

TESIS

HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN NILAI R2* PANKREAS MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN ANAK DENGAN THALASSEMIA β

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM FERRITIN LEVELS WITH R2 PANCREAS VALUE USING 3T MRI IN CHILDHOOD PATIENTS WITH β -THALASSEMIA*

RESTY DWI UMIATI



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)

DEPARTEMEN RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN NILAI
R2* PANKREAS MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN ANAK
DENGAN THALASSEMIA β**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis -1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

RESTY DWI UMIATI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)

DEPARTEMEN RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN NILAI R2* PANKREAS MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN ANAK DENGAN THALASSEMIA β

Disusun dan diajukan oleh :

RESTY DWI UMIATI

Nomor Pokok : C125192001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi
Pendidikan Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 8 Mei 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001


dr. Eny Sanre, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19750526 200604 2 014

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas


dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001


Prof. Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini ;

Nama : dr. Resty Dwi Umiati

NIM : C125192001

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : S1/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **“HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN NILAI R2* PANKREAS MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN ANAK DENGAN THALASSEMIA β ”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari karya saya terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, 29 Juli 2024

Yang Menyatakan



dr. Resty Dwi Umiati



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat, dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah ini yang berjudul "HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN NILAI R2* PANKREAS MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN ANAK DENGAN THALASSEMIA β ". Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan semua pihak, karya akhir ini dapat terselesaikan.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Eny Sanre, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Sekretaris Komisi Penasehat
3. dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes., Sp.A(K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan serta bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat, dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi FK Unhas ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk



mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.

2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rafuf, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), Prof. Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Rosdiana, M.Kes, Sp.Rad (K), dr.Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopoli, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana, Sp.Rad (K), dr. Taufiqquhidayat, Sp.Rad, dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
3. Direksi beserta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar dan RSUPTN Makasar atas kesempatan yang diberikan kepada kami dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS (Kak Ani, Kak Cia, Bu Ica, Kak Waritz, dan Kak Vivi), Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, serta para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Suami saya Agussalim, anak saya Muhammad Aryandra Rafisqy atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menjalani pendidikan.



dua orang tua saya dr. Mansyur Djamaluddin dan Ninies Yarnis Nur, mertua saya Asrul dan Naharia, saudara saya Maya dan Armin, ipar saya rasoyo, Mitha, Azwar, Eci, Arfah, dan Andy, serta keluarga besar yang

sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat, doa dan dukungan moril maupun materil.

7. Teman terbaik “SJ” angkatan Januari 2020 Ivan, Rifal, Ida, Angie, Weny, Dina, Ayu, dan terkhususnya Vita (tetap semangat), teman seperjuangan angkatan Unas Juni 2024 “Shinkansen” (Vandy, Sahar, Erika, Intan, Arizal, Kevin, Chin, Tryas) yang membantu dan memberikan inspirasi dalam penyelesaian karya akhir ini. Serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya dan keluarga selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
8. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenalkan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, Juni 2024

Resty Dwi Umiati



ABSTRAK

RESTY DWI UMIATI. *Hubungan antara Kadar Ferritin Serum dan Nilai R2* Pankreas Menggunakan MRI 3T pada Pasien Anak dengan Thalassemia β* (dibimbing oleh Rafikah Rauf, Eny Sanre, Andriany Qanitha, Nadirah Rasyid Ridha, dan Bachtiar Murtala).

Kelebihan zat besi merupakan komplikasi umum pada penderita thalassemia yang diakibatkan oleh penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb). Kelebihan zat besi dapat menyebabkan pengendapannya di berbagai sistem organ tubuh terutama di hati, jantung, dan kelenjar endokrin sehingga mengakibatkan penurunan fungsi sistem tersebut. Penumpukan zat besi di pankreas dapat menyebabkan diabetes melitus. Ferritin berguna secara klinis dalam identifikasi dan pengobatan kelebihan zat besi. MRI juga dapat digunakan untuk mengukur kelebihan zat besi. Pemindaian MRI memperkirakan konsentrasi zat besi jaringan baik dengan pencitraan gradien echo yang menghasilkan T2* dan pencitraan spin echo maupun yang menghasilkan T2 kebalikan dari R2. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar ferritin serum dan nilai R2* pankreas dengan menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β . Metode penelitian yang digunakan adalah observasional *cross-sectional* menggunakan data sekunder dari pasien thalassemia β yang melakukan pemeriksaan MRI R2* di Instalasi Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Juli sampai Oktober 2023 dengan sampel penelitian sebanyak 33 sampel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar ferritin serum mempunyai korelasi dengan nilai R2* pankreas dengan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$) dan $r = 0,647$ dengan kekuatan kuat dan arah positif. Jadi, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar ferritin serum dan nilai R2* pankreas menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β yang ditunjukkan dengan semakin tinggi kadar ferritin serum, semakin tinggi nilai R2* pancreas.

Kata kunci: thalassemia, ferritin serum, R2* pankreas, *magnetic resonance imaging*



ABSTRACT

RESTY DWI UMIATI. *Relationship between Serum Ferritin Level and R2* Pancreas Value Using 3T MRI in Childhood Patients with B-Thalassemia* (supervised by Rafikah Rauf, Eny Sanre, Andriany Qanitha, Nadirah Rasyid Ridha, and Bachtiar Murtala)

Iron overload is a common complication in thalassemia sufferers caused by decreased synthesis of the alpha or beta chains of hemoglobin (Hb). Iron overload can cause its deposition in various body organ systems, especially in the liver, heart, and endocrine glands that result in the decrease function of these systems. Iron overload in the pancreas can cause diabetes mellitus. Ferritin is clinically useful in the identification and treatment of iron overload. MRI can also be used to measure iron overload. MRI scanning estimates tissue iron concentration with both gradient echo imaging, which produces T2*, and spin echo imaging, which produces T2, the inverse of R2. This study aims to determine the relationship between serum ferritin level and pancreatic R2 values using 3T MRI in pediatric patients with B-thalassemia. The research used was cross-sectional observational method using secondary data on B- thalassemia patients who underwent MRI R2* examinations at the Radiology Installation of Central Hospital of Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from July to October 2023 with a research sample of 33 samples. The results show that serum ferritin levels has a correlation with the R2 value of the pancreas with a value of $p < 0.001$ ($p < 0.05$) and $r = 0.647$ with strong strength and a positive direction. Thus, it can be concluded that there is a relationship between serum ferritin levels and the R2* value pancreas using MRI 3T in pediatric patients with β thalassemia as indicated by the higher the serum ferritin level, the higher the R2* value of the pancreas.

Keywords: thalassemia, ferritin serum, R2* pancreas, magnetic resonance imaging



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1... Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.3.3 Hipotesis Penelitian	4
	x



1.5	Manfaat Penelitian	5
-----	--------------------------	---

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Thalassemia	6
2.1.1	Definisi	6
2.1.2	Epidemiologi	6
2.1.3	Etiologi	7
2.1.4	Patofisiologi	7
2.1.5	Klasifikasi	9
2.1.6	Diagnosis	10
2.1.7	Penatalaksanaan	11
2.2	Iron Overload	15
2.3	Ferritin dan Ferritin Serum	16
2.4	Magnetic Resonance Imaging (MRI)24.....	20
2.4.1	Penilaian MRI terhadap zat besi jaringan.....	20
2.4.2	Iron Overload Pankreas (R2*) menggunakan MRI	24
2.4.3	Hubungan serum ferritin dengan nilai R2* pankreas menggunakan MRI	29

BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1	Kerangka Teori	30
3.2	Kerangka Konsep	31



BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Desain Penelitian	32
4.2	Tempat Dan Waktu Penelitian.....	32
4.3	Populasi Penelitian	32
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	32
4.5	Perkiraan Besar Sampel.....	32
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
4.6.1	Kriteria inklusi.....	33
4.6.2	Kriteria eksklusi.....	33
4.7	Izin penelitian dan ethical clearance	33
4.8	Alokasi Subjek dan Cara Kerja.....	33
4.8.1	Alokasi subjek	33
4.8.2	Cara Kerja.....	34
4.9	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	34
4.10	Definisi Operasional.....	35
4.11	Pengolahan dan Analisis Data	35
4.12	Alur penelitian	36

BAB V HASIL PENELITIAN



Hasil Penelitian	37
Karakteristik Sampel Penelitian	37

BAB VI PEMBAHASAN	42
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	48
7.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA.....	49



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Definisi Operasional	35
Tabel 5.1. Deskripsi umur, jenis kelamin, dan lama transfusi	37
Tabel 5.2. Hubungan antara jenis kelamin, usia dan lama transfusi dengan kadar ferritin serum	38
Tabel 5.3. Hubungan antara jenis kelamin, usia dan lama transfusi dengan nilai R2* pankreas	39
Tabel 5.4. Korelasi kadar ferritin serum dengan nilai R2* pankreas	40



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Grafik patofisiologi thalassemia	8
Gambar 2.2. Ringkasan metode diagnostik untuk thalassemia dan hemoglobinopati DCIP = dichlorophenolindophenol; Hb = hemoglobin; MLPA = multiplex ligation- dependent probe amplification. QTL = quantitative locus; PRC = polymerase chain reaction; RBC = red blood cells; RDB = reverse dot blot; TI = thalassemia intermedia; TM = thalassemia major	11
Gambar 2.3. Gambar aksial menunjukkan ROI hati, kepala, dan ekor pankreas yang digambar secara manual. ROI, region of interest.....	26
Gambar 2.4. MRI pasien sickle-cell disease yang bergantung pada transfusi dengan menggunakan multiple echo time. MRI aksial dengan ROI digambar di kepala pankreas	27
Gambar 5.1. Diagram sebaran data kadar ferritin serum dengan nilai R2* pankreas	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	56
Lampiran 2. Data Statistik Penelitian	57
Lampiran 3. <i>Curriculum Vitae</i>	65



