

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Thalasemia merupakan kelainan genetik pada sel darah merah yang ditandai dengan kelainan formasi rantai globin α , β atau keduanya. Insidensi thalasemia mencapai 300,000 hingga 400,000 kasus setiap tahunnya. Sekitar 1.5% populasi merupakan karier dari thalasemia β dengan prevalensi thalasemia β ditemukan tertinggi di wilayah Mediterania, Timur Tengah, dan Asia Tenggara dan terendah di Eropa Utara dan Amerika Utara. Di Indonesia sendiri terdapat sekitar 3-10% populasi dengan karier thalasemia β dan 2.6-11.0% populasi dengan karier thalasemia α . Sekitar 2500 bayi lahir dengan thalasemia β mayor per tahunnya. Berdasarkan data yang diperoleh dari Yayasan Thalasemia Indonesia (YTI) terjadinya peningkatan yang terus menerus, terhitung data penyandang thalasemia di Indonesia bulan juni 2021 sebanyak 10.973 kasus. (Colah, et al 2010; Wahidiyat, et al., 2022; nadirah 2022)

Saat ini, pengobatan utama untuk thalasemia β di Indonesia masih bersifat suportif, termasuk transfusi darah dan terapi kelasi besi. Kepatuhan yang rendah terhadap terapi kelasi besi dan menjaga kadar hemoglobin (Hb) pra-transfusi di atas 9,0 g/dL masih menjadi masalah utama di Indonesia. Biaya transfusi darah dan terapi kelasi besi ditanggung oleh asuransi kesehatan nasional. Seiring dengan meningkatnya harapan hidup, beban finansial thalasemia di Indonesia meningkat tajam. Oleh karena itu, mengoptimalkan program pencegahan mungkin menjadi pilihan yang paling sesuai untuk kondisi thalasemia saat ini di Indonesia. (Wahidiyat et al, 2022)

Komplikasi hepatobilier digambarkan sebagai salah satu komplikasi thalasemia yang paling umum seperti hepatomegali, splenomegali dan kolestasis. Penderita Thalasemia memerlukan transfusi darah rutin seumur hidupnya yang berakibat terjadinya penumpukan atau kelebihan zat besi sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan organ tubuh salah satunya hepar. Zat besi didalam tubuh

berikatan dengan feritin dan disimpan dalam hepar. Feritin diperlukan untuk melihat kelebihan atau penyimpanan zat besi dalam tubuh, sedangkan SGOT dan SGPT diperlukan untuk menggambarkan kerusakan sel hepar akibat penimbunan zat besi. Peningkatan echogenitas hepar berhubungan dengan gangguan metabolisme memainkan peran yang penting di masa depan, terutama pada pasien thalasemia beta yang bergantung pada transfusi. (Mussalam, et al, 2023; Nadirah, et al, 2022)

Penelitian observasional analitik menggunakan pendekatan Cross Sectional dengan Subyek penelitian adalah 22 anak Thalasemia Mayor di RSUD Dr Tjitrowardojo Purworejo yang memenuhi kriteria inklusi untuk dilakukan pemeriksaan Feritin, SGOT dan SGPT. Uji korelasi Eta untuk kepatuhan mengkonsumsi kelasi besi dengan kadar ferritin serum menunjukkan dengan kepatuhan mengkonsumsi kelasi besi akan mempengaruhi kadar ferritin serum sebesar 36,2% pada anak Thalasemia Mayor di RSUD Dr Tjitrowardojo Purworejo. (Yutarti, et al 2023)

Pada pasien dengan perputaran heme yang tinggi, seperti hemolisis kronik, bilirubin tak terkonjugasi akan mengkristal dan akhirnya membentuk batu empedu. Kolelitiasis atau batu empedu adalah endapan keras dari cairan pencernaan yang dapat terbentuk di kantong empedu. Sejak tahun 1990-an sejumlah penelitian telah dilakukan di Mesir, Iran, Thailand, dan Turki untuk mempelajari kejadian kolelitiasis dan sludge GB pada kasus thalasemia anak, terutama thalasemia mayor dan intermedia. Insidens yang ditemukan bervariasi antara 8% sampai 18%, yang semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Di Indonesia, penelitian Nenny dkk di Yogyakarta menemukan hasil yang hampir serupa. Dari berbagai penelitian tersebut, kejadian kolelitiasis dan sludge GB terutama disebabkan oleh perubahan fungsi kandung empedu akibat penumpukan besi pada usus halus proksimal dan kandung empedu ataupun karena peningkatan kadar bilirubin serum yang mempengaruhi pembentukan batu kandung empedu. (Dandy dkk, 2010)

Meski telah terjadi kemajuan signifikan dalam teknologi

tomografi terkomputerisasi (CT) dan pencitraan resonansi magnetik (MRI), ultrasonografi hepatobilier tetap merupakan metode skrining yang cepat, mudah, dan tidak invasif untuk menilai sistem hepatobilier. Metode ini memerlukan sedikit keterlibatan pasien dan sangat efektif untuk pemeriksaan pada anak-anak. Selain itu, ultrasonografi juga memungkinkan evaluasi dan screening hepatobilier dan memberikan hasil yang konsisten bahkan pada individu dengan penyakit hepar, yang sering ditemukan pada thasemia mayor. (Mehrzalet al, 2009)

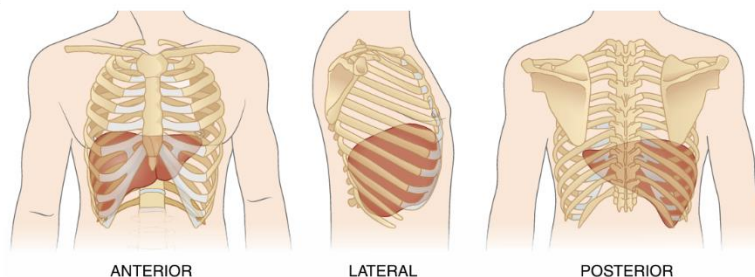
Untuk meningkatkan kualitas hidup pasien thalassemia mayor anak, maka diperlukan skrining terhadap kejadian komplikasi hepatobilier walaupun belum dijadikan pedoman umum tata laksana, tetapi perlu mendapat perheparan karena kemungkinan terjadinya komplikasi hal tersebut. (Dandy et al, 2010)

1.2 KAJIAN PUSTAKA

1.2.1 Anatomi dan gambaran Ultrasound hepatobilier

a. Hepar

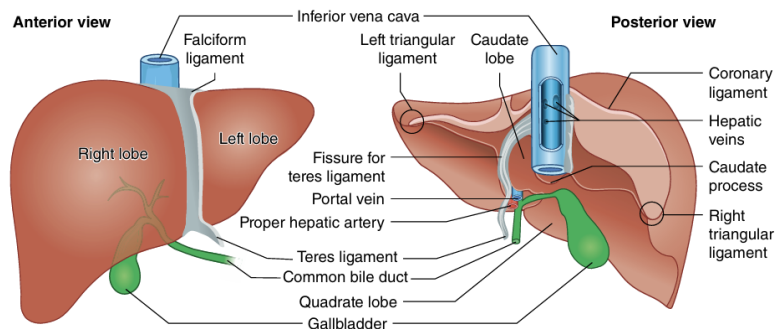
Hepar merupakan organ parenkim terbesar di rongga abdomen. Organ ini terletak di bawah diafragma, memanjang dari regio hipokondrium kanan hingga epigastrium, dan biasanya mencapai tepi subkostal kiri. Permukaan diafragmatiknya halus dan berbentuk kubah, sedangkan permukaan viseralnya lebih tidak teratur karena dibentuk oleh organ-organ di sekitarnya serta memiliki lekukan berupa fisura kiri, kanan, dan interlobar. (Lim, 2023)



Gambar 1. Hepar merupakan organ intraperitoneal yang berada tepat di bawah diafragma, memanjang dari regio hipokondrium kanan hingga epigastrium, dan umumnya meluas hingga mencapai tepi subkostal kiri. Pada ilustrasi ini, organ hepar divisualisasikan dari tiga proyeksi anatomi, yaitu tampak anterior, lateral kanan, dan posterior. (Lim,

2023)

Secara fisiologis, hepar bergerak mengikuti pergerakan diafragma selama proses respirasi. Gerakan ini penting dan dapat meningkat saat inspirasi dalam, sehingga mempermudah visualisasi hepar pada pemeriksaan ultrasonografi melalui pendekatan subkostal. Besarnya pergerakan ini bergantung pada kapasitas paru, bentuk tubuh, serta kondisi mekanik dinding



toraks di mana obesitas atau kelainan struktural otot dan tulang dinding toraks dapat mengurangi amplitudo gerakan tersebut. (Lim, 2023)

Gambar 2. Permukaan diafragmatika hepar tampak halus dengan bentuk menyerupai kubah, sedangkan permukaan viseralnya tampak sedikit tidak teratur karena mengikuti bentuk organ-organ sekitarnya serta menunjukkan lekukan-lekukan yang dibatasi oleh fisura interlobar. (Lim, 2023)

Dalam kondisi normal, hepar memiliki tepi halus, kontur reguler, dan ekotekstur homogen, dengan ekogenisitas yang hampir sama atau sedikit lebih tinggi dibanding korteks ginjal kanan. Hepar diselubungi oleh kapsul fibrosa Glisson, yang mengandung ujung saraf sensitif dari nervus phrenicus. Pada ultrasonografi, kapsul ini tampak sebagai garis hiperekoik tipis yang melekat pada peritoneum, dan lebih mudah terlihat bila terdapat asites. (Lim, 2023)

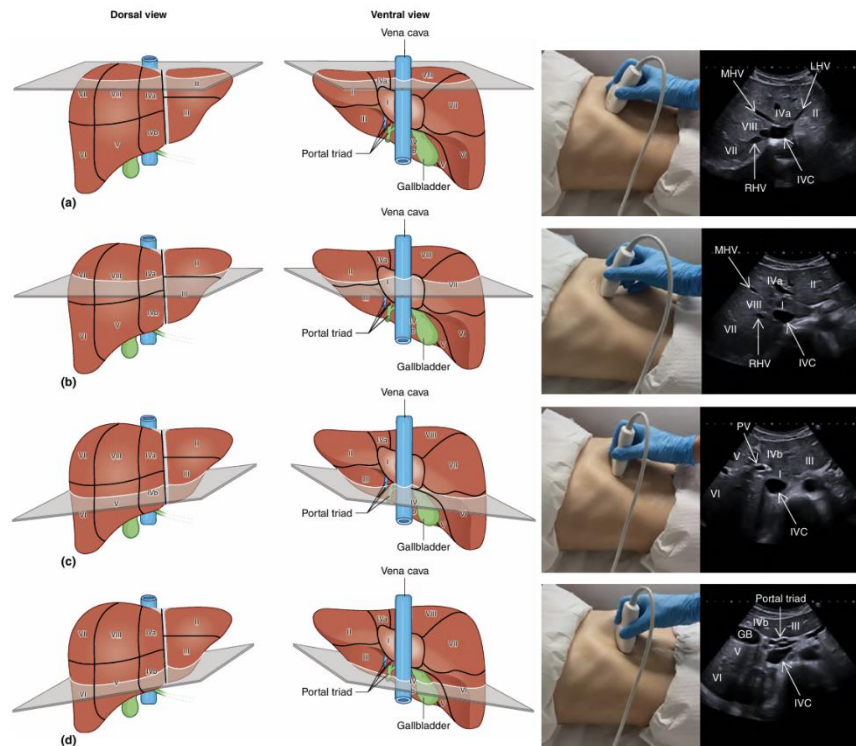
Pada anak-anak, karena dinding perutnya masih tipis, pemeriksaan USG sebaiknya menggunakan probe linier dengan frekuensi tinggi (5–20 MHz). Alat ini mampu memberikan gambar

yang lebih tajam dan detail karena memiliki resolusi spasial yang lebih baik. (Marco et al, 2020)

Untuk mendapatkan gambaran organ dalam yang lebih jelas, sebaiknya pemeriksaan dilakukan saat anak menarik napas dalam, karena hal ini bisa membantu mendorong organ-organ perut lebih ke bawah dan membuatnya lebih mudah terlihat. (Marco et al, 2020)

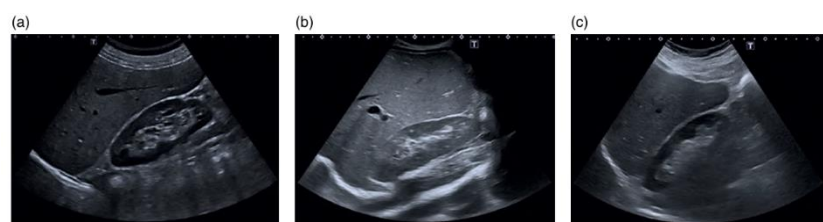
Prosedur pemeriksaan USG hepar bisa dilakukan secara sistematis, yaitu: Pemeriksaan longitudinal dan aksial di tengah perut untuk melihat lobus kiri hepar dan dilanjutkan dengan pemeriksaan longitudinal dan oblik dari bawah tulang rusuk untuk menilai lobus kanan hepar. (Marco et al, 2020)

Pada hasil USG normal, parenkim hepar akan tampak seragam dan menghasilkan bayangan (echo) dengan intensitas sedang hingga rendah. Struktur ini biasanya akan terganggu oleh saluran-saluran kecil berwarna hitam (anechoik), yang merupakan pembuluh darah, seperti vena porta dan vena hepatika, yang melintas di dalam hepar. Selain itu, cabang vena porta biasanya dikelilingi garis putih terang (hiperechoik) karena adanya jaringan ikat di sekitarnya. (Marco et al 2020)



Gambar 3. (a–d) Rangkaian gambar ini menggambarkan bagaimana visualisasi ultrasonografi secara berurutan pada bidang aksial saat probe digerakkan dari arah kranial ke kaudal (dari atas ke bawah). Pada potongan-potongan tersebut, vena hepatika dan vena porta tampak jelas dan digunakan sebagai penanda anatomi utama dalam penentuan segmen hepar menurut klasifikasi Couinaud. Selain itu, ilustrasi ini menunjukkan permukaan dorsal (posterior) dan ventral (anterior) hepar, sedangkan gambar di sisi kanan menampilkan korelasi segmen hepar yang tampak pada potongan ultrasonografi. Setiap irisan mewakili arah serta orientasi berkas ultrasound terhadap parenkim hepar.

