

**HUBUNGAN KADAR FERITIN SERUM DENGAN AKTIVITAS ENZIM
ASPARTAT AMINOTRANSFERASE (AST), ALANIN
AMINOTRANSFERASE (ALT) DAN STATUS GIZI PADA ANAK
TALASEMIA MAYOR**

(Skripsi)

Oleh

ANWAR NUARI



FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS LAMPUNG

2016

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR FERITIN SERUM DENGAN AKTIVITAS ENZIM ASPARTAT AMINOTRANSFERASE (AST), ALANIN AMINOTRANSFERASE (ALT) DAN STATUS GIZI PADA ANAK TALASEMIA MAYOR

Oleh

ANWAR NUARI

Talasemia merupakan kelainan darah hereditas yang ditandai dengan defisiensi jumlah produksi rantai globin yang spesifik dalam hemoglobin. Talasemia terdiri dari talasemia α dan β , dimana talasemia α terjadi karena akibat kurangnya (defisiensi parsial) atau tidak diproduksi sama sekali (defisiensi total) produksi rantai globin α , sedangkan talasemia β terjadi akibat berkurangnya rantai globin β atau tidak diproduksi sama sekali rantai globin β .

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan kadar feritin serum dengan aktivitas enzim AST, ALT dan status gizi pada anak Talasemia α mayor di RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek. Metode penelitian ini adalah survey analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek pada bulan Agustus -September 2015. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah penderita Talasemia α mayor di yayasan RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek. Sampel penelitian berjumlah 61 orang dengan teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*. Adapun analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah uji fisher exact.

Hasil penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara kadar feritin serum dengan AST ($p = 0.02$) antara feritin dengan kadar ALT ($p = 0.01$), dan status gizi ($p = 0.01$).

Kesimpulan penelitian ini adalah didapatkan hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar feritin serum terhadap gangguan fungsi hati dan gangguan pertumbuhan atau gangguan status gizi pada pasien thalasemia α mayor di RSUAM Bandar Lampung.

Kata kunci: ALT, AST, Kadar feritin, Talasemia α Mayor

ABSTRACT

CORRELATION OF SERUM FERRITIN LEVELS WITH ACTIVITY ENZYMES ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (AST), ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT) AND NUTRITIONAL IN CHILDREN THALASSEMIA MAJOR

By

ANWAR NUARI

Thalassemia is a hereditary blood disorder characterized by a deficiency of the amount of production of globin chains specific in hemoglobin. Thalassemia is composed of α and β Thalassemia, in which α -thalassemia occurs as a result of the lack of (partial deficiency) or not produced at all (total deficiency) α globin chain production, whereas β thalassemia occurs due to reduced β globin chain or not produced at all β globin chain.

The study objective was to determine the relationship of serum ferritin levels with the activity of enzymes AST, ALT and nutritional status of children thalassemia major in the Hospital Dr. H. Abdoel Moeloek. This research method was experimental research with cross sectional study design. This research was conducted at the Hospital Dr. H. Abdoel Moeloek in August - September 2015. The population used in this study are patients with thalassemia major in the foundation Hospital Dr. H. Abdoel Moeloek. These samples included 61 people with a sampling technique using consecutive sampling. The statistical analysis used in this study was the fisher exact test.

The results of this study was a significant correlation between serum ferritin levels with AST ($p = 0.02$) between ferritin with ALT levels ($p = 0.01$) , and nutritional status ($p = 0.01$).

The conclusions of this study is a significant relationship between elevated levels of serum ferritin to liver dysfunction and growth disorders or disorders of nutritional status in patients with thalassemia major in RSUAM Bandar Lampung.

Keywords: ALT, AST, Ferritin Levels, Thalassemia Major

**HUBUNGAN KADAR FERITIN SERUM DENGAN AKTIVITAS ENZIM
ASPARTAT AMINOTRANSFERASE (AST), ALANIN
AMINOTRANSFERASE (ALT) DAN STATUS GIZI PADA ANAK
TALASEMIA MAYOR**

Oleh

ANWAR NUARI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2016**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN KADAR FERITIN SERUM DENGAN AKTIVITAS ENZIM ASPARTAT AMINOTRANSFERASE (AST), ALANIN AMINOTRANSFERASE (ALT) DAN STATUS GIZI PADA ANAK TALASEMIA β MAJOR**

Nama Mahasiswa : **Anwar Nuari**


Nomor Pokok Mahasiswa : **1118011012**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**


Fakultas : **Kedokteran**




dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp.PK
NIP. 19720829 200212 2 001


dr. Putu Ristyaning Ayu, M.kes, Sp.PK
NIP.

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP. 19701208 200112 1 001

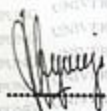
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp.PK




Sekretaris : dr. Putu Ristyning Ayu, M.kes, Sp.PK



**Penguji
Bukan Pembimbing: dr. Wiranto Basuki, Sp.PK**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.A.
NIP. 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 18 Maret 2016

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Metro pada tanggal 17 November 1993 Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, pasangan Bapak Heri Sukoco S Pd dan Suyati SST.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Pertiwi Bandar Mataram Lampung Tengah pada tahun 1999, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 1 Sendang Agung Lampung Tengah pada tahun 2005, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 3 Metro pada tahun 2008, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negri 5 Metro pada tahun 2011.

Tahun 2011, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis cukup aktif dalam kegiatan keorganisasian. Penulis pernah menjadi Ketua Divisi Pencinta Alam PMPATD Pakis *Rescue Team* periode 2013-2014.

Saya dedikasikan penelitian ini untuk orang-orang yang saya sayangi, cintai serta banggakan yang memberikan saya motivasi, ketulusan, kasih sayang dengan segala keikhlasan dan kesabarannya yaitu

Bapak, Ibu, keluarga besar, para Dosen FK Unila, semua teman-teman dan para pembaca.

Terima kasih akan segala keikhlasan dan kesabarannya.

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad S.A.W.

Skripsi ini berjudul “Hubungan Kadar Feritin Serum dengan Aktivitas Enzim Aspartat Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT) dan Status Gizi pada Anak Talasemi Mayor” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Bapak dr. Muhartono, M.Kes., Sp. PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas masukan, ilmu, dan saran-saran yang telah diberikan.
3. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.p.PK., sebagai Pembimbing Utama atas waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, saran, dan kritik dalam proses penyelesaian skripsi ini.
4. dr. Putu Ristyaning Ayu, M.Kes, Sp.PK., selaku Pembimbing Kedua atas kesediaannya untuk memberikan bimbingan, saran, dan kritik dalam proses penyelesaian skripsi ini.

5. dr. Wiranto Basuki, Sp.PK., selaku Penguji Utama pada ujian skripsi masukan, ilmu, dan saran-saran yang telah diberikan.
6. dr. Ety Apriliana, M.Biomed., selaku Pembimbing Akademik atas waktu dan bimbingannya.
7. Heri Sukoco, S.Pd., ayah yang selalu mendoakan, memberikan semangat, perhatian, harapan dan selalu mendukung saya.
8. Suyati, SST., ibu yang selalu mendoakan, memberikan semangat, perhatian, harapan dan selalu mendukung saya.
9. Ryana Sekar Mardika dan Retno Sofy Safira, saudara yang selalu memberikan hiburan, dukungan serta semangat.
10. Keluarga terdekat saya dan seluruh keluarga besar yang tidak bisa disebutkan satu persatu atas perhatian, dukungan dan doa yang telah diberikan.
11. Seluruh Staf Dosen FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita.
12. Seluruh Staf TU, Administrasi, dan Akademik FK Unila serta pegawai.
13. Teman-teman Cherry atas pertemanan selama ini, yang selalu ada dalam suka maupun duka, Budiman, Tegar, Adit, Erot, Ahong, Ibor, Ate, Fadil, Rozi, Diano, Topaz, Danar, Vandy, Ario, dan Yogi.
14. Teman-teman sejawat angkatan 2011 yang tidak bisa disebutkan satu per satu.
15. Kakak-kakak dan adik-adik tingkat saya (2002–2014) yang sudah memberikan semangat kebersamaan dalam satu kedokteran.

16. Teman-teman kos Sumber jaya, Gede Saputra, Ivani Ridwan, Zaky Faris Maulana, dan lain-lain.
17. Siti Maesari, S.TP atas waktu, semangat, motivasi, dan kebersamaannya.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, semoga skripsi yang sederhana ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua. Aamiin.

Bandar Lampung, Januari 2016

Penulis

Anwar Nuari

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2.. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Definisi Talasemia	7
2.2. Penyebab Talasemia Mayor	11
2.3. Epidemiologi	12
2.4. Klasifikasi	13
2.5. Patofisiologi Talasemia	16
2.6. Gambaran Klinis dan Diagnosis	17
2.7. Komplikasi	19
2.8. Terapi	19
2.9. Kerusakan Organ pada Talasemia Mayor	24
2.10. Kerangka Teori	32
2.11. Kerangka Konsep	34
2.12. Hipotesis	35
III. METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Rancangan Penelitian	36
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	36

3.3. Populasi dan Sampel	36
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
3.5. Identifikasi Variabel	38
3.6. Metode Pengumpulan Data	38
3.7. Definisi Operasional	39
3.8. Instrumen Penelitian	40
3.9. Prosedur Penelitian	40
3.10. Diagram Alur Penelitian	41
3.11. Pengolahan dan Analisis Data	41
3.12. Etika Penelitian	43
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Gambaran Umum Penelitian	44
4.2. Hasil Penelitian	45
4.2.1. Analisis Univariat	45
4.2.2. Analisis Bivariat	46
4.3. Pembahasan	50
4.4. Keterbatasan Penelitian	54
V. SIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Simpulan	56
5.1. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Makanan yang harus dihindari oleh pasien talasemia	22
2. Makanan yang diperbolehkan bagi pasien talasemia	22
3. Ukuran lingkar lengan atas (LLA) pada anak laki-laki dan perempuan usia 6 bulan- 14 tahun	31
4. Ukuran lingkar lengan atas (LLA) untuk remaja dan dewasa	31
5. Definisi Operasional Penelitian	39
6. Pemeriksaan Feritin, AST, ALT, dan Status Gizi	45
7. Hubungan aktivitas enzim AST dengan kadar feritin serum pada Talasemia mayor	47
8. Hubungan aktivitas enzim ALT dengan kadar feritin serum pada Talasemia mayor	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Skema penurunan penyakit talasemia	12
2. Struktur hati	25
3. Kerangka teori	33
4. Kerangka konsep	34
5. Alur penelitian	41
6. Pemeriksaan lingkaran lengan atas (LILA)	59
7. Pemeriksaan tinggi badan (TB)	59
8. Alat untuk pemeriksaan AST, ALT dan feritin serum	60

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Talasemia merupakan kelainan darah hereditas yang ditandai dengan defisiensi jumlah produksi rantai globin yang spesifik dalam hemoglobin (Wilson, 2009). dimana produksi satu atau lebih dari satu jenis rantai polipeptida terganggu serta hemoglobin mengalami penghancuran (hemolisis). Penghancuran terjadi karena adanya gangguan sintesis rantai hemoglobin atau rantai globin, yang merupakan suatu protein. (Ganie, 2008). Hemoglobin terdiri dari 3 macam yaitu HbA, HbA₂, dan HbF. Hemoglobin orang dewasa terdiri dari HbA yang merupakan 98% dari keseluruhan hemoglobin, dengan HbA₂ tidak lebih dari 2% dan HbF 3%. Hal ini berbeda pada bayi baru lahir, dengan HbF sebagai bagian terbesar dari hemoglobin (95%) (Hassan, 2002). Talasemia dibagi menjadi Talasemia α dan β . Talasemia α terjadi karena akibat kurangnya (defisiensi parsial) atau tidak diproduksi sama sekali (defisiensi total) produksi rantai globin α , sedangkan Talasemia β terjadi akibat berkurangnya rantai globin β atau tidak diproduksi sama sekali rantai globin β (Sudoyo, 2009).