DAFTAR SINGKATAN

Hb : Hemoglobin

TDT : *Transfusion Dependent Thalassemia*

NTDT : *Non-Transfusion Dependent Thalassemia*

LIC : *Liver Iron Concentration*

MRI : *Magnetic Resonance Imaging*

T : Tesla

ROI : *Region of Interest*

FOV : *Feld of View*

Hz : Hertz

ms : *mili-second*

SIR : *Signal Intensity Ratio*

TE : *Time Echo*

TR : *Time Repetition*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia adalah sekelompok kelainan genetik heterogen yang diakibatkan oleh penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb). Hemoglobin berfungsi sebagai komponen pembawa oksigen dalam sel darah merah. Ini terdiri dari dua protein, alfa, dan beta. Jika tubuh tidak memproduksi salah satu dari kedua protein ini dalam jumlah yang cukup, sel darah merah tidak terbentuk dengan benar dan tidak dapat membawa oksigen dalam jumlah yang cukup; Hal ini menyebabkan anemia yang dimulai pada masa kanak-kanak dan berlangsung sepanjang hidup. Thalassemia merupakan penyakit keturunan, artinya setidaknya salah satu orang tuanya harus menjadi pembawa penyakit tersebut. Hal ini disebabkan oleh mutasi genetik atau penghapusan fragmen gen kunci tertentu. Thalassemia alfa banyak terjadi di populasi Asia dan Afrika, sedangkan thalassemia beta lebih banyak terjadi di populasi Mediterania, meskipun penyakit ini juga relatif umum terjadi di Asia Tenggara dan Afrika. Prevalensi di wilayah ini mungkin mencapai 10%. Jumlah sebenarnya pasien yang terkena thalassemia di Amerika Serikat tidak diketahui, karena tidak ada metode skrining yang efektif.⁽¹⁾ Di Indonesia sendiri terdapat sekitar 3-10% populasi dengan karier β -thalassemia dan 2.6-11.0% populasi dengan karier α -thalassemia. Diperkirakan sekitar 2500 bayi lahir dengan β -thalassemia mayor per tahunnya.⁽²⁾

Thalassemia dapat menyebabkan anemia berat dan simptomatik, yang umumnya memerlukan bantuan transfusi regular dan seumur hidup. Pasien dengan thalassemia mayor membutuhkan transfusi jangka panjang dan menderita anemia berat dengan hemoglobin < 6. Masalah klinis utama dari pasien yang ditangani dengan transfusi adalah beban zat besi yang berlebih pada organ lain seperti hepar, kelenjar endokrin, pankreas, paru-paru dan ginjal karena dapat lkan toksisitas pada organ. Hepar merupakan organ pertama yang an zat besi, yang dapat menampung hingga 70% dari zat besi tubuh. Oleh



karena itu, zat besi pada hepar dapat merefleksikan jumlah zat besi dalam tubuh.⁽³⁾

Cadangan besi pada tubuh terutama disimpan dalam bentuk ferritin, yang sebagian akan disekresi dalam plasma. Pemeriksaan ferritin dalam plasma atau serum ferritin dapat berkorelasi dengan cadangan zat besi total tubuh sehingga menjadi pemeriksaan darah yang cepat, murah, tidak invasif dan tersedia luas. Namun kadar serum ferritin ini dapat meningkat pada kondisi lain seperti infeksi, inflamasi, keganasan dan lainnya. Konsentrasi ferritin juga bervariasi sesuai dengan usia dan jenis kelamin.^(4,5)

Kelebihan zat besi dapat menyebabkan pengendapannya di berbagai sistem organ tubuh dan mengakibatkan penurunan fungsi sistem tersebut. Penumpukan zat besi di pankreas dapat menyebabkan diabetes melitus; di kelenjar tiroid atau paratiroid masing-masing dapat menyebabkan hipotiroidisme dan hipoparatiroidisme. Deposisi pada persendian menyebabkan artropati kronis. Di otak, zat besi lebih suka terakumulasi di substansia nigra dan bermanifestasi sebagai penyakit Parkinson dini dan berbagai masalah fisioterapi lainnya. Gejala-gejala ini termasuk dalam kelompok hemokromatosis yang luas.⁽⁶⁾

MRI tidak menggambarkan besi secara langsung; ini menggambarkan proton air yang berdifusi di dekat endapan besi, yang menyebabkan distorsi lokal pada ketidakhomogenan medan magnet ($T2^*$) dan hilangnya intensitas sinyal sebanding dengan deposisinya. MRI mewakili modalitas yang aman, non-invasif, dan sangat dapat direproduksi yang memberikan wawasan baru mengenai dinamika kelebihan zat besi. Zat besi menyebabkan gambar MRI menjadi gelap dengan laju yang sebanding dengan beban zat besi di hati, dengan waktu paruh penggelapan ini didefinisikan sebagai $T2^*$. Laju penggelapan, disebut sebagai $R2^*$, merupakan kebalikan dari $T2^*$ dan sebanding dengan kandungan besi dalam jaringan. Pemindaian MRI memperkirakan konsentrasi zat besi jaringan baik dengan pencitraan gema gradien, yang menghasilkan $T2^*$, dan pencitraan *spin echo*, yang menghasilkan $T2$, kebalikan dari $R2$.⁽⁷⁾



pengukuran $R2^*$ lebih kuat terhadap variasi skala panjang deposisi besi dan cara akurat mencerminkan kerentanan magnetik sebagian besar jaringan. $R2^*$ juga dapat dilakukan dalam sekali tahan napas. Pengukuran $R2^*$

tahan terhadap gangguan magnetik jarak jauh; dengan demikian, kita dapat mengharapkan adanya hubungan linier antara $R2^*$ dan zat besi pada seluruh rentang fisiologis deposisi zat besi.⁽⁷⁾

Liver iron concentrate (LIC), yang diukur dengan biopsi hati, masih dianggap sebagai standar emas untuk evaluasi beban zat besi tubuh, namun merupakan teknik invasif dan berisiko tinggi. Baru-baru ini, pencitraan resonansi magnetik (MRI) $T2^*$ telah muncul sebagai teknik pilihan untuk kuantifikasi non-invasif kelebihan zat besi hati dan miokard. Ini menunjukkan sensitivitas yang baik bila dibandingkan dengan HIC biopsi hati, dan $T2^*$ jantung berkorelasi terbalik dengan konsentrasi zat besi jantung. Namun, banyak penelitian menunjukkan bahwa jaringan tubuh memiliki kinetika pengendapan zat besi yang berbeda. Oleh karena itu, informasi mengenai kelebihan zat besi pada organ lain, terutama pankreas, akan berguna karena banyak pasien thalassemia juga menderita diabetes.⁽⁸⁾

Selain itu, penilaian MRI terhadap pengendapan zat besi di pankreas dapat mengurangi morbiditas jantung dan berdampak pada risiko diabetes di masa depan: Noetzli dkk. baru-baru ini menggambarkan kemungkinan memprediksi kelebihan beban jantung hampir satu dekade sebelumnya dengan mempelajari siderosis pankreas pada pasien thalassemia.⁽⁸⁾

Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan terkait hubungan antara kadar serum ferritin dengan nilai MRI $R2^*$ di hepar dan pankreas. Jin Yamamura et al melakukan penelitian terhadap 33 pasien β thalassemia mayor dan 17 pasien lainnya dan ditemukan adanya korelasi signifikan antara $R2^*$ hati dan pankreas. Kadar ferritin serum yang diperoleh menunjukkan korelasi signifikan yang tinggi terhadap $R2^*$ pankreas dan terhadap $R2^*$ hati.⁽⁹⁾

Berdasarkan penelitian Reijâne Alves de Assis et al, 289 studi MRI tersedia dari 115 pasien selama periode penelitian. $R2^*$ jantung dan pankreas sedikit berkorelasi satu sama lain. Keduanya berkorelasi lemah dengan LIC dan serum



aat ini belum banyak penelitian terkait pemeriksaan kadar serum ferritin nilai $R2^*$ pankreas menggunakan MRI terutama MRI 3T di Indonesia

terkhususnya kota Makassar. Oleh karena itu, penulis ingin melakukan penelitian untuk menilai kadar ferritin serum dengan nilai $R2^*$ menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui **“Apakah terdapat hubungan antara kadar ferritin serum dengan nilai $R2^*$ pankreas menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β ?”**

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar ferritin serum dengan dengan nilai $R2^*$ pankreas dengan menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β .

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kadar ferritin serum pada pasien anak dengan thalassemia
2. Mengetahui nilai $R2^*$ pankreas menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β
3. Menentukan hubungan antara kadar ferritin serum dengan nilai $R2^*$ menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar ferritin serum dengan nilai $R2^*$ pankreas menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β . Semakin tinggi ferritin serum, semakin tinggi nilai $R2^*$ pankreas.



1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat teoritik :

Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan kadar ferritin serum dengan dengan nilai $R2^*$ pankreas dengan menggunakan MRI 3T pada pasien anak dengan thalassemia β .

Manfaat aplikatif :

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penanganan pasien dengan thalassemia

Manfaat metodologi :

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan informasi sebagai sarana referensi untuk penelitian yang membahas mengenai iron overload pada pasien anak dengan thalassemia.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya terkait korelasi kadar ferritin serum dengan nilai MRI $R2^*$ pada pasien anak dengan thalassemia.

Manfaat bagi Rumah Sakit :

Penelitian ini diharapkan dapat membantu Rumah Sakit dalam mempromosikan MRI 3 T.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Thalassemia

2.1.1 Definisi

Istilah “thalassemia” mengacu pada sekelompok penyakit darah yang ditandai dengan penurunan atau tidak adanya sintesis satu atau lebih rantai globin normal.⁽¹⁰⁾ Menurut rantai yang sintesisnya terganggu, thalassemia disebut thalassemia α , β , γ , δ , $\delta\beta$, atau $\epsilon\delta\beta$. Kebanyakan thalassemia diwariskan sebagai sifat resesif. Jenis yang paling relevan secara klinis adalah thalassemia α dan β , yang disebabkan oleh penurunan salah satu dari dua jenis rantai polipeptida (α atau β) yang membentuk molekul hemoglobin manusia dewasa normal (Hb A, $\alpha_2\beta_2$). Berdasarkan tingkat keparahan klinis dan kebutuhan transfusi, sindrom thalassemia dapat diklasifikasikan secara fenotip menjadi thalassemia yang bergantung pada transfusi (TDT) dan thalassemia yang tidak bergantung pada transfusi (NTDT).⁽¹¹⁾

2.1.2 Epidemiologi

Thalassemia alfa banyak terjadi di populasi Asia dan Afrika, sedangkan thalassemia beta lebih banyak terjadi di populasi Mediterania, meskipun penyakit ini juga relatif umum terjadi di Asia Tenggara dan Afrika.⁽¹⁾ Insidensi thalassemia mencapai 300,000 hingga 400,000 kasus setiap tahunnya. Sekitar 1.5% populasi merupakan karier dari β -thalassemia dengan prevalensi β -thalassemia ditemukan tertinggi di wilayah Mediterania, Timur Tengah, dan Asia Tenggara dan terendah di Eropa Utara dan Amerika Utara. ^(11,12) Di Indonesia sendiri terdapat sekitar 3-10% populasi dengan karier β -thalassemia dan 2.6-11.0% populasi dengan karier α -thalassemia. Diperkirakan sekitar 2500 bayi lahir dengan β -thalassemia mayor nya.⁽²⁾