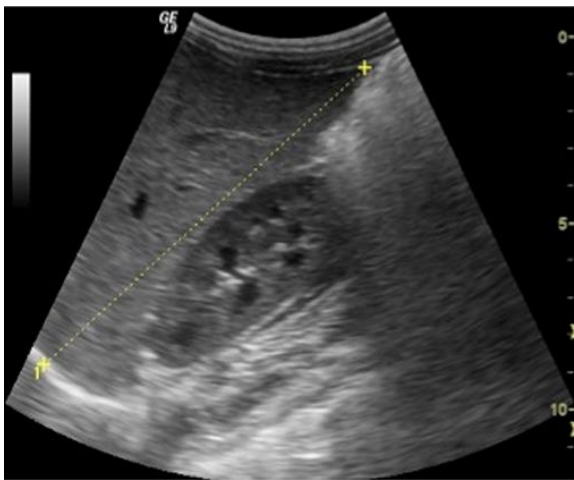
Karena adanya variasi anatomi hepar yang luas, penilaian ukuran hepar umumnya dilakukan dengan membandingkannya terhadap ukuran ginjal kanan untuk menilai apakah hepar tampak membesar, normal, atau atrofi, dibandingkan dengan pengukuran diameter absolut. (Lim, 2023)



Gambar 4. Contoh perbandingan ukuran hepar terhadap ginjal kanan:

(a) Ukuran lobus kanan hepar normal dibandingkan dengan ginjal kanan. (b) Lobus kanan hepar tampak membesar dengan sedikit peningkatan ekogenisitas dibandingkan korteks ginjal kanan. (c) Lobus kanan hepar tampak mengecil dengan tepi membulat dan kontur tidak teratur, sesuai dengan gambaran retraksi fibrotik. (Lim, 2023)

Untuk mengukur ukuran hepar, dokter biasanya melakukan pemindaian memanjang di garis hemiklavikula untuk menilai panjang lobus kanan hepar. Hasilnya kemudian dibandingkan dengan ukuran normal berdasarkan usia pasien.



Gambar 5. Pemeriksaan USG hepar: Pemindaian dilakukan sepanjang garis hemiklavikula kanan untuk mengukur panjang lobus kanan hepar. (Marco dkk, 2018)

Secara umum, lobus kanan hepar lebih besar dan bisa mencapai bagian bawah ginjal sebelah kanan, sementara lobus kiri

Age range (month)	Longitudinal dimensions (mm)
1–3	64
4–6	73
7–9	79
12–30	85
36–59	86
60–83	100
84–107	105
108–131	105
132–155	115
156–179	118
180–200	121

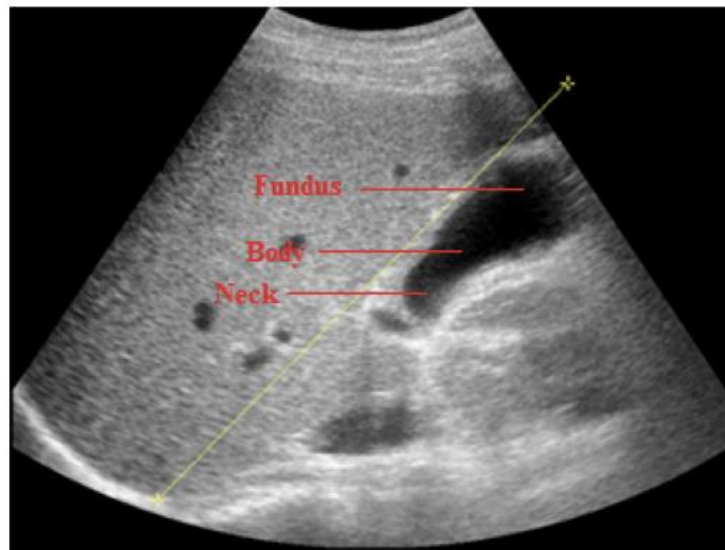
biasanya meluas ke kiri hingga melintasi aorta. (Marco et al, 2020)

Tabel 1 menyajikan rentang ukuran hepar normal sesuai usia pasien. (Marco et al, 2020)

Pada pemeriksaan USG, saluran empedu yang ada di dalam hepar biasanya tidak terlihat dengan jelas. Namun, saluran empedu biasa dan saluran empedu utama dapat terdeteksi di dekat hilus hepar. Meskipun ada perbedaan pendapat mengenai ukuran normal saluran empedu utama, secara umum dianggap tidak normal jika diameternya lebih dari 7 mm. (Marco dkk, 2018)

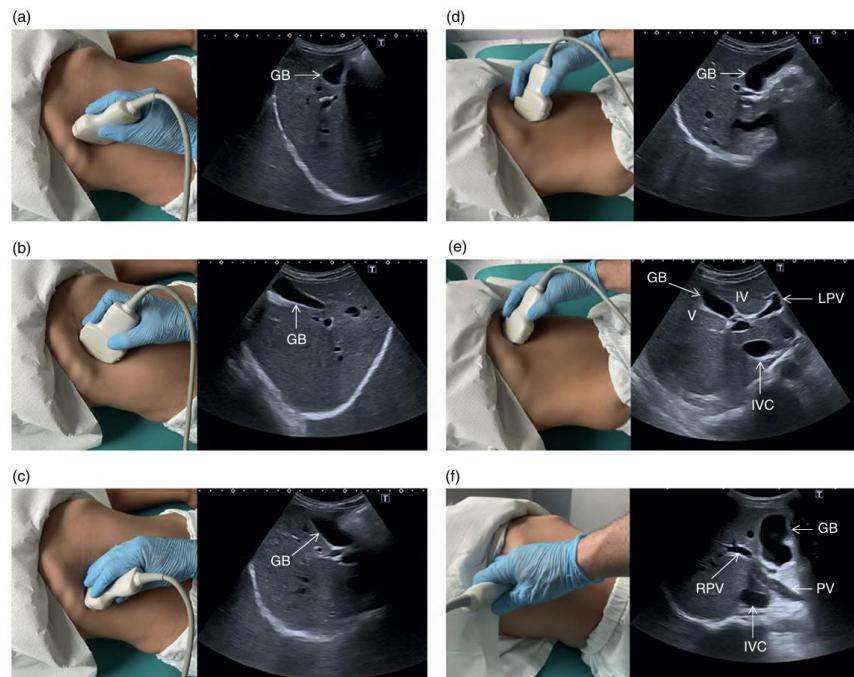
b. Gall Bladder

Kantung empedu (GB) dievaluasi melalui pendekatan subkostal dalam dua bidang ortogonal (longitudinal dan transversal), serta dapat pula diperiksa melalui pendekatan interkostal. Sebagai langkah awal, letakkan transduser pada dinding perut anterior sepanjang garis midklavikula, lalu sesuaikan posisinya hingga kantung empedu tampak. Pasien diminta menarik napas dalam untuk menurunkan diafragma sehingga hepar terdorong ke bawah melewati tepi iga, manuver ini akan mempermudah visualisasi kantung empedu. Penting untuk menampilkan kantung empedu secara utuh sepanjang sumbu panjangnya, kemudian miringkan transduser untuk memperoleh irisan transversal. Pendekatan longitudinal interkostal dapat digunakan untuk melengkapi pemeriksaan, sekaligus sebagai alternatif jika visualisasi subkostal sulit akibat interposisi gas usus. Namun, pada pasien dengan ruang antar iga yang sempit, pendekatan interkostal bisa menjadi kurang optimal. (Lim, 2023)



Gambar 6. Normal gall bladder

Gall bladder terdiri dari tiga bagian utama, yaitu ujung (fundus), badan (korpus), dan leher (collum), dengan bentuk normal yang mirip buah pir. Kandung empedu terletak di bagian bawah hepar sebelah kanan, tepatnya di lekukan khusus pada permukaan hepar yang disebut fossa vesikalis, dan secara umum berada di bagian kanan atas perut (hipokondrium kanan). Kandung empedu terletak di bawah hepar dan panjang normalnya adalah 1,5–3 cm pada bayi di bawah 1 tahun dan 3–7 cm pada anak yang lebih besar. (Nasreen, 2016) (Lucius, 2025)



Gambar 7. Pemeriksaan ultrasonografi kantung empedu (GB) diawali dengan irisan longitudinal subkostal pada garis midklavikula (a), kemudian dilanjutkan dengan gerakan menyapu (sweeping) selama inspirasi dalam, menggunakan proyeksi oblik dan transversal subkostal (b–d). Selanjutnya, irisan transversal subkostal tambahan dilakukan untuk mengevaluasi sebagian besar lobus kanan dan kiri hepar, dengan visualisasi yang baik terhadap kantung empedu, cabang kiri vena porta (LPV), serta segmen IV di sisi medial kantung empedu dan segmen V di sisi lateralnya (e). Visualisasi kantung empedu kemudian dilengkapi melalui pendekatan longitudinal interkostal (f).

Duktus koledokus (CBD) paling baik divisualisasi saat pasien dalam posisi terlentang atau miring kiri ringan. Pemeriksaan dimulai dengan meletakkan probe secara oblik di epigastrium, mengikuti arah anatomi CBD, lalu gerakkan secara subkostal dan lateral hingga terlihat trias portal (vena porta, arteri hepatis, dan duktus koledokus). Kadang diperlukan penyesuaian halus posisi probe untuk mendapatkan gambaran optimal. (Lim, 2023)

Pengukuran CBD biasanya dilakukan secara longitudinal pada titik di mana arteri hepatis (HA) memotong CBD dan vena porta (PV). Namun, bila diameter CBD tampak bervariasi, pengukuran dilakukan pada bagian yang berdiameter paling besar. Dalam beberapa kasus, terutama bila terdapat gas usus, CBD dapat terlihat lebih jelas melalui pendekatan interkostal anterior.

Meskipun pemeriksaan ultrasonografi kantung empedu tergolong mudah, terdapat beberapa hal penting dan jebakan (pitfalls) yang perlu diperheparkan: (Lim, 2023)

- Pastikan apakah pasien pernah menjalani kolesistektomi, karena kondisi ini sering disertai dilatasi CBD fisiologis.
- Riwayat ERCP dengan sfingterotomi Oddi dapat menyebabkan aerobilia, yang masih tergolong temuan fisiologis pascaproedur, kecuali bila terdapat tanda klinis atau laboratorium yang menunjukkan proses obstruktif atau infeksius.

