

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN
LIVER IRON CONCENTRATION (LIC) MENGGUNAKAN MRI T2*
PADA PASIEN THALASSEMIA β**

**RELATIONSHIP BETWEEN SERUM FERRITIN LEVELS WITH
LIVER IRON CONCENTRATION (LIC) USING T2* MRI IN
THALASSEMIA β PATIENTS**

SRI NUMIYANTI



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

**DEPARTEMEN RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2023



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN
LIVER IRON CONCENTRATION (LIC) MENGGUNAKAN MRI T2*
PADA PASIEN THALASSEMIA β**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun DAN Diajukan Oleh

SRI NUMIYANTI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM
DENGAN LIVER IRON CONCENTRATION (LIC)
MENGUNAKAN MRI T2* PADA PASIEN THALASSEMIA β**

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Sri Numiyanti

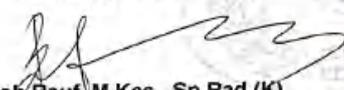
Nomor Pokok : C125182009

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 20 Oktober 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

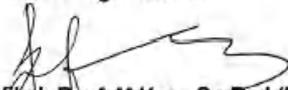
Pembimbing Utama

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

Wakil Dekan Fakultas


dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001
Prof. dr. Agus Salim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Sri Numiyanti
NIM : C125182009
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : S1/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **“HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN *LIVER IRON CONCENTRATION (LIC)* MENGGUNAKAN MRI T2* PADA PASIEN 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, Desember

Yang menyatakan



dr. Sri Numiyanti



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas sih, tuntunan dan pepadhang-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah ini yang berjudul **“HUBUNGAN ANTARA KADAR FERRITIN SERUM DENGAN LIVER IRON CONCENTRATION (LIC) MENGGUNAKAN MRI T2* PADA PASIEN 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. Rafika 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. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes., Sp.A(K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Dr. dr. Mirna Muis, 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 erpadu 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. Rafika Rafuf, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, 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. M. Abduh, Sp.Rad, dr. Taufiqulhidayat, 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 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Suami saya Catur Supriyadi, anak-anak saya Mahesa Sakha Pinandhita upriyadi dan Rajendra Ranu Purusatama Supriyadi atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menjalani pendidikan.



6. Kedua orang tua saya Suwardi Agus Winoto dan Sa'adah, mertua saya Sadimin dan Kamsinah, kakak saya Masrofah, Eko Watiningsih dan Dwi Retnowati 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 Frieliany Febrry Bato, alm Johannes Michael Riung, teman seperjuangan angkatan Unas Desember 2023 "Winning Eleven" (Billy, Rifal, Ayu, Ida, Dina, Surya, Pricil, Zida, Amalia, dan Fadil) 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 perkenankan 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, Desember 2023

Sri Numiyanti



ABSTRAK

SRI NUMIYANTI. Hubungan antara Kadar Feritin Serum dan Liver Iron Concentration (LIC) Menggunakan Mri T2* pada Pasien Thalasemia β (dibimbing oleh Rafika Rauf dan Eny Sanre).

Penumpukan zat besi berlebih dalam tubuh merupakan komplikasi yang umum terjadi pada penderita thalasemia. Hal ini diakibatkan oleh peningkatan absorpsi besi melalui saluran cerna dan transfusi darah dalam jangka panjang. Penumpukan zat besi dapat terjadi pada organ seperti jantung, endokrin, dan hepar. Deteksi dini adanya penumpukan zat besi berlebih pada penderita thalasemia dan pemberian khelasi besi yang memadai dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Pemeriksaan T2* menggunakan MRI dianggap dapat menggantikan biopsi hepar untuk pemantauan dan untuk penyesuaian penanganan khelasi yang tepat pada pasien thalasemia. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan antara nilai *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) T2* hati. Metode ini digunakan sebagai alternatif untuk mengidentifikasi kelebihan zat besi dengan kadar feritin serum. Sebanyak 34 subjek dengan thalasemia β yang bergantung pada transfusi dievaluasi. Dilakukan MRI T2* hati dan pengukuran kadar feritin serum. Selanjutnya, hubungan antara hasil MRI T2* dan kadar feritin serum diperiksa. Temuan T2* hati menunjukkan kelebihan zat besi normal, ringan, dan sedang-berat. Berdasarkan uji *Kruskal-Wallis*, ditemukan hubungan dengan nilai $p=0,002$ antara konsentrasi zat besi hati (LIC) dan feritin serum, pada saat LIC rendah, kadar feritin serum semakin tinggi.

Kata kunci: kadar feritin serum, liver iron concentration, thalasemia



ABSTRACT

SRI NUMIYANTI. *Correlation Between Serum Ferritin Level and Liver Iron Concentration (LIC) Using Mri T2* in Thalassemia β Patients* (supervised by Rafika Rauf and Eny Sanre)

Iron overload in the body is a common complication in patients with thalassemia, due to the increase of absorption of iron through the gastrointestinal tract and long-term blood transfusions. Iron accumulation can occur in organs such as heart, endocrine, and liver. Early detection of excess iron accumulation in patients with thalassemia and adequate iron chelation can reduce morbidity and mortality. T2* examination using MRI is considered to replace hepatic biopsy to monitor and adjust appropriate chelation treatment in thalassemia patients. This study aims to evaluate the correlation between liver magnetic resonance imaging (MRI) T2* values. This method was used as an alternative to identify iron overload by serum ferritin levels. A total of 34 subjects with transfusion-dependent β -thalassemia were evaluated. Liver T2 MRI and serum ferritin levels were measured. Subsequently, the correlation between MRI T2* results and serum ferritin level were examined. Liver T2* findings show normal, mild, and moderate-severe iron overload. The result of Kruskal-Wallis test indicates a correlation between liver iron concentration (LIC) and serum ferritin with $p=0.002$, where the lower the LIC, the higher the serum ferritin level.

Keywords: serum ferritin level, liver iron concentration, thalassemia



DAFTAR ISI

Karya Akhir	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Thalassemia	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Patofisiologi	6
2.1.4 Klasifikasi	7
2.1.5 Diagnosis	8
2.1.6 Penatalaksanaan	9
2.2 Besi Dalam Tubuh	12
2.2.1. Iron Overload	16
2.2.2 Iron Overload pada Thalassemia	16
2.2.3 Patofisiologi Iron Overload	17
2.3 Diagnosis Dan Kuantifikasi Kelebihan Zat Besi	17
2.3.1 Penilaian Feritin Serum	19
2.3.2 LIC menggunakan MRI	20
2.3.3 Interpretasi Hasil Mri: Pendekatan Praktis Untuk penggunaan Pertama Mri Dan Following Pasien	25



2.4 Hubungan Serum Ferritin Dengan Liver Iron Concentration Berdasarkan MRI T2*	27
BAB III KERANGKA PENELITIAN	29
3.1 Kerangka Teori	29
3.2 Kerangka Konsep.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN	31
4.1 Desain Penelitian	31
4.2 Tempat Dan Waktu Penelitian	31
4.3 Populasi Penelitian	31
4.4 Subjek dan Cara Pengambilan Subjek.....	31
4.5 Perkiraan Besar Subjek	31
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	32
4.6.1 Kriteria inklusi	32
4.6.2 Kriteria eksklusi.....	32
4.7. Izin penelitian dan ethical clearance	32
4.8 Alokasi Subjek dan Cara Kerja	32
4.8.1 Alokasi subjek	32
4.8.2 Cara Kerja.....	32
4.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	33
4.10 Definisi Operasional.....	33
4.11 Pengolahan dan Analisis Data	34
4.12 Alur penelitian	34
BAB V.....	35
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
5.1. Hasil Penelitian	35
5.2 Pembahasan	41
5.3 Diskusi.....	48
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
6.1. Kesimpulan.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50



DAFTAR GAMBAR

<i>Gambar 2 1 Proses absorpsi besi pada permukaan duodenum</i>	15
<i>Gambar 2 2 Kurva peluruhan eksponensial.</i>	22
<i>Gambar 2 3 Gambar T2*</i>	23
<i>Gambar 2 4 Peta hati T2*</i>	25

DAFTAR GRAFIK

<i>Grafik 5 1 Sebaran subjek berdasarkan kadar ferritin</i>	39
<i>Grafik 5 2. Sebaran subjek berdasarkan kadar ferritin</i>	39
<i>Grafik 5 3 Rerata kadar ferritin serum terhadap liver iron concentration</i>	40

