

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Talasemia adalah penyakit genetik kelainan darah akibat penurunan produksi rantai globin, sehingga menyebabkan anemia. Distribusi talasemia terkonsentrasi pada “*thalassemia belt*”, yaitu daerah yang mencakup mediterania ke timur sampai Asia Tenggara dan ke selatan sampai Afrika Utara. Menurut *World Health Organization*, sekitar 5% dari seluruh populasi dunia adalah karier talasemia. Talasemia beta adalah jenis talasemia yang paling banyak diderita, dan talasemia beta mayor menyebabkan anemia yang berat. Frekuensi karier talasemia beta tertinggi di Asia terdapat di Indonesia (Rejeki *et al.*, 2012; Rodak *et al.*, 2012; Latif *et al.*, 2013).

Salah satu pengobatan yang dilakukan pada penderita talasemia adalah transfusi darah setiap dua sampai empat minggu (Rejeki *et al.*, 2012). Transfusi yang dilakukan terus menerus dapat menyebabkan kelebihan besi dalam tubuh (*iron overload*) (Longo *et al.*, 2012). Besi yang jumlahnya meningkat ini, dalam bentuk *ferrous iron* (Fe^{2+}) dapat mengalami reaksi *Fenton* yang membentuk radikal bebas, menyebabkan stres oksidatif dengan salah satu akibatnya adalah peroksidasi lipid (Chiou *et al.*, 2006; Rubin dan Strayer, 2012).

Peroksidasi lipid dapat mengurai lipid menjadi *malondialdehyde* (MDA), F_2 -isoprostan (F_2 -IsoPs), dan lain-lain (Rahman *et al.*, 2012; Ayala *et al.*, 2014). Peroksidasi lipid membran dapat mengganggu fungsi dan integritas sel normal. Maka pengukuran produk peroksidasi lipid adalah cara yang umum untuk menggambarkan stres oksidatif (Montuschi *et al.*, 2004; Chiou *et al.*, 2006; Comporti *et al.*, 2008). Peroksidasi lipid dapat diukur dengan pengukuran kadar MDA dengan pemeriksaan *thiobarbituric acid-reacting substances* (TBARS), yang merupakan produk peroksidasi. Namun pemeriksaan MDA mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang rendah, dan

thiobarbituric acid (TBA) tidak spesifik untuk MDA (Montuschi *et al.*, 2004; Singh, 2006; Rahman *et al.*, 2012).

Isoprostan (IsoPs) adalah prostaglandin (PG)-like substance yang dibentuk *in vivo* secara nonenzimatik [independen dari enzim *cyclooxygenase* (COX)], terutama dari peroksidasi asam arakidonat (AA) yang dimediasi radikal bebas.

F₂-isoprostan adalah kelompok yang terdiri dari 64 zat yang mempunyai struktur isomer dengan PGF_{2α}, dengan isomer yang paling banyak diperiksa dan digunakan dalam penelitian adalah 8-IsoPs (Montuschi *et al.*, 2004; Matayatsuk *et al.*, 2007; Comporti *et al.*, 2008; Cayman, 2014). F₂-isoprostan adalah produk peroksidasi lipid dan dapat digunakan sebagai *marker* stres oksidatif (Matayatsuk *et al.*, 2007). Pengukuran F₂-IsoPs adalah cara paling reliabel untuk menggambarkan status stres oksidatif *in vivo*, dan sangat berguna dalam mempelajari peran stres oksidatif pada patogenesis penyakit-penyakit manusia. Pengukuran F₂-IsoPs mempunyai beberapa keunggulan dibandingkan *marker* stres oksidatif lainnya, yaitu stabil secara kimia karena kurang reaktif, merupakan produk spesifik peroksidasi, dibentuk *in vivo*, dan dapat diukur pada semua jaringan dan cairan biologis (Montuschi *et al.*, 2004; Comporti *et al.*, 2008).

Akumulasi besi dan stres oksidatif ini dapat terjadi pada hepar dan menimbulkan kerusakan pada hepar (Srichairatanakool dan Fucharoen, 2014; Hosen *et al.*, 2015). Kandungan besi hepar berkorelasi sangat baik dengan kandungan besi total tubuh (Orkin *et al.*, 2009).

Enzim *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT) dan *gamma-glutamyl transferase* (GGT) adalah enzim yang dapat digunakan sebagai *marker* kerusakan hepar. Enzim-enzim di dalam hepatosit ini berperan dalam fungsi metabolik, dan enzim-enzim ini dapat terlepas ke dalam sirkulasi jika terjadi kerusakan pada hepatosit, sehingga kadarnya dalam darah meningkat (Kaplan dan Pesce, 2010). Peningkatan sintesis GGT dan kadar GGT serum dapat diinduksi oleh deplesi *glutathione* (GSH) akibat stres oksidatif yang disebabkan *iron overload* (Lee *et al.*, 2004).

