

HASIL PENELITIAN

**ANALISIS KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* PADA ANAK
DENGAN THALASSEMIA BETA**

*ANALYSIS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS
IN CHILDREN WITH BETA THALASSEMIA*



Oleh:

LUSANNITA

C 105 192 004

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

ANALISIS KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* PADA ANAK
DENGAN THALASSEMIA BETA

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

Lusannita

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**ANALISIS KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR*
PADA ANAK DENGAN THALASSEMIA BETA**

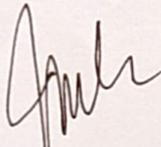
Disusun dan diajukan oleh:

LUSANNITA
NIM: C 105 192 004

**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 11 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan**

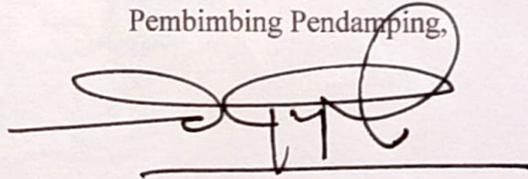
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



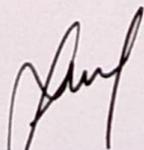
Dr. dr. Nadirah Rasvid Ridha, M.Kes, Sp.A (K)
NIP. 19730515 200112 2 004

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



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

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Lusannita

Nomor Mahasiswa : C 105 19 2 004

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 kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 April 2023

Yang menyatakan,



Lusannita

KATA PENGANTAR

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

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

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

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu **Dr. dr. Sitti Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)**, **dr. Hadia Angriani, Sp.A(K)**, **MARS**, **dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K)**, **MARS**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen

Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.

4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda Sim Sie Moi dan ayah saya Pui Cin Hian yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami saya dr. Albert Satria atas doa, dukungan, bantuan dan energi positif yang diberikan saat penulis mencurahkan berbagai suka dan duka selama menjalani pendidikan.
8. Anak-anak saya Nathanael Allucio dan Noel Louis Allucio, Saudara kandung saya Susan, Feisanita, Mei San, serta 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 Januari 2020 : dr. Dian Jabal, dr.Eunike Jaequelline, dr. Irfadah Dinar, dr. Clara Parannuan dan dr. Muhammad Rifani atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagi 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, April 2023

Lusannita

ABSTRAK

LUSANNITA. *Analisis Kadar Vascular Endothelial Growth Factor pada anak dengan Thalassemia Beta*
(dibimbing oleh Nadirah Rasyid Ridha dan Idham Jaya Ghanda)

Thalassemia beta mayor adalah anemia hereditas autosomal resesif sedangkan thalassemia beta HbE didapatkan dari orangtua dengan thalassemia beta minor dan thalassemia HbE. VEGF meregulasi proses angiogenesis pada keadaan hipoksia pada thalassemia beta. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar VEGF pada pasien anak dengan thalassemia beta. Desain penelitian ini menggunakan desain potong lintang yang dilaksanakan di RS Wahidin Sudirohusodo selama Juli 2022 – Februari 2023. Populasi penelitian ini adalah semua pasien anak dengan thalassemia beta mayor dan thalassemia beta HbE berumur 6 bulan sampai 18 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini melibatkan 60 anak usia 6 bulan sampai dengan 18 tahun yang terbagi atas 2 kelompok, 30 anak thalassemia beta dan 30 non thalassemia. Dari 30 pasien yang terdiagnosis thalassemia beta, semuanya memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 20 pasien thalassemia beta mayor dan 10 pasien thalassemia beta HbE. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara kadar VEGF pada anak dengan thalassemia beta dan non-thalassemia ($p=0,041$). Kadar VEGF lebih tinggi secara signifikan pada anak Thalassemia beta mayor dibandingkan anak dengan Thalassemia beta HbE dengan nilai $p = 0,029$.

Kata Kunci : VEGF, thalassemia beta mayor, thalassemia beta HBE

ABSTRACT

LUSANNITA. *Analysis of Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Children with Beta Thalassemia (supervised by Nadirah Rasyid Ridha and Idham Jaya Ghanda)*

Beta thalassemia major is an incurable autosomal recessive hereditary anemia whereas HbE beta thalassemia results from the coinheritance of a beta thalassemia minor trait from one parent and HbE from the other. VEGF regulates the process of angiogenesis in the state of hypoxia in beta thalassemia. This study aims to analyze VEGF levels in pediatric patients with beta thalassemia. This was a cross-sectional study which was carried out at Wahidin Sudirohusodo Hospital during July 2022 – February 2023. The study population was all pediatric patients with beta thalassemia major and HbE beta thalassemia aged 6 months to 18 years who met the inclusion criteria. This study involved 60 children aged 6 months to 18 years divided into 2 groups, 30 beta thalassemia children and 30 non-thalassemia children. Of the 30 patients diagnosed with beta thalassemia, all met the inclusion criteria, consisting of 20 patients with beta thalassemia major and 10 patients with HbE beta thalassemia. The results showed that there was a significant difference between VEGF level in children with beta thalassemia and non-thalassemia ($p=0,041$). VEGF levels were significantly higher in children with beta thalassemia major than those of children with HbE beta thalassemia with a p value = 0.029.

Keywords: VEGF, beta thalassemia mayor, HBE beta thalassemia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	Vi
ABTRACK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	4
I.4. Hipotesis Penelitian.....	5
I.5. Manfaat Penelitian.....	5
I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan.....	5
I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis	6
I.5.3. Data penelitian selanjutnya	6

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Thalassemia Beta Mayor	7
II.1.1. Definisi	7
II.1.2. Epidemiologi	7
II.1.3. Etiologi	9
II.1.4. Patofisiologi.....	9
II.1.5. Klasifikasi Thalassemia Beta.....	15
II.1.6. Diagnosis Thalassemia Beta Mayor	15
II.1.7. Manifestasi Klinis dan Terapi Suportif	18
II.2. Thalassemia Beta HBE	24
II.2.1. Definisi	24
II.2.2. Etiologi dan Pathogenesis.....	24
II.2.3. Gejala Klinis	25
II.2.4. Laboratorium	26
II.2.5. Terapi.....	27
II.2.6. Prognosis	28
II.3. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)	28
II.3.1. Definisi	28
II.3.2. Struktur dan Fungsi Dari Famili VEGF	30
II.3.3 Alur Sinyal VEGF	33
II.4. VEGF dan Thalassemia Beta Mayor	35
II.5. Kerangka Teori.....	38
BAB III. KERANGKA KONSEP	39

IV.9.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya	46
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	48
IV.10.1. Definisi Operasional.....	48
IV.10.2. Kriteria Obyektif	48
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data.....	50
IV.11.1. Analisis univariat.....	50
IV.11.2. Analisis bivariat.....	50
IV.12. Penilaian Uji Hasil Hipotesis	52
BAB V. HASIL PENELITIAN	
V.1. Jumlah Sampel... ..	53
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian	53
V.3. Perbandingan kadar VEGF pada kelompok non Thalasemia dan Thalasemia Beta.....	60
V.4. Perbandingan kadar VEGF pada kelompok Thalasemia beta mayor dan Thalasemia beta HbE.....	60
V.5. Korelasi antara kadar ferritin dengan kadar VEGF Thalasemia Beta.....	61
BAB VI. PEMBAHASAN.....	63
DAFTAR PUSTAKA.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi Thalasemia Beta.....	15
Tabel 2.2 Diferensial diagnosis etiologi eritrosit mikrositik.....	17
Tabel 5.1 Karakteristik sampel penelitian Jumlah Sampel.....	54
Tabel 5.2. Karakteristik sampel Thalasemia Beta mayor dan Thalasemia HbE....	56
Tabel 5.3. Perbandingan kadar VEGF pada kelompok non Thalassemia dan kelompok Thalassemia Beta.....	60
Tabel 5.4. Perbandingan kadar VEGF pada kelompok ThalassemiaBeta Mayor dan kelompok Thalassemia Beta HBE	61
Tabel 5.5. Korelasi antara kadar ferritin dengan kadar VEGF pada pasien Thalassemia Beta	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Perkembangan perubahan produksi rantai globin pada manusia, lokasi eritropoiesis dan morfologi sel darah merah	11
Gambar 2.2.	Struktur dari hemoglobin dewasa.....	12
Gambar 2.3.	Patofisiologi dari thalassemia beta.....	14
Gambar 2.4.	<i>Hair-on-end appearance</i> tampak lateral	16
Gambar 2.5.	Hapusan darah tepi dari pasien dengan thalassemia mayor β^0 menunjukkan banyak mikrositosis (M) dan anisopoikilositosis (P). Tampak sel target (T) dan hipokrom yang menonjol	16
Gambar 2.6.	<i>Heinz bodies</i>	17
Gambar 2.7.	Terapi thalassemia dan komplikasi yang berkaitan dengan terapi.....	18
Gambar 2.8.	VEGF dan sistem VEGFR.....	30
Gambar 2.9.	VEGF-A merupakan anggota dari keluarga protein yang meliputi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E yang dikode virus, dan <i>placental growth factor</i> (PlGF)	34
Gambar 2.10.	VEGF-A berikatan dengan VEGFR-1 dan VEGFR-2, VEGF-B dan PlGF berikatan dengan VEGFR-1, VEGF-C dan VEGF-D berikatan dengan VEGFR-3 ..	35
Gambar 5.1	Grafik korelasi kadar ferritin dan kadar VEGF pada pasien Thalassemia beta.....	65

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
AAG	: Adenin Adenin Guanin
AHSP	: <i>Alfa Hemoglobin Stabilizing Protein</i>
AHSCT	: <i>Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation</i>
BB	: Berat Badan
FAS	: <i>Fas cell surface death receptor</i>
FEP	: <i>Free Erythrocyte Protoporphyrin</i>
GAG	: Guanin Adenin Guanin
GATA-1	: <i>GATA-binding factor 1</i>
GDF15	: <i>Growth Differentiation Factor 15</i>
Hb	: Hemoglobin
Hb TIBC	: <i>Total iron binding capacity</i>
HbA2	: Hemoglobin A2
HbE	: Hemoglobin E
HbF	: Hemoglobin F
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HSP70	: <i>Heat Shock Protein 70</i>
ICAM-1	: Intercellular Adhesion molecule-1
Kg	: Kilogram
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	: <i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
NF-K β	: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated BCells</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
RDW	: <i>Red Cell Distribution Width</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SD	: Standar Deviasi

STfR	: <i>Soluble Transferrin Receptor</i>
TB	: Tinggi Badan
TF	: <i>Typhoid Fever</i>
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TS	: <i>Transferrin Saturation</i>
TOF	: <i>Tetralogy of Fallot</i>
TXA2	: Tromboksan A2
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGF-A	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor A</i>
VEGFR-B	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor B</i>
VEGF-C	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor C</i>
VEGF-D	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor D</i>
VEGFR-1	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1</i>
VEGFR-2	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>
VEGFR-3	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3</i>
VPF	: <i>Vascular Permeability Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Thalassemia beta mayor adalah anemia herediter autosomal resesif yang tidak dapat disembuhkan. Pada thalassemia beta mayor terjadi defek sintesis hemoglobin, eritropoiesis inefektif, dan penghancuran cepat eritrosit. Peningkatan pelayanan untuk thalasemia ikut meningkatkan angka harapan hidup pada pasien–pasien tersebut, dan mengarahkan kepada komplikasi yang dahulu jarang ditemukan (Higgs, Thein and Woods, 2008).

