

**HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN KADAR
25-HIDROSIKOLEKALSIFEROL (25(OH)D)
PENDERITA THALASSEMIA ANAK**

Oleh:

TUBAGUS FERDI FADILAH

NPM 130820060007

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Magister Kesehatan
pada Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar
Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
konsentrasi Ilmu Kesehatan Anak



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DAN PROGRAM PASCASARJANA *COMBINED DEGREE*
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2011**

**HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN KADAR
25-HIDROSIKOLEKALSIFEROL {25(OH)D}
PENDERITA THALASSEMIA ANAK**

Oleh:

TUBAGUS FERDI FADILAH

NPM 130820060007

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Magister Kesehatan
pada Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar
Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
konsentrasi Ilmu Kesehatan Anak**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DAN PROGRAM PASCASARJANA *COMBINED DEGREE*
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG**

2011

**HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN KADAR
25-HIDROSIKOLEKALSIFEROL (25(OH)D)
PENDERITA THALASSEMIA ANAK**

Oleh:

TUBAGUS FERDI FADILAH
NPM 130820060007

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Magister Kesehatan
pada Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar
Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
konsentrasi Ilmu Kesehatan Anak

Telah disetujui oleh pembimbing pada tanggal
seperti tertera di bawah ini

Bandung, Mei 2011



Dr. Sri Endah Rahayuningsih, dr., SpA(K)
KETUA TIM PEMBIMBING



dr. Dja'nika Setiabudi, SpA(K), MCTM
ANGGOTA TIM PEMBIMBING



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS PADJADJARAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PASCASARJANA

Jl. Eijkman No. 38 Bandung Telp/Fax. (022) 2032170/2037823 E-mail: Pascasarjana@fk.unpad.ac.id

TANGGAL SIDANG TESIS : 7 April 2011
NAMA : Tubagus Ferdi Fadilah
NPM : 130820060007
BKU : Ilmu Kesehatan Anak
Judul :
HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN KADAR 25-
HIDROKSIKOLEKALSIFEROL {25(OH)D}
PENDERITA THALASSEMIA ANAK

TELAH DIREVISI, DISETUJUI OLEH TIM PEMBIMBING DAN
DIPERKENANKAN UNTUK DIPERBANYAK/DICETAK

No	Nama	Tanda Tangan
1.	Prof. Dr. Ponpon S Idjradinata, dr., SpA(K)	
2.	Prof. Dr. Ieva B Akbar, dr., AIF	
3.	Dr. Dida A. Gurnida, dr., SpA(K), M.Kes	
4.	Dr. Lelani Reniati, dr., SpA(K), M.Kes	
5.	Dr. Sri Endah Rahayuningsih, dr., SpA(K)	
6.	Djatnika Setiabudi, dr., SpA(K), MCTM	

Bandung, Mei 2011
Mengetahui

Dr. Sri Endah Rahayuningsih, dr., SpA(K)
Ketua Komisi Pembimbing

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, tesis ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan atau doktor), baik di Universitas Padjadjaran maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah atau di publikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Bandung, Mei 2011

Yang membuat pernyataan,



Tubagus Ferdi Fadilah, dr.
NPM 130820060007

ABSTRAK

Penderita Thalassemia secara progresif akan mengalami keadaan kelebihan besi, dan menyebabkan berkurangnya hidroksilasi vitamin D dalam hati akibat deposisi besi di parenkim hati. Untuk menentukan apakah kadar feritin serum yang tinggi memberikan kontribusi terhadap kekurangan vitamin D, kami meneliti kadar serum 25(OH)D pada 64 anak yang menderita Thalassemia.

Penelitian potong-lintang dilakukan pada bulan Desember 2010 - Januari 2011 di Poliklinik Thalassemia Anak RSHS. Data diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, dan catatan medis. Untuk menemukan perbedaan antara variabel digunakan uji *Chi-square*, uji Eksak Fisher, uji T tidak berpasangan, dan uji korelasi Pearson/Spearman. Untuk menguji distribusi data kami menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov.

Dari 64 subjek, didapatkan kadar feritin rerata (SB) 3525,073 ng/mL (2356,784), serta kadar vitamin D 25(OH)D rerata (SB) 37,045 nmol/L (10,067). Lima puluh lima pasien (85,9%) memiliki kadar serum 25(OH)D kurang dari 50 nmol/l dan dianggap kekurangan vitamin D, dengan 22 (34,4%) pasien memiliki kadar 25(OH)D antara 37 - 50 nmol/l atau hipovitaminosis D ringan, sedangkan 30 (46,9%) memiliki kadar 25(OH)D antara 20-37 nmol/l atau hipovitaminosis D sedang, dan 3 (4,7%) memiliki kadar 25(OH)D di bawah 20 nmol/l atau hipovitaminosis D berat. Pasien Thalassemia dengan hipovitaminosis lebih tua rerata (SB) 8,2 (3,064) tahun; $p < 0,05$). Pada pasien ini kadar 25(OH)D vitamin berkorelasi negatif dengan kadar feritin serum ($\rho = -0,368$; $p < 0,05$).

Kesimpulan, hipovitaminosis D terjadi pada penderita Thalassemia anak dengan peningkatan kadar feritin. Perawatan medis dini dan efektif harus diambil secara klinis untuk mencegah komplikasi lebih lanjut yang disebabkan oleh rendahnya kadar 25(OH)D.

Kata kunci: Thalassemia, Feritin, Vitamin D, 25(OH)D

ABSTRACT

Thalassemia patients progressively develop iron overload, and it is possible that a deficiency in liver hydroxylation of vitamin D due to iron deposition in the liver parenchyma. To determine if high ferritin serum level contributes to the deficiency of vitamin D, we studied serum 25-OH-vitamin D levels in 64 children with thalassemia.

Cross sectional study conducted in December 2010 - January 2011 in Pediatric Thalassemia RSHS. The data obtained through anamnesis, physical examination, support examination, and medical records. To find the difference between variables we used Chi-square test, Exact Fisher test, non-paired T test, and Pearson/Spearman correlation test. To find out the distribution of data we used Kolmogorov-Smirnov distribution test.

From 64 subjek, mean ferritin serum level measured (SD) 3525,073 ng/mL (2356,7837), and mean 25(OH) serum level (SD) 37,045 nmol/dL (10,0665). Fifty five patients (85.9%) had serum 25-OH-vitamin D less than 50 nmol/l and were considered presenting an absolute deficiency of vitamin D, with 22 (34.4%) patients had level of 25(OH)D between 37-50 nmol/l or mild hipovitaminosis D, while 30 (46.9%) had level of 25(OH)D between 20-37 nmol/l or moderate hipovitaminosis D, and 3 (4.7%) had level of 25(OH)D below 20 nmol/l or severe hipovitaminosis D. Those with hipovitaminosis patient was older mean (SD) 8.2 (3.064) years; $p < 0.05$), and 28 patients (50.9%) consumed dairy milk less than one time per week ($p < 0.05$). In the patients, the 25-OH-vitamin D levels correlated negatively with serum ferritin ($\rho = -0.368$; $p < 0.05$).

Conclusion, hipovitaminosis D frequently occurred in pediatric thalassemic patients with hemosiderosis. An early and effective medical treatment should be taken in consideration by the clinician in order to prevent further complications affected by low serum 25(OH) D in these patients.

Keywords: *Thalassemia, Ferritin, Vitamin D, 25(OH)D*

KATA PENGANTAR

Bismillaahirrahmaanirrahiim,

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu wata'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya dalam penyelesaian tesis ini. Penulisan tesis yang berjudul **“HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN KADAR 25-HIDROSIKOLEKALSIFEROL {25(OH)D} PENDERITA THALASSEMIA ANAK”** ini disusun untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh Brevet Dokter Spesialis Anak Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 dan gelar Magister Kesehatan Program Pendidikan Magister Program Studi Kedokteran Dasar Bidang Kajian Utama Ilmu Kesehatan Anak.

Rasa hormat dan terima kasih tak terhingga peneliti ucapkan kepada yang tercinta ayahanda (almarhum) Tubagus Komarudin dan ibunda Sumiati yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik peneliti sejak kecil hingga memasuki perguruan tinggi serta tidak pernah putus memberikan semangat dan do'a selama pendidikan. Kepada yang tercinta ayah mertua Bpk. Sukirmadi dan ibu mertua Ibu Sri Suharti atas dukungan dan do'anya selalu.

Kepada istri tercinta Sri Mulyani, dr., serta anak-anakku tersayang Ratu Nafisa Salma Wulandari dan Tubagus Fauzan Wahyu Fadilah yang telah menjadi sumber semangat yang tak pernah padam, dengan pengertian dan

pengorbanannya selama melewati masa sulit, untuk segala dukungan dan pengertian dalam menemaniku menjalani hidup.

Terima kasih kepada kakak Tubagus Firdo Firdaus dan keluarga, adik Ratu Faik Fairuz Komalafuri dan keluarga, atas segala kasih sayang, semangat, do'a kalian selama ini.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti Prof. Julius E Surjawidjaja, dr., SpMK, Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak Hannah, dr., SpA., M.Kes, Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak sebelumnya Harmon Mawardi, dr., SpA., dan staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK USAKTI Prof. Moeslichan, dr., SpA(K)., Prof. Muzief Munir, dr., SpA(K)., Prof. Widagdo, dr., SpA., MBA., Dita Setiati, dr., SpA., Hellen G, dr., SpA., Ruddy P dr., Firda F, dr., Nathalia, dr., atas dukungan dan motivasi yang diberikan sehingga peneliti dapat menyelesaikan pendidikan.

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada yang terhormat Prof. Dr Ir. Ganjar Kurnia, DEA., sebagai Rektor Universitas Padjadjaran; Prof. Dr. Ir. H. Mahfud Arifin, MS., selaku Direktur Pascasarjana Universitas Padjadjaran; Prof. Dr. dr. Med. Tri Hanggono Achmad sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bayu Wahyudi, dr., SpOG sebagai Direktur Utama RS Dr. Hasan Sadikin Bandung; dan Prof. Alex Chairulfatah, dr., SpA(K)., sebagai Ketua Tim Koordinasi Pelaksana Program Pendidikan Dokter Spesialis-1; serta Prof. Herry Garna, dr., SpA(K), PhD, sebagai Ketua Tim Koordinasi Pelaksana

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 periode sebelumnya atas kesempatan yang telah diberikan untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 dalam Bidang Ilmu Kesehatan Anak.

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada Prof. Dr. Ir H. Mahfud Arifin, MS, selaku Direktur Pascasarjana Universitas Padjadjaran; Prof. Dr. Nurhalim Shahib, dr., MS, selaku Koordinator Pendidikan Program Magister Kesehatan Ilmu Kedokteran Dasar; Prof. Dr. Firman F. Wirakusumah, dr., SpOG(K) selaku Koordinator Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Unpad dan Prof. Dr. Imam Supardi, dr., SpMK selaku Ketua Program Pascasarjana *Combined Degree* sebelumnya serta Prof. Dr. Darmadji Ismono, dr., SpB., SpOT(K) selaku Koordinator Program Pascasarjana *Combined Degree* Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran juga Prof. Herry Garna, dr., SpA(K), PhD, sebagai Ketua Bidang Kajian Utama Ilmu Kesehatan Anak Program Pascasarjana *Combined Degree* Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan pascasarjana.

Pada kesempatan ini, peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dr. Sri Endah Rahayuningsih, dr., SpA(K), dan Djatnika Setiabudi, dr., SpA(K), MCTM., sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dan dorongan sehingga peneliti dapat menyelesaikan tesis ini.

Ucapan terimakasih peneliti sampaikan kepada semua penelaah dan penguji yang terhormat, yaitu Prof. Dr. Ponpon S Idjradinata, dr., SpA(K), Prof. Dr. Ieva

B Akbar, dr., AIF, Dr. Dida A. Gurnida, dr., SpA(K), M.Kes., Dr. Lelani Reniati, dr., SpA(K), M.Kes., atas segala saran dan masukannya untuk perbaikan tesis ini.

Secara khusus, peneliti mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Nanan Sekarwana, dr., SpA(K), MARS, sebagai Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak dan Prof. Suganda Tanuwidjaja, dr., SpA(K), sebagai Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak periode sebelumnya, serta Dr. Dedi Rahmadi, dr., SpA(K) sebagai Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 dan Prof. Dr. Dany Hilmanto, dr., SpA(K), sebagai Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 periode sebelumnya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 dalam Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada Prof. Herry Garna, dr., SpA(K), PhD, sebagai Koordinator Pendidikan, Dr. Kusnandi Rusmil, dr., SpA(K), MM, sebagai Koordinator Penelitian, dan R.M. Ryadi Fadil, dr., SpA(K), M.Kes, sebagai Koordinator Pelayanan Medis dan Pengabdian Masyarakat, serta Djatnika Setiabudi, dr., SpA(K), MCTM sebagai Koordinator Pelayanan Medis dan Pengabdian Masyarakat periode sebelumnya di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung atas segala bimbingan yang diberikan selama mengikuti pendidikan hingga penyusunan tesis ini.

Peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh guru dan dosen mulai dari saat peneliti menempuh pendidikan di TK, SD, SMP, SMA, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti Jakarta serta kepada segenap konsulen di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, baik yang masih aktif maupun yang telah memasuki masa pensiun, atas segenap bimbingan, arahan, dan dorongan selama mengikuti pendidikan. Kepada yang terhormat Dr. Hadyana Sukandar, drs., MSc., peneliti mengucapkan terima kasih atas segala bantuan dan bimbingan dalam pengolahan data statistik penelitian ini. Terima kasih juga kepada segenap paramedis dan karyawan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, seluruh pasien dan orangtua pasien di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Hasan Sadikin Bandung atas bantuan dan kerjasama yang diberikan selama masa pendidikan.

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan pula kepada seluruh staf dan perawat di Poliklinik Thalassemia Anak RS dr. Hasan Sadikin Bandung atas segala kesabaran dan bantuannya selama penelitian berlangsung.

Kepada rekan sejawat baik yang telah menyelesaikan maupun yang sedang mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 dalam Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas padjadjaran/RS dr. Hasan Sadikin Bandung, kepada para senior yang telah mengajarkan dan menurunkan ilmu yang sangat berharga kepada peneliti, kepada teman-teman seperjuangan

satu angkatan Alman, teh Dewi, teh Endah, Mba Neni, Finia, Maghfirah, Nina, Aulia, dan Anne, terima kasih atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama ini.

Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Klinik Prodia atas kerjasama yang baik sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

Semoga Allah Subhanahu Wata'ala Yang Maha Pengasih dan Maha Bijaksana melimpahkan rahmat dan berkat-Nya kepada kita semua, Amin.
Wassalaamualaikum warahmatullahi wabarakaatuh.

Bandung, Maret 2011

Peneliti

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.4 Kegunaan Penelitian	9
1.4.1 Kegunaan Ilmiah.....	9
1.4.2 Kegunaan Praktis.....	9
BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, PREMIS DAN HIPOTESIS	
2.1 Kajian Pustaka	10
2.1.1 Thalassemia	10
2.1.1.1 Klasifikasi Thalassemia	10

2.1.1.2	Thalassemia Alfa	11
2.1.1.2.1	Delesi pada empat rantai alfa	11
2.1.1.2.2	Delesi pada tiga rantai alfa	11
2.1.1.2.3	Delesi pada dua rantai alfa	12
2.1.1.2.4	Delesi pada satu rantai alfa	12
2.1.1.3	Thalassemia Beta.....	12
2.1.1.3.1	Patofisiologi thalassemia mayor	13
2.1.1.3.1	Gambaran klinis serta komplikasi thalassemia mayor	14
2.1.1.4	Penanganan thalassemia mayor	16
2.1.1.4.1	Transfusi	17
2.1.1.5	Penimbunan besi pada thalassemia mayor.....	17
2.1.1.5.1	Homeostasis besi	17
2.1.1.5.2	<i>Transfusional iron overload</i>	20
2.1.1.6	Toksisitas besi.....	20
2.1.1.7	Pencegahan dan pengobatan.....	22
2.1.1.8	Feritin dan Thalassemia	22
2.1.2	Vitamin D	24
2.1.2.1	Bentuk-bentuk Vitamin D.....	24
2.1.2.2	Peranan di Dalam Tubuh	25
2.1.2.3	Produksi Vitamin D	26
2.1.2.4	Kekurangan Vitamin D.....	27

2.1.2.5 Kekurangan Vitamin D dalam Populasi Asia	
Selatan.....	29
2.1.2.5.1 Penyebab Kekurangan Vitamin D di	
Asia Selatan	32
2.1.2.5.2 Dampak Kekurangan Vitamin D pada	
Populasi Asia Selatan	33
2.1.3 Vitamin D dan Thalassemia	38
2.1.4 Vitamin D dan Fungsi Kardiak	39
2.2 Kerangka Pemikiran	44
2.3 Premis dan Hipotesis	49

BAB III SUBJEK DAN METODE PENELITIAN

3.1 Subjek Penelitian	51
3.1.1 Kriteria Inklusi	51
3.1.2 Kriteria Eksklusi	51
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	52
3.2.1 Tempat Penelitian	52
3.2.2 Waktu Penelitian.....	52
3.3 Metode Penelitian	52
3.3.1 Bentuk dan Rancangan Penelitian	52
3.3.2 Cara Pemilihan Sampel dan Besar Sampel.....	52
3.4 Variabel Penelitian.....	53
3.5 Definisi Operasional	54

3.6 Tata Cara Pelaksanaan Penelitian.....	56
3.7 Alur Penelitian.....	56
3.8 Prosedur Pemeriksaan.....	57
3.8.1 Kadar Vitamin D Serum	57
3.8.2 Pemeriksaan kadar 25(OH)D Serum	58
3.8.2.1 Prosedur Kerja	58
3.8.2.2 Metode dan Alat.....	59
3.9 Analisis Data.....	60
3.10 Pertimbangan Etis.....	60

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian.....	62
4.1.1 Subjek Penelitian	62
4.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian	62
4.1.2.1 Perbandingan Konsumsi Makanan dan Lama Pajanan Matahari pada Kejadian Hipovitaminosis ...	64
4.1.2.2 Perbandingan Indikator Pertumbuhan, Kadar SGOT dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis	65
4.1.2.3 Perbandingan Kadar Feritin, dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis D	66
4.1.2.4 Hubungan klasifikasi kadar feritin dan klasifikasi kadar vitamin D	67

4.1.2.5 Korelasi Kadar 25(OH)D dengan Berbagai

Variabel67

4.2 Pembahasan 70

4.3 Pengujian Hipotesis 75

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan..... 76

5.2 Saran 76

DAFTAR PUSTAKA..... 77

LAMPIRAN 87

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kadar Normal Vitamin D...	25
2.2 Konsentrasi Serum 25-Hidroksivitamin D (25(OH)D) dan Hubungannya dengan Status Kesehatan...	26
2.3 Tingkat Serum Plasma 25(OH)D di Berbagai Populasi Asia Selatan ...	31
4.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian Berdasarkan Kejadian Hipovitaminosis...	63
4.2 Perbandingan Konsumsi makanan dan Lama Paparan Matahari pada Kejadian Hipovitaminosis.....	64
4.3 Perbandingan Indikator Pertumbuhan pada Kejadian Hipovitaminosis....	65
4.4 Perbandingan Kadar SGOT dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis	66
4.5 Hubungan Kadar Feritin dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis... ..	66
4.6 Hubungan Klasifikasi Kadar Feritin dan Klasifikasi Kadar Vitamin D....	67
4.7 Korelasi Kadar 25(OH)D dengan Berbagai Variabel.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Homeostasis Besi.....	19
2.2 Reaksi Fenton	21
2.3 Jalur Metabolisme Vitamin D.....	27
2.4 Efek Langsung Vitamin D Terhadap Miokardium.....	41
2.5 Efek Tidak Langsung Vitamin D Terhadap Miokardium.....	42
2.6 Mekanisme Efek Dari 1,25 Dihidroksivitamin D3 Pada Fungsi Jantung dan Hipertrofi Ventrikel Kiri.....	43
2.7 Alur Kerangka Pemikiran.....	48
2.8 Alur Penelitian.....	57
4.1 Grafik Korelasi Kadar Feritin dengan Kadar 25(OH)D pada Penderita Thalassemia Anak	69

DAFTAR SINGKATAN

1,25-(OH) ₂ D	: 1,25-dihidroksikolekalsiferol/kalsitriol
25(OH)D	: 25-hidroksikolekalsiferol/kalsidiol
ALT	: <i>Alanine aminotransferase</i> , lihat SGPT
ASKES	: Asuransi kesehatan
AST	: <i>Aspartate aminotransferase</i> , lihat SGOT
Ca ²⁺	: Ion kalsium
ECLIA	: <i>Electrochemiluminescence immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immune-sorbent assay</i>
Fe ²⁺	: Ion ferrous
IUPAC	: <i>Union of pure and applied chemist</i>
JAMKESMAS	: Jaminan kesehatan masyarakat
GAKIN	: Keluarga miskin
GAKINDA	: Keluarga miskin daerah
LIC	: <i>Liver Iron concentration</i>
LVDC	: <i>L-type voltage-dependent calcium channels</i>
NTBI	: <i>Non-transferrin bound iron</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MR-T*	: <i>T2-star magnetic resonance</i>
SB	: Simpang baku
SGOT	: <i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i>

SGPT : *Serum glutamic piruvic transaminase*

UVB : *Ultraviolet B*

K⁺ : Ion Kalium

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Keterangan Persetujuan Etik.....	87
2 Ijin Penelitian RSUP Dr. Hasan Sadikin	88
3 Surat Pernyataan Persetujuan untuk Ikut Serta dalam Penelitian.....	89
4 Formulir Pencatatan Subjek Penelitian.....	90
5 Data Subjek Penelitian.....	93
6 Riwayat Hidup.....	97

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Thalassemia mayor merupakan masalah kesehatan global dan tersebar di negara-negara mediterania (Italia, Yunani, Malta, Sardinia, dan Siprus) dengan angka kejadian pembawa sifat genetik Thalassemia berkisar 2,5-15%,^{1,2} sedangkan di Indonesia insidensi pembawa sifat genetik Thalassemia mayor diperkirakan sebesar 3-8%.³ Hingga Agustus tahun 2010 tercatat 587 penderita Thalassemia mayor di Poliklinik Thalassemia Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padadjaran/RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Proses hemolitik yang terus berlangsung serta eritropoesis yang tidak efektif pada penderita Thalassemia mayor menyebabkan keadaan anemia dan penderita menjadi tergantung pada transfusi darah.^{4,5} Transfusi darah berulang jangka panjang menyebabkan kelebihan besi di berbagai organ (jantung, hati, ginjal, dan kelenjar endokrin) yang menyebabkan kerusakan organ tersebut bahkan menimbulkan kematian.⁶⁻⁹ Sebelum ditemukan terapi pengikat besi pada tahun 1970, sebanyak 2.000 hingga 4.000 penderita meninggal dunia setiap tahun akibat kelebihan besi dan sebesar 70% kematian tersebut diakibatkan oleh gagal jantung.^{1,2,6-8}