2.1.3 Etiologi

Thalassemia bersifat autosomal resesif, yang berarti kedua orang tuanya harus terkena penyakit atau menjadi pembawa penyakit agar dapat menularkannya ke generasi berikutnya. Hal ini disebabkan oleh mutasi atau penghapusan gen Hb, yang mengakibatkan kurangnya produksi atau tidak adanya rantai alfa atau beta. Ada lebih dari 200 mutasi yang diidentifikasi sebagai penyebab terjadinya thalassemia. Thalassemia alfa disebabkan oleh penghapusan gen alfa-globin, dan thalassemia beta disebabkan oleh mutasi titik pada situs sambungan dan daerah promotor gen beta-globin pada kromosom 11.⁽¹⁴⁾

2.1.4 Patofisiologi

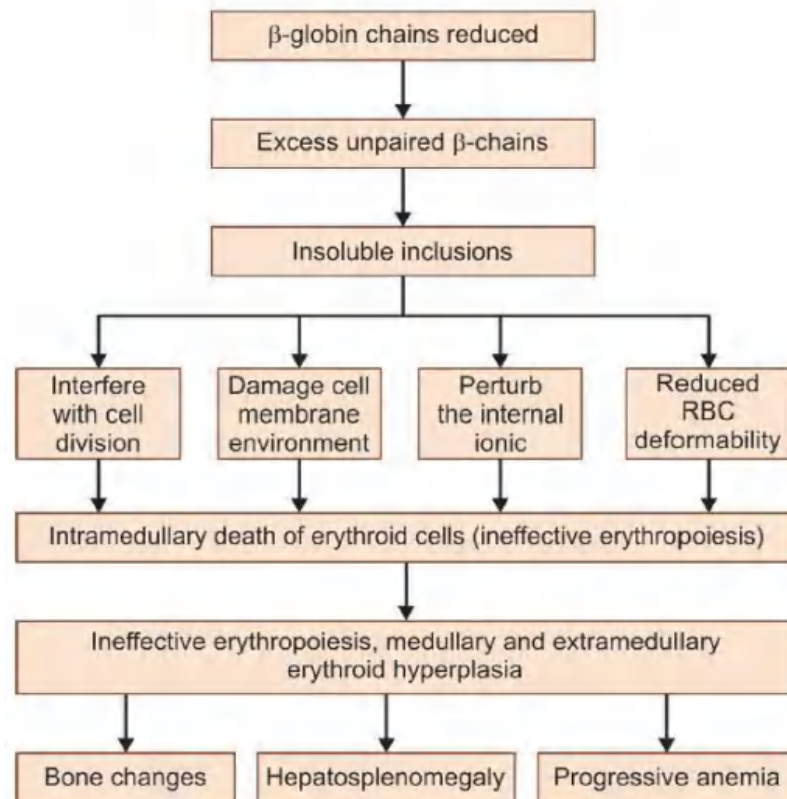
Dalam keadaan fisiologis, molekul hemoglobin merupakan heterotetramer yang terdiri dari dua rantai globin α dan dua non- α , masing-masing membawa molekul heme dengan besi pusat. Dalam keadaan ini, kapasitas molekul membawa oksigen adalah maksimal. Rantai globin non- α dapat berupa rantai β yang digabungkan dengan rantai α membentuk hemoglobin dewasa (HbA), sedangkan rantai α dan rantai δ membentuk sebagian kecil dari hemoglobin dewasa (HbA₂). Akhirnya, rantai α dan γ membentuk hemoglobin janin (HbF). Produksi rantai globin diatur oleh gugus globin α pada kromosom 16 dengan dua gen globin α HBA1 dan HBA2, dan gugus globin β pada kromosom 11 dengan gen untuk rantai globin γ , δ , dan β . Situasi fisiologis ditandai dengan produksi rantai globin α dan non- α yang seimbang yang memastikan pasangan timbal balik ke dalam tetramer normal. Pada penderita thalassemia, keseimbangan ini terganggu karena rusaknya produksi salah satu rantai globin. Penurunan produksi salah satu rantai globin dalam sel darah merah yang sedang berkembang akan menyebabkan akumulasi rantai yang diproduksi secara normal sehingga tidak dapat lagi menemukan jumlah pasangan heterolog yang setara untuk berkumpul menjadi heterotetramer normal. Jika rantai globin α tidak diproduksi dalam jumlah yang cukup maka akan terjadi penumpukan

globin β (thalassemia α); jika rantai globin β tidak diproduksi secara adekuat rantai globin α akan terakumulasi (thalassemia β).⁽¹⁵⁾



Pada thalassemia β , sintesis rantai globin α berlanjut seperti biasa, menghasilkan akumulasi globin α tidak berpasangan dalam prekursor eritroid. Rantai globin α bebas tidak mampu membentuk tetramer yang layak dan sebagai gantinya mengendap dalam prekursor sel darah merah di sumsum tulang, membentuk badan inklusi, yang bertanggung jawab atas destruksi prekursor eritroid intramedullary yang luas. ^(16,17)

Perbedaan utama dalam patofisiologi antara thalassemia α dan β adalah, kelebihan rantai globin β atau gamma pada thalassemia α , dapat membentuk homotetramer hemoglobin yang dapat larut parsial. Sebaliknya, pada thalassemia β kelebihan rantai α yang terakumulasi tidak dapat membentuk tetramer α -4; sebaliknya, mereka menghasilkan agregat α yang tidak larut bahkan pada prekursor eritroid sumsum yang sangat awal, memengaruhi perakitan membran dan mempercepat apoptosis (kematian sel terprogram). Karena perbedaan komposisi biokimia agregat antara globin α dan globin β , tingkat keparahan penyakit pada α lebih ringan dibandingkan dengan thalassemia β . ^(16,17)



Gambar 2.1. Grafik patofisiologi thalassemia ⁽¹⁸⁾



2.1.5 Klasifikasi

Terdapat 2 tipe utama thalassemia, yaitu :

Thalassemia α (defek sintesis rantai α)

Sindrom thalassemia α biasanya disebabkan oleh delesi gen globin pada kromosom 16. Keparahan klinis dapat diklasifikasikan berdasarkan jumlah gen yang tidak ada yaitu :

- a. Alpha thalassemia mayor : Hilangnya keempat rantai α sehingga tidak dapat terjadi perkembangan hemoglobin janin dan dewasa; keadaan ini menyebabkan kematian dalam rahim (hidrops fetalis)
- b. Penyakit Hb-H: Delesi tiga rantai α menyebabkan anemia mikrositik hipokromik dengan tingkat keparahan sedang-berat (hemoglobin 7-11 g/dL)
- c. Thalassemia α *trait* : Hilangnya dua rantai α sehingga dapat terjadi gejala anemia mikrositik ringan menyerupai defisiensi besi tetapi dengan kapasitas peningkatan besi yang normal dan kadar besi serum yang meningkat/normal
- d. *Silent carrier* : Hilangnya satu rantai α yang secara klinis tidak tampak gejala

Thalassemia β : Penurunan sintesis β .

Thalassemia β terjadi oleh karena mutasi resesif dari satu atau dua rantai globin β tunggal pada kromosom 11. Thalassemia β dapat dibagi menjadi :

- a. Thalassemia β mayor (*Cooley's Anemia*): terjadi defek pada kedua gen sehingga tidak dapat memproduksi rantai β globin.
- b. Thalassemia intermedia: terjadi defek pada kedua gen namun masih bisa memproduksi sedikit rantai β globin.
- c. Thalassemia β minor (*trait*): terjadi defek pada salah satu gen β . Penderita⁽¹⁹⁾ mungkin mengalami anemia mikrositik ringan atau asimtomatik.



Berdasarkan klinis, thalassemia dibedakan menjadi :

- a. Thalassemia mayor, pasien yang memerlukan transfusi darah secara rutin seumur hidup.
- b. Thalassemia intermedia, pasien yang membutuhkan transfusi darah, namun tidak rutin.
- c. Thalassemia minor/trait/pembawa sifat, secara klinis tampak sehat seperti orang normal, tidak bergejala dan tidak memerlukan transfusi darah.

2.1.6 Diagnosis

Semakin awal diagnosis thalassemia ditegakkan dan semakin cepat anak mendapatkan transfusi darah yang adekuat, maka harapan dan kualitas hidup anak tersebut akan semakin baik. Oleh karena itu orang tua harus mewaspadai tanda atau gejala klinis yang timbul walaupun hanya ringan dan jangan mengabaikannya. Gejala thalassemia antara lain: pucat dikarenakan turunnya kadar hemoglobin (Hb), kadang anak terlihat kuning, ikterus akibat hemolisis yang berat dan dapat disertai tanda gangguan fungsi jantung.⁽²⁰⁾

Diagnosis thalassemia bergantung pada pengukuran indeks sel darah merah dan analisis hemoglobin serta menilai tingkat keparahan klinis anemia. Pengujian genetik molekuler mungkin berguna untuk memprediksi fenotip klinis dan memungkinkan diagnosis tanpa gejala pada anggota keluarga yang berisiko dan diagnosis prenatal. Kriteria diagnostik untuk thalassemia dan hemoglobinopati dirangkum dalam Gambar 2.2.



		β -TM	β -TI	HbE / β Thal	HbH
BLOODSMEAR	Hb levels	<5g/dL	-7 – 10 g/dL	Mild Moderately/ Severe Severe	9 – 12 g/dL 6 – 7 g/dL 4 – 5 g/dL
	Low Hb Production	Red cell hypochromia microcytosis, Target cells			
	Haemolysis	Irregularly crenated RBC, increased reticulocytes [5 – 10%]			
	Ineffective erythropoiesis	Nucleated RBC, Basophilic stippling			
	Special Features	+Numerous F-cells/ Acid elution	+F-cells/ Acid Elution	+DCIP staining [HbE] +F-cells/ Acid Elution	HbH inclusion bodies
Haemoglobin study		HbF up to 100% HbA2↑	HbF 10 – 50% [up to 100%] HbA2 > 4%	HbE [40 – 60%] HbF [60 – 40%] ±HbA [with β -thal] HbA2↑	Variable HbH [0.8 – 40%] HbA2↓ the presence of α -variants e.g. Hb CS, Hb PS etc.
DNA analysis		- Common known mutations of both β0 and β – thal mutations in population specific set can be done by PCR based methods. - For rare or unusual mutations, direct sequencing or array analysis is required - Other analysis for β-TI included α- and β- globin rearrangements, Xmn I polymorphism and other QTLs for γ-globin expression			

Gambar 2.2. Ringkasan metode diagnostik untuk thalassemia dan hemoglobinopati
 DCIP = dichlorophenolindophenol; Hb = hemoglobin; MLPA = multiplex ligation-dependent probe amplification. QTL = quantitative locus; PRC = polymerase chain reaction; RBC = red blood cells; RDB = reverse dot blot; TI = thalassemia intermedia; TM = thalassemia major⁽¹¹⁾

2.1.7 Penatalaksanaan

Penyakit thalassemia adalah salah satu penyakit katastrofik yang memerlukan pengelolaan sejak diagnosis ditegakkan. Pengelolaan utama ada pada kriteria mayor yang secara klinis menunjukkan gejala klinis anemia dan semua turunan gejala akibat anemia dan ketidakmampuan eritropoiesis yang efektif.⁽²⁰⁾

a. Terapi Suportif

Terapi suportif adalah memberikan tata kelola agar pasien dapat tumbuh dan berkembang dengan baik. Terapi ini tidak dimaksudkan untuk menyembuhkan



enuh, mengingat thalassemia merupakan penyakit akibat kelainan/cacat yang tidak bisa disembuhkan, maka terapi suportif bertujuan untuk atkan kenyamanan dan kualitas hidup pasien, mengurangi gejala yang ginkan, dan memberikan dukungan emosional dan sosial.