Gangguan pertumbuhan pada pasien Talasemia ini disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain faktor hormonal akibat hemokromatosis pada

kelenjar endokrin dan hipoksia jaringan akibat anemia. Faktor lain yang berperan pada pertumbuhan atau tumbuh kembang pasien Talasemia adalah faktor genetik dan lingkungan. Nutrisi merupakan faktor lingkungan yang sangat penting dalam mempengaruhi tumbuh kembang anak. Beratnya anemia dan limpa yang membesar menyebabkan nafsu makan menurun, sehingga asupan makanan berkurang, dan berakibat terjadinya gangguan gizi (Arijanty, 2003).

Talasemia dan hemoglobinopati merupakan penyakit kelainan gen tunggal (*single gene disorders*) terbanyak jenis dan frekuensinya di dunia. Penyebaran penyakit ini mulai dari Mediterania, Timur Tengah, Anak Benua (*sub-continent*) India dan Burma, serta di daerah sepanjang garis antara Cina bagian selatan, Thailand, semenanjung Malaysia, kepulauan Pasifik dan Indonesia, dengan prevalensi Talasemia sebesar 2,515% (Langlois, 2008).

Berdasarkan data yang diambil pada tahun 2009 oleh *World Health Organization* (WHO), didapatkan 250 juta penduduk dunia (4,5%) adalah *carrier* genetik Talasemia, dengan 80-90 juta di antaranya membawa genetik Talasemia . Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Lanni (2008), angka pembawa sifat talasemia adalah 3-5%, bahkan di beberapa daerah mencapai 10%, dan angka pembawa sifat Talasemia berkisar antara 1,5-36%. Di Indonesia, jumlah penderita Talasemia hingga tahun 2009 naik sebesar 8,3 % dari jumlah penderita yang tercatat pada tahun 2006. Hal ini menitikberatkan masalah kesehatan pada dunia kesehatan dewasa ini pada kasus Talasemia

(Iskandar, 2010). Hampir 90% para penderita penyakit genetik sintesis hemoglobin ini berasal dari kalangan masyarakat miskin. Kejadian Talasemia sampai saat ini tidak bisa terkontrol terkait faktor genetik dan belum maksimalnya tindakan *screening* untuk Talasemia khususnya di Indonesia (Ruswandi, 2009).

Talasemia yang diturunkan dari kedua orang tua pembawa kode genetik Talasemia menunjukkan gejala klinis yang paling berat, keadaan ini disebut juga Talasemia mayor. Penderita Talasemia mayor akan mengalami anemia dikarenakan penghancuran hemoglobin, membuat penderita harus menjalani transfusi darah seumur hidup. Transfusi darah yang diperlukan untuk menunjang kehidupan penderita Talasemia mayor yang dilakukan secara terus menerus seumur hidup, kemudian mengakibatkan penumpukan zat besi pada organ hati dan ginjal, sehingga mengganggu fungsi kedua organ tersebut. Penderita Talasemia yang terus menerus menjalani transfusi darah, akan semakin beresiko terhadap kelainan fungsi organ tersebut (Yunanda, 2008).

Gangguan fungsi hati yang diakibatkan transfusi terus menerus dapat dideteksi dengan pemeriksaan hormon *aspartat aminotransferase* (AST) dan *alanin aminotransferase* (ALT) (Kartoyo dan Purnamawati, 2003). Peningkatan aktivitas enzim AST dan ALT terjadi akibat pelepasan enzim tersebut secara intraseluler ke dalam darah yang disebabkan oleh kerusakan hati secara akut. Kenaikan aktivitas AST dan ALT dapat mencapai 20-100 kali nilai batas normal tertinggi (Fathoni, 2008).

Selain gangguan fungsi hati yang ditandai dengan kenaikan aktivitas ALT dan AST, anemia dan penumpukan besi pada limpa yang kemudian mengakibatkan pembesaran organ limpa juga merupakan masalah utama pada penderita Talasemia mayor, terutama pada anak. Terjadinya kelainan tersebut dapat menyebabkan penurunan nafsu makan, sehingga asupan makanan yang dibutuhkan selama masa pertumbuhan anak berkurang, dan menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan (Arijanty, 2003).

Kadar feritin merupakan suatu ukuran simpanan zat besi retikuloendotelial yang sangat berguna untuk mendiagnosis keadaan defisiensi zat besi atau keadaan kelebihan zat besi. Kadar feritin normal berkisar antara 20 µg/L sampai 200 µg/L. Kadar feritin yang berlebih di dalam tubuh penderita talasemia dapat menyebabkan kegagalan perkembangan seksual, defek pertumbuhan, dan pigmentasi kulit (Mehta A, 2008).

Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar feritin dengan kadar ALT dan AST pada pasien Talasemia mayor di RSUD Dr. Moewardi kadar feritin di atas 3000 ng/ml merupakan faktor risiko terhadap peningkatan kadar AST dan ALT, sebaiknya diberikan perhatian yang lebih besar terhadap fungsi hati pasien Talasemia ketika kadar feritin pasien mencapai angka ini (Valentine, 2014). Selain itu, anemia yang mengharuskan transfusi terus menerus menyebabkan penurunan nafsu makan, yang menyebabkan asupan makanan pada masa pertumbuhan berkurang, dan terjadinya gangguan pertumbuhan tersebut (Arijanty, 2003).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kadar feritin serum dengan aktivitas enzim AST, ALT dan status gizi anak penderita Talasemia mayor.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dibuat suatu rumusan masalah yakni sebagai berikut :

1. Bagaimanakah hubungan kadar feritin serum penderita Talasemia dengan aktivitas enzim AST dan ALT?
2. Bagaimanakah status gizi anak penderita Talasemia mayor?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar feritin serum dengan aktivitas enzim AST, ALT dan status gizi pada penderita Talasemia mayor.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rata-rata aktivitas enzim AST dan ALT penderita Talasemia mayor.
- b. Mengetahui rata-rata kadar feritin serum pada anak penderita Talasemia mayor.
- c. Mengetahui status gizi anak Talasemia mayor.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai berikut :

1. Bagi Peneliti

Sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti.

2. Bagi Institusi Pendidikan

Sebagai referensi perpustakaan yang dapat digunakan pembaca untuk menambah pengetahuan dan sebagai masukan untuk penelitian selanjutnya, sehingga diharapkan institusi pendidikan dapat menambah referensi yang berkaitan dengan Talasemia.

3. Bagi Peneliti Lain

Sebagai bahan bacaan dan informasi untuk peneliti selanjutnya pada hal-hal yang belum pernah diteliti terutama tentang kejadian Talasemia.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Talasemia

Talasemia merupakan kelainan darah herediter yang ditandai dengan defisiensi jumlah produksi rantai globin yang spesifik dalam hemoglobin (Wilson, 2009). Menurut Potts dan Mandleco (2007), gangguan genetik pada talasemia merupakan defek autosom resesif yang diturunkan, dengan berbagai manifestasi gangguan kesehatan yang disebabkan akibat adanya gangguan sintesis rantai hemoglobin. Defek genetik yang dimaksud pada talasemia disebabkan karena adanya cacat pada sintesis satu atau lebih rantai hemoglobin (Campbell, 2009).

Talasemia berasal dari bahasa Yunani yaitu *thalasso* yang berarti laut. Pertama kali ditemukan oleh dokter Thomas B. Cooley tahun 1925 di Laut Tengah, dijumpai pada anak-anak yang menderita anemia dengan pembesaran limfa setelah berusia satu tahun. Talasemia adalah penyakit keturunan yang diakibatkan kegagalan pembentukan salah satu dari empat rantai asam amino yang membentuk hemoglobin, sehingga hemoglobin tidak sempurna. Tubuh tidak dapat membentuk sel darah merah yang normal, sehingga sel darah merah mudah rusak atau berumur kurang dari 120 hari dan terjadilah anemia (Herdata, 2008 dan Tamam, 2009).

Talasemia terdiri dari talasemia α dan β , dimana talasemia α terjadi karena akibat kurangnya (defisiensi parsial) atau tidak diproduksi sama sekali (defisiensi total) produksi rantai globin α , sedangkan talasemia β terjadi akibat berkurangnya rantai globin β atau tidak diproduksi sama sekali rantai globin β (Sudoyo, 2009). Hemoglobin adalah suatu zat di dalam sel darah merah yang berfungsi mengangkut zat asam dari paru-paru ke seluruh tubuh, juga memberi warna merah pada eritrosit. Hemoglobin manusia terdiri dari persenyawaan *heme* dan *globin*. *Heme* terdiri dari zat besi (Fe), sedangkan *globin* adalah suatu protein yang terdiri dari rantai polipeptida. Hemoglobin pada manusia normal terdiri dari 2 rantai alfa (α) dan 2 rantai beta (β) yang meliputi HbA ($2\alpha 2\beta = 97\%$), sebagian lagi HbA₂ ($2\alpha 2\beta = 2,5\%$) sisanya HbF ($2\alpha 2\beta = 0,5\%$).

Studi tentang talasemia dilakukan dengan menganalisis interaksi pada talasemia dengan macam-macam struktur hemoglobin yang diduga menyebabkan terjadinya cacat pada sintesis globin α atau β . Namun studi tersebut tidak digunakan lagi karena metode pengukuran kuantitatif produksi rantai α dan β akhirnya ditemukan sehingga memungkinkan untuk melakukan eksperimental yang solid mengenai dugaan adanya ketidakseimbangan sintesis globin. Metode in vitro radioaktif labelling dan pemisahan rantai α dan β pada hemoglobin manusia ini dirancang pada pertengahan tahun 1960-an dan telah digunakan secara luas untuk studi mengenai sintesis hemoglobin pada retikulosit dan prekursornya pada

pasien yang mengidap penyakit talasemia mayor (Clegg *et al.*, 1965; Weatherall *et al.*, 1965; Clegg *et al.*, 1966).

