

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Thalasemia

1. Definisi thalasemia

Thalasemia adalah kelompok penyakit yang ditandai dengan terganggunya produksi satu atau lebih rantai globin. Sehingga berdasarkan jenis hemoglobin yang mengalami kelainan produksi talasemia dibagi menjadi thalasemia dibedakan menjadi thalasemia alfa dan thalasemia beta berdasarkan rantai globin yang terganggu. Kelainan sintesis rantai globin dapat terjadi pada thalasemia gamma, delta, delta beta, atau epsilon gamma delta beta, meskipun jarang ditemukan. Akan tetapi secara klinis, penyakit ini tidak lagi dibedakan berdasarkan jenis kelainannya. Pengelompokan klinis yang paling relevan digunakan adalah talasemia beta dan alfa (Haq dkk., 2023).

Thalasemia merupakan penyakit hereditas yang diturunkan secara genetik, di mana seseorang dapat mengalaminya apabila salah satu orang tua berperan sebagai pembawa sifat. Penyakit ini terjadi akibat adanya mutasi genetik atau hilangnya fragmen gen penting yang berperan dalam pembentukan hemoglobin (Praramdana dkk., 2023). Thalasemia termasuk kelainan genetik yang ditandai oleh penurunan sintesis rantai globin alfa atau beta pada hemoglobin. Gangguan dalam pembentukan rantai globin tersebut menyebabkan produksi sel darah merah menjadi tidak optimal, sehingga sel darah merah yang dihasilkan mudah rusak dan tidak berfungsi secara normal (Paloma, 2023).

Thalasemia mengakibatkan terjadinya anemia yang umumnya mulai muncul sejak masa kanak-kanak dan bersifat kronis serta berlangsung sepanjang hidup. Kondisi ini diturunkan melalui pola autosomal resesif yang berarti seseorang dapat menderita penyakit ini apabila kedua orang tua merupakan pembawa sifat atau salah satu di antaranya menderita thalasemia, sehingga berpotensi menurunkan kelainan genetik tersebut kepada generasi berikutnya (Paloma, 2023).

2. Klasifikasi thalasemia

Secara klinis dan genetik, thalasemia diklasifikasikan menjadi: (Paloma, 2023)

a. Thalasemia alfa

Thalasemia alfa merupakan jenis thalasemia yang terjadi akibat berkurangnya atau tidak terbentuknya rantai globin alfa. Kondisi ini disebabkan oleh mutasi atau delesi pada gen pengkode rantai globin alfa yang terletak pada kromosom 16. Kelainan genetik tersebut mengakibatkan produksi rantai globin alfa pada hemoglobin menjadi menurun secara signifikan atau bahkan tidak terbentuk sama sekali.

b. Thalasemia beta

Thalasemia beta merupakan jenis thalasemia yang ditandai oleh penurunan atau tidak terbentuknya rantai globin beta. Kelainan ini disebabkan oleh adanya mutasi atau delesi pada gen pengkode globin beta yang berada pada kromosom 11. Perubahan genetik tersebut mengakibatkan terganggunya sintesis rantai globin beta pada hemoglobin, sehingga pembentukan hemoglobin normal menjadi tidak optimal. Berdasarkan derajat keparahan klinis, Thalasemia beta dibagi menjadi: (Praramdana dkk., 2023).

1) Thalasemia minor

Pada individu heterozigot yang masih memiliki satu gen globin beta normal, produksi rantai β globin umumnya masih mencukupi, sehingga sebagian besar penderita tidak menunjukkan gejala klinis yang jelas (asimtomatik). Pemeriksaan apusan darah tepi sering kali menunjukkan adanya anemia ringan dengan derajat yang bervariasi. Selain itu, biasanya ditemukan perubahan morfologi khas pada sel darah merah. Secara umum, jenis hemoglobin yang dominan adalah hemoglobin A (Hb A), disertai peningkatan proporsi hemoglobin A₂ ($\alpha_2\delta_2$) hingga sekitar 4–7% dari total hemoglobin, dibandingkan dengan nilai normal yang berkisar antara 2–3%. Identifikasi karakteristik Thalasemia beta sangat penting untuk keperluan konseling genetik. Di samping itu, kondisi ini perlu dibedakan dari anemia mikrositik hipokromik yang disebabkan oleh defisiensi zat besi.

2) Thalasemia intermedia

Kondisi ini ditandai oleh manifestasi klinis dan tingkat keparahan yang berada di antara thalasemia mayor dan minor. Secara genetik, penderita menunjukkan sifat yang heterogen. Umumnya, individu dengan kondisi ini berada dalam keadaan kesehatan yang relatif baik dan hanya memerlukan transfusi darah pada kondisi tertentu seperti saat terjadi infeksi atau peradangan.

