamus-hipofisis-tiroid, juga digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. Kenaikan atau penurunan kadar hormon tiroid terutama FT4 dapat mengakibatkan pelepasan TSH. (Delpita A, 2019)

II.10 Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

BAB III KERANGKA PENELITIAN



Gambar 10 Kerangka Penelitian