

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Thalasemia adalah kelainan darah dimana eritrosit menjadi sangat rapuh sehingga umurnya lebih pendek daripada eritrosit normal. Thalasemia bersifat hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif.<sup>1</sup> Thalasemia pertama kali diketahui seabad yang lalu. Diagnosis pasti thalasemia dilakukan dengan pemeriksaan genetik, selain dengan pemeriksaan biomolekular dan keadaan klinis.<sup>2,3</sup> Thalasemia disebabkan karena gangguan pembentukan 1 atau 2 rantai globin. Penurunan ekspresi globin ini berasal dari delesi struktur gen, mutasi yang mengakibatkan penurunan sintesis *ribonucleic acid* (RNA), atau mutasi yang menyebabkan stabilitas dari sintesis protein terganggu. Penurunan ekspresi satu rantai globin akan mengakibatkan akumulasi polipeptida rantai globin lainnya yang tidak mengalami mutasi. Ketidaknormalan produksi rantai globin akan mengakibatkan maturasi eritrosit menjadi terganggu.<sup>1,4</sup>

Thalasemia berdasarkan genotip dibagi menjadi dua yaitu thalasemia alfa akibat kekurangan produksi rantai globin alfa, dan thalasemia beta akibat kekurangan produksi rantai globin beta. Thalasemia secara klinis tanpa memperhatikan genotipnya dapat dibagi menjadi empat yaitu: hidrops fetalis thalasemia yang sangat berat sehingga menyebabkan kematian intrauterine; thalasemia mayor yang rutin membutuhkan transfusi darah atau sering disebut juga *transfusion dependent*

*thalassemia* (TDT), thalasemia intermediate yang jarang membutuhkan transfusi darah dan thalasemia minor yang tidak membutuhkan transfusi.<sup>3</sup>

Transfusi darah rutin merupakan terapi yang sangat bermanfaat terutama untuk thalasemia mayor. Frekuensi transfusi darah yang sering memiliki banyak efek samping: Efek samping akut meliputi *overload* cairan akibat transfusi, penularan infeksi dan reaksi hipersensitifitas seperti demam, alergi *transfusion related acute lung injury* (TRALI).<sup>5</sup> Kelebihan besi (*iron overload*) merupakan salah satu komplikasi tranfusi rutin jangka panjang.<sup>5,6</sup> Protap Kementerian Kesehatan (Kemenkes) 2018, menyatakan bahwa pada thalassemia akan terjadi *iron overload* bila sudah mendapatkan minimal 10 kali transfusi, sehingga perlu mendapatkan terapi kelasi besi.<sup>7</sup>

Gejala kelebihan besi disebut juga dengan haemokromatosis. Beberapa organ yang dapat terkena dampak haemokromatosis meliputi: hati (penyakit hati kronis atau sirosis hepatis), pembesaran jantung (gagal jantung, aritmia), kelainan hormonal (diabetes, hipogonadism, infertilitas), dan arthritis.<sup>5,8</sup> Ion Fe juga dapat berperan sebagai radikal bebas yaitu suatu zat yang mengandung elektron tidak berpasangan sehingga berpotensi mengoksidasi suatu zat. Ion Fe akan memacu pula pemecahan hemoglobin intraseluler menjadi haem dan globin. Haem oxidase-1 (HO-1) akan memecah haem menjadi biliverdin, besi dan *carbon monoxyde* (CO). Akumulasi haem dan besi dalam sel akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan menyebabkan kerusakan mitokondria, aktivasi kaspase dan apoptosis yang disertai pelepasan sitokin proinflamasi melalui faktor transkripsi (NF-kB). Besi aktif

bebas disimpan dalam bentuk ferritin untuk mengurangi efek kerusakan terhadap organ. Timbunan besi dalam organ dapat diprediksi dengan pemeriksaan laboratorium kadar ferritin.<sup>8</sup>

Malondialdehid (MDA) merupakan hasil akhir dari proses oksidasi lipid akibat adanya stress oksidatif. Pada transfusi berulang akan terjadi iron overload yang akan berdampak pada peningkatan zat oksidan. Kadar ferritin yang tinggi dapat memproduksi ion Fe. Kadar besi bebas akan mengkatalisis pembentukan radikal bebas dan menimbulkan oksidasi lipid menjadi malondialdehid.<sup>9</sup>