3) Thalasemia mayor

Penyakit ini banyak ditemukan di wilayah Mediterania serta beberapa daerah di Afrika dan Asia Tenggara. Secara klinis, kondisi ini dapat menimbulkan dua sindrom utama, yaitu:

a) thalasemia beta mayor, yang ditandai dengan anemia berat dan umumnya mulai muncul pada usia 2 hingga 12 bulan pertama kehidupan.

b) thalasemia beta intermedia, yang ditandai dengan anemia sedang yang biasanya muncul setelah usia 1–2 tahun.

Anemia berat pada thalasemia beta mayor terjadi akibat rendahnya produksi hemoglobin A (Hb A; $\alpha_2\beta_2$). Ketidakmampuan tubuh dalam membentuk rantai β globin menyebabkan kelebihan rantai α globin pada tahap awal dan akhir eritroblas polikromatik. Rantai α yang berlebihan tersebut mengendap di dalam sel, mengganggu berbagai fungsi seluler, serta memicu terjadinya fagositosis dan destruksi eritroblas yang mengandung endapan tersebut oleh makrofag di sumsum tulang.

Perjalanan penyakit thalasemia beta mayor umumnya berat dan dapat berakibat fatal apabila tidak ditangani dengan transfusi darah, karena anemia berat dapat menyebabkan kematian pada usia dini. Terapi transfusi darah berperan dalam memperbaiki kondisi anemia serta menekan gejala akibat eritropoiesis berlebihan, seperti deformitas tulang. Namun demikian, penderita yang menjalani transfusi darah secara rutin berisiko mengalami penumpukan zat besi secara progresif, yang dapat menyebabkan gangguan jantung dan hemokromatosis sekunder. Kondisi tersebut merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penderita, sehingga pasien thalasemia beta mayor umumnya memerlukan transfusi darah sepanjang hidupnya (Hoffbrand & Moss, 2019).

3. Patofisiologi thalasemia mayor

Patogenesis thalasemia melibatkan ketidakseimbangan sintesis rantai globin, yang ditandai oleh akumulasi rantai globin yang tidak berpasangan, seperti kelebihan rantai alfa pada thalasemia beta. Akumulasi rantai globin bebas tersebut bersifat toksik terhadap sel prekursor eritroid dan dapat menyebabkan peningkatan

apoptosis akibat pengendapan rantai alfa-globin pada eritroblas. Kondisi ini mengakibatkan terjadinya eritropoiesis yang tidak efektif serta hemolisis, baik di sumsum tulang maupun di sirkulasi perifer.

Ketidakseimbangan sintesis rantai globin juga menyebabkan gangguan pematangan eritroid, kerusakan sel darah merah, serta terbentuknya populasi eritrosit yang heterogen dalam sirkulasi darah. Selain itu, kelebihan zat besi yang terjadi sebagai konsekuensi dari hemolisis dan transfusi berulang berperan sebagai faktor utama yang menyebabkan kerusakan jaringan dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas (Sadiq dkk., 2024). Pada thalasemia mayor, kegagalan produksi rantai beta globin menyebabkan kelebihan rantai alfa bebas yang bersifat toksik terhadap eritroblas. Kondisi ini mengakibatkan eritropoiesis tidak efektif, hemolisis intramedular, dan anemia berat kronik yang memerlukan terapi transfusi darah rutin (Taher dkk., 2021).

B. Transfusi *Packed Red Cell* (PRC)

1. Indikasi transfusi *packed red cell* pada thalasemia

Transfusi darah merupakan tindakan medis yang bertujuan memasukkan darah atau komponen darah dari pendonor ke dalam tubuh resipien. Ada berbagai jenis komponen darah yang digunakan untuk memenuhi kebutuhan pasien, termasuk eritrosit, protein plasma, *cryoprecipitated antihemophilic factor*, konsentrat trombosit, komponen leukosit, *leukocyte-reduced blood component*, komponen khusus, dan komponen yang telah mengurangi unsur patogen. Pada pasien thalasemia, komponen darah yang paling sesuai adalah sel darah merah, yang berperan dalam meningkatkan kadar hemoglobin sehingga proses

pengangkutan oksigen ke jaringan dapat berlangsung secara optimal (Laksana & Baehaki, 2024).

Secara klinis, komponen darah merah yang paling sering digunakan dalam transfusi pada pasien thalasemia adalah *Packed Red Cells* (PRC). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian transfusi PRC efektif dalam meningkatkan kadar *hemoglobin* (Hb) pada pasien thalasemia. Produk PRC diperoleh dari darah utuh (*whole blood*) melalui proses sentrifugasi sehingga menghasilkan konsentrat sel darah merah dengan nilai hematokrit sekitar 70%. Meskipun demikian, PRC masih mengandung sejumlah kecil leukosit, trombosit, dan plasma. Komponen darah ini memiliki masa simpan hingga 35 hari apabila disimpan pada suhu 2–6°C (Laksana & Baehaki, 2024). Transfusi PRC diberikan untuk mempertahankan kadar hemoglobin pretransfusi sekitar 9–10,5 g/dL guna menekan eritropoiesis tidak efektif, mencegah deformitas tulang, serta menunjang pertumbuhan dan perkembangan anak (Cappellini dkk., 2020).