Kompleksitas pada kelainan pematangan sel darah merah yang telah didemonstrasikan dengan penelitian labelling secara *in vitro* menggunakan sel darah merah prekursor dari tulang sumsum penderita talasemia telah dirangkum oleh Wickramasinghe (1976). Terdapat akumulasi besar pada early (awal) polychromatophilic sel pada fase G1 dalam peredaran sel yang mungkin disebabkan oleh perpanjangan G1 dan atau kerusakan sel G1 untuk masuk. S. Wickramasinghe *et al.* (1973) meneliti adanya kemungkinan bahwa rantai mengendap dikarenakan sebagai bentuk respon dari kelainan (abnormalitas) yang terjadi dengan cara memeriksa hubungan antara jumlah intracytoplasmatic yang mengendap dengan aktivitas sintesis DNA pada early polychromatic erythroblast individual. Mereka menemukan bahwa terdapat penurunan ikatan ^3H -thymidine pada polychromatic erythroblast yang memiliki rantai yang mengendap dalam jumlah yang sedang maupun besar. Sesuatu yang tak terduga juga terjadi pada prekursor yang tidak memiliki pengendapan namun terlihat jelas mengalami penurunan pada sintesis DNA. Dengan kata lain, hal tersebut menunjukkan bahwa banyak sel lainnya yang tidak terdeteksi masuk terperangkap ke dalam G1. Yataganas *et al.* (1974) mengatakan bahwa proliferasi yang abnormal tersebut mungkin lebih disebabkan karena adanya nuclear daripada disebabkan oleh pengendapan cytoplasmic, namun hal tersebut tidak dibenarkan oleh penelitian lanjutan dari Wickramasinghe dan Bush (1975) yang meneliti bahwa pengendapan intranuclear rantai jarang terjadi

selama masa pemisahan early polychromatophilic erythroblast. Selain itu, penumpukan zat besi intranuclear yang diduga dapat menyebabkan kerusakan pada pembelahan sel juga belum terbukti benar (Polliack et al 1974). Pada sumsum tulang normal, hanya terbentuk sebagai akibat dari terjadinya pembelahan early chromatophilic prekursor. Disisi lain, penderita talasemia memiliki late polychromatophilic erythroblast yang signifikan jumlahnya yang merupakan turunan dari early polychromatophilic erythroblast yang terperangkap dalam G1. Autoradiographic menunjukkan bahwa terdapat kerusakan yang sangat besar dalam sintesis protein pada late erythroblast yang mengandung pengendapan dengan jumlah yang tertinggi. Meskipun demikian, terdapat sekitar 20% sel yang tidak terdeteksi adanya pengendapan juga gagal dalam mengikat asam amino. Hal yang menarik ialah pada very early sel darah merah prekursor yang hanya memiliki sintesis hemoglobin minimal sepertinya dapat menyebabkan penurunan kapasitas proliferasi (Polliack et al 1974).

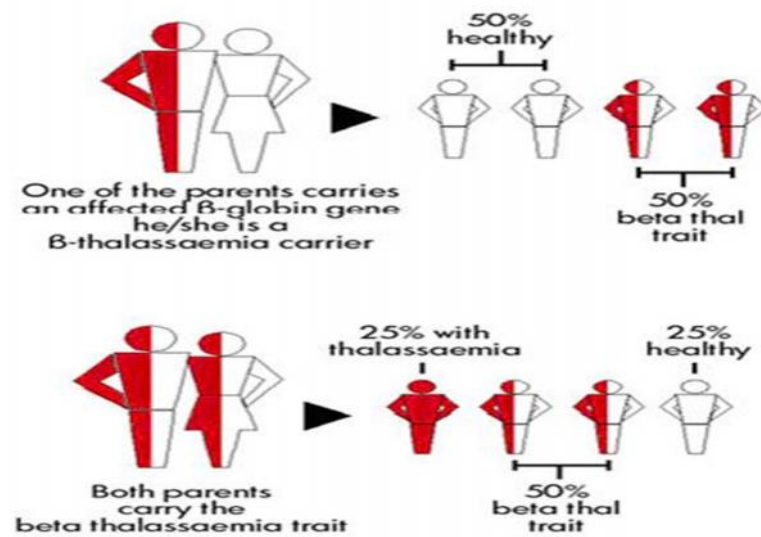
Rantai globin merupakan suatu protein, maka sintesisnya dikendalikan oleh suatu gen. Dua kelompok gen yang mengatur yaitu kluster gen globin- terletak pada kromosom 16 dan kluster gen globin- terletak pada kromosom 11. Penyakit talasemia mayor diturunkan melalui gen yang disebut sebagai gen globin . Gen globin mengatur pembentukan salah satu komponen pembentuk hemoglobin. Apabila hanya satu sisi gen globin yang mengalami kelainan, maka penderita tersebut disebut carrier (*carrier*) talasemia- . Seorang *carrier* talasemia dapat hidup secara normal

dan sehat, karena masih memiliki 1 sisi gen dalam keadaan normal yang dapat berfungsi dengan baik, sehingga jarang timbul kelainan yang memerlukan pengobatan (Ganie, 2008).

2.2. Penyebab Talasemia Mayor

Talasemia adalah penyakit hereditas yang diturunkan orang tua kepada keturunannya akibat defisiensi jumlah produksi rantai globin yang spesifik dalam hemoglobin. Penderita dengan kelainan gen globin yang terjadi pada kedua sisi kromosom, dinamakan penderita talasemia mayor. Penurunan sifat (*trait*) talasemia mengikuti persamaan dalam hukum Mendel, sehingga penurunannya dijelaskan sebagai berikut :

F1 : Normal x Normal	F2 : Semua normal
F1 : Carrier x Normal	F2 : 50% carrier, 50% normal
F1 : Carrier x Carrier	F2 : 25% normal, 50% carrier, 25 % Penderita
F1 : Penderita x Normal	F2 : Semua carrier
F1 : Penderita x Carrier	F2 : 75% penderita, 25% penderita
F1 : Penderita x Penderita	F2 : Semua penderita (Campbell, 2009).



Gambar 1. Skema Penurunan Penyakit Talasemia

2.3. Epidemiologi

Berdasarkan penelitian *World Health Organization* (WHO) 2006, diperkirakan sebesar 5% penduduk dunia adalah *carrier* dari 300-400 ribu bayi talasemia yang baru lahir pertahunnya. Frekuensi gen talasemia di Indonesia berkisar 3-10%. Berdasarkan angka ini, diperkirakan lebih 2000 penderita baru dilahirkan setiap tahunnya di Indonesia. Salah satu Rumah Sakit di Jakarta, sampai dengan akhir tahun 2003 terdapat 1060 pasien talasemia mayor yang berobat jalan di Pusat Talasemia Departemen Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM) yang terdiri dari 52,5% pasien talasemia homozigot, 46,2 % pasien talasemia HbE, serta talasemia 1,3%. Sekitar 70-80 pasien baru, datang tiap tahunnya. Fakta ini mendukung talasemia sebagai salah satu penyakit turunan terbanyak dan menyerang hampir semua golongan etnik dan terdapat di seluruh negara di dunia termasuk Indonesia.

Berdasarkan data terakhir dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan 250 juta penduduk dunia (4,5%) membawa genetik Talasemia. Dari 250 juta, 80-90 juta di antaranya membawa genetik Talasemia (Iskandar, 2010). Sementara itu jumlah penderita Talasemia hingga tahun 2009 naik menjadi 8,3 % dari 3.653 penderita pada tahun 2006. Hampir 90% penyakit genetik sintesis Hemoglobin ini berasal dari kalangan masyarakat miskin. Kejadian talasemia sampai saat ini tidak bisa terkontrol terkait faktor genetik dan belum maksimalnya tindakan *screening* untuk talasemia khususnya di Indonesia (Ruswandi, 2009).

2.4. Klasifikasi

Talasemia dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis rantai hemoglobin yang mengalami gangguan menjadi talasemia dan . Sedangkan berdasarkan jumlah gen yang mengalami gangguan, Hockenberry dan Wilson (2009) mengklasifikasikan talasemia menjadi :

1. Talasemia minor (*trait*)

Talasemia minor merupakan keadaan yang terjadi pada seseorang yang sehat namun dapat mewariskan gen talasemia pada anak-anaknya. Talasemia trait sudah ada sejak lahir dan tetap akan ada sepanjang hidup penderita. Penderita tidak memerlukan transfusi darah dalam hidupnya.

2. Talasemia intermedia

Talasemia intermedia merupakan kondisi antara talasemia mayor dan minor. Penderita talasemia intermedia memerlukan transfusi darah secara berkala dan penderita talasemia jenis ini dapat bertahan sampai dewasa.

3. Talasemia mayor

Talasemia jenis ini sering disebut *Cooley Anemia* dan terjadi apabila kedua orang tua mempunyai sifat pembawa talasemia (*carrier*). Anak-anak dengan talasemia mayor tampak normal saat lahir, tetapi akan menderita kekurangan darah pada usia 3-18 bulan. Penderita talasemia mayor akan memerlukan transfusi darah secara berkala seumur hidupnya dan dapat meningkatkan usia hidup hingga 10-20 tahun. Namun apabila penderita tidak dirawat, penderita ini hanya bertahan hidup sampai usia 5-6 tahun (Poots dan Mandleco, 2007).

Talasemia diklasifikasikan berdasarkan molekuler menjadi dua yaitu talasemia dan talasemia .

1. Talasemia

Talasemia ini disebabkan oleh mutasi salah satu atau seluruh globin rantai alfa yang ada. Talasemia alfa terdiri dari :

a. *Silent Carrier State*

Gangguan pada 1 rantai globin alfa. Keadaan ini tidak timbul gejala sama sekali atau sedikit kelainan berupa sel darah merah yang tampak lebih pucat.

b. *Talasemia Trait*

Gangguan pada 2 rantai globin alpha. Penderita mengalami anemia ringan dengan sel darah merah hipokrom dan mikrositer, dapat menjadi *carrier*.

c. Hb H Disease

Gangguan pada 3 rantai globin alfa. Penderita dapat bervariasi mulai tidak ada gejala sama sekali, hingga anemia yang berat yang disertai dengan perbesaran limpa.

d. Talasemia Mayor

Gangguan pada 4 rantai *globin alpha*. Talasemia tipe ini merupakan kondisi yang paling berbahaya pada *talasemia* tipe . Kondisi ini tidak terdapat rantai globin yang dibentuk sehingga tidak ada HbA atau HbF yang diproduksi. Janin yang menderita alpha talasemia mayor pada awal kehamilan akan mengalami anemia, membengkak karena kelebihan cairan, perbesaran hati dan limpa. Janin ini biasanya mengalami keguguran atau meninggal tidak lama setelah dilahirkan.