Berbagai pemeriksaan untuk menilai kelebihan besi dalam tubuh antara lain pengukuran kadar feritin serum, kadar besi dalam hepar atau *liver iron concentration* (LIC) yang diperiksa langsung dengan biopsi atau tidak langsung dengan menggunakan teknik *magnetic resonance imaging* (MRI). Selain itu kelebihan besi dalam jantung dapat diketahui dengan menggunakan pemeriksaan MRI T2* namun masih jarang dilakukan karena keterbatasan alat.^{10,11} Pemeriksaan feritin serum bersifat noninvasif, tersedia luas, mudah dilakukan, lebih ekonomis sehingga dapat digunakan untuk pemantauan regular kelebihan besi pada penderita Thalassemia yang mendapat transfusi berulang.¹²⁻¹⁵ *Italian Society of Haematology* menganjurkan pemeriksaan kadar feritin serum setelah 6 bulan menggunakan pengikat besi dan selanjutnya diulang setiap 4-6 bulan. Kadar feritin berkorelasi dengan kelebihan besi dalam tubuh sehingga pemeriksaan kadar feritin serum secara serial digunakan untuk menilai respons terapi pengikat besi dan sebagai faktor prognostik penderita Thalassemia.^{10,11}

Kekurangan vitamin D masih menjadi epidemi di Amerika Serikat meskipun telah terdapat suplementasi dalam produk susu, kemungkinan besar diakibatkan menurunnya paparan terhadap sinar matahari karena kurangnya rekreasi, lingkungan pendidikan dan pekerjaan.¹⁶ Tiga puluh sampai empat puluh persen dari remaja yang sehat dan dewasa muda memiliki kadar vitamin D di bawah batas bawah 50 nmol/l dan bahkan proporsi lebih besar berada di bawah 75 nmol/l *cut-off* untuk kecukupan vitamin D.¹⁷

Vitamin D adalah hormon sekosterol yang merupakan derivat 7-dehidrokolesterol (provitamin D), prekursor langsung kolesterol.¹⁸ Vitamin D didapatkan dalam bentuk D₃ (kolekalsiferol) dan D₂ (ergokalsiferol). Bentuk D₃ didapatkan dari makanan seperti ikan salmon, ikan sarden, makarel, tuna, minyak ikan Cod, dan kuning telur. Selain itu bentuk D₃ terutama dihasilkan oleh kulit yang terpapar sinar radiasi ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang tertentu.¹⁶ Bentuk D₂ didapatkan dari makanan seperti ragi dan sayuran.¹⁸

Vitamin D yang beredar dalam tubuh terdapat dalam tiga bentuk, bentuk 25-hidroksikolekalsiferol {25(OH)D} atau kalsidiol yang dikonversi di hepar serta bentuk 1,25 dihidroksikolekalsiferol {1,25-(OH)₂D} atau kalsitriol dan 24,25-(OH)₂D yang mengalami hidroksilasi di ginjal. Bentuk metabolit 25(OH)D mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap protein pengikat vitamin D dan memiliki waktu paruh 2-3 minggu, sedangkan 1,25-(OH)₂D memiliki waktu paruh 4-6 jam di dalam darah. Bentuk bebas dari 25(OH)D dan 1,25-(OH)₂D dalam plasma, masing-masing 0,03% dan 0,4%.¹⁹⁻²¹

Vitamin D penting untuk penyerapan kalsium usus dan memainkan peran penting dalam homeostasis kalsium global dan metabolisme tulang.¹⁶ Namun, reseptor vitamin D ditemukan di hampir semua jaringan dan berperan dalam mengatur homeostasis kalsium selular.²² Akibatnya, defisiensi vitamin D dikaitkan dengan kelemahan otot,²³ gagal jantung kongestif kronis,²⁴ dan gangguan sekresi insulin.²⁵

Di banyak negara Asia, kekurangan vitamin D telah ditemukan. Rakhitis, akibat dari kekurangan vitamin D, masih tersebar luas di daerah, seperti Cina Utara di mana 42% dari bayi yang ditemukan menderita penyakit ini selama musim dingin/periode semi.²⁶ Paparan sinar matahari mendorong terjadinya sintesis vitamin D dan mengingat jumlah hari matahari bersinar di Asia Selatan, orang akan berharap wilayah tersebut akan bebas dari kekurangan vitamin D. Sayangnya, prevalensi yang tinggi kekurangan vitamin D disebabkan kurangnya diet yang benar, asupan kalsium yang buruk, kebiasaan sosial dan keterbatasan perumahan yang menghalangi penduduk orang tua, anak-anak dan perempuan mendapat manfaat sinar matahari tersebut. Siddiqui dan Rai²⁷ menemukan bahwa di Utara Pakistan dimana sinar matahari tersedia berlimpah, rakitis adalah masalah yang umum terjadi pada bayi dan anak-anak. Keadaan mereka dikaitkan dengan hipovitaminosis D untuk gizi buruk, kurangnya kesadaran dan faktor antenatal. Atiq dkk.²⁸ melakukan penelitian terhadap kejadian hipovitaminosis D pada anak-anak yang sehat, mendapat ASI dan menyusui di rumah sakit pendidikan utama di Karachi, Pakistan, dan menemukan bahwa 55% bayi dan 45% ibu memiliki tingkat serum sangat rendah 25(OH)D (<25 nmol/l atau 10 ng/ml).

Mengingat tingginya prevalensi defisiensi vitamin D pada populasi umum dan ditambah adanya beban tuntutan peningkatan metabolisme, perawatan medis kronis, tidak mengherankan bahwa berdasarkan penelitian yang dilakukan di Yunani dan di Italia pada penderita Thalassemia dewasa, kekurangan vitamin D

juga sangat umum terjadi.^{29,30} Kekurangan vitamin D dianggap sebagai salah satu mekanisme yang potensial berkontribusi terhadap turunnya masa tulang pada penderita Thalassemia.³¹ Banyak faktor yang dianggap dapat menjelaskan rendahnya vitamin D {25(OH)D} pada penderita Thalassemia. Pada penderita Thalassemia secara progresif terjadi kelebihan muatan besi yang berdeposisi pada parenkim hati, jantung, dan organ endokrin.³⁰ Deposisi kelebihan muatan besi pada hati menyebabkan terganggunya hidroksilasi vitamin D di hepar.³⁰ Rendahnya kadar vitamin D juga disebabkan oleh *jaundice* yang merupakan salah satu ciri penderita Thalassemia, yang disebabkan oleh deposisi bilirubin. Perubahan warna kekuningan ini dan juga ketebalan kulit dianggap mengganggu sintesis vitamin D 25(OH) D.³² Penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk.³⁰ pada penderita Thalassemia dewasa menunjukkan adanya hubungan antara usia, peningkatan kadar feritin, dan berkurangnya kadar 25(OH)D yang mendukung penelitian-penelitian sebelumnya. Keterlibatan hepar karena toksisitas akibat terapi pengikat, dan infeksi virus hepatitis juga dianggap mempengaruhi sintesis vitamin D 25(OH)D.³⁰ Dengan bukti-bukti baru yang menghubungkan aktivitas saluran kalsium tipe L dan beban muatan besi jantung, diketahui bahwa kekurangan vitamin D dapat menjadi predisposisi pada muatan besi dan disfungsi jantung pada penderita Thalassemia mayor.^{33,34}

Hubungan kekurangan vitamin D dengan disfungsi ventrikel kiri dapat lazim terjadi. Kelemahan otot skeletal dan eksaserbasi gagal jantung kronis yang disebabkan defisiensi vitamin D telah dijelaskan dari penelitian yang dilakukan

oleh Pfeifer dan Bhattacharya.^{23,24} Koreksi defisiensi vitamin D diketahui dapat meningkatkan fungsi jantung pada pasien gagal ginjal kronis.³⁵

Rendahnya kadar 25(OH)D secara timbal balik meningkatkan kadar produksi paratiroid dalam serum, yang kemudian menyebabkan meningkatnya denyut jantung menjadi lebih tinggi, tingkat kalsium intraseluler jantung, dan hipertrofi.³⁶ Paradoksnya, overdosis vitamin D juga meningkatkan kalsium intraseluler jantung dan dapat menjadi petunjuk terjadinya kalsinosis vaskular.³⁷ Hormon paratiroid dan vitamin D 1-25(OH)₂D merangsang gerakan kalsium transmembran melalui saluran kalsium tipe L yang bergantung-tegangan (*L-type voltage-dependent calcium channels/LVDCC*), meskipun secara rinci interaksi ini masih belum dapat dijabarkan.^{22,36}

Penelitian yang dilakukan oleh Oudit dkk.³³ menunjukkan bahwa LVDCC berperan penting dalam mengangkut *non-transferrin bound iron* (NTBI) ke dalam miokardium. Demikian modulasi LVDCC merupakan bukti hubungan logis antara kekurangan vitamin D, besi jantung, dan fungsi jantung. Dalam kondisi kelebihan besi, kardiomiopati *overload* besi merupakan faktor prognosis yang paling penting dalam kelangsungan hidup pasien. Dalam hipotesis Oudit dkk.³³ bahwa dalam gangguan *overload* besi, akumulasi besi di dalam jantung tergantung pada besi ferrous (Fe²⁺) lewat melalui saluran tergantung tegangan tipe L-Ca²⁺ (LVDCC), pengangkut kation divalen. *Overload* besi pada tikus dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, disfungsi sistolik dan diastolik, bradikardia, hipotensi, peningkatan fibrosis miokard dan stres oksidatif tinggi.

Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa LVDCCs jantung adalah kunci dari transporter besi menuju kardiomyosit pada kondisi kelebihan beban besi, dan secara potensial merupakan sasaran terapi baru untuk mengurangi beban kardiovaskular dari kelebihan besi.

Penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk.³⁰ di Italia pada penderita Thalassemia dewasa menunjukkan adanya korelasi (hubungan) negatif antara rendahnya kadar 25(OH)D terhadap kadar feritin. Penelitian lain dilakukan oleh Wood dkk.³⁸ di Amerika Serikat terhadap vitamin 25(OH)D dan tingkat 1-25(OH)₂D dibandingkan dengan R2* jantung (1/T2*), fraksi ejeksi ventrikel kiri, usia, feritin dan besi hati pada 24 pasien Thalassemia. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D berkurang pada 13/24 pasien sedangkan kadar 1-25(OH)₂D mengalami peningkatan. Fraksi ejeksi ventrikel kiri juga sebanding dengan rasio 25(OH)D/ 1-25(OH)₂D. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kekurangan vitamin D dapat dikaitkan dengan serapan besi pada jantung dan disfungsi ventrikel pada pasien Thalassemia mayor.

Di Poliklinik Thalassemia divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSHS, sebagian besar penderita yang datang untuk menjalani rawat jalan berlatar belakang ekonomi kurang mampu, dan dari 587 pasien Thalassemia, 518 penderita mempergunakan fasilitas jaminan kesehatan dari pemerintah pusat atau daerah (JAMKESMAS atau GAKIN/GAKINDA), 39 penderita menggunakan asuransi kesehatan (ASKES), dan 30 penderita berstatus umum. Hingga saat ini suplementasi untuk penderita Thalassemia di Poliklinik

Thalassemia RSHS diberikan asam folat 1mg/hari dan vitamin C 1x1 tablet, sedangkan vitamin D belum tercakup dalam daftar obat pengguna fasilitas JAMKESMAS atau GAKIN/GAKINDA.

Mengingat suplementasi vitamin D memiliki peran dalam penanganan Thalassemia, serta belum adanya hasil penelitian mengenai hubungan vitamin D dan kadar feritin pada penderita Thalassemia anak khususnya di wilayah Asia Tenggara, maka peneliti bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui korelasi (hubungan) vitamin D dan kadar feritin pada penderita Thalassemia. Metabolit vitamin D yang di periksa pada penelitian ini adalah 25(OH)D karena memiliki waktu paruh 2-3 minggu.¹⁹⁻²¹

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar feritin dan kadar 25(OH)D pada penderita Thalassemia anak?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara peningkatan kadar feritin dan kadar 25(OH)D pada penderita Thalassemia anak.

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Kegunaan ilmiah

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah untuk memberikan informasi mengenai korelasi (hubungan) peningkatan kadar feritin dan kadar vitamin D 25(OH)D pada penderita Thalassemia.

1.4.2 Kegunaan Praktis

Diharapkan dari hasil penelitian ini para klinisi dapat mengetahui korelasi (hubungan) kadar feritin dan kadar vitamin D pada penderita Thalassemia, yang diharapkan dapat menjadi acuan untuk memberikan terapi vitamin D pada penderita Thalassemia berdasarkan kadar feritin.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, PREMIS DAN HIPOTESIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Thalassemia

Thalassemia merupakan salah satu jenis anemia hemolitik dan merupakan penyakit keturunan yang diturunkan secara autosomal yang paling banyak dijumpai di Indonesia dan Italia. Enam sampai sepuluh dari setiap 100 orang Indonesia membawa gen penyakit ini. Kalau sepasang dari mereka menikah, kemungkinan untuk mempunyai anak penderita Thalassemia berat adalah 25%, 50% menjadi pembawa sifat (*carrier*) Thalassemia, dan 25% kemungkinan bebas Thalassemia.³⁹ Sebagian besar penderita Thalassemia adalah anak-anak usia 0 hingga 18 tahun.

2.1.1.1 Klasifikasi Thalassemia

Thalassemia dapat kita klasifikasikan berdasarkan jenis rantai globin apa yang terganggu. Berdasarkan dasar klasifikasi tersebut, maka terdapat beberapa jenis Thalassemia, yaitu Thalassemia alfa, beta, dan delta.

2.1.1.2 Thalassemia Alfa

Pada Thalassemia alfa, terjadi penurunan sintesis dari rantai alfa globulin. Dan kelainan ini berkaitan dengan delesi pada kromosom 16. Akibat dari kurangnya sintesis rantai alfa, maka akan banyak terdapat rantai beta dan gamma yang tidak berpasangan dengan rantai alfa. Maka dapat terbentuk tetramer dari rantai beta yang disebut HbH dan tetramer dari rantai gamma yang disebut Hb Barts. Thalassemia alfa sendiri memiliki beberapa jenis.⁴⁰

2.1.1.2.1 Delesi pada empat rantai alfa

Dikenal juga sebagai hydrops fetalis. Biasanya terdapat banyak Hb Barts. Gejalanya dapat berupa ikterus, pembesaran hepar dan limpa, dan janin yang sangat anemis. Biasanya, bayi yang mengalami kelainan ini akan mati beberapa jam setelah kelahirannya atau dapat juga janin mati dalam kandungan pada minggu ke 36-40. Bila dilakukan pemeriksaan seperti dengan elektroforesis didapatkan kadar Hb adalah 80-90% Hb Barts, tidak ada HbA maupun HbF.

2.1.1.2.2 Delesi pada tiga rantai alfa

Dikenal juga sebagai HbH disease biasa disertai dengan anemia hipokromik mikrositer. Dengan banyak terbentuk HbH, maka HbH dapat mengalami presipitasi dalam eritrosit sehingga dengan mudah eritrosit dapat dihancurkan. Jika dilakukan pemeriksaan mikroskopis dapat dijumpai adanya Heinz Bodies.

2.1.1.2.3 Delesi pada dua rantai alfa

Juga dijumpai adanya anemia hipokromik mikrositer yang ringan. Terjadi penurunan dari HbA2 dan peningkatan dari HbH.

2.1.1.2.4 Delesi pada satu rantai alfa

Disebut sebagai *silent carrier* karena tiga lokus globin yang ada masih bisa menjalankan fungsi normal.

2.1.1.3 Thalassemia Beta

Disebabkan karena penurunan sintesis rantai beta. Dapat dibagi berdasarkan tingkat keparahannya, yaitu Thalassemia mayor, intermedia, dan karier. Pada kasus Thalassemia mayor Hb sama sekali tidak diproduksi. Mungkin saja pada awal kelahirannya, anak-anak Thalassemia mayor tampak normal tetapi penderita akan mengalami anemia berat mulai usia 3-18 bulan. Jika tidak diobati, bentuk tulang wajah berubah dan warna kulit menjadi hitam. Selama hidupnya penderita akan tergantung pada transfusi darah. Ini dapat berakibat fatal, karena efek sampingan transfusi darah terus menerus yang berupa kelebihan besi (Fe).⁴¹ Salah satu ciri fisik dari penderita Thalassemia adalah kelainan tulang yang berupa tulang pipi masuk ke dalam dan batang hidung menonjol (*facies cooley*), penonjolan dahi dan jarak kedua mata menjadi lebih jauh, serta tulang menjadi lemah dan keropos.⁴²

2.1.1.3 .1 Patofisiologi Thalassemia Mayor

Pada Thalassemia- β mayor mutasi di kromosom 11 mengakibatkan penurunan atau sama sekali tidak terbentuk rantai β sehingga jumlah rantai α menjadi berlebih. Rantai α yang tidak berpasangan akan membentuk hemikrom dan badan inklusi yang disebut *Heinz bodies*. Badan inklusi dan hemikrom terikat dengan protein membran sel seperti *protein band 3* dan *spectrin* sehingga terjadi apoptosis sel dan disintegrasi protein *heme* yang menyebabkan dilepaskannya *non transferrin bound iron* (NTBI) yang bersifat toksik. Selain itu apoptosis juga dipercepat oleh peningkatan fosftidilserin ekstraselular yang memberikan sinyal kepada makrofag yang teraktivasi untuk menghancurkan sel darah merah.⁴³ Anemia yang terjadi disebabkan oleh proses hemolisis dan eritropoesis yang tidak efektif. Proses hemolisis terjadi akibat ikatan badan inklusi dengan eritrosit yang menyebabkan kerusakan membran sel eritrosit, sedangkan eritropoesis yang tidak efektif disebabkan oleh apoptosis akibat deposisi rantai α yang berlebih pada prekursor eritroid.^{1,43,44}

Anemia merangsang sintesis eritropoetin sehingga eritropoesis ekstraselular meningkat, dan akibatnya terjadi deformitas skeletal terutama pada toraks dan daerah paraspinal, sering terjadi limfadenopati. Hiperplasia sumsum tulang menyebabkan osteopenia dan gangguan mineralisasi tulang. Penghancuran eritrosit yang berlebihan menyebabkan hepatosplenomegali. Sebagai kompensasi ekspansi sumsum tulang yang tidak efektif, tubuh akan meningkatkan absorpsi besi di saluran cerna hingga enam kali lipat.^{1,2,4,5}

Absorpsi besi yang meningkat di saluran cerna dan jumlah besi yang berlebihan akibat transfusi berulang jangka panjang menyebabkan penumpukan besi di berbagai organ misalnya jantung, hepar, kulit, dan kelenjar endokrin serta menimbulkan kerusakan organ-organ tersebut.⁶⁻⁹

2.1.1.3 .2 Gambaran Klinis serta Komplikasi Thalassemia Mayor

Gambaran klinis thalassemia mayor pertama kali ditemukan oleh Cooley dan Lee pada tahun 1925, muncul akibat anemia hemolitik dan eritropoesis yang tidak efektif. Pada awalnya penderita terlihat pucat dan muncul gejala anemia misalnya lemas, letih lesu. Akibat proses hemolitik yang terus berlangsung maka tubuh mengadakan kompensasi dengan meningkatkan eritropoesis ekstrasmedular, misalnya ditulang pipih dan panjang. Selain itu penghancuran eritrosit masif mengakibatkan system retikuloendotelial menjadi lebih aktif sehingga terjadi hepatosplenomegali.^{1,2,4,5,45}

Komplikasi thalassemia mayor yang terpenting adalah penimbunan besi di berbagai organ. Setelah satu tahun mendapat transfusi regular, besi mulai terdeposit ke dalam jaringan, dan selama proses tersebut berlangsung, kapasitas transferin, protein transport utama besi untuk mengikat dan menetralkan besi menjadi sangat berkurang sehingga terbentuk *non-transferrin bound iron* (NTBI). Fraksi protein ini menyebabkan kerusakan sel dan jaringan melalui mekanisme pelepasan hidroksi radikal bebas. Meskipun tubuh memiliki mekanisme antioksidan misalnya katalase, glutathion superoksidase, superoksid

dismutase, namun pada kadar penimbunan besi yang sangat berlebih, mekanisme ini tidak dapat mencegah kerusakan oksidatif.⁴³⁻⁴⁵

Penderita yang tidak mendapat terapi kelasi besi teratur dan kontinu menyebabkan akumulasi besi dan kerusakan berbagai organ di antaranya jantung, hepar, kelenjar endokrin, kulit, dan sebagainya.^{1,2,6-9} Penimbunan besi dalam miokardium menyebabkan otot jantung mengalami dilatasi, hipertrofi, dan fibrosis. Penyebab kematian tersering pada penderita thalassemia mayor adalah kejadian kardiovaskular akibat gagal jantung atau aritmia. Akumulasi besi yang progresif di hepar menyebabkan hepatomegali, fibrosis, akhirnya sirosis, dan keadaan ini seringkali diperburuk oleh infeksi virus hepatitis C yang didapat dari transfusi berulang. Setelah dua tahun mendapat transfusi, terdapat pembentukan kolagen dan fibrosis portal, tetapi tanpa pemberian kelator besi, sirosis dilaporkan terjadi pada dekade pertama kehidupan.⁶⁻⁸

Penimbunan besi pada organ endokrin menyebabkan berbagai gangguan hormonal seperti gangguan pertumbuhan, diabetes mellitus, insufisiensi gonad, hipotiroid, hipoparatiroid, dan insufisiensi adrenal.⁴³ Meskipun sudah mendapat kelator besi, kejadian diabetes mellitus dilaporkan 5% pada penderita thalassemia mayor. Gangguan pertumbuhan dan maturasi seksual terlihat pada dekade kedua kehidupan. Pada berbagai studi, densitas tulang menurun, terutama penderita yang mengalami hipogonadisme. Osteopenia berkaitan dengan ekspansi sumsum tulang, bahkan pada pasien yang mendapat transfusi.⁹

Pigmentasi kulit yang meningkat berupa diskolorisasi yang berwarna kehitaman disebabkan penimbunan besi di kulit dan menyebabkan gangguan produksi melanin. Berbagai penelitian juga melaporkan penderita dengan thalassemia mayor rentan terhadap infeksi yang disebabkan berbagai kuman seperti *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Candida species*, dan *Mycobacterium tuberculosis*.^{1,43}

Fenomena tromboemboli sering ditemukan pada penderita thalassemia. Abnormalitas membrane eritrosit berperan dalam terjadinya keadaan hiperkoagulabilitas. Peroksidasi membrane lipid menyebabkan peningkatan ekspresi fosfolipid anion seperti fosfatidilserin. Pemaparan fosfatidilserin pada eritrosit bersifat trombogenik yaitu mengaktifkan aktivasi kaskade koagulasi dan agregasi trombosit.⁴³

2.1.1.4 Penanganan Thalassemia Mayor

Penanganan thalassemia mayor ditujukan untuk mempertahankan kebutuhan hemoglobin fisiologis, mencegah penimbunan besi, serta meningkatkan ekskresi besi. Terapi yang diberikan dapat bersifat suportif (transfusi, kelasi besi, terapi sulih hormone), kuratif (transplantasi sel stem hematopoetik), dan yang sedang dikembangkan adalah terapi gen.^{1,2,43,45}

2.1.1.4.1 Transfusi

Transfusi pada penderita thalassemia bertujuan untuk mengoreksi anemia, menekan terjadinya eritropoesis yang tidak efektif, dan menghambat peningkatan absorpsi besi yang berlebihan disaluran cerna. Transfusi darah diperlukan oleh anak thalassemia mayor yang tidak dapat mempertahankan kadar hemoglobin di atas 7 g/dL atau pada anak yang mengalami gangguan pertumbuhan, gangguan tulang yang berat, dan hipersplenisme. Metode hipertransfusi dipergunakan untuk mempertahankan kadar hemoglobin 9 sampai 10,5 g/dL, sedangkan metode supertransfusi mempertahankan kadar hemoglobin 12 g/dL. Jumlah darah *packed red cell* (PRC) yang diberikan sebaiknya tidak melebihi 10-15 ml/kgBB/hari dan dilakukan dengan interval 2 sampai 3 minggu, sehingga cukup untuk mempertahankan kadar hemoglobin sekitar 10-12 g/dL.^{1,2,10}