Thalassemia beta paling banyak ditemukan di negara Mediterania, timur tengah, sentral asia, india, Cina Selatan, sepanjang pantai utara Afrika dan Amerika Selatan. Karier tertinggi dilaporkan di Cyprus (14%), Sardinia (10.3%) dan Asia Tenggara (Al-Mosawy, 2017). Penduduk melakukan migrasi dan pernikahan antar suku etnik yang berbeda menyebabkan thalasemia dapat ditemukan hampir di seluruh negara di dunia. Telah diperkirakan sekitar 1.5% populasi global (80 — 90 juta orang) adalah karier dari beta thalasemia. Akan tetapi data yang akurat sulit didapat, khususnya di daerah yang diperkirakan kasusnya tinggi (Vichinsky, 2005). Madan et al melaporkan di India frekuensi dari karier beta thalassemia adalah 4.05% dan insiden dari thalassemia beta homozigot 11,316 pertahun (Madan *et al.*, 2010). Diperkirakan 5000 — 9000 anak-anak dengan thalasemia beta lahir per tahun di Pakistan dan diperkirakan kasus karier 5% sampai 7%, dengan 9.8 juta karier dari total populasi (Ansari *et al.*, 2012).

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 ini menyebabkan defisiensi ringan dari produksi β mRNA normal disertai pembentukan β mRNA abnormal. Berkurangnya produksi rantai globin β dapat bermanifestasi menjadi thalassemia beta (Windiastuti *et al.*, 2018). HbE homozigot tidak memerlukan terapi apa pun. Akan tetapi, pada pasien dengan thalassemia β^0 -HbE yang berat, memiliki gejala klinis yang mirip dengan thalassemia intermedia atau mayor; sebagian besar pasien harus mendapatkan transfusi terus menerus dengan menargetkan kadar Hb sekitar 10 g / dL (Kaushansky *et al.*, 2016).

Menurut Riskesdas 2007 Prevalensi nasional Thalassemia adalah 0,1/1000. Sebanyak 8 provinsi mempunyai prevalensi Thalassemia diatas prevalensi nasional, yaitu Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Selatan, Kepulauan Riau, DKI Jakarta, Nusa Tenggara Barat, Gorontalo, Maluku, dan Papua Barat. Untuk Thalassemia, terdapat 8 provinsi dengan prevalensi lebih tinggi dari prevalensi nasional, antara lain Provinsi Nanggroe Aceh Darussalam (13,4/1000), DKI Jakara (12,3/1000), Sumatera Selatan (5,4/1000), Gorontalo (3,1/1000), Kep. Riau (3,0/1000). Prevalensi terendah terdapat di Provinsi Lampung, Kalimantan Barat, dan Sulawesi Utara masing-masing sebesar 0,1/1000 (Riskesda, 2007).

Disfungsi endothel menyebabkan *remodeling* vaskuler. Kerusakan eritrosit pada pasien thalassemia juga menyebabkan gangguan pada pembuluh darah. Angiogenesis, proses signifikan dalam pertumbuhan dan perkembangan, sangat penting untuk aliran darah pada jaringan yang rusak dengan membentuk pembuluh darah baru. Hal ini diregulasi oleh berbagai macam sitokin. Salah satunya adalah VEGF. VEGF adalah peptida angiogenik poten yang mengatur proliferasi endotel vaskuler dan permeabilitas vaskuler, serta neovaskularisasi. Peningkatan kadar VEGF plasma dicurigai sebagai salah satu mekanisme yang berpengaruh pada remodeling vaskuler. Regulasi VEGF diinduksi oleh paparan dari hipoksia seperti pada pasien dengan anemia hemolitik kronis (Fahmey *et al.*, 2013). Tingginya kadar VEGF menyebabkan angiogenesis pada anak dengan thalassemia beta mayor yang mengakibatkan komplikasi yang mengancam nyawa. Berdasarkan hal tersebut di atas, penelitian ini dianggap penting dilakukan untuk menganalisis kadar VEGF terhadap pada anak dengan thalassemia beta.

Peningkatan kadar VEGF dicurigai sebagai salah satu mekanisme yang berpengaruh pada remodeling vaskuler dan terjadinya komplikasi yang berhubungan dengan kerusakan vaskuler. Berdasarkan hal tersebut maka diperlukan pendekatan untuk menganalisis hubungan antara kadar VEGF pada anak dengan thalassemia beta.

Beberapa penelitian mengenai kadar VEGF pernah dilakukan akan tetapi penelitian mengenai analisis kadar VEGF pada anak dengan thalassemia beta belum pernah dilakukan sebelumnya di Sulawesi Selatan.

Oleh karena itu penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Apakah ada perbedaan kadar VEGF antara anak dengan thalassemia beta dengan anak non- thalassemia?
2. Apakah ada perbedaan kadar VEGF antara anak dengan thalassemia beta mayor dengan anak dengan thalassemia beta HbE?
3. Apakah ada hubungan antara kadar ferritin dengan kadar VEGF pada anak dengan Thalassemia Beta

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis kadar VEGF pada anak dengan thalassemia beta.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar VEGF pada anak dengan thalassemia beta mayor.
2. Mengukur kadar VEGF pada anak dengan thalassemia beta HbE
3. Mengukur kadar VEGF pada anak non-thalassemia.
4. Membandingkan kadar VEGF antara anak dengan thalassemia beta dengan anak non-thalassemia

5. Membandingkan kadar VEGF antara anak dengan thalassemia beta mayor dengan anak dengan thalassemia beta HbE
6. Menganalisis hubungan antara kadar ferritin dengan kadar VEGF pada anak dengan Thalassemia Beta

I. 4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

- Kadar VEGF pada anak thalassemia beta lebih tinggi dibandingkan pada anak non-thalassemia
- Kadar VEGF pada anak thalassemia beta mayor lebih tinggi dibandingkan pada anak thalassemia beta HbE
- Ada hubungan antara kadar ferritin dengan kadar VEGF pada anak dengan thalassemia beta

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan pengetahuan tentang gambaran kejadian peningkatan kadar VEGF pada pasien anak dengan thalassemia beta mayor dan thalassemia beta HbE.
2. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lanjut dalam hal patomekanisme dan patobiologik terjadinya peningkatan kadar VEGF pada pasien anak dengan thalassemia.

I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis

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

I.5.3. Data penelitian selanjutnya

Data penelitian ini dapat dilakukan sebagai dasar penelitian selanjutnya dibidang hemato-onkologi, khususnya penelitian *cross sectional* ataupun *cohort* untuk menilai manfaat transfusi rutin pada anak thalassemia beta dalam hal hubungannya dengan terjadinya angiogenesis, inflamasi dan trombosis terkait VEGF.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Thalassemia Beta Mayor

II.1.1 Definisi

Thalassemia beta mayor adalah suatu kelainan resesif autosomal yang menyebabkan berkurangnya atau hilangnya produksi rantai globin β (*β -globin Chains*) dari hemoglobin (Higgs, Thein and Woods, 2008). Penyakit ini pertama kali dikemukakan pada tahun 1925 oleh Dr. Thomas Cooley, yang mendeskripsikan suatu sindrom anemia dengan eritrosit mikrositik. Kemudian penyakit ini disebut *Cooley's anemia*. Kemudian Wipple dan Bradford mengganti nama penyakit ini dengan sebutan "*Thalassemia*". Karena penyakit ini ditemukan pada area laut Mediteranian (Thalassa dalam bahasa Yunani kuno artinya *great sea* atau *mediterranean*). Thalassemia beta terbagi menjadi tiga bentuk: thalassemia mayor (*Cooley's Anemia/ Mediterranean Anemia*), thalassemia intermedia dan thalassemia minor (*Beta-thalassemia carrier/ heterozygous beta-thalassemia*). Subjek dengan thalassemia mayor mengalami mutasi gen β^+ (defisiensi) atau β^0 (absen) dapat secara homozigot ataupun campuran heterozigot (Al-Mosawy, 2017).

II.1.2 Epidemiologi

Beta thalassemia paling banyak ditemukan di negara Mediterania, timur tengah, sentral asia, india, Cina Selatan, sepanjang pantai utara Afrika dan Amerika Selatan. Karier tertinggi dilaporkan di Cyprus (14%),

Sardinia (10.3%) dan Asia Tenggara. Penduduk melakukan migrasi dan pernikahan antar suku etnik yang berbeda menyebabkan thalassemia dapat ditemukan hampir di seluruh negara di dunia. Telah diperkirakan sekitar 1.5% populasi global (80 — 90 juta orang) adalah karier dari beta thalassemia. Akan tetapi data yang akurat sulit didapat, khususnya di daerah yang diperkirakan kasusnya tinggi (Vichinsky, 2005). Madan et al melaporkan di India frekuensi dari karier beta thalassemia adalah 4.05% dan insiden dari thalassemia beta homozigot 11,316 pertahun (Madan *et al.*, 2010). Diperkirakan 5000 — 9000 anak-anak dengan thalassemia beta lahir per tahun di Pakistan dan diperkirakan kasus karier 5% sampai 7%, dengan 9.8 juta karier dari total populasi (Ansari *et al.*, 2012).