DAFTAR LAMPIRAN

<i>Lampiran 1</i>	54
<i>Lampiran 2</i>	55
<i>Lampiran 3</i>	58
<i>Lampiran 4</i>	60



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia merupakan kelainan genetik pada sel darah merah yang ditandai dengan kelainan formasi rantai globin α , β atau keduanya. 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. (Colah, et al., 2010; Higgs, 2013) 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. (Wahidiyat, et al., 2022)

Thalassemia dapat menyebabkan anemia berat dan simptomatik, yang umumnya memerlukan bantuan transfusi reguler 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 jantung, hepar, kelenjar endokrin, pankreas, paru-paru dan ginjal karena dapat menimbulkan toksisitas pada organ. Hepar merupakan organ pertama yang menyimpan 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. (Mavrogeni, 2012)

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 usia dan jenis kelamin. (Mishra & Tiwari, 2013; Musallam, et al., 2011) Biopsi heparan *gold standard* untuk mendeteksi *iron overload*. Namun pemeriksaan f dan terkait beberapa komplikasi. Distribusi besi yang heterogen pada



hepar juga membuat pemeriksaan ini sulit dilakukan dan tidak sesuai untuk pemeriksaan jangka panjang. (Wahidiyat, et al., 2022)

Akhir-akhir ini, biopsi digantikan oleh teknik pencitraan resonansi magnetik. Teknik *Magnetic Resonance imaging* (MRI) T2* dapat mengukur konsentrasi zat besi di hati dan jantung, dan bersifat non invasif. Hasil MRI T2* sangat bermanfaat dalam menyesuaikan penanganan khelasi yang tepat untuk masing-masing individu. Pada tahun 2012, *Thalassemia Clinical Research Network* mengeluarkan rekomendasi yang menyatakan bahwa pencitraan T2* pada hepar dan jantung harus dilakukan setidaknya setiap tahun, dimulai pada usia 10 tahun. Sebuah penelitian lain di China menyarankan untuk evaluasi dengan MRI dimulai dari usia 6 tahun dan penelitian lain di USA menyarankan evaluasi dilakukan lebih dini. (Wahidiyat, et al., 2022)

Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan terkait hubungan antara kadar serum ferritin dengan nilai MRI T2* di jantung dan hepar. Eghbali et al melakukan penilaian terhadap 60 pasien dengan β thalassemia mayor dan menemukan adanya korelasi signifikan antara kadar serum ferritin dengan nilai MRI T2* pada hepar, namun tidak terdapat korelasi signifikan antara kadar serum ferritin dengan nilai MRI T2* pada jantung. (Eghbali, et al., 2014) Shehata et al juga menyatakan hasil yang serupa yaitu adanya hubungan antara konsentrasi zat besi di hepar dengan nilai MRI T2* pada hepar sehingga menyimpulkan bahwa teknik ini merupakan metode yang baik untuk memantau beban zat besi pada hepar. (Shehata, et al., 2019)

Sebuah penelitian *cross sectional* di Indonesia, yang melibatkan 162 subjek, mengevaluasi MIC dan LIC dengan MRI T2* pada pasien Thalassemia mayor, menyimpulkan bahwa MRI T2* dalam pendeteksian awal iron overload pada jantung dan liver pada pasien Thalassemia mayor tidak diragukan lagi. Namun pada penelitian ini menggunakan MRI 1.5 T. (Wahidiyat, et al., 2017)

Saat ini belum banyak penelitian terkait pemeriksaan kadar serum ferritin dengan nilai *liver iron concentration* (LIC) berdasarkan MRI T2* 3T di Indonesia terkhususnya kota Makassar. Oleh karena itu, penulis ingin melakukan penelitian nilai kadar ferritin serum dengan LIC menggunakan MRI T2* 3T pada alassemia β .



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 liver iron concentration (LIC) menggunakan MRI sekuense T2* pada pasien thalassemia β ?***”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar ferritin serum dengan *liver iron concentration (LIC)* menggunakan MRI T2* pada pasien thalassemia β .

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kadar ferritin serum pada anak dengan thalassemia
2. Mengetahui *liver iron concentration (LIC)* menggunakan MRI T2* pada pasien thalassemia β
3. Menentukan hubungan antara kadar ferritin serum dengan *liver iron concentration (LIC)* menggunakan MRI T2* pada pasien thalassemia β

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan antara kadar ferritin serum dengan *liver iron concentration (LIC)* menggunakan MRI sekuense T2* pada pasien thalassemia β . Semakin tinggi kadar ferritin serum, semakin rendah LIC T2* liver

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat teoritik :

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan kadar ferritin serum dengan *liver iron concentration (LIC)* menggunakan MRI T2* pada pasien thalassemia β

Manfaat aplikatif:



asil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penanganan pasien thalassemia β

Manfaat metodologi:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan informasi sebagai sarana referensi untuk penelitian yang membahas mengenai *iron overload* pada pasien thalassemia β
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya terkait korelasi kadar ferritin serum dengan nilai MRI T2* pada pasien thalassemia β

Manfaat bagi Rumah Sakit:

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



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Thalassemia

2.1.1 Definisi

Thalassemia merupakan kelainan genetik yang melibatkan formasi hemoglobin yang abnormal. Ditandai dengan menurunnya atau tidak adanya sintesis salah satu rantai α , β dan atau rantai globin lain yang membentuk struktur normal molekul hemoglobin utama pada orang dewasa. Thalassemia seringkali dibahas bersamaan dengan rumpun hemoglobinopati. Hemoglobinopati sendiri adalah kelainan struktur hemoglobin yang dapat mempengaruhi fungsi dan kelangsungan hidup sel darah merah. Secara ringkas dapat disampaikan bahwa thalassemia terkait dengan kelainan jumlah penyusun hemoglobin, sementara hemoglobinopati adalah kondisi yang terkait dengan perubahan struktur hemoglobin. Dua kelainan ini menyebabkan anemia kronis dengan semua gejala dan tanda klinis, serta komplikasi yang menyertainya. (Rujito, 2019; Papavasiliou, et al., 1989)

Thalassemia adalah diagnosis laboratorium. Di daerah dengan insidensi tinggi thalassemia, skrining universal neonatus direkomendasikan untuk gangguan thalassemia α dan thalassemia β . Selain itu, kemajuan elektroforesis kapiler dan pengujian molekuler telah meningkatkan spesifisitas dan ketersediaan diagnosis di luar periode neonatal. Meskipun ada banyak jenis sindrom thalassemia, masing-masing sindrom ini melibatkan penurunan produksi satu rantai globin atau lebih, yang membentuk Hbs berbeda yang biasanya ditemukan dalam sel darah merah. Dalam praktik klinis, jenis yang paling penting mempengaruhi sintesis rantai α atau β .

2.1.2 Epidemiologi

Insidensi thalassemia mencapai 300,000 hingga 400,000 kasus setiap tahunnya. Sekitar 1.5% populasi merupakan karier dari β -thalassemia dengan insidensi β -thalassemia ditemukan tertinggi di wilayah Mediterania, Timur Tengah dan Asia Tenggara dan terendah di Eropa Utara dan Amerika Utara. (Colah, et al., 2013) 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. (Wahidiyat, et al., 2022)

2.1.3 Patofisiologi

Patogenesis kelainan Thalassemia terjadi akibat dari ketiadaan atau berkurangnya rantai globin penyusun struktur hemoglobin, protein yang bertugas sebagai alat transport oksigen dalam tubuh. Klasifikasi Thalassemia secara genetik didasarkan pada kelainan subunit rantai globin yang terkena, yaitu Thalassemia α , Thalassemia β , Thalassemia $\alpha\beta$, Thalassemia $\delta\beta$, dan Thalassemia $\delta\gamma\beta$. Dimana spektrum Thalassemia β merupakan kelainan yang paling banyak jenis mutasinya. Tercatat 300 lebih varian mutan yang dapat terjadi pada gen β . Thalassemia juga sering hadir bersamaan dengan jenis kelainan hemoglobin lainnya yang disebut dengan Hemoglobinopati. Jenis Hemoglobinopati yang ada misalnya adalah Hemoglobin (Hb) E, Hb S, HbD, Hb Malay, Hb Filipino, dan lain sebagainya. Selain itu, thalassemia juga dapat hadir bersamaan dengan kelainan hemoglobin fetus herediter yang menetap atau HPFH (Hereditary Persisten Fetus Hemoglobin). Indonesia memiliki frekuensi Hemoglobinopati E yang paling banyak diantara Hemoglobinopati yang lain. Maka dapat dikenal istilah diagnosis HbE/Thalassemia β , HbS/ Thalassemia β , HbE/Thalassemia α , dan kombinasi-kombinasi lainnya. (Rujito, 2019)