Terapi suportif yang diberikan disesuaikan dengan patologi utamanya yaitu pengobatan terhadap anemianya. Secara umum tatalaksana yang dilakukan untuk pasien thalassemia adalah :

1) Transfusi darah

Transfusi darah diperlukan jika kadar Hb < 7mg/dL setelah dua kali pemeriksaan yang dilakukan dalam selang waktu lebih dari 2 minggu, dan tidak ditemukan alasan lain seperti infeksi atau cedera. Jumlah darah yang mereka terima tergantung pada kadar Hb mereka. Jika kadar Hb sebelum transfusi > 6 gr/dL, volume darah yang diperlukan untuk transfusi sekitar 10-15 mL/kgBB/kali dengan kecepatan 5 mL per kilogram per jam. Namun jika kadar < 6 gr/dL dan atau kadar Hb berapapun tetapi ditemukan klinis gagal jantung, maka volume darah yang diperlukan dalam transfusi lebih sedikit, yaitu sekitar 2-5 mL per kilogram, dan kecepatan transfusi yang lebih lambat, pada 2 mL per kilogram perjam, untuk kelebihan cairan. Dalam kasus pasien yang disertai penyakit jantung, pemberian diuretik juga diperlukan.⁽²⁰⁾

Target HB post transfusi darah adalah >10mg/dL dan tidak boleh melebihi 14 mg/dL. Pasien diharapkan mendapatkan transfusi kembali sebelum HB turun < 8 mg/dL, sehingga sangat diperlukan edukasi kepada pasien dan keluarga untuk kembali mendapatkan transfusi berikutnya pada saat kadar HB tidak kurang dari 9,5 mg/dL. Transfusi darah pada kadar Hb lebih tinggi dari 9 mg/dL, maka dapat membantu tubuh dalam banyak hal, seperti mencegah eritropoiesis ekstrasmeduler, mencegah kerusakan organ, meningkatkan ketahanan tubuh, menekan kebutuhan darah di masa mendatang, dan mengurangi serapan besi di saluran cerna. Darah yang digunakan untuk transfusi diuji dengan hati-hati untuk memastikan tidak ada penyakit. Pasien perlu datang kembali untuk mendapatkan lebih banyak darah setiap beberapa minggu, tergantung pada kadar Hb mereka.⁽²⁰⁾

Pada tata kelola transfusi, penting memperhatikan adanya respon imunologi, meliputi alergi, reaksi hemolitik akut, dan reaksi tertunda tipe lambat. Dengan kan kesesuaian golongan darah sebelum transfusi dan menggunakan sel darah kemasan segar (PRC) yang dicuci bersih, risiko reaksi alergi dapat . Jika terjadi reaksi alergi, pengobatan harus disesuaikan dengan



gambaran klinis pasien, meliputi tindakan seperti menghentikan atau memperlambat laju transfusi, pemberian oksigen, imunosupresan, dan steroid.⁽²⁰⁾

2) Pemberian kelasi besi

Pemberian transfusi darah rutin seumur hidup dapat menyebabkan akumulasi zat besi yang signifikan di dalam tubuh. Ini memerlukan penggunaan *chelators* untuk memfasilitasi ekskresi elemen ini dari tubuh. Berbagai metode dapat digunakan untuk menentukan tingkat penumpukan zat besi, termasuk jumlah kantong darah yang ditransfusikan, kadar ferritin serum, transferri, biopsi hati, pemindaian MRI, dan ferritometer.⁽²⁰⁾

Jika transfusi darah telah diberikan lebih dari sepuluh kali, kadar besi biasanya telah meningkat di atas ambang normal. Dalam kasus ini, zat kelator dapat diberikan. Parameter lain adalah kadar ferritin serum di atas 1000 ng/mL dan saturasi transferin setidaknya 70 %. Selain itu, pada kondisi tertentu, seperti kardiomiopati, kadar ferritin tetap lebih dari 2500 selama tiga bulan, dan ada penumpukan besi nyata pada jantung (MRI T2* jantung <20 ms).⁽²⁰⁾

Efek pengobatan kelasi besi dapat dipantau dengan menggunakan indikator serum ferritin ataupun metode yang lebih valid adalah dengan mengukur LIC (*Liver Iron Concentration*). LIC dapat dikatakan baik jika <7000 µg/g berat kering hati atau ferritin serum antara 1000-2500 ng/mL. Namun perlu diingat bahwa parameter terakhir ini tidak merepresentasikan nilai yang valid dari kadar besi dalam tubuh karena dapat dipengaruhi oleh infeksi dan atau inflamasi lainnya.⁽²⁰⁾

Selama pemberian kelasi besi, kemungkinan komplikasi dan efek samping harus dipantau. Di antara efek samping ini yang berbeda-beda, ada gangguan audiologi (telinga), katarak, gangguan pertumbuhan, dan reaksi alergi. Mereka yang mengonsumsi obat Deferoksamin mengalami masalah ini. Neutropenia, komplikasi gastrointestinal, dan gangguan ginjal adalah efek samping dari penggunaan Deferiprone dan Deferasirox.⁽²⁰⁾

2) Suplementasi nutrisi



emia, pasien thalassemia mengalami kondisi metabolisme yang berbeda, dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Karena menyebabkan kelebihan besi, nutrisi pasien thalassemia harus

diperhatikan. Semua pasien harus mendapatkan nutrisi antioksidan, seperti folat, kalsium, vitamin D, trace mineral (seperti tembaga, kuprum, zink, dan selenium), dan antioksidan (seperti vitamin C dan E).⁽²⁰⁾

Pasien dengan kadar 25-hidroksi vitamin D di bawah 20 ng/dL harus menerima 50.000 IU vitamin D setiap minggu. Pasien thalassemia harus menghindari rokok dan alkohol karena dapat menyebabkan osteoporosis, gangguan besi, dan gangguan metabolisme hati. Makanan yang mengandung besi, seperti daging merah, hati, dan jeroan, harus dihindari atau dijaga dengan ketat.

Ada kemungkinan peningkatan kadar Hb dan askorbat plasma melalui suplai vitamin E 10 mg/kg atau 2x200 IU/hari selama 4 minggu. Vitamin C memetabolisme besi dari penyimpanan di intraselular dan meningkatkan kerja DFO dengan dosis tidak lebih dari 2-3 mg/kg/hari. Selain itu, dosis asam folat yang disarankan adalah 1-5 mg/kg/hari atau 2 kali 1 mg/hari. Namun, jika kadar Hb pre-transfusi lebih dari 9 g/dL, asam folat tidak perlu diberikan.⁽²⁰⁾

4) Splenektomi

Tindakan invasif yang dilakukan untuk memotong limpa atau spleen dari tubuh dikenal sebagai splenektomi. Ketika transfusi rutin dapat dilakukan sejak usia dini dan berlangsung secara adekuat, splenektomi tidak akan menjadi alternatif. Untuk kondisi seperti hipersplenisme, leukopenia, dan trombositopenia, kebutuhan transfusi meningkat hingga lebih dari 200-250 mL PRC/kg/tahun atau 1,5 kali lipat dari kebutuhan normal, maka splenektomi dapat diindikasikan. Mengingat limpa adalah organ penting untuk metabolisme, splenektomi adalah tindakan yang berisiko. Splenektomi operatif dapat menyebabkan sepsis, terutama karena *Streptococcus pneumoniae*. Jenis infeksi lain termasuk jamur, malaria, protozoa, neisseria, dan sebagainya.^(20,21)

5) Vaksinasi

Penanganan yang intensif dan optimal dari pasien thalassemia mencakup ran beberapa penyakit melalui vaksinasi. Untuk pengobatan yang efektif, pneumokokus disarankan sejak usia dua bulan dan diulang pada usia dua ipat bulan. Ulangan dapat diberikan setiap lima hingga sepuluh tahun. Penting untuk divaksinasi hepatitis B karena transfusi rutin meningkatkan



risiko hepatitis B. Parameter kesehatan hepar seperti SGOT, SGPT, IgG, dan IgM harus digunakan untuk memantau hepatitis secara teratur. Setiap tahun, orang diberi vaksinasi flu. Pasien yang menerima transfusi dari pendonor lain juga memerlukan pengawasan HIV.⁽²⁰⁾

b. Terapi definitif

Gangguan mutasi gen yang dibawa oleh semua sel, termasuk sel dalam sistem eritropoiesis, adalah penyebab utama pasien thalassemia. Untuk memperpanjang kehidupan orang yang kekurangan hemoglobin, transfusi dapat membantu. Mengganti gen-gen mutan dalam sel progenitor eritrosit menjadi gen normal kembali adalah satu-satunya cara yang pasti untuk mencapai hasil. Cangkok sumsum tulang (BMT, atau *bone marrow transplantation*) dan terapi gen (*genetic therapy*) adalah beberapa alternatif terapi definitif yang sudah dilakukan dan saat ini dalam tahap penelitian.^(20,21)

2.2. Iron Overload

Kelebihan zat besi didefinisikan sebagai kelebihan simpanan zat besi dalam tubuh. Kelebihan zat besi disimpan di organ di seluruh tubuh. Organ yang paling menonjol dengan pengendapan besi adalah hati, jantung, dan kelenjar endokrin. Gejala dan penyakit yang dihasilkan terkait dengan kerusakan organ tertentu.⁽²²⁾

Kelebihan zat besi terjadi ketika asupan zat besi meningkat dalam jangka waktu yang lama, baik sebagai akibat dari transfusi sel darah merah atau peningkatan penyerapan zat besi melalui saluran gastrointestinal (GI). Kedua hal ini terjadi pada thalassemia, dengan terapi transfusi darah menjadi penyebab utama kelebihan zat besi pada TDT dan peningkatan penyerapan GI menjadi penyebab utama pada NTD. Ketika pasien TDT menerima transfusi darah secara teratur, kelebihan zat besi tidak dapat dihindari karena tubuh manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengeluarkan kelebihan zat besi. Akumulasi zat besi bersifat racun bagi banyak jaringan, menyebabkan gagal jantung, sirosis, kanker hati, gangguan pertumbuhan, dan berbagai kelainan endokrin.⁽¹¹⁾

Gangguan thalassemia terletak pada spektrum keparahan dengan fenotipe yang berbeda, komplikasi, dan strategi pengobatan. Ketidakseimbangan



dalam jumlah relatif rantai α -globin dan β -globin menghasilkan apoptosis awal sel eritroid berinti yang matang dengan ekspansi hematopoietik dalam upaya kompensasi potensial, suatu keadaan yang sering disebut sebagai eritropoiesis tidak efektif yang menyebabkan anemia hemolitik kronis tanpa retikulositosis yang signifikan dan serangkaian mekanisme patofisiologis sekunder. Eritropoiesis tidak efektif pada thalassemia ini akhirnya mengakibatkan peningkatan absorpsi besi melalui saluran cerna.