Menurut Riskesdas 2007 Prevalensi nasional Thalassemia adalah 0,1/1000. Sebanyak 8 provinsi mempunyai prevalensi Thalassemia diatas prevalensi nasional, yaitu Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Selatan, Kepulauan Riau, DKI Jakarta, Nusa Tenggara Barat, Gorontalo, Maluku, dan Papua Barat. Untuk Thalassemia, terdapat 8 provinsi dengan prevalensi lebih tinggi dari prevalensi nasional, antara lain Provinsi Nanggroe Aceh Darussalam (13,4/1000), DKI Jakarta (12,3/1000), Sumatera Selatan (5,4/1000), Gorontalo (3,1/1000), Kep. Riau (3,0/1000). Prevalensi terendah terdapat di Provinsi Lampung, Kalimantan Barat, dan Sulawesi Utara masing-masing sebesar 0,1/1000 (Riskesda, 2007).

II.1.3. Etiologi

Mutasi gen Beta-globin

Thalassemia beta mayor adalah suatu kelainan genetik autosomal resesif. Terjadi mutasi genetik pada globin beta yang berlokasi di kromosom 11. Pada thalassemia beta terjadi kelainan pada satu atau dua dari gen beta globin. Kelainannya dapat berupa tidak adanya dari protein beta globin (thalassemia β^0) atau berkurangnya sintesis protein beta globin (thalassemia β^+) (Galanello *et al.*, 2009).

Pada thalassemia beta mayor (thalassemia beta homozigot), produksi rantai beta globin hampir tidak ada karena mutasi pada kedua gen beta globin. Ketidakseimbangan yang nyata dari sintesis rantai globin alfa yang melebihi rantai globin beta menyebabkan eritropoiesis yang tidak efektif dan anemia mikrositik hipokrom yang berat (Galanello *et al.*, 2009).

Rantai alfa globin yang tidak berpasangan mengalami agregasi membentuk presipitasi yang merusak membran sel darah merah, menyebabkan hemolisis intravaskular. Destruksi prematur dari prekursor eritroid menyebabkan eritropoiesis yang tidak efektif. Terjadi anemia disertai hiperplasia eritroid dan hematopoiesis ekstramedular (Galanello *etal.*, 2009).

II.1.4 Patofisiologi

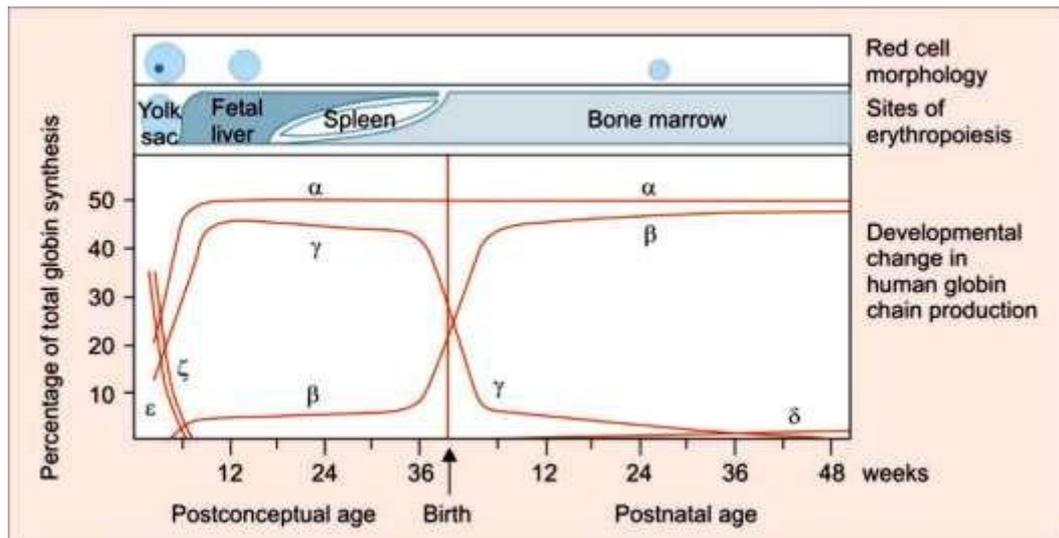
Untuk memahami sindrom thalassemia, penting untuk mengerti struktur dasar dari Hb dengan variasi rantai polipeptida sejalan perkembangan normal manusia.

II.1.4.1 Perkembangan hemoglobin intrauterin

Pada trimester awal kehidupan intrauterin, perkembangan Hb dimulai, dimana rantai zeta (ζ), epsilon (ϵ), alfa (α) dan gamma (γ) memiliki jumlah sintesis yang berbeda. Rantai - rantai ini mengatur terbentuknya beberapa variasi dari molekul Hb embrionik (Marengo-Rowe, 2007).

Pada kehidupan intrauteri, dapat ditemukan semua tipe molekul Hb yang berbeda, hanya Hb Fetus (HbF) yang kadarnya bertahan. HbF terdiri dari dua pasang rantai globin (dua rantai globin alfa (α) dan dua rantai globin gamma (γ)). Setelah lahir sampai usia 6 bulan, kadar HbF menurun drastis, hanya <2% HbF ditemukan dalam darah, karena menurun produksi rantai gamma setelah lahir. Sebaliknya rantai beta (β), kadarnya meningkat secara progresif dari kadar terendah pada awal kehamilan hingga kadar yang semakin tinggi pada akhir trimester ketiga dan bertahan hingga neonatal dan dewasa. Sepanjang kehidupan dewasa rantai delta tetap berada di kadar yang rendah (< 3%) (Marengo-Rowe, 2007).

Selama perkembangan fetal normal, semua Hb embrionik didominasi produksi HbF (rantai alfa dan gamma) sekitar 80%, dimana yang akhirnya didominasi oleh Hb dewasa yaitu HbA (2 rantai alfa (α) dan 2 rantai beta (β)) dan HbA₂ (2 rantai alfa (α) dan 2 rantai delta (δ)) (Saxena, Banerjee and Aniyery, 2017).

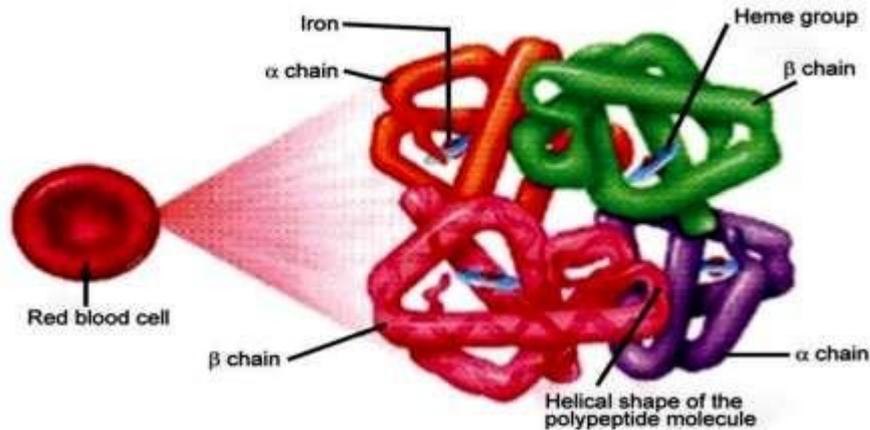


Gambar 2.1 Perkembangan perubahan produksi rantai globin pada manusia, lokasi eritropoiesis dan morfologi sel darah merah (Saxena, Banerjee and Aniyery, 2017)

Pada gambar diatas dapat dilihat kadar HbA ($\alpha_2\beta_2$) mencapai kadar maksimum pada usia 6 bulan pada bayi sehat, dengan kadar HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) yang rendah, dan hampir tidak ditemukan HbF ($\alpha_2\gamma_2$) (Saxena, Banerjee and Aniyery, 2017).

II.1.4.2 Struktur Hemoglobin Dewasa

Hemoglobin adalah molekul tetramer yang terdapat pada sel darah merah yang terdiri dari besi pada heme yang menempel pada 4 rantai globin (2 rantai alfa dan 2 rantai beta) (Saxena, Banerjee and Aniyery, 2017).



Gambar 2.2 Struktur dari hemoglobin dewasa (Saxena, Banerjee and Aniyery, 2017)

Empat gen (dua diturunkan dari ibu dan dua diturunkan dari ayah) mengontrol produksi dari rantai globin alfa, tetapi hanya ada dua gen (satu dari ayah dan satu dari ibu) yang mengontrol produksi dari rantai globin beta (Saxena, Banerjee and Aniyery, 2017).

Sindrom thalassemia muncul karena kelainan pada sintesis salah satu tipe rantai globin. Yang pada akhirnya menyebabkan defisiensi komposisi pembentuk Hb. Rantai globin yang tidak terpengaruh tetap diproduksi sehingga terjadi akumulasi dari rantai globin yang tidak berpasangan, sehingga terjadi pelepasan sel darah merah yang tidak normal ke sirkulasi dan terjadi hemolisis (Saxena, Banerjee and Aniyery, 2017).