Apabila kantung empedu tidak tampak, pertimbangkan kemungkinan posisi ektopik dan periksa hingga ke daerah pelvis. Pastikan pula pasien berpuasa minimal enam jam, karena kantung empedu yang berkontraksi dapat menyerupai gambaran kolesistitis pada ultrasonografi. (Lim, 2023)

1.2.2. Thalasemia

1.2.2.1 Definisi

Thalasemia merupakan penyakit keturunan yang diturunkan dan ditandai dengan rusaknya sel darah merah yang mudah pecah atau hemolisis sehingga umur sel darah merah atau eritrosit lebih pendek dari eritrosit normal yaitu kurang dari 120 hari. Thalasemia ditemukan pertama kali pada tahun 1925 oleh Colley dan Lee. Thalasemia berasal dari kata Yunani “Thalassa” yang berarti laut dan “Haemia” yang berarti darah. Thalasemia merupakan salah satu penyakit anemia hemolitik yang diturunkan, terjadi karena adanya gangguan sintesis satu atau lebih rantai globin. (Yutarti et al. 2023)

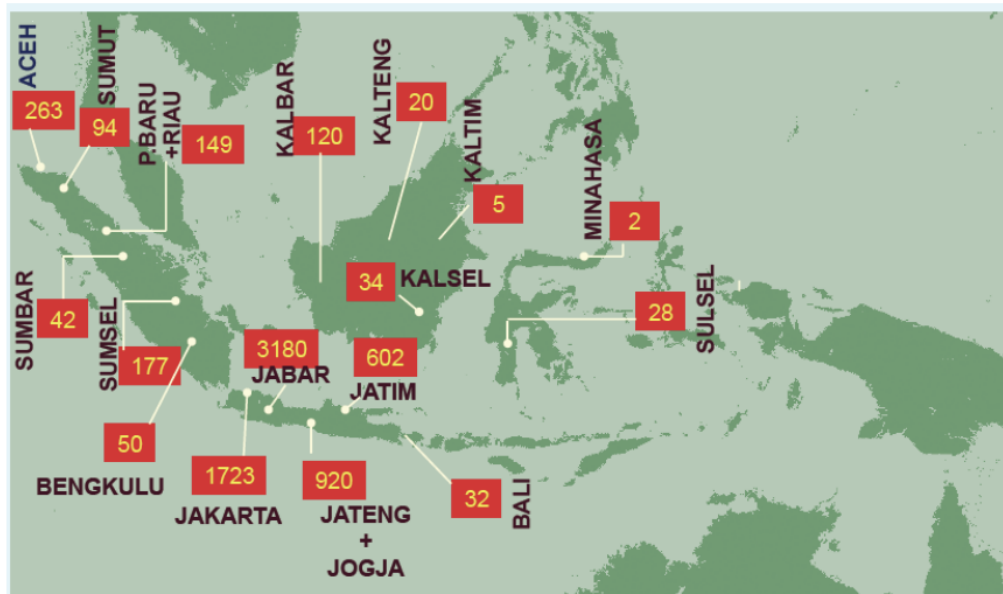
Thalassemia merupakan gangguan hemoglobin yang paling umum dijumpai di Hong Kong dan Asia Tenggara. Pada α -thalassemia, terjadi kelainan pada komponen α -globin dalam pembentukan hemoglobin. Sedangkan pada β -thalassemia, komponen β -globin yang terganggu (Vichinsky, et al 2002)

1.2.2.2 Epidemiologi

Thalassemia merupakan masalah kesehatan global yang penting, dengan prevalensinya berbeda-beda di berbagai wilayah dan populasi. Memahami penyebaran thalassemia sangat penting untuk pengelolaan penyakit yang efektif

dan pembagian sumber daya. Penyakit ini memiliki tingkat kejadian yang bervariasi di berbagai wilayah, dengan angka yang lebih tinggi di Timur Tengah, Asia, dan Mediterania dibandingkan dengan Eropa dan Amerika Utara. Data epidemiologi thalassemia sangat diperlukan untuk perencanaan kebijakan dan distribusi sumber daya, serta untuk memastikan adanya registrasi pasien, terutama di negara berkembang. Pada tahun 2021, terdapat 1.310.407 kasus thalassemia secara global. Di Korea, prevalensi thalassemia menunjukkan tren peningkatan, dari 0,74 per 100.000 pada tahun 2006 menjadi 2,76 per 100.000 pada tahun 2018. (Rustam et al, 2022)

Indonesia terletak di sepanjang 'Pita Thalassemia' dan merupakan daerah dengan angka kejadian hemoglobinopati yang tinggi. Sekitar 3,0–10,0% dari populasi membawa β -thalassemia (β -thal) dan 2,6–11,0% dari populasi membawa α -thalassemia (α -thal). Diperkirakan sekitar 2.500 bayi dilahirkan dengan β -thalassemia mayor (β -TM) setiap tahun. Oleh karena itu, mengoptimalkan program pencegahan mungkin menjadi pilihan yang paling sesuai untuk kondisi thalassemia saat ini di Indonesia. Berdasarkan pedoman tatalaksana thalassemia Indonesia data yang didapat dari seluruh rumah sakit pendidikan ternyata hanya terdaftar sekitar 7670 pasien thalassemia mayor di seluruh Indonesia. Distribusi thalassemia mayor di Indonesia dapat dilihat pada gambar 8. Angka ini masih jauh lebih rendah dari perkiraan jumlah ya (Wahidiat et al, 2022).



Gambar 8. Distribusi Thalassemia mayor di Indonesia (Sumber: Data Unit Kerja)

Berdasarkan angka frekuensi pembawa sifat β thalassemia (8%) dan wanita usia subur atau usia nikah sebesar 1.178.963 orang di provinsi Sulawesi Selatan (data BPS tahun 2000), maka diperkirakan jumlah pasangan subur di Sulawesi Selatan yang berisiko tinggi sekitar 7500 pasangan. Penelitian tentang thalassemia- β di Sulawesi Selatan pernah dilakukan oleh Dasril pada tahun 2002 yang meneliti cacat molekul dan ekspresi fenotipik thalassemia beta dan hemoglobin O Indonesia di Sulawesi Selatan dan didapatkan dari 1751 individu yang diperiksa, ditemukan 55 orang (3,1%) sebagai pembawa sifat thalassemia beta, dengan suku terbanyak yaitu suku Makassar (4,7%), diikuti suku Bugis (4,3%), Toraja (1,7%), dan Mandar (0,4%) (Daud, 2001).

Di Poliklinik thalassemia Subbagian Hematologi-Onkologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung hingga akhir tahun 2009 tercatat 517 pasien thalassemia.

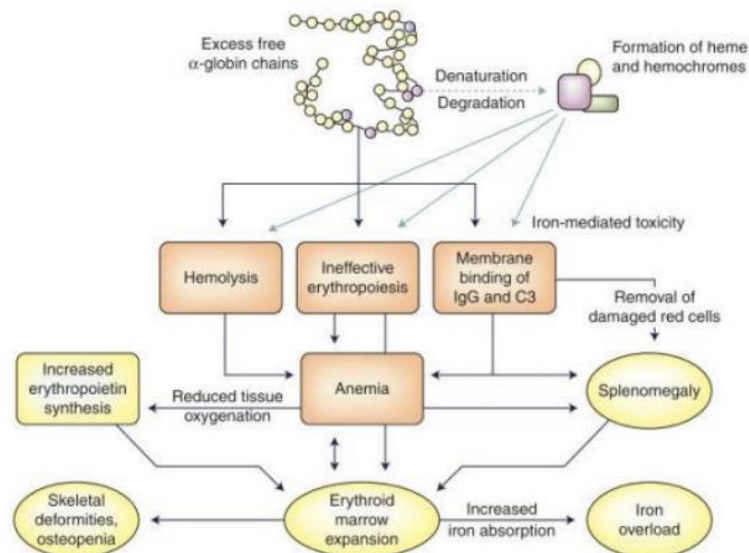
Berdasarkan data yang diperoleh Yayasan Thalasemia Indonesia (YTI) terjadinya peningkatan yang terus menerus, terhitung data penyandang thalassemia di Indonesia bulan juni tahun 2021 sebanyak 10.973 kasus. (Dandy et al, 2010; Yutarti et al. 2023)

1.2.2.3 Patofisiologi

Gangguan produksi hemoglobin, protein pembawa oksigen dalam sel darah merah, disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode rantai alfa atau beta-globin hemoglobin. Pada thalassemia, terjadi ketidakseimbangan dalam sintesis rantai globin, yang mengarah pada ketidakseimbangan antara rantai alfa dan beta-globin, serta menyebabkan kelainan dalam pembentukan dan fungsi sel darah merah. Thalassemia merupakan kelompok gangguan hematologi genetik yang ditandai dengan penurunan sintesis rantai hemoglobin normal, yang mengarah pada anemia mikrositik hipokromik. (Rustam et al 2022)

Pada thalassemia homozigot, seperti pada beta-thalassemia, penumpukan rantai alfa yang berlebihan terjadi, membentuk inklusi eritrositik intracytoplasmik yang menyebabkan anemia, hiperplasia sumsum tulang, osteoporosis, hemosiderosis, dan kegagalan organ. Patogenesis thalassemia melibatkan akumulasi rantai globin yang tidak seimbang, seperti rantai alfa pada beta-thalassemia, yang mengarah pada hemolisis dan eritropoiesis yang tidak efektif. Hal ini mungkin disebabkan oleh apoptosis yang dipercepat akibat

penumpukan rantai alfa-globin pada prekursor eritroid. Ketidakseimbangan dalam sintesis rantai globin pada beta-thalassemia menyebabkan gangguan pematangan eritroid, penghancuran sel darah merah, dan populasi sel darah yang heterogen, dengan kelebihan zat besi yang menjadi faktor utama kerusakan jaringan dan kematian. Thalassemia ditandai dengan penurunan sintesis rantai globin, yang mengarah pada penghancuran sel darah merah yang prematur, eritropoiesis yang tidak efektif, hemolisis, dan berbagai tingkat keparahan anemia. (Rustam et al 2022)



Gambar 9. Patofisiologi Thalassemia beta mayor (Praramdana, 2023)

Aspek	Penjelasan
Penyebab Utama	Mutasi pada gen yang mengkode rantai globin alfa atau beta hemoglobin.
Gangguan Sintesis Globin	Ketidakseimbangan sintesis rantai globin alfa dan beta, mengarah pada defisiensi atau produksi globin yang abnormal.
Akumulasi Rantai Globin	Penumpukan rantai alfa yang berlebihan (pada beta-thalassemia) atau rantai beta yang berlebihan (pada alfa-thalassemia).
Efek pada Sel Darah Merah	Pembentukan sel darah merah yang tidak efektif, anemia mikrositik hipokromik.
Hemolisis	Penghancuran sel darah merah prematur, menyebabkan anemia dan peningkatan bilirubin.
Eritropoiesis Tidak Efektif	Meningkatnya produksi sel darah merah yang tidak berfungsi dengan baik di sumsum tulang.
Penumpukan Zat Besi	Akumulasi zat besi di organ tubuh, terutama hati, jantung, dan pankreas.
Komplikasi Jantung	Siderosis jantung, aritmia, gagal jantung.
Komplikasi Hati	Hepatomegali, hemosiderosis hati, dan peningkatan risiko sirosis.
Komplikasi Endokrin	Gangguan hormon, seperti hipogonadisme, hipotiroidisme, dan osteoporosis.
Patogenesis	Penumpukan rantai globin yang tidak cocok, menyebabkan kerusakan sel darah merah dan organ.
Kelebihan Besi	Penyebab utama kerusakan jaringan dan peningkatan angka kematian.

Tabel 2. Ringkasan patofisiologi pada thalassemia (Rustam, et all 2022)

1.2.2.4 Klasifikasi

Thalassemia dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu β , α , $\delta\gamma$, $\delta\beta$, dan $\gamma\delta\beta$, tergantung pada rantai globin mana yang terpengaruh. Thalassemia α - dan β - adalah dua kategori utama, dan kejadian keduanya bergantung pada empat dan dua gen, berturut-turut (Gibbs & Burdick, 2009; Sirachainan et al., 2016). Penyakit ini diproduksi oleh lebih dari seratus modifikasi dalam segmen DNA yang konsisten. Rantai globin yang tidak berpasangan ini tidak stabil. Mereka mengendap di dalam sel, yang menyebabkan penghancuran prekursor sel darah merah yang belum matang dan memperpendek masa hidup sel darah merah yang matang dalam darah. Hemoglobin tersebut terurai menjadi zat besi dan heme yang mengkatalisis reaksi kimia di mana radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS) dihasilkan. Radikal dan ROS ini menyebabkan kerusakan pada hepatosit dan gangguan fungsi pulau Langerhans. (Ali et all, 2021)

Beta-Thalassemia

Beta-thalassemia adalah kondisi yang terjadi karena produksi rantai β -globin yang berkurang atau tidak ada sama sekali. Penyakit ini pertama kali dijelaskan oleh Cooley dan Lee pada tahun 1925. Beta-thalassemia disebabkan

oleh perubahan basa pada bagian-bagian tertentu dari gen β -globin, seperti intron, ekspon, dan daerah pengatur gen, sedangkan α -thalassemia terjadi akibat penghapusan gen α . Beta-thalassemia dibagi menjadi dua kategori, yaitu pengurangan (β^+) atau tidak adanya (β^0) produksi rantai globin, yang dapat menyebabkan anemia dengan sel darah merah yang lebih kecil dan pucat, serta beragam bentuk sindrom lainnya (Ali et al., 2021)

Thalassemia Intermedia

Thalassemia intermedia adalah mutasi genetik yang heterogen, di mana individu memiliki kemampuan terbatas dalam memproduksi rantai β -globin hemoglobin (Hb) (B^+/B^+ , B^+/B^0). Dalam beberapa kasus, baik mutasi α maupun β dapat muncul secara bersamaan. Penyakit ini biasanya muncul antara usia 2 hingga 6 tahun. Thalassemia intermedia menyebabkan anemia yang lebih ringan dibandingkan dengan thalassemia mayor. Pada kondisi ini, kadar Hb berkisar antara 7 hingga 9–10 g/dL, dan transfusi darah tidak diperlukan secara rutin. Penderita dapat bertahan hidup tanpa transfusi darah atau hanya membutuhkan transfusi darah sesekali. Ketika sumsum tulang berkembang seiring bertambahnya usia, beberapa komplikasi seperti keterlambatan pertumbuhan, kelainan tulang, dan infertilitas dapat berkembang pada pasien. Di sisi lain, hemolisis (pemusnahan sel darah merah) akan meningkatkan kadar zat besi di berbagai jaringan tubuh (Musallam et al., 2011).