Selain disebabkan oleh eritropoiesis tidak efektif yang mengakibatkan peningkatan absorpsi zat besi di saluran cerna, *iron overload* pada thalassemia juga terjadi akibat transfusi reguler. Tubuh manusia tidak memiliki mekanisme fisiologis untuk menghilangkan kelebihan beban besi akibat transfusi darah. Setiap unit sel darah merah yang ditransfusikan mengandung 200 sampai 250 mg unsur besi. Pada TDT, transfusi besi biasanya berjumlah 0,3 sampai 0,6 mg/kg per hari dengan asumsi tingkat transfusi bulanan 2 sampai 4 U sel darah merah. Sel darah merah tua yang ditransfusikan difagositosis oleh makrofag retikuloendotelial. Akibatnya, besi seluler yang labil dilepaskan ke dalam plasma untuk mengikat transferrin. Setelah pengikatan transferin jenuh, besi yang tidak terikat transferin mudah diangkut melalui saluran kalsium ke hati (hepatosit), jantung (miosit jantung), dan kelenjar endokrin. Akumulasi zat besi pada organ yang berbeda menyebabkan komplikasi klinis yang berbeda dari kelebihan zat besi. Spesies oksigen reaktif yang diproduksi oleh metabolisme besi yang tidak terikat transferin berkontribusi pada disfungsi seluler, apoptosis, dan nekrosis pada organ target.

Pada NTDT *iron overload* melibatkan hati dan myocardium secara berbeda, tidak tergantung pada transfusi sel darah merah.

2.3 Ferritin dan Ferritin Serum

Ferritin, suatu protein penyimpan zat besi, adalah mekanisme penyimpanan zat besi utama dan sangat penting untuk homeostasis zat besi. Ferritin menyediakan zat besi untuk proses seluler yang penting sekaligus melindungi lipid,

dan protein dari potensi efek toksik zat besi. Perubahan ferritin sering terlihat aktif klinis, seringkali mencerminkan gangguan pada homeostasis metabolisme besi. Semakin diketahui bahwa ferritin juga berperan dalam



banyak kondisi lain, termasuk penyakit inflamasi, neurodegeneratif, dan ganas.⁽²³⁾

Pada manusia, sebagian besar zat besi terintegrasi dalam protein globin yang memfasilitasi pengangkutan oksigen ke seluruh tubuh. Zat besi juga penting dalam mengubah oksigen menjadi energi seluler yang dapat digunakan dengan berperan sebagai komponen kunci dalam rantai transfer elektron. Selain perannya dalam respirasi, besi juga digunakan sebagai faktor pendamping enzimatis dalam berbagai reaksi lainnya. Salah satu reaksi tersebut adalah konversi nukleotida ribosa menjadi nukleotida deoksiribosa, suatu proses bergantung pada besi yang dikatalisis oleh reduktase ribonukleotida yang diperlukan untuk replikasi DNA dan pembelahan sel. Meskipun zat besi berperan penting dalam tubuh, zat besi juga berpotensi menjadi sangat beracun karena memfasilitasi pembentukan radikal bebas. Dengan demikian, mekanisme yang diatur secara hati-hati telah berevolusi untuk mengangkut zat besi melintasi membran biologis, mendistribusikannya ke seluruh tubuh, dan menyimpannya dalam bentuk inert hingga dibutuhkan. Karena homeostasis besi baru-baru ini ditinjau di tempat lain, tinjauan kami terutama akan berfokus pada peran sentral ferritin dalam proses ini.⁽²³⁾

Pengaturan keseimbangan zat besi sistemik terjadi secara eksklusif di tempat penyerapan, karena tidak ada proses fisiologis untuk mengeluarkan kelebihan zat besi. Mayoritas penyerapan zat besi terjadi melalui enterosit di usus halus proksimal. Di sini, besi diangkut melintasi membran sel oleh transporter logam divalen, DMT1, anggota keluarga N ramp yang mentransfer besi (dan logam divalen lainnya) melintasi membran apikal dan masuk ke dalam sel melalui proses berpasangan proton. Sebelum diangkut, besi harus dalam bentuk besi (Fe^{2+}). Konversi besi non-heme anorganik makanan menjadi Fe^{2+} difasilitasi oleh ferrireduktase batas sikat. Penyerapan besi heme kurang dipahami dengan baik, meskipun transporter heme baru-baru ini ditemukan. 1 Tingkat DMT1 diregulasi sebagai respons terhadap defisiensi zat besi sistemik, sehingga meningkatkan penyerapan sel.⁽²³⁾

Meskipun sebagian zat besi yang diserap tetap ada di dalam enterosit ferritin, sebagian besar diangkut ke tempat lain di dalam tubuh. Ferroportin, pompa penghabisan besi yang baru diidentifikasi yang memediasi ekspor enterosit. Sebelum zat besi diangkut ke luar sel, zat besi intraseluler harus



diubah menjadi Fe^{3+} . Hal ini difasilitasi oleh hephaestin atau ceruloplasmin, keduanya memiliki aktivitas ferroksidase ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$). Di dalam usus, kedua protein ini aktif, sedangkan di hati (tempat penyimpanan utama zat besi) ceruloplasmin adalah pekerja keras utama. Besi kemudian dimuat ke transferin, pengangkut utama besi dalam sirkulasi. Ketika terikat pada transferin, Fe^{3+} bersifat larut dan non-reaktif, sehingga memungkinkannya masuk ke sistem peredaran darah.⁽²³⁾

Ferritin juga berguna secara klinis dalam identifikasi dan pengobatan kelebihan zat besi. Karena zat besi terutama diatur di tempat penyerapan dan tidak ada proses fisiologis untuk mengeluarkan kelebihan zat besi, sebagian besar kasus kelebihan zat besi terjadi akibat penyerapan zat besi yang tidak normal atau pemberian zat besi berlebih (biasanya akibat transfusi sel darah merah yang berulang). Kelebihan zat besi terkumpul di dalam hati dan jantung yang menyebabkan cedera kronis akibat radikal bebas. Seiring waktu, cedera jaringan ini dapat menyebabkan gagal jantung dan hati yang progresif, yang pada akhirnya mengakibatkan morbiditas dan kematian dini yang signifikan. Manifestasi klinis lain yang terkait dengan pengendapan zat besi termasuk artropati, khususnya pada sendi metacarpophalangeal kedua dan ketiga, perubahan kulit, dan disfungsi endokrin akibat pengendapan zat besi. Fenotipe kelebihan zat besi tingkat lanjut disebut “*bronze diabetes*”, yang menggambarkan tiga serangkai hiperpigmentasi kulit, diabetes akibat disfungsi endokrin pankreas, dan sirosis.⁽²³⁾

Secara klinis, serum ferritin paling sering diperoleh dalam kombinasi dengan parameter zat besi lainnya untuk mengukur status zat besi pada pasien tertentu. Dari berbagai nilai laboratorium dalam panel zat besi, serum ferritin adalah yang paling berguna dalam mendiagnosis defisiensi zat besi.⁽²³⁾

Kumpulan ferritin serum yang bersirkulasi sebagian besar muncul dari hati dan sistem retikuloendotelial dan peran biologisnya tidak jelas. Hubungan antara ferritin dan simpanan zat besi total tubuh cukup rumit. Koefisien korelasi antara konsentrasi zat besi hati biasanya sekitar 0,7, sehingga 50% isinya tidak dapat dijelaskan. Lebih penting lagi, interval kepercayaan untuk liksi nilai LIC dari pengukuran ferritin serum sangat besar. Seorang pasien



yang memiliki ferritin serum 1500 dapat memiliki LIC serendah 3 atau setinggi 30 mg/g berat kering. Akibatnya, ambang batas toksisitas berdasarkan kadar ferritin serum bisa sangat menyesatkan.⁽²⁴⁾

Mengapa ferritin serum sangat tidak dapat diandalkan? Ferritin serum adalah reaktan fase akut dan meningkat tajam seiring peradangan. Hati adalah sumber utama ferritin yang bersirkulasi dan bahkan gangguan kecil pada hati akan meningkatkan ferritin serum secara tajam. Sebaliknya, defisiensi askorbat menyebabkan rendahnya nilai ferritin serum dibandingkan dengan simpanan zat besi. Terakhir, kadar ferritin serum bergantung pada kecepatan transfusi dan simpanan zat besi dalam tubuh. Pasien kelebihan zat besi yang tidak ditransfusikan, seperti pasien thalassemia beta intermedia, memiliki nilai ferritin yang jauh lebih rendah untuk konsentrasi total zat besi tubuh tertentu. Meskipun memiliki keterbatasan, serum ferritin tidak diragukan lagi merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk melacak simpanan zat besi di dunia karena biayanya yang rendah dan ketersediaannya secara universal.⁽²⁴⁾

Saturasi transferin juga merupakan penanda serologis keseimbangan zat besi yang penting dan tersedia secara luas. Ini mewakili penanda hemokromatosis primer yang paling awal dan paling spesifik dan merupakan penanda skrining utama dalam semua algoritma diagnostik untuk penyakit tersebut. Peningkatan saturasi transferin juga dapat digunakan sebagai indikator untuk memulai terapi khelasi besi pada thalassemia intermedia serta semua sindrom hemokromatosis sekunder.⁽²⁴⁾