II.1.4.3 Patofisiologi Thalassemia Beta

Gen beta yang berperan dalam sintesis rantai beta globin berada pada kromosom 11. Thalassemia beta merupakan hasil dari tidak adanya sintesis rantai globin beta. Dapat terjadi karena mutasi satu atau lebih dari 200 titik mutasi (Muncie and Campbell, 2009). Produksi rantai globin beta yang menurun akan menyebabkan banyak rantai globin alfa yang tidak berikatan sehingga akan

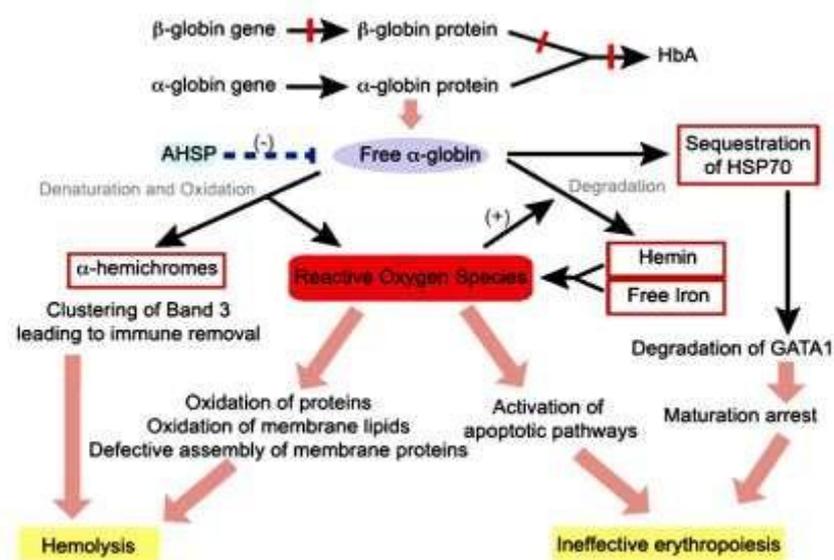
memicu denaturasi dan degradasi dari sel eritrosit matur dan sel prekusornya sehingga menyebabkan anemia (Ribeil *et al.*, 2013).

Pada tahun 1960, Fessas pertama kali menyebutkan adanya badan inklusi, yang terbentuk dari presipitasi rantai globin alfa pada sel eritrosit dari pasien thalassemia beta (Fessas, Loukopoulos and Thorell, 1965). Dalam sel eritrosit terdapat suatu *alfa hemoglobin stabilizing protein* yang berikatan dengan beberapa bentuk dari globin alfa (*apo*, *ferrous*, dan *ferric*) dengan tujuan menstabilkan rantai globin alfa bebas dan mencegah destruksi oleh protease. Tetapi ketika jumlah rantai globin alfa bebas yang tidak stabil melebihi kapasitas *alfa hemoglobin stabilizing protein*, akan terjadi auto oksidasi, terbentuknya alfa-hemikrom (monomer globin alfa yang mengandung besi *ferric* yang teroksidasi) dan reactive oxygen species (ROS) yang memicu hemolisis dan eritropoiesis yang tidak efektif (Voon and Vadolas, 2008).

Globin alfa monomer yang didegradasi melalui beberapa jalur meliputi *adenosine triphosphate* dan *ubiquitin-dependent proteolytic pathway*, *an autophagy pathway*, dan *a nonenzymatic pathway* yang dipicu oleh ROS akan melepaskan heme (heme yang mengandung *oxidized ferric iron*) dan *free iron*, yang menempel pada membran sel eritrosit. Sebagai tambahan, alfa-hemikrom juga ditemukan berikatan dengan sitoskeleton. Komposisi tidak stabil ini pada grup heme dan besi akan ikut berperan dalam reaksi redok, yang menambah pembentukan ROS, yang berakibat kerusakan protein selular, lipid, dan asam nukleat (Nagababu and Rifkind, 2004). ROS menginduksi perubahan pada membran dan menyebabkan ketidakstabilan membran sehingga memicu hemolisis pada sel darah merah matur. Sebagai tambahan, reaksi oksidasi memicu aktivasi dari *band3*, yang menstimulasi pembentukan neoantigen yang akan berikatan dengan immunoglobulin G dan komplemen, yang kemudian

memberikan sinyal kepada makrofag untuk menyingkirkan mereka dari sirkulasi (Mettananda, Gibbons and Higgs, 2015).

Ditemukan bukti apoptosis dari sel darah merah pada thalassemia di mediasi oleh *Fas cell surface death receptor* (FAS) dan *FAS-ligand pathway*, yang di picu oleh tingginya kadar ROS (Schrier *et al.*, 2003). Suatu studi menunjukkan *heat shock protein 70* berinteraksi langsung dengan rantai globin alfa bebas yang memicu degradasi dari *GATA-binding factor 1* (GATA1). Degradasi prematur dari GATA 1 akan menyebabkan penghentian proses maturasi dari apoptosis dari eritroblas polikromatik. Dengan demikian sudah jelas efek dari globin alfa bebas yang berlebihan akan berpengaruh langsung pada hemolisis dan eritropoiesis yang tidak efektif, dimana kedua hal ini merupakan mekanisme patofisiologi penyebab anemia pada pasien dengan thalassemia beta (Arlet *et al.*, 2014).



Gambar 2.3: Patofisiologi dari thalassemia beta.

Hilangnya atau berkurangnya produksi globin beta akan menyebabkan peningkatan jumlah rantai globin alfa bebas yang tidak seimbang, yang memicu berbagai proses yang menyebabkan generasi ROS, menyebabkan hemolisis

dari sel darah merah matur dan destruksi dari prekursor sel darah merah immatur pada sum-sum tulang (eritropoiesis tidak efektif). AHSP (*alfa hemoglobin stabilizing protein*; HSP70, *heat shock protein 70*) (Arlet *etal.*, 2014)

II.1.5 Klasifikasi Thalassemia Beta (Chonat and Quinn,2017)

Tabel 2.1. Klasifikasi Thalassemia Beta

Genotipe umum	Nama	Fenotipe
β/β	Normal	Tidak ada
β/β^0 β/β^+	<i>Beta thalassemia trait</i>	Thalassemia minor: asimtomatik, anemia mikrositik hipokrom ringan
$\beta +/\beta^+$ $\beta +/\beta^0$ β^E/β^+ β^E/β^0	<i>Beta thalassemia intermedia</i>	Berat bervariasi Anemia ringan sampai sedang Kemungkinan hematopoiesis ektramedular <i>Iron overload</i>
β^0/β^0	Beta thalassemia mayor (Cooley's Anemia)	Anemia berat Bergantung transfusi Hematopoiesis ektramedular <i>Iron overload</i>

Keterangan: β^0 adalah mutasi yang menyebabkan tidak ada rantai globin beta yang terbentuk, β^+ adalah mutasi yang menyebabkan berkurangnya transkripsi atau translasi dari rantai globin beta, β^E adalah mutasi globin beta yang menghasilkan HbE.

II.1.6 Diagnosis Thalassemia Beta Mayor

Thalassemia mayor adalah anemia berat yang muncul sejak awal bulan pertama setelah lahir, ketika kadar hemoglobin fetal (HbF) menurun. Pada beberapa kasus peningkatan eritroblast secara cepat dapat menyebabkan kekeliruan dengan kelainan proliferasif seperti leukemia atau mielodisplasia.

Kelainan tulang pada pasien dengan thalassemia beta mayor meliputi ekspansi dari ruang sum-sum tulang, menyebabkan penipisan dari korteks tulang.

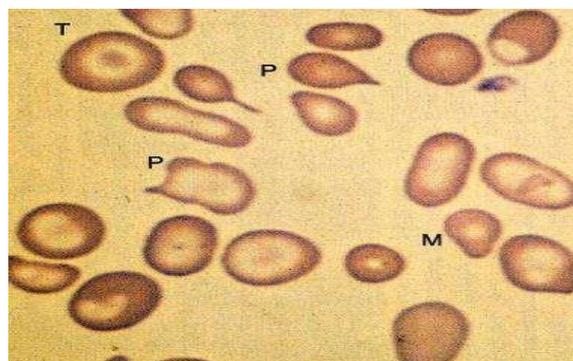
Perubahan ini khususnya ditemukan pada tulang tengkorak, yang menimbulkan gambaran “*hair-on-end*” (Azam and Bhatti, 2006; Basu and Kumar, 2009). Perubahan pada tulang berupa osteoporosis dapat terlihat pada tulang panjang, vertebra dan pelvis (Rund and Rachmilewitz, 2005).



Gambar 2.4 *Hair-on-end appearance* tampak lateral. Rambut (*hair*) mewakili trabekula yang mengalami ekstensi antara lapisan tengkorak dalam dan luar akibat ekspansi dari ruang sum-sum tulang sehingga tampak seperti rambut berdiri tepat di permukaan (*on-end*) tulang tengkorak (Azam and Bhatti, 2006)

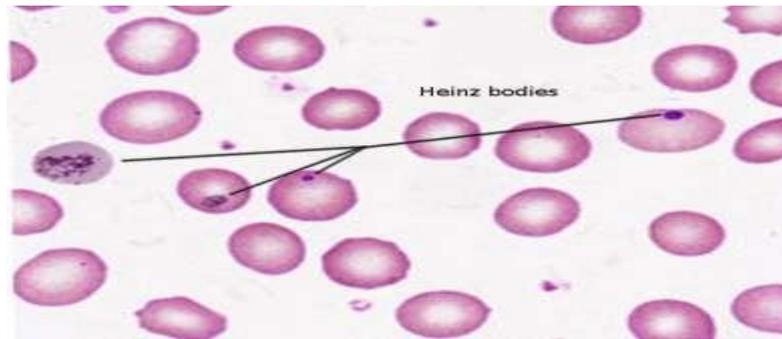
Hati dan saluran empedu dari pasien thalassemia mayor akan tampak hematopoiesis ektramedular dan kerusakan sekunder karena *overload* besi dari terapi transfusi berkali-kali. Transfusi juga dapat menyebabkan resiko infeksi virus hepatitis, yang dapat mengakibatkan sirosis dan hipertensi portal. Imajing kandung empedu dapat tampak adanya batu bilirubin (Rund and Rachmilewitz, 2005).

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia mikrositik hipokrom dan ditemukannya sel target pada sel pada hapusan darah tepi (Jacob and Winterhalter, 1970).



Gambar 2.5: Hapusan darah tepi dari pasien dengan thalassemia mayor β^0 menunjukkan banyak mikrositosis (M) dan anisopoikilosis (P). Tampak sel target (T) dan hipokrom yang menonjol (Jacob and Winterhalter, 1970).