Thalassemia Minor (Carrier/Trait)

Thalassemia minor, juga disebut sebagai pembawa sifat atau trait, terjadi ketika satu salinan gen β -globin normal dan satu salinan gen β -globin mengalami kelainan. Thalassemia minor umumnya terjadi selama stres fisiologis, kehamilan, atau masa kanak-kanak. Kondisi ini biasanya tidak menunjukkan gejala (asimtomatik) dan terkadang menyebabkan anemia ringan akibat kelainan morfologi eritrosit. Kadar Hb pada pasien dengan thalassemia minor atau pembawa sifat biasanya lebih dari 10 g/dL. Ada kemungkinan 25% untuk mewarisi thalassemia homozigot pada setiap generasi. (Ali et al., 2021)

1.2.2.5 Diagnosis

Diagnosis thalassemia ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan dilanjutkan dengan tes laboratorium. Jika diperlukan, analisis DNA dapat dilakukan untuk memastikan diagnosis. Proses diagnosis dimulai dengan

kecurigaan klinis yang didukung oleh riwayat keluarga serta hasil pemeriksaan awal. Konfirmasi diagnosis dilakukan melalui analisis hemoglobin atau tes genetik, yang biasanya dilakukan di fasilitas rujukan yang memiliki kemampuan tersebut (Paloma, 2023).

Beberapa pemeriksaan yang dapat membantu mendiagnosis thalasemia antara lain (Paloma, 2023)

A. Riwayat Penderita dan Keluarga

Riwayat keluarga sangat penting dalam diagnosis thalasemia karena beberapa kelompok ras dan etnik memiliki kemungkinan tinggi untuk mengalami kelainan gen thalasemia yang spesifik.

B. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik memiliki peran yang signifikan dalam membantu diagnosis thalasemia. Beberapa tanda yang ditemukan pada thalasemia antara lain pucat (menunjukkan anemia), ikterus (menunjukkan hemolisis), splenomegali (menunjukkan penumpukan sel abnormal), dan kelainan bentuk tulang, terutama pada thalasemia beta mayor.

C. Pemeriksaan Laboratorium

Pada pemeriksaan darah lengkap, ditemukan anemia dengan kadar Hb antara 2-8 g/dL. Namun, kadar Hb yang normal tidak menutup kemungkinan adanya thalasemia trait. Terkadang, juga ditemukan leukositosis dan trombositosis akibat hiperplasia sumsum tulang atau pansitopenia pada pasien dengan splenomegali berat.

1.2.2.6 Penatalaksanaan

Pengobatan thalasemia disesuaikan dengan jenis dan tingkat keparahan penyakit. Pada thalasemia dengan tingkat keparahan ringan (Hb 6-10 g/dl), penderita mungkin hanya memerlukan transfusi darah, terutama setelah menjalani operasi, melahirkan, atau untuk mengatasi komplikasi yang timbul akibat thalasemia. Sementara itu, pada thalasemia dengan tingkat keparahan sedang hingga berat (Hb < 5-6 g/dl), diperlukan beberapa tindakan medis lanjutan yang mencakup: (Praramdana, 2023)

a. Transfusi

Transfusi pada β -thalassemia mayor bertujuan untuk menjaga kadar hemoglobin dalam darah dan mengatasi anemia yang disebabkan

oleh produksi sel darah merah yang tidak cukup. Transfusi darah perlu dilakukan jika penderita mengalami anemia berat setelah dipastikan terkena thalasemia. Namun, bagi mereka yang memiliki kadar Hb lebih dari 7 g/dl, perlu dipertimbangkan beberapa hal, seperti keterlambatan pertumbuhan, pembesaran limpa, perubahan wajah, dan pembesaran tulang. Umumnya disarankan untuk menjaga kadar hemoglobin sebelum transfusi sekitar 9 hingga 10 g/dl, dan setelah transfusi sekitar 13 hingga 14 g/dl. Hal ini bertujuan untuk mencegah kerusakan organ, keterlambatan pertumbuhan, dan kelainan pada tulang, yang pada akhirnya bisa menjaga kualitas hidup penderita. Frekuensi transfusi darah tergantung pada beberapa faktor, seperti kadar hematokrit, Hb, dan berat badan pasien. Transfusi darah tidak boleh memberikan sel darah merah lebih dari 15 hingga 20 ml/kg setiap hari agar tidak terjadi peningkatan volume darah yang berlebihan. Keefektifan terapi transfusi harus dipantau dengan memeriksa kadar hemoglobin dan hematokrit sebelum dan setelah transfusi, karena hal ini membantu memantau asupan zat besi dan kebutuhan sel darah merah (Praramdana, 2023)

Transfusi rutin didefinisikan sebagai pemberian transfusi darah yang dilakukan secara teratur dengan interval 2–4 minggu (maksimal 5 minggu) dan berlangsung secara berkelanjutan selama setidaknya 6 bulan terakhir. Pasien dengan interval transfusi >5–6 minggu, pola transfusi tidak teratur, atau transfusi yang dilakukan hanya berdasarkan kebutuhan klinis dikategorikan sebagai tidak transfusi rutin. (Musallam et al, 2025)

b. Kelasi Besi

Jika seseorang mendapat transfusi darah secara rutin, setiap sel darah merah yang ditransfusikan mengandung sekitar 200 mg besi, yang menyebabkan akumulasi besi sekitar 0,3–0,6 mg per kg tubuh per hari. Untuk mengatasi kelebihan besi ini, ada beberapa jenis obat yang disebut khelator besi, yaitu deferasirox (DFX), deferiprone (DFP), dan deferoksamin (DFO). Menghilangkan kelebihan besi sangat penting bagi orang yang sering mendapatkan transfusi darah (Praramdana, 2023)

Deferoksamin (DFO) adalah obat yang berasal dari *Streptomyces pilosus* dengan waktu paruh sekitar 8–10 menit dan bekerja dengan mengikat besi di dalam hepar. Dosisnya bervariasi tergantung pada jumlah

besi yang ada di tubuh setelah transfusi. Untuk pasien thalasemia yang sering mendapat transfusi darah, pengobatan dimulai dengan 30–40 mg/kg per hari, yang kemudian bisa ditingkatkan hingga 60 mg/kg pada remaja dan orang dewasa. Pengobatan ini biasanya dimulai setelah 20–25 transfusi darah pada usia 2–4 tahun (Taher et al. 2017)

Pada tahun 1980-an, deferiprone (DFP) dikenal sebagai obat yang dapat mengikat besi dengan cepat dan efektif. DFP memiliki waktu paruh 1,5–4 jam dalam darah dan diserap melalui saluran pencernaan. Dosis yang disarankan adalah 75 mg/kg per hari, dan dosisnya bisa ditingkatkan hingga 100 mg/kg per hari. Deferiprone dapat bekerja lebih cepat dari deferoksamin dan bisa mengikat besi yang ada di dalam sel tubuh. (Taher et al. 2017)

Deferasirox (DFX), yang dikenal dengan nama Exjade, adalah khelator besi lain yang mulai digunakan pada tahun 2005 untuk orang yang memiliki kelebihan besi akibat transfusi darah. Waktu paruh obat ini adalah 12–18 jam, dan dosisnya biasanya 20–30 mg/kg per hari, tetapi bisa ditingkatkan hingga 40 mg/kg per hari, tergantung pada respons pasien (Taher et al. 2017)

Deferoksamin adalah obat pengikat zat besi pertama dan paling banyak diteliti di seluruh dunia, tetapi karena cara pemberiannya melalui suntikan di bawah kulit atau infus, obat ini kurang disukai oleh pasien. Sementara itu, deferiprone dan deferasirox tersedia dalam bentuk oral (diminum), sehingga lebih mudah digunakan dan meningkatkan kepatuhan pasien, yang pada akhirnya bisa meningkatkan angka harapan hidup pada pasien thalassemia. Perbedaan ukuran molekul dari masing-masing obat pengikat zat besi menyebabkan cara mereka berikatan dengan zat besi berbeda. Oleh karena itu, masing-masing obat memiliki tingkat efektivitas dan efek samping yang berbeda juga. (Taher et al. 2017)

Sebagian besar studi menilai kepatuhan ICT sebagai persentase dosis yang dikonsumsi dalam 4 minggu terakhir. Dengan demikian, kepatuhan mingguan dapat digunakan sebagai proxy praktis terhadap persentase dosis, terutama bila obat diminum setiap hari (deferasiroks)

Kepatuhan terapi kelasi besi dinilai berdasarkan jumlah minggu pasien mengonsumsi obat sesuai dengan regimen yang diresepkan dalam

4 minggu terakhir. Pasien dikategorikan sebagai patuh optimal apabila patuh selama 4 minggu, patuh minimal apabila patuh selama 3 minggu, dan tidak patuh apabila patuh ≤ 2 minggu.

c. Transplantasi Sumsum Tulang

Transplantasi sumsum tulang masih merupakan pengobatan utama yang efektif untuk pasien thalasemia. Transplantasi ini pertama kali berhasil dilakukan pada tahun 1980-an. Pada pasien muda, tingkat kematian setelah prosedur ini adalah 3%, dan 87% pasien berhasil hidup tanpa thalasemia. Namun, ada beberapa kekurangan dalam prosedur ini, seperti kebutuhan untuk pencocokan antigen antara donor dan penerima. Hasil terbaik didapat pada pasien yang sangat muda, dengan tingkat penolakan sebesar 23%, tingkat kematian 7%, dan 70% pasien bebas thalasemia setelah transplantasi. Namun, pengobatan ini masih belum tersedia untuk semua pasien thalasemia di India. Di negara dengan ekonomi rendah, pengobatan yang paling umum untuk pasien β -thalasemia adalah terapi khelasi besi, pengobatan komplikasi akibat kelebihan besi, serta transfusi darah merah secara rutin (Praramdana, 2023)

d. Splenektomi

Pada thalasemia mayor dan thalasemia intermedia, limpa mengalami hiperaktivitas akibat hemolisis berat. Pembesaran limpa pada usia dini dapat dicegah dengan memulai transfusi darah secara rutin. Namun, hipersplenisme bisa berkembang pada anak-anak berusia 5–10 tahun. Splenektomi dapat melindungi pasien dari masalah kesehatan dan keterlambatan pertumbuhan dengan mengurangi kebutuhan transfusi, meningkatkan kadar hemoglobin, serta mengurangi penumpukan besi. Pengangkatan limpa disarankan ketika kebutuhan transfusi melebihi 200 hingga 220 ml sel darah merah/kg dengan hematokrit 70%, atau 250–275 ml sel darah merah/kg dengan hematokrit 60% per tahun. Sebelum pengangkatan limpa secara bedah, disarankan untuk memberikan vaksin meningokokus dan pneumokokus, sementara setelah splenektomi, pencegahan infeksi dengan antibiotik penicillin disarankan untuk mengurangi risiko infeksi yang sulit diobati (Praramdana, 2023)