Identifikasi kadar ferritin serum dapat berkorelasi dengan kelebihan zat besi hati pada pasien thalassemia dengan batasan <300 ng/mL untuk tidak adanya *iron overload* dan >800 ng/mL untuk adanya *iron overload* yang signifikan secara klinis pada thalassemia *non transfusion dependent*. Namun, penelitian baru-baru ini menemukan sejumlah besar pasien dengan kadar ferritin serum antara 300 dan 800 ng/mL menunjukkan *iron overload* yang membutuhkan manajemen.



da pasien *transfusion dependent*, batas ferritin serum >1000 ng/mL digunakan untuk menunjukkan perlunya inisiasi terapi khelasi. Ferritin merupakan reaktan fase akut yang dapat berfluktuasi apabila terdapat

peradangan, infeksi, dan keadaan stres lainnya. Oleh karena itu, keandalannya untuk penilaian *iron overload* masih terbatas. Namun demikian, pengukuran ferritin serum mungkin merupakan satu-satunya alat yang tersedia untuk dokter dengan fasilitas terbatas.⁽²⁵⁻²⁷⁾

2.4 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Pencitraan resonansi magnetik juga dapat digunakan untuk mengukur kelebihan zat besi. Ini tidak mengukur zat besi hati secara langsung, namun pengaruhnya terhadap proton air saat mereka berdifusi dalam lingkungan magnetis yang tidak homogen yang disebabkan oleh pengendapan besi. Prinsipnya cukup sederhana. Pemindai mengirimkan energi ke dalam tubuh dalam bentuk gelombang mikro, menunggu beberapa saat, dan kemudian secara aktif mengingat energi tersebut sebagai gelombang mikro yang diterima oleh antena atau “kumparan”. Semakin lama pemindai menunggu sebelum memanggil *echo*, semakin sedikit energi yang kembali. Proses ini dikenal sebagai relaksasi, dan ditandai dengan tingkat relaksasi R2 dan R2* (diukur dalam Hz). Angka ini hanyalah kebalikan matematis dari karakteristik waktu relaksasi, T2 dan T2* (diukur dalam ms). Semakin tinggi konsentrasi zat besi, semakin tinggi pula tingkat relaksasinya dan semakin pendek waktu relaksasinya. Perbedaan antara R2 dan R2* bergantung pada bagaimana pemindai membentuk *echo*. R2* adalah parameter yang diukur untuk gema yang terbentuk secara gradien tetapi R2 adalah parameter yang diukur jika pulsa frekuensi radio digunakan untuk membentuk *spin echo*.⁽²⁴⁾

2.4.1 Penilaian MRI terhadap zat besi jaringan

Teori Relaksasi

Evaluasi MRI terhadap kelebihan zat besi jaringan didasarkan pada peningkatan relaksasi T2 yang disebabkan oleh interaksi antara kompleks besi dengan berat molekul tinggi seperti ferritin, haemosiderin dan ferrioxamine dengan molekul air.

Ferrioxamine diproduksi setelah penyerapan DFO oleh sel, dan di jaringan hati, di mana tidak ada ekskresi aktif dan mungkin bertahan selama hari. Agen berbasis ferrioxamine telah digunakan di masa lalu sebagai kontras karena efek T2* mereka. Teori relaksasi “bidang dalam” dan “bidang



luar” telah diajukan untuk menjelaskan peningkatan relaksasi T2 yang diinduksi dalam jaringan siderotik. Menurut teori bola dalam, putaran elektron besi meningkatkan relaksasi proton molekul air yang terkubur dalam protein yang mengandung besi. Peningkatan relaksasi proton air yang terikat kemudian ditransfer ke proton air bebas melalui air atau pertukaran proton. Menurut teori bola luar, gradien medan magnet yang diinduksi di pinggiran protein yang mengandung besi menyebabkan hilangnya fase dan peningkatan relaksasi proton air bebas yang berdifusi di lingkungan tersebut.⁽²⁸⁾

Metode MR

Metode MR untuk menilai zat besi jaringan dapat dipisahkan menjadi dua kelompok: metode rasio intensitas sinyal; *signal intensity ratio* (SIR) dan metode relaksometri. Berbagai teknik telah dijelaskan, antara lain:

(a) metode pengukuran SIR berdasarkan rangkaian pembobotan T2 (*spin-echo*) atau pembobotan T2* (*gradient-echo*), (b) metode relaksometri yang mengukur T2 absolut, (c) metode relaksometri yang mengukur T2* absolut, dan (d) metode relaksometri hybrid.⁽²⁸⁾

Metode *Signal Intensity Ratio* (SIR)

Ini telah digunakan tidak hanya untuk mempelajari hati tetapi juga organ lain seperti limpa, pankreas, kelenjar pituitari, *bone marrow* dan kelenjar getah bening perut. Untuk penilaian SIR, intensitas sinyal organ target dibagi dengan intensitas sinyal jaringan referensi (misalnya lemak, otot) atau kebisingan. Pengukuran intensitas sinyal dilakukan pada irisan yang sama dengan menggunakan metode *region-of-interest* (ROI). Untuk organ besar seperti hati, limpa dan pankreas digunakan lebih dari satu ROI, ditempatkan di area yang tidak memiliki struktur pembuluh darah dan artefak pergerakan. Intensitas sinyal rata-rata dari ROI yang berbeda kemudian dibagi dengan intensitas sinyal dari jaringan referensi. Satu ROI digunakan untuk



an intensitas sinyal kelenjar pituitari, *bone marrow*, kelenjar getah bening
1 jaringan referensi. Untuk evaluasi SIR hati berbagai jaringan referensi
gunakan, dimana otot paraspinal tampaknya menjadi pilihan terbaik karena
umpan sensitivitas yang baik dengan variabilitas antar lokasi yang

minimum. Kelemahan dari metode SIR adalah bahwa dalam kebanyakan kasus mereka hanya menggunakan satu waktu gema (TE) dan dengan demikian kehilangan sensitivitas deteksi pada jaringan dengan siderosis berat, dimana relaksasi transversal jauh lebih cepat dibandingkan TE. Hal ini terjadi terutama di hati pada rentang nilai LIC yang tinggi dimana intensitas sinyal tersebar luas.⁽³⁰⁾ Dengan menggunakan algoritma yang menggabungkan rasio intensitas sinyal dari beberapa rangkaian dengan TE yang berbeda, mencapai perluasan jangkauan deteksi hingga sekitar 21 mg Fe per gram jaringan hati kering, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang serupa dengan analisis biokimia.⁽²⁸⁾

Metode Relaksometri T2

Ini menilai waktu relaksasi T2 atau R2 ($1/T_2$) dengan menggunakan urutan *spin-echo Carr-Purcell-Meiboom-Gill* (CPMG), yang menggunakan beberapa pulsa pemfokusan ulang 180° dengan jarak yang sama, masing-masing diikuti oleh gema. Kebanyakan pemindai, dengan menggunakan model pemasangan log-linear piksel demi piksel, secara otomatis memperoleh peta T2 yang sesuai. Pengukuran intensitas sinyal pada peta T2 sesuai dengan waktu relaksasi T2 rata-rata dari voxel yang disertakan. Untuk menghindari artefak gerak dari pernapasan, pemeriksaan organ perut harus dilakukan dengan pemicu pernapasan. Untuk tujuan ini, bantalan yang peka terhadap tekanan dipasang pada perut dan tergantung pada siklus pernapasan pasien, waktu tunda dipilih. Akuisisi data terjadi pada fase akhir kedaluwarsa. Selama MRI jantung, selain pemicuan pernapasan, pemicuan jantung juga diperlukan. Untuk mendapatkan waktu pengulangan (TR) minimum 2.000 ms, dua hingga tiga interval R-R harus diperbolehkan antara eksitasi yang berurutan. Fase pertengahan sistol dan penundaan pemicu jantung sekitar 250-300 ms biasanya dipilih untuk menggambarkan miokardium dengan ketebalan yang cukup untuk pengukuran intensitas sinyal terbaik. Pandangan jantung semu empat bilik atau sumbu pendek umumnya digunakan. Metode relaksometri T2 yang mendapat persetujuan FDA untuk estimasi zat besi hati klinis baru-baru ini dikembangkan oleh

et al.⁽³¹⁾ Metode ini menggunakan beberapa rangkaian *spin-echo* tunggal T2 dengan TE berbeda yang diperoleh dalam mode setengah Fourier mengurangi waktu akuisisi. Nilai rata-rata R2 yang dihitung dikombinasikan



dengan nilai LIC, yang diperoleh dari biopsi hati, digunakan untuk membuat kurva kalibrasi.⁽²⁸⁾

Metode Relaksometri T2*

Ini mengevaluasi T2* atau R2* (1/T2*) dengan menggunakan beberapa rangkaian *gradient echo* dengan TE berbeda. Metode-metode ini telah dikembangkan untuk lebih mempercepat perolehan, guna meningkatkan sensitivitas dan menghilangkan artefak yang berhubungan dengan pernapasan atau gerakan jantung. Untuk mendapatkan nilai R2* (1/T2*), kurva peluruhan sinyal biasanya dilengkapi dengan model eksponensial: $S = S_0 e^{-TE/T2^*}$, dengan S adalah intensitas sinyal gambar bersih, TE adalah waktu gema dan S₀ adalah konstanta. Metode relaksometri T2* telah digunakan terutama untuk penilaian zat besi miokard dan gerbang jantung selalu diterapkan. Urutan menahan nafas telah menghilangkan artefak gerak.⁽²⁸⁾

Metode Relaksometri Hibrida

Pendekatan hibrid telah diterapkan di medan tinggi dan mengukur R2 dan R2* untuk menghitung faktor ketidakhomogenan $R2' = R2^* - R2$. Pendekatan ini mengasumsikan bahwa R2' lebih spesifik terhadap mekanisme relaksasi yang berhubungan dengan zat besi dibandingkan R2.⁽²⁸⁾

Perbandingan Metodologi

SIR versus Relaksometri. Metode SIR memerlukan waktu perolehan yang lebih singkat namun tidak memiliki cakupan penilaian zat besi yang luas. Metode relaksometri, terutama metode T2*, dengan menggunakan beberapa gema menciptakan efek masuk dan keluar fase antara magnetisasi transversal air dan lemak. Metode relaksometri, meskipun memakan waktu lebih lama, lebih disukai karena metode ini menghasilkan pengambilan sampel domain waktu yang lebih baik di mana mekanisme relaksasi terjadi dan memberikan hasil yang lebih tepat.⁽²⁸⁾



Metode T2, T2* dan hybrid.