Heinz bodies menunjukkan adanya kerusakan oksidatif pada eritrosit. Gumpalan dari hemoglobin yang mengalami denaturasi ireversibel mengendap pada membran sel eritrosit dapat ditemukan pada hapusan darah tepi (Jacob and Winterhalter, 1970)



Gambar 2.6 *Heinz bodies* (Jacob and Winterhalter, 1970)

Tabel 2.2. Diferensial diagnosis etiologi eritrosit mikrositik (Kriplani *et al.*, 2021)

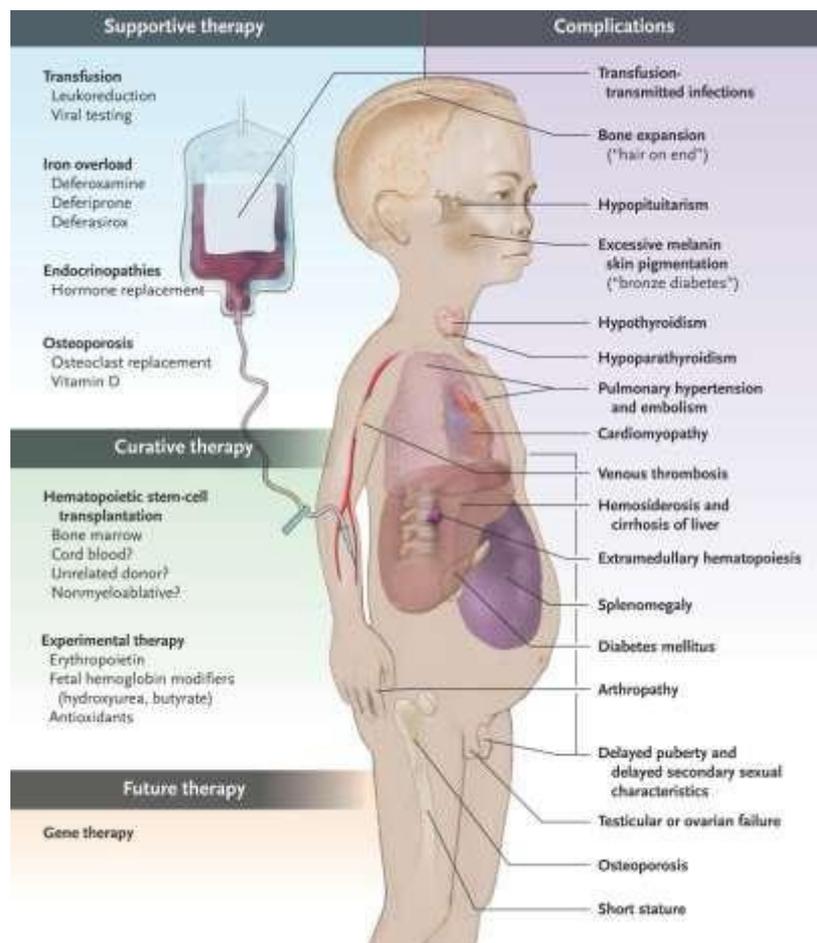
indikator	Anemia defisiensi besi	Thalassemia beta	Anemia sideroblastik	Inflamasi akut kronik
Hemoglobin	Menurun	Normal atau menurun	-	Menurun
Feritin	Menurun	Normal	Normal atau meningkat	Normal atau meningkat
Serum iron	Menurun	Normal atau meningkat	Normal atau meningkat	Normal atau menurun
TIBC	Meningkat	Normal	Normal	Sedikit menurun
TS	Menurun	Normal atau meningkat	Normal atau meningkat	Normal atau sedikit menurun
sTfR	Meningkat pada anemia defisiensi berat	Lebih dari 100 mg/L	-	Normal
FEP	Meningkat	Normal	-	Meningkat
MCV	Menurun	Menurun	Normal	Normal atau menurun
RDW	meningkat	Normal atau meningkat	Meningkat	Normal
Reikulosit	Menurun	-	-	Normal atau menurun

Keterangan: FEP: Free Erythrocyte Protoporphyrin; MCV: Mean Corpuscular Volume; RDW: Red Cell Distribution Width; sTfR: soluble Transferrin Receptor; TIBC: Total Iron Binding Capacity; TS: Transferrin Saturation.

II.1.7 Manifestasi Klinis dan Terapi Suportif

II.1.7.1 Anemia dan Terapi Transfusi

Terapi tranfusi rutin untuk mempertahankan kadar Hb sekitar 9 sampai 10 gram per desiliter dapat memperbaiki gejala klinis dan mengurangi hepatosplenomegali akibat hematopoiesis ektramedulari dan mengurangi deformitas tulang (Rund and Rachmilewitz, 2005).



Gambar 2.7 Terapi thalassemia dan komplikasi yang berkaitan dengan terapi Anemia yang berkaitan dengan thalassemia dapat berat karena adanya eritropoiesis inefektif, dengan ekspansi tulang dan hematopoiesis ektramedulari di hati, limpa dan lokasi lain (paravertebral). Terapi transfusi, yang merupakan terapi utama, memperbaiki anemia dan menekan eritropoiesis. Transfusi dapat menularkan infeksi (khususnya hepatitis B dan C) yang dapat menjadi penyebab kematian. Besi yang berlebihan karena transfusi atau absorpsi besi gastrointestinal yang berlebih, menyebabkan deposit besi di jantung, hati, dan beberapa kelenjar endokrin akan menyebabkan kerusakan berat dari organ tersebut. Endokrinopati dapat diterapi dengan terapi hormonal. Tetapi kardiotoxik akibat besi berlebihan yang mengancam nyawa memerlukan terapi *chelation*. Thalassemia dapat diterapi dengan transplantasi sum-sum tulang (Rund and Rachmilewitz, 2005).

II.1.7.2 Endokrinopati dan Penyakit Tulang

Gangguan pertumbuhan dan endokrinopati, khususnya hipogonadisme, adalah klinis yang sering ditemukan pada thalassemia. Manifestasi ini merupakan hasil dari anemia kronik dan *iron overload*, lebih sering ditemukan pada pasien usia lanjut atau pasien yang tidak mendapat terapi *chelation* yang adekuat. Hipogonadotropik hipogonadisme dapat diperbaiki dengan terapi hormonal pada pasien pria. Wanita penderita thalassemia mayor dan intermedia dapat hamil jika mereka mendapatkan terapi *chelation* yang adekuat. Kehamilan umumnya dapat berjalan aman bila fungsi jantung baik (Raiola *et al.*, 2003).

Ekspansi sum-sum tulang karena eritropoiesis inefektif, disfungsi endokrin dan komplikasi dari pengobatan dapat berkontribusi terjadinya osteopenia dan osteoporosis yang akan menyebabkan nyeri dan fraktur (Raiola *et al.*, 2003).

Terapi *chelation* yang terlalu berlebihan dengan deferoxamine akan menginduksi displasia tulang, yang dapat menghambat perkembangan panjang tulang pada anak-anak dan hanya sebagian yang reversibel (Raiola *et al.*, 2003; Rund and Rachmilewitz, 2005).

Manajemen penyakit tulang meliputi monitor pemberian terapi *chelation* dengan ketat, mengatur pola hidup yang baik (meningkatkan intake kalsium dan aktifitas fisik serta tidak merokok), terapi hormonal, dan terapi vitamin D (Voskaridou and Terpos, 2004).

Inhibitor osteoklas seperti bisphosphonates memiliki potensial untuk mengurangi resorpsi tulang dan dapat dipertimbangkan menjadi salah satu

terapi yang diberikan, tetapi terapi ini masih memerlukan studi lanjut untuk pemakaian rutin (Voskaridou and Terpos, 2004).

II.1.7.3 Iron Overload - Patogenesis, Penilaian, dan Terapi

Kelebihan besi merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas tersering pada thalassemia. Deposit besi terjadi di organ viseral (terutama di jantung, hati, dan kelenjar endokrin), menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi atau gagal fungsi organ. Gangguan jantung karena kelebihan besi merupakan penyebab utama kematian (Rund and Rachmilewitz, 2005).

Selain transfusi, absorpsi besi dari gastrointestinal yang berlebihan berkontribusi terjadinya kelebihan besi. Hcpidin adalah suatu peptida kecil yang menghambat absorpsi besi di usus halus. Kadar hepcidin normalnya meningkat ketika penyimpanan besi meningkat. Pada pasien dengan thalassemia beta intermedia dan thalassemia beta mayor kadar hepcidin sangat rendah, sehingga terjadi peningkatan absorpsi besi meskipun penyimpanan besi sudah banyak. Dari hal ini disimpulkan pemberian hepcidin atau agen yang dapat meningkatkan hepcidin dapat menjadi terapi untuk mencegah absorpsi besi yang tidak sesuai (Papanikolaou *et al.*, 2005).

Biopsi hati sering dilakukan, namun tindakan ini invasif. Penilaian penyimpanan besi di hati noninvasif dapat dilakukan dengan teknik *magnetic susceptometry*, dimana hasil yang diperoleh sepadan atau lebih akurat dalam menilai kadar besi di hati dari pada dengan teknik biopsi hati. Akan tetapi ahli yang mampu menggunakan teknik ini masih sangat terbatas. Sebagai catatan deposit besi di hati tidak akurat untuk mewakilkan

deposit besi di organ vital lain (seperti jantung) (Rund and Rachmilewitz, 2005).

Ada teknik non invasif untuk menilai kadar besi jantung yang telah dikembangkan. MRI jantung dapat menilai besi yang berlebihan pada jantung dengan dengan menilai T2, dengan T2 kurang dari 10 ms merupakan prediktor penting berkembangnya gagal jantung (Rund and Rachmilewitz, 2005).