e. Terapi Gen

Dalam terapi gen, sel punca pasien digunakan untuk penyembuhan permanen pada β -thalassemia mayor. Pertama, sel punca hematopoietik (HSPC) pasien diambil dari darah tali pusat, darah perifer, atau sumsum tulang. Setelah itu, sel/tulang tersebut diberi perlakuan yang menyebabkan perubahan pada DNA. Gen β atau γ yang normal ditransfer ke dalam genom sel inang melalui vektor lentiviral. Transfer genom hemoglobin ke dalam sel hematopoietik pluripoten juga sedang dipertimbangkan pada manusia. Sel-sel yang mengandung gen yang diinginkan kemudian dimasukkan kembali ke dalam tubuh pasien, di mana sel-sel tersebut berkembang biak dan berkembang di sumsum tulang. Sel punca pluripoten yang diinduksi (iPSCs) mungkin digunakan untuk menghindari kebutuhan keterampilan variasi tinggi dalam terapi gen di masa depan. Dalam metode ini, sel somatik seperti fibroblas pertama kali diisolasi dari pasien dan kemudian diubah menjadi bentuk pluripoten melalui ekspresi beberapa faktor seperti Sox2, Klf4, Oct3/4, dan C-Myc. Sel punca pluripoten yang diinduksi kemudian diberi perlakuan untuk melakukan perubahan yang diinginkan pada gen. Setelah perkembangan yang memadai, sel punca pluripoten ini kemudian dibedakan menjadi sel punca hematopoietik dan sel progenitor. Sel-sel HSPC ini kemudian dipindahkan kembali ke tubuh individu. Namun, strategi ini masih dalam pengembangan, dan terapi ini akan mengatasi banyak aspek dalam tindakan langsung pengambilan HSPC dari pasien, meskipun sel HSPC yang berasal dari iPSC belum memungkinkan untuk transplantasi sel punca hematopoietik (HSCT) karena sel-sel ini memiliki keterbatasan dalam berkembang biak di sumsum tulang. (Praramdana, 2023)

f. Kolesistektomi

Pasien dapat mengembangkan cholelithiasis karena peningkatan kerusakan Hb dan deposisi bilirubin di kantong empedu. Jika menjadi bergejala, pasien harus menjalani kolesistektomi pada saat yang bersamaan ketika menjalani splenektomi (Praramdana, 2023)

1.2.2.7 Komplikasi

a) Hepar

Penderita thalasemia memerlukan transfusi darah rutin seumur

hidupnya yang berakibat terjadinya penumpukan atau kelebihan zat besi sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan organ tubuh salah satunya hepar. Zat besi didalam tubuh berikatan dengan feritin dan disimpan dalam hepar. Feritin diperlukan untuk melihat kelebihan atau penyimpanan zat besi dalam tubuh, sedangkan SGOT dan SGPT diperlukan untuk menggambarkan kerusakan sel hepar akibat penimbunan zat besi. (Yutarti et al., 2022)

Hepar terlibat dalam metabolisme besi, meliputi absorpsi dan penyimpanan besi. Penimbunan besi yang kronis, mengakibatkan transferin plasma menjadi jenuh dengan besi sehingga sejumlah besi tidak diikat oleh transferin (non-transferin bound iron). Non transferin bound iron (NTBI) ini selanjutnya mengalami ambilan (uptake) yang cepat oleh hepar berkisar 70%. Pada keadaan penimbunan besi, ambilan ini diduga ikut berperan dalam proses kerusakan hepar karena NTBI bersifat toksik akibat zat oksigen reaktif yang dihasilkannya. Untuk mengurangi kerusakan hepar pasien thalasemia yang mengalami transfusi diberikan kelasi besi. Fungsi dari kelasi besi ini adalah menurunkan jumlah ferritin dan serum iron dalam darah supaya tidak mengganggu kerja organ organ vital dalam tubuh. Melihat kepatuhan pasien megkonsumsi kelasi besi sebesar 13 (59,09%) maka kadar ferritin dalam darah berkurang dan tidak memberikan dampak pada kerusakan hepar. (Yutarti et al., 2022)

Pada sebagian besar kasus pada pasien anak, hiperechoic parenkim hepar yang terdeteksi pada pemeriksaan ultrasound berkaitan dengan steatosis hepar. Kondisi ini adalah perubahan yang cukup sering ditemukan dan biasanya bersifat reversibel, dengan prevalensi diperkirakan sekitar 10%. Steatosis dapat muncul dalam bentuk pola difus atau fokal, yang disebabkan oleh penumpukan lemak dalam hepatosit, yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti pola makan yang abnormal (obesitas, malnutrisi, nutrisi parenteral, anoreksia nervosa, atau penggunaan steroid), atau gangguan metabolik dan enzimatik seperti diabetes melitus dekompensata, penyakit celiac, fibrosis kistik, penyakit Wilson, glikogenosis, dan intoleransi fruktosa. (Yutarti et al., 2022)

Penyebab utama kelainan hepar pada pasien dengan transfusi rutin adalah dampak toksik dari zat besi dan infeksi hepatitis C kronis.

Pemberian zat besi berlebihan melalui transfusi menyebabkan pelepasan molekul besi bebas ke dalam sel hepar, yang kemudian meningkatkan jumlah radikal bebas dan stres oksidatif. Peradangan pada sel hepar ini kemudian menyebabkan terjadinya fibrosis hepar, yang jika berlangsung lama bisa berujung pada sirosis hepar. Oleh karena itu, disarankan agar pasien transfusi rutin menjalani pemeriksaan tahunan untuk mengukur kelebihan zat besi di hepar menggunakan teknik pencitraan MRI khusus, bersama dengan pengukuran kadar ferritin dalam darah. Kadar zat besi di hepar lebih dari 7 mg Fe/g berat kering menunjukkan adanya penumpukan zat besi yang sedang, sedangkan lebih dari 15 mg/g berat kering menunjukkan penumpukan yang berat. Kadar ferritin dalam darah yang lebih dari 2000 ng/mL juga menunjukkan kelebihan zat besi di hepar. Pengobatan untuk penyakit hepar yang disebabkan oleh kelebihan zat besi umumnya melibatkan pemberian obat khelasi, yang terbukti sangat efektif dan bahkan dapat membantu mengurangi fibrosis hepar. (Fragkou N et al. 2024)

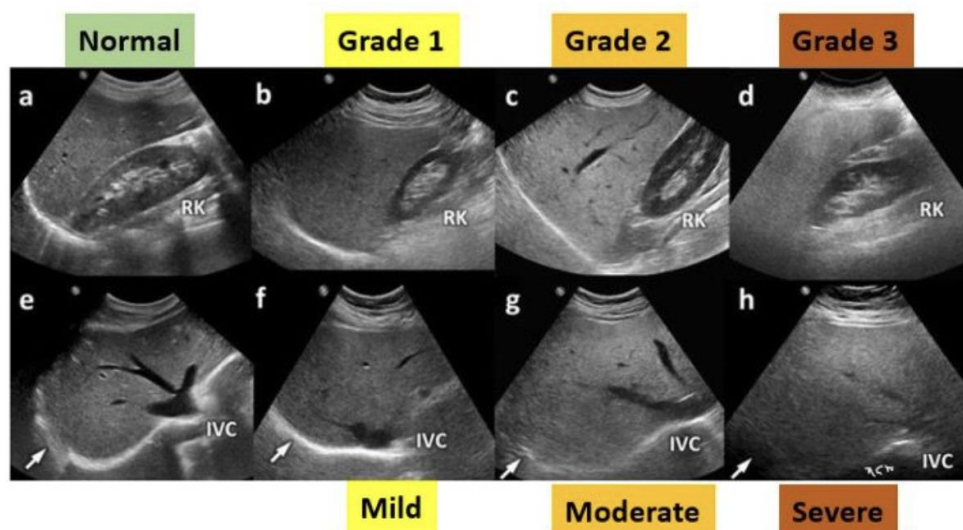
Pada edisi 4 Oktober 2022 dari *British Journal of Haematology*, Padeniya et al. menerbitkan hasil studi yang menunjukkan bahwa fibrosis hepar pada pasien dengan TDBT (thalassemia beta yang membutuhkan transfusi) berhubungan dengan adanya lemak berlebihan di hepar (steatosis). Sampai sekarang, ini adalah satu-satunya studi yang menunjukkan hubungan antara peningkatan risiko fibrosis hepar dengan steatosis pada pasien TDBT. (Fragkou N et al 2024)

Padeniya et al. melakukan penelitian untuk mengidentifikasi pasien dengan steatosis hepar yang signifikan (lebih dari 33% hepatosit terlibat), untuk melihat apakah ada perbedaan dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki steatosis, dengan fokus pada faktor-faktor yang terkait dengan kelebihan zat besi dan kondisi hepar. Penelitian ini melibatkan pasien yang telah menerima minimal 100 transfusi darah dan memiliki kadar ferritin serum yang sangat tinggi (lebih dari 2000 ng/mL) pada tiga kali pemeriksaan berturut-turut. Pasien yang memiliki hepatitis virus kronis atau riwayat konsumsi alkohol yang berlebihan dikeluarkan dari penelitian

ini. Fibrosis hepar dinilai dengan teknik elastografi menggunakan TE, sementara steatosis dinilai dengan CAP. Steatosis hepar signifikan jika skor dengan probe M lebih dari 251–267 dB/m. Selain itu, kandungan zat besi di hepar juga diukur menggunakan MRI R2. Dari total 45 pasien yang dilibatkan, rata-rata usia mereka adalah 19 tahun, dan 9 di antaranya mengalami steatosis hepar yang signifikan. (Fragkou N et al 2024)

Pada pemeriksaan ultrasound, fatty liver difus akan terlihat lebih terang (hiperechoic) jika dibandingkan dengan korteks ginjal di sekitarnya, dengan tampilan dinding pembuluh darah intra-hepatik yang kabur. Tingkat keparahan perubahan ini mencerminkan seberapa banyak lemak yang terdeposit. Secara khusus: (Marco, 2018)

- **Grade I:** Tampak peningkatan ekogenisitas hepar ringan dan difus dengan visualisasi diafragma masih jelas.
- **Grade II:** Tampak peningkatan ekogenisitas hepar sedang disertai penurunan visualisasi struktur periportal.
- **Grade III:** Tampak peningkatan ekogenisitas hepar berat dengan hilangnya visualisasi diafragma.



Gambar 10. Echogenitas USG hepar, (a–d): Echogenicity hepar tampak sangat terang, terutama jika dibandingkan dengan korteks ginjal di sekitarnya (c, d); selain itu, terlihat kaburnya dinding pembuluh darah intrahepatik dan hilangnya gambaran diafragma. (Marco, 2020)

b) Gall Bladder

Kolelitiasis adalah komplikasi yang sudah dikenal pada penyakit

hemolitik. Saat ini, 20% batu empedu yang terjadi pada anak-anak disebabkan oleh hemolisis kronis. Prevalensi antara anak laki-laki dan perempuan sebelum pubertas hampir sama, yaitu 0,13% pada laki-laki dan 0,2% pada perempuan. Penyakit sferositosis herediter, anemia sel sabit, dan thalasemia adalah gangguan hemolitik yang paling sering dikaitkan dengan pembentukan batu empedu. Prevalensi yang bervariasi, mulai dari 2,3% hingga 76%, telah dilaporkan pada pasien thalasemia. Namun, sejak tahun 2000, penggunaan pencitraan ultrasonografi yang lebih sering telah meningkatkan tingkat deteksi kolesistiasis dibandingkan dengan tahun-tahun sebelumnya. (Shahramian et al. 2018)

Faktor risiko kolesistiasis pada anak-anak berbeda dengan pada orang dewasa. Pada anak-anak, penyebab paling umum dari kolesistiasis adalah thalasemia (20-30%), diikuti oleh faktor-faktor lain seperti obesitas, nutrisi parenteral total, reseksi ileum, penyakit hepatobiliary kongenital, penggunaan antibiotik (misalnya, seftriakson), sindrom metabolik, kolesiasis intrahepatik progresif keluarga (PFIC), kista koledok, dan penyebab yang tidak diketahui. Anak-anak dengan thalasemia memiliki risiko kolesistiasis 10-20% lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Namun, seringkali kondisi ini tidak menimbulkan gejala selama bertahun-tahun. (Damayanti et al 2024)

Terkait dengan tingginya laju hemolisis dan eritropoiesis yang tidak efektif, pasien thalasemia mayor rentan terhadap kolesistiasis, yang dapat mengindikasikan adanya batu empedu di kantong empedu. Pertama, eritropoiesis yang tidak efektif dan peningkatan hemolisis pada pasien ini menyebabkan produksi bilirubin yang meningkat, yang bisa menjadi bahan pembentuk batu empedu. Kedua, penumpukan zat besi, yang merupakan komplikasi dari terapi transfusi kronis pada thalasemia, bisa berkontribusi pada gangguan fungsi kantong empedu dan pembentukan batu empedu. Ketiga, penelitian menunjukkan bahwa empedu pada pasien thalasemia mayor memiliki sifat yang berbeda dibandingkan dengan orang sehat. Empedu ini menunjukkan peningkatan motilitas (gerakan) tetapi kontraktilitas yang berkurang, yang menyebabkan pengosongan kantong empedu menjadi lebih lambat, peningkatan volume empedu yang tersisa, dan berpotensi memicu pengendapan kolesterol serta pembentukan batu

empedu. (Dandy, 2022)

Shahramian, I. et al. 2018, Subjek penelitian (n = 127) terdiri atas 50 pasien laki-laki (39,4%) dan 77 pasien perempuan (60,6%). Rerata usia pasien adalah $15,2 \pm 7,9$ tahun. Kolelitiasis ditemukan pada 11 pasien (8,7%). Kejadian kolelitiasis berhubungan secara bermakna dengan usia ($P = 0,002$) dan tindakan splenektomi ($P = 0,001$). Pasien dengan kolelitiasis menerima volume transfusi darah yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa kolelitiasis (masing-masing $546 \pm 108,7$ mL dan $425,1 \pm 134,7$ mL; $P = 0,007$).