2. Frekuensi transfusi *packed red cell*

Frekuensi transfusi pada pasien thalasemia mayor umumnya berkisar setiap 2–5 minggu dan sangat bergantung pada tingkat anemia, berat badan, dan respon klinis pasien (Porter & Garbowski, 2022). Frekuensi transfusi yang tinggi berhubungan langsung dengan peningkatan beban besi tubuh (Taher dkk., 2021). Indikator frekuensi transfusi PRC dalam penelitian ini meliputi:

- a. Jumlah kantong PRC per tahun
- b. Interval waktu antar transfusi
- c. Konsistensi transfusi rutin

C. Overload Besi (*Iron Overload*)

1. Mekanisme penumpukan besi

Iron overload atau penumpukan besi merupakan salah satu komplikasi utama pada thalasemia, terutama pada thalasemia beta mayor/*Transfusion Dependent Thalassemia* (TDT), tetapi juga dapat terjadi pada thalasemia intermedia tanpa transfusi rutin. Setiap unit *Packed Red Cells* mengandung sekitar 200–250 mg besi. Pada pasien transfusi kronik, besi yang tidak digunakan akan terdeposit dalam bentuk hemosiderin dan feritin di berbagai organ karena tidak adanya mekanisme ekskresi fisiologis (Porter dkk., 2018).

Pada pasien thalasemia yang menjalani transfusi darah berulang, setiap unit *Packed Red Cells* (PRC) mengandung sekitar 200–250 mg besi. Besi tersebut akan terakumulasi secara progresif di dalam tubuh, terutama di organ-organ vital seperti hati, jantung, dan kelenjar endokrin. Tanpa terapi kelasi besi, akumulasi ini dapat mencapai tingkat toksik dan menyebabkan kerusakan organ jangka panjang (Taher dkk., 2023).

Mekanisme patofisiologis thalasemia itu sendiri juga berperan penting dalam terjadinya *overload* besi. Ketidakseimbangan sintesis rantai globin menyebabkan eritropoiesis yang tidak efektif, yang kemudian merangsang peningkatan produksi hormon eritroid seperti *erythroferrone*. Hormon ini menekan produksi hepcidin, yaitu hormon utama yang berfungsi mengatur homeostasis besi dalam tubuh. Penurunan kadar hepcidin menyebabkan peningkatan penyerapan besi dari usus serta peningkatan pelepasan besi dari makrofag ke dalam sirkulasi darah (Basu dkk., 2023).

Akibat dari kelebihan besi yang beredar, kapasitas pengikatan transferrin dapat terlampaui sehingga terbentuk besi bebas yang tidak terikat transferrin / *Non-Transferrin Bound Iron* (NTBI). *Non-Transferrin Bound Iron* bersifat sangat reaktif dan dapat memicu pembentukan radikal bebas melalui reaksi oksidatif, yang selanjutnya menyebabkan kerusakan sel, jaringan, dan organ. Penumpukan besi kronik ini berkontribusi besar terhadap terjadinya komplikasi serius seperti kardiomiopati, gangguan fungsi hati, serta kelainan endokrin, yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien thalasemia (Rohimi dkk., 2024).

2. Dampak klinis *overload* zat besi

Secara klinis gambaran gejala dan tanda pada *overload* besi sangat dipengaruhi oleh derajat keparahan penyakit serta organ yang paling terdampak. Penegakan diagnosis pada fase awal sering kali menantang karena umumnya baru dapat dipastikan setelah keterlibatan lebih dari satu sistem organ. Manifestasi awal yang paling sering dijumpai berupa kelemahan dan kelelahan umum. Seiring dengan meningkatnya akumulasi besi di dalam jaringan tubuh, muncul gejala lanjut seperti hiperpigmentasi kulit, artropati, gangguan fungsi hati, kardiomiopati, hipogonadisme, diabetes melitus, serta berbagai disfungsi endokrin lainnya (Santos dkk., 2022).

Penumpukan besi di *hepar* berperan dalam memicu proses inflamasi kronis yang dapat berkembang menjadi penyakit hati progresif, termasuk fibrosis, sirosis, hingga peningkatan risiko terjadinya karsinoma hepatoseluler. Di pankreas, kelebihan besi menimbulkan proses inflamasi yang mengganggu sekresi serta sensitivitas insulin, sehingga berkontribusi terhadap terjadinya gangguan regulasi

glukosa darah. Deposisi besi pada sistem endokrin dapat menyebabkan hipogonadisme akibat gangguan kelenjar hipofisis, osteoporosis, serta disfungsi kelenjar tiroid, adrenal, dan paratiroid. Keterlibatan sistem kardiovaskular juga merupakan konsekuensi penting dari akumulasi besi, terutama pada miokardium dan sistem konduksi jantung. Kondisi ini dapat memunculkan manifestasi berupa kardiomiopati restriktif maupun dilatasi, gangguan irama jantung, hingga gagal jantung, yang diketahui sebagai penyebab utama mortalitas pada pasien dengan penyakit ini (Santos dkk., 2022).