Serum ferritin merupakan indikator dari penyimpanan besi. Peningkatan kadar ferritin serum menunjukkan peningkatan cadangan besi tubuh. Cadangan besi dalam tubuh berkorelasi dengan kadar ferritin serum. Pada keadaan normal, jumlah ferritin plasma yang disintesis dan disekresi proporsional dengan jumlah ferritin selular yang diproduksi dalam *the internal iron storage pathway*, sehingga konsentrasi ferritin plasma berhubungan dengan penimbunan besi dalam tubuh. Peningkatan penumpukan besi di jaringan, merupakan efek dari kelebihan besi. Suatu bentuk besi yang sangat toksik, *Non-transferrin bound iron*, terbentuk ketika kapasitas pengikatan besi dari transferin tidak mencukupi. *Non-transferrin bound iron* sangat toksik karena dapat menyebabkan katalisasi formasi dari *reactive oxygen species* (ROS) melalui reaksi Fenton. Suatu fraksi *Non-transferrin bound iron* dapat dinilai secara langsung dan berguna untuk pemantauan terapi *iron-Chelation*. Terapi *iron-Chelation* memperpanjang masa hidup dari pasien dengan thalassemia mayor (Rachmilewitz *et al.*, 2005).

Deferoxamine merupakan agen *iron-chelating* yang paling sering digunakan, tetapi memiliki beberapa keterbatasan, yaitu pemberian parenteral (nyeri saat disuntikan), memiliki beberapa efek samping dan

mahal (Rachmilewitz *et al.*, 2005).

Deferiprone adalah obat *chelator* yang dapat diberikan oral. Pemakaian jangka panjang tidak menyebabkan kerusakan hati. Efek samping dari deferiprone antara lain artralgia, mual dan gejala gastrointestinal lain, fluktuasi enzim hati, leukopenia, dan pada kasus jarang terjadi agranulositosis dan defisiensi zinc. Hampir semua efek ini dapat dipantau dan dikontrol. Deferiprone memiliki beberapa kelebihan dibandingkan deferoxamine, deferiprone dapat menembus membran sel dan *chelate toxic intracellular iron species*. Beberapa penelitian menunjukkan deferiprone lebih efektif dari pada deferoxamine dalam mengeliminasi besi di miokardial (Hoffbrand, Cohen and Hershko, 2003).

Ada penelitian yang menggabungkan deferiprone dan deferoxamine, diperoleh besi intraselular yang *dichelate* oleh deferiprone akan keluar ke plasma yang kemudian *dichelate* oleh deferoxamine. Sebagai konsekuensinya akan lebih banyak besi yang diekresikan dengan terapi kombinasi dibandingkan monoterapi. Banyak pasien juga merasa lebih nyaman karena jumlah injeksi dari deferoxamine yang menyakitkan lebih berkurang (Anderson *et al.*, 2002).

Deferasirox (ICL670) merupakan obat baru yang memiliki efek seperti deferoxamine. Obat ini diberikan satu kali sekali secara oral dan memiliki efek samping yang lebih ringan dari deferoxamine. Namun keefektifan obat ini dibandingkan deferoxamine masih memerlukan *trial* klinis jangka panjang (Anderson *et al.*, 2002).

II.1.7.4 Hiperkoagulasi

Fenomena tromboemboli pada vena dan arteri, sering ditemukan pada pasien thalassemia, khususnya pada pasien yang telah menjalani splenektomi dan pasien jarang ditransfusi. Kadar faktor pembekuan dan inhibitor yang tidak seimbang menyebabkan kondisi hiperkoagulasi kronik. Abnormalitas dari membran sel darah merah berkontribusi pada hiperkoagulabilitas (Eldor and Rachmilewitz, 2002). Peroksidasi dari membran lipid meningkat sehingga terjadi ekspresi dari fosfolipid anionik seperti phosphatidylserine pada permukaan eritrosit. Phosphatidylserine pada permukaan eritrosit akan memicu aktivasi trombosit dan terjadi aktivasi faktor-faktor pembekuan sehingga terjadi hiperkoagulasi. Pertimbangan pemberian antikoagulan atau antiplatelet masih memerlukan studi lebih lanjut (Manodori *et al.*, 2000).

II.1.7.5 Transplantasi Stem Sel Hematopoietik

Meskipun transplantasi stem sel hematopoietik hanya satu-satunya terapi kuratif untuk thalassemia, namun jarang dilakukan karena tingginya biaya dan kecocokan HLA yang langka terhadap donor. Resiko komplikasi yang mungkin terjadi juga besar karena dapat menyebabkan kematian, kegagalan atau penolakan graft, dan *graft versus host disease*). Namun jika transplantasi berhasil dilakukan, transfusi dan terapi *chelation* tidak diperlukan lagi. Akan tetapi kegagalan pertumbuhan, endokrinopati dan disfungsi gonad tetap terjadi (Rund and Rachmilewitz, 2005).

II.2 Thalassemia Beta HBE

II.2.1 Definisi

Hemoglobin E adalah suatu kelainan hemoglobin akibat suatu mutasi pada gen globin β dan merupakan mutasi globin tersering ke dua di dunia. Pada HBE terjadi satu mutasi titik pada posisi 26 di rantai β , di mana terjadi perubahan asam amino dari asam glutamik menjadi lisin ($\beta 26\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$). Mutasi ini menyebabkan defisiensi ringan dari produksi β mRNA normal disertai pembentukan β mRNA abnormal. Berkurangnya produksi rantai globin β dapat bermanifestasi menjadi thalassemia β (Windiastuti *et al.*, 2018; Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, 2019).

II.2.2 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 thalassemia β^+ . Ini tercermin dalam fakta bahwa heterozigot untuk HbE memiliki 25 hingga 30 persen varian; bila terdapat bersamaan dengan α -thalassemia, jumlah ini menurun lebih jauh. Penurunan bersamaan antara HbE dengan sejumlah mutan globin lain (thalassemia α , thalassemia β , varian Hb lainnya), yang juga umum terjadi pada populasi di mana HbE lazim,

menghasilkan spektrum hemoglobinopati yang luas dengan berbagai tingkat keparahan (Gangguan HbE atau sindrom HbE). Yang paling signifikan adalah thalassemia β -HbE. HbE juga telah dilaporkan dalam kombinasi dengan HbS (penyakit HbSE) (Kaushansky *et al.*, 2016).

II.2.3 Gejala Klinis

Individu dengan HbE homozigot biasanya tidak menunjukkan gejala. Sebagian besar pasien tidak memiliki hepatosplenomegali atau ikterus. Mereka biasanya terdiagnosis selama program skrining atau studi keluarga dari individu dengan gangguan HbE berat, atau pada evaluasi rutin gambaran darah tepi pada pasien dengan mikrositosis yang signifikan tanpa anemia. Thalassemia β -HBE adalah kelompok gangguan yang bervariasi dari fenotip thalassemia intermedia sampai thalassemia mayor yang dependen transfusi. Heterogenitas ini dihasilkan dari jenis mutasi β -thalassemia yang terjadi bersamaan. Pasien dengan heterozigot HbE dan salah satu mutasi thalassemia β^+ ringan (seperti mutasi promotor ringan, -28A \rightarrow G) memiliki anemia ringan hingga sedang, sedangkan pasien dengan heterozigositas HbE dan Mutasi thalassemia β^+ yang lebih berat (seperti mutasi IVS I nucleotide 5 atau IVS II nukleotida 654) memiliki fenotipe yang lebih berat dengan anemia berat dan dependen transfusi. Ada juga heterogenitas besar antara pasien dengan thalassemia β^0 -HbE; pasien-pasien ini tidak menghasilkan HbA dan hanya memiliki HbE dan jumlah HbF yang bervariasi. Faktor-faktor yang diketahui mempengaruhi fenotipe termasuk kemampuan untuk menghasilkan HbF dan adanya

thalassemia α . Individu yang memiliki kecenderungan untuk mensintesis sejumlah besar HbF (seperti mereka yang memiliki mutase Xmn I C \rightarrow T dalam promotor G γ -globin) mampu memperbaiki ketidakseimbangan rantai globin dan dengan demikian memiliki fenotipe yang lebih ringan. Thalassemia α yang terjadi bersamaan juga mengurangi beratnya penyakit dengan mengurangi ketidakseimbangan rantai globin. Pasien dengan thalassemia β^0 -HbE yang berat memiliki gambaran klinis yang sangat mirip dengan thalassemia- 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. Pasien thalassemia β -HbE yang telah dilakukan splenektomi memiliki hemolisis intravaskular yang lebih jelas, penanda aktivasi sel endotelial, dan aktivasi koagulasi dengan peningkatan kadar sel Hb bebas, sE-selektin, sP-selektin, *C-reactive protein* sensitivitas tinggi, dan kompleks trombin-antitrombin dibandingkan dengan pasien yang belum dilakukan splenektomi (Kaushansky *et al.*, 2016).

II.3.4 Laboratorium

Individu dengan HbE-trait mengalami mikrositosis *borderline* (MCV sekitar 80-an) tetapi tidak anemia. Pada homozigot HbE biasanya hanya *borderline* atau anemia ringan (Hb 11 hingga 13 g / dL), tetapi bersifat mikrositik (MCV \sim 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 thalassemia β^+ HbE ringan memiliki kadar Hb dalam kisaran 9,0 hingga 9,5 g/dL, sedangkan pasien dengan thalassemia β^+ HbE berat mengalami anemia lebih berat (Hb 6,5 hingga 8,0 g / dL). Individu dengan thalassemia 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 *et al.*, 2016).

II.3.5 Terapi

HbE homozygotes tidak memerlukan terapi apa pun. Pasien dengan thalassemia β^0 -HbE yang berat mirip dengan thalassemia intermedia atau mayor; sebagian besar pasien harus mendapatkan transfusi terus menerus dengan menargetkan kadar Hb sekitar 10 g / dL; kelasi besi harus menjadi bagian dari terapi standar. Splenektomi harus dipertimbangkan ketika hipersplenisme berkembang. Pasien dengan fenotip seperti thalassemia intermedia mungkin memerlukan transfusi sporadis. Hydroxyurea dapat meningkatkan kadar HbF dan mengurangi erythropoiesis yang tidak efektif pada thalassemia β -HbE. AHSCT (termasuk sel punca yang berasal dari darah tali pusat pada satu pasien) juga telah digunakan pada thalassemia β -HbE (Kaushansky *et al.*, 2016).