Terdapat perbedaan bermakna antara pasien talasemia mayor (TM) dengan dan tanpa kolelitiasis terkait panjang lobus hepar kanan dan kiri ($P = 0,001$), serta panjang kandung empedu ($P = 0,006$). Kadar feritin tidak berhubungan dengan kejadian kolelitiasis pada pasien dalam penelitian ini.

Origa et al, 2018, Data dari 858 pasien talasemia dependen transfusi yang dirawat secara berurutan di lima pusat rujukan utama di Italia dianalisis. Di pusat-pusat tersebut, ultrasonografi abdomen lengkap dilakukan setiap tahun sejak dimulainya regimen transfusi di temukan 30% persen pasien talasemia mayor (TM) ditemukan memiliki kolelitiasis.

Khavari, et al. 2014, 250 pasien β -talasemia yang tidak transfusi rutin yang menggunakan hidroksiurea (HU) dan 50 pasien kontrol tanpa hidroksiurea (HU) selama tahun 2011–2012. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik dalam frekuensi kejadian kolelitiasis antara kedua kelompok pasien yang mendapatkan hidroksiurea dan tidak mendapatkan hidroksiurea ($P = 0,822$). Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar hemoglobin secara signifikan lebih rendah serta persentase eritrosit berinti (nucleated red blood cells) lebih tinggi pada kelompok yang mendapat hidroksiurea (HU) dibandingkan kelompok kontrol (masing-masing $P = 0,001$ dan $P = 0,005$).

Penanganan pada pasien non-thalasemia dengan kolelitiasis biasanya bersifat konservatif, kecuali jika ditemukan tanda-tanda kolesistitis atau kolangitis. Namun, karena peningkatan risiko komplikasi, pendekatan yang lebih spesifik diperlukan untuk menangani kolelitiasis pada pasien talasemia. Laporan kasus ini menggambarkan manifestasi

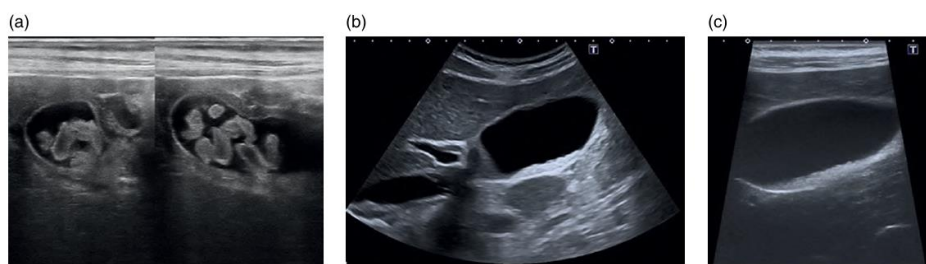
kolelitiasis pada seorang anak thalasemia, dengan tujuan untuk meningkatkan pemahaman tentang tanda dan gejala kolesasis pada anak-anak. (Damayanti et al 2024)

Kolelitiasis dapat ditemukan melalui pemeriksaan ultrasonografi (USG) baik sebagai temuan insidental pada pasien tanpa gejala, maupun pada pasien dengan keluhan khas berupa nyeri di kuadran kanan atas abdomen. Keluhan ini dapat disertai ikterus (jaundice) atau demam bila terjadi obstruksi dan infeksi saluran biliaris. (Lim, 2023)

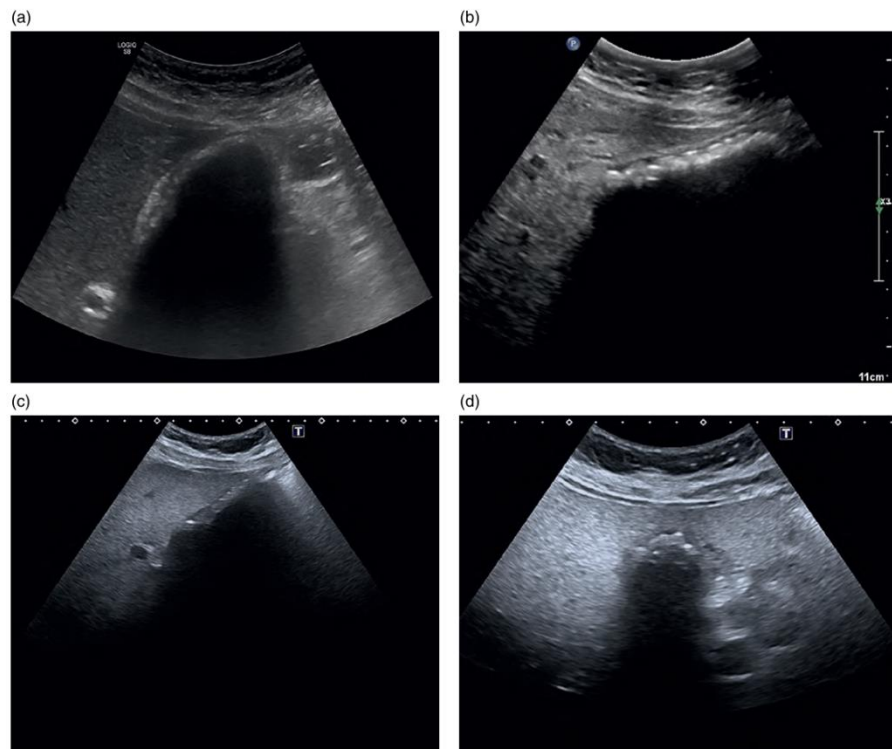
Akurasi USG dalam mendeteksi batu empedu dilaporkan mendekati 100%, dengan gambaran khas berupa struktur hiperekoik (sangat reflektif), bertepi jelas, dapat bergerak, serta menimbulkan bayangan akustik posterior. Batu empedu dapat bervariasi dalam bentuk dan ukuran. (Lim, 2023)



Gambar 11. (a–c) Beberapa contoh batu empedu dengan bayangan akustik posterior yang khas. Pada gambar (b) tampak lapisan tipis sludge yang bersifat mobile menutupi batu-batu kecil yang berkumpul di daerah infundibulum kandung empedu. (Lim, 2023)



Gambar 12. (a) Kandung empedu (GB) tampak terisi oleh batu kolesterol tanpa bayangan akustik posterior. (b, c) Terlihat lapisan batu-batu kecil tanpa bayangan akustik yang mengendap di sepanjang dinding posterior kandung empedu. (Lim, 2023)



Gambar 13. (a) Tampak porcelain gallbladder (GB), yaitu kandung empedu dengan kalsifikasi dinding. (b–d) Dua contoh tanda wall-echo-shadow (WES). Pada kedua kasus, kandung empedu tampak mengecil (terkontraksi) dan terisi penuh oleh batu. (d) memperlihatkan tampilan tanda WES pada bidang potongan transversal. (Lim, 2023)

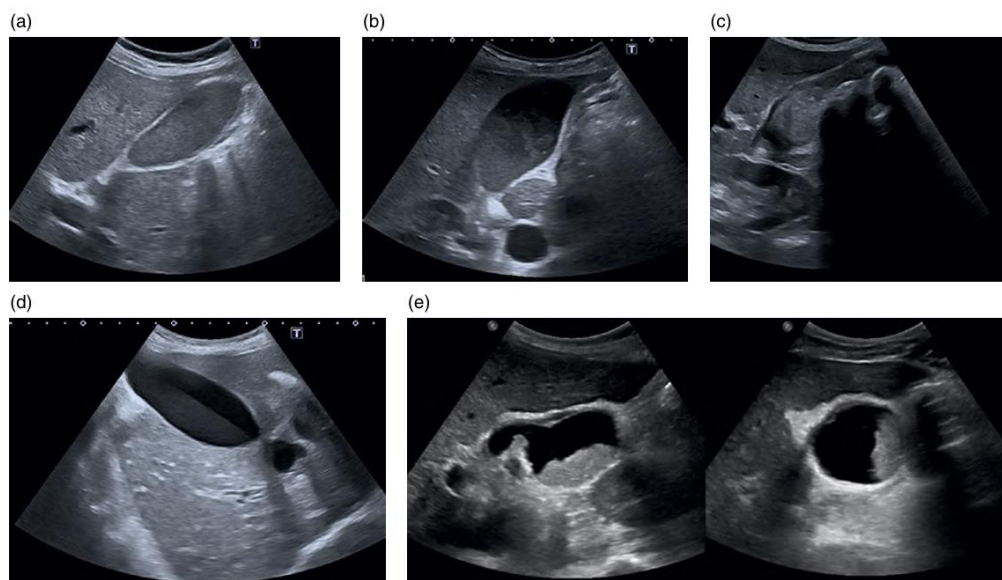
Namun, keterbatasan utama ultrasound dalam mengevaluasi penyakit batu empedu adalah sulitnya visualisasi saluran empedu utama (CBD) bagian distal karena tertutup oleh gas usus. Kadang-kadang, batu dapat terlihat langsung di dalam sistem bilier, tetapi lebih sering keberadaan batu di CBD hanya dapat disimpulkan secara tidak langsung melalui pelebaran saluran empedu proksimal dan gejala klinis seperti ikterus nyeri atau pola obstruksi pada hasil tes fungsi hepar. Dalam kasus seperti ini, diperlukan pemeriksaan lanjutan dengan modalitas pencitraan lain. (Marco, 2018)

Biliary sludge didefinisikan sebagai endapan partikel halus dalam cairan empedu yang terbentuk akibat presipitasi komponen empedu, seperti kolesterol dan pigmen. Istilah lain yang digunakan termasuk sedimen bilier, mikrolitiasis, pseudolitiasis, dan biliary sand. Spektrum sludge ini dapat

bervariasi, mulai dari agregat kristal kecil hingga mikrobatu yang terdispersi dalam cairan empedu yang kental dan mengandung mukus. (Eldon A. 2001)

Meskipun tanpa adanya batu, sludge bilier tetap dapat menyebabkan obstruksi bilier, meskipun biasanya saluran empedu tidak tampak melebar secara signifikan. Sludge juga dapat menjadi penyebab kolesistitis, kolangitis, atau pankreatitis. (Lim, 2023)

Pada sebagian besar kasus, sludge bersifat cair dan mudah bergerak, sehingga ultrasonografi dapat memperlihatkan batas yang jelas antara lapisan sludge dan empedu normal. Namun, kadang sludge dapat mengisi seluruh rongga kandung empedu. (Lim, 2023)