Tidak ada konsensus umum mengenai metode relaksometri mana (*spin-echo* atau *gradien-echo*) atau indeks (R2, R2*, R2') yang terbaik untuk kuantifikasi besi jaringan. Secara teoritis, R2* dan R2' lebih sensitif dibandingkan R2 terhadap ketidakhomogenan medan yang disebabkan oleh besi. Urutan gradien-gema yang mengevaluasi R2* lebih disukai untuk relaksometri jantung, karena waktu perolehannya yang singkat, namun urutan gradien-gema lebih rentan terhadap artefak dan R2* lebih bergantung pada faktor-faktor yang tidak berhubungan dengan zat besi, seperti artefak kerentanan dari paru-paru dan besi. Efek tergantung tingkat oksigenasi darah (BOLD). Menurut efek BOLD, T2* menurun seiring dengan meningkatnya konsentrasi deoksihemoglobin intrakapiler. Efek BOLD yang nyata dapat diamati pada diastol awal dan mengakibatkan hilangnya sinyal. Pengumpulan data selama pertengahan sistol membantu mengatasi gangguan efek BOLD dengan pengukuran T2* miokardium yang akurat. Dalam penelitian hati dan hipofisis, T2 dan T2* telah dinilai. T2* lebih sensitif terhadap kandungan zat besi yang rendah, namun penelitian pada hati menunjukkan bahwa metode ini memiliki ketidakakuratan pada konsentrasi zat besi yang tinggi. Selain itu, pada artefak kerentanan medan tinggi dari sinus sphenoid lebih jelas dengan rangkaian gema gradien dan dapat menyebabkan pengukuran siderosis hipofisis yang tidak akurat.⁽²⁸⁾

2.4.2 Iron Overload Pankreas (R2*) menggunakan MRI

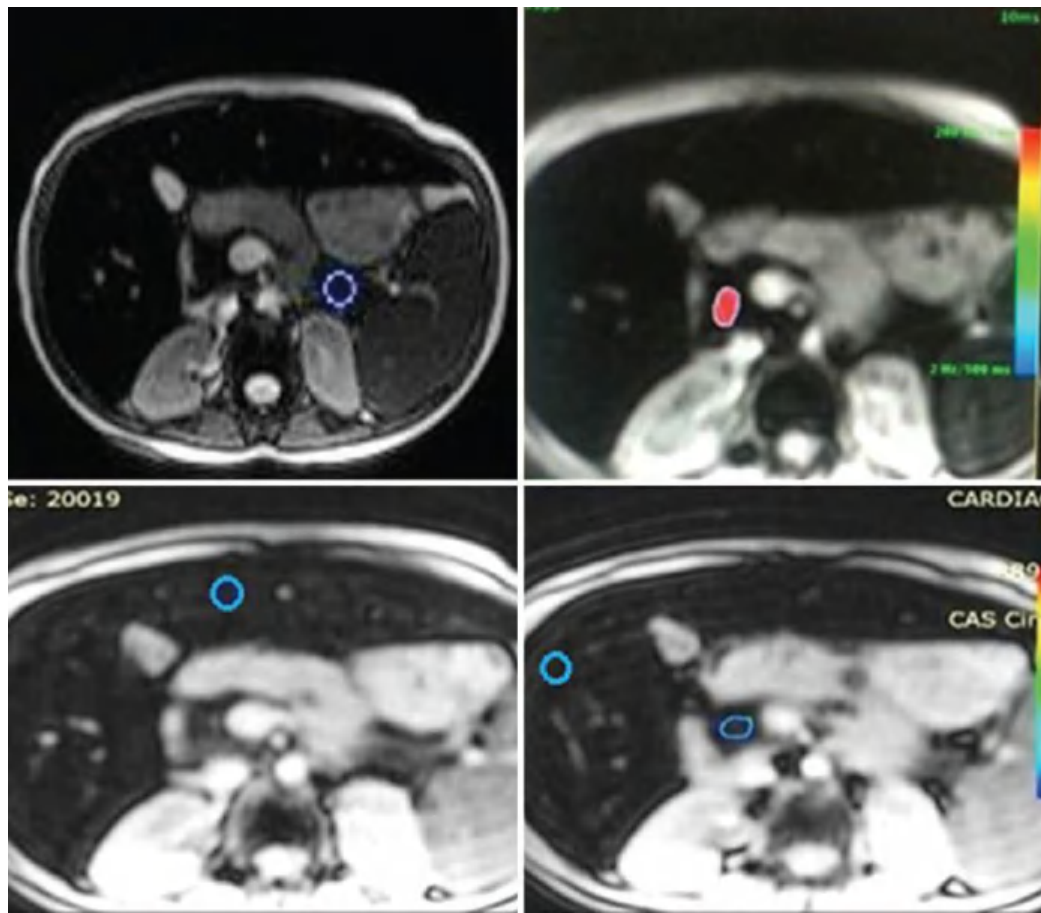
Penurunan intensitas sinyal MRI seiring bertambahnya waktu gema diukur. Jaringan yang kelebihan zat besi menjadi gelap dengan cepat, dan waktu paruh peluruhan sinyal (penggelapan gambar) digunakan untuk mengukur kandungan zat besi. Hasilnya dinyatakan dalam milidetik (ms), mirip dengan waktu relaksasi T2*. Waktu T2* yang lebih pendek berkaitan dengan kandungan zat besi jaringan yang lebih tinggi.⁽⁸⁾



Pengukuran kuantitatif pembebanan zat besi pankreas ($R2^*$) yang dilakukan oleh Raief Mosaad BM et al menggunakan MRI 1,5 Tesla di rumah sakit universitas tersier tanpa bahan kontras. Pasien dipersiapkan dan diberitahu untuk tetap tidak bergerak, menghindari menelan berlebihan, mengatur pernapasan, dan menghindari beberapa gerakan diafragma. Durasi penelitian memakan waktu sekitar 10–15 menit, dan sistem mengeluarkan suara keras. Untuk menyelesaikan pengukuran kuantitatif pembebanan zat besi pankreas ($R2^*$), dilakukan langkah-langkah berikut :⁽⁷⁾

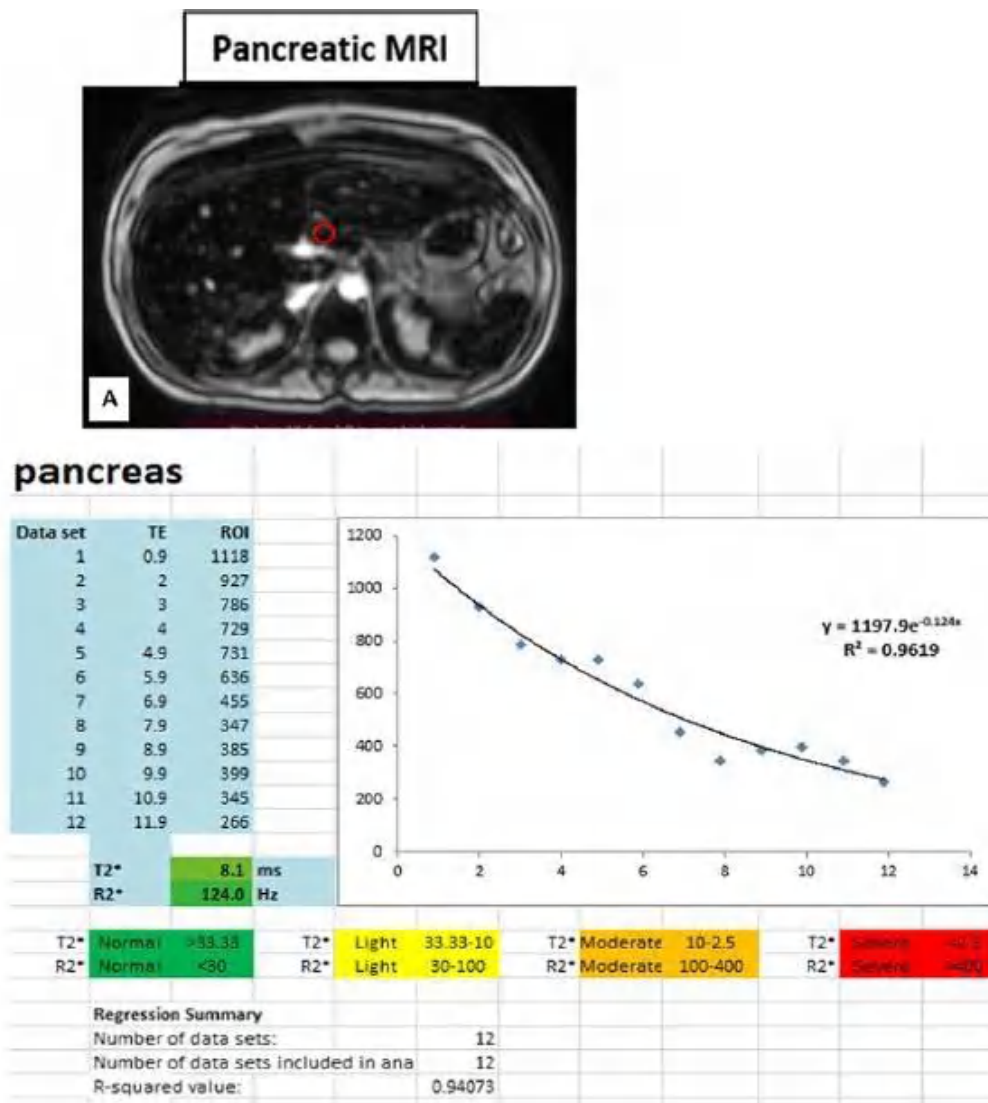
1. Pemotongan aksial abdomen bagian atas diambil menggunakan rangkaian gradien multiecho pada 12 waktu *time echo* (TE) dengan rentang *feld-of-view* (FOV) dari kubah diafragma hingga kutub inferior ginjal untuk memastikan cakupan pankreas lengkap dengan 25 potong.
2. *Region of Interest* (ROI) digambar secara manual di atas kepala atau ekor pankreas yang meliputi jaringan parenkim (kebanyakan digambar di atas kepala pankreas) dan dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari perancu anatomi (pembuluh darah besar atau duktus) dan area dengan artefak kerentanan dari gaster atau gas intraluminal kolik. Kemudian ROI disalin dari semua gambar.
3. Tingkatan pembebanan zat besi pankreas ($R2^*$): Normal:<30 Hz, Ringan: 30–100 Hz, Sedang: 100–400 Hz, dan Berat:>400 Hz.^(7,31)