II.3.6 Prognosis

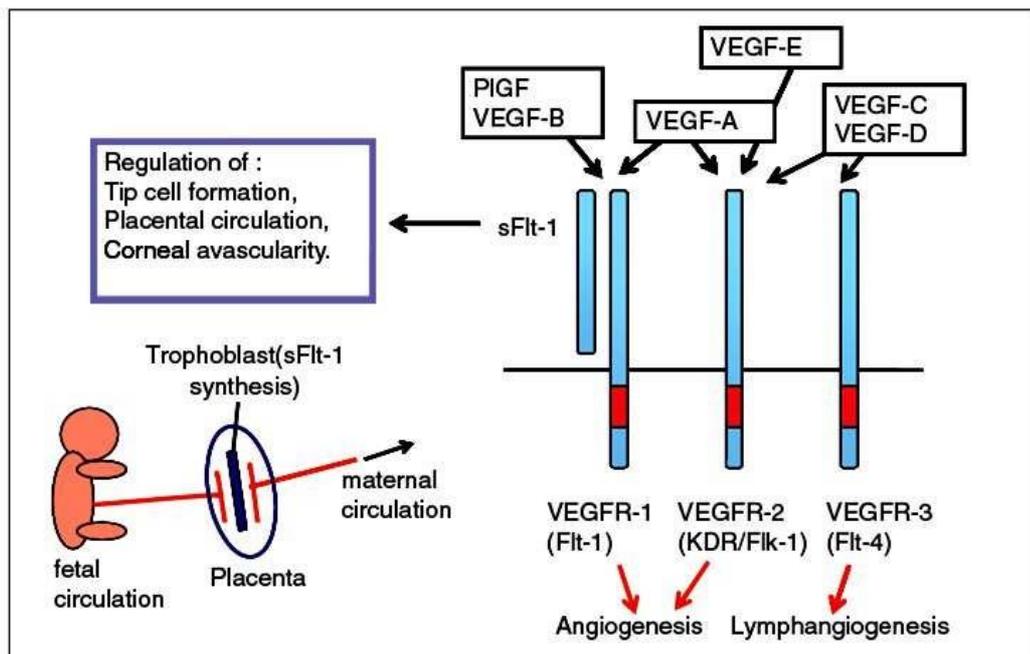
Prognosisnya tergantung pada fenotip klinis. Pasien dengan fenotip yang lebih ringan cenderung baik. Pasien thalassemia β -HbE yang berat memerlukan transfusi sel darah merah kronis dan terapi kelasi besi; ini menempatkan beban besar pada ekonomi negara-negara di mana penyakit ini sering terjadi. AHSCT,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

II.3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

II.3.1 Definisi

VEGF adalah faktor esensial untuk pertumbuhan sel endotel vaskular atau yang dikenal dengan faktor angiogenik. VEGF dikenal juga dengan sebutan *vascular permeability factor* (VPF) yang merupakan mitogen sel endotelial spesifik. VEGF diproduksi oleh banyak jenis sel antara lain sel tumor, makrofag, trombosit, keratinosit, dan sel mesangial ginjal. Aktivitas VEGF tidak terbatas hanya pada sistem vaskular, tetapi juga berperan dalam fungsi fisiologis dari formasi tulang, hematopoiesis, dan pemulihan luka (Duffy, Bouchier-Hayes and Harmey, 2004).

Vascular endothelial growth factors (VEGFs) dan reseptornya (VEGFRs), keduanya berperan dalam regulasi vaskulogenesis (perkembangan pembuluh darah dari sel prekursor selama embriogenesis awal) dan angiogenesis (pembentukan formasi pembuluh darah dari pembuluh darah yang sudah terbentuk pada stadium akhir) (Ferrara and Kerbel, 2005). Gen dari keluarga VEGF terdiri dari 7 gen, meliputi VEGF-A dan reseptornya (VEGFR-1 dan VEGFR-2) memiliki peranan utama dalam angiogenesis baik fisiologis ataupun patologis seperti angiogenesis pada tumor. VEGF-C/D dan reseptornya (VEGFR-3) dapat meregulasi angiogenesis pada embriogenesis awal tetapi fungsi paling pentingnya adalah untuk regulasi limfangiogenesis. VEGF-A memiliki banyak fungsi, meliputi aktivitas pro-angiogenik, aktivitas permeabilitas vakular, dan stimulasi migrasi sel dalam *lineage* makrofag dan sel endotel. Jadi dapat disimpulkan VEGF memiliki fungsi proangiogenik potensial untuk menjaga fungsi fisiologis dari beberapa jaringan dan membentuk pembuluh darah baru untuk kompensasi pada penyakit iskemia (Shibuya and Claessonwelsch, 2006).



Gambar 2.8 VEGF dan sistem VEGFR. VEGF-A dan reseptornya (VEGFR-1 dan VEGFR-2), berperan penting dalam vaskulogenesis dan angiogenesis. Sebagai tambahan, sFlt-1, adalah suatu bentuk larut dari VEGFR-1, yang diekspresikan oleh beberapa sel seperti trofoblas (Shibuya and Claessonwelsh, 2006).

II.3.2 Struktur dan Fungsi Dari Famili VEGF

II.3.2.1 VEGF-A

VEGF-A berikatan dan mengaktifasi VEGFR-1 dan VEGFR-2, menstimulasi angiogenesis, permeabilitas vaskular, migrasi sel, dan ekspresi gen. Sebagai tambahan, Lee *et al*, mengungkapkan adanya suatu *autocrine loop* VEGF-A dan reseptornya dalam sel endotelial, yang berperan menjaga fungsi endotel (Lee *et al.*, 2007).

II.3.2.2 VEGF-B dan PIGF (*Placental Growth Factor*)

Kedua molekul ini hanya berikatan dan mengaktifasi VEGFR-1. VEGFR-1 memiliki aktivasi tirosin kinase yang lemah, sehingga menghasilkan sinyal yang lemah dari pada VEGFR-2. Mutasi PIGF dan

VEGF-B pada tikus tidak menyebabkan kematian dan tidak ada gangguan signifikan pada angiogenesis, jadi disimpulkan gen tersebut tidak terlalu berpengaruh pada embriogenesis. Tetapi pada kondisi patologis, sinergisme antara PIGF dan VEGF-B dapat ikut berperan untuk angiogenesis (Carmeliet *et al.*, 2001). VEGF-B dilaporkan juga dapat memproteksi neuron sensori dari degenerasi (Dhondt *et al.*, 2011). Kesimpulannya meskipun PIGF dan VEGF-B tidak esensial untuk embriogenesis, tetapi mereka dapat memberikan pengaruh pada kondisi stress atau patologi.

II.3.2.3 VEGF- C Dan VEGF-D

Dua anggota famili dari VEGF ini diproduksi sebagai bentuk prematur dan dibelah oleh protease seperti furin pada bagian amino dan *carboxyl-terminal*. Setelah menjalani proses ini, molekul ini berkembang menjadi suatu molekul yang memiliki afinitas tinggi dengan VEGFR-3, yang diekspresi pada sel endotelial limfatik yang kemudian menstimulasi terjadinya limfangiogenesis. Sebagai tambahan, molekul protein ini memiliki afinitas rendah terhadap VEGFR-2, yang membantu dalam peningkatan proses angiogenesis yang lebih lanjut. VEGF-C diekspresikan selama embriogenesis, sedangkan VEGF-D diekspresikan setelah lahir pada stadium dewasa. Perbedaan ini menyebabkan mutasi pada VEGF-C pada tikus menyebabkan kematian tetapi tidak pada tikus yang mengalami mutasi VEGF-D. Tikus yang menderita mutasi VEGF-C menunjukkan adanya akumulasi cairan pada jaringan yang berlebihan akibat dari

buruknya perkembangan pembuluh darah limfe (Alitalo and Carmeliet, 2002).

II.3.2.4 VEGF-E

Merupakan suatu protein angiogenik yang dikode dalam pro-angiogenic Orf Virus Genome. Orf Virus adalah sebuah perapoxvirus yang menginfeksi domba, kambing, dan kadang-kadang manusia, diketahui menginduksi angiogenesis pada lokasi infeksi di kulit. Virus ini menghasilkan derivat protein N27 yang dinamakan VEGF-E_{N27}. Protein ini berikatan kuat dan mengaktifkan VEGFR-2, tetapi tidak berikatan dengan VEGFRs lain (VEGFR-1, VEGFR-3). Dengan kata lain VEGF-E ini spesifik untuk VEGFR-2, uniknya belum ada dalam genom manusia yang spesifik khusus untuk VEGFR-2 saja (Shibuya, 2011).

II.3.2.5 T. *Flavoviridis* svVEGF

Racun ular mengandung bervariasi molekul yang menyerang target binatang baik secara langsung (sebagai racun) dan tidak langsung (sebagai *toxin-promoting materials*). Dari racun ular *T. flavoviridis* (habu), Takahashi *et al*, mengungkapkan adanya protein yang memiliki aktivitas angiogenik ringan dan aktivitas permeabilitas vaskular yang kuat. Protein ini dinamakan T. *Flavoviridis* svVEGF, berikatan kuat dengan VEGFR-1 dan berikatan lemah dengan VEGFR-2. Protein T. *Flavoviridis* svVEGF protein disintesis hanya di jaringan racun dan disekresi ke dalam cairan racun, sehingga menjadi satu-satunya famili protein VEGF yang disekresi oleh jaringan

tubuh. Hal ini yang menjelaskan secara biologi, protein ini tidak meningkatkan permeabilitas vakular dalam tubuh ular itu sendiri tetapi menyebabkan peningkatan permeabilitas pada jaringan lokal dari binantang yang digigit (Shibuya, 2011).