2.1.1.5 Penimbunan Besi pada Thalassemia Mayor

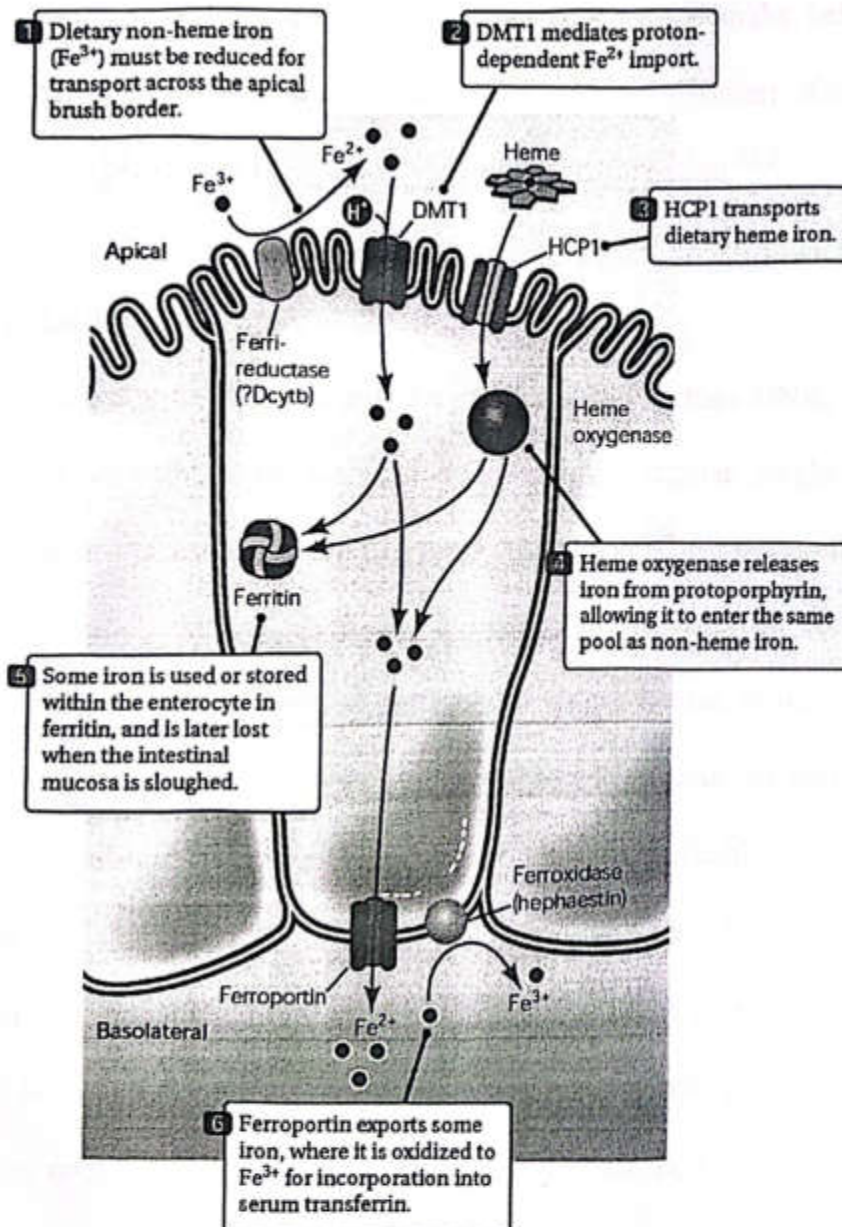
2.1.1.5.1 Homeostasis Besi

Kontrol homeostasis besi melibatkan berbagai organ dan yang berperan penting di antaranya enterosit duodenum, prekursor eritroid, makrofag, dan hepatosit. Dalam diet normal perhari terdapat 10-20 mg besi, sekitar 90% dalam bentuk *non heme* dan bentuk *heme*. Besi *heme* dapat langsung diabsorpsi enterosit melalui *heme cell transport protein* (HCP1). Sedangkan apabila terdapat dalam bentuk *non heme* Fe^{3+} harus diubah menjadi Fe^{2+} dengan bantuan *ferri reductase*

(DcytB) untuk dapat diabsorpsi melalui *divalent metal transport* (DMT1) yang berada dalam membrane apical enterosit. Dalam enterosit Fe^{2+} disimpan dalam bentuk feritin atau diekspor ke dalam plasma melalui transporter *ferroportin* yang terdapat pada membrane basolateral enterosit. Setelah berada dalam plasma, Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} oleh *hephaestin* dan *ceruplasmin* yang memfasilitasi Fe^{2+} berikatan dengan *transferring* (Tf) dan beredar dalam sirkulasi.⁴⁶⁻⁴⁸

Dalam serum Tf mengikat dua molekul Fe^{3+} dan kompleks tersebut menempel dengan *transferring receptor* (TfR1) di permukaan sel prekursor eritroid, makrofag, dan hepatosit. Kompleks Tf-TfR1 membentuk endosom melalui proses endositosis dan apabila terjadi penurunan pH maka Fe^{3+} dilepaskan dari Tf ke dalam sitoplasma yang diperantarai oleh *endosomal membrane-bound proton pump*. Selanjutnya Fe^{3+} dalam sitoplasma melalui bantuan *Steap3* direduksi menjadi Fe^{2+} dan diekspor melalui DMT1, sedangkan *apotransferrin* (Tf yang tidak lagi mengandung ion feri) bersama dengan TfR1 mengalami eksositosis dan kembali ke dalam plasma. Pada sel eritroid, Fe^{3+} akan masuk ke dalam mitokondria, bergabung dengan protoporfirin membentuk *heme*, sedangkan pada sel non-eritroid misalnya makrofag dan hepatosit, besi disimpan dalam bentuk feritin dan hemosiderin. Proses *iron cycling* terjadi dalam makrofag retikuloendotelial. Eritrosit akan mengalami lisis dalam kompartemen fagolisosom, terjadi degradasi hemoglobin dan besi akan dibebaskan dari *heme* oleh enzim *heme oxygenase*. Seperti yang terjadi dalam

makrofag, Fe^{2+} dalam hepatosit akan disimpan dalam bentuk feritin dan hemosiderosin, atau diekspor keluar sel melalui *ferroportin* dan selanjutnya dioksidasi menjadi Fe^{3+} oleh *ceruloplasmin* sebelum terikat dengan transferin.^{46,47}



Gambar 2.1 Homeostasis Besi

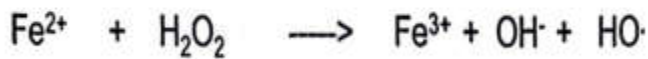
Dikutip dari: Donovan A dkk.⁴⁶

2.1.1.5.2 *Transfusional Iron Overload*

Penderita thalassemia diperkirakan membutuhkan transfusi sebanyak 160nL PRC/kgBB setiap tahun. Setiap 1 mL PRC mengandung 1 mg besi sehingga 160 mg Fe/kgBB dibagi 365 hari setara dengan penumpukan besi sebesar 0,3-0,4 mg Fe/kgBB/hari. Untuk mencapai keseimbangan besi negatif maka kelator besi harus dapat mengeliminasi setidaknya 0,3-0,4 mg Fe/kgBB/hari. Keadaan ini diatasi dengan pemberian kelator besi yang efektif dan kontinu.^{2,4,5}

2.1.1.6 Toksisitas Besi

Besi berperan penting dalam fungsi selular antara lain sintesis DNA, transport oksigen dan electron, serta respirasi sel. Transfusi regular jangka panjang mengakibatkan kapasitas transferin untuk mengikat dan menetralkan besi menjadi sangat berkurang sehingga terbentuk *non-transferrin bound iron* (NTBI) dalam plasma maupun di intraselular dalam bentuk *labile iron pool* (LIP). Fraksi protein tersebut yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan melalui mekanisme pelepasan hidroksi radikal bebas. Radikal bebas yang terbentuk melalui reaksi Fenton menyebabkan oksidasi DNA, kerusakan mitokondria, peroksidasi lipid membran, sehingga dapat merusak organ dan akhirnya kematian sel. Efek lainnya meningkatkan produksi *growth factor β 1* yang akan meningkatkan sintesis kolagen dan fibrosis berbagai organ seperti jantung, hepar, dan kelenjar endokrin.^{2,4,5}



Gambar 2.2 Reaksi Fenton

Dikutip dari: Donovan A dkk.⁴⁶

Kadar feritin serum berkorelasi dengan cadangan besi dalam tubuh. Cara ini yang paling sering dilakukan karena caranya mudah, murah, dan efek sampingnya minimal. Feritin intraselular diproduksi oleh *smooth endoplasmic reticulum* (SER), dan feritin plasma disintesis oleh *rough endoplasmic reticulum* (RER) serta diglikolisasi oleh apparatus golgi. Pada keadaan normal, jumlah feritin plasma yang disintesis dan disekresi proporsional dengan jumlah feritin selular yang diproduksi dalam *the internal iron storage pathway*, sehingga konsentrasi feritin plasma berhubungan dengan penimbunan besi dalam tubuh. Feritin merupakan reaktan fase akut sehingga beberapa keadaan kadar feritin serum dipengaruhi pelepasan feritin dari sel-sel yang rusak, misalnya bila terjadi infeksi akut/kronik terutama diparenkim hepar yang disebabkan oleh bakteri atau virus, misalnya hepatitis, maka kadar feritin akan meningkat dan kekurangan vitamin C akan menurunkan kadar feritin.¹¹⁻¹⁵

2.1.1.7 Pencegahan dan Pengobatan

Untuk mencegah terjadinya Thalassemia pada anak, pasangan yang akan menikah perlu menjalani tes darah, baik untuk melihat nilai hemoglobinnya maupun melihat profil sel darah merah dalam tubuhnya. Peluang untuk sembuh dari Thalassemia memang masih tergolong kecil karena dipengaruhi kondisi fisik, ketersediaan donor dan biaya. Untuk bisa bertahan hidup, penderita Thalassemia memerlukan perawatan yang rutin, seperti melakukan transfusi darah teratur untuk menjaga agar kadar Hb di dalam tubuhnya ± 12 gr/dL dan menjalani pemeriksaan ferritin serum untuk memantau kadar besi di dalam tubuh. Penderita talesemia juga diharuskan menghindari makanan yang diasinkan atau diasamkan dan produk fermentasi yang dapat meningkatkan penyerapan besi di dalam tubuh. Dua cara yang dapat ditempuh untuk mengobati Thalassemia adalah transplantasi sumsum tulang dan teknologi sel punca (*stem cell*).⁴⁹ Pada tahun 2009, seorang penderita Thalassemia dari India berhasil sembuh setelah memperoleh ekstrak sel punca dari adiknya yang baru lahir.

2.1.1.8 Feritin dan Thalassemia

Penentuan konsentrasi feritin serum atau plasma merupakan cara yang tersering digunakan untuk estimasi tidak langsung dari simpanan besi tubuh pada penatalaksanaan pasien Thalassemia yang mendapatkan transfusi sel darah merah rutin yang disertai dengan atau tanpa terapi pengikat besi. Konsentrasi

feritin plasma sekitar 4000mg/l menunjukkan batas atas fisiologis dari kecepatan sintesis feritin, kadar yang lebih tinggi disebabkan pelepasan feritin dari sel yang mengalami kerusakan, tidak menggambarkan simpanan besi tubuh secara langsung. Interpretasi dari kadar feritin dapat dipengaruhi berbagai kondisi yang menyebabkan perubahan konsentrasi beban besi tubuh, termasuk defisiensi askorbat, panas, infeksi akut, inflamasi kronis, kerusakan hati baik akut maupun kronis, hemolisis dan eritropoesis yang tidak efektif, yang kesemuanya sering terjadi pada pasien Thalassemia mayor.^{1,2,10,50}

Teknik pencitraan termasuk *computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) telah digunakan untuk evaluasi simpanan besi jaringan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. MRI dapat mengidentifikasi keberadaan besi jaringan, dan metode ini juga potensial digunakan untuk mengetahui simpanan besi dalam jantung. Metode ini juga telah dinyatakan sah (bermakna) sebagai pemeriksaan besi jaringan yang secara kuantitatif setara dengan biopsi jaringan.⁵⁰

Pengukuran konsentrasi besi pada hati merupakan metode yang paling kuantitatif, spesifik dan sensitif untuk mengukur beban besi tubuh pada pasien Thalassemia mayor. Biopsi hati memberikan hasil terbaik untuk evaluasi akumulasi besi pada hepatosit dan sel Kupfer, aktifitas inflamasi dan gambaran histologi dari hati.⁵⁰

2.1.2 Vitamin D

Vitamin D adalah grup vitamin yang larut dalam lemak prohormon.⁵¹ Vitamin D dikenal juga dengan nama kalsiferol.⁵² Penamaan ini berdasarkan *Union of Pure and Applied Chemist* (IUPAC).⁵³ Di dalam tubuh, vitamin ini banyak berperan dalam pembentukan struktur tulang dan gigi yang baik.⁵⁴ Vitamin D merupakan derivat 7-dehidrokolesterol (provitamin D), prekursor langsung kolesterol.¹⁸ Vitamin D didapatkan dalam bentuk D₃ (kolekalsiferol) dan D₂ (ergokalsiferol). Bentuk D₃ didapatkan dari makanan seperti ikan salmon, ikan sarden, makarel, tuna, minyak ikan Cod, dan kuning telur. Selain itu bentuk D₃ terutama dihasilkan oleh kulit yang terpapar sinar radiasi ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang tertentu.¹⁶ Bentuk D₂ didapatkan dari makanan seperti ragi,¹⁸ jeruk, stroberi, tomat, brokoli, dan sayuran hijau lainnya.⁵²

2.1.2.1 Bentuk-bentuk Vitamin D

Vitamin ini sendiri merupakan turunan dari molekul steroid yang merupakan salah satu turunan dari kolesterol.¹⁶ Vitamin D yang beredar dalam sirkulasi tubuh terdapat dalam tiga bentuk, bentuk vitamin D₂ yaitu 25(OH)D (kalsidiol) yang dikonversi di hepar mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap protein pengikat vitamin D serta dan vitamin D₃ yaitu 1,25-(OH)₂D dan 24,25-(OH)₂D yang mengalami hidroksilasi di ginjal. Bentuk 25(OH)D memiliki waktu paruh

2-3 minggu, sedangkan $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ (kalsitriol) memiliki waktu paruh 4-6 jam di dalam darah. Bentuk bebas dari 25(OH)D dan $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ dalam plasma, masing-masing 0,03% dan 0,4%.¹⁹⁻²¹

Kadar normal vitamin D di dalam serum dapat dilihat pada Tabel 2.1.^{19-21,55}

Tabel 2.1 Kadar Normal Vitamin D

	Kadar normal dalam darah
Vitamin D	23,8–111 nmol/L
25(OH)D	12,5–125 nmol/L
$24,25\text{(OH)}_2\text{D}$	1,25–7,5 nmol/L
$1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$	50–100 pmol/L

Dikutip dari: Belton dan Hambige⁴⁰

2.1.2.2 Peranan di Dalam Tubuh

Di dalam tubuh, vitamin D diserap di usus dengan bantuan senyawa garam empedu.⁵³ Setelah diserap, vitamin ini kemudian akan disimpan di jaringan lemak (adiposa) dalam bentuk yang tidak aktif.⁵³ Vitamin D dapat membentuk struktur tulang dan gigi yang kuat.⁵² Selain itu, vitamin D juga dapat memperkuat sistem imun dan mencegah berbagai jenis kanker.⁵³ Apabila terjadi defisiensi vitamin D, tubuh akan mengalami berbagai gangguan penyakit, antara lain osteoporosis, osteopenia, diabetes, hipertensi, dan berbagai penyakit jantung (Tabel 2.2).^{16,51,52} Molekul aktif dari vitamin D, $1,25\text{(OH)}_2\text{D}$ merupakan pemeran utama dalam metabolisme absorpsi kalsium ke dalam tulang, fungsi otot, sekaligus sebagai immunomodulator yang berpengaruh terhadap sistem kekebalan⁵⁶ untuk melawan beberapa penyakit, termasuk diabetes dan kanker.⁵⁷

Sumber utama vitamin D adalah kulit yang terpapar radiasi ultraviolet. Pada Tabel 2.2 diperlihatkan konsentrasi 25(OH)D dalam serum dan hubungannya dengan kesehatan .

Tabel 2.2 Konsentrasi Serum 25-Hidroksivitamin D (25(OH)D) dan Hubungannya dengan Status Kesehatan

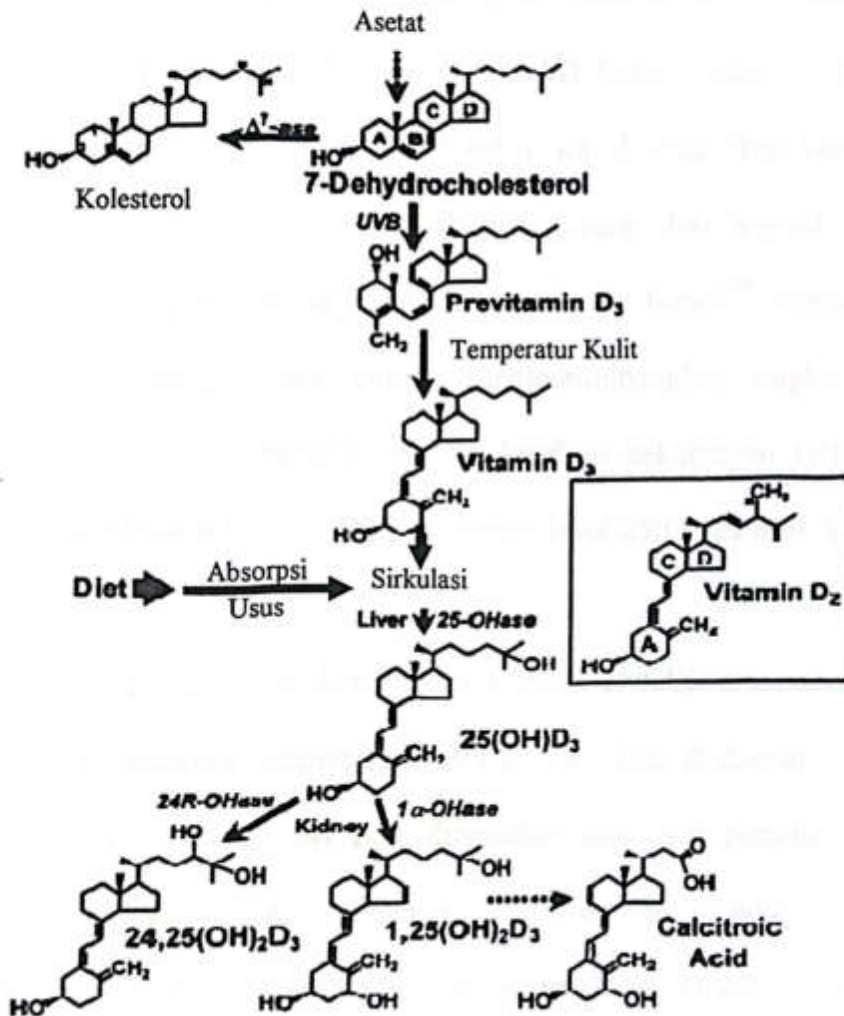
ng/mL**	nmol/L**	Status kesehatan
<10-11	<25-27.5	Berhubungan dengan defisiensi vitamin D yang dapat menyebabkan riketsia pada bayi dan anak, dan osteomalasia pada dewasa
<10-15	<25-37.5	Tidak adekuat untuk kesehatan
≥15	≥37.5	Adekuat
>200	>500	Berpotensi toksik yang dapat menyebabkan hiperkalsemia dan hiperfosfatemia

Dikutip dari: *National Institutes of Health*⁵¹

Keterangan: ** 1 ng/ml = 2.5 nmol/l

2.1.2.3 Produksi Vitamin D

Vitamin D merupakan satu-satunya jenis vitamin yang diproduksi tubuh.⁵³ Saat terpapar cahaya matahari, senyawa prekursor 7-dehidrokolesterol akan diubah menjadi senyawa kolekalsiferol.⁵³ Induksi ini terutama disebabkan oleh sinar ultraviolet B (UVB).⁵³ Pada tahap selanjutnya, senyawa kolekalsiferol ini akan diubah menjadi senyawa kalsitriol yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D di dalam tubuh.⁵³ Kalsitriol sendiri diproduksi di ginjal yang kemudian akan diedarkan ke bagian-bagian tubuh yang membutuhkan, terutama di organ tulang dan gigi (Gambar 2.1).^{18,53}



Gambar 2.3 Jalur Metabolisme Vitamin D

Dikutip dari: *Dietary Reference Intakes for Vitamin D*¹⁸

2.1.2.4 Kekurangan Vitamin D

Kekurangan vitamin D terdapat luas di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa hampir satu miliar orang di dunia menderita kekurangan vitamin D atau

insufisiensi.¹⁶ Perkiraan ini berdasarkan tingkat serum 25(OH)D 30ng/ml.¹⁷ Hipovitaminosis D, telah didefinisikan oleh Thomas dkk.⁵⁸ sebagai tingkat serum 25(OH)D kurang dari 15ng/ml (37nmol/l). Ketika kadar 25(OH)D adalah antara 8-15ng/ml (20-37 nmol/l), kondisi ini disebut "hipovitaminosis D sedang". Ketika tingkat 25(OH)D menjadi kurang dari 8ng/ml (20nmol/l), kondisi ini dianggap sebagai "hipovitaminosis D berat".⁵⁸ Namun peneliti-peneliti sebelumnya, secara umum, mempertimbangkan tingkat 25(OH)D kurang dari 20ng/ml (50nmol/l) sebagai keadaan kekurangan vitamin D.^{58,59} Dikatakan intoksikasi vitamin D ketika serum level 25(OH)D adalah lebih besar dari 150ng/ml.

Di banyak negara Asia, kekurangan vitamin D telah ditemukan. Rakhitis, akibat dari kekurangan vitamin D, masih tersebar luas di daerah, seperti Cina Utara di mana 42% dari bayi yang ditemukan menderita penyakit ini selama musim dingin/periode semi.²⁶ Paparan sinar matahari mendorong terjadinya sintesis vitamin D dan mengingat jumlah hari matahari bersinar di Asia Selatan, orang akan berharap wilayah tersebut akan bebas dari kekurangan vitamin D. Sayangnya, ada prevalensi tinggi kekurangan vitamin D karena kurangnya diet yang benar, asupan kalsium yang buruk, kebiasaan sosial dan keterbatasan perumahan yang menghalangi penduduk orang tua, anak-anak dan perempuan mendapat manfaat sinar matahari tersebut. Sachan dkk.⁶⁰ melakukan penelitian hipovitaminosis D di Lucknow, India, dan menemukan bahwa delapan puluh empat persen wanita hamil memiliki nilai 25(OH)D di bawah 22 ng/ml (titik *cut-*

off dalam penelitian mereka). Siddiqui dan Rai²⁷ menemukan bahwa di Utara Pakistan dimana sinar matahari tersedia berlimpah, rakitis adalah masalah yang umum terjadi pada bayi dan anak-anak. Keadaan mereka dikaitkan dengan hipovitaminosis D untuk gizi buruk, kurangnya kesadaran dan faktor antenatal. Atiq dkk.²⁸ melakukan penelitian mengenai hipovitaminosis D pada anak-anak yang sehat, mendapat ASI dan menyusui di rumah sakit pendidikan utama di Karachi, Pakistan, dan menemukan bahwa 55% bayi dan 45% ibu memiliki tingkat serum sangat rendah 25(OH)D (<25 nmol/l atau 10 ng/ml).