2. Talasemia

Talasemia terjadi jika terdapat mutasi pada satu atau dua rantai globin yang ada. Talasemia terdiri dari :

a. Talasemia *Trait*.

Talasemia jenis ini memiliki satu gen normal dan satu gen yang bermutasi. Penderita mengalami anemia ringan yang ditandai dengan sel darah merah yang mengecil (mikrositer).

b. Talasemia Intermedia.

Kondisi ini kedua gen mengalami mutasi tetapi masih bisa produksi sedikit rantai globin. Penderita mengalami anemia yang derajatnya tergantung dari derajat mutasi gen yang terjadi.

c. Talasemia Mayor.

Kondisi ini kedua gen mengalami mutasi sehingga tidak dapat memproduksi rantai *globin*. Gejala muncul pada bayi ketika berumur 3 bulan berupa anemia yang berat. Penderita talasemia mayor tidak dapat membentuk hemoglobin yang cukup sehingga hampir tidak ada oksigen yang dapat disalurkan ke seluruh tubuh, yang lama kelamaan akan menyebabkan kekurangan O₂, gagal jantung kongestif, maupun kematian. Penderita talasemia mayor memerlukan transfusi darah yang rutin dan perawatan medis demi kelangsungan hidupnya (Dewi.S 2009 dan Yuki 2008).

2.5. Patofisiologi Talasemia

Patofisiologi talasemia terjadi penurunan produksi rantai pada talasemia mayor, dan terjadi produksi berlebihan rantai . Hal ini menunjukkan produksi rantai globin dan rantai globin tidak pernah mencukupi untuk mengikat rantai yang berlebihan. Rantai yang berlebihan ini merupakan ciri khas pada pathogenesis talasemia . Rantai yang berlebihan tidak dapat berikatan dengan rantai globin lainnya, akan berpresipitasi pada prekursor sel darah merah dalam sumsum tulang dan sel progenitor dalam darah tepi. Presipitasi ini akan menimbulkan gangguan pematangan prekursor eritroid dan eritropoiesis yang tidak efektif, sehingga umur eritrosit menjadi pendek, dan menimbulkan anemia. Anemia lebih lanjut akan menjadi pendorong (*drive*) proliferasi eritroid yang terus menerus dalam sumsum tulang yang inefektif, sehingga terjadi

ekspansi sumsum tulang. Hal ini kemudian akan menyebabkan deformitas skeletal dan berbagai gangguan pertumbuhan dan metabolisme.

Anemia akan ditimbulkan lagi (*exacerbated*) dengan adanya hemodilusi akibat adanya hubungan langsung (*shunting*) darah akibat sumsum tulang yang berekspansi dan juga oleh adanya splenomegali. Pada limpa yang membesar makin banyak sel darah merah abnormal yang terjebak, untuk kemudian akan dihancurkan oleh sistem fagosit. Hiperplasia sumsum tulang kemudian akan meningkatkan absorpsi dan muatan besi. Transfusi yang diberikan secara teratur juga menambah muatan besi. Hal ini akan menyebabkan penimbunan besi yang progresif di jaringan berbagai organ, yang akan diikuti kerusakan organ dan diakhiri dengan kematian, bila besi ini tidak segera dikeluarkan (Sudoyo *et al*, 2009).

2.6. Gambaran Klinis dan Diagnosis

Gangguan pertumbuhan pada pasien talasemia disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain faktor hormonal akibat hemokromatosis pada kelenjar endokrin dan hipoksia jaringan akibat anemia. Faktor lain yang berperan pada pertumbuhan pasien talasemia adalah faktor genetik dan lingkungan. Nutrisi merupakan faktor lingkungan yang penting dalam mempengaruhi tumbuh kembang anak. Beratnya anemia dan limpa yang besar menyebabkan nafsu makan menurun, sehingga asupan makanan berkurang, dan berakibat terjadinya gangguan gizi. Bila kadar hemoglobin dipertahankan tinggi, lebih kurang 10 g/dL, disertai pencegahan

hemokromatosis, maka gangguan pertumbuhan tidak terjadi. Gangguan gizi pada talasemia biasanya belum jelas terlihat pada anak yang berumur kurang dari satu tahun. Anemia dan kekurangan gizi kronis diduga merupakan penyebab perawakan pendek. Kasus talasemia pada masa pertumbuhannya memerlukan masukan protein dan kalori yang tinggi, kalori terutama berasal dari karbohidrat, sedangkan lemak cukup diberikan dalam jumlah normal. Pemberian kalori untuk talasemia dianjurkan 20% lebih tinggi dari pada angka kecukupan gizi (AKG) (Arijanty, 2003).

Penderita pertama datang dengan keluhan pucat, tidak nafsu makan dan perut membesar. Keluhan umumnya muncul pada usia 6 bulan, kemudian dilakukan pemeriksaan fisis yang meliputi bentuk muka mongoloid (*facies Cooley*), ikterus, gangguan pertumbuhan, splenomegali dan hepatomegali. Pemeriksaan penunjang laboratorium yang dilakukan meliputi : Hb bisa sampai 2-3%, gambaran morfologi eritrosit ditemukan mikrositik hipokromik, sel target, anisositosis berat dengan makrovalositosis, mikrosferosit, polikromasi, *basophilic stippling*, benda *Howell-Jolly*, dan poikilositosis.

Pemeriksaan Talasemia dengan Laboratorium darah dan sediaan apus (Hemoglobin, MCV, MCH, retikulosit, jumlah eritrosit, gambaran darah tepi/termasuk badan inklusi dalam eritrosit darah tepi atau sumsum tulang, dan presipitasi HbH) Pemeriksaan khusus juga diperlukan untuk menegakkan diagnosis pasti talasemia perlu dilakukan analisis Hemoglobin meliputi : Hb F meningkat 20%-90%, elektroforesis Hb

(Adanya Hb abnormal, termasuk analisis pada pH 6-7 untuk HbH dan Hb Bart's) (Vanichsetakul, 2011).

2.7. Komplikasi

Akibat anemia yang berat dan lama, sering terjadi gagal jantung. Tranfusi darah yang berulang ulang dan proses hemolisis menyebabkan kadar besi dalam darah sangat tinggi, sehingga di timbun dalam berbagai jaringan tubuh seperti hepar, limpa, kulit, jantung dan lain lain. Hal ini menyebabkan gangguan fungsi alat tersebut (hemokromatosis). Limpa yang besar mudah ruptur akibat trauma ringan. Kadang kadang talasemia disertai tanda hipersplenisme seperti leukopenia dan trompositopenia. Kematian terutama disebabkan oleh infeksi dan gagal jantung. Hepatitis pasca transfusi biasa dijumpai, apalagi bila darah transfusi telah diperiksa terlebih dahulu terhadap HBsAg. Hemosiderosis mengakibatkan sirosis hepatis, diabetes melitus dan jantung. Pigmentasi kulit meningkat apabila ada hemosiderosis, karena peningkatan deposisi melanin (Herdata, 2008).

2.8. Terapi

Penderita talasemia sampai saat ini belum ada obat yang dapat menyembuhkan secara total. Pengobatan yang dilakukan meliputi pengobatan terhadap penyakit dan komplikasinya. Pengobatan terhadap penyakit dengan cara tranfusi darah, splenektomi, induksi sintesa rantai globin, transplantasi sumsum tulang dan terapi gen. Pengobatan komplikasi meliputi mencegah kelebihan dan penimbunan besi, pemberian

kalsium, asam folat, imunisasi. Pemberian vitamin C 100-250 mg/hari untuk meningkatkan ekskresi besi dan hanya diberikan pada saat kelasi besi saja. Vitamin E 200-400 IU/hari untuk memperpanjang umur sel darah merah. Transfusi harus dilakukan seumur hidup secara rutin setiap bulannya (Herdata, 2008 dan Tamam, 2009).

Pengobatan untuk menyembuhkan talasemia belum ditemukan, namun secara umum penatalaksanaan untuk penyakit talasemia adalah:

1. Transfusi darah

Transfusi darah dilakukan secara teratur dan rutin, untuk menjaga kesehatan dan stamina penderita talasemia, sehingga penderita tetap bias beraktivitas. Transfusi akan memberikan energy baru kepada penderita karena darah dari transfusi mempunyai kadar hemoglobin normal yang mampu memenuhi kebutuhan tubuh penderita. Transfusi dilakukan apabila kadar hemoglobin penderita $<7\text{mg/dl}$ (Dubey, parakh dan Dublish, 2008), dan dilakukan untuk mempertahankan kadar hemoglobin diatas 9,5 gr/dl (Hockenberry dan Wilson, 2009). Durasi waktu antar transfusi darah antara 2-4 minggu, tergantung pada berat badan anak, usia, dan aktivitas anak. Transfusi yang berulang-ulang setiap bulan akan mengakibatkan penumpukan zat besi pada jaringan tubuh seperti hati, jantung, pankreas, ginjal. Akumulasi zat besi pada jaringan hati mulai terjadi setelah dua tahun mendapat transfusi. Penelitian yang dilakukan pada tahun 1998, melaporkan didapatkan gangguan faal hati yang terjadi pada transfusi ke 20 hingga 30, dengan

jumlah total darah yang ditransfusikan 2.500-3.750 ml pada usia penderita 2-9 tahun (Priyantinsih, 2010).

2. Konsumsi obat kelasi besi

Obat kelasi besi diberikan untuk mengeluarkan zat besi dari tubuh penderita yang terjadi akibat transfusi darah secara teratur dan rutin dalam jangka waktu lama. Obat kelasi besi yang umum digunakan adalah desferal yang diberikan secara sub kutan (dibawah kulit) bersamaan atau setelah transfusi darah.

3. Nutrisi

World Health Organization (WHO) menganjurkan konsumsi lemak sebanyak 15-30% dari total kalori. Jumlah ini memenuhi kebutuhan asam lemak esensial dan untuk membantu penyerapan vitamin yang larut dalam lemak. Setelah dewasa masukan karbohidrat sebaiknya dibatasi, sebagai upaya untuk mencegah atau mengatasi intoleransi glukosa. Dibawah ini adalah daftar makanan yang harus dihindari oleh penderita talasemia karena efek fisiologisnya yang dapat memperberat penyakit tersebut, serta daftar makanan yang dianjurkan untuk penderita talasemia.