Inflamasi yang terjadi akibat iron overload juga dapat diukur dengan menggunakan rasio netrofil limfosit (RNL). RNL didapat dengan membagi nilai *absolute neutrophil count (ANC)* dengan *nilai absolute limfosit count (ALC)*. Netrofil berperan sebagai petanda inflamasi nonspesifik, sedangkan limfosit sebagai petanda pengaturan respon imun. Stress oksidatif akan menyebabkan terjadinya inflamasi yang akan melepaskan sitokin proinflamasi dan kemokin seperti interleukin1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), dan tumor necrotizing factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Sitokin dan kemokin ini menginduksi netrofilia melalui demarginasi netrofil intravascular dan akselerasi pelepasan netrofil dari sumsum tulang.<sup>10</sup>

RNL bias menjadi ukuran penting pada inflamasi sistemik karena biaya yang efektif, mudah tersedia dan dapat dihitung dengan mudah. Balta mengungkapkan bahwa RNL merupakan prediktor pada kasus inflamasi kronis seperti sindroma metabolik, dan mortalitas penyakit kardiovaskular.<sup>11</sup>

Penelitian ini, peneliti ingin meneliti mengenai hubungan kadar Ferritin dengan kadar MDA dan RNL pada kasus iron overload. Iron overload didapatkan pada kasus thalasemia mayor yang mendapatkan tranfusi berulang.

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti ingin merumuskan masalah yaitu: Apakah terdapat hubungan antara kadar Ferritin dengan kadar MDA dan RNL pada iron overload?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar ferritin dengan kadar MDA dan RNL pada *iron overload*.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

- Membuktikan adanya hubungan antara kadar ferritin dengan kadar MDA pada *iron overload*
- Membuktikan adanya hubungan antara kadar ferritin dengan RNL pada *iron overload*

#### 1.4. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan memberikan beberapa manfaat yaitu:

##### 1. Bagi ilmu :

- a. mengetahui seberapa besar efek samping transfusi berulang terhadap *iron overload* yang ditandai dengan peningkatan kadar Ferritin.
- b. mengetahui seberapa besar pengaruh *iron overload* terhadap efek radikal bebas dan status inflamasi
- c. mengetahui pengaruh Fe terhadap stress oksidatif yang ditandai dengan pengukuran MDA.

##### 2. Bagi masyarakat:

sebagai dasar informasi mengenai efek stress oksidatif dilihat dari kadar MDA akibat *overload* radikal bebas Fe.

#### 1.5. ORISINALITAS PENELITIAN

No	Judul Artikel /Penelitian / Nama Peneliti	Metode	Hasil
1	The relationship of serum ferritin with malondialdehyde concentration in patients with coronary artery disease: Ferritin and oxidative stress in CAD/  Dilek Y et all	Observasional Analytic	Kadar serum feritin secara bermakna lebih tinggi pada CAD dibandingkan kkelompok kontrol (105±65 ng/ml dengan 83±71 ng/ml) (p<0.01). Pada pasien dengan CAD, serum MDA lebih tinggi bermakna bila

			dibandingkan kelompok kontrol ( $8.1 \pm 2$ nmol/ml dengan $5.9 \pm 1.8$ nmol/ml), ( $p < 0.001$ ). Terdapat korelasi positif antara kadar ferritin dan kadar MDA ( $r = 0.20$ , $p = 0.02$ )
2.	The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease (AOSD) Ji-Yeoun Seo et al	Observasional analytic	Pasien dengan AOSD menunjukkan kadar neutrophil yang tinggi, dan kadar limfosit yang rendah, RNL yang lebih tinggi dan ferritin, CRP dan laju endap darah yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang bukan AOSD
3.			

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya:

1. Yesibursa D, dkk yang membahas mengenai hubungan kadar malondialdehid dengan stress oksidatif dan kadar ferritin pada pasien penyakit jantung koroner.
2. Ji Yeoun S, dkk yang membahas mengenai pasien usia lanjut (sindroma geriatri) yang memiliki hubungan antara kadar ferritin yang tinggi dengan kadar rasio netrofil limfosit.

Pada penelitian ini, peneliti ingin meneliti mengenai korelasi kadar Ferritin pada pasien thalasemia mayor yang mendapatkan transfusi berulang dengan kadar MDA dan RNL.