Thalassemia α dihasilkan dari penurunan produksi rantai polipeptida α karena penghapusan satu atau lebih gen α . Orang biasanya memiliki empat gen α (dua pada setiap pasangan kromosom) karena gen α digandakan. Klasifikasi penyakit didasarkan pada jumlah dan lokasi penghapusan: Alpha + thalassemia: Hilangnya gen tunggal pada satu kromosom (alpha/--) dan Alpha 0 thalassemia: Kehilangan kedua gen pada kromosom yang sama (--/--). (Braunstein, 2022)

B-thalassemia terjadi akibat penurunan produksi rantai polipeptida β akibat mutasi atau delesi pada gen β globin, yang menyebabkan gangguan produksi hemoglobin (Hb) A. Mutasi atau delesi dapat mengakibatkan hilangnya sebagian (alel β +) atau seluruhnya hilangnya (alel β 0) fungsi β globin. Ada dua gen globin asien mungkin memiliki mutasi heterozigot, homozigot, atau senyawa ot. (Braunstein, 2022)



Selain itu, pasien mungkin heterozigot atau homozigot untuk kelainan pada 2 gen globin yang berbeda (misalnya, β dan δ). β - δ -thalassemia adalah bentuk β -thalassemia yang kurang umum di mana produksi rantai delta dan rantai β terganggu. Mutasi ini mungkin heterozigot atau homozigot. (Braunstein, 2022)

Defek rantai globin β disebabkan oleh mutasi yang hampir semuanya mempengaruhi lokus β globin. Defek ini menyebabkan penurunan output globin β yang bervariasi mulai dari defisit minimal (alel thalassemia + thalassemia ringan) hingga tidak ada sama sekali (thalassemia β). 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. (Helmi, et al., 2017; Weatherall & Clegg, 2008)

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 . (Helmi, et al., 2017; Weatherall & Clegg, 2008)

2.1.4 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

ada yaitu:

a thalassemia mayor: Hilangnya keempat rantai α sehingga tidak dapat di 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 rantai 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 mungkin mengalami anemia mikrositik ringan atau asimtomatik (Galanello & Origa, 2010)

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.

2.1.5 *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 mewaspada tanda atau gejala klinis yang timbul walaupun hanya ringan dan jangan



likannya. Gejala thalassemia antara lain: pucat dikarenakan turunnya hemoglobin (Hb), kadang anak terlihat kuning, ikterus akibat hemolisis yang dapat disertai tanda gangguan fungsi jantung. (Rujito, 2019)

Diagnosis Thalassemia dibedakan menurut tiga jenis kriteria utama, yaitu kriteria klinis, kriteria laboratorium, dan kriteria DNA. Diagnosis klinis hanya fokus pada Thalassemia mayor atau yang bergantung transfusi.

2.1.6 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. (Rujito, 2019)

a. Terapi suportif

Terapi suportif adalah memberikan tata kelola agar pasien dapat tumbuh dan berkembang dengan baik. Terapi ini tidak dimaksudkan untuk menyembuhkan secara penuh, mengingat thalassemia merupakan penyakit akubat kelainan/cacat genetik yang tidak bisa disembuhkan, maka terapi suportif bertujuan untuk meningkatkan kenyamanan dan kualitas hidup pasien, mengurangi gejala yang tidak diinginkan, 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 per



ik kelebihan cairan. Dalam kasus pasien yang disertai penyakit jantung, in diuretik juga diperlukan. (Rujito, 2019)

arget HB post transfusi darah adalah >10mg/dL dan tidak boleh melebihi .. 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 parah pada kadar Hb lebih tinggi dari 9 mg/dL, maka dapat membantu tubuh dalam banyak hal, seperti mencegah eritropoiesis ekstrasmeduler, mencegah kerusakan organ, meningkatkan imunitas, menekan kebutuhan darah, dan mengurangi absorpsi besi di saluran cerna. Darah 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. (Rujito, 2019)

Pada tata kelola transfusi, penting memperhatikan adanya respon imunologi, meliputi alergi, reaksi hemolitik akut, dan reaksi tertunda tipe lambat. Dengan memastikan kesesuaian golongan darah sebelum transfusi dan menggunakan sel darah merah kemasan segar (PRC) yang dicuci bersih, risiko reaksi alergi dapat dikurangi. Jika terjadi reaksi alergi, pengobatan harus disesuaikan dengan gambaran klinis pasien, meliputi tindakan seperti menghentikan atau memperlambat laju transfusi, pemberian oksigen, immunosupresan, dan steroid. (Rujito, 2019)

2) Pemberian khelasi 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 feritin serum, transferrin, biopsi hati, pemindaian MRI, dan ferritometer. (Rujito, 2019)

Jika transfusi darah telah diberikan lebih dari sepuluh kali, kadar besi biasanya telah meningkat di atas ambang normal. Dalam kasus ini, zat kelator bisa diberikan. Parameter lain adalah kadar feritin serum di atas 1000 ng/mL dan saturasi transferin setidaknya 70 %. Selain itu, pada kondisi tertentu, misalnya kardiomiopati, kadar feritin tetap lebih dari 2500 selama tiga bulan, dan ada akumulasi besi yang nyata pada jantung (MRI T2* jantung <20 ms). (Rujito, 2019)



Untuk melihat efek pengobatan khelasi besi, indikator serum feritin dapat digunakan. Namun, metode yang lebih akurat untuk mengukur konsentrasi khelasi besi adalah jika nilainya kurang dari 7000 ug/g berat kering hati atau nilai feritin serum antara 1000 dan 2500 ng/mL. Dan 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. (Rujito, 2019)

Semua kemungkinan masalah dan efek samping harus dipantau selama pemberian khelasi besi. Gangguan audiologi (telinga), katarak, gangguan pertumbuhan, dan reaksi alergi adalah beberapa efek samping yang bisa terjadi. Mereka yang mengonsumsi obat Deferoksamin mengalami masalah ini. Neutropenia, komplikasi gastrointestinal, dan gangguan ginjal adalah efek samping dari penggunaan Deferiprone dan Deferasirox. (Rujito, 2019)

3) Suplementasi nutrisi

Akibat anemia, pasien Thalassemia mengalami kondisi metabolisme yang berbeda, yang dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Karena transfusi 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). (Rujito, 2019)

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. Dosis vitamin C yang disarankan adalah 1-5 mg/kg/hari atau 2 kali 1 mg/hari 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, tidak perlu diberikan asam folat jika kadar Hb pretransfusi lebih dari 9 g/dL. (Rujito, 2019)

4) Splenektomi

Tindakan invasif yang dilakukan untuk memotong limpa atau spleen dari tubuh dikenal sebagai splenektomi. Ketika transfusi rutin dapat dilakukan sejak dan berlangsung secara adekuat, splenektomi tidak akan menjadi. Untuk kondisi seperti hipersplenisme, leukopenia, dan trombositopenia, n transfusi meningkat hingga lebih dari 200-250 mL PRC/kg/tahun atau 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. (Rujito, 2019; Papavasiliou, et al., 1989)

5) Vaksinasi

Penanganan yang intensif dan optimal dari pasien *Thalassemia* mencakup pencegahan beberapa penyakit melalui vaksinasi. Untuk pengobatan yang efektif, vaksin *Pneumokokus* disarankan sejak usia dua bulan dan diulang pada usia dua puluh empat bulan. Ulangan dapat diberikan setiap lima hingga sepuluh tahun. Sangat 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. (Rujito, 2019)

b. Terapi definitif

Faktor utama yang menyebabkan *Thalassemia* adalah mutasi gen yang dibawa oleh semua sel, termasuk sel dalam sistem eritropoiesis. Transfusi dapat membantu orang yang kekurangan hemoglobin hidup lebih lama. Satu-satunya metode yang dapat diandalkan untuk mencapai hasil adalah dengan mengubah gen-gen mutan dalam sel progenitor eritrosit menjadi gen normal kembali. Beberapa alternatif terapi definitif yang sudah dilakukan dan saat ini dalam tahap penelitian termasuk cangkok sumsum tulang (BMT, atau bone marrow transplantation) dan terapi gen (genetic therapy). (Rujito, 2019; Papavasiliou, et al., 1989)