Secara keseluruhan, kondisi *iron overload* menyebabkan kerusakan jaringan yang bersifat progresif pada berbagai organ vital, terutama hepar, jantung, dan sistem endokrin. Dampak utama meliputi fibrosis dan sirosis hati, kardiomiopati, serta gangguan endokrin seperti diabetes melitus dan hipogonadisme. Hepar menjadi organ pertama yang mengalami deposisi besi karena perannya yang sentral dalam metabolisme dan penyimpanan besi, sehingga menjadikannya sangat rentan terhadap kerusakan akibat kelebihan besi (Brissot dkk., 2019).

D. Feritin Serum

1. Definisi feritin serum

Feritin merupakan protein intraseluler utama penyimpan besi yang berfungsi menjaga keseimbangan homeostasis besi dalam tubuh. Kadar feritin serum secara klinis digunakan sebagai indikator tidak langsung dari total cadangan besi tubuh (total body iron), khususnya pada kondisi iron overload akibat transfusi berulang (Kell dan Pretorius, 2018; Cappellini dkk., 2021). Feritin memiliki fungsi sebagai penyimpanan zat besi terutama pada hati, limpa, dan sumsum tulang.

Kehilangan besi normal yaitu 1-2 mg/hari namun dapat meningkat jika terjadi perdarahan (Novela dkk., 2022).

Feritin dengan kadar tinggi mencerminkan adanya gangguan dalam metabolisme dan penyimpanan zat besi, seperti yang ditemukan pada kondisi hemokromatosis atau kelebihan zat besi di dalam tubuh. Sedangkan kadar feritin yang rendah menunjukkan defisiensi zat besi (Suparyanto dkk., 2023). Penurunan kadar feritin menjadi penanda defisiensi zat besi dan gangguan inflamasi usus. Peningkatan kadar feritin menjadi penanda karsinoma metastatik, leukemia, limfoma, penyakit hati (sirosis, hepatitis, kanker hati), zat besi berlebih (hemokromatosis), dan sebagainya (Novela dkk., 2022).

2. Nilai rujukan feritin

Kadar feritin serum merupakan indikator spesifik yang umum digunakan untuk menilai status dan ketersediaan zat besi dalam tubuh, karena protein ini berperan sebagai pengikat cadangan besi. Feritin dapat ditemukan dalam plasma maupun serum, dan berada dalam keadaan keseimbangan dengan hampir seluruh jaringan yang memproduksinya. Pemeriksaan feritin serum sering dimanfaatkan sebagai parameter penting dalam evaluasi gangguan metabolisme besi, baik defisiensi maupun kelebihan besi (Novela dkk., 2022).

Nilai rujukan feritin normal pada anak umumnya <300 ng/mL, namun pada pasien thalasemia transfusi-dependen, kadar ≥ 1000 ng/mL digunakan secara luas digunakan sebagai batas klinis yang menunjukkan terjadinya *iron overload* yang bermakna. Kondisi ini berkaitan dengan peningkatan risiko deposisi besi pada organ vital, sehingga memerlukan pemantauan dan tata laksana yang lebih intensif untuk mencegah komplikasi jangka panjang (Porter & Garbowski, 2022). Supriadi

dkk. (2025) dalam penelitian mereka melaporkan bahwa pada pasien thalasemia mayor, kadar feritin serum dikategorikan berdasarkan ambang ≤ 1000 ng/mL sebagai tidak berisiko, dan > 1000 ng/mL sebagai risiko iron overload, serta menunjukkan hubungan yang signifikan antara kepatuhan tranfusi darah dengan peningkatan kadar feritin serum.

3. Peran feritin sebagai indikator kelebihan besi

Feritin merupakan protein uniseluler yang mengikat dan mengeluarkan zat besi (Fe) secara terkontrol. Protein ini banyak ditemukan pada hati, limfa, sumsum tulang belakang, otot rangka, dan hanya ditemukan dalam jumlah kecil di dalam sirkulasi darah. Kadar feritin dalam serum mencerminkan jumlah cadangan besi di dalam tubuh, sehingga sering digunakan sebagai indikator status besi secara klinis.

Secara struktural, feritin tersusun atas 22 sub unit apoferitin yang membentuk cangkang protein, dengan bagian inti yang mengandung kompleks fosfat dan besi. Setiap molekul feritin mampu menyimpan sekitar 4.000–5.000 atom besi di dalam intinya. Feritin bersifat larut dalam air, dan sebagian kecil dapat larut dalam plasma. Peningkatan jumlah feritin intraseluler akan diikuti oleh peningkatan kadar feritin yang terdeteksi dalam plasma atau serum (Suparyanto dkk., 2023).