Vitamin D sebenarnya adalah steroid yang memiliki fungsi mirip hormon. Ini memudahkan penyerapan kalsium dan fosfor melalui usus kecil. Vitamin D dari sumber makanan dan dari paparan sinar matahari kulit disimpan dalam sel-sel lemak dan dibawa ke dalam sistem peredaran darah dalam bentuk vitamin D terikat protein. Vitamin D₃ (kolekalsiferol) secara biologis tidak aktif dan harus dimetabolisme untuk menjadi 25(OH)D di dalam hati dan kemudian ke bentuk aktif biologis-*1,25 dihydroxycholecalciferol* di ginjal.^{61,62} Dalam bentuk ini, vitamin D mengatur fungsi lebih dari 200 gen, termasuk gen yang terlibat dalam proliferasi seluler, apoptosis, diferensiasi, dan angiogenesis.^{16,63,64} Namun, 25(OH)D adalah bentuk utama vitamin D dalam plasma dan juga sebagai bentuk penyimpanan utama.⁶²

2.1.2.5 Kekurangan Vitamin D Dalam Populasi Asia Selatan

Yang paling penting dan bebas tersedia sumber vitamin D adalah paparan sinar matahari. Kulit mengandung *7-dehydrocholesterol* yang saat terkena cahaya ultraviolet (UV) di bawah sinar matahari dikonversikan menjadi *cholecalciferol* (vitamin D3).⁶² Asupan makanan juga merupakan sumber penting dari vitamin D, tetapi kemiskinan, miskin pilihan diet dan memasak yang berlebihan tidak membuat sumber ini banyak tersedia sebagaimana sebanyak sinar matahari.

Populasi Asia Selatan tampaknya sangat rentan terhadap kekurangan vitamin D dan konsekuensinya. Tabel 2.3 menunjukkan tingkat serum plasma 25(OH)D di berbagai populasi Asia Selatan.⁶⁵ Hal ini jelas bahwa sebanyak 69% -82% dari populasi Asia Selatan di India memiliki kadar 25(OH)D dalam plasma kurang dari tingkat minimum yang dapat diterima 20ng/ml.⁶⁶⁻⁶⁸ Kekurangan atau insufisiensi ini tidak terbatas pada Asia Selatan yang hidup di India dan Pakistan,^{28,66-68} tapi bahkan imigran asal Asia Selatan di Inggris, Denmark dan Norwegia telah ditemukan memiliki kadar serum/plasma 25(OH)D sangat rendah.^{69,70} Hal ini menunjukkan kemiskinan itu saja tidak bisa menjadi alasan utama untuk terjadinya hipovitaminosis D di Asia Selatan. Oleh karena itu, penyebab lainnya, seperti penggunaan diet tidak seimbang, berlebihan memasak makanan dan paparan sinar matahari terbatas harus diperhitungkan.

Tabel 2.3 Tingkat Serum Plasma 25(OH)D di Berbagai Populasi Asia Selatan

Area/Country/ Population	Study Population	Age	Gender			Serum 25(OH) D Level Variations	Study Group & Reference
			Not Specified	Males	Females		
South India women	Postmenopausal years	39 ± 8	-	-	164	52% had 25(OH)D insufficiency (10-20 ng/ml), & 30% had 25(OH)D deficiency (<10ng/ml)	Harinarayan
Madras, India	Healthy hospital staff	Working age adults	92	-	-	78.3% of the otherwise healthy individuals were found to be insufficient in 25(OH)D levels (<20 ng/ml). 20.6% had severe deficiency (< 5 ng/ml), and 27.2% had moderate deficiency (5-10 ng/ml)	Arya et al
South India	Rural & urban South Indian population Tirupur	Working age adults	407 rural & 125 urban subjects	-	-	54% had vitamin D insufficiency (10-20ng/ml) & 15% vitamin D deficiency (<10 ng/ml). Compared urban subjects, rural subjects had a significantly higher 25(OH) D levels.	Harinarayan et al
South Asian migrants Manchester, United Kingdom	South Asian women	18-36 Year	-	-	78	A majority of women in the sample (94%) had serum 25(OH)D levels <15ng/ml, while 26% had evidence of marked deficiency (<5 ng/ml).	Roy et al
Pakistani immigrant men in Denmark	Pakistani men	Mean age: 38.3 years (17.9- 63.5 years)	-	95	-	Mean 25(OH)D level, 8.3 ng/ml.	Andersen et al
Pakistani immigrant women in Denmark	Pakistani Women	Mean age: 36.2 years (17.9-63.5 years)	-	-	115	Mean 25(OH)D level, 4.8 ng/ml.	Andersen et al
Pakistani immigrant girls in Denmark	Pakistani girls	Mean age: 12.2 years (10.1- 14.7 years)	-	-	37	Mean 25(OH)D level, 4 ng/ml.	Andersen et al
Pakistan	Infants on breast milk	< 6 Months	63	-	-	Mean 25(OH)D level, 13.96±5.58ng/ml; 25(OH)D level in 55% infants <10ng/ml	Atiq et al
British Hindu Asians	Punjab and Gujarat	Healthy adults (25-75 years)	-	60	60	57% of all subjects had 25(OH)D levels < 8 ng/ml.	Shaunak et al
Lo, Norway migrants	Pakistani	31-60 years	-	94	97	52% of men and 65% of women had levels of 25(OH)D less than 10 ng/ml.	Holvik et al
Lo, Norway migrants	Pakistani	Premenopausal women	-	-	26	Mean level of 25(OH)D being 9ng/ml (6-11 ng/ml)	Falch & Steihaug
Lo, Norway migrants	Pakistani	Adults	-	-	117	Mean level of 25(OH)D being 10±5.4 ng/ml	Meyer et al

Dikutip dari: Masood⁶⁵Powell dan Greenberg⁷¹ telah menunjukkan beberapa penyebab sekunder.

Ini termasuk menurunnya sintesis dari kulit karena pigmentasi kulit gelap atau pakaian yang berlebihan, masalah gastrointestinal yang menyebabkan

malabsorpsi, gangguan hati 25 hidroksilasi vitamin D3 (karena obat antikonvulsi, teofilin, isoniazid atau penyakit hati berat), gangguan ginjal hidroksilasi 25 - D3 hidroksi vitamin karena kegagalan ginjal kronis atau hipoparathroidism.⁷¹

2.1.2.5.1 Penyebab Kekurangan Vitamin D di Asia Selatan

Sosial dan adat istiadat agama: Para wanita sebagian besar orang tinggal di rumah yang hampir tertutup untuk sinar matahari. Muslim wanita mengenakan pakaian daerah yang terpisah dari wajah dan tangan menutupi semua bagian lain dari tubuh mereka. Bahkan jika mereka keluar, kesempatan untuk mengekspos tubuh mereka di bawah sinar matahari tidak mencakup semua "Burqa" (kepala untuk menutupi kaki yang hanya memiliki bukaan kecil untuk mata). Bayi bergantung pada ibu mereka juga tinggal di dalam rumah dan menerima sedikit atau tidak ada paparan sinar matahari. Tua dan lemah juga tidak memiliki paparan sinar matahari karena mereka menghabiskan hampir seluruh waktu mereka di dalam pondok-pondok kecil atau rumah. Penduduk kelas menengah perkotaan kini semakin padat tinggal di blok apartemen penduduk dengan cahaya alami yang sangat sedikit.

Kemiskinan dan buta huruf: Kemiskinan adalah salah satu alasan utama bagi sebagian besar penyakit masyarakat termasuk kesehatan masyarakat miskin. Klaim pemerintah hanya sepertiga dari penduduk yang di bawah garis kemiskinan di daerah ini diragukan. Bahkan mereka yang benar-benar hidup di

atas garis ini tidak mampu untuk makan diet yang tepat karena tingginya biaya makanan kaya vitamin D. Sebagian besar orang buta huruf dan tidak menyadari pentingnya diet seimbang. Selain itu, kebiasaan diet juga harus disalahkan sebagai makanan sering terlalu matang menghancurkan sebagian besar vitamin dan mikronutrien di dalamnya.

Pigmentasi kulit penduduk Asia Selatan: warna kulit penduduk Asia Selatan bervariasi dari coklat muda hampir gelap. Pigmentasi gelap telah ditemukan menurunkan sintesis vitamin D kulit karena sinar UV tidak dapat mencapai lapisan kulit yang sesuai. Dibandingkan dengan penduduk kulit putih, Afrika Amerika sehat, juga telah ditemukan, lebih mungkin kekurangan vitamin D terlepas dari usia.⁷²

Kebiasaan: Sebuah studi baru-baru ini pada masyarakat Asia Selatan di Inggris, Ogunkolade dkk.⁷³ menunjukkan bahwa mengunyah sirih (*Areca catechu*), kebiasaan yang adiktif umum di antara Asia Selatan, memberikan kontribusi untuk hipovitaminosis D dengan memodulasi enzim yang mengatur sirkulasi tingkat $1, 25\text{-(OH)}_2\text{D}$.

2.1.2.5.2 Dampak Kekurangan Vitamin D Pada Populasi Asia Selatan

Kekurangan vitamin D dan kepadatan mineral tulang: defisiensi vitamin D berhubungan dengan hiperparatiroidisme sekunder dengan efek sakit akibat densitas mineral tulang.⁷⁴ Marwaha dkk.⁷⁵ mempelajari kekurangan vitamin D dan pengaruhnya terhadap kepadatan mineral tulang pada remaja 10-18 tahun

India usia dan menyimpulkan bahwa gangguan metabolisme tulang sekunder untuk kekurangan vitamin D terus menjadi lazim di anak benua India dan lebih lazim dalam populasi sosial ekonomi rendah.

Kekurangan vitamin D dan osteoporosis: wanita menopause diketahui rentan terhadap kekurangan vitamin D menyebabkan onset awal osteoporosis. Kecenderungan untuk kekurangan ini universal dimana perempuan 28,4% pasca-menopause telah ditemukan akan kekurangan vitamin 25(OH)D <20ng/ml dalam sebagian besar dari belahan dunia.⁷⁴ Namun, persentase ini meningkat menjadi 30% pada populasi dari *Southern India*.⁶⁶

Osteomalacia dan rakitis karena kekurangan vitamin D: Sementara rakitis merupakan konsekuensi dari kekurangan vitamin D pada bayi dan anak-anak, orang dewasa yang lebih tua dapat mengalami osteomalasia karena hilangnya kepadatan tulang yang menyebabkan rasa sakit dan melunaknya tulang.⁷⁶ Masalah rakitis pada bayi dan anak-anak tersebar luas di daerah dingin utara Asia Selatan.^{27,28} Rakitis tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian bayi di Asia Selatan.⁵⁹

Kekurangan vitamin D pada bayi sering bisa diketahui melalui status gizi ibu.⁶⁰ Konsentrasi pada bayi biasanya 60-70% dari kadar vitamin D ibu. Dalam hal ibu kekurangan, cadangan rendah vitamin D neonatus dapat menyebabkan gejala hipokalsemia dalam enam bulan pertama kehidupan bayi.^{28,77,78} Perempuan hamil di Asia Selatan disarankan mendapat asupan harian vitamin D 400 IU (10µg) tetapi kepatuhan rekomendasi ini sering sangat buruk.

Pengalaman dengan populasi India dan Pakistan di negara maju dan di India dan Pakistan menunjukkan bahwa bagi wanita hamil berpakaian konvensional menerima sinar matahari cukup, sebuah asupan harian vitamin D 1000 IU (25 ug) lebih sesuai.⁷⁹

Karena rendahnya tingkat kepatuhan terhadap asupan harian vitamin D yang direkomendasikan, Lawson dan Thomas⁸⁰ menganjurkan sebuah *booster* intramuskular tahunan sebesar 150.000 IU untuk anak-anak asal Asia sampai usia lima tahun. Dalam rangka membangun cadangan vitamin D dari bayi, sekarang praktik standar di Perancis adalah memberikan ibu hamil dosis tunggal intramuskular besar vitamin D dari 100.000 menjadi 150.000 IU selama 7 bulan kehamilan.⁸¹

Roy dkk.⁷⁰ telah melaporkan bahwa pada wanita Asia Selatan, penurunan tingkat serum 25(OH)D <15ng/ml terkait dengan penurunan progresif dalam massa tulang pada pinggul dan pergelangan tangan. Finch dkk..⁸² mengklaim osteomalacia tidak terdiagnosis pada warga Asia Selatan yang tinggal di Inggris. Mereka menemukan bahwa 22% dari subyek dalam studi mereka memiliki berbagai tingkat osteomalacia.

Kekurangan vitamin D dan penyakit lain: Lebih dari 200 gen manusia memiliki reseptor untuk vitamin D, membuat vitamin D kekurangan faktor penyumbang untuk berbagai macam penyakit manusia lainnya. Johnson berpendapat "bahwa vitamin D penting untuk lebih dari sekedar tulang, vitamin tampaknya memiliki peran dalam mencegah kanker kolorektal dan lainnya,

diabetes, arthritis dan bahkan multiple sclerosis (MS).⁸³

Dalam studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa metabolit aktif vitamin D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dapat mengurangi perkembangan siklus sel, induksi apoptosis serta mengatur sel T dan penyajian fungsi antigen sel.⁸⁴ Mereka menunjuk bukti bahwa vitamin D defisiensi mempercepat perkembangan penyakit autoimun dan kanker.

Baru-baru ini, sebuah asosiasi terbalik antara $25(\text{OH})\text{D}$ plasma dan tingkat risiko hipertensi telah dilaporkan.⁸⁵ Bottela-Carretero dkk.⁸⁶ menemukan hubungan antara kekurangan vitamin D dan sindrom metabolik beberapa pasien. Pasien obesitas dengan defisiensi vitamin D memiliki tingkat HDL-kolesterol dan hipertrigliseridemia signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan tingkat vitamin D normal.⁸⁶ Wang dkk.⁸⁷ baru-baru ini, dalam suatu studi prospektif pada 1739 peserta dan rata-rata tindak lanjut dari 5,4 tahun, menunjukkan kekurangan vitamin D menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskuler pada subyek dengan hipertensi. *Cardiomyopathy* karena kekurangan vitamin D pada bayi adalah manifestasi hipovitaminosis yang jarang tetapi fatal.⁸⁸

Cukup asupan vitamin D: Konsentrasi serum rata-rata $25(\text{OH})\text{D}$ 30 ng/ml dianggap cukup untuk kesehatan.¹⁶ Kadar 20 ng/ml dianggap sebagai keadaan minimum.^{16,59} Asupan harian yang disarankan untuk vitamin D untuk bayi, anak-anak dan orang dewasa hingga 50 tahun adalah 200 IU (5 ug) per hari, dan untuk orang dewasa antara 50-70 tahun, perlu 400 IU (10 ug).⁸⁹

Toksisitas Vitamin D: Kelebihan vitamin D dapat menyebabkan hiperkalsemia dan hiperkalsiuria.⁸⁹ Namun, komplikasi ini tidak terjadi pada jumlah asupan vitamin D yang direkomendasikan.⁸⁹ Toksisitas tidak mungkin terjadi pada dosis kurang dari 2400 IU (60µg) per hari.⁹⁰ Studi telah melaporkan tidak ada efek samping vitamin D diamati pada asupan 20µg/hari.⁸⁹

Menaklukkan kekurangan vitamin D: D Kekurangan vitamin di Asia Selatan telah mengakuisisi proporsi epidemi. Hal ini mengejutkan bahwa di Asia Selatan, di mana sebanyak 80% dari penduduk tampak sehat adalah kekurangan vitamin D (<20ng/ml) dan sampai dengan 40% dari populasi adalah sangat kurang (<9ng/ml),⁶⁷ tidak ada kesadaran publik wajib program atau suplementasi pangan dengan vitamin D umum dilaksanakan oleh pemerintah.

Sebuah studi baru pada populasi di Hawaii mengungkapkan bahwa bahkan 11,1 jam paparan sinar matahari total tubuh per minggu tidak cukup untuk mencegah terjadinya "status vitamin D rendah"⁹¹ ini menunjukkan bahwa sintesis vitamin D dengan kulit dapat dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang belum diketahui. Oleh karena itu, suplementasi dengan vitamin D, mungkin, akan diperlukan dalam populasi berisiko terkena hipovitaminosis D.

2.1.3 Vitamin D dan Thalassemia

Vitamin D 200 IU direkomendasikan setiap hari untuk orang dewasa. Rekomendasi harian saat ini adalah: 200 IU untuk individu 19-50 tahun, 400 IU untuk individu 51-70 tahun, dan 600 IU untuk individu lebih dari 71 tahun. Dalam beberapa kondisi jumlah tersebut tidak memadai. Dalam sebuah penelitian, 700-800 IU diperlukan untuk mempertahankan kepadatan tulang pada orang tua.⁹²

Bagi individu dengan Thalassemia standar rekomendasi utama mungkin tidak memadai. Sebuah penelitian di Yunani mengungkapkan bahwa penderita Thalassemia yang tergantung transfusi serta menggunakan desferoxamine untuk kelebihan besi (serum feritin lebih besar dari 3000ng/ml) mempunyai tingkat metabolit vitamin D rendah.²⁹ Osteoporosis umum terjadi pada penderita Thalassemia dan dapat dimodifikasi oleh asupan kalsium yang memadai, vitamin D, dan penggantian hormon hipogonadisme. Individu yang mengalami osteoporosis mungkin membutuhkan dosis vitamin D lebih tinggi untuk memelihara atau meningkatkan kepadatan tulang, 8-100 IU per hari telah direkomendasikan oleh beberapa ahli. Sebuah penelitian di Italia mengenai kepadatan tulang pada pasien dengan Thalassemia menunjukkan bahwa hanya fenotipe yang paling berat (bo/bo) mengalami penurunan kepadatan tulang. Namun, asupan kalsium dan vitamin D harian besar bisa menyebabkan hiperkalsiuria dan hypercalcemia; suplemen yang lebih tinggi dari dosis yang direkomendasikan membutuhkan pemantauan hati-hati.⁹³ Soliman⁹⁴ melaporkan

bahwa kekurangan vitamin D terdeteksi dalam 100% dari remaja dengan Thalassemia. Injeksi intramuskular dosis besar dari *cholecalciferol* adalah terapi efektif untuk pengobatan hipovitaminosis D pada remaja Thalassemia dan non-Thalassemia selama 3 bulan tetapi efeknya tidak bertahan selama 6 bulan.

Banyak faktor yang dianggap dapat menjelaskan rendahnya vitamin D {25(OH)D} pada penderita Thalassemia. Pada penderita Thalassemia secara progresif terjadi kelebihan muatan besi yang berdeposisi pada parenkim hati, jantung, dan organ endokrin.³⁰ Deposisi kelebihan muatan besi pada hati menyebabkan terganggunya hidroksilasi vitamin D di hepar.³⁰ Rendahnya kadar vitamin D juga disebabkan oleh *jaundice* yang merupakan salah satu ciri penderita Thalassemia, yang disebabkan oleh deposisi bilirubin. Perubahan warna kekuningan ini dan juga ketebalan kulit dianggap mengganggu sintesis vitamin D 25(OH) D.³² Penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk.³⁰ pada penderita Thalassemia dewasa menunjukkan adanya hubungan antara usia, peningkatan kadar feritin, dan berkurangnya kadar 25(OH)D yang mendukung penelitian-penelitian sebelumnya. Keterlibatan hepar karena toksisitas akibat terapi pengikat, dan infeksi virus hepatitis juga dianggap mempengaruhi sintesis vitamin D 25(OH)D.³⁰

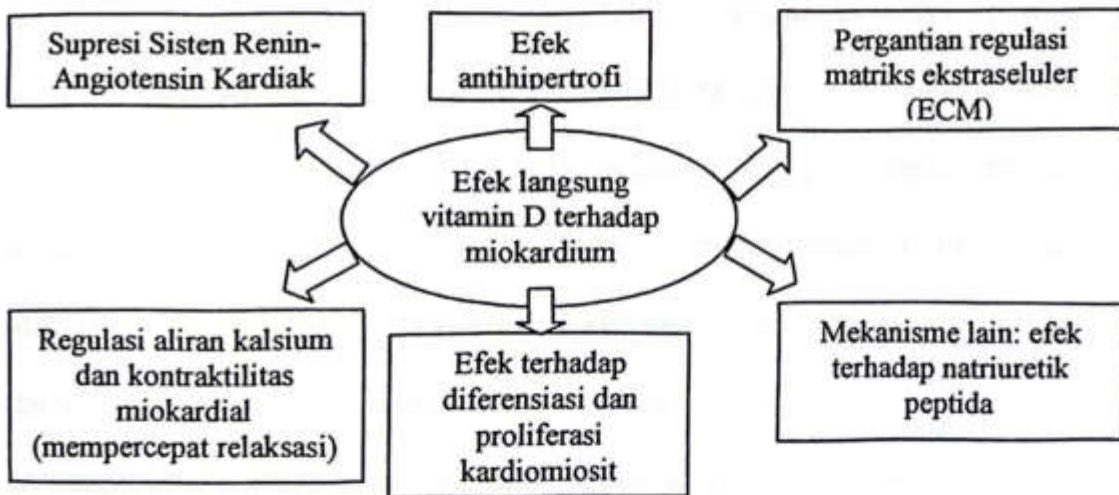
2.1.4 Vitamin D dan Fungsi Kardiak

Hubungan kekurangan vitamin D dengan disfungsi ventrikel kiri dapat lazim terjadi. Kelemahan otot skeletal dan eksaserbasi gagal jantung kronis yang

disebabkan defisiensi vitamin D telah dijelaskan dari penelitian yang dilakukan oleh Pfeifer dan Bhattacharya.^{23,24} Koreksi defisiensi vitamin D diketahui dapat meningkatkan fungsi jantung pada pasien gagal ginjal kronis.³⁵ Rendahnya kadar 25(OH)D secara timbal balik meningkatkan kadar produksi paratiroid dalam serum, yang kemudian menyebabkan meningkatnya denyut jantung menjadi lebih tinggi, tingkat kalsium intraselular jantung, dan hipertrofi.³⁶ Paradoksnya, overdosis vitamin D juga meningkatkan kalsium intraseluler jantung dan dapat menjadi petunjuk terjadinya calcinosis vaskular.³⁷ Pilz dkk.⁹⁵ melaporkan adanya efek langsung dan tidak langsung dari vitamin D terhadap miokardium (Gambar 2.2 dan 2.3). Hormon paratiroid dan vitamin 1-25(OH)₂D merangsang gerakan kalsium transmembran melalui saluran kalsium tipe L yang bergantung-tegangan (*L-type voltage-dependent calcium channels/LVDCC*), meskipun secara rinci interaksi ini masih belum dapat dijabarkan.^{22,36} Penelitian yang dilakukan oleh Oudit dkk.³³ menunjukkan bahwa LVDCC berperan penting dalam mengangkut *non-transferrin bound iron* (NTBI) ke dalam miokardium. Demikian modulasi LVDCC merupakan bukti hubungan logis antara kekurangan vitamin D, besi jantung, dan fungsi jantung.