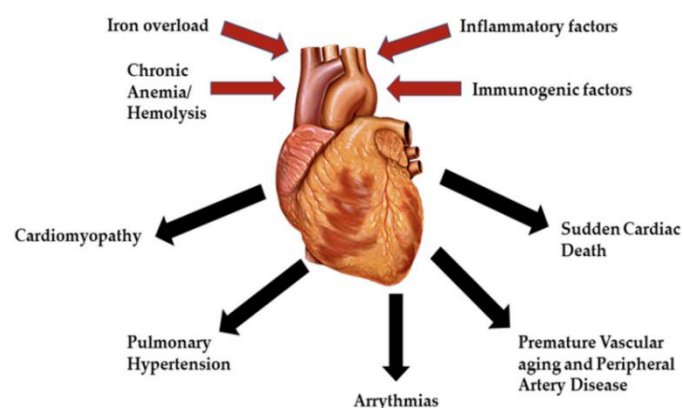


Gambar 15. (a, b) Kandung empedu (GB) tampak terisi penuh oleh sludge. (c) Kandung empedu berisi sludge dan batu berukuran besar yang menimbulkan bayangan akustik posterior khas. (d) Terlihat batas yang jelas antara sludge dan empedu anekoik (jernih). (e) Sludge yang telah mengeras (solidified sludge) tampak sedikit dapat bergerak, namun sebagian besar melekat pada dinding kandung empedu. (Lim, 2023)

c) Jantung

Karena kelainan jantung dapat tetap asimtomatik dalam jangka waktu tertentu, pasien β -thalasemia perlu menjalani pemeriksaan klinis rutin dan evaluasi kapasitas fungsional kardiovaskular secara menyeluruh. Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) saat istirahat merupakan pemeriksaan wajib untuk pemantauan fungsi jantung, yang dapat dilengkapi dengan Holter 24 jam atau tes latih beban (exercise test) pada kasus tertentu. Metode pencitraan noninvasif merupakan alat terbaik untuk deteksi dini akumulasi zat besi di jantung pada

semua pasien β -thalasemia yang menerima transfusi darah berulang. Ekokardiografi transtorakal bersama dengan EKG digunakan untuk menilai aritmia dan fungsi jantung pada pasien β -thalasemia. Parameter yang perlu dinilai untuk diagnosis dini meliputi ukuran, fungsi, aliran darah, dan morfologi jantung [52]. Analisis EKG harus mencakup pengukuran gelombang P dan interval QT. Pada ekokardiografi, perlu diperheparkan atrial electromechanical delay (keterlambatan elektromekanik atrium). Pemantauan parameter-parameter ini secara berkala dapat mendeteksi perubahan kecil yang mengindikasikan perlunya pemeriksaan lanjutan menggunakan CMR (Cardiac Magnetic Resonance). Untuk deteksi dini komplikasi kardiak secara optimal, direkomendasikan melakukan EKG setiap 3–4 bulan, ekokardiografi 1–2 kali per tahun, serta Holter 24 jam dan CMR T2 setiap tahun. Untuk menilai struktur jantung dan deposisi besi miokard (Myocardial Iron Concentration, MIC), dilakukan pemeriksaan MRI jantung dengan teknik T2*. Nilai *T2 miokard* <20 milidetik* menunjukkan adanya peningkatan kadar besi miokard yang abnormal, yang dapat meningkatkan risiko disfungsi ventrikel. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MRI T2* efektif untuk memantau kelebihan beban besi jantung pada pasien dengan transfusi darah berulang, sehingga dapat mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi mortalitas kardiak dan memungkinkan penyesuaian terapi kelasi besi secara optimal. Selain itu, fibrosis akibat deposisi besi sebelumnya pada miokard dapat diukur dengan Late Gadolinium Enhancement (LGE), yang terbukti aman digunakan pada pasien dengan hemoglobinopati. (Akiki, 2023)



Gambar 15. Komplikasi jantung pada pasien thalassemia

d) Limpa

β -thalasemia mayor merupakan salah satu bentuk paling berat dari anemia hemolitik hereditas yang disebabkan oleh penurunan atau tidak adanya sintesis rantai β -globin pada hemoglobin [1]. Akibatnya, pasien dengan β -thalasemia mayor mengalami gangguan eritropoiesis dan memerlukan transfusi darah berkala untuk mempertahankan kadar hemoglobin yang mendekati normal atau sedikit meningkat. Namun, terapi transfusi jangka panjang ini menimbulkan risiko toksisitas zat besi yang dapat menyebabkan disfungsi organ multipel. Penyakit ini juga sering memengaruhi limpa, yang menyebabkan terjadinya splenomegali, suatu temuan yang umum pada pasien β -thalasemia mayor [4–6]. Splenomegali timbul akibat peningkatan destruksi eritrosit serta aktivitas hematopoiesis ekstramedular [7,8]. Proses sekuestrasi yang berlangsung terus-menerus ini justru memperberat kondisi anemia, meningkatkan kebutuhan transfusi darah, dan mempercepat hemolisis. Untuk mengatasi hal tersebut, dapat dilakukan splenektomi, yaitu tindakan pembedahan untuk mengangkat limpa. Prosedur ini biasanya dilakukan pada kondisi hipersplenisme, di mana splenomegali menyebabkan filtrasi berlebihan terhadap komponen darah, sehingga menimbulkan anemia berat, leukopenia, atau trombositopenia (Abbas, 2024)

e) Pankreas

Gangguan endokrin dan eksokrin merupakan komplikasi utama pada pasien BTM. Efek toksik akibat akumulasi zat besi pada sel β pankreas dan sel asinus, disertai dengan resistensi insulin perifer, dianggap sebagai mekanisme utama yang menyebabkan terjadinya diabetes mellitus pada pasien BTM. Namun, sebagian besar perubahan struktur dan fungsi pankreas pada pasien ini disebabkan oleh kelebihan zat besi yang tidak sepenuhnya dapat dikendalikan oleh terapi kelasi. Prevalensi diabetes mellitus pada pasien dengan BTM dilaporkan berkisar antara 9,7% hingga 29%. (Razieh, 2021)

Magnetic Resonance Imaging (MRI) telah diperkenalkan sebagai metode noninvasif untuk mengevaluasi kelebihan beban zat besi pada miokard dan hepar. Selain itu, beberapa kelainan struktural pankreas juga telah dilaporkan melalui pemeriksaan ultrasonografi pankreas pada pasien-pasien tersebut. Meskipun ultrasonografi belum direkomendasikan sebagai alat skrining awal

pankreas untuk menyesuaikan terapi kelasi berdasarkan temuan sonografis, pendekatan ini berpotensi mencegah kerusakan organ. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hiperechogenicity pankreas pada ultrasonografi dapat menjadi indikator adanya gangguan akut, sehingga memungkinkan penatalaksanaan dini terhadap kondisi fisik maupun psikologis pasien (Razieh, 2021)

f) Thyroid

Endokrinopati kini merupakan salah satu komplikasi tersering pada thalasemia, meskipun menentukan angka prevalensi pastinya cukup sulit karena adanya perbedaan usia saat pertama kali mendapat terapi kelasi besi serta peningkatan angka harapan hidup pada pasien dengan kelasi optimal. Pada populasi umum, penyebab gangguan endokrin bersifat multifaktorial, namun pada thalasemia mayor, komplikasi endokrin terutama disebabkan oleh deposisi zat besi pada kelenjar endokrin akibat ketergantungan transfusi darah. Hipotiroidisme merupakan gangguan endokrin tersering kedua setelah hipogonadisme, dengan prevalensi dilaporkan berkisar antara 5,6%–17%. Penumpukan zat besi merupakan penyebab utama kerusakan kelenjar endokrin, baik secara langsung maupun melalui gangguan pada poros hipotalamus–hipofisis. Kadar ferritin yang tinggi, kepatuhan rendah terhadap terapi kelasi besi, serta riwayat splenektomi diketahui meningkatkan risiko terjadinya endokrinopati pada pasien thalasemia. (Singhal, 2020)

g) Ginjal

Meskipun angka harapan hidup pasien β -thalasemia meningkat berkat terapi suportif, populasi ini tetap memiliki risiko tinggi terhadap berbagai komplikasi, yang berdampak pada penurunan kualitas hidup. Empat komplikasi tersering pada pasien β -thalasemia meliputi komplikasi kardiak, endokrin, hepatik, dan renal. Komplikasi ginjal yang semakin banyak dilaporkan pada pasien β -thalasemia berkaitan dengan karakteristik dasar penyakit, seperti anemia kronik dan hipoksia, serta kelebihan zat besi akibat transfusi darah berulang dan terapi kelasi besi. Mekanisme yang berperan dalam penurunan fungsi ginjal meliputi perubahan resistensi vaskular, peningkatan aliran plasma ginjal, hiperfiltrasi, serta disfungsi tubulus ginjal. Pada pasien β -thalasemia dengan kelebihan zat besi, ditemukan berbagai

penanda spesifik cedera ginjal, antara lain serum β 2-mikroglobulin, rasio kalsium/kreatinin urin, rasio β 2-mikroglobulin/kreatinin urin, enzim N-asetil- β -D-glukosaminidase (NAG) urin, NAG-L urin, α 1-mikroglobulin urin, dan retinol-binding protein (RBP) urin. Selain itu, komplikasi renal juga dilaporkan lebih sering terjadi pada pasien yang menerima terapi kelasi besi. (Romadhon, 2022)

h) Tulang

Pada era sebelum terapi transfusi rutin, patogenesis kelainan tulang pada thalasemia terutama disebabkan oleh eritropoiesis tidak efektif yang memicu hiperplasia sumsum tulang. Kondisi ini menyebabkan berbagai deformitas skeletal, termasuk perubahan bentuk tulang kranium dan vertebra, skoliosis, serta osteoporosis berat yang dapat menimbulkan fraktur spontan. Studi awal pada tahun 1976 melaporkan angka kejadian fraktur sebesar 33% pada pasien thalasemia mayor, dengan penelitian selanjutnya menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi, yaitu sekitar 30–50%. (Vincenzo, 2017)

Secara radiologis, temuan paling khas berkaitan dengan hiperplasia sumsum tulang yang intens, terutama pada pasien dengan thalasemia intermedia atau thalasemia mayor yang tidak mendapatkan transfusi adekuat. Ekspansi rongga sumsum tulang menyebabkan penipisan korteks tulang. Perubahan ini paling jelas terlihat pada tulang kranium dan tulang tangan, namun juga dapat ditemukan pada tulang panjang, korpus vertebra, pelvis, dan iga. (Vincenzo, 2017)

Fusi epifisis dini pada tulang panjang dapat menyebabkan pemendekan, terutama pada humerus proksimal. Pada kranium, dapat ditemukan gambaran khas “hair-on-end” akibat penebalan trabekula diploik. Ekspansi tulang wajah menyebabkan penonjolan regio malar serta pergeseran anterior dan medial gigi yang sedang berkembang.

Jaringan hematopoietik ekstramedular juga dapat berkembang, baik di bawah periosteum maupun pada lokasi lain. Secara radiologis, kondisi ini dapat menimbulkan gambaran tepi korteks yang tidak rata (scalloping) pada tulang-tulang seperti tangan, kaki, tibia, fibula, lutut, radius, dan ulna. Selain itu, hematopoiesis ekstramedular dapat muncul sebagai massa intratorakal besar, terutama di daerah paravertebral, yang dapat menyerupai tumor. (Vincenzo, 2017)

Penerapan protokol hipertransfusi yang efektif dalam menekan hiperplasia sumsum tulang, serta penggunaan terapi kelasi besi yang adekuat, telah secara signifikan meningkatkan harapan hidup dan mengurangi derajat kelainan tulang pada pasien thalasemia mayor. Namun demikian, bentuk kelainan tulang yang lebih ringan masih sering dijumpai, yang ditandai dengan penurunan densitas mineral tulang, nyeri tulang, serta peningkatan risiko fraktur. (Vincenzo, 2017)

Patogenesis penyakit tulang pada thalasemia bersifat multifaktorial, melibatkan faktor genetik dan faktor didapat. Faktor-faktor tersebut meliputi genotipe dan fenotipe klinis thalasemia β dan $\delta\beta$, usia dan jenis kelamin pasien, jenis terapi dan kebutuhan transfusi tahunan, jenis serta efek samping terapi kelasi besi, komplikasi endokrin akibat kelebihan besi, defisiensi vitamin D dan zinc, serta rendahnya aktivitas fisik. Interaksi kompleks dari faktor-faktor ini menyebabkan gangguan metabolisme tulang berupa ketidakseimbangan proses remodeling tulang (uncoupled bone turnover). (Vincenzo, 2017)

1.2.2.8 Erythropoiesis dan Iron Overload

Thalasemia adalah penyakit genetik yang diturunkan dengan berbagai bentuk, termasuk alfa-thalasemia, beta-thalasemia, hemoglobin E/beta-thalasemia, dan lainnya. Kelainan pada gen alfa-globin di kromosom 16 atau gen beta-globin di kromosom 11 menyebabkan produksi hemoglobin yang tidak normal. Gangguan thalasemia memiliki tingkat keparahan yang berbeda, dengan berbagai gejala klinis, komplikasi, dan pengobatan yang berbeda. Ketidakseimbangan jumlah rantai alfa-globin dan beta-globin menyebabkan sel darah merah yang sedang berkembang mati lebih cepat, dengan upaya kompensasi berupa perluasan produksi sel darah merah, yang sering disebut sebagai eritropoiesis yang tidak efektif, yang menyebabkan anemia hemolitik kronis tanpa peningkatan retikulosit yang signifikan dan berbagai gangguan patofisiologi sekunder. Sejauh mana seseorang bergantung pada transfusi darah adalah salah satu faktor yang digunakan untuk mengklasifikasikan thalasemia menjadi thalasemia tergantung transfusi (TDT) dan thalasemia tidak tergantung transfusi (NTDT). Penumpukan zat besi terjadi akibat penyerapan zat besi yang meningkat di usus karena eritropoiesis yang tidak efektif, dan juga bisa terjadi akibat transfusi rutin yang biasanya digunakan untuk mengobati bentuk penyakit

yang parah. Karena adanya perbedaan mekanisme dan laju penumpukan zat besi, jumlah zat besi yang terkumpul di organ-organ tubuh bisa berbeda antara pasien satu dengan yang lain. Ini juga dipengaruhi oleh jenis pengikat zat besi yang digunakan, karena beberapa pengikat zat besi lebih efektif mengikat zat besi di organ tertentu daripada yang lain. (Ali et al, 2022)