Feritin serum memiliki beberapa keunggulan sebagai parameter laboratorium dalam penilaian status besi, diantaranya:

- 1) Mudah diukur dan relatif murah
- 2) Berkorelasi dengan jumlah transfusi
- 3) Digunakan sebagai dasar evaluasi terapi kelasi besi

Namun, feritin dapat dipengaruhi oleh inflamasi sehingga interpretasinya perlu dikaitkan dengan kondisi klinis pasien (Brissot dkk., 2019).

4. Indikator feritin serum

Indikator feritin serum yaitu kadar feritin yang dinyatakan dalam satuan nanogram per mililiter (ng/mL). Kadar feritin serum merupakan indikator spesifik yang sering digunakan untuk menunjukkan ketersediaan dan cadangan zat besi dalam jaringan. Feritin dapat ditemukan dalam plasma maupun serum dan konsentrasinya berada dalam keadaan keseimbangan dengan hampir seluruh jaringan penghasil feritin. Nilai tersebut digunakan untuk menggambarkan jumlah cadangan besi di dalam tubuh (Novela dkk., 2022).

Kadar feritin serum diklasifikasikan ke dalam kategori normal atau meningkat berdasarkan nilai rujukan yang berlaku. Kadar feritin yang berada di atas nilai rujukan menunjukkan adanya kelebihan zat besi (*iron overload*) yang mencerminkan akumulasi besi berlebih di dalam jaringan tubuh dan berpotensi menimbulkan komplikasi klinis. Pada pasien Thalasemia beta mayor, kondisi *iron overload* terutama disebabkan oleh pemberian transfusi darah yang dilakukan secara berulang serta keterbatasan mekanisme fisiologis tubuh dalam mengekskresikan kelebihan zat besi. Selain akibat transfusi berulang, kelebihan zat besi juga dapat terjadi sebagai konsekuensi dari eritropoiesis yang tidak efektif dan peningkatan absorpsi zat besi melalui saluran pencernaan yang semakin memperberat akumulasi besi di dalam tubuh (Humaida dkk., 2022).

Pemeriksaan kadar feritin serum dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi klinis tertentu, seperti penyakit hati akut, sirosis, leukemia akut, infeksi, serta gagal ginjal kronis. Kondisi-kondisi tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar feritin serum yang tidak mencerminkan status cadangan besi yang sebenarnya, sehingga berpotensi menimbulkan hasil peningkatan feritin palsu. Kadar feritin

serum juga cenderung meningkat seiring bertambahnya usia dan juga dapat meningkat pada kondisi dengan komponen inflamasi. Oleh karena itu, interpretasi kadar feritin serum harus selalu dikaitkan dengan penyebab serta kondisi klinis pasien, mengingat feritin merupakan protein fase akut (Novela dkk., 2022).

5. Metode pemeriksaan feritin

Penentuan kadar feritin serum dalam darah dapat dilakukan melalui berbagai metode pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan feritin dilakukan dengan pendekatan immunoassay yang memanfaatkan reaksi antigen–antibodi spesifik. Beberapa metode yang umum digunakan saat ini antara lain ELISA, ECLIA, dan imunoturbidimetri (Ayan & Soylemez, 2020). Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengukur konsentrasi feritin serum sekaligus mengevaluasi cadangan besi dalam tubuh. Hal ini karena kadar feritin yang terdeteksi di dalam sirkulasi darah mencerminkan jumlah cadangan besi tubuh, sehingga dapat digunakan sebagai indikator status besi seseorang (Fasrini et al., 2021).

a. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) merupakan metode pemeriksaan imunologi yang memiliki sensitivitas tinggi dan banyak digunakan dalam penelitian ilmiah untuk menentukan kadar feritin, yaitu protein penyimpan zat besi, di dalam serum atau plasma. Metode ini mampu mendeteksi feritin dengan tingkat spesifisitas yang baik, sehingga sering dimanfaatkan dalam kajian mengenai anemia defisiensi besi maupun kondisi inflamasi. ELISA dikenal memiliki tingkat akurasi yang tinggi dan kerap dijadikan salah satu standar dalam pemeriksaan laboratorium untuk menilai cadangan besi tubuh (Ayan & Soylemez, 2020). Feritin yang terdeteksi dengan ELISA membantu mendiagnosis kondisi seperti anemia

defisiensi besi (ferritin rendah) atau peradangan/kelebihan besi (ferritin tinggi). Nilai normal ferritin yang diukur dengan metode ini adalah 20-250 µg/L (ng/mL) untuk pria, dan 10-120 µg/L (ng/mL) untuk wanita (Dahman et al., 2022).