2.2 Besi Dalam Tubuh

Besi adalah logam esensial untuk sintesis hemoglobin eritrosit, reaksi oksidasi-reduksi, dan proliferasi sel. Namun demikian, besi bebas mungkin sangat beracun bagi sel. Besi memiliki kemampuan untuk menyumbangkan elektron ke oksigen, yang menghasilkan radikal superoksida reaktif (O_2^-), atau ke hidrogen peroksida, yang menghasilkan radikal hidroksil (titik radikalOH). Molekul ini

kemampuan untuk mengoksidasi berbagai makromolekul biologis, lipid, protein, dan DNA, sehingga menyebabkan kerusakan sel yang

(Kohgo, et al., 2008; Leecharoenkiat, et al., 2016)



Manusia mengandung sekitar 3-4 g besi dalam berbagai bentuk. Namun, manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengeluarkan zat besi yang berlebihan. Zat besi yang tersedia secara biologis dalam makanan terutama berfungsi untuk menggantikan zat besi yang hilang dari tubuh melalui proses normal pergantian sel epitel, seperti pelepasan sel dari permukaan kulit dan lumen usus. Sekitar 1-2 mg zat besi, atau kurang dari 0,1% dari total zat besi dalam tubuh, hilang dari tubuh setiap hari, dan ini membutuhkan penggantian zat besi dari sumber makanan. Perdarahan kecil dapat menyebabkan tubuh kehilangan zat besi tambahan. (Leechanroenkiat, et al., 2016)

Sebagian besar zat besi pada manusia dalam bentuk hemoglobin dalam sel darah merah, dan gabungan sel darah merah mengandung antara 2 g dan 2,5 g zat besi (dari total 3-4 g). Sel darah merah memiliki masa hidup sekitar 120 hari dalam kondisi normal, setelah itu mereka didegradasi oleh makrofag dan zat besi kembali ke plasma. Plasma mengandung sekitar 2-3 mg besi yang terikat pada protein yang disebut transferrin, yang merupakan molekul utama yang mengangkut besi untuk digunakan dalam eritropoiesis di sumsum tulang dan oleh sel-sel lain yang membutuhkan besi. Makrofag mengembalikan sekitar 20-25 mg zat besi setiap hari, memastikan pergantian cepat zat besi dalam plasma. Besi mulai membuat kompleks dengan protein plasma lainnya dan molekul seperti sitrat ketika kapasitas pengikatan transferin serum berkurang. Besi terikat non-transferrin (NTBI) mudah diambil oleh hepatosit dan sel parenkim lainnya, dan akumulasi NTBI di dalam sel menyebabkan kerusakan segera melalui reaksi oksidasi. (Leechanroenkiat, et al., 2016)

Di dalam sel, besi biasanya disimpan sebagai ferri (bentuk Fe^{3+}) yang berasosiasi dengan kompleks protein globular yang disebut ferritin. Ferritin pada dasarnya adalah bola berongga yang dapat menyerap hingga 4500 atom besi. Kompleks ferritin terdiri dari 24 subunit rantai berat (H) dan ringan (L) yang komposisi persisnya dapat bervariasi di antara jaringan. Rantai H memiliki aktivitas feroksidase yang mengubah Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} untuk disimpan di dalam cangkang, sedangkan rantai L terutama menstabilkan struktur dan memfasilitasi

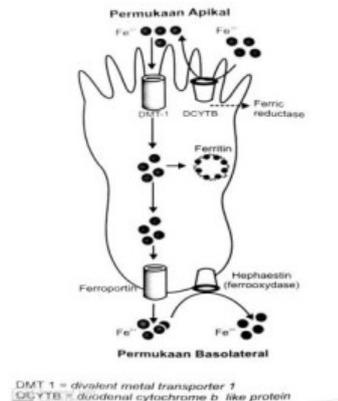
angkutan ion besi ke bagian dalam struktur. Formasi ini merupakan sistem pertahanan utama besi (di luar besi dalam hemoglobin). Pada kondisi defisiensi besi, besi dilepaskan dari kompleks ke plasma, sedangkan pada kondisi kelebihan besi, sistem dapat menyediakan penyangga terhadap peningkatan kadar



besi. Pada laki-laki rata-rata, satu gram besi disimpan dalam penyimpanan terutama di hepatosit dan makrofag di hati tetapi juga di makrofag pulpa merah limpa. Perempuan usia reproduktif cenderung memiliki simpanan zat besi yang jauh lebih rendah akibat menstruasi dan melahirkan anak. (Leechanroenkiat, et al., 2016)

Seperti disebutkan di atas, hanya sebagian kecil dari kandungan zat besi total yang hilang setiap hari, dan ini digantikan melalui zat besi yang tersedia secara hayati yang bersumber dari makanan. Zat besi dari makanan dapat diperoleh dari sumber berbasis heme (ditemukan dalam daging) dan dari sumber zat besi non-heme (zat besi dalam sereal, sayuran, kacang-kacangan, dll). Penyerapan zat besi terjadi di duodenum usus dan jejunum atas dan terjadi dengan transpor melintasi membran apikal enterosit, yang tampaknya terjadi melalui dua jalur independen, satu untuk besi heme dan satu untuk besi non-heme. Sementara penyerapan besi non-heme cukup dipahami dengan baik, penyerapan besi heme dan besi feritin kurang dipahami dengan baik. Zat besi non-heme makanan biasanya dalam bentuk besi ferri (Fe^{3+}) yang direduksi di usus menjadi bentuk ferro (Fe^{2+}) oleh aktivitas reduktase besi yang disediakan oleh sitokrom B duodenum dan mungkin Steap2. Besi besi kemudian diangkut melintasi sisi apikal (lumen usus) enterosit oleh pengangkut besi besi divalen pengangkut ion logam 1 (DMT-1), juga dikenal sebagai Nramp-2 (protein makrofag terkait resistensi alami). Beberapa bukti menunjukkan bahwa besi heme dapat diambil oleh endositosis yang dimediasi reseptor, meskipun sampai saat ini tidak ada reseptor heme berafinitas tinggi yang telah diidentifikasi. Ada beberapa bukti bahwa ferritin makanan juga diambil oleh endositosis. Begitu berada di dalam heme enterosit dipecah oleh oksigenase heme dan besi feritin makanan dilepaskan dari feritin. Saat ini diyakini bahwa zat besi dari berbagai sumber memasuki kolam besi yang sama di dalam enterosit. Sebagian besi dapat disimpan langsung di dalam enterosit sebagai ferritin, sedangkan besi lainnya akan dilepaskan dari sel untuk akhirnya terikat pada transferin darah. (Leechanroenkiat, et al., 2016; Kohgo, et al., 2008; Bakta, et al., 2014)





Gambar 2 1 Proses absorpsi besi pada permukaan duodenum (Bakta, et al., 2014)

Regulasi sistemik metabolisme besi tubuh

Telah lama didalilkan bahwa faktor terlarut bertindak untuk menyinkronkan metabolisme besi tubuh antara organ yang berbeda. Baru-baru ini, peptida dasar yang disebut hepcidin yang diproduksi oleh hati, ditemukan memiliki peran ini. Hepcidin berfungsi mengatur penyerapan besi dari makanan atau dianggap sebagai regulator negatif yang menghambat penyerapan besi usus dan pelepasan besi retikulo-endotel. Produksi hepcidin meningkat pada keadaan kelebihan zat besi dan peradangan.

Ketika tubuh memiliki cukup besi, hepcidin meningkat dan berikatan dengan ferroportin, protein transportasi besi yang bertanggung jawab untuk memfasilitasi keluarnya besi dari sel usus ke dalam sirkulasi darah. Dengan mengikat ferroportin, hepcidin menyebabkan degradasi ferroportin sehingga menghambat penyerapan besi. Selain itu, hepcidin juga berperan dalam mengatur distribusi besi dalam tubuh. Ia mempengaruhi ekspresi ferroportin pada makrofag, sel hati, dan sel lainnya yang terlibat dalam penyimpanan besi. Dengan mengurangi ekspresi ferroportin, hepcidin menghambat pelepasan besi dari sel penyimpanan, seperti sel hati, dan mencegah akumulasi besi yang berlebihan dalam jaringan.