Tabel 1. Makanan yang harus dihindari oleh pasien talasemia (Sari Pediatri,2003)

Makanan dengan kandungan besi tinggi	Kandungan besi
Organ dalam (hati, ginjal, limpa)	5-14 mg/dl/100 g
Daging sapi	2,2 mg/100 g
Hati dan ampela ayam	2-10 mg/100 g
Ikan pusu (dengan kepala dan tulang)	5,3 mg/100 g
Kerang	13,2 mg/100 g
Telur ayam	2,4 mg/butir
Telur bebek	3,7 mg/butir
Buah kering/kismis, kacang	2,9 mg/100 g
Kacang-Kacangan yang digoreng	4,8 mg/100 g
Kacang-Kacangan yang dibakar	1,9 mg/100 g
Biji-Bijian yang dikeringkan	21,7 mg/100 g
Sayuran berwarna hijau (bayam, kalia, kangkung)	>3 mg/100 g

Tabel 2. Makanan yang diperbolehkan bagi pasien Talasemia (Sari Pediatri,2003)

Makanan dengan kandungan besi sedang	Jumlah pemberian
Daging ayam, daging babi	2 potong/hari
Tahu	1 potong
Sawi, kacang panjang	1-2 porsi (0,5 cup)/hari
Ikan pusu	Tanpa kepala dan tulang
Bawang, gandum	Jumlah sedang

Makanan dengan kandungan besi rendah adalah :

- a. Nasi, mie, roti, biskuit
- b. Umbi-umbian (wortel, lobak, bengkoang)
- c. Semua jenis ikan
- d. Semua jenis buah (yang tidak dikeringkan)
- e. Susu, keju, minyak, lemak

4. Cangkok sumsum tulang

Pencangkokan sumsum tulang dilakukan untuk meminimalisasi kebutuhan seumur hidup penderita talasemia terhadap transfusi darah dengan melakukan pencangkokan sumsum tulang maka jaringan sumsum tulang

penderita diganti dengan jaringan sumsum donor yang cocok, biasanya saudara kandung atau orang tua penderita. Pencangkokan sumsum tulang sebaiknya dilakukan sedini mungkin pada saat anak belum mengalami kelebihan kadar zat besi akibat transfusi darah, karena transfusi darah akan memperbesar kemungkinan untuk terjadinya penolakan terhadap jaringan sumsum tulang donor. Transplantasi sumsum tulang telah memberi harapan baru bagi penderita talasemia lebih dari seribu penderita talasemia mayor berhasil disembuhkan dengan tanpa ditemukannya akumulasi besi dan hepatosplenomegali. Keberhasilannya lebih berarti pada anak usia dibawah 15 tahun. Seluruh anak-anak yang memiliki HLA-spesifik dan cocok dengan saudara kandungnya di anjurkan untuk melakukan transplantasi ini

5. Cangkok tali pusat (Donor *cord blood*)

Sama dengan cangkok sumsum tulang, namun stem sel yang digunakan diambil dari plasenta atau tali pusat dari donor yang cocok. Donor *cord blood* ini tidak harus mempunyai hubungan genetik yang dekat, dan mempunyai kemungkinan yang lebih kecil terhadap penolakan (Hockenberry dan Wilson, 2009).

6. Bedah

Splenektomi dengan indikasi:

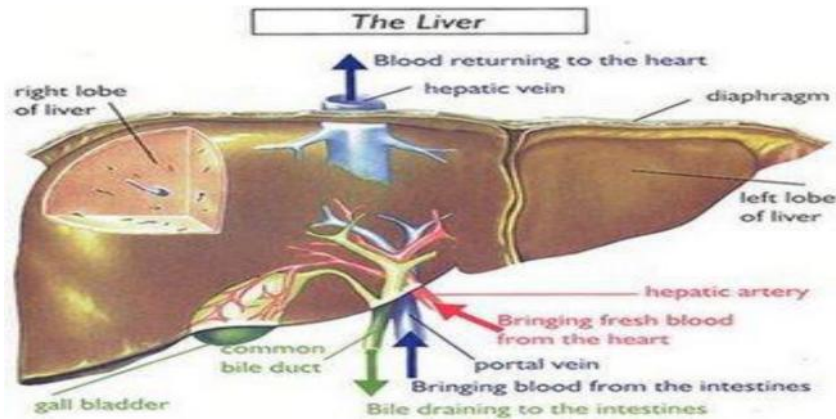
1. Limpa yang terlalu besar, sehingga membatasi gerak penderita, menimbulkan peningkatan tekanan intraabdominal dan bahaya terjadinya ruptur.

2. Hipersplenisme ditandai dengan peningkatan kebutuhan transfusi darah atau kebutuhan suspensi eritrosit *Packed Red Cell* (PRC) melebihi 250 ml/kg berat badan dalam satu tahun (Hockenberry dan Wilson, 2009).

2.9. Kerusakan Organ pada Talasemia Mayor

Hati merupakan organ intestinal terbesar yang terletak dalam rongga perut sebelah kanan atas tepatnya di bawah diafragma dan disamping kirinya terletak organ limpa. Hati terbagi atas dua bagian besar yaitu lobus kanan dan kiri, juga satu bagian kecil ditengah yaitu lobus asesorius. Hati tersusun atas tiga jaringan yang meliputi saluran empedu, susunan pembuluh darah dan sel parenkim. Hati juga memiliki dua suplai darah yang berasal dari saluran cerna dan limfa melalui vena porta hepatica dan dari aorta melalui arteri hepatica.

Hati terdiri atas bermacam-macam sel, 60 % adalah hepatosit dan sisanya terdiri dari sel-sel *epithelial system* empedu dan sel-sel parenkimal yang termasuk di dalamnya endotelium, sel *kupffer* dan sel *stellata* yang berbentuk seperti bintang. Sel-sel lain yang terdapat dalam dinding sinusoid adalah sel fagositik. Sel *kupffer* yang merupakan bagian penting sistem *retikuloendothelial* dan lebih mudah dilalui sel-sel makro. Sel *stellata* memiliki aktifitas yang dapat membantu pengaturan aliran darah. Sel-sel hati menghasilkan bilirubin dan serum-serum yang digunakan sebagai pemantau fungsi hati. Hati sebagai pusat metabolisme tubuh (Fathoni, 2008 dan Sudoyo *et al*, 2006).



Gambar 2. Struktur Hati (Fathoni, 2008).

Hati mempunyai fungsi dasar yaitu sebagai berikut :

1. Fungsi vaskular untuk menyimpan dan menyaring darah.

Hati tempat mengalir darah yang besar dan juga sebagai penyimpanan sejumlah besar darah. Aliran limfe dari hati juga sangat tinggi karena pori dalam sinusoid hati sangat permeabel, di hati terdapat sel Kupffer yang berfungsi untuk menyaring darah.

2. Fungsi dalam sistem metabolisme tubuh meliputi karbohidrat, lemak, protein.

Hati sebagai metabolisme karbohidrat mengubah pentosa dan heksosa yang diserap dari usus halus menjadi glikogen, mekanisme ini disebut glikogenesis. Glikogen ditimbun di dalam hati kemudian hati akan memecahkan glikogen menjadi glukosa. Proses pemecahan glikogen menjadi glukosa disebut glikogenolisis, karena proses-proses ini maka hati merupakan sumber utama glukosa dalam tubuh. Hati mengubah glukosa melalui heksosa monophosphat dan terbentuklah pentosa. Pembentukan pentosa untuk menghasilkan energi, biosintesis dari nukleotida, nucleic acid

dan ATP, dan membentuk/ biosintesis senyawa 3 karbon yaitu piruvic acid (asam piruvat diperlukan dalam siklus krebs).

Metabolisme lemak juga dilakukan di hati yang tidak hanya membentuk/mensintesis lemak tapi sekaligus mengadakan katabolisis asam lemak yang dipecah menjadi beberapa komponen yaitu senyawa 4 karbon, senyawa 2 karbon, pembentukan kolesterol, pembentukan dan pemecahan fosfolid. Hati merupakan pembentukan utama, sintesis, esterifikasi dan ekskresi kolesterol, dimana kolesterol menjadi standar pemeriksaan metabolisme lipid (Fathoni, 2008).

Peran dalam metabolisme protein dengan proses deaminasi, hati mensintesis gula dari asam lemak dan asam amino. Proses transaminasi, hati memproduksi asam amino dari bahan-bahan non nitrogen. Hati merupakan satu-satunya organ yg membentuk plasma albumin dan - globulin dan organ utama bagi produksi urea. - globulin selain dibentuk di dalam hati, juga dibentuk di limpa dan sumsum tulang – globulin hanya dibentuk di dalam hati (Fathoni, 2008).

3. Sekresi dan ekskresi hati dalam membentuk empedu.

Fungsi sekresi hati membentuk empedu sangat penting, salah satu zat yang dieksresi ke empedu adalah pigmen bilirubin yang berwarna kuning-kehijauan. Bilirubin adalah hasil akhir dari pemecahan hemoglobin. Empedu dibentuk oleh hati, melalui saluran empedu interlobular yang terdapat di dalam hati, empedu yang dihasilkan dialirkan ke kantung empedu untuk disimpan. Bilirubin atau pigmen empedu yang menyebabkan

warna kuning pada jaringan dan cairan tubuh sebagai indikator penyakit hati dan saluran empedu (Fathoni, 2008).

4. Enzim hati sebagai parameter kerusakan organ hati

Organ hati memiliki enzim-enzim detoksifikasi, sehingga enzim-enzim tersebut dapat digunakan sebagai parameter kerusakan hati (Gatot. 2007).

Dua macam enzim *transamine* yang sering digunakan dalam diagnosis klinik kerusakan sel hati adalah AST (*aspartat aminotransferase*) dan ALT (*alanin aminotransferase*). *Transamine* adalah sekelompok enzim yang bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahan gugus amino dari suatu asam alfa amino ke suatu asam alfa keto. *Trasamine* dalam plasma pada kadar di atas nilai normal memberi gambaran peningkatan kecepatan kerusakan jaringan (Kharima *et al* 2010 dan Qodariyah 2006).

Aspartat Aminotransferase (AST) dan Alanin Aminotransferase (ALT) dalam jumlah kecil diproduksi oleh sel otot, jantung, pankreas, dan ginjal. Sel-sel otot apabila mengalami kerusakan maka kadar kedua enzim ini pun meningkat. Kerusakan sel-sel otot dapat disebabkan oleh aktivitas fisik yang berat, luka, atau trauma, sebagai contoh ketika mendapat injeksi intra muskular seperti suntik lewat jaringan otot, maka sel-sel otot pun bisa mengalami sedikit kerusakan dan meningkatkan kadar enzim transaminase (Fathoni, 2008 dan Jawi *et al*, 2003). Pada talasemia, penimbunan besi tidak hanya dijumpai di sel retikuloendotelial (sel Kupffer) tetapi juga di parenkim hati (hepatosit), yang menandakan adanya peningkatan absorpsi besi di usus dan transfusi darah berulang. Pada tingkat awal hanya dijumpai

fibrosis di zona portal dengan penimbunan besi di sel-sel peri-portal dan sel Kupffer. Bila penimbunan besi telah berlangsung lama (tingkat lanjut) maka ditemukan sirosis mikronoduler (Pamela kartoyo, 2003).