b. Imunoturbidimetri

Imunoturbidimetri merupakan salah satu metode pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menentukan kadar ferritin, yaitu protein penyimpan zat besi, dalam serum atau plasma. Metode ini dikenal cepat dan memiliki ketelitian yang baik sehingga dapat dimanfaatkan dalam penegakan diagnosis anemia defisiensi besi, kondisi kelebihan besi, maupun keadaan inflamasi. Prinsip pemeriksaannya didasarkan pada pengukuran tingkat kekeruhan (turbiditas) yang terbentuk akibat reaksi aglutinasi antara partikel lateks yang dilapisi antibodi anti-ferritin dengan ferritin yang terdapat dalam sampel (Ayan & Soylemez, 2020). Besarnya kekeruhan yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi ferritin dalam sampel yang diperiksa. Nilai rujukan kadar ferritin serum pada orang dewasa berbeda berdasarkan jenis kelamin. Pada laki-laki, kadar ferritin normal berkisar antara 12–300 ng/mL (12–300 µg/L dalam satuan Sistem Internasional/SI). Sementara itu, pada wanita, nilai rujukan ferritin serum berada pada rentang 10–150 ng/mL (10–150 µg/L SI).

c. *Electro Chemi Luminescence Immuno Assay* (ECLIA)

Electro Chemi Luminescence Immuno Assay (ECLIA) merupakan salah satu metode pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menentukan kadar ferritin serum. ECLIA dikenal memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sangat tinggi, sehingga sering dijadikan metode rujukan dalam berbagai penelitian ilmiah untuk mendeteksi kondisi defisiensi besi (anemia) maupun kelebihan besi, seperti hemokromatosis. Prinsip pemeriksaan ferritin dengan metode ECLIA umumnya

menggunakan teknik *sandwich immunoassay*. Sampel serum atau plasma direaksikan dengan antibodi monoklonal spesifik terhadap feritin yang telah diberi label kompleks rutenium. Selanjutnya, reaksi tersebut akan menghasilkan emisi cahaya (*chemiluminescence*) yang dipicu oleh rangsangan listrik pada elektroda. Intensitas cahaya yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi feritin dalam sampel yang diperiksa. Umumnya, rentang normal feritin yang diukur dengan metode ini adalah 30–400 µg/L (ng/mL) untuk pria, dan 13–150 µg/L (ng/mL) untuk wanita (Rahmawati et al., 2021).

d. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

Metode *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)* merupakan teknik imunokimia otomatis yang digunakan untuk mengukur feritin serum secara kuantitatif melalui reaksi antigen antibodi. Feritin dalam sampel serum akan berikatan dengan antibodi spesifik yang terlapis pada microparticle sehingga membentuk kompleks imun yang dapat dideteksi secara optik. Metode ini banyak digunakan pada pemeriksaan laboratorium klinik karena memiliki sensitivitas tinggi, waktu analisis yang relatif cepat, serta mampu memberikan hasil yang konsisten dalam evaluasi status simpanan besi pada berbagai kondisi klinis.

Secara prinsip, pemeriksaan CMIA berlangsung melalui imunometri dua tahap. Sampel dicampur dengan microparticle berlapis antibodi, kemudian ditambahkan konjugat berlabel kemiluminesensi yang menghasilkan sinyal cahaya setelah reaksi kimia berlangsung. Intensitas cahaya yang dihasilkan diukur sebagai Relative Light Units dan berbanding lurus dengan konsentrasi feritin dalam serum. Teknologi ini banyak diaplikasikan pada analyzer imunologi modern karena presisi analitik yang baik dan tingkat otomatisasi yang tinggi (Wang et al., 2020).

E. Enzim Transaminase

1. Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) merupakan enzim yang terutama terdapat pada jaringan otot jantung dan hati, serta ditemukan dalam kadar sedang pada otot rangka, ginjal, dan pankreas. Dalam kondisi fisiologis normal, enzim ini hanya dijumpai dalam konsentrasi rendah di dalam darah (Humaida dkk., 2022). Apabila terjadi kerusakan atau cedera seluler, SGOT akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dalam jumlah yang lebih besar sehingga menyebabkan peningkatan kadar enzim tersebut. Peningkatan SGOT dapat mencerminkan adanya kerusakan sel hati maupun jaringan non-hepatik, sehingga interpretasinya perlu mempertimbangkan sumber jaringan yang mengalami kerusakan (Giannini dkk., 2020).

Secara biokimia, SGOT berperan dalam reaksi transaminasi dengan mengkatalisis perubahan aspartat dan α -ketoglutarat menjadi oksaloasetat dan glutamat. Pada sel hati, SGOT berada sekitar 30% di sitoplasma dan sekitar 70% lainnya terdapat di dalam mitokondria. Tingginya kadar SGOT berhubungan langsung dengan derajat kerusakan sel, di mana peningkatan kadar enzim ini umumnya mulai terdeteksi dalam waktu sekitar 12 jam setelah terjadinya kerusakan jaringan dan dapat bertahan di dalam darah hingga lima hari. SGOT juga dikenal sebagai enzim katalitik yang banyak ditemukan pada jantung, hati, dan jaringan otot, serta memiliki dua bentuk isoenzim, yaitu AST sitoplasmik (c-AST) dan AST mitokondrial (m-AST). Peningkatan kadar SGOT sering ditemukan pada kondisi infark miokard akut sebagai akibat kerusakan jaringan jantung (Sella dkk., 2025).