Kadar hepcidin dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk kadar besi dalam tubuh, tingkat oksigen dalam darah, peradangan, dan faktor genetik.



meningkat ketika tubuh memiliki cukup besi atau mengalami inflamasi, turun ketika tubuh membutuhkan penyerapan besi yang lebih tinggi, ada kondisi anemia. Dalam keseimbangan normal, hepcidin berperan dalam menjaga keseimbangan besi yang tepat dalam tubuh. Gangguan

produksi atau regulasi hepcidin dapat menyebabkan kelainan seperti hemokromatosis (*iron overload*) atau anemia defisiensi besi (*iron deficiency anemia*).

2.2.1. *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. (McDowell, et al., 2022)

Kelebihan zat besi primer disebabkan oleh akumulasi zat besi yang berlebihan dalam tubuh; kelebihan zat besi sekunder biasanya disebabkan oleh transfusi, hemolisis, konsumsi zat besi parenteral, atau konsumsi makanan yang berlebihan. Pengendapan besi dapat menyebabkan kerusakan organ, terutama hati, jantung, dan kelenjar endokrin. Dalam penelitian ini, evaluasi dan pengendalian kelebihan zat besi dibahas. Ini menunjukkan betapa pentingnya kerja tim interprofesional dalam menemukan dan menangani masalah ini. (McDowell, et al., 2022)

2.2.2 *Iron Overload pada Thalassemia*

Gangguan thalassemia terletak pada spektrum keparahan dengan fenotipe klinis 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 tan absorpsi zat besi di saluran cerna, *iron overload* pada Thalassemia di akibat transfusi reguler. Tubuh manusia tidak memiliki mekanisme untuk menghilangkan kelebihan beban besi akibat transfusi darah. Setiap arah 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.

2.2.3 Patofisiologi Iron Overload

Perubahan fungsional dalam tubuh manusia akibat kelebihan zat besi sangat banyak. Kelebihan deposit besi terutama di hati, jantung, dan organ endokrin. Kerusakan hati dapat mengakibatkan penyakit hati kronis, sirosis dan menyebabkan karsinoma hepatoseluler. Kerusakan pada otot jantung dapat menyebabkan gagal jantung dan irama jantung yang tidak teratur. Kerusakan pankreas dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dan diabetes "perunggu". Hipotiroidisme dan hipogonadisme dapat menyebabkan kelelahan, rambut rontok, infertilitas, dan penurunan libido. Keterlibatan sendi menyebabkan radang sendi. Keterlibatan neurologis dapat mempercepat penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer. (McDowell, et al., 2022)

2.3 Diagnosis Dan Kuantifikasi Kelebihan Zat Besi

Kelebihan zat besi ditunjukkan oleh feritin serum, saturasi transferin, teknik *Magnetic Resonance Image* (MRI) dan biopsi hati.

Kelebihan zat besi yang diduga berdasarkan riwayat dan fisik umumnya dapat didiagnosis dengan tes darah non-invasif yang murah. Kadar besi serum dikasikan. Ferritin serum lebih besar dari 300 ng/ml pada pria dan lebih dari 150 hingga 200 ng/ml pada perempuan yang sedang menstruasi dapat indikasi kelebihan zat besi. Namun, kadar feritin serum juga dapat at karena berbagai sebab, termasuk peradangan, infeksi, dan penyakit



hati; itu dikenal sebagai reaktan fase akut. *Total binding iron capacity* (TIBC) mungkin juga normal. Puasa, peningkatan persentase saturasi transferrin serum lebih besar dari 45% dapat membantu diagnosis lebih lanjut. Pada hemokromatosis klasik, persentase kejenuhan feritin serum dan besi transferin akan paling sering meningkat. (McDowell, et al., 2022)

Indeks besi hati pada biopsi hati perkutan dapat digunakan pada kasus yang sulit untuk didiagnosis tetapi membawa risiko prosedural yang lebih besar daripada tes darah. Biopsi hati telah menjadi standar diagnosis, tetapi dengan diperkenalkannya pengujian genetik dicadangkan untuk kasus yang lebih rumit.

Setelah diagnosis kelebihan zat besi ditegakkan, pengujian yang lebih spesifik diarahkan tergantung pada dugaan keterlibatan organ. (McDowell, et al., 2022)

Pemantauan kelebihan zat besi telah menjadi tantangan sejak tindak lanjut awal pasien menerima terapi transfusi reguler dan pengobatan khelasi. Serum ferritin (SF) adalah alat yang paling banyak tersedia dan murah yang digunakan untuk memantau konsentrasi zat besi tubuh, berkorelasi dengan total simpanan zat besi tubuh dengan nilai prognostik jangka panjang. Ini adalah dimasukkan sebagai komponen penting dalam pemantauan rutin pasien dengan thalassemia tetapi, meskipun banyak keuntungannya, keterbatasan yang signifikan mencegahnya menjadi bentuk yang akurat untuk menindaklanjuti pasien dengan kelebihan zat besi (Tabel 1). Pertama Keterbatasan utamanya adalah, meskipun SF mencerminkan simpanan besi tubuh total dalam jangka panjang, perubahan jangka pendek (hingga berbulan-bulan) mungkin sulit dilacak dengan pengukuran ini. Dalam 1 penelitian, SF terbukti hanya mencerminkan perubahan akurat pada total zat besi tubuh (seperti diukur dengan konsentrasi besi hati [LIC]) dalam 38% pengukuran. Tidak hanya bahwa, dalam 26% dari kohort itu, SF sebenarnya menunjukkan arah yang berlawanan dengan penilaian perubahan zat besi di hati. Dalam studi yang lebih baru, lebih dari setengah dari pasien diikuti 1 tahun setelah terapi khelasi tidak menunjukkan penurunan SF, meskipun penurunan yang signifikan lebih dari 1 mg/g besi dengan membuat penilaian LIC sulit untuk membedakan penanggap dan bukan penanggap khelasi berdasarkan SF . Terlepas dari akurasi jangka pendeknya yang berkurang dalam mengukur konsentrasi zat besi perubahan, SF memiliki batasan bawaan yang mengukur penyimpanan besi global dan tidak mencerminkan konsentrasi lividu. Keterbatasan khusus ini merupakan kepentingan patologis utama



karena diketahui bahwa berbagai penyakit menangani zat besi dengan cara yang berbeda mekanisme dan ini tercermin dalam bagaimana setiap organ akan rentan terhadap kelebihan zat besi. Dalam bentuk thalassemia yang tidak bergantung pada transfusi, hal ini terbukti sangat penting karena tingkat SF yang lebih rendah mungkin tidak mencerminkan tingkat LIC yang rendah seperti yang diukur oleh MRI. Selain faktor ini, bentuk besi yang berbeda juga akan ditangani secara berbeda oleh masing-masing organ, mencerminkan kompleksitas mekanisme yang terlibat dalam metabolisme besi, yang tidak dapat digambarkan hanya dengan melihat beban besi global oleh SF, tetapi secara individual di setiap organ. Karena jalur patofisiologis untuk besi memasuki hati dan jantung sangat berbeda, orang dapat memahami proporsi yang tinggi kematian kardiovaskular pada pasien dengan thalassemia dengan besi miokard parah konsentrasi (MIC) dan SF atau LIC tampaknya rendah atau sedang sebelum munculnya dari kemampuan untuk melihat setiap organ secara terpisah. (Fernandes, 2018)

	Cost	Availability	Short Term Follow-up Accuracy	Reflects Global Iron Storage	Reflects Individual Organ Storages	Influenced by Other Factors (Inflammation, Infection, etc)	Standardized Measurement	Shown in RCTs to Guide Management to Improve Outcomes
Serum ferritin	Low	High	Poor	Partially	No	Yes	Yes	No
NTBI/LPI	High	Low	Poor	No	No	Yes	No	No
SQUID	High	Low	Good	Yes	Liver and Spleen only	No	Yes	No
Echocardiography/ultrasound/CT	Low to moderate	High (echocardiography)	Low	Yes (CT)	Yes	No	No	No
MRI	High	Moderate	Good (mo)	Yes	Yes	No (only at very low levels of iron)	Yes	Yes

Abbreviations: CT, computed tomography; LPI, labile plasma iron; NTBI, non-transferrin-bound iron; RCT, randomized, controlled trial; SQUID, superconducting quantum interference devices.

Tabel 2.1 Kelebihan dan kekurangan pemeriksaan iron overload (Fernandes, 2018)

2.3.1 Penilaian Ferritin Serum

Ferritin, protein penyimpanan besi utama, sangat penting untuk homeostasis besi dan terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis. Dalam kedokteran klinis, ferritin terutama digunakan sebagai penanda serum dari total simpanan besi tubuh. Dalam kasus kekurangan dan kelebihan zat besi, ferritin serum berperan penting dalam diagnosis dan penatalaksanaan. Selain itu, penelitian terbaru menjelaskan fungsi baru ferritin yang tidak tergantung pada

simpanan besi. (Knovich, et al., 2008)

Ferritin membuat zat besi tersedia untuk proses seluler kritis sambil mengontrol kadar lipid, DNA, dan protein dari efek zat besi yang berpotensi toksik.



Perubahan ferritin terlihat umum dalam praktek klinis, sering mencerminkan gangguan pada homeostasis besi atau metabolisme. Semakin diakui bahwa ferritin juga berperan dalam banyak kondisi lain, termasuk penyakit inflamasi, neurodegeneratif, dan keganasan. (Knovich, et al., 2008)

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, kebanyakan kasus kelebihan zat besi terjadi akibat penyerapan zat besi yang abnormal atau kelebihan pemberian zat besi (biasanya akibat transfusi sel darah merah berulang). Kelebihan zat besi terkumpul di dalam hati dan jantung yang menyebabkan cedera akibat radikal bebas kronis. Seiring waktu, cedera jaringan ini dapat menyebabkan gagal jantung dan hati yang progresif, yang pada akhirnya mengakibatkan morbiditas dan mortalitas dini yang signifikan. Manifestasi klinis lain yang terkait dengan pengendapan besi termasuk artropati, terutama pada sendi metacarpophalangeal kedua dan ketiga, perubahan kulit, dan disfungsi endokrin akibat pengendapan besi. (Knovich, et al., 2008)

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. Pada pasien transfusion dependent, batas serum ferritin >1000 ng/mL umumnya digunakan untuk menunjukkan perlunya inisiasi terapi chelasi. Serum 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. (Saliba, et al., 2017; Cappellini, et al., 2014; Taher & Saliba, 2017)



1C menggunakan MRI

ada 3 teknik utama yang berbeda untuk mengukur zat besi menggunakan metode rasio intensitas sinyal dan 2 metode relaksasi berdasarkan nilai waktu T2 dan T2*. (Fernandes, 2018)

Teknik Rasio Intensitas Sinyal

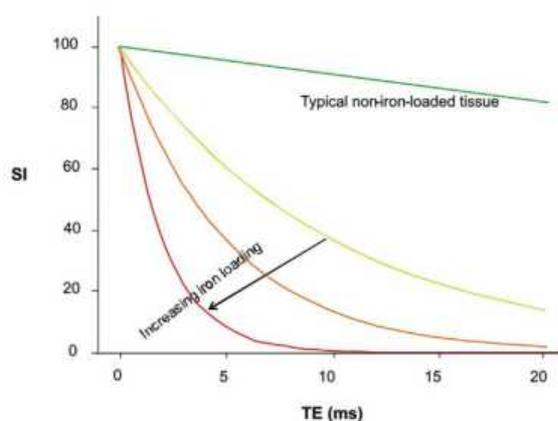
Salah satu metode pertama yang digunakan secara klinis untuk mengukur LIC adalah teknik rasio intensitas sinyal, yang membandingkan hasil MRI dengan kuantifikasi langsung besi melalui biopsi hati. Metode ini bergantung pada korelasi antara intensitas sinyal di tiga lokasi berbeda di hati dengan intensitas sinyal di otot rangka/ paraspinal dalam bidang pandang yang sama, jaringan yang tidak terpengaruh oleh kelebihan zat besi. Urutan yang digunakan untuk menghasilkan gambar standar dan rutin dalam pemindai pada kekuatan medan 1.0, 1.5, dan 3.0 T. Perangkat lunak berbasis *Java* atau portal online dapat digunakan untuk menafsirkan gambar-gambar ini dan kuantifikasi LIC. Teknik rasio intensitas sinyal mungkin tidak cocok untuk pasien thalassemia karena beberapa keterbatasan. Namun, itu masih dapat digunakan secara luas. Keterbatasan pertama berkaitan dengan rentang saat ini di mana metode tersebut memperkirakan LIC dengan andal, dengan tingkat atas sekitar 15 mg/g pada 1,5 T, yang menunjukkan transisi dari LIC sedang ke berat, dan lebih dari 80% pasien akan hadir dengan tingkat di atas batas ini di beberapa wilayah di dunia. Kedua, penulis alternatif telah menantang metode relaxometry dan kurva yang awalnya digunakan oleh Gandon dan rekannya. Korelasi antara hasil MRI dan kadar zat besi yang diukur dengan biopsi kurang konsisten. Selain itu, teknik ini mungkin memiliki keterbatasan teknis karena variasi pengukuran yang disebabkan oleh kebiasaan tubuh, pilihan urutan, dan posisi kumparan. Akhirnya, sampai saat ini, tidak ada uji coba terkontrol acak khelasi yang menggunakan metode ini sebagai pilihan pengukuran mereka. Ini berarti bahwa metode ini tidak dapat digunakan dalam skenario klinis yang lebih umum. (Fernandes, 2018)

*Metode Relaksometri: T2 dan T2**

Metode relaxometry menghindari perbandingan intensitas sinyal MRI yang diperoleh dengan jaringan normal yang berbeda. Ini mengatasi keterbatasan awal dari teknik rasio intensitas sinyal. Metode ini memungkinkan untuk menghitung jumlah besi yang ada di hati dengan mengumpulkan sejumlah TE melalui beberapa penahan napas, dan kurva peluruhan dibuat menggunakan rumus eksponensial universal (Gbr. 2). T2* dan T2, yang diukur dalam mewakili waktu relaksasi spin-spin yang ditunjukkan dalam kurva dan hilangnya sinyal secara eksponensial saat TE diperpanjang. Dengan atkan TE secara bertahap, tersirat bahwa semakin cepat kurva menurun



(yaitu, semakin pendek waktu $T2^*$ dan $T2$), semakin banyak besi dalam jaringan dan semakin gelap gambarnya. Ini ditunjukkan pada Gambar 2. $T2$ biasanya lebih panjang dari $T2^*$ dan dibuat dengan urutan spin echo daripada urutan pulsa gema gradien yang digunakan untuk menghasilkan gambar $T2^*$. Dengan menggunakan rumus matematika sederhana seperti $R2 = 1000/T2$ dan $R2^* = 1000/T2^*$, kedua nilai dapat dikonversi ke kebalikannya, $R2$ dan $R2^*$. Ini menunjukkan bahwa $T2/R2$ dan $T2^*/R2^*$ pada dasarnya sama, hanya dinyatakan dalam waktu (md) atau konstanta laju (Hz). (Fernandes, 2018)

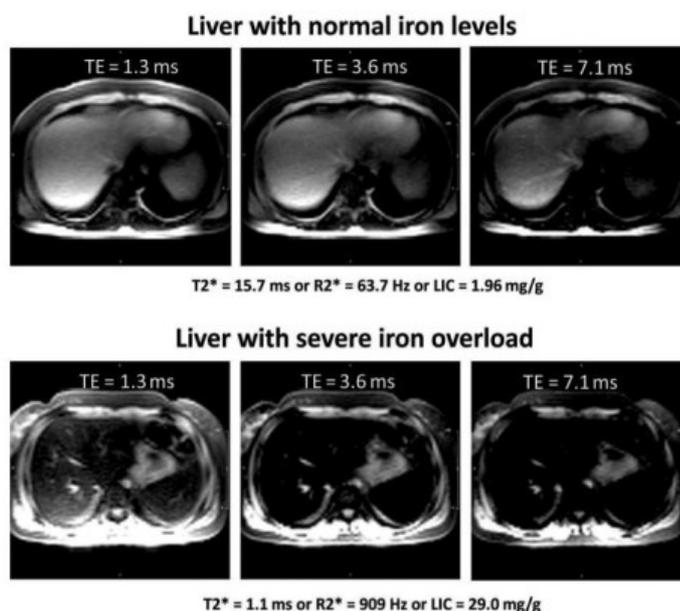


Gambar 2 2 Kurva peluruhan eksponensial yang mewakili metode relaksasi dengan pemanjangan waktu gema (TEs) intensitas sinyal (SI) menurun. $T2$ dan $T2^*$ menunjukkan seberapa cepat pembusukan terjadi. Dalam warna hijau, jaringan normal tanpa zat besi memiliki pembusukan yang lebih lambat (yaitu, waktu $T2/T2^*$ lebih lama); sebagai konsentrasi besi meningkat, decay lebih cepat seperti yang ditunjukkan pada warna kuning, jingga, dan garis merah.

Pengukuran $T2/R2$ telah dibakukan secara rutin oleh penulis yang berbeda dan pilihan yang tersedia secara komersial tersedia untuk penggunaan klinis (Ferriscan, Resonance Health, Burswood, Australia). Solusi komersial menggunakan metode eksklusif di mana gambar diperoleh secara lokal dan interpretasi dilakukan oleh pihak ketiga perusahaan dengan biaya. Validasi metode dan korelasi nilai $T2$ dengan LIC telah direproduksi secara multisenter dan metode ini telah digunakan dalam uji klinis. Keuntungan utama dari teknik ini adalah kontrol kualitas yang kuat dijamin oleh perusahaan komersial dengan biaya selalu dilakukan oleh pembaca berpengalaman; keterbatasannya adalah biaya yang relatif tinggi, terutama untuk sebagian besar negara di mana biaya besar pasien thalassemia tinggal, dan lebih lama lagi waktu pemindaian diperlukan untuk akuisisi gambar. (Fernandes, 2018)



Gambar hati T2*/R2* juga dikembangkan untuk menilai LIC secara akurat. Seperti Metode T2, gambar T2* mengandalkan kurva korelasi yang diperoleh antara nilai MRI dan subjek yang diperoleh dari biopsi. Untuk tujuan ini, 3 studi yang divalidasi secara ekstensif telah mengusulkan kurva yang berbeda untuk mengkorelasikan T2*/R2* dengan LIC dengan perbedaan kecil di antara mereka, sebagian besar dihitung dengan metode pemasangan kurva, teknik untuk mendapatkan intensitas sinyal di hati, dan koefisien variasi yang relatif besar dari subjek biopsi hati itu sendiri. Meskipun batas atas LIC yang digunakan dalam penelitian adalah sebagai setinggi 41 mg/g, sebagian besar data terbatas pada pasien hingga 30 mg/g, dengan hanya beberapa outlier di atas batas ini. Reprodusibilitas interstudy, interreader, dan interscanner pengukuran T2* tinggi, dengan variasi koefisien di urutan 4% sampai 7%. Efisiensi untuk analisis serial untuk T2* dan T2 untuk menentukan LIC dianggap lebih unggul daripada biopsi biasa, dengan T2* menunjukkan paling banyak perkiraan kuat hingga interval 24 minggu.⁴³ Contoh gambar hati T2* ditunjukkan pada Gambar. 3.



Gambar 2.3 Gambar T2* menunjukkan kondisi hati normal (baris atas) dan kelebihan beban berat (baris bawah). Pada hati normal, intensitas sinyal tidak berubah secara signifikan seiring waktu gema (TEs) meningkat, diamati dengan warna cerah atau abu-abu di semua gambar. Sebagai perbandingan, liver dengan kelebihan beban berat menjadi gelap bahkan pada TE awal 1,3 ms dan benar-benar hitam pada TE berikutnya. Tanpa perhitungan apa pun, orang sudah dapat menilai secara kualitatif bahwa gambar baris bawah menunjukkan kelebihan zat besi yang berat. Interpretasi visual selalu direkomendasikan dihitung saat melakukan pemeriksaan untuk memastikan bahwa pengukurannya sesuai pemeriksaan tersebut. LIC, konsentrasi besi hati. (Fernandes, 2018)

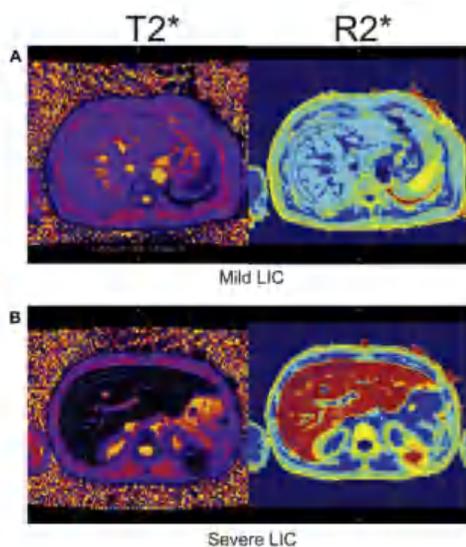


Membandingkan kedua teknik relaksasi, setidaknya 5 penelitian telah menunjukkan bahwa LIC yang diperoleh oleh T2 dan T2* sama-sama efektif dalam evaluasi pasien dengan kelebihan besi hingga rentang yang lebih tinggi yang dinyatakan oleh T2* LIC, dengan koefisien dari penentuan $r^2 = 0,93$ hingga $0,95$. Yang penting, meskipun korelasinya di antara 2 metode secara konsisten tinggi, perkiraan LIC individu memiliki lebar batas kesepakatan, yang meningkat terutama setelah LIC lebih besar dari 10 mg/g, membuat pertukaran metode untuk satu pasien tidak dianjurkan selama menindaklanjuti. Kedua urutan dapat diprogram atau diimpor ke sebagian besar pemindai 1,5 T dan T2* dapat digunakan untuk menilai besi hati pada 3,0 T, tetapi dengan kira-kira setengah dari kisaran atas dan lebih sedikit validasi. Meskipun interpretasi data T2 pada dasarnya bergantung pada outsourcing komersial, analisis T2* telah diintegrasikan ke banyak US Food and Drug Administration- dan analisis yang divalidasi oleh Komisi Eropa perangkat lunak dan juga dapat dilakukan dengan alat gratis yang memiliki validasi ilmiah tetapi tidak ada kredensial komersial lembaga pemerintah tertentu. Keterbatasan terbesar dari analisis independen data T2* dibandingkan dengan gambar T2 adalah ketatnya kontrol pembacaan berbasis kualitas dan pakar yang diberikan saat menggunakan opsi komersial versus pengetahuan yang diperlukan untuk memahami keterbatasan dan jebakan menafsirkan gambar T2*, dengan perangkat lunak analisis yang disetujui dan sumber terbuka peralatan. Karena peluruhan sinyal yang lebih cepat, gambar T2* harus diperoleh dengan TE pertama yang sangat kecil dan dengan nilai LIC yang tinggi, dataran tinggi dibuat dalam peluruhan kurva yang membutuhkan pemotongan data atau penggunaan koreksi parameter offset factor. Kegagalan untuk mengenali batasan ini baik dengan menggunakan nilai TE awal yang tinggi atau tidak mengoreksi kurva peluruhan dapat terjadi dengan perangkat lunak apa pun yang digunakan untuk menganalisis gambar T2* dan menghasilkan interpretasi yang sangat salah (dengan demikian, pentingnya pemeriksaan visual bersamaan dari gambar mentah). Karena kesulitan yang teridentifikasi dalam mengajar pusat-pusat berkualitas di seluruh dunia untuk melakukan analisis independen dengan benar, banyak penulis telah meningkatkan



isi dengan menambahkan langkah-langkah otomatis itu akan <n>inkan untuk menghindari kesalahan ini, baik dengan koreksi otomatis <n>gunaan urutan yang lebih baru dengan waktu TE yang sangat singkat. <n>h lagi, baru Urutan T2* sekarang tersedia di mana tidak diperlukan

pemrosesan pasca offline semua, dan nilai $T2^*$ sudah diberi kode warna dengan teknologi inline, memungkinkan untuk hasil yang akurat dan kuat. Contoh hati $T2^*$ yang dihasilkan secara otomatis peta ditunjukkan pada Gambar. 4. (Fernandes, 2018)



Gambar 2.4 Peta hati $T2^*$ otomatis yang dibuat secara in-line, tanpa memerlukan off-line apa pun postprocessing dan dengan koreksi gerakan pernapasan. (A) Contoh hati dengan ringan elevasi konsentrasi besi hati (LIC) dengan peta $T2^*$ di sebelah kiri dan gambar $R2^*$ yang sesuai di sebelah kanan. Menggunakan daerah yang diminati di lobus kanan hati (garis biru) dengan nilai yang didapatkan langsung dari gambar tanpa perhitungan manual, yaitu $T2^*$ diukur pada 15,0 ms, sesuai dengan $R2^*$ 66,7 Hz dan LIC 2,05 mg/g (peningkatan ringan di atas ambang normal 2,0 mg/g).

(B) Hati dengan kelebihan zat besi yang parah dan $T2^* = 1,6$ ms, $R2^* = 625$ Hz, dan LIC 19,8 mg/g (elevasi parah). Otomatis Pemrosesan sudah mengoreksi gambar dengan rasio signal-to-noise rendah dan dataran tinggi di kurva peluruhan, membatasi potensi kesalahan manusia dalam pengukuran. (Atas jasa P. Kellman, PhD, Bethesda, MD.) (Fernandes, 2018)

2.3.3 Interpretasi Hasil Mri: Pendekatan Praktis Untuk Penggunaan Pertama Mri Dan Following Pasien

Rekomendasi pertama untuk melakukan studi MRI bervariasi dalam pedoman yang berbeda, namun demikian biasanya dicadangkan sampai pasien dapat memahami prosedur dan tetap berbaring di meja pemindai. Meskipun hati menumpuk zat besi lebih awal, zat besi menumpuk di jantung sering hanya diamati setelah usia 10 tahun jika pasien menjalani khelasi yang memadai. (Fernandes, 2018)

Protokol MRI terbaru saat ini sangat singkat (<20 menit), apalagi jika hanya menggunakan pencitraan $T2^*$ untuk hati dengan fokus pada informasi mengenai kelebihan zat besi. *Center* yang berbeda telah menerapkan protokol yang dipercepat di mana tujuannya adalah agar pemeriksaan berlangsung kurang dari 10 menit dengan integritas data yang sama seperti pemeriksaan sebelumnya yang



ia, secara efektif mengurangi penurunan biaya untuk penelitian dan meningkatkan aksesibilitasnya. Sedasi jarang diperlukan dalam pemeriksaan MRI pada anak yang sangat muda, dan tidak ada kontras yang

disuntikkan untuk tujuan analisis besi. Meskipun menahan napas terkadang sulit bagi sebagian orang pasien, meskipun relatif singkat (<10 detik), gambar hati untuk T2 dan T2* dapat diperoleh pernapasan bebas dengan urutan rutin dan urutan pernapasan bebas T2* miokard mulai digunakan secara rutin sebagai instalasi pemindai baru berlangsung. Meskipun klaustrofobia dapat terjadi, seperti yang disebutkan, pemindai yang lebih baru sekarang diproduksi dengan lubang lebar (60–70 cm) dan panjang lebih kecil (125–150 cm), membuat pemeriksaan sedikit lebih nyaman. Orang tua selalu dapat tinggal di dalam MRI ruangan dan ini juga menambah kemudahan prosedur untuk anak-anak, karena kebisingan yang dihasilkan oleh perubahan gradien pada pemindai cukup keras (sekitar 100–110 dB). (Fernandes, 2018)

Setelah pasien melakukan MRI pertama, studi tindak lanjut biasanya diulang setiap tahun untuk memantau konsentrasi besi hati dan jantung, tetapi kisaran 6 bulan sampai 2 tahun dapat diterima tergantung pada skenario klinis dan ketersediaan MRI. *Loading* dan *unloading* zat besi di hati dan jantung terjadi melalui mekanisme yang berbeda dan pada kecepatan yang berbeda, dengan LIC mengamati perubahan yang lebih awal dan lebih dinamis daripada yang terlihat di MIC. Perubahan serial terkadang sulit untuk ditafsirkan jika seseorang menggunakan nilai T2* miokard daripada MIC akhir, namun hal ini berbeda dengan penilaian di liver, dimana LIC bisa di evaluasi baik dengan T2 atau T2*. Rekomendasi umum yang melaporkan pemeriksaan MRI harus disertakan informasi dari nilai pemindaian yang digunakan untuk menghasilkan data, konsentrasi besi akhir di setiap organ, dan klasifikasi kualitatif untuk temuan dengan cutoff yang ditetapkan berdasarkan pengamatan klinis risiko dan komplikasi sebelumnya (Tabel 2). Sebuah grafik yang menunjukkan kurva peluruhan dan koefisien determinasi yang pas digunakan untuk menghasilkan angka T2/T2* juga harus disertakan jika memungkinkan bagi klinisi untuk mengevaluasi kualitas data yang menghasilkan perhitungan dengan koefisien ideal yang lebih besar dari 0,98. (Fernandes, 2018)



Table 2 Reference values for liver and myocardial iron concentrations for MRI					
T2* (ms) 1.5 T	R2* (Hz) 1.5 T	T2* (ms) 3.0 T	R2* (Hz) 3.0 T	MIC/LIC (mg/g dw)	Classification
Myocardium					
≥20	≤50	≥12.6	≤79	≤1.16	Normal
10–20	51–100	5.8–12.6	80–172	>1.16–2.71	Mild to moderate
<10	>100	<5.8	>172	>2.71	Severe
Liver					
≥15.4	≤65	≥8.4	≤119	≤2.0	Normal
4.5–15.4	66–224	2.3–8.4	120–435	>2.0–7.0	Mild
2.1–4.5	225–475	1.05–2.3	436–952	>7.0–15	Moderate
<2.1	>475	<1.05	>952	>15	Severe

Tabel 2.2. Nilai referensi LIC dan MIC untuk MRI (Fernandes, 2018)

Seperti disebutkan, meskipun T2 dan T2* untuk hati memungkinkan tindak lanjut serial yang kuat dari LIC, seseorang tidak boleh menukar satu nilai dengan yang lain, karena interval kepercayaan untuk hasil berpasangan lebar. Saat menggunakan metode yang sama untuk tindak lanjut, perubahan lebih besar dari koefisien variasi 4% sampai 8% untuk hati dan jantung harus dianggap signifikan.

2.4 Hubungan Serum Ferritin Dengan Liver Iron Concentration Berdasarkan MRI T2*

Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan terkait hubungan antara kadar serum ferritin dengan nilai MRI T2* di jantung dan hepar. Eghbali et al melakukan penilaian terhadap 60 pasien dengan β thalassemia mayor dan menemukan adanya korelasi signifikan antara kadar serum ferritin dengan nilai MRI T2* pada hepar, namun tidak terdapat korelasi signifikan antara kadar serum ferritin dengan nilai T2*MRI pada jantung. (Eghbali, et al., 2014) Shehata et al juga menyatakan hasil yang serupa yaitu adanya hubungan antara konsentrasi zat besi di hepar dengan nilai MRI T2* pada hepar sehingga menyimpulkan bahwa teknik ini merupakan metode yang baik untuk memantau beban zat besi pada hepar.

(Shehata et al., 2019)



emeriksaan T2* dianggap dapat menggantikan biopsi hepar untuk
 jan dan untuk menyesuaikan penanganan khelasi yang tepat pada
 alassemia. Pada tahun 2012, *Thalassemia Clinical Research Network*

mengeluarkan rekomendasi yang menyatakan bahwa pencitraan T2* pada hepar dan jantung harus dilakukan setidaknya setiap tahun, dimulai pada usia 10 tahun. Sebuah penelitian lain di China menyarankan untuk evaluasi dengan MRI dimulai dari usia 6 tahun dan penelitian lain di USA menyarankan evaluasi dilakukan lebih dini. (Wahidiyat, et al., 2022)

Sebuah penelitian *cross sectional* di Indonesia, yang melibatkan 162 subjek, mengevaluasi MIC dan LIC dengan MRI T2* pada pasien Thalassemia mayor, menyimpulkan bahwa MRI T2* dalam pendeteksian awal iron overload pada jantung dan liver pada pasien Thalassemia mayor tidak diragukan lagi. Namun pada penelitian ini menggunakan MRI 1.5 T. (Wahidiyat, et al., 2017)