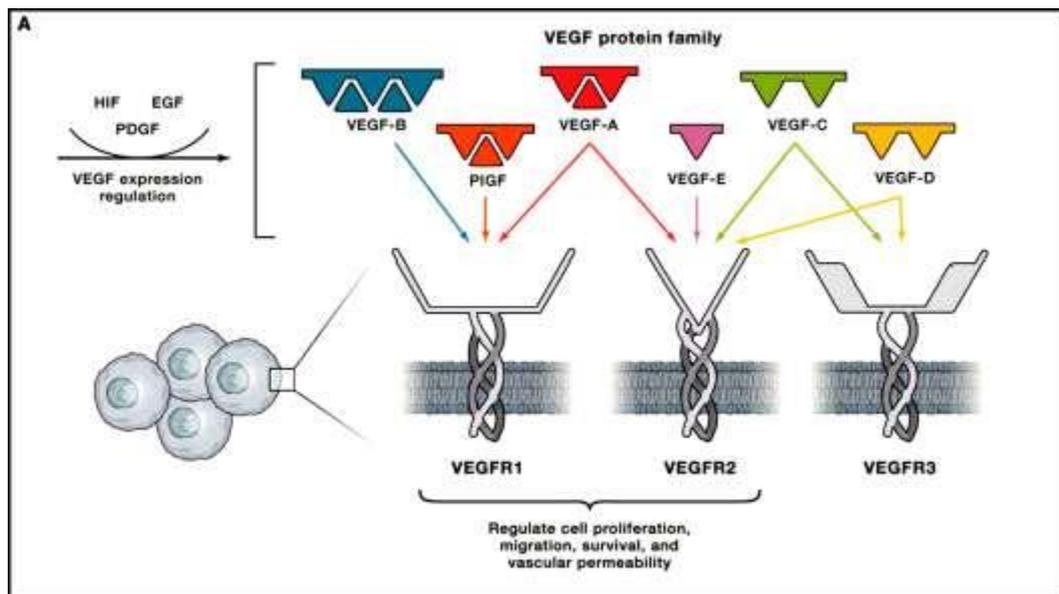
II.3.3 Alur Sinyal VEGF

VEGF utama adalah VEGF-A yang merupakan anggota dari keluarga protein meliputi VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (dikode ari virus), dan PlGF. VEGF-C dan VEGF-D peran utamanya dalam regulasi limfangiogenesis. Peran utama dari VEGF-A adalah angiogenesis (Apte, Chen and Ferrara, 2019).

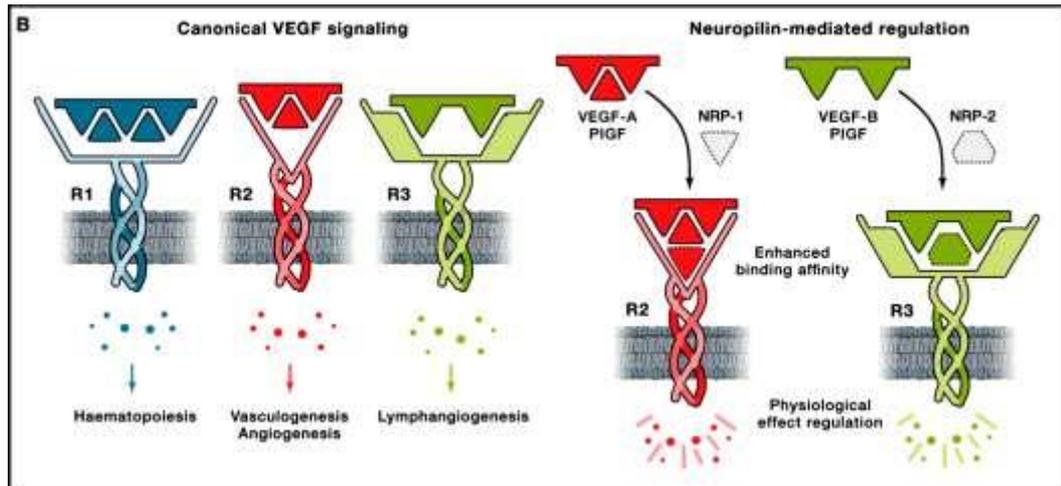
VEGFR1 dan VEGFR2 merupakan suatu reseptor tirosin kinase dimana keduanya diekspresikan pada permukaan sel endotel. VEGFA berikatan dengan VEGFR1 dan VEGFR2, VEGF-B dan PlGF berikatan dengan VEGFR1, dan VEGF-C dan VEGF-D berikatan dengan VEGFR-3 (stimulasi limfangiogenesis) (Apte, Chen and Ferrara, 2019).

Hipoksia merupakan regulator utama VEGF melalui *hypoxia inducible factor* (HIF). HIF dan gen-gen lain yang distimulasi hipoksia (*epidermal growth factor* (EGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan mutasi onkogenik (*vhl, ras, wnt-kras signaling pathway genes*)) menstimulasi ekspresi VEGF. Sinyal *canonical* VEGF melalui ikatan dengan VEGFR1/R2, akan meregulasi aktivitas dari beberapa kinase dan memicu proliferasi sel, migrasi, *survival*, dan permeabilitas vaskular selama proses vaskulogenesis dan angiogenesis. Ekspresi VEGFR2 ditekan oleh

sel sekitar yang melepaskan *notch signaling* dan peningkatan ekspresi *notch ligands* pada sel endotelial, sehingga terjadi umpan balik negatif. Sinyal *canonical* VEGF ini merupakan proses homeostasis fisiologis yang penting, namun dapat terjadi hiperaktivitas pada angiogenesis patologis (Apte, Chen and Ferrara, 2019).



Gambar 2.9 VEGF-A merupakan anggota dari keluarga protein yang meliputi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E yang dikode virus, dan *placental growth factor* (PIGF). *Hypoxia-inducible factor* (HIF), *epidermal growth factor* (EGF), dan *platelet derived growth factor* (PDGF) merupakan gen yang diinduksi oleh hipoksia atau iskemia yang meregulasi ekspresi VEGF. Sinyal *canonical* VEGF melalui VEGF-R1/R2 (dengan R2 yang merupakan reseptor pemberi signal dominan) meregulasi aktivitas dari beberapa kinase dan memicu proliferasi sel, migrasi, *survival*, dan permeabilitas selama vaskulogenesis dan angiogenesis (Apte, Chen and Ferrara, 2019).



Gambar 2.10 VEGF-A berikatan dengan VEGFR-1 dan VEGFR-2, VEGF-B dan PlGF berikatan dengan VEGFR-1, VEGF-C dan VEGF-D berikatan dengan VEGFR-3. VEGF-A atau PlGF dapat juga berikatan dengan neuropilin 1 (NRP-1) yang meningkatkan afinitas ikatannya dengan VEGFR-2 untuk meningkatkan vaskulogenesis dan angiogenesis. NRP-2 memiliki alur yang sama dalam meningkatkan limfangiogenesis melalui interaksi dengan VEGFR-3 (Apte, Chen and Ferrara, 2019).

II.4 VEGF dan Thalassemia Beta Mayor

Thalassemia beta mayor merupakan kelainan darah hereditas autosomal resesif, di mana terjadi defek sintesis hemoglobin, eritropoiesis inefektif, dan hemolisis kronis. Ketiga hal tersebut menyebabkan anemia pada penderita. Anemia menyebabkan hipoksia pada pasien, yang pada akhirnya akan menyebabkan *vascular injury* dan meningkatkan kadar VEGF serum. Sebagai tambahan peningkatan VEGF serum juga dapat disebabkan efek toksik dari terapi *chelation* atau *overload* besi (Aziz, 2016).

Proliferasi dari sel endotel memegang peranan penting dalam perbaikan cedera vaskular dan formasi pembuluh darah. Hal tersebut dipengaruhi oleh derifat komponen dari plasma dan sel darah merah. Angiogenesis atau pertumbuhan dari pembuluh darah baru penting untuk penyembuhan luka dan mengembalikan aliran darah ke jaringan setelah terjadi cedera. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) merupakan

faktor pertumbuhan angiogenik. Hipoksia jaringan adalah stimulus utama dari peningkatan regulasi dari VEGF dan pada pasien anemia ditemukan kadar VEGF yang meningkat (Dunst *et al.*, 2002).

Pasien anak dengan thalassemia beta mayor sering mengalami kelebihan besi karena transfusi darah berulang dan hemolisis. Pada keadaan hemolisis terjadi peningkatan radikal bebas dari hemoglobin sehingga mengaktifasi trombosit, yang berikatan dengan protein S dan protein C. Setelah trombosit berikatan dengan protein S dan protein C, terjadilah pelepasan TXA2 dan menyebabkan *clumping* trombosit (Aziz, 2016).

Pada eritropoiesis inefektif mengakibatkan peningkatan laju absorpsi besi. Kelebihan besi mengakibatkan penurunan vitamin C lalu menyebabkan defek trombosit sehingga juga terjadi *clumping* trombosit. Kelebihan besi yang terjadi juga dapat menyebabkan stress oksidatif. *Clumping* trombosit dan stress oksidatif mengakibatkan *vascular injury* sehingga meningkatkan kadar VEGF serum (Aziz, 2016).

Inflamasi diketahui memegang peranan penting dalam patogenesis thalassemia. Kondisi inflamasi kronik ditemukan pada pasien thalassemia (Aziz, 2016).

Aktivasi endotelial juga berperan penting dalam patogenesis thalassemia, melalui inflamasi dan trombosis. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) adalah mitogenik (merangsang pembelahan sel) pada sel endotel dan memicu terjadi kebocoran vaskular. Disamping proliferasi sel endotel, VEGF memiliki sinergisme dengan *tumor necrosis factor* (TNF)

yang memicu aktivitas prokoagulan dari sel endotel, yang menstimulasi migrasi dari monosit melewati sel endotel selapis, dan menyebabkan pelepasan faktor *Von Willebrand* (Fahmey *et al.*, 2013). Peningkatan kadar dari VEGF juga akan memicu ekspresi dari ICAM-1, VCAM-1, dan E-selectin pada sel endotel dan mengaktifasi jalur NF- κ B yang kemudian akan menyebabkan inflamasi vaskular (Kumar *et al.*, 1996). Dengan demikian dapat disimpulkan VEGF mempengaruhi fungsi endotel melalui angiogenesis, inflamasi dan trombosis (Fahmey *et al.*, 2013).

Selain thalassemia beta mayor, terdapat keadaan-keadaan tertentu yang dapat meningkatkan kadar VEGF serum, antara lain penyakit autoimun, keganasan, hemoglobinopati, dan penyakit kronis lainnya (Aziz, 2016).

II.5. Kerangka Teori