Hasil pemeriksaan kadar SGOT juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor lain. Aktivitas fisik berlebihan atau kelelahan akibat olahraga dapat meningkatkan kadar SGOT karena kerusakan membran sel yang menyebabkan enzim keluar dari sitoplasma ke dalam darah. Konsumsi obat-obatan tertentu, seperti halotan yang digunakan sebagai anestesi dan isoniazid sebagai terapi tuberkulosis, juga diketahui dapat meningkatkan kadar SGOT. Selain itu, faktor preanalitik seperti hemolisis sampel darah dapat menyebabkan peningkatan kadar SGOT palsu akibat pelepasan enzim dari eritrosit yang rusak, sehingga hasil pemeriksaan menunjukkan nilai yang lebih tinggi dari kondisi sebenarnya (Sella dkk., 2025).

2. Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) merupakan enzim yang lebih spesifik mencerminkan kerusakan hepatoseluler karena sebagian besar enzim ini terdapat di dalam sel hati. Oleh karena itu, peningkatan kadar SGPT dalam serum sering digunakan sebagai indikator awal adanya gangguan fungsi hati (Kwo dkk., 2017). Dibandingkan dengan SGOT, spesifisitas dari SGPT lebih tinggi terhadap kerusakan jaringan hati sehingga lebih sensitif dalam mendeteksi kelainan hepatic.

Secara fisiologis, SGPT berperan dalam reaksi transaminasi dengan mengkatalisis pemindahan gugus amino dari alanin ke α -ketoglutarat, menghasilkan piruvat dan glutamat. Enzim ini terutama terdapat di sitoplasma sel hati, sementara dalam jumlah yang lebih kecil juga ditemukan pada jaringan lain seperti ginjal, otot jantung, otot rangka, pankreas, limpa, dan paru-paru. Dominasi SGPT di dalam sel hati menyebabkan peningkatan kadar enzim ini dalam serum

umumnya berkaitan erat dengan adanya kerusakan atau gangguan fungsi hepatoseluler.

Peningkatan kadar SGPT dalam serum paling sering disebabkan oleh berbagai kelainan hati, antara lain hepatitis virus maupun toksik, sirosis hati, karsinoma hepatoseluler, serta ikterus obstruktif. Tingginya kadar SGPT mencerminkan tingkat kerusakan sel hati, di mana semakin berat kerusakan yang terjadi, semakin tinggi pula pelepasan enzim ini ke dalam sirkulasi darah (Sella dkk., 2025).

3. Mekanisme peningkatan enzim transaminase pada thalasemia

Pada penderita thalasemia β mayor, kerusakan organ terutama hati terjadi akibat kelebihan zat besi yang diakibatkan oleh transfusi darah berulang sepanjang hidup dan peningkatan absorpsi besi di usus. Besi bebas yang tidak terikat/*Non-Transferrin Bound Iron* (NTBI) akan masuk ke dalam hepatosit dan memicu pembentukan radikal bebas melalui reaksi Fenton, sehingga menimbulkan stres oksidatif. Kondisi ini menjadi awal terjadinya cedera sel hati akibat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan mekanisme antioksidan tubuh (Joniarti dkk., 2022).

Stres oksidatif yang berkelanjutan menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel dan organel hepatosit, seperti mitokondria dan lisosom, yang berakibat pada kerusakan integritas struktur sel. Rusaknya membran sel hepatosit memungkinkan enzim intraseluler, terutama SGOT dan SGPT keluar dan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah (Brissot dkk., 2019). Oleh karena itu, pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT serta status normal atau meningkat banyak

digunakan sebagai indikator laboratorium untuk menilai kerusakan sel hati, meskipun tidak bersifat spesifik terhadap penyebab tertentu (Ruslim dkk., 2025).

Penimbunan zat besi pada penderita thalasemia β mayor terutama disebabkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif, keterbatasan fisiologis tubuh dalam mengekskresikan besi, serta transfusi darah berulang, di mana satu unit sel darah merah mengandung sekitar 250 mg besi sementara tubuh hanya mampu membuang sekitar 1 mg besi per hari. Besi yang berlebih akan disimpan terutama dalam bentuk feritin di organ hati, sehingga kadar feritin serum dapat digunakan untuk menilai status kelebihan besi dalam tubuh. Kadar feritin di atas 1000 ng/mL diketahui meningkatkan risiko terjadinya kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan SGOT dan SGPT. Peningkatan enzim hati juga dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti kelelahan, kurangnya waktu istirahat, aktivitas fisik berlebihan, serta konsumsi obat-obatan tertentu (Agustina dkk., 2020).