Beberapa analit yang juga digunakan untuk menilai gangguan hepar antara lain adalah *alkaline phosphatase* (ALP), albumin dan bilirubin (Kaplan dan Pesce, 2010; Pagana dan Pagana, 2014). Enzim ALP meningkat pada pertumbuhan tulang normal pada anak usia muda dan juga gangguan tulang yang dapat terjadi pada talasemia beta mayor (Perisano *et al.*, 2012; Pagana dan Pagana, 2014). Albumin adalah reaktan negatif, dan kadarnya dalam darah menurun pada kondisi inflamasi yang dapat terjadi pada talasemia beta (Walter *et al.*, 2008; Fischbach dan Dunning, 2009). Pada talasemia beta mayor juga terdapat perbedaan komposisi hemoglobin yang menyebabkan perbedaan hemolisis, maka kadar bilirubin dapat bervariasi. Oleh sebab-sebab di atas, maka ALP, albumin dan bilirubin tidak cocok digunakan sebagai *marker* hepar pada pasien anak-anak dengan talasemia beta mayor.

Pada penelitian ini akan dianalisis mengenai korelasi antara kadar F₂-IsoPs dengan *marker* hepar yaitu AST, ALT dan GGT serum pada pasien talasemia beta mayor.

B. Perumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar F₂-IsoPs dan kadar *marker* hepar pada pasien talasemia beta mayor.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum:

Mengetahui korelasi antara kadar F₂-IsoPs dan kadar *marker* hepar pada pasien talasemia beta mayor.

2. Tujuan khusus:

- a. Mengetahui korelasi antara kadar F₂-IsoPs dan kadar AST pada pasien talasemia beta mayor.
- b. Mengetahui korelasi antara kadar F₂-IsoPs dan kadar ALT pada pasien talasemia beta mayor.
- c. Mengetahui korelasi antara kadar F₂-IsoPs dan kadar GGT pada pasien talasemia beta mayor.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan: Dapat diketahui mengenai korelasi kadar F₂-IsoPs dan kadar *marker* hepar khususnya AST, ALT dan GGT serum pada pasien talasemia beta mayor. Hasil penelitian juga dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.
2. Manfaat praktis: pemeriksaan kadar AST, ALT dan GGT serum dapat digunakan untuk menggambarkan adanya kandungan besi pada hepar yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan gangguan pada hepar, dan juga dapat untuk memperkirakan kandungan besi tubuh pada pasien talasemia beta mayor, sehingga dapat membantu klinisi dalam memutuskan tindakan atau terapi.

E. Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian sebelumnya telah meneliti *marker* stres oksidatif dan *marker* hepar pada pasien talasemia, namun penelitian mengenai korelasi antara kadar F₂-IsoPs dan kadar *marker* hepar yaitu AST, ALT dan GGT serum pada pasien talasemia beta mayor belum pernah dilakukan.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Kasus	Hasil Penelitian
1.	Matayatsuk <i>et al.</i> , <i>Elevated F₂-isoprostanes in thalassemic patients</i> <i>Free Radic Biol Med.</i> 2007. 43:1649-1655.	17 pasien talasemia beta serta 9 kontrol sehat	Kadar F ₂ -IsoPs urin pada pasien talasemia lebih tinggi dibandingkan kontrol (p = 0,002). Kadar F ₂ -IsoPs plasma total pada pasien talasemia lebih tinggi dibandingkan kontrol (p = 0,0003).
2.	Awadallah <i>et al.</i> , <i>Ischemia modified albumin : an oxidative stress marker in β-thalassemia major</i> <i>Clin Chim Acta.</i> 2012. 413:907-910.	101 pasien talasemia beta mayor serta 65 kontrol sehat	Kadar AST, ALT dan MDA lebih tinggi pada pasien talasemia beta mayor dibandingkan kontrol (p = 0,000; p = 0,000 dan p = 0,000). Terdapat korelasi bermakna antara MDA dengan AST (r = 0,359; p = 0,000) dan ALT (r = 0,445; p = 0,000).

Tabel 1. Keaslian Penelitian (Lanjutan)

No.	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Kasus	Hasil Penelitian
3.	Sengsuk <i>et al.</i> <i>Association of iron overload with oxidative stress, hepatic damage and dyslipidemia in transfusion-dependent β-thalassemia/HbE patients</i> <i>Ind J Clin Biochem.</i> 2014. 29(3):298-305.	111 pasien talasemia beta mayor dan talasemia beta/HbE serta 60 kontrol sehat	Kadar AST, ALT dan MDA lebih tinggi pada pasien talasemia beta mayor dan pasien talasemia beta/HbE dibandingkan kontrol ($p < 0,001$; $p < 0,001$ dan $p < 0,001$). Terdapat korelasi bermakna antara MDA dengan AST ($r = 0,347$; $p < 0,001$) dan ALT ($r = 0,226$; $p = 0,017$).
4.	Simsek <i>et al.</i> , <i>Oxidant and antioxidant status in beta thalassemia major patients</i> <i>J Ankara Univ Faculty Med.</i> 2005. 58:34-38.	11 pasien talasemia beta mayor serta 10 kontrol sehat	Kadar MDA lebih tinggi pada pasien talasemia beta mayor dibandingkan kontrol ($p < 0,05$).
5.	Hosen <i>et al.</i> , <i>Association of AST, ALT, ALB and total protein with beta-thalassemia in Bangladeshi population</i> <i>IJAR.</i> 2015. 3(1):991-995.	35 pasien talasemia beta serta 30 kontrol sehat	Kadar AST dan ALT lebih tinggi pada pasien talasemia beta dibandingkan kontrol ($p < 0,001$ dan $p < 0,001$).