Gambar 2.3. Gambar aksial menunjukkan ROI hati, kepala, dan ekor pankreas yang digambar secara manual. ROI, region of interest.⁽³²⁾





Gambar 2.4. MRI pasien sickle-cell disease yang bergantung pada transfusi dengan menggunakan multiple echo time. MRI aksial dengan ROI digambar di kepala pankreas.⁽⁷⁾



Pengukuran R2* pankreas lebih sulit dibandingkan pengukuran R2* hati atau jantung. Pankreas adalah kelenjar yang berstruktur tidak beraturan dan memiliki ukuran yang bervariasi. Arteri limpa dapat menjadi penanda yang berguna yang tidak tersedia pada pasien yang menjalani splenektomi. Gas usus dapat artifisial meningkatkan nilai R2* di pankreas tetapi tidak pernah melebihi 100

Hz; inilah salah satu alasan mengapa 100 Hz merupakan ambang batas yang lebih baik untuk kelebihan zat besi pankreas yang “signifikan”. Pada pasien yang lebih tua dan pasien dengan konsentrasi zat besi yang tinggi, involusi kelenjar seiring berjalannya waktu membuat lebih sulit untuk menentukan batas kelenjar. Beberapa pasien lanjut usia juga menjalani penggantian lemak secara signifikan, sehingga menyebabkan fluktuasi parah dalam peluruhan sinyal yang menghalangi penghitungan $R2^*$ di seluruh kelenjar. Teknik yang memisahkan sinyal lemak dan air dapat membantu mengatasi masalah ini dan sedang dikembangkan untuk studi komposisi tubuh lainnya, namun pengukuran $R2^*$ pankreas yang akurat tidak dapat dilakukan pada semua pasien. Variabilitas antar pengamat lebih tinggi daripada yang dijelaskan untuk hati atau jantung dan mencerminkan heterogenitas bentuk pankreas, infiltrasi lemak, dan artefak kerentanan dari gas usus. Terlepas dari variabilitas pengukuran ini, $R2^*$ pankreas tetap memiliki korelasi yang tinggi dengan $R2^*$ jantung dan daya prediksi yang baik untuk pemuatan zat besi jantung.⁽³³⁾

Relaksometri umumnya dilakukan pada 1,5T tetapi banyak pemindai 3T telah dipasang dalam dekade terakhir. Telah ditunjukkan bahwa nilai $R2$ dan $R2^*$ hati dan jantung meningkat secara proporsional terhadap kekuatan medan magnet, sehingga nilai yang dikumpulkan pada 3T tidak dapat dibandingkan secara langsung dengan nilai yang diperoleh pada kekuatan medan magnet yang lebih rendah. Belum ada penelitian yang membuktikan hubungan antara nilai $R2^*$ atau $R2$ pankreas pada 3T dan 1,5T. Semua penelitian relaksometri pankreas telah dilakukan pada 1,5T dan sebelum memulai penelitian 3T, faktor-faktor berikut harus dipertimbangkan :

1. Karena ketergantungan medan pada waktu relaksasi, medan magnet mempengaruhi parameter perolehan, yang harus disesuaikan
2. Meskipun pencitraan 3T memberikan sinyal noise yang lebih tinggi dibandingkan 1,5T, pencitraan ini memiliki dua kelemahan dalam estimasi besi. Pertama, artefak kerentanan secara signifikan lebih buruk dibandingkan pada 1,5T. Kedua, peluruhan sinyal yang lebih cepat pada 3T memotong batas tifikasi maksimum sebanyak 2 kali lipat, sehingga mengurangi kegunaan ndai 3T dalam kuantifikasi kadar zat besi pankreas yang sangat tinggi.⁽³⁴⁾



2.4.3 Hubungan Serum Ferritin dengan nilai R2* menggunakan MRI

Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan terkait hubungan antara kadar serum ferritin dengan nilai MRI R2* di hepar dan pankreas. Jin Yamamura et al melakukan penelitian terhadap 33 pasien β thalassemia mayor dan 17 pasien lainnya dan ditemukan adanya korelasi signifikan antara R2* hati dan pankreas. Kadar ferritin serum yang diperoleh menunjukkan korelasi signifikan yang tinggi terhadap R2* pankreas dan terhadap R2* hati.⁽⁹⁾

Berdasarkan penelitian Reijâne Alves de Assis et al, 289 studi MRI tersedia dari 115 pasien selama periode penelitian. R2* jantung dan pankreas sedikit berkorelasi satu sama lain. Keduanya berkorelasi lemah dengan LIC dan ferritin serum.⁽⁸⁾

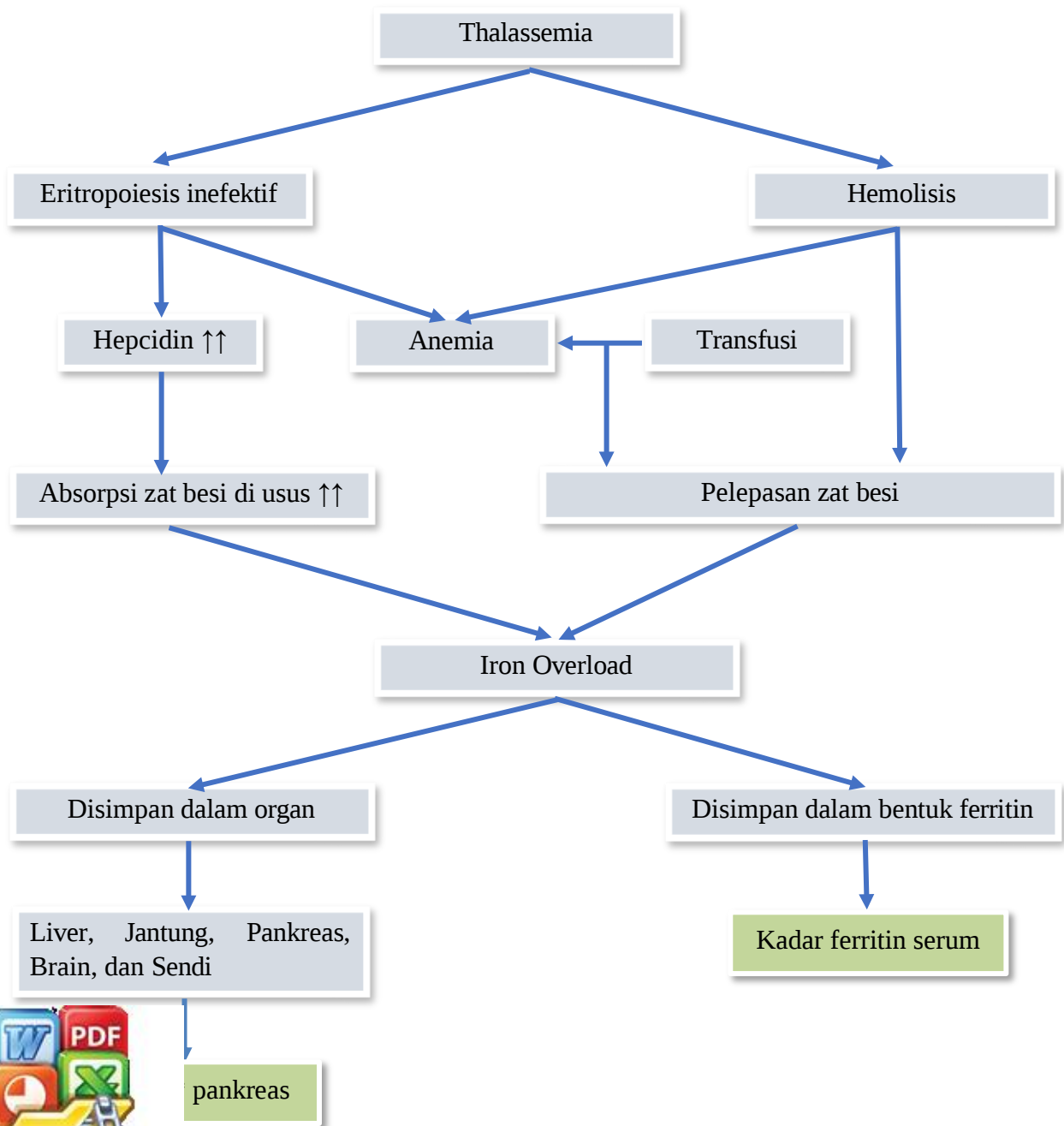
Saat ini belum banyak penelitian terkait pemeriksaan kadar serum ferritin dengan nilai R2* pankreas menggunakan MRI terutama MRI 3T di Indonesia terkhususnya kota Makassar. Penelitian cross-sectional di Indonesia yang dilakukan oleh Wahidiat et al di RS Cipto Mangunkusumo yang melibatkan 162 subjek, mengevaluasi MIC dan LIC dengan MRI T2* pada pasien Thalassemia mayor, menunjukkan bahwa hanya sekitar 20% dari subjek memiliki kelebihan zat besi sedang hingga berat. Kadar ferritin serum mempunyai korelasi yang lemah dengan hasil MRI T2* jantung, dan korelasi sedang dengan hasil MRI T2* pada hati dan pankreas. Namun pada penelitian ini menggunakan MRI 1.5 Tesla dengan sekuens T2*.⁽²⁾



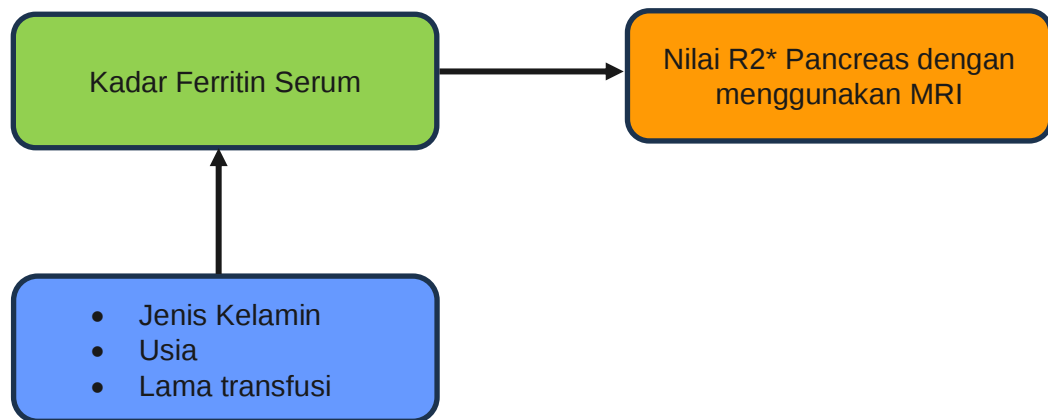
BAB III

KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :