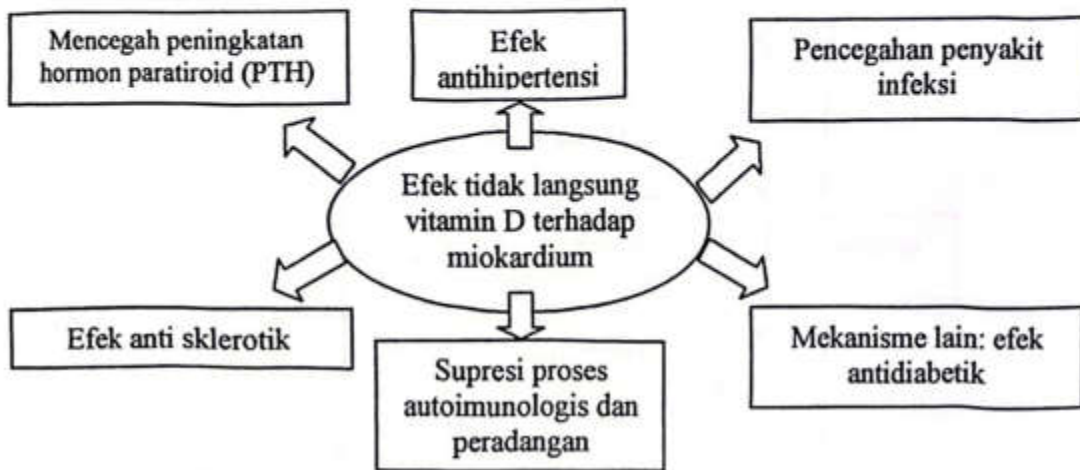
Dalam kondisi kelebihan besi, kardiomiopati *overload* besi merupakan faktor prognosis yang paling penting dalam kelangsungan hidup pasien. Dalam hipotesis Oudit dkk.³³ bahwa dalam gangguan *overload* besi, akumulasi besi di dalam jantung tergantung pada besi ferrous (Fe²⁺) lewat melalui saluran tergantung tegangan tipe L-Ca²⁺ (LVDCC), pengangkut kation

divalen. *Overload* besi pada tikus dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, disfungsi sistolik dan diastolik, bradikardia, hipotensi, peningkatan fibrosis miokard dan stres oksidatif tinggi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa LVDCCs jantung adalah kunci dari transporter besi menuju kardiomyosit pada kondisi kelebihan beban besi, dan secara potensial merupakan sasaran terapi baru untuk mengurangi beban kardiovaskular dari kelebihan besi.



Gambar 2.4 Efek Langsung Vitamin D Terhadap Miokardium

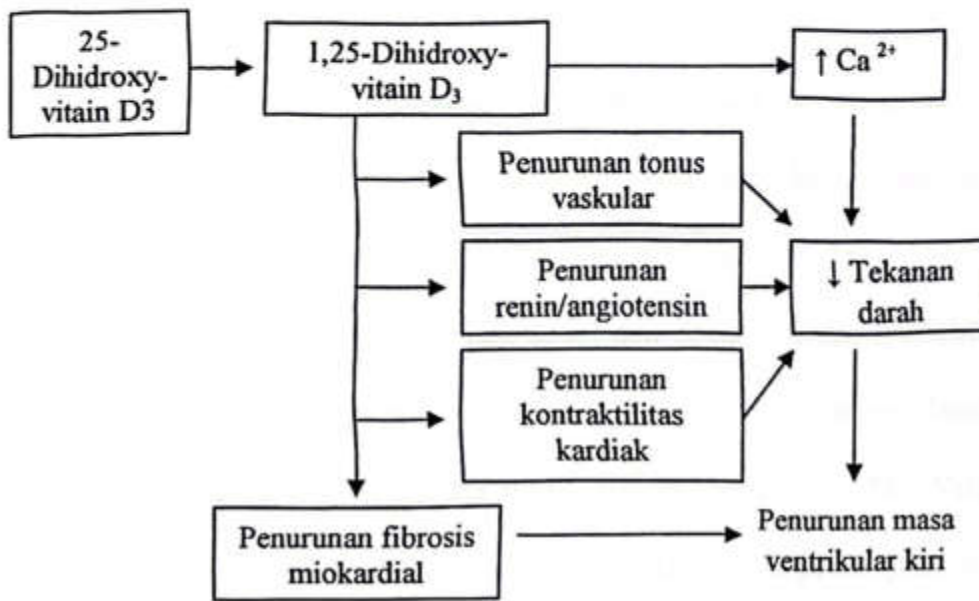
Dikutip dari: Pilz⁹⁵



Gambar 2.5 Efek Tidak Langsung Vitamin D Terhadap Miokardium

Dikutip dari: Pilz⁹⁵

Vitamin D memiliki peranan penting dalam hipertrofi ventrikel kiri dan fungsi jantung. Kekurangan vitamin D telah lama diketahui mempengaruhi kontraktilitas jantung, tonus vaskular, kolagen jantung, dan pematangan jaringan jantung (Gambar 2.4). Penelitian baru-baru ini menggunakan tikus dengan kekurangan reseptor vitamin D sebagai model menunjukkan peran penting dari vitamin D dalam regulasi sistem renin-angiotensin. Selain itu, ada bukti baik yang mengaitkan pengobatan dengan vitamin D untuk bertahan hidup pada hemodialisis dan perbaikan fungsi jantung.⁹⁶



Gambar 2.6 Mekanisme Efek Dari 1,25 Dihydroxyvitamin D3 Pada Fungsi Jantung dan Hipertrofi Ventrikel Kiri

Dikutip dari: Achinger⁹⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Wood dkk.³⁸ di Amerika Serikat terhadap vitamin 25(OH)D dan tingkat D 1-25OH dibandingkan dengan R2* jantung (1/T2 *), fraksi ejeksi ventrikel kiri, usia, feritin dan besi hati pada 24 pasien Thalassemia, hasilnya menunjukkan bahwa kadar vitamin 25(OH)D berkurang pada 13/24 pasien sedangkan kadar vitamin 1-25(OH)₂D mengalami peningkatan. Fraksi ejeksi ventrikel kiri juga sebanding dengan rasio 25(OH)D/1-25(OH)₂D. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kekurangan vitamin D dapat dikaitkan dengan serapan besi pada jantung dan disfungsi ventrikel pada pasien Thalassemia mayor.

2.2 Kerangka Pemikiran

Kekurangan vitamin D masih menjadi epidemi di Amerika Serikat, kemungkinan besar diakibatkan menurunnya paparan terhadap sinar matahari dalam rekreasi, lingkungan pendidikan dan pekerjaan.¹⁶ Tiga puluh sampai empat puluh persen dari remaja yang sehat dan dewasa muda memiliki kadar vitamin D di bawah batas bawah 50nmol/l dan bahkan proporsi lebih besar berada di bawah 75 nmol/l *cut-off* untuk kecukupan vitamin D.¹⁷ Vitamin D penting untuk penyerapan kalsium usus dan memainkan peran penting dalam homeostasis kalsium global dan metabolisme tulang.¹⁶ Namun, reseptor vitamin D ditemukan di hampir semua jaringan dan nampaknya berperan dalam mengatur homeostasis kalsium selular.²² Akibatnya, defisiensi vitamin D dikaitkan dengan kelemahan otot,²³ gagal jantung kongestif kronis,²⁴ dan gangguan sekresi insulin.²⁵

Di banyak negara Asia, kekurangan vitamin D telah ditemukan. Rakhitis, akibat dari kekurangan vitamin D, masih tersebar luas di daerah, seperti Cina Utara di mana 42% dari bayi yang ditemukan menderita penyakit ini selama musim dingin/ periode semi.²⁶ Paparan sinar matahari mendorong terjadinya sintesis vitamin D dan mengingat jumlah hari matahari bersinar di Asia Selatan, orang akan berharap wilayah tersebut akan bebas dari kekurangan vitamin D. Sayangnya, ada prevalensi tinggi kekurangan vitamin D karena kurangnya diet yang benar, asupan kalsium yang buruk, kebiasaan sosial dan keterbatasan perumahan yang menghalangi penduduk orang tua, anak-anak dan perempuan

mendapat manfaat sinar matahari tersebut. Siddiqui dan Rai²⁷ menemukan bahwa di Utara Pakistan dimana sinar matahari tersedia berlimpah, rakitis adalah masalah yang umum terjadi pada bayi dan anak-anak. Keadaan mereka dikaitkan dengan hipovitaminosis D untuk gizi buruk, kurangnya kesadaran dan faktor antenatal. Atiq dkk.²⁸ melakukan penelitian terhadap kejadian hipovitaminosis D pada anak-anak yang sehat, mendapat ASI dan menyusui di rumah sakit pendidikan utama di Karachi, Pakistan, dan menemukan bahwa 55% bayi dan 45% ibu memiliki tingkat serum sangat rendah 25(OH)D (<25 nmol/l atau 10 ng/ml).

Mengingat tingginya prevalensi defisiensi vitamin D pada populasi umum dan ditambah adanya beban tuntutan peningkatan metabolisme, perawatan medis kronis, dan kelebihan besi, tidak mengherankan bahwa kekurangan vitamin D sangat umum terjadi pada pasien Thalassemia mayor.^{29,30} Banyak faktor yang dianggap dapat menjelaskan rendahnya vitamin D {25(OH)D} pada penderita Thalassemia. Pada penderita Thalassemia secara progresif terjadi kelebihan muatan besi yang berdeposisi pada parenkim hati, jantung, dan organ endokrin.³⁰ Deposisi kelebihan muatan besi pada hati menyebabkan terganggunya hidroksilasi vitamin D di hepar.³⁰ Rendahnya kadar vitamin D juga disebabkan oleh *jaundice* yang merupakan salah satu ciri penderita Thalassemia, yang disebabkan oleh deposisi bilirubin. Perubahan warna kekuningan ini dan juga ketebalan kulit dianggap mengganggu sintesis vitamin D 25(OH) D.³² Penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk.³⁰ pada penderita Thalassemia dewasa

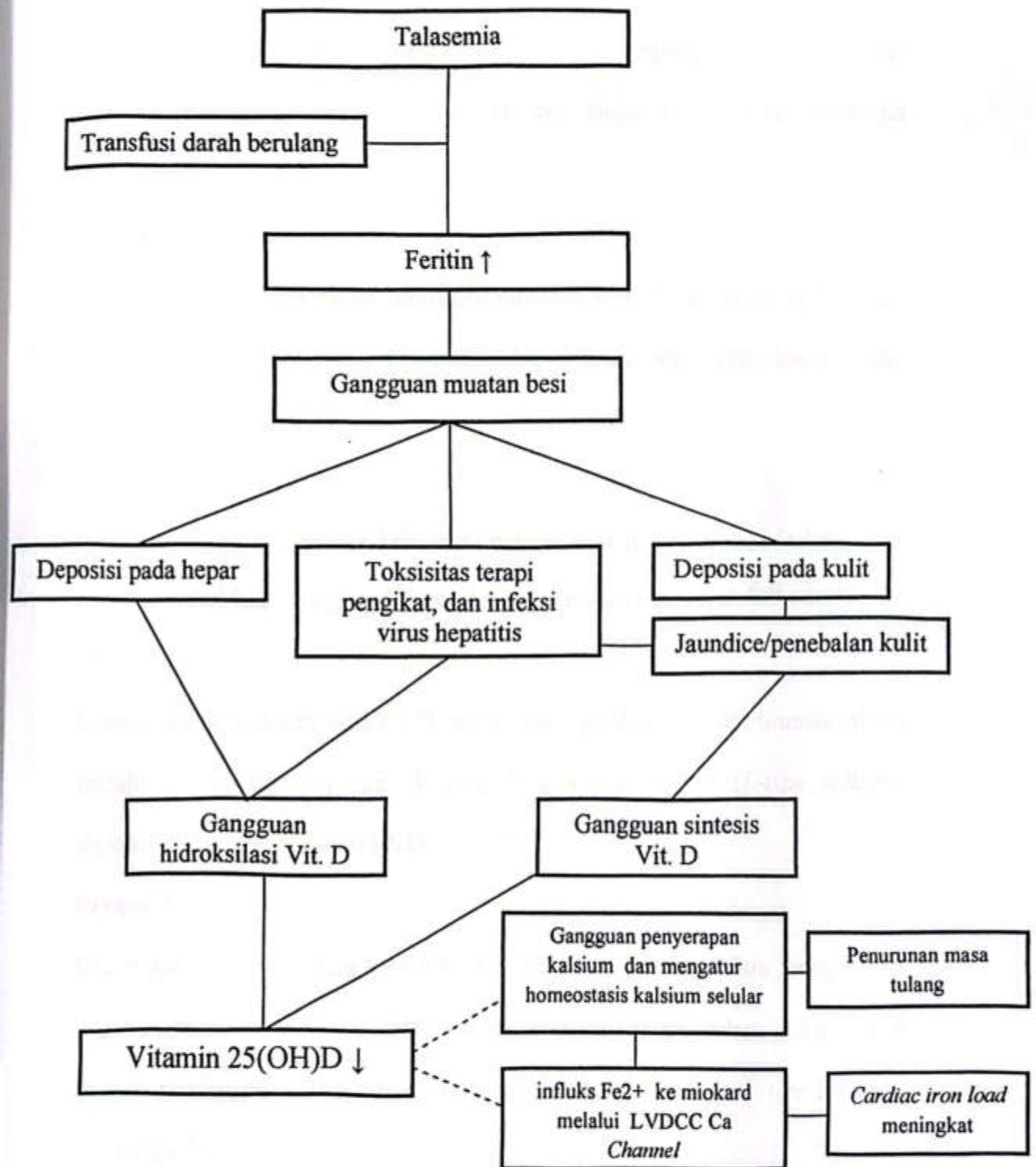
menunjukkan adanya hubungan antara usia, peningkatan kadar feritin, dan berkurangnya kadar 25(OH)D yang mendukung penelitian-penelitian sebelumnya. Keterlibatan hepar karena toksisitas akibat terapi pengikat, dan infeksi virus hepatitis juga dianggap mempengaruhi sintesis vitamin D 25(OH)D.³⁰ Dengan bukti-bukti baru yang menghubungkan aktivitas saluran kalsium tipe L dengan beban muatan besi jantung, peneliti ingin mengetahui kemungkinan bahwa kekurangan vitamin D dapat menjadi predisposisi pada muatan besi dan disfungsi jantung pada penderita Thalassemia mayor.^{33,34}

Hubungan kekurangan vitamin D dengan disfungsi ventrikel kiri dapat lazim terjadi. Kelemahan otot skeletal dan eksaserbasi gagal jantung kronis yang disebabkan defisiensi vitamin D telah dijelaskan dari penelitian yang dilakukan oleh Pfeifer dan Bhattacharya.^{23,24} Koreksi defisiensi vitamin D diketahui dapat meningkatkan fungsi jantung pada pasien gagal ginjal kronis.³⁵ Rendahnya kadar 25(OH)D secara timbal balik meningkatkan kadar produksi paratiroid dalam serum, yang kemudian menyebabkan meningkatnya denyut jantung menjadi lebih tinggi, tingkat kalsium intraselular jantung, dan hipertrofi.³⁶ Paradoksnya, overdosis vitamin D juga meningkatkan kalsium intraseluler jantung dan dapat menjadi petunjuk terjadinya calcinosis vaskular.³⁷ Hormon paratiroid dan vitamin 1-25(OH)₂D merangsang gerakan kalsium transmembran melalui saluran kalsium tipe L yang bergantung-tegangan (*L-type voltage-dependent calcium channels/LVDC*), meskipun secara rinci interaksi ini masih belum dapat dijabarkan.^{22,36} Penelitian yang dilakukan oleh Oudit dkk.³³ menunjukkan

bahwa LVDCC berperan penting dalam mengangkut *non-transferrin bound iron* (NTBI) ke dalam miokardium. Demikian modulasi LVDCC merupakan bukti hubungan logis antara kekurangan vitamin D, besi jantung, dan fungsi jantung.

Penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk.³⁰ di Italia pada penderita Thalassemia dewasa menunjukkan adanya korelasi (hubungan) negatif antara rendahnya kadar vitamin 25(OH)D terhadap tingginya kadar feritin. Penelitian lain dilakukan oleh Wood dkk.³⁸ di Amerika Serikat terhadap vitamin 25(OH)D dan tingkat D 1-25OH dibandingkan dengan R2* jantung ($1/T2^*$), fraksi ejeksi ventrikel kiri, usia, feritin dan besi hati pada 24 pasien Thalassemia. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar vitamin 25(OH)D berkurang pada 13/24 pasien sedangkan kadar vitamin 1-25(OH)₂D mengalami peningkatan. Fraksi ejeksi ventrikel kiri juga sebanding dengan rasio 25(OH)D/ 1-25(OH)₂D. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kekurangan vitamin D dapat dikaitkan dengan serapan besi pada jantung dan disfungsi ventrikel pada pasien Thalassemia mayor.

Berdasarkan hal di atas maka dapat dibuat alur kerangka pemikiran adalah sebagai berikut:



Gambar 2.7 Alur Kerangka Pemikiran

2.3 Premis dan Hipotesis

Berdasarkan hal-hal tersebut, maka dapat disusun beberapa premis berkaitan korelasi (hubungan) kadar vitamin D dan kadar feritin pada penderita Thalassemia:

Premis 1

Penderita Thalassemia mayor mendapat transfusi darah berulang mengakibatkan terjadi kelebihan besi yang dapat diketahui dengan pengukuran kadar feritin serum.^{1,2,10,50}

Premis 2

Pada penderita Thalassemia kelebihan muatan besi berdeposisi pada hati, dan kulit menyebabkan gangguan hidroksilasi dan sintesis vitamin D.³⁰⁻³²

Premis 3

Hormon paratiroid dan vitamin D merangsang gerakan kalsium transmembran melalui saluran kalsium tipe L yang bergantung-tegangan (*L-type voltage-dependent calcium channels/LVDCC*).^{22,36}

Premis 4

Dalam gangguan kelebihan besi, LVDCC berperan penting dalam mengangkut *non-transferrin bound iron* (NTBI) ferrous (Fe^{2+}) ke dalam miokardium melalui pengangkut kation divalen saluran tergantung tegangan tipe L-Ca^{2+} (LVDCC).^{23,24,33,34,36,38}

Hipotesis

Berdasarkan premis (1-4) yang telah disusun sebelumnya, dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

Pada penderita Thalassemia anak terdapat hubungan antara peningkatan kadar feritin dan penurunan kadar vitamin D 25(OH)D.

BAB III

SUBJEK DAN METODE PENELITIAN

3.1 Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah penderita Thalassemia mayor anak yang berobat jalan di Poliklinik Thalassemia Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, yang orangtuanya telah menyetujui keikutsertaan anaknya dalam penelitian setelah diberi penjelasan dan menandatangani persetujuan (*informed consent*).

3.1.1 Kriteria Inklusi

Subyek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

Penderita thalasemia

3.1.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut:

1. Tidak disertai penyakit lain.
2. Sedang mengalami demam.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik Thalassemia Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dimulai setelah adanya persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2010 – Februari 2011.

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Bentuk dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan potong lintang pada penderita Thalassemia mayor yang datang ke Poliklinik Thalassemia Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

3.3.2 Cara Pemilihan Sampel dan Besar Sampel

Subjek diambil secara berurut (*consecutive sampling*) pada anak yang berobat ke Poliklinik Thalassemia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Perhitungan besar sampel ditentukan berdasarkan tujuan penelitian yaitu mencari korelasi

(hubungan) antara feritin dan vitamin D {25(OH)D} . Untuk itu dipergunakan rumus besar sampel untuk mengetahui korelasi, yaitu:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\left\{\frac{1}{2}\ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)\right\}^2} + 3$$

dengan

Z_{α} dan Z_{β} = deviat standar baku yang menunjukkan kesalahan tipe I dan kesalahan tipe II, besarnya tergantung dari peneliti dalam memformulasikan hipotesis penelitiannya.

r = koefisien korelasi

Dengan menggunakan taraf kepercayaan 95% ($Z_{\alpha} = 1,65$) dan *power test* 80% ($Z_{\beta} = 0,84$) serta besarnya koefisien korelasi diperoleh dari penelitian Napoli dkk.³⁰ ($r = -0,31$), berdasarkan rumus diatas maka diperoleh:

$$\begin{aligned} n &= \frac{(1,65 + 0,84)^2}{\left\{\frac{1}{2}\ln\left(\frac{1 + 0,31}{1 - 0,31}\right)\right\}^2} + 3 \\ &= \frac{2,49^2}{0,3205^2} + 3 = 64 \end{aligned}$$

Dengan rumus di atas didapatkan besar sampel sebesar 64 orang.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas pada penelitian ini adalah:

- Kadar feritin

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah:

- Kadar vitamin D {25(OH)D}

Variabel perancu pada penelitian ini adalah:

- Usia penderita
- Jumlah dan frekuensi transfusi
- Pemberian terapi pengikat (kelator)
- Konsumsi makanan mengandung vitamin D
- Paparan sinar matahari

3.5 Definisi Operasional

Penderita Thalassemia mayor

Penderita Thalassemia mayor yang telah ditegakkan sebelumnya berdasarkan gejala klinis dan analisis hemoglobin elektroforesis yang didapatkan dari catatan medis penderita.

Penderita Thalassemia mayor disertai penyakit lain

Penderita Thalassemia mayor yang telah ditegakkan sebelumnya disertai infeksi hepatitis virus.

Usia

Usia anak dinyatakan dalam tahun berdasarkan tanggal lahir. Anak yang berusia kurang dari satu hari dimasukkan dalam usia sebelumnya.

Usia onset

Usia saat pertama kali didiagnosis sebagai penderita Thalassemia.

Jumlah transfusi

Jumlah transfusi *packed red cell* (PRC) yang telah diterima merupakan jumlah dalam milliliter yang diterima sejak didiagnosis berdasarkan catatan medis penderita.

Demam

Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan suhu tubuh aksila $>38,5^{\circ}\text{C}$.

Kadar feritin serum

Pemeriksaan kadar feritin serum diperoleh dari pemeriksaan darah yang diambil dari vena kubiti. Darah kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi, didiamkan selama 30 menit agar terjadi pembekuan dan selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Pemeriksaan kadar feritin serum menggunakan metode ECLIA. Hasil pemeriksaan dalam satuan ng/mL. Kadar feritin serum $> 1.000\text{ng/mL}$ merupakan indikasi pemberian pengikat besi.¹⁵

Defisiensi vitamin D

Vitamin D yang diperiksa adalah dalam bentuk 25(OH)D. Dinyatakan defisiensi vitamin D {25(OH)D} bila kadar dalam serum $<20\text{ng/mL}$ ($<50\text{nmol/L}$).

Klasifikasi Hipovitaminosis D

Kurang dari 20ng/mL (50nmol/L) sebagai keadaan kekurangan vitamin D. Kadar 25(OH)D antara $8-15\text{ng/mL}$ ($20-37\text{ nmol/L}$), disebut hipovitaminosis D sedang. Kadar 25(OH)D kurang dari 8ng/mL (20nmol/L), dianggap sebagai hipovitaminosis D berat.⁵⁸

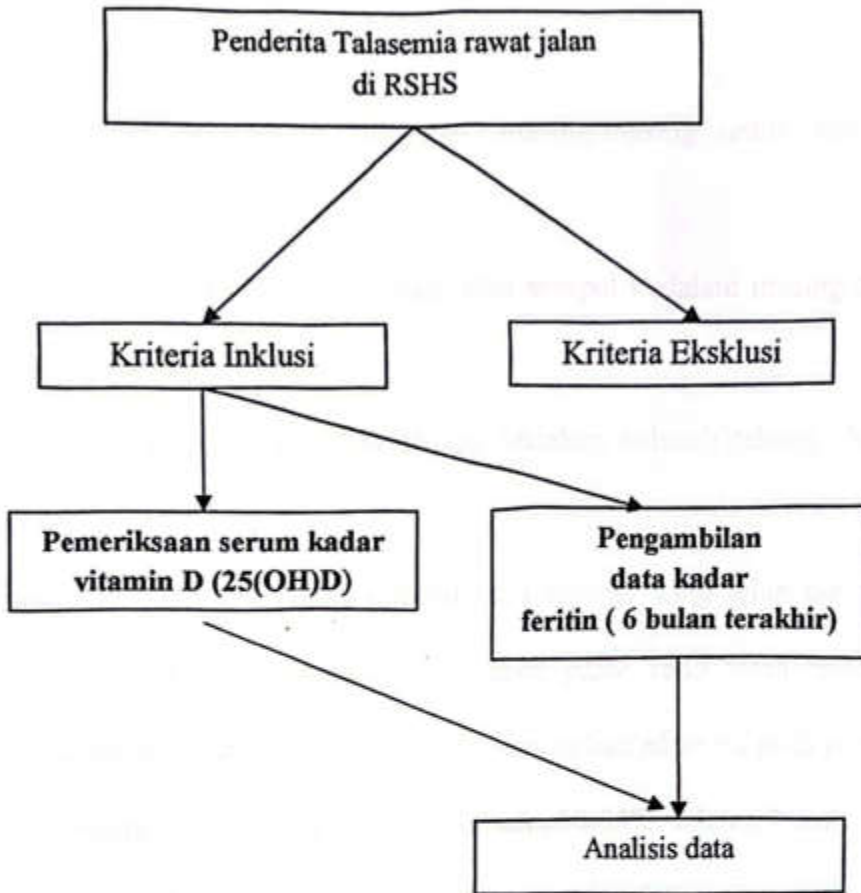
3.6 Tata Cara Pelaksanaan Penelitian

Kepada orangtua dari semua penderita Thalassemia Mayor anak diberi penjelasan secara terperinci mengenai maksud dan tujuan, serta segala hal yang berhubungan dengan penelitian yang akan dilakukan. Selanjutnya, apabila setuju mengikutsertakan anaknya dalam penelitian ini, maka orangtua tersebut menandatangani surat persetujuan tertulis (*informed consent*).

Penderita Thalassemia Mayor anak yang orangtuanya setuju dan memenuhi kriteria penelitian diikutsertakan dalam penelitian. Semua subyek penelitian dicatat identitasnya yaitu nama, usia, jenis kelamin, dan nomor rekam medis. Kemudian dilakukan pengisian formulir pencatatan penelitian dengan cara anamnesis dan pemeriksaan fisis. Setelah itu dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar vitamin D serum 25(OH)D.

3.7 Alur Penelitian

Alur penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Gambar 3.1 di bawah ini.



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.8 Prosedur Pemeriksaan

3.8.1 Kadar Vitamin D Serum

Dilakukan pengambilan sampel darah subjek sebanyak 6 mL untuk pemeriksaan kadar vitamin D serum 25(OH)D.

3.8.2 Pemeriksaan Kadar 25(OH)D Serum

3.8.2.1 Prosedur Kerja

- 1) Siapkan tabung polipropilen berlabel, masing-masing untuk kalibrator, kontrol dan sampel.
- 2) Tambahkan 25 μL kalibrator, kontrol atau sampel kedalam masing-masing tabung polipropilen tersebut.
- 3) Tambahkan 1 mL larutan 25-D Biotin kedalam seluruh tabung. Vorteks tabung selama 10 detik.
- 4) Masukkan 200 μL kalibrator, kontrol, dan sampel yang telah diencerkan tersebut kedalam masing-masing *well* pada *plate* yang telah terselimuti dengan antibodi (*antibody coated plate*). Tempatkan *plate lid* pada *plate* dan tutup *plate* dengan plastik. Inkubasi pada suhu 18-25°C selama 2 jam.
- 5) Cuci seluruh *well* sebanyak tiga kali dengan *wash solution*. Set *plate washer* sebanyak minimal 300 μL *wash solution* setiap *well*. Isi kemudian dibuang kembali sebanyak tiga kali siklus. Ketuk *plate* secara terbalik pada *tissue absorbent* untuk menghilangkan kelebihan *wash solution* sebelum dilanjutkan ke langkah berikutnya.
- 6) Tambahkan 200 μL *enzyme conjugate* pada semua *well* dengan menggunakan *multichannel pipette*. Tempatkan *plate lid* pada *plate* dan tutup *plate* dengan plastik. Inkubasi pada suhu 18-25°C selama 30 menit.
- 7) Ulangi pencucian seperti pada tahap 5.

- 8) Tambahkan 200 μL *TMB substrate* pada semua *well* menggunakan *multichannel pipette*. Tempatkan *plate lid* pada *plate* dan tutup *plate* dengan plastik. Inkubasi pada suhu 18-25°C selama 30 menit.
- 9) Tambahkan 10 μL *stop solution* pada semua *well* dengan menggunakan *multichannel pipette*.
- 10) Ukur absorbans dari tiap *well* pada 450 nm (referens 650 nm) menggunakan *microplate reader* dalam waktu 30 menit setelah penambahan *stop solution*.

3.8.2.2 Metode dan Alat

Sampel yang digunakan adalah serum manusia dengan mempergunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). *Reagen kit* yang digunakan untuk pemeriksaan 25-Hidroksi Vitamin D adalah produk IDS Ltd.Boldon,Cat: AC-57F1, Lot : 9899, ED: 09-2011. Rentang standar adalah 6.5 - 394 nmol/L, dengan limit deteksi 5 nmol/L. *Kit* yang digunakan adalah khusus untuk penelitian (*for research use only, not for use in diagnostic or therapeutic procedures*) dan dilakukan di *Laboratory Research & Esoteric Testing* Laboratorium Klinik Prodia Jakarta.

3.9 Analisis Data

- Tes untuk uji korelasi yang dipakai bila distribusi normal dipergunakan uji korelasi Pearson. Bila distribusi tidak normal dipakai uji korelasi Spearman. Uji normalisasi data dengan uji Kolmogorov-Smirnov.
- Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $P < 0,05$.
- Untuk mengetahui perbedaan kadar feritin dan defisiensi vitamin D serta variabel lain digunakan uji kai-kuadrat (χ^2) dan Eksak Fisher.
- Untuk uji variabel perancu dengan menggunakan uji T tidak berpasangan dengan 95% interval kepercayaan dianggap bermakna bila $P < 0,05$.
- Data yang terkumpul ditabulasi dan diolah secara statistik dengan menggunakan program SPSS versi 17.

3.10 Pertimbangan Etis

Berdasarkan bentuk dan rancangan penelitian, maka ditinjau dari segi etis terdapat masalah etika penelitian yaitu rasa tidak nyaman pada anak dan orangtua/walinya karena harus meluangkan waktu untuk wawancara pengisian kuesioner, juga pada saat dilakukan pemeriksaan fisis, dan pengambilan darah. Hal ini dapat diatasi dengan memberikan penjelasan kepada orangtua/walinya mengenai prosedur yang akan dilakukan juga keuntungan serta kemungkinan akibat yang ditimbulkan. Selain itu juga memberikan pembebasan biaya pemeriksaan, kompensasi berupa transportasi dan konsumsi untuk anak yang diperiksa, serta kerahasiaannya akan dijaga. Walaupun demikian,

orangtua/walinya tetap diberi kebebasan untuk mencabut persetujuannya dalam keikutsertaan penelitian tanpa mengurangi pelayanan kesehatannya.

Penelitian ini akan mulai dilaksanakan setelah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Subjek Penelitian

Penelitian dilaksanakan selama bulan Desember 2010 sampai Januari 2011 pada penderita Thalassemia yang datang ke Poliklinik Thalassemia Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS. Hasan Sadikin Bandung. Didapatkan 64 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan orangtua/wali bersedia menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Didapatkan kadar feritin rerata (SB) 3525,073 ng/mL (2356,7837), serta kadar vitamin D rerata (SB) 37,045 nmol/L (10,0665). Dari 64 subjek didapatkan 55 (85,9%) mengalami kekurangan vitamin D (<50 nmol/L), dengan diantaranya dua puluh dua (34,4%) hipovitaminosis D ringan (37-50 nmol/L), 30 (46,9%) hipovitaminosis D sedang (20-37 nmol/L), dan 3 (4,7%) hipovitaminosis D berat (<20 nmol/L).

4.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek terdiri dari 38 anak laki-laki dan 26 anak perempuan. Pada Tabel 4.1 berikut dapat dilihat karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan kejadian hipovitaminosis. Berdasarkan jenis kelamin didapatkan 32 subjek laki-laki (58,2%) dan 23 subjek perempuan (41,8%) yang mengalami hipovitaminosis ($P= 0,631$), dengan usia rerata (SB) lebih tua 8,2 (3,06) tahun ($P < 0,05$),

klasifikasi usia terbanyak 5-10 tahun 31 (56,4%) ($P < 0,05$), penggunaan transfusi darah lebih banyak rerata (SB) 208,3cc (55,746) ($P < 0,05$), frekuensi mendapat transfusi darah lebih sering setiap 3 minggu sebanyak 17 (30,9%) ($P=0,287$), penggunaan kelator sebanyak 26 (47,3%) menggunakan deferasirox ($P=0,647$) dengan lama terapi > 24 bulan sebanyak 40 (72,7%) ($P=0,469$).

Tabel 4.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian Berdasarkan Kejadian Hipovitaminosis

Karakteristik	VITAMIN D 25(OH)D		NILAI P
	HIPOVITAMINOSIS N= 55	NORMAL N= 9	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	32 (58,2%)	6 (66,7%)	0,728 ^a
Perempuan	23 (41,8%)	3 (33,3%)	
Usia			
Rerata (SB)	8,20 (3,06)	4,78 (2,82)	0,003 ^c
Rentang	2 – 14	2 – 11	
Klasifikasi Usia			
<5 tahun	12 (21,8%)	7 (77,8%)	0,003 ^a
5-10 tahun	31 (56,4%)	1 (11,1%)	
>10 tahun	12 (21,8%)	1 (11,1%)	
Volume Darah Transfusi			
Rerata (SB)	208,73 (55,746)	156,67 (34,278)	0,009 ^c
Rentang	100 - 330	100 - 210	
Frekuensi Transfusi (Minggu)			
Setiap 1 minggu	1 (1,8%)	0	0,287 ^b
Setiap 2 minggu	16 (29,1%)	1 (11,1%)	
Setiap 3 minggu	17 (30,9%)	5 (55,6%)	
Setiap 4 minggu	15 (27,3%)	3 (33,3%)	
Setiap >4 minggu	6 (10,9%)	0	
Jenis Kelator			
-	3 (5,5%)	1 (11,1%)	0,647 ^b
Deferoksamine	19 (34,5%)	3 (33,3%)	
Deferiprone	7 (12,7%)	0	
Deferasirox	26 (47,3%)	5 (55,6%)	
Lama Terapi Kelator			
-	3(5,5%)	1(11,1%)	0,469 ^b
6 bulan	3(5,5%)	0	
12 bulan	4 (7,3%)	1(11,1%)	
18 bulan	1 (1,8%)	2(22,2%)	
24 bulan	4(7,3%)	0	
> 24 bulan	40(72,7%)	5(55,6%)	

^a= Uji Eksak Fisher; ^b= Uji Chi-Square; ^c= Uji T tidak berpasangan

4.1.2.1 Perbandingan Konsumsi Makanan dan Lama Paparan Matahari pada Kejadian Hipovitaminosis

Pada penderita Thalassemia dengan hipovitaminosis D seperti terlihat pada Tabel 4.2 didapatkan konsumsi susu formula $<1x$ seminggu sebanyak 28 (50,9%) ($P < 0,05$), sedangkan konsumsi ikan lebih banyak $> 1x$ dalam seminggu, telur > 1 kali dalam seminggu, menonton tv siang hari < 2 jam, dan lama aktivitas luar/terekspos sinar matahari 1-2 jam. Karakteristik kedua kelompok tidak berbeda bermakna secara uji statistik ($P > 0,05$).

Tabel 4.2 Perbandingan Konsumsi Makanan dan Lama Paparan Matahari pada Kejadian Hipovitaminosis

Karakteristik	VITAMIN D 25(OH)D		NILAI P*
	HIPOVITAMINOSIS N= 55	NORMAL N= 9	
Konsumsi Susu Formula			
<1x/mgg	28 (50,9%)	0	0,010
>1x/mgg	8 (14,5%)	4 (44,4%)	
Setiap Hari	19 (34,5%)	5 (55,6%)	
Konsumsi Ikan			
<1x/mgg	17 (30,9%)	0	0,112
>1x/mgg	30 (54,5%)	8 (88,9%)	
Setiap Hari	8 (14,5%)	1 (11,1%)	
Konsumsi Telur			
<1x/mgg	9 (16,4%)	0	0,404
>1x/mgg	28 (50,9%)	5 (55,6%)	
Setiap Hari	18 (32,7%)	4 (44,4%)	
Lama Aktivitas Luar			
<1 jam	18 (32,7%)	6 (66,7%)	0,135
1-2 jam	19 (34,5%)	1 (11,1%)	
>2 jam	18 (32,7%)	2 (22,2%)	

*= Uji Eksak Fisher

4.1.2.2 Perbandingan Indikator Pertumbuhan, Kadar SGOT dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis.

Pada Tabel 4.3 dan Tabel 4.4 dibawah tampak perbandingan karakteristik subyek berdasarkan indikator pertumbuhan, kadar SGOT dan SGPT pada kejadian hipovitaminosis. Indikator pertumbuhan terbanyak adalah status gizi baik, dan kadar SGOT serta SGPT meningkat tidak sampai 10 kali nilai normal pada subyek yang mengalami hipovitaminosis. Karakteristik kedua kelompok tidak berbeda bermakna secara uji statistik ($P > 0,05$).

Tabel 4.3 Perbandingan Indikator Pertumbuhan pada Kejadian Hipovitaminosis

Karakteristik	VITAMIN D 25(OH)D		NILAI P*
	HIPOVITAMINOSIS N= 55	NORMAL N= 9	
Indikator Pertumbuhan			
BB/U			
Median	33 (60%)	8 (88,9%)	0,178
Underweight	8 (14,5%)	0	
Severely Underweight	1 (1,8%)	0	
PB/U			
Median	28 (50,9%)	6 (66,7%)	0,305
Stunted	12 (21,8%)	1 (11,1%)	
Severely Stunted	15 (27,3%)	2 (22,2%)	
BMI/U atau BB/PB			
Overweight	1 (1,8%)	0	0,613
Possible Risk of Overweight	0	1 (11,1%)	
Median	49 (89,1%)	7 (77,8%)	
Wasted	3 (5,5%)	1 (11,1%)	
Severely Wasted	2 (3,6%)	0	

*= Uji Eksak Fisher

Tabel 4.4 Perbandingan Kadar SGOT dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis

Karakteristik	VITAMIN D 25(OH)D		NILAI P*
	HIPOVITAMINOSIS N= 55	NORMAL N= 9	
SGOT			
< 37 U/L	12 (21,8%)	2 (22,2%)	1,0
37-148 U/L	42 (76,4%)	7 (77,8%)	
>148 U/L	1 (1,8%)	0	
SGPT			
< 40 U/L	20 (46,3%)	4 (44,4%)	0,718
40-160 U/L	33 (60,0%)	5 (55,6%)	
>160 U/L	2 (3,6%)	0	

* = Uji Eksak Fisher

4.1.2.3 Perbandingan Kadar Feritin, dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis

Pada Tabel 4.5 berikut tampak perbandingan karakteristik subjek berdasarkan kadar feritin, dan SGPT pada kejadian hipovitaminosis vitamin D. Kadar rerata (SB) feritin serum lebih tinggi 3702,293 ng/dL (2471,2242), dan kadar rerata (SB) SGPT juga lebih tinggi 58,78 ng/dL (36,891), namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara uji statistik *Mann-Whitney* pada keduanya ($P > 0,05$).

Tabel 4.5 Hubungan Kadar Feritin dan SGPT pada Kejadian Hipovitaminosis

VARIABEL	VITAMIN D		NILAI P*
	HIPOVITAMINOSIS	NORMAL	
Kadar Feritin Serum (ng/dL)			
Rerata (SB)	3702,293 (2471,2242)	2442,067 (991,8605)	0,243
Median	3292	2370	
Rentang	540,7 - 10386	689,6 - 3900	
Kadar SGPT Serum (U/L)			
Rerata (SB)	58,78 (36,891)	53,89 (43,796)	0,595
Median	54	51	
Rentang	11 - 170	11 - 146	

* = Uji Mann-Whitney

Dari hasil uji statistik multivariat, yang berhubungan bermakna dengan kejadian hipovitaminosis D dengan analisis regresi logistik adalah kelompok usia, yaitu semakin semakin tinggi usia semakin besar risiko untuk terjadi hipovitaminosis D (Rasio Odd = 5,505; IK 95%: 1,396-21,709) $P = 0,015$.

4.1.2.4 Hubungan Klasifikasi Kadar Feritin dan Klasifikasi Kadar Vitamin D

Hubungan klasifikasi kadar feritin dan klasifikasi kadar vitamin D pada penderita thalassemia penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.6, dimana jumlah penderita (persentasi) tertinggi sebanyak 21(32,8%) pada kadar feritin >2500ng/dL dengan kadar 25(OH)D 20-37nmol/L, namun secara uji statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna.

Tabel 4.6 Hubungan Klasifikasi Kadar Feritin dan Klasifikasi Kadar Vitamin D

		Kadar 25(OH)D			
		<20nmol/L	20-37nmol/L	37-50nmol/L	>50nmol/L
Kadar	<1000ng/dL	0	1(1,6%)	2(3,1%)	1(1,6%)
Feritin	1000-2500ng/dL	1(1,6%)	8(12,5%)	8(12,5%)	5(7,8%)
	>2500ng/dL	2(3,1%)	21(32,8%)	12(18,8%)	3(4,7%)

Uji Korelasi Phi, $P = 0,589$.

4.1.2.5 Korelasi Kadar 25(OH)D dengan Berbagai Variabel

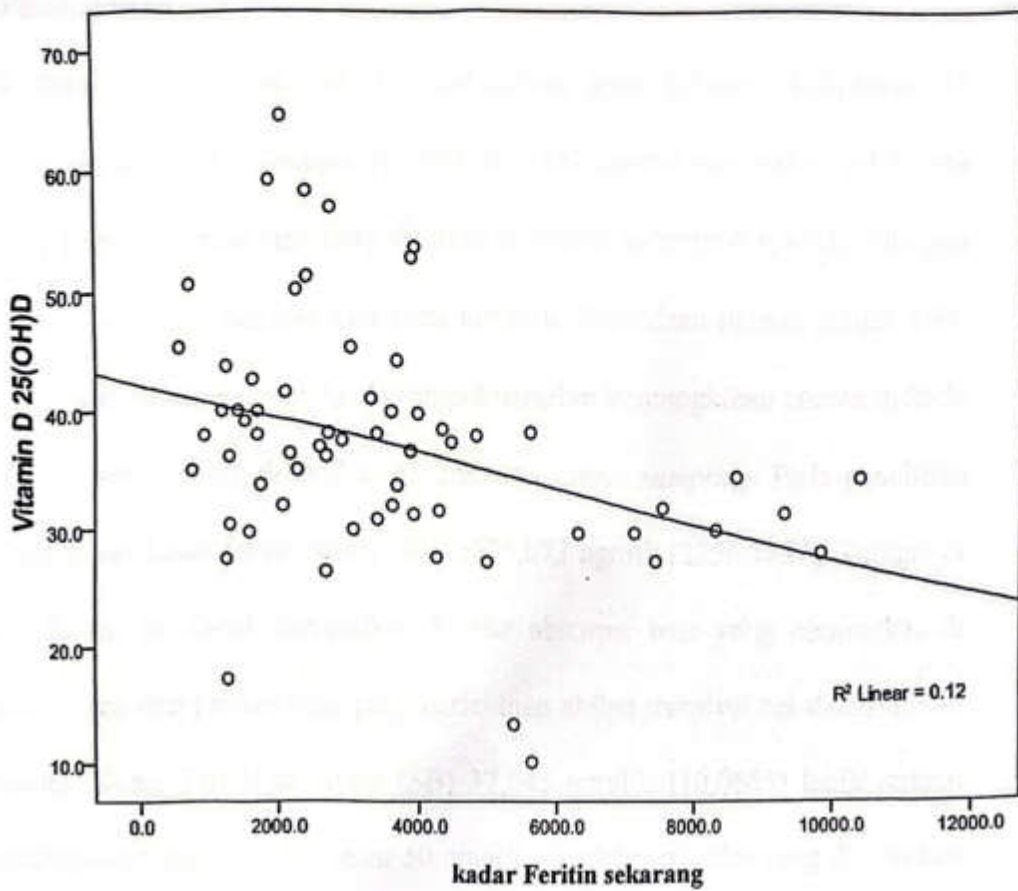
Kadar serum 25(OH)D penderita Thalassemia pada penelitian ini berkorelasi negatif terhadap kadar feritin sebagaimana terlihat pada Tabel 4.7 dan *scatter*

graph pada Gambar 4.1. Setelah dilakukan tes normalisasi dengan Kolmogorov-Smirnov diketahui distribusi data tidak normal sehingga dilakukan uji statistik dengan uji korelasi Spearman dan secara statistik bermakna ($\rho = -0,368$; $P < 0,01$).

Tabel 4.7 Korelasi Kadar 25(OH)D dengan Berbagai Variabel

	25(OH)D Nilai ρ	Nilai P*
Usia	-0,604	<0,01
Feritin	-0,368	0,003
SGOT	-0,174	0,169
SGPT	-0,247	0,05
Lama Terapi Kelator	-0,346	0,005

*=Uji Korelasi Spearman



Gambar 4.1 Grafik Korelasi Kadar Feritin dengan Kadar 25(OH)D pada Penderita Thalassemia Anak

Keterangan: ($\rho = -0,368$; $P < 0,01$)

4.2 Pembahasan

Pada karakteristik umum subjek, berdasarkan jenis kelamin didapatkan 38 subyek laki-laki dan 26 subjek perempuan. Thalassemia merupakan salah satu anemia hemolitik hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif, sehingga tidak ada predileksi berdasarkan jenis kelamin. Perbedaan jumlah subjek laki-laki dan perempuan pada kedua kelompok tersebut kemungkinan karena metode pemilihan subjek yang dilakukan secara *consecutive sampling*. Pada penelitian ini didapatkan kadar feritin rerata (SB) 3525,073 ng/mL (2356,7837). Tingginya kadar feritin ini dapat disebabkan karena absorpsi besi yang meningkat di saluran cerna dan jumlah besi yang berlebihan akibat transfusi sel darah merah berulang. Kadar 25(OH)D rerata (SB) 37,045 nmol/L (10,0665) lebih rendah dibandingkan nilai *cutoff* sebesar 50 nmol/L, rendahnya kadar yang ditemukan pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk,³⁰ dan Wood dkk,³⁸ pada penderita Thalassemia dewasa dimana kadar 25(OH)D juga rendah. Dari 64 subjek didapatkan 55 (85,9%) mengalami kekurangan vitamin D (<50nmol/L), dengan diantaranya dua puluh dua (34,4%) hipovitaminosis D ringan (37-50 nmol/L), 30 (46,9%) hipovitaminosis D sedang (20-37 nmol/L), dan 3 (4,7%) hipovitaminosis D berat (<20 nmol/L).

Berdasarkan usia subjek, kelompok yang mengalami hipovitaminosis vitamin D ternyata lebih tua dengan rerata usia 8,2 tahun, dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengalami hipovitaminosis dan berbeda bermakna ($P<0,01$). Hal tersebut sesuai dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya yang

menyatakan bahwa kejadian mengalami hipovitaminosis semakin meningkat dengan bertambahnya usia penderita.³⁰ Hal ini disebabkan semakin bertambah usia penderita semakin banyak jumlah transfusi yang didapat sesuai dengan jadwal transfusi yang diterima. Dengan semakin banyaknya jumlah transfusi yang didapat semakin banyak jumlah besi yang berlebihan akibat transfusi sel darah merah berulang tersebut, yang secara progresif menyebabkan defisiensi 25(OH)D. Waktu mendapatkan terapi kelator besi juga lebih lama > 24 bulan 62,5% pada kelompok penderita hipovitaminosis, hal tersebut menunjukkan kejadian hemosiderosis lebih banyak terjadi pada kelompok yang mengalami hipovitaminosis namun tidak memiliki hubungan bermakna ($P>0,05$). Frekuensi transfusi sel darah merah paling banyak terjadi setiap 3 minggu pada kedua kelompok dan tidak memiliki hubungan bermakna ($p>0,05$).

Pada penelitian ini subyek yang mengalami hipovitaminosis yang mengkonsumsi susu formula <1x dalam seminggu lebih banyak (50,9%) dan berbeda bermakna secara statistik antara kedua kelompok ($P<0,01$), karakteristik serupa juga dijumpai pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Napoli dkk.³⁰ Diketahui kadar vitamin D suplementasi banyak terdapat pada susu formula. Dalam 1 liter susu formula diperkirakan terdapat 400 IU vitamin D. Pada penelitian ini diketahui bahwa rerata usia yang mengalami hipovitaminosis lebih muda sehingga jumlah konsumsi susu yang diminum lebih banyak. Jumlah konsumsi ikan, telur, lama terekspose sinar matahari tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang

dilakukan oleh Napoli dkk,³⁰ Wood dkk,³⁸ dan Moulas dkk,²⁹ bahwa terjadinya hipovitaminosis pada penderita Thalassemia adalah akibat terganggunya proses hidroksilasi pada hepar akibat akumulasi besi, dan bukan disebabkan oleh kurangnya konsumsi makanan yang mengandung vitamin D atau lamanya paparan sinar matahari. Di wilayah Asia, penelitian pada populasi umum dan bukan pada penderita thalassemia yang dilakukan oleh Siddiqui dan Rai,²⁷ Atiq dkk²⁸, defisiensi vitamin D lebih disebabkan diet, gizi buruk, serta kurangnya kesadaran asupan nutrisi yang baik, dan pengaruh sinar matahari tidak ditemukan. Penelitian ini berbeda hasil dengan penelitian yang dilakukan oleh Holick dkk.¹⁶ yang menyatakan adanya pengaruh paparan sinar matahari terhadap rendahnya kadar vitamin D. Penelitian Holick dkk.¹⁶ bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan Binkley dkk.⁹¹ di Hawaii, dimana rerata paparan sinar matahari 11,1 jam per minggu tidak cukup untuk mencegah terjadinya status vitamin D rendah. Pada penelitian ini untuk menghilangkan pengaruh kandungan vitamin D yang terkandung dalam makanan atau minuman, sebelum dilakukan pemeriksaan darah penderita telah dipuasakan selama 8-10 jam.

Indikator pertumbuhan status gizi dan kadar SGOT, SGPT pada kedua kelompok tidak mengalami perbedaan bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian Napoli dkk.³⁰ bahwa kemungkinan salah satu penyebab kelebihan muatan besi yang menginduksi defisiensi kadar 25(OH)D disebabkan adanya korelasi negatif antara kadar serum 25(OH)D dan feritin serta SGPT. Kadar

rerata feritin pada hipovitaminosis lebih tinggi, dan SGPT pada penderita Thalassemia ternyata lebih tinggi dari normal pada penderita hipovitaminosis tidak melebihi 10 kali, mengindikasikan rendahnya kerusakan hepar. Pada penelitian ini tidak dijumpai adanya gagal hati atau gejala klinis yang dilaporkan.³⁰ Kelompok yang mengalami hipovitaminosis, secara statistik perbedaan kadar feritin dan kadar SGPT tidak bermakna, hal tersebut disebabkan kemungkinan adanya mekanisme lain yang melibatkan hepar. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan rendahnya kadar vitamin D pada penderita Thalassemia dengan kadar feritin tinggi.^{29,30} Toksisitas hepar karena terapi kelator, kelebihan beban besi, infeksi hepatitis virus merupakan penyebab tersering. Pada penelitian ini konfirmasi infeksi hepatitis untuk menyingkirkan penyebab keterlibatan hepar terhadap defisiensi 25(OH)D tidak dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium dikarenakan keterbatasan dana penelitian.

Jumlah penderita (persentasi) tertinggi sebanyak 21(32,8%) pada kadar feritin >2500ng/dL dengan kadar 25(OH)D 20-37nmol/L. Gangguan hidroksilasi vitamin D pada hepar terjadi seiring meningkatnya kadar feritin seperti juga yang terdapat pada penelitian-penelitian lain yang mencari hubungan penurunan kadar vitamin D pada penderita thalassemia.^{30,38} Namun pada penelitian ini secara uji statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna antara jumlah penderita

Pada penelitian ini, setelah dilakukan uji normalisasi dengan Kolmogorov-Smirnov diketahui distribusi data kadar feritin tidak terdistribusi normal, maka untuk mencari hubungan antara peningkatan kadar feritin dan kadar 25(OH)D dilakukan dengan uji korelasi Spearman, dengan hasil didapatkan adanya korelasi negatif ($p = -0,368$) yang secara statistik bermakna ($P < 0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan yang dilakukan terhadap penderita Thalassemia dewasa.³⁰ Pada penelitian ini semakin tinggi usia semakin besar risiko untuk terjadi hipovitaminosis D (Rasio Odd = 5,505; IK 95%: 1,396-21,709) $p = < 0,05$, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk.³⁰ pada penderita Thalassemia dewasa menunjukkan adanya hubungan antara usia, peningkatan kadar feritin, dan berkurangnya kadar 25(OH).

Kelebihan penelitian ini adalah penelitian pertama di Indonesia khususnya di RSHS yang menghubungkan kadar feritin serum dan kadar 25(OH)D pada kejadian hipovitaminosis D pada kelompok penderita Thalassemia anak. Penelitian yang menghubungkan antara kadar feritin dan vitamin D sebelumnya yang telah dilakukan adalah pada penderita dewasa.

4.3 Pengujian Hipotesis

Diajukan hipotesis penelitian sebagai berikut:

Pada penderita Thalassemia anak terdapat hubungan antara peningkatan kadar feritin dan penurunan kadar 25(OH)D.

Argumen penunjang

Hasil uji statistik menggunakan uji korelasi Spearman pada derajat kepercayaan 95% didapatkan korelasi negatif ($\rho = -0,368$) antara peningkatan kadar feritin dengan penurunan kadar 25(OH)D pada penderita Thalassemia anak dan secara statistik bermakna ($P < 0,05$) (Tabel 4.6).

Simpulan

Hipotesis penelitian diterima.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

1. Kejadian hipovitaminosis D terdapat pada penderita Thalassemia anak.
2. Ditemukan hubungan bermakna antara peningkatan kadar feritin serum dan penurunan kadar 25(OH)D pada penderita Thalassemia anak.

5.2 Saran

1. Skrining adanya hipovitaminosis vitamin D pada penderita Thalassemia anak dapat dijadikan sebagai salah satu pedoman umum dalam kebijakan penatalaksanaan.
2. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut (prospektif) pengaruh pemberian vitamin D terhadap pertumbuhan dan perkembangan penderita Thalassemia anak pada kelompok usia yang sama dan pengaruhnya dalam penatalaksanaan untuk mencegah komplikasi pada organ penting lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weathreall DJ. The thalassemias. Dalam: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, penyunting. Williams hematology. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill; 2007.h.547-80.
2. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham NJ, Vichinsky E. Thalassemia. Hematology. 2004;121:14-34.
3. Wahidayat I. Thalassemia dan permasalahannya di Indonesia. Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak XI, Jakarta: 1999.
4. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. Hematology. 2003;145:41-61.
5. Kushner JP, Porter P, Olivieri NF. Secondary iron overload. Hematology. 2001;56:47-63.
6. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. Blood. 2008;112(7):2973-8.
7. Peng LH. Safety monitoring of cardiac and hepatic system in beta thalassemia patients with chelating treatment in Taiwan. Eur J Haematol. 2003;70:392-7.
8. Pignatti CB, Cappellini MD, Stefano PD, Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major. Blood. 2006;107(9):3733-7.
9. Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Impact of long term chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19:471-80.
10. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, dkk. Italian society of hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica. 2008;93(5):741-50.

11. Mazza P, Giua R, Marco SD, Bonnetti BG, Amuri B, Masi C, dkk. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995;80:398-404.
12. Theil EC. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *Am J Nutr*. 2003;133:1549-53.
13. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:54-8.
14. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron. *Blood*. 2003;101:15-9.
15. Herbert V, Jayatilleke E, Shaw S, Rosman AS, Giardina P, Grady RW, dkk. Serum ferritin ion, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. *Stem Cells*. 1997;15:291-6.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
17. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):713-6.
18. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals, Vitamins Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. 2004.
19. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet*. 1995;345:104-7.
20. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(suppl):638S-45.
21. Villamor E, Kupka R, Fawzi W. Vitamins. Dalam: Walker WA, Watkins JB, Duggan C, penyunting. *Nutrition in pediatric basic science and clinical application*. Edisi ke-3. Hamilton: BC Decker Inc; 2003. h. 111-33.

22. Billaudel BJ, Delbancut AP, Sutter BC, Faure AG. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. *Steroids*. 1993 Jul;58(7):335-41.
23. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002 Mar;13(3):187-94.
24. Bhattacharya SK, Ahokas RA, Carbone LD, Newman KP, Gerling IC, Sun Y, dkk. Macro- and micronutrients in African-Americans with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2006 Mar;11(1):45-55.
25. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820-5.
26. Strand MA, Perry J, Jin M, Tracer DP, Fischer PR, Zhang P, dkk. Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. *Pediatr Int*. 2007 Apr;49(2):202-9.
27. Siddiqui TS, Rai MI. Presentation and predisposing factors of nutritional rickets in children of Hazara Division. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005 Jul-Sep;17(3):29-32.
28. Atiq M, Suria A, Nizami SQ, Ahmed I. Vitamin D status of breastfed Pakistani infants. *Acta Paediatr*. 1998 Jul;87(7):737-40.
29. Moulas A, Challa A, Chaliasos N, Lapatsanis PD. Vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D) and osteocalcin in beta-thalassaemia. *Acta Paediatr*. 1997 Jun;86(6):594-9.
30. Napoli N, Carmina E, Bucchieri S, Sferrazza C, Rini GB, Di Fede G. Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. *Bone*. 2006 Jun;38(6):888-92.
31. Giardina PJ, Schneider R, Lesser M. Abnormal bone metabolism in thalassaemia. Dalam: Ando S, penyunting. *Endocrine disorders in thalassaemia*. Berlin, Germany: Springer, 1995. h.39.

32. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effect of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993 (Dec);58(6):882-5.
33. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, dkk. L-type Ca^{2+} channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med*. 2003 Sep;9(9):1187-94.
34. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, Liu PP, Backx PH. Role of L-type Ca^{2+} channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. *J Mol Med*. 2006 May;84(5):349-64.
35. Lemmila S, Saha H, Virtanen V, Ala-Houhala I, Pasternack A. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):404-10.
36. Smogorzewski M, Massry SG. Uremic cardiomyopathy: role of parathyroid hormone. *Kidney Int Suppl*. 1997 Nov;62:S12-4.
37. Thorin E, Henrion D, Oster L, Thorin-Trescases N, Capdeville C, Martin JA, dkk. Vascular calcium overload produced by administration of vitamin D3 and nicotine in rats. Changes in tissue calcium levels, blood pressure, and pressor responses to electrical stimulation or norepinephrine in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990 Aug;16(2):257-66.
38. Wood JC, Claster S, Carson S, Menteer JD, Hofstra T, Khanna R, dkk. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2008 Jun;141(6):891-4.
39. Orshan SA, editor. Maternity, newborn, and women's health nursing: Comprehensive care across the life span Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
40. Sachdeva A, Lokeshwar MR, editors. Hemoglobinopathies: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2006.

41. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. Edisi.: McGraw-Hill Professional; 2005.
42. Pearson HA, Berman LC, Crocker AC. Thalassemia Intermedia: A Region I Conference. THE GENETIC RESOURCE 11 (2). Edisi.; 1997.
43. Rund D, Rachmilewitz E. B-thalassemia. N Eng J Med. 2005;353:1135-44.
44. Thein SL. Pathophysiology of B-thalassemia: a guide to molecular therapies. Hematology. 2005;44:31-7.
45. Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. Pediatr Clin N Am. 2008;55:447-60.
46. Donovan A, Roy CN, Andrews NC. The ins and outs of iron homeostasis. Physiology. 2006;21:115-23.
47. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx J. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approach. Clinical Chemistry. 2006;52:959-68.
48. Trinder D, Fox C, Vautier G, Olynyk JK. Molecular pathogenesis of iron overload. Gut. 2002;51:290-5.
49. Agrawal S. Stem Cell Transplantation in Thalassemia. Int J Hum Genet 2003;3(4):205-8.
50. Lanzkowsky P. Hemolytic anemia. Dalam: Lanzkowsky, penyunting. Manual of pediatric hematology and oncology. Edisi ke- 2. New York: Churchill Livingstone; 1995. h. 135-50.
51. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. National Institutes of Health; [diunduh 3 Agustus 2010 2010]; Tersedia dari: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamind.asp>.
52. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol. 2008 Dec 9;52(24):1949-56.
53. Basics. DSM Nutritional Products; [diunduh 3 Agustus 2010 2010]; Tersedia dari: <http://www.vitamin-basics.com/index.php?id=37Vitamin>.

54. Kim YS, Stumpf WE, Clark SA, Sar M, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in developing rat incisor teeth. *J Dent Res.* 1983 Jan;62(1):58-9.
55. Belton NR, Hambige KM, Essential element deficiency and toxicity. Dalam: McLaren DS, Burman D, Belton NR, Williams AF, penyunting. *Textbook of pediatric nutrition.* Edisi ke-3. New York: Churchill Livingstone; 1991. h. 429-36.
56. Baeke F vEE, et al. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. 26 Februari 2010. Laboratory for Experimental Medicine and Endocrinology (Legendo), Katholieke Universiteit Leuven; [diunduh]; Tersedia dari: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621414?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum.
57. Dixon K, Mason R. Vitamin D Department of Physiology and Bosch Institute, University of Sydney; [diunduh 3 Agustus 2010]; Tersedia dari: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723110?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum.
58. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, dkk. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19;338(12):777-83.
59. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501.
60. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005 May;81(5):1060-4.

61. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.
62. Champe P, Harvery R, Ferrier D. Lippincotts' Illustrated Reviews: Biochemistry. Edisi ke- 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. h. 384-7.
63. Holick MF. Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med.* 2002 Sep;17(9):733-5.
64. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353-73.
65. Masood SH, Iqbal MP. Prevalence of vitamin D deficiency in South Asia. *Pak J Med Sci* 2008;24 (6):891-7.
66. Harinarayan CV. Prevalence of vitamin D insufficiency in postmenopausal south Indian women. *Osteoporos Int.* 2005 Apr;16(4):397-402.
67. Arya V, Bhambri R, Godbole MM, Mithal A. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians. *Osteoporos Int.* 2004 Jan;15(1):56-61.
68. Harinarayan CV, Ramalakshmi T, Venkataprasad U. High prevalence of low dietary calcium and low vitamin D status in healthy south Indians. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004;13(4):359-64.
69. Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ, Haug E. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. *Bone.* 2004 Aug;35(2):412-7.
70. Roy DK, Berry JL, Pye SR, Adams JE, Swarbrick CM, King Y, dkk. Vitamin D status and bone mass in UK South Asian women. *Bone.* 2007 Jan;40(1):200-4.
71. Powell HS, Greenberg D. Tackling vitamin D deficiency. *Postgrad Med.* 2006 Jun-Jul;119(1):25-30.

72. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009 Jun;139(6):1157-61.
73. Ogunkolade WB, Boucher BJ, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K, Mannan N, dkk. Vitamin D metabolism in peripheral blood mononuclear cells is influenced by chewing "betel nut" (*Areca catechu*) and vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2612-7.
74. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, dkk. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1212-21.
75. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, dkk. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005 Aug;82(2):477-82.
76. Ganong W. *Review of Medical Physiology*. Edisi ke- 22 New York: Mc Graw-Hill; 2005. h. 385-9.
77. Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcaemic seizures. *Acta Paediatr.* 1995 Aug;84(8):941-2.
78. Balasubramanian S, Shivbalan S, Kumar PS. Hypocalcemia due to vitamin D deficiency in exclusively breastfed infants. *Indian Pediatr.* 2006 Mar;43(3):247-51.
79. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, dkk. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med.* 2000 Feb;247(2):260-8.

80. Lawson M, Thomas M. Vitamin D concentrations in Asian children aged 2 years living in England: population survey. *BMJ*. 1999 Jan 2;318(7175):28.
81. Zeghoud F, Garabedian M, Jardel A, Bernard N, Melchior J. Administration of a single dose of 100,000 U.I. of vitamin D3 in the pregnant woman in winter. The effect on blood calcium level of the newborn infant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1988;17(8):1099-105.
82. Finch PJ, Ang L, Eastwood JB, Maxwell JD. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. *Q J Med*. 1992 Jun;83(302):439-48.
83. Johnson R. The New Vitamin D Debate. *EatingWell.com*; [diunduh 3 Agustus 2010]; Tersedia dari: <http://www.healthline.com/eatingwell/eth-the-new-vitamin-d-debate>.
84. Kurylowicz A, Bednarczyk T, Nauman J. The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development. *Endokrynol Pol*. 2007 Mar-Apr;58(2):140-52.
85. Atlas SA, Patel SS. Vitamin D levels and the risk of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2007 Dec;9(6):447-9.
86. Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, Vazquez C, Escobar-Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr*. 2007 Oct;26(5):573-80.
87. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, dkk. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503-11.
88. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C, dkk. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart*. 2008 May;94(5):581-4.

89. WHO. Vitamins and minerals requirements in human nutrition. Second edition, World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations-2004;45-58.
90. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, D.C. National Academy Press, 1997. [diunduh]; Tersedia dari.
91. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, dkk. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2130-5.
92. Utiger R. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;338:828-9.
93. Filosa A, Di Maio S, Vocca S, Saviano A, Esposito G, Pagano L. Longitudinal monitoring of bone mineral density in thalassemic patients. Genetic structure and osteoporosis. *Acta Paediatr.* 1997 Apr;86(4):342-6.
94. Soliman A, Adel A, Wagdy M, Al Ali M, ElMulla N. Calcium homeostasis in 40 adolescents with beta-thalassemia major: a case-control study of the effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008 Oct;6 Suppl 1:149-54.
95. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res.* Mar 29.
96. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl.* 2005 Jun(95):S37-42.



FAKULTAS KEDOKTERAN UNPAD - RSUP dr. HASAN SADIKIN BANDUNG
FACULTY OF MEDICINE UNPAD - dr. HASAN SADIKIN GENERAL HOSPITAL BANDUNG

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE



KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL CLEARANCE

No.: 255 /FKUP-RSHS/KEPK/Kep./EC/2010

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran – RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung, dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kesehatan dan menjamin bahwa penelitian berjalan sesuai dengan pedoman ICH-GCP dan aturan lainnya yang berlaku, telah mengkaji dengan teliti dan menyetujui proposal penelitian berjudul:

The Health Research Ethics Committee of Medical Faculty of Padjadjaran University - dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, in an effort to protect the basic rights and welfare of the subject of the health research and to assure that a research operates in accordance with ICH-GCP guidelines and other applicable laws and regulations, has thoroughly reviewed and approved a research proposal entitled:

"HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN PENURUNAN KADAR 25-HIDROSIKOLEKALSIFEROL (25(OH)D) PENDERITA TALASEMIA ANAK"

Nama Peneliti Utama : Tubagus Ferdi Fadilah, dr.

Name of the principal investigator

Nama Institusi : Program Pascasarjana
Name of institution Program Studi S2 Ilmu Kedokteran Dasar
Peminatan Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran
Universitas Padjadjaran

Ditetapkan di : Bandung

Specified in

Tanggal : 8 Desember 2010

Date

Ketua,
Chairman,

Sekretaris,
Secretary,

Prof. Dr. Firman F. Wirakusumah, dr., SpOG-K
NIP. 19480115 197302 1 001

Prof. Dr. Dany Hilmanto, dr., SpA-K
NIP. 19630220 198711 1 001



**KEMENTERIAN KESEHATAN
DIREKTORAT JENDERAL BINA PELAYANAN MEDIK
RSUP Dr. HASAN SADIKIN BANDUNG**



Jalan Pasteur No. 38, Bandung 40131
Telepon : (022) 2034853, 2034854 (paling) Faksimile : (022) 2032216, 2032533
Surat Elektronik : humas@rshs.or.id, perjan_rshs@yahoo.com
SMS hotline : 081220050547

Nomor : LB 02.01/C0.2.2/ 988 /11/2011
Hal : Ijin Penelitian

01 Februari 2011

Yang terhormat,
Kepala UPF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Unpad/RSHS
Jalan Pasteur No. 38
Bandung

Menindaklanjuti surat Saudara nomor 728/ H.6.19.13/FK/TU/2010 tanggal 17 Desember 2010 perihal tersebut diatas, dengan ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat memberikan ijin kepada Saudara yaitu

Nama : Tubagus Ferdi Fadilah, dr
NIM : 130721060012

Untuk melaksanakan penelitian tentang "Hubungan Peningkatan Kadar Feritin Dan Penurunan Kadar 25 - Hidroksikolekal, Siferol (25 (OH) D) Penderita Talasemia Anak.."

Kegiatan dapat dilaksanakan dengan ketentuan sebagai berikut :

1. Tidak mengganggu pelayanan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.
2. Mematuhi ketentuan / prosedur yang telah ditentukan oleh RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.
3. Hasil dari kegiatan hanya untuk tujuan akademik (tidak dipublikasikan)
4. Menyerahkan laporan hasil kegiatan kepada RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung melalui Bagian Pendidikan & Penelitian yang disetujui oleh, Komite Etik Penelitian Kesehatan, UPF, Ilmu Kesehatan Anak, Instalasi Rawat Jalan c.q Poli Talasemia, Hematologi Onkologi, serta diketahui oleh Bagian Pendidikan & Penelitian RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung sebanyak 2 (dua) eksemplar paling lambat satu bulan setelah selesai pelaksanaan
5. Kegiatan tersebut dimulai pada tanggal 01 Februari s.d 01 Maret 2011
6. Untuk pelaksanaannya dilaksanakan berdasarkan kesepakatan Saudara dengan unit terkait.
7. Bersedia mempresentasikan hasil kegiatan sesuai kebutuhan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan waktu yang ditentukan kemudian berdasarkan kesepakatan bersama

Untuk memperoleh keterangan lebih lanjut sebelum melaksanakan kegiatan, kami harap yang bersangkutan dapat menghubungi Ka. Bagian Pendidikan & Penelitian melalui Ka. Sub. Bag. Pendidikan & Penelitian Medik RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.