Aspartat Aminotransferase (AST)

Aspartat Aminotransferase (AST) disebut juga Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT). AST selain di hati terdapat juga di jantung, otot rangka, otak dan ginjal. Kenaikan AST bisa bermakna kelainan non hepatik atau kelainan hati yang didominasi kerusakan mitokondria karena AST berada dalam sitosol dan mitokondria (Sardini, 2007).

Alanin Aminotransferase (ALT)

Alanin Aminotransferase (ALT) disebut juga Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT). Jaringan hati mengandung banyak ALT dari pada AST. ALT paling banyak ditemukan dalam sitoplasma sel hati, sehingga dianggap lebih spesifik untuk mendeteksi kelainan hati dibanding AST (Kosasih *et al*, 2011).

Peningkatan Aktivitas enzim AST dan ALT akan terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intraseluler ke dalam darah yang disebabkan adanya kerusakan hati secara akut. Kerusakan hati yang disebabkan oleh keracunan atau infeksi berakibat pada kenaikan aktivitas AST dan ALT dapat mencapai 20-100 X nilai batas normal tertinggi. Kenaikan aktivitas ALT terjadi pada kerusakan hati yang meningkat (Fathoni, 2008).

Feritin

Kadar feritin merupakan suatu ukuran simpanan zat besi retikuloendotelial yang sangat berguna untuk mendiagnosis keadaan defisiensi zat besi atau keadaan kelebihan zat besi. Kadar feritin normal berkisar antara 20 µg/L sampai 200 µg/L. Kadar feritin yang berlebih di dalam tubuh penderita talasemia dapat menyebabkan kegagalan perkembangan seksual, defek pertumbuhan, dan pigmentasi kulit (Mehta, 2008).

Berdasarkan hasil penelitian terdapat 90,4% penderita talasemia memiliki kadar feritin lebih dari 2.000 ng/mL. Kadar feritin lebih dari 2.000 ng/mL tidak dapat diperoleh nilai rasionya secara pasti sebab alat yang digunakan untuk pengukuran tidak mampu menampilkan data yang nilainya lebih dari 2.000 ng/mL. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Made dan Ketut, di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar bahwa kadar feritin penderita talasemia lebih dari 2.000 sebanyak 9 orang dan 6 orang memiliki kadar feritin < 2.000 ng/mL (Made, 2011).

Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar feritin dengan kadar ALT dan AST pada pasien Talasemia mayor di RSUD Dr. Moewardi kadar feritin di atas 3000 ng/ml merupakan faktor risiko terhadap peningkatan kadar AST dan ALT, sebaiknya diberikan perhatian yang lebih besar terhadap fungsi hati pasien Talasemia ketika kadar feritin pasien mencapai angka ini (Valentine, 2014).

Status gizi

Penderita Talasemia mayor umumnya mengalami gangguan pertumbuhan dan malnutrisi, dimana berat badan dan tinggi badan menurut umur berada dibawah persentil ke-50 (gizi kurang dan gizi buruk) dengan mayoritas gizi buruk. Bukan saja berpengaruh terhadap berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) juga dapat juga berupa gangguan pubertas. Menurut Wahidiyat (1996) bahwa 22,7% penderita Talasemia mayor digolongkan dalam gizi baik, sedangkan 64,1% gizi kurang dan 13,2 % gizi buruk (Wahidayat, 1996).

Lingkar lengan atas (LILA)

Pengukuran LLA atau LILA dapat digunakan untuk mengetahui status gizi bayi, balita, bumil, anak sekolah, serta dewasa. Satuan untuk ukuran LLA adalah centimeter, Pengukuran dilakukan pada titik tengah lengan yang tidak dominan. Indeks ini dapat digunakan tanpa mengetahui umur. Bersama dengan nilai triseps skinfold dapat digunakan untuk menentukan otot lengan. Lingkaran otot lengan merupakan gambaran dari masa otot tubuh (Atikah Proverawati, 2009).

Tabel 3. Ukuran lingkaran lengan atas (LLA) pada anak laki-laki dan perempuan usia 6 bulan- 14 tahun.

Usia		Lingkar Lengan Atas (LLA)		
Tahun	bulan	100% (standar)	85%	80%
	6-8	14,75	12.5	11.75
	9-11	15.5	13.25	12.0
1-2		16.0	13.5	12.75
2		16.25	13.75	13.0
3		16.5	14.0	13.25
4		16.75	14.25	13.5
5		17.0	14.5	13.6
6		17.25	14.75	13.75
7		17.75	15.0	14.25
8		18.5	15.5	14.75
9		19.0	16.0	15.25
10		19.75	16.75	15.75
11		20.5	17.5	16.5
12		21.25	18.0	17.0
13		22.25	19.0	17.75
14		23.25	20.0	18.5

Keterangan :
 85% standar = Batas terendah gizi baik
 80% standar = Batas terendah gizi kurang
 <80% standar = Gizi buruk

Sumber :Direktorat Gizi Pembinaan Kesehatan Masyarakat Depkes RI 1980, Penuntun Ilmu Gizi Umum

Tabel 4. Ukuran lingkaran lengan atas (LLA) untuk remaja dan dewasa

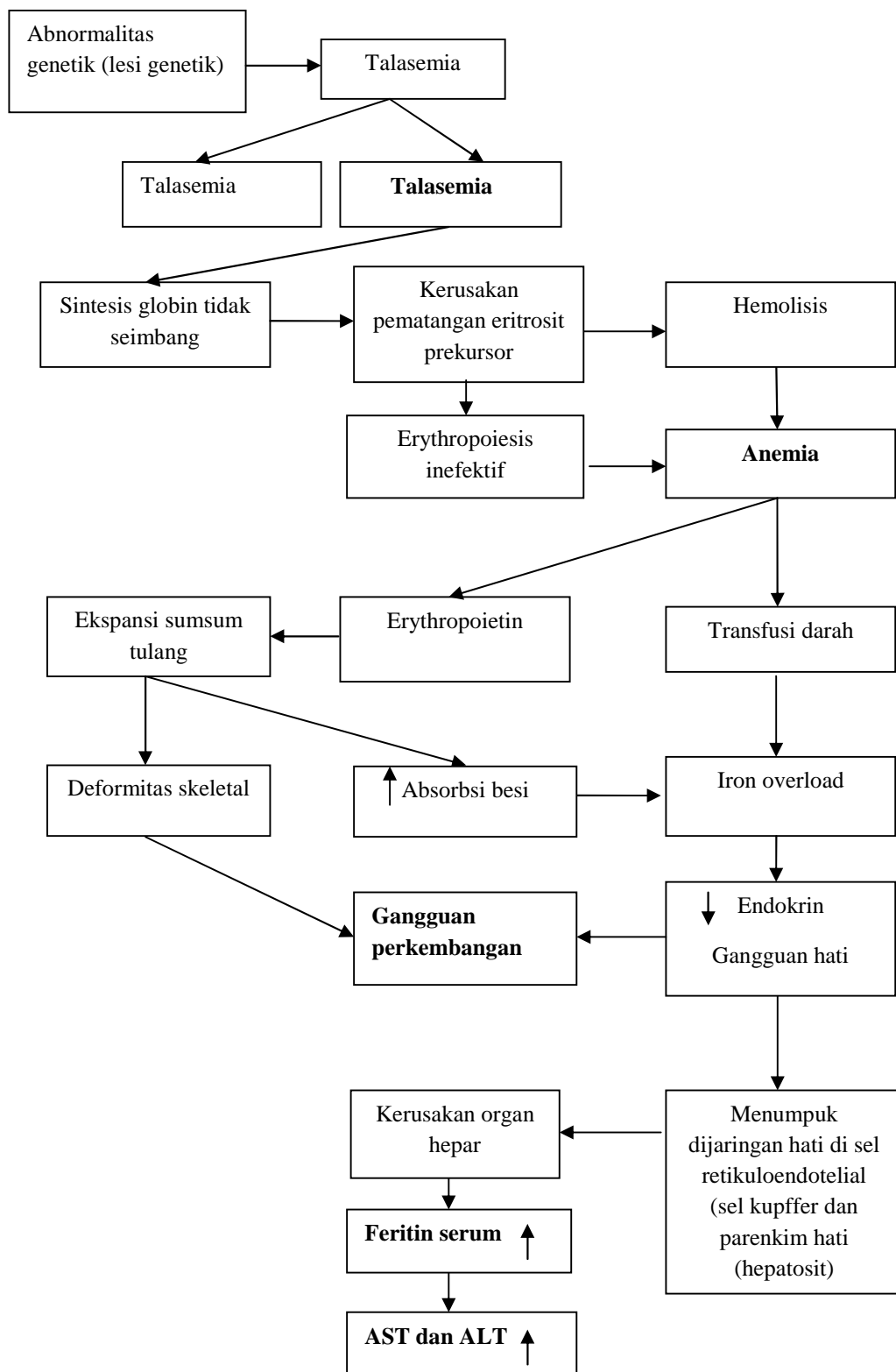
Usia	Lingkar Lengan Atas (LLA)					
	100% standar		85%		80%	
	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki	Perempuan
15-16	25.0	24.5	21.0	20.5	20.0	19.5
16	26.0	24.5	22.0	21.0	20.5	19.5
17	27.0	25.0	23.0	21.5	21.5	20.0
Dewasa	29.5	28.5	25.0	23.5	23.5	23.0

Sumber :Direktorat Gizi Pembinaan Kesehatan Masyarakat Depkes RI 1980, Penuntun Ilmu Gizi Umum