1.2.2.8 Patofisiologi iron overload pada Thalasemia Tergantung Transfusi (TDT)

Tubuh manusia tidak memiliki mekanisme fisiologis untuk menghilangkan beban zat besi berlebih yang diakibatkan oleh transfusi darah. Setiap unit sel darah merah yang ditransfusikan mengandung 200 hingga 250 mg zat besi elemental. Pada TDT, jumlah zat besi yang ditransfusikan biasanya berkisar antara 0,3 hingga 0,6 mg/kg per hari dengan asumsi laju transfusi bulanan 2 hingga 4 unit sel darah merah yang terbungkus. Sel darah merah yang sudah menua akan difagositosis oleh makrofag retikuloendotelial. Sebagai akibatnya, zat besi seluler yang tidak stabil dilepaskan ke dalam plasma untuk mengikat transferrin. Setelah pengikatan transferrin jenuh, zat besi yang tidak terikat transferrin dengan mudah dipindahkan melalui saluran kalsium ke hepar (hepatosit), jantung (sel otot jantung), dan kelenjar endokrin. Akumulasi zat besi di berbagai organ menyebabkan berbagai komplikasi klinis dari kelebihan zat besi. Spesies oksigen reaktif yang dihasilkan oleh metabolisme zat besi yang tidak terikat transferrin berkontribusi pada disfungsi sel, apoptosis, dan nekrosis di organ target. Transferrin adalah protein pengangkut zat besi utama, dan dapat mengikat 2 molekul Fe^{3+} . (Ali et al, 2021)

Zat besi kemudian mengikat ke reseptor transferrin 1 (TfR1) dan transferrin 2 (TfR2). Setelah itu, transferrin akan ditangkap oleh sel melalui proses endositosis. Di dalam lingkungan asam pada lisosom, zat besi (Fe^{3+}) dilepaskan dari transferrin, diubah menjadi Fe^{2+} , lalu masuk ke dalam sitosol melalui saluran khusus yang membawa logam. TfR2 ditemukan terutama di hepar dan usus, sementara TfR1 ditemukan di berbagai jaringan, termasuk sel-sel darah merah yang sedang berkembang, hepar, dan otot jantung. Afinitas TfR1 terhadap zat besi lebih besar sekitar 25 kali dibandingkan TfR2. Berbeda dengan TfR1, TfR2 tidak memiliki elemen respons zat besi, sehingga proses penumpukan zat besi tetap berlangsung di hepar meskipun kadar zat besi sudah tinggi, sementara TfR1 justru menurun seiring dengan meningkatnya saturasi transferrin. Selama ini, komplikasi

paling serius akibat penumpukan zat besi adalah siderosis jantung, yang menyebabkan gangguan irama jantung dan gagal jantung, serta menjadi penyebab utama kematian pada pasien dengan TDT. Selain itu, gangguan fungsi hepar dan kelenjar endokrin juga sering terjadi pada pasien TDT. Seiring dengan kemajuan dalam diagnosis dan pengelolaan kelebihan zat besi, angka kematian akibat gangguan jantung telah berkurang, sementara kematian akibat kegagalan hepar justru meningkat, seperti yang tercatat dalam data registri Eropa. Kemampuan untuk mendeteksi penumpukan zat besi dengan cara non-invasif membantu memahami seberapa cepat zat besi terakumulasi di berbagai organ pada pasien TDT. Beberapa penelitian menunjukkan adanya perbedaan prevalensi penumpukan zat besi pada populasi thalassemia yang berbeda berdasarkan lokasi geografis. Sebagai contoh, di Asia Tenggara, lebih dari 25% pasien dengan thalassemia mayor mengalami siderosis jantung, sedangkan di Eropa dan Timur Tengah, jumlahnya berkisar antara 15% hingga 20%. Namun, penelitian yang menghubungkan perbedaan geografis ini dengan faktor lingkungan atau genetik masih terbatas. Perbedaan ini juga bisa disebabkan oleh variasi dalam pengobatan dengan terapi kelasi zat besi di setiap wilayah. (Ali et al, 2021)

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui *“Apakah terdapat hubungan antara lama transfusi, interval transfusi dan kadar ferritin serum pada pasien thalassemia β dengan komplikasi hepatobilier yang terdeteksi melalui ultrasound?”*

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menilai hubungan antara lama transfusi, interval transfusi dan kadar ferritin serum pada pasien thalassemia β dengan komplikasi hepatobilier yang terdeteksi melalui ultrasound

1.4.2 Tujuan khusus

1. Menentukan komplikasi hepatobilier dengan menggunakan ultrasound pada pasien thalassemia β
2. Menilai hubungan antara lama transfusi dengan kejadian

komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β dengan menggunakan ultrasound

3. Menilai hubungan antara interval transfusi dengan kejadian komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β dengan menggunakan ultrasound
4. Menilai hubungan antara kadar ferritin serum dengan kejadian komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β dengan menggunakan ultrasound

1.5 Hipotesis Penelitian

1. Ada hubungan antara lama transfusi dengan kejadian komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β
2. Ada hubungan antara interval transfusi dengan kejadian komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β
3. Ada hubungan antara kadar ferritin dengan kejadian komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β

1.6 Manfaat Penelitian

Manfaat teoritik :

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar teoritis untuk penelitian lebih lanjut dalam bidang radiologi, hematologi pediatrik dan gastroenterologi. Penemuan baru mengenai hubungan antara pasien thalasemia β yang mendapatkan transfusi rutin dengan angka kejadian komplikasi hepatobilier

Manfaat aplikatif:

1. Hasil penelitian dapat mengarahkan penggunaan ultrasound secara lebih cepat dan tepat untuk skrining komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β dengan menggunakan ultrasound
2. Penelitian ini dapat membantu dalam mengembangkan strategi pencegahan dan manajemen komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β yang terdeteksi dengan menggunakan ultrasound

Manfaat metodologi:

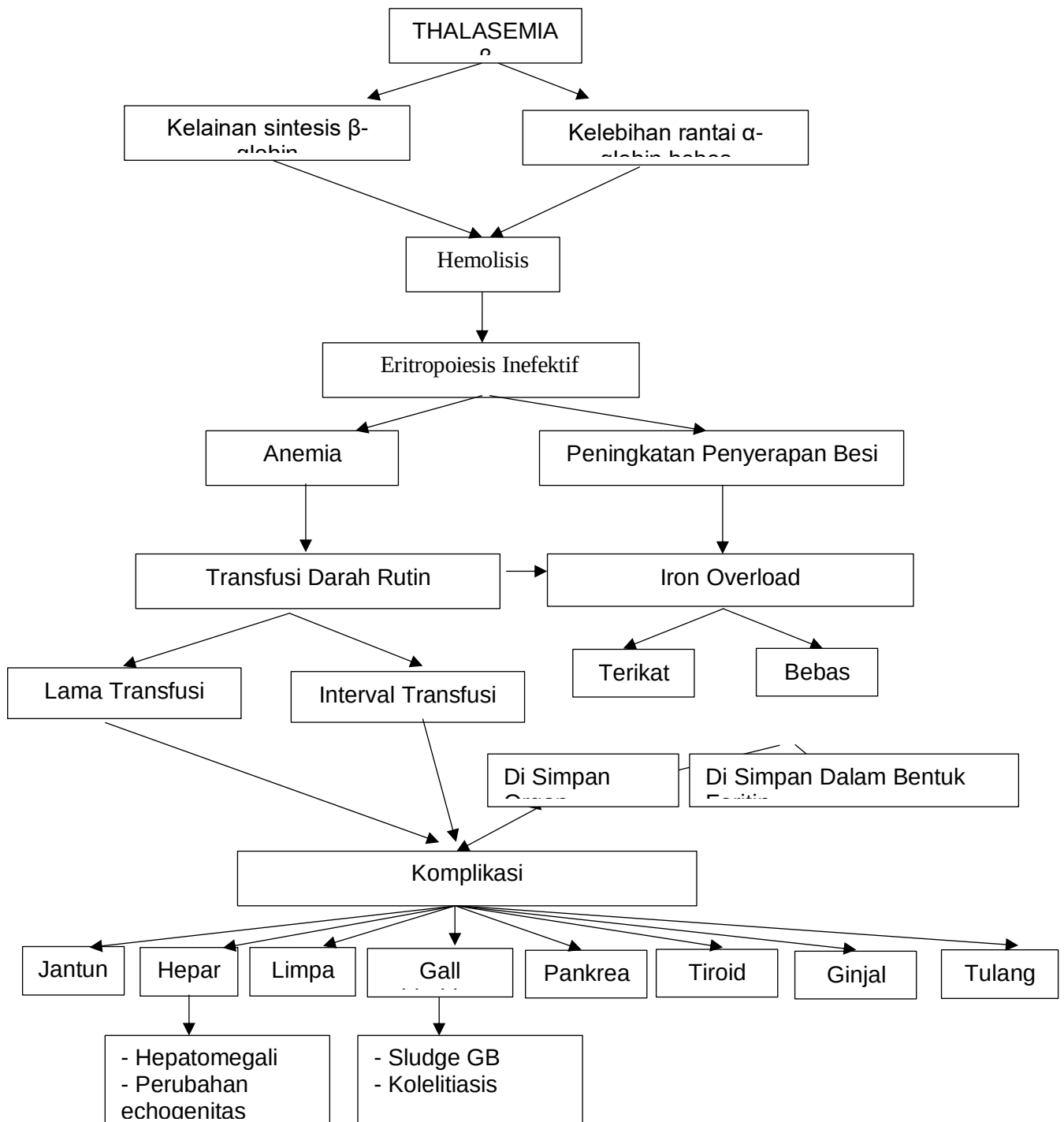
1. Penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan atau memperbaiki prosedur diagnostik terkait dengan komplikasi hepatobilier pada pasien thalasemia β yang terdeteksi dengan menggunakan ultrasound
2. Memberikan metodologi yang lebih komprehensif dan dapat diterapkan pada penelitian serupa di masa depan

Manfaat bagi Rumah Sakit:

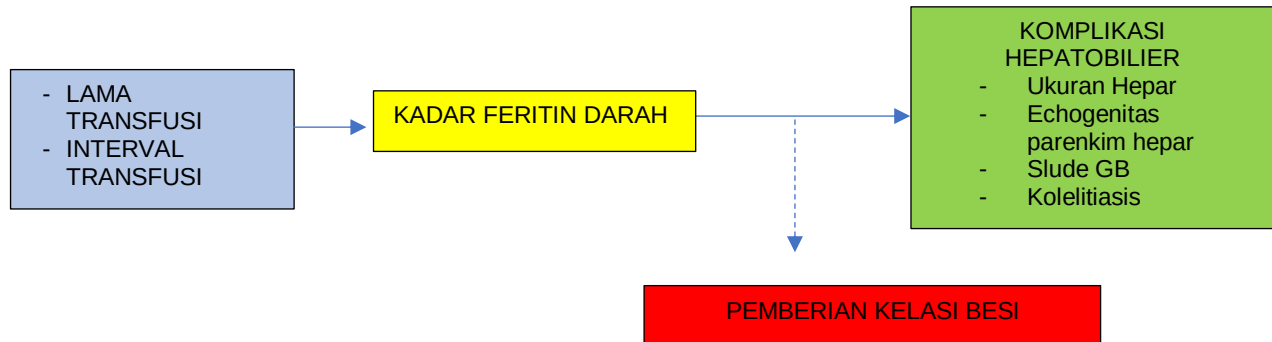
1. Dengan memanfaatkan hasil penelitian, rumah sakit dapat meningkatkan kualitas dan efisiensi pelayanan radiologi, serta memberikan perawatan yang lebih baik dan lebih aman bagi pasien thalasemia β
2. Hasil penelitian ini dapat membantu rumah sakit dalam meningkatkan kualitas perawatan bagi pasien thalasemia β .

BAB II KERANGKA PENELITIAN

2.1 KERANGKA TEORI



2.2 KERANGKA KONSEP



Keterangan

	Variabel Independen
	Variabel Dedependen
	Variabel Perancu
	Variabel Antara