4. Metode pemeriksaan SGOT dan SGPT

Pemeriksaan SGOT (AST) dan SGPT (ALT) umumnya menggunakan metode enzimatik kinetik berdasarkan rekomendasi International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) yang telah dioptimalkan untuk meningkatkan kinerja dan stabilitas reaksi. Prinsip pemeriksaan ini didasarkan pada kemampuan enzim dalam sampel serum untuk mengkatalisis reaksi transfer gugus amino. Pada pemeriksaan SGOT, enzim mengkatalisis reaksi antara L-aspartat dan 2-oksooglutarat yang menghasilkan oksaloasetat dan L-glutamat. Oksaloasetat yang terbentuk selanjutnya bereaksi dengan NADH dengan bantuan enzim malat dehidrogenase (MDH), sehingga NADH teroksidasi menjadi NAD^+ . Penurunan konsentrasi NADH diukur secara spektrofotometri dan besarnya perubahan tersebut

sebanding dengan aktivitas enzim dalam sampel. Nilai normal SGPT adalah 0-35 IU/L dan SGOT adalah 0-31 IU/L (Napitupulu, 2018).

Pemeriksaan aktivitas enzim Aspartate Aminotransferase (AST) / SGOT dalam penelitian ini dilakukan dengan metode enzimatik kinetik sesuai rekomendasi *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC). Dalam prosedur ini, AST mengkatalisis transfer gugus amino dari L-aspartat ke 2-oxoglutarat membentuk oxaloasetat dan L-glutamat dalam keberadaan pyridoxal-5'-phosphate (P-5-P) sebagai kofaktor esensial, sehingga memastikan reaksi berjalan optimal terutama pada sampel dengan kadar vitamin B6 rendah. Selanjutnya, oksaloasetat yang terbentuk direduksi menjadi L-malat oleh enzim malate dehydrogenase (MDH) disertai oksidasi NADH menjadi NAD⁺. Reaksi ini dimonitor secara fotometrik pada panjang gelombang 340 nm, di mana penurunan absorbansi sebanding dengan aktivitas AST dalam sampel karena konsumsi NADH selama reaksi berlangsung. Pendekatan ini juga diterapkan pada pengukuran ALT/SGPT dengan enzim penunjang yang berbeda, namun prinsip dasar perubahan absorbansi NADH tetap sama. Studi terkini menunjukkan bahwa penambahan P-5-P pada reagen AST dan ALT sesuai rekomendasi IFCC meningkatkan akurasi hasil pengukuran dan membantu menstandarkan hasil antar laboratorium (Talli dkk., 2022; Evans dkk., 2024).

F. Hubungan Antar Variabel Penelitian

Frekuensi transfusi PRC berhubungan langsung dengan peningkatan cadangan besi tubuh, yang tercermin dari kadar feritin serum. Setiap transfusi PRC menyumbang sejumlah besar besi ke dalam tubuh, sementara mekanisme ekskresi besi berlangsung sangat terbatas. Semakin sering transfusi dilakukan, semakin

besar pula akumulasi besi yang terjadi, sehingga kadar feritin serum cenderung meningkat dan mencerminkan risiko terjadinya *iron overload* pada pasien (Porter dan Garbowski, 2022).

Peningkatan kadar feritin serum sebagai indikator *iron overload* berkontribusi dalam terjadinya deposisi besi di hepar sehingga memicu stres oksidatif dan kerusakan hepatoseluler. Kondisi ini ditandai dengan meningkatnya kadar enzim transaminase yaitu SGOT dan SGPT dalam sirkulasi darah sebagai respons terhadap cedera sel hati (Giannini dkk., 2020). Pada penyandang talasemia β mayor, kerusakan sel hepatosit terutama disebabkan oleh penumpukan zat besi akibat transfusi darah berulang yang harus dilakukan seumur hidup untuk menunjang kelangsungan hidup. Sistem eritropoiesis yang tidak efektif serta keterbatasan fisiologis tubuh dalam mengekskresikan besi turut mempercepat akumulasi besi di berbagai organ, terutama hepar. Setiap unit sel darah merah yang ditransfusikan mengandung sekitar 250 mg besi, sementara kemampuan tubuh untuk mengeluarkan besi hanya sekitar 1 mg per hari, sehingga besi berlebih akan tertimbun dan disimpan di hati. Akumulasi besi inilah yang menjadi pemicu utama terjadinya cedera sel hati dan peningkatan kadar SGOT serta SGPT pada pasien talasemia β mayor (Joniarti dkk., 2022).

Dengan demikian, frekuensi transfusi PRC berperan sebagai variabel independen, sedangkan kadar feritin serum serta enzim transaminase berperan sebagai variabel dependen yang saling berkaitan dalam satu mekanisme patofisiologis *iron overload* pada pasien talasemia anak.