2.10. Kerangka Teori

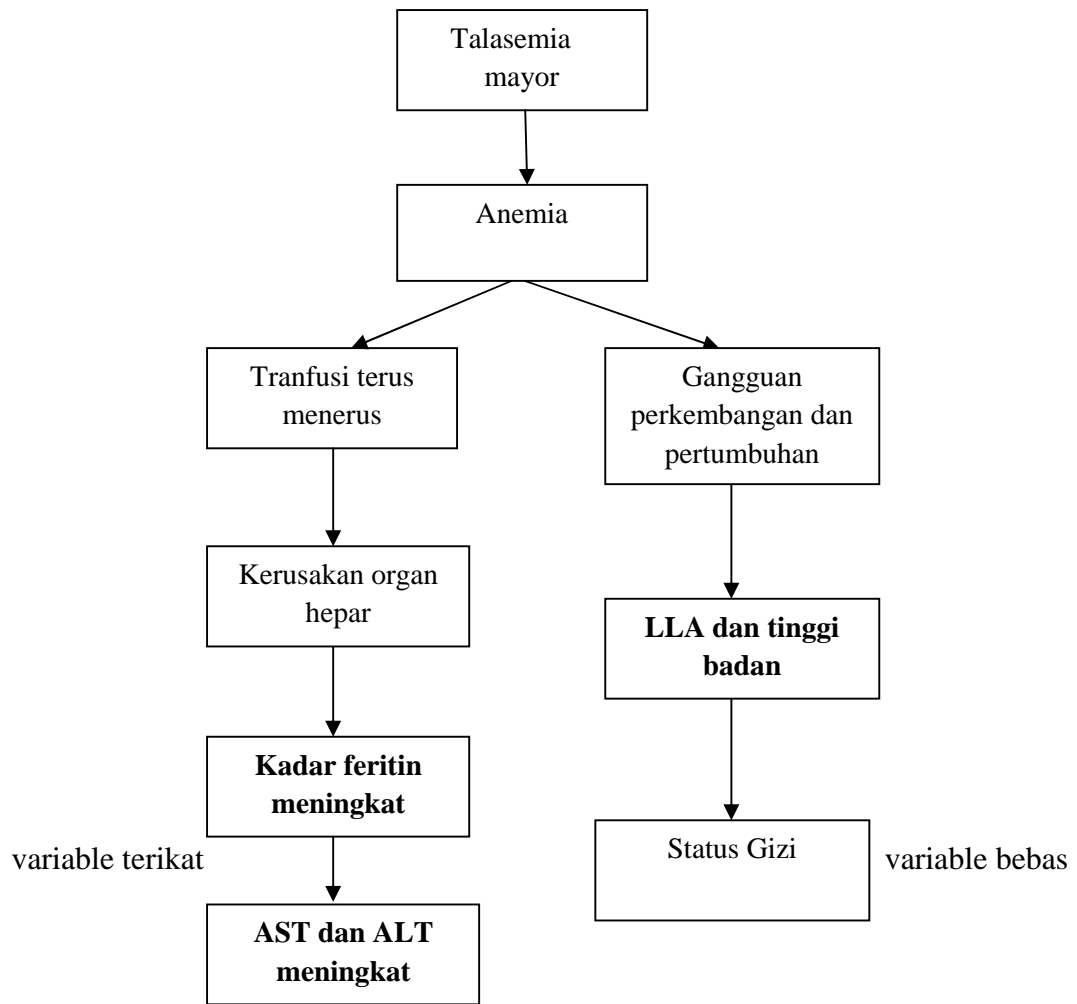
Talasemia adalah sekelompok gangguan darah yang diturunkan, yang disebabkan karena adanya defek pada sintesis satu atau lebih rantai hemoglobin. Penderita talasemia mayor akan mengalami anemia dikarenakan penghancuran hemoglobin dan membuat penderita harus menjalani transfusi darah seumur hidup setiap bulan sekali. Transfusi darah yang terus menerus seumur hidup mengakibatkan penumpukan zat besi pada organ hati dan ginjal, sehingga dapat mengganggu fungsi organ tersebut. Kerusakan pada organ hepar dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan aktivitas enzim AST dan ALT. Hubungan antara kedua hal ini didapatkan dalam mekanisme peningkatan jumlah besi feritin serum yang terlepas dari hepatosit ketika sel tersebut mengalami kerusakan. Kerusakan yang sama juga menyebabkan peningkatan enzim AST dan ALT. Pada anak, anemia dan kerusakan organ yang timbul dapat menyebabkan gangguan asupan dan metabolisme nutrisi, yang menyebabkan terganggunya perkembangan dan pertumbuhan anak.

Berdasarkan tinjauan teori yang telah diuraikan, maka dapat disusun kerangka teori dalam penelitian ini, yakni sebagai berikut:



Gambar 3. Kerangka Teori

2.11. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

Keterangan : yang diteliti

2.12. Hipotesis

1. Ho : Tidak ada hubungan kadar feritin dengan aktivitas enzim ALT dan AST pada penderita talasemia mayor

H1 : Ada hubungan kadar feritin dengan aktivitas enzim ALT dan AST pada penderita talasemia mayor

2. Ho : Tidak ada hubungan kadar feritin dengan status gizi pada anak talasemia mayor

H1 : Ada hubungan kadar feritin dengan status gizi pada anak talasemia mayor

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah survey analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, yaitu suatu penelitian untuk mempelajari dinamika korelasi antara faktor - faktor risiko dengan efek, dengan cara pendekatan, observasi atau pengumpulan data sekaligus pada suatu saat (*point time approach*) (Notoatmodjo, 2010).

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini di laksanakan di yayasan Talasemia RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek, Kota Bandar Lampung. Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus-September 2015. Dengan meninjau data rekam medis dan pengukuran TB/U (tinggi badan/umur), dan LLA/U (lingkar lengan atas/umur).

3.3. Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh penderita talasemia mayor di Rumah Sakit Abdul Muluk, penderita sebanyak 114 orang

Estimasi besar sampel diukur menggunakan rumus *slovin* (Notoadmodjo, 2011) yaitu:

$$N = \frac{n}{1 + n(d^2)}$$

Keterangan

N: Populasi

n: populasi yang diketahui

1: konstanta

d: nilai presisi yang dipakai yaitu 0,1

$$\begin{aligned} &= \frac{n}{1 + n(0,1^2)} \\ &= \frac{114}{1 + 114(0,1^2)} \\ &= 53,271 \\ &= 53 \end{aligned}$$

Dari jumlah populasi sebanyak 114 orang, setelah di kalkulasi menggunakan rumus perhitungan sampel *Slovin*, maka di dapatkan 53 orang yang akan digunakan sebagai sampel. Dengan metode pengambilan *consecutive sampling*, dimana semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. *Consecutive sampling* ini merupakan jenis *non-probability sampling* yang paling baik, dan sering merupakan cara termudah. Sebagian besar penelitian klinis (termasuk uji klinis) menggunakan teknik ini untuk pemilihan subyeknya (Sastroasmoro, 2007).

3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

a. Kriteria inklusi

1. Penderita talasemia mayor
2. Penderita pernah di periksa kadar feritin dan aktivitas enzim AST dan ALT
3. Penderita berusia 2 – 20 tahun
4. Penderita mendapat transfusi berulang setiap bulan minimal sekali
5. Data lab lengkap pada rekam medik

b. Kriteria eksklusi

1. Responden memiliki kelainan/penyakit pada hati
2. Mengonsumsi Obat Anti Tuberculosis (OAT)
3. Rekam medik tidak ada data lab lengkap

3.5. Identifikasi Variabel

- a. Variabel terikat (*dependent variable*) penelitian ini adalah kadar feritin, AST dan ALT
- b. Variabel bebas (*independent variable*) penelitian ini adalah Tinggi badan/Umur, LILA/Umur / Status Gizi

3.6. Metode Pengumpulan Data

Pengamatan dilakukan secara sistematis berdasarkan kerangka dan struktur yang jelas. Data diambil secara langsung kepada responden dengan karakteristik :

1. Pengukuran status gizi dilakukan dengan mengukur tinggi badan, umur, jenis kelamin, dan lingkar lengan atas yang diperoleh dari penderita langsung
2. Data anak penderita talasemia mayor diperoleh dari data catatan medik dan pemeriksaan Chemistry analyze di yayasan talasemia rumah sakit Abdoel Moloek Bandar Lampung

3.7. Definisi Operasional

Tabel 5. Definisi Operasional Penelitian (Marshall, 2012).

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil ukur	Skala
Kadar feritin	feritin merupakan suatu ukuran simpanan zat besi	Chemistry analyzer	Pria = 15-200 ng/mL Wanita = 12-150 ng/mL	Nominal
Aktivitas enzim ALT dan AST	Enzim yang dihasilkan sebagai respon terhadap kerusakan hepar	Chemistry analyzer	ALT normal = 8-20 U/L AST normal = 8-20 U/L	Nominal
Status gizi	Status pertumbuhan anak yang diukur berdasarkan, tinggi badan, dan lingkar lengan atas	Microtoise	1 = Sesuai dengan TB/U, dan LLA/U 2 = Tidak sesuai dengan TB/U, dan LLA/U	Ordinal

3.8. Instrumen Penelitian

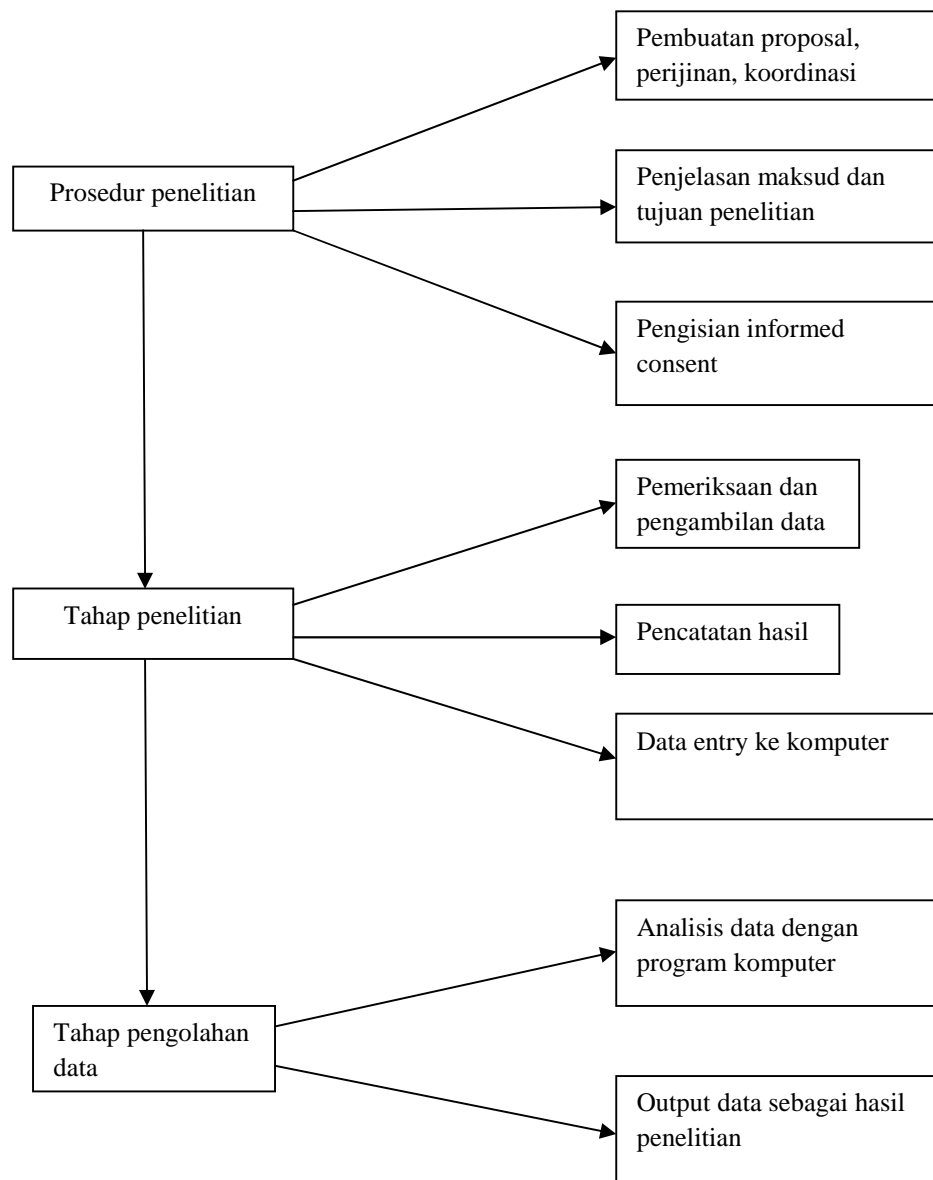
- a. Alat tulis
- b. Kamera
- c. Meteran ukur
- d. Chemistry analyze

3.9. Prosedur Penelitian

Dalam penelitian ini, data yang diperoleh langsung diambil dari responden, meliputi :

- a. Penjelasan maksud dan tujuan penelitian
- b. Responden mengisi data informed consent sebagai bukti persetujuan
- c. Penimbangan berat badan responden
- d. Pengukuran tinggi badan responden
- e. Pengukuran lingkaran lengan atas responden
- f. Pencatatan hasil penelitian pada lembar observasi

3.10. Diagram Alur Penelitian



Gambar 5. Diagram alur penelitian

3.11. Pengolahan dan Analisis Data

a. Pengolahan Data

Data yang sudah diperoleh dari responden kemudian diolah menggunakan aplikasi komputer untuk diubah kedalam bentuk tabel.

Pengolahan data menggunakan aplikasi komputer memerlukan beberapa langkah, yaitu :

1. *Coding*, yaitu menerjemahkan persyaratan logika dari pseudocode atau diagram alur ke dalam suatu bahasa pemrograman baik huruf, angka, dan simbol yang membentuk program untuk keperluan analisis.
2. *Data entry*, yaitu memasukkan data-data penelitian yang diperoleh kedalam komputer melalui program analisis software komputer.
3. *Verifikasi*, yaitu proses pengecekan kembali data yang dimasukkan ke dalam komputer dengan data yang diperoleh secara visual.
4. *Output*, proses dimana hasil yang telah didapat dengan analisis komputer dicetak dan disertakan sebagai hasil penelitian.

b. Analisis Statistika

Dalam penelitian ini, data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan 2 jenis analisis statistik, yaitu :

1. Analisis Univariat

Analisis ini disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekwensi sehingga terlihat gambaran deskriptif semua variabel.

2. Analisis Bivariat

Analisis ini digunakan untuk melihat hubungan antara dua variabel, dengan menggunakan uji statistik *Chi-square* sebagai uji parametrik namun bila tidak memenuhi syarat parametrik dimana nilai *expected count* >20 % maka di gunakan uji alternatif yaitu uji *kolmogoriv-smirnov* untuk tabel 2x3 dan digunakan uji *Fisher exact* bila tabel 2x2

3.12. Etika Penelitian

Seluruh subyek penelitian diminta persetujuannya dengan *informed consent* tertulis setelah diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat serta prosedur penelitian, data pribadi penderita dijamin kerahasiaannya.

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan data hasil penelitian, analisis dan pembahasan yang sudah dilakukan, maka penulis dapat mengambil kesimpulan yaitu :

1. Didapatkan rata-rata aktivitas enzim AST antara 75,2 IU/L dan ALT antara 81 IU/L pada penderita Talasemia mayor di yayasan RSUAM Bandar Lampung.
2. Didapatkan rata-rata kadar feritin serum berkisar 1056 ng/ml pada pasien Talasemia mayor di yayasan RSUAM Bandar Lampung.
3. Didapatkan status gizi kurang pada anak Talasemia mayor di RSUAM Bandar Lampung.
4. Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar feritin serum terhadap aktivitas enzim AST, ALT pada pasien talasemia mayor dan gangguan gizi di RSUAM Bandar Lampung.

5.2 Saran

Adapun saran-saran yang dapat diajukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan pemantauan dan pemeriksaan feritin, AST dan ALT secara rutin pada penderita thalasemia mayor sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi yang dapat merusak fungsi-fungsi organ pada pasien.
2. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai gangguan fungsi hati dengan metode yang berbeda dan jumlah sampel yang lebih besar sehingga kelak dapat memberikan hasil yang lebih valid.

DAFTAR PUSTAKA

- Arijanty, L., Nasar, S.. 2003. Masalah Nutrisi Pada Thalasemia. *Journal. Sari Pediatri*. 5(1) : 21 – 26.
- Dewi S, 2009. *Karakteristik Thalasemia Yang Di Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan*.jurnal Skripsi. USU Repository, Hal: 10-12.
- Dubey, A.P., Parakh, A., Dubish, S. 2008. Current Trends In the Management of Beta Thalassemia. *Indian Journal of Pediatrics*. 7 : 43.
- De Sanctis, V., Atti, G., Banin, P. 1991. *Growth in thalassemia mayor*. Acta Medica Auxologia. 23 : 29-36.
- Fargion, S., Valenti, L., Fracanzani, A. 2011. *Beyond hereditary hemochromatosis: new insights into the relationship between iron overload and chronic liver diseases*. Dig Liver Dis. 43 : 89-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.07.006>
- Ganie, R. A. 2008. *Thalasemia : Permasalahannya dan Penanganannya*. Disertasi. USU Repository. Medan. Hal 6 – 8.
- Hassan, R., Alatas, H. 2002. *Buku Kuliah I Ilmu Kesehatan Anak*. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Hashamizadeh, *et al.*. 2012. Assesment Hepatomegaly and Liver Enzymes in 100 Patients with Beta Thalassemia Major in Masshad, Iran. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 2(4).
- Herdata, Heru Noviat. 2008. *Thalasemia*, <http://ebookfkunsiyah.wordpress.com/category/hemato-onkologi/thalassemia/>. Diakses pada : 1 Oktober 2014.

- Hockenberry M.L, Wilson D. 2009. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. St. Louis: Mosby Elsevier.http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB116/B116_3-en.pdf. Diakses pada: 1 Oktober 2014.
- Hoffbrand, A.V., Pettit, J.E., & Moss, P.A.H. 2006. *Essential Haematology Fifth Edition*. Massachusetts: Blackwell Science, Inc.
- Ikram, Nadeem *et al.* 2004. Ferritin Levels in Patients of Beta Thalassaemia Major. *International Journal of Pathology*. 2(2) : 71-74.
- Iskandar. 2010. *Thalasemia Penyakit Turunan yang Bisa Dicegah*. <http://www.inilah.com/news/read/gaya-hidup/2010/01/02/255741/thalasemia-penyakit-turunan-yang-bisa-dicegah/>. Diakses pada : 10 Oktober 2014.
- Issam, I., Al Doski, Fadhila. 2012. Assesment of Liver Function in Thalassemia. *Tikrit Journal of Pharmaceutical Science*. 8(1).
- Kartoyo, P., Purnamawati, S.P. 2003. Pengaruh Penimbunan Besi Terhadap Hati pada Thalassemia. *Jurnal. Sari Pediatri*. 5 (1) : 34 - 38.
- Kumar, P., Ghalut, S., Abrol, P., Sen, J., Sachdeva, A. 2010. Effect Of Different Modalities Of Chelation In Beta Thalassemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 4 : 2728-2732.
- Langlois, S, Ford, J.C., Chitayat, D. 2008. *Carrier Screening for Thalassemia and Hemoglobinopathies in Canada*. Joint SOGC–CCMG Clinical Practice Guideline.
- Lanni, F., Gani, R.A., Widuri, R.W., Verawaty, B., Sukmawati, dkk. 2008. - *Thalassemia and Hemoglobin-E Traits In Yogyakarta Population*. Dipresentasikan pada 11th International Conference on Thalassaemia and Haemoglobinopathies & 13rd International TIF Conference for Thalassaemia patients and parents. Singapore.
- Logothetis, J., Loewenson, R.B, Augoustaki, O., Economidou, J, Constantoulakis, M. 1972. *Body growth in Cooley anemia I homozygous beta-thalassemia with a correlative studi as to other aspect of the illness in 138 cases*. *Pediatrics*. 50 : 92 - 9.

- Shams, Sedigheh, *et al.* 2010. *Evaluation of Serum Insulin, Glucose, Lipid Profile, and Liver Function in –Thalassemia Major Patients and Their Corelation with Iron Overload.* Labmedicine. 41(8)
- Made, A., Ketut, A. 2011. *Profil pertumbuhan, hemoglobin pre-transfusi, kadar feritin, dan usia tulang anak pada thalassemia mayor.* Sari Pediatri. 5 : 299-304.
- Notoatmodjo, 2010. *Metodologi penelitian kesehatan .* Jakarta: PT Rineka Cipta
- Pedram, Mohamad *et al.* 2010. A Report on Chelating Therapy and patient Compliance by Determination of Serum Ferritin Levels in 243 Thalassemia Major Patients. *Iranian Journal of Pediatric Society.* 2(2) : 65-69.
- Rudolph, C.D., Rudolph, A.M., Hostetter, M.K., Lister, G., Siegel, N.J. 2002. *Rudolph's Pediatric's.* Thallasemia. 21st Edition. McGraw-hill company: North America
- Sudoyo, W.A., Setiyadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M.K., Setiyati, S. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV. Jilid I.* Jakarta Pusat Penerbitan departemen ilmu Penyakit Dalam FK. Universitas Indonesia.
- Tavill, A.S. 1993. *Hemochromatosis.* Dalam Schiff L, Schiff ER, penyunting. Diseases of the liver. Edisi ke-7. Philadelphia:JB Lippincott Company. hal: 669-691.
- Tamam, M. 2009. *Pekan Cegah Thalassemia. Thalassemia.* Indonesia.Rotari Internasional.
- Tienboon, P., Sanguanserm Sri, T., Fuchs, G.J. 1996. *Malnutrition and growth abnormalitis in children with beta thalassemia mayor.* K Trop Med Public Health. 27 : 356 - 61.
- Wahidiyat, I. 1979. *Penelitian thalassemia di Jakarta (dissertation).* Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal : 3 - 20.
- Wahidiyat, P.A.W. 2007. *Problem and management of thalassemia in Jakarta. Department of child health FKUI.* Yogyakarta.
- Vanichsetakul, P. 2011. *Thalassemia: Detection, Management, Prevention & Curative Treatment.* The Bangkok Medical Journal. Pp:113-118.

Weatherall, DJ. & Clegg, J.B. 2001. *Inherited Haemoglobin Disorders : An Increasing Global Health Problem*. Public Health Reviews. Bulletin of the World Health Organization. 79: 704 - 712.

World Health Organization (WHO). 2005. *Control of Genetic Diseases*. Available from :

Yuki, Y. 2008. *Thalasemia*. Skripsi. USU e-Repository. Medan.