Tembusan :

1. Direktur Utama RSHS (sebagai laporan)
2. Kepala UPF, Ilmu Kesehatan Anak RSHS
3. Kepala Instalasi Rawat Jalan c.q Poli Talasemia, dan Poli Hematologi Onkologi RSHS
4. Kepala Bagian Perbendaharaan & Mobilisasi Dana RSHS
5. Ketua Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUP/ RSHS



FAKULTAS KEDOKTERAN UNPAD-RSUP dr. HASAN SADIKIN BANDUNG
FACULTY OF MEDICINE UNPAD - dr. HASAN SADIKIN GENERAL HOSPITAL BANDUNG

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE

Jl. Prof. Eijkman No. 38 Bandung 40161



Formulir 3^b)

**SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN
UNTUK IKUT SERTA DALAM PENELITIAN
(INFORMED CONSENT)**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

N a m a :

U s i a :

Alamat :

Pekerjaan :

No. KTP/lainnya:

Dengan sesungguhnya menyatakan bahwa:

setelah memperoleh penjelasan sepenuhnya menyadari, mengerti, dan memahami tentang tujuan, manfaat dan risiko yang mungkin timbul dalam penelitian, serta sewaktu-waktu dapat mengundurkan diri dari keikut sertaannya, maka saya setuju/tidak setuju*) ikut serta/mengikut sertakan anak/adik saya dalam penelitian yang berjudul:

HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN PENURUNAN KADAR 25-HIDROSIKOLEKALSIFEROL 25(OH)D} PENDERITA TALASEMIA ANAK.

Demikian surat pernyataan ini kami buat dengan sesungguhnya dan tanpa paksaan.

Bandung,

Mengetahui,
Penanggung jawab penelitian,

Yang menyatakan,
Orangtua/wali subjek

(dr. Tubagus Ferdi Fadilah)

()

Keluarga Peserta penelitian

()

*) coret yang tidak perlu

FORMULIR PENCATATAN SUBJEK PENELITIAN

**HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR FERITIN DAN PENURUNAN
KADAR 25-HIDROKSIKOLEKALSIFEROL 25(OH)D₃ PENDERITA
THALASSEMIA ANAK**

1. No. Inklusi :
2. No. Rekam Medis :
3. Tanggal Pemeriksaan :
4. Nama :
5. Jenis Kelamin :
6. Usia/ Tempat, tanggal lahir :
7. Alamat :
 - a. RT/RW :
 - b. Kelurahan :
 - c. Kecamatan :
8. No. telp :

Karakteristik Orangtua

9. Nama Ayah :
10. Pekerjaan Ayah :
11. Nama Ibu :
12. Pekerjaan Ibu :
13. Pendapatan perbulan (dalam keluarga): Rp.

Karakteristik Subjek Penelitian

14. Usia saat penegakan diagnosis Thalassemia:
15. Volume darah setiap transfusi :
16. Frekuensi transfusi :
 - a. Setiap 1 minggu
 - b. Setiap 2 minggu
 - c. Setiap 3 minggu
 - d. Setiap 4 minggu
 - e. Setiap > 4 minggu
17. Usia mulai menggunakan terapi pengikat besi :
18. Kadar feritin sekarang :
19. Jenis terapi pengikat besi :

- a. -
 - b. Deferoksamine
 - c. Deferiprone
 - d. Deferasirox
20. Lama pemberian terapi pengikat besi :
- a. 6 bulan
 - b. 12 bulan
 - c. 18 bulan
 - d. 24 bulan
 - e. Lebih dari 24 bulan
21. Konsumsi susu formula:
- a. < 1x dalam seminggu
 - b. > 1x dalam seminggu (sebutkan.....x)
 - c. Setiap hari
22. Jumlah konsumsi ikan
- a. < 1x dalam seminggu
 - b. > 1x dalam seminggu (sebutkan.....x)
 - c. Setiap hari
23. Jumlah konsumsi telur
- a. < 1x dalam seminggu
 - b. > 1x dalam seminggu (sebutkan.....x)
 - c. Setiap hari
24. Lama aktivitas diluar rumah dalam sehari (terpajan matahari)
- a. ≤ 1jam
 - b. 1-2 jam
 - c. > 2jam
 - d. Tidak setiap hari

Pemeriksaan Fisis

- 25. Tinggi badan: cm
- 26. Berat badan: kg
- 27. Keadaan Umum :
- 28. Tekanan Darah : mm/Hg
- 29. Nadi : X/menit
- 30. Respirasi : X/menit
- 31. Suhu : °C
- 32. Hepar : cm
- 33. Lien : Schoeffner

Pemeriksaan Laboratorium

- 34. Hb : gr/dl
- 35. Leukosit : mm^3
- 36. PCV : %
- 37. Trombosit : mm^3
- 38. SGOT: U/L
- 39. SGPT: U/L
- 40. Vitamin D 25(OH)D: nmol/dL

Tanda tangan Peneliti

(dr. Tubagus Ferdi Fadilah)

No	NAMA	RM	JK	USIA	USIA DIAGNOSIS (TAHUN/BULAN)	VOLUME TRANSFUSI (cc)	FREKUENSI TRANSFUSI	USIA MULAI KELATOR (THN/BLN)	JENIS TERAPI	LAMA TERAPI	SUSU	IKAN
1	M	880332	perempuan	7	1/4	180	setiap 2 minggu	5	deferasirox	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
2	R H	33932	laki-laki	11	1	240	setiap 2 minggu	6	deferoksamine	24 bulan	>1 x seminggu	setiap hari
3	D M	395358	perempuan	7	2/6	200	setiap 3 minggu	4	deferoksamine	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
4	RO	640756	perempuan	10	6	220	setiap 2 minggu	10	deferasirox	12 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
5	R F	826873	laki-laki	2	0/6	120	setiap 4 minggu	0/8	deferasirox	12 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
6	RI F	169712	laki-laki	10	1/6	250	setiap 2 minggu	5	deferoksamine	24 bulan	<1 x seminggu	setiap hari
7	ES	33085	laki-laki	11	1/2	230	setiap 3 minggu	6/6	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
8	A P	153231	laki-laki	9	1	200	setiap 4 minggu	3/6	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
9	A	816721	laki-laki	3	1/3	120	setiap 4 minggu	1/8	deferasirox	18 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
10	AN P	804780	laki-laki	3	2	160	setiap 3 minggu	2/6	deferasirox	18 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
11	H S	170098	laki-laki	13	4	330	setiap 4 minggu	6	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
12	H F	926459	perempuan	4	1	130	setiap 4 minggu	0	0	0	>1 x seminggu	>1 x seminggu
13	F	550624	perempuan	9	1	200	setiap 4 minggu	5	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
14	B P	855189	laki-laki	5	1/6	170	setiap 2 minggu	0	0	0	<1 x seminggu	>1 x seminggu
15	D R	443994	laki-laki	9	4	200	setiap 4 minggu	4	deferprone	24 bulan	setiap hari	<1 x seminggu
16	R	35382	laki-laki	14	0/4	300	setiap 2 minggu	2	deferprone	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
17	A T	616250	perempuan	4	0/7	160	setiap 4 minggu	1/5	deferasirox	> 24 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
18	A O	369368	perempuan	11	5/6	230	setiap 2 minggu	5/6	deferoksamine	> 24 bulan	>1 x seminggu	setiap hari
19	FA	520379	laki-laki	5	1/2	170	setiap 3 minggu	2	deferoksamine	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
20	D	287526	perempuan	11	4	210	setiap 3 minggu	8	deferoksamine	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
21	FA	33705	laki-laki	10	4	200	setiap 3 minggu	5	deferoksamine	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
22	CD	271045	perempuan	8	0/4	240	setiap 3 minggu	4	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
23	M M	611023	laki-laki	7	2/6	200	setiap 4 minggu	4	deferasirox	> 24 bulan	setiap hari	<1 x seminggu
24	T D F	110862	perempuan	14	0/4	250	setiap 3 minggu	10	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
25	M R	941848	laki-laki	5	3	170	setiap 3 minggu	4	deferasirox	12 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
26	AM	994123	perempuan	3	0/5	120	setiap 4 minggu	0/7	deferoksamine	> 24 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
27	SY	795721	laki-laki	2	0/4	100	setiap 4 minggu	1	deferasirox	18 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
28	H	547482	perempuan	6	0/6	150	setiap 4 minggu	1	deferasirox	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
29	E J	34348	laki-laki	12	0/7	280	setiap 2 minggu	2	deferoksamine	24 bulan	>1 x seminggu	<1 x seminggu
30	M	411748	perempuan	5	0/3	180	setiap 3 minggu	3	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	setiap hari
31	AL	108190	laki-laki	10	0/4	200	setiap 2 minggu	4	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
32	IR	28861	perempuan	12	0/4	230	setiap 2 minggu	6	deferoksamine	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu

TELUR	AKTIVITAS LUAR (SUN EXPOSE) PER HARI	TB (cm)	BB (kg)	BB/U	TB(PB)/U	BMI/U ATAU BB/TB	FERITIN (ng/mL)	SGOT (U/L) (normal= s/d 37)	SGPT (U/L) (normal s/d 40)	VIT D (nmol/dL)
setiap hari	>2 jam	102	18	median	severely stunted	median	3900	18	19	53.4
setiap hari	1-2 jam	137	24	0	median	severely wasted	2053	80	56	31.9
>1 x seminggu	1-2 jam	112	19	median	median	median	3292	37	27	40.8
>1 x seminggu	1-2 jam	120	22	underweight	severely stunted	median	3952	68	54	39.6
setiap hari	>2 jam	85	12	median	median	median	2013	48	11	64.7
setiap hari	>2 jam	125	25	median	stunted	median	3576	45	34	39.7
>1 x seminggu	>2 jam	121	23	0	severely stunted	median	7431	67	108	27.3
>1 x seminggu	>2 jam	111	22	median	severely stunted	median	7117	109	60	29.7
>1 x seminggu	<1 jam	74	11.5	median	severely stunted	overweight	2086	31	11	41.6
>1 x seminggu	<1 jam	95	16	median	median	possible risk of overweight	2709	65	66	57
>1 x seminggu	<1 jam	141.5	33	0	stunted	median	2881	78	46	37.3
>1 x seminggu	<1 jam	92	13	median	stunted	median	1833	53	11	59.4
>1 x seminggu	>2 jam	120	20	underweight	stunted	median	2690	101	168	37.9
>1 x seminggu	<1 jam	110	17	median	median	median	1412	57	46	40.1
>1 x seminggu	<1 jam	136	26.5	median	median	median	1699	48	34	40
setiap hari	>2 jam	133	32	0	severely stunted	median	6306	24	16	29.6
>1 x seminggu	<1 jam	104	16	median	median	median	3371	71	63	37.8
>1 x seminggu	>2 jam	124	23	0	severely stunted	median	5328	41	58	47.9
>1 x seminggu	<1 jam	102	17	median	median	median	3854	98	74	52.5
>1 x seminggu	1-2 jam	121	21	0	severely stunted	median	2379	62	80	51.2
>1 x seminggu	1-2 jam	112.5	18.5	0	severely stunted	median	7533	34	23	31.9
setiap hari	<1 jam	120	24	median	median	median	4809	34	21	37.8
>1 x seminggu	<1 jam	115	19	median	median	median	1697	86	78	37.8
setiap hari	<1 jam	123	27	0	severely stunted	median	5627	68	89	10.1
setiap hari	>2 jam	111	17	median	median	median	2252	38	28	34.9
>1 x seminggu	<1 jam	89	12	median	median	median	3006	78	64	45.1
setiap hari	<1 jam	85	11	median	median	median	2370	117	146	58.4
setiap hari	1-2 jam	95	15	median	severely stunted	median	4255	57	45	31.5
setiap hari	1-2 jam	132	28	0	stunted	median	7544	77	87	45.7
setiap hari	1-2 jam	102	18	median	median	median	3844	61	97	36.4
<1 x seminggu	1-2 jam	118	21	underweight	severely stunted	median	8305	117	115	30
>1 x seminggu	>2 jam	128	23	0	severely stunted	wasted	9296	90	85	31.4

33	R	132692	perempuan	9	3	250	setiap 4 minggu	6	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
34	R J	740154	laki-laki	8	6	170	setiap 2 minggu	7	deferasirox	6 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
35	N	327670	perempuan	11	6	300	setiap 3 minggu	7	deferoksamine	> 24 bulan	setiap hari	setiap hari
36	AL	515280	laki-laki	6	2	170	setiap 4 minggu	3	deferasirox	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
37	D	450954	perempuan	6	0/4	170	setiap 1 minggu	2	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
38	F D	30963	perempuan	11	0/5	210	setiap 2 minggu	3	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
39	RE	912920	perempuan	4	1/6	130	setiap 2 minggu	3	deferasirox	12 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
40	AH	221819	laki-laki	8	0/2	200	setiap >4 minggu	6	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
41	RI	595852	laki-laki	9	0/4	200	setiap 3 minggu	4	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
42	I	213181	laki-laki	8	0/7	230	setiap 3 minggu	5	deferasirox	> 24 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
43	K	605686	laki-laki	9	4	250	setiap 2 minggu	6	deferasirox	> 24 bulan	setiap hari	<1 x seminggu
44	AZ	703284	laki-laki	7	4	250	setiap 4 minggu	5	deferasirox	> 24 bulan	setiap hari	<1 x seminggu
45	AL	261926	laki-laki	8	0/7	220	setiap 4 minggu	6	deferasirox	24 bulan	setiap hari	<1 x seminggu
46	D F	107266	laki-laki	11	0/4	210	setiap 2 minggu	6	deferasirox	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
47	A M I	132090	laki-laki	9	0/4	240	setiap 2 minggu	3	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
48	P N	431143	perempuan	10	5	200	setiap 2 minggu	7	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
49	I	749113	perempuan	8	5	220	setiap 3 minggu	7	deferiprone	> 24 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
50	AN	281745	perempuan	10	2	200	setiap 3 minggu	5	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
51	DH	621970	laki-laki	5	2	100	setiap >4 minggu	4	deferasirox	> 24 bulan	setiap hari	<1 x seminggu
52	D S	771348	perempuan	8	6	150	setiap >4 minggu	7	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
53	N A	534926	perempuan	4	0/4	150	setiap 2 minggu	2	deferoksamine	> 24 bulan	>1 x seminggu	>1 x seminggu
54	R A	413061	laki-laki	12	3	300	setiap 4 minggu	8	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
55	S W	597672	perempuan	8	3/6	250	setiap 3 minggu	4	deferiprone	> 24 bulan	setiap hari	setiap hari
56	AN	733235	perempuan	8	5	220	setiap 3 minggu	7/6	deferasirox	12 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
57	A R	503079	laki-laki	5	0/5	180	setiap 3 minggu	2/6	deferoksamine	> 24 bulan	setiap hari	setiap hari
58	FA	762640	laki-laki	3	0/9	150	setiap 3 minggu	2	deferiprone	> 24 bulan	setiap hari	setiap hari
59	MA	30855	laki-laki	13	0/6	280	setiap 2 minggu	5	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
60	FR	30138	laki-laki	13	0/8	300	setiap 4 minggu	4	deferoksamine	> 24 bulan	setiap hari	>1 x seminggu
61	B A	553416	perempuan	11	4	250	setiap 4 minggu	8	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	<1 x seminggu
62	V R	465322	laki-laki	6	0/3	160	setiap 2 minggu	2	deferasirox	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu
63	E	657510	laki-laki	10	1/3	320	setiap 3 minggu	5	deferiprone	> 24 bulan	setiap hari	setiap hari
64	S	99265	laki-laki	10	0/9	280	setiap 3 minggu	7	deferoksamine	> 24 bulan	<1 x seminggu	>1 x seminggu

>1 x seminggu setiap hari	>2 jam	121	24,5	median	stunted	median	8605	121	69	34.5
<1 x seminggu	>2 jam	109	17	severely underweight	severely stunted	severely underweight	1752	118	142	33.6
>1 x seminggu	>2 jam	133	30.5	0	median	0	3037	70	75	29.8
>1 x seminggu	1-2 jam	112.5	17	median	median	median	2660	64	68	36
>1 x seminggu	<1 jam	104	16	median	stunted	stunted	3376	76	50	30.7
setiap hari	1-2 jam	122	21	0	severely stunted	severely stunted	5359	30	26	13.3
setiap hari	1-2 jam	90	13	median	stunted	stunted	1621	36	18	42.8
>1 x seminggu	>2 jam	121	20	median	median	median	2152	40	31	36.2
setiap hari	<1 jam	121	19	underweight	median	median	4299	74	70	38.3
>1 x seminggu	<1 jam	125.5	23.5	median	median	median	3895	73	104	31.2
setiap hari	<1 jam	123	23.5	median	median	median	1586	44	40	29.6
setiap hari	<1 jam	112	18.5	median	median	median	7260	27	11	41.1
>1 x seminggu	>2 jam	123	23	median	median	median	10386	181	170	34.3
<1 x seminggu	>2 jam	124	21	0	severely stunted	severely stunted	7580	116	120	39.4
>1 x seminggu	1-2 jam	125	24.5	median	median	median	3657	51	61	44
setiap hari	<1 jam	116	20	severely underweight	severely stunted	severely stunted	5152	32	11	42.2
>1 x seminggu	<1 jam	115.5	21	median	stunted	stunted	1297	33	26	30.3
>1 x seminggu	>2 jam	120	21	underweight	stunted	stunted	1287	65	50	36
<1 x seminggu	>2 jam	95	15	median	severely stunted	severely stunted	1235	65	47	44
setiap hari	>2 jam	111	18.5	underweight	stunted	stunted	1242	28	14	27.3
>1 x seminggu	<1 jam	101	15	median	median	median	4433	68	67	37.2
setiap hari	1-2 jam	128	30	0	severely stunted	severely stunted	3593	73	88	31.9
<1 x seminggu	1-2 jam	130	26	median	median	median	1520	35	42	39.1
<1 x seminggu	<1 jam	116	22	median	median	median	1258	73	66	17.2
setiap hari	<1 jam	112	18	median	median	median	2231	45	51	50.2
<1 x seminggu	1-2 jam	91	13.5	median	median	median	2569	44	34	36.8
<1 x seminggu	<1 jam	133	28	0	severely stunted	severely stunted	4979	84	63	27.1
>1 x seminggu	>2 jam	140	39	0	stunted	stunted	9821	98	104	28.1
>1 x seminggu	1-2 jam	130	28	0	stunted	stunted	2654	54	60	26.2
>1 x seminggu	>2 jam	105	15	underweight	stunted	stunted	4221	72	102	27.4
setiap hari	1-2 jam	138	32.5	median	median	median	5603	47	60	38.1
setiap hari	<1 jam	133	27	median	median	median	3662	38	40	33.6

RIWAYAT HIDUP

I. Identitas

1. Nama : Tubagus Ferdi Fadilah, dr.
2. Tempat dan Tanggal Lahir : Jakarta, 11 Juli 1977
3. Agama : Islam
4. Alamat : Jl. Sensus No. 15 Rt. 04 Rw. 04 Bidaracina
Jatinegara - Jakarta Timur 13330
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
Jl. Kyai Tapa No.1, Grogol, Jakarta 11440
5. Pekerjaan : Staf Pengajar Departemen Ilmu Kesehatan
Anak Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
Jakarta
6. Status Perkawinan : Menikah
7. Nama Istri : Sri Mulyani, dr.
8. Nama Anak : Ratu Nafisa Salma Wulandari
Tubagus Fauzan Wahyu Fadilah

II. Riwayat Pendidikan

1. Sekolah Dasar : SDN 1 Pamulang- Tangerang,
Ijazah Tahun 1988
2. Sekolah Menengah Pertama : SMPN 2 Pamulang-Tangerang,

Ijazah Tahun 1991

3. Sekolah Menengah Atas : SMA Muhammadiyah 25 Tangerang,

Ijazah Tahun 1994

4. Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta (Dokter Umum), Ijazah Tahun 2003
5. Program Pendidikan Dokter Spesialis, Spesialisasi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, sejak tanggal 1 Januari 2007
6. Program Pascasarjana *Combine Degree* Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, sejak tanggal 1 Januari 2007

III. Riwayat Pekerjaan

1. 1996-1998 : Asisten Dosen Lab. Patologi Klinik FK USAKTI, Jakarta
2. 2003-2005 : Dokter Pegawai Tetap Ikatan Khusus Departemen Kesehatan Republik Indonesia di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
3. 2003-2007 : Dokter di Pusat Medis Trisakti, Jakarta; Dokter Klinik Medifa Pondok Indah Mall
4. 2005-sekarang : Staf Pengajar di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Trisakti-Jakarta

IV. Kegiatan Ilmiah

1. Sari Pustaka

- a. Peranan *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) Pada Neonatus
- b. “*End Game*” Polio, Tahapan Akhir dari Prakarsa Pemberantasan Polio Global (*Global Polio Eradication Initiative-GPEI*)
- c. *Lung Recruitment Therapy* pada Anak dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome*
- d. Dukungan Nutrisi pada Pasien Gagal Nafas
- e. Difteri
- f. Lupus Eritematosus Sistemik
- g. Pendekatan Mutakhir Pencegahan Hiperbilirubinemia pada Bayi
- h. Regulasi Hormon pada Obesitas Anak dan Remaja
- i. Resusitasi Jantung Paru pada Bayi dan Anak

2. Pembahasan Kasus

- a. Neonatal Hepatitis ec. Infeksi Toksoplasma Kongenital + Infeksi Cytomegalovirus Kongenital
- b. HIV Stadium IV (Pneumocystis pneumonia + Pleuropneumonia + Pleuromediastinum + Emfisema subkutis + HIV *wasting syndrome* + Anemia)
- c. Sindrome Dravet (*Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy*)
- d. *End Stage Renal Disease*

3. Bacaan Kepustakaan

- a. *Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? **
- b. *Development and initial validation of the Bedside Paediatric Early Warning System score*
- c. *Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis*
- d. *Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: A prospective birth cohort study*
- e. *Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations*
- f. *Intestinal parasitic infections among pre-school children in Sangkhlaburi, Thailand*
- g. *Clinical utility of Echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease*
- h. *Gangguan axis hipotalamus-hipofisis-adrenal*
- i. *Newly developed WHO growth standards: Implications for demographic surveys and child health programs*
- j. *Update on the management of acute pharyngitis in children*

4. Karya Ilmiah Selama Pendidikan

- a. *Venomous Snakebites in Two Children*, dimuat dalam Jurnal *Crit Care & Shock* (2009) 12:53-60.
- b. *Pleuropneumonia and Pneumomediastinum in Pneumocystis Pneumoni: A Case Report of an 8-Years Old Patient with HIV Stage IV*, dipresentasikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) IV Februari 2010 di Medan.
- c. *Neonatal Dengue: Vertical Prenatal Transmission of Dengue Infection: A Case Report*, dipresentasikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) IV Februari 2010 di Medan.
- d. *Dravet Syndrome in 5-Years Old Girl*, dipresentasikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) IV Februari 2010 di Medan.
- e. *Combined Degree as The Method Of Pediatrics Resident Program at The Faculty of Medicine, Padjadjaran University, Bandung, Indonesia*, ditampilkan pada 8th Asia-Pacific Medical Education Conference 2011, Februari 2011 di Singapura.
- f. *Characteristics, Demographic Profile and Outcomes of Paediatric Intensive Care Unit Patients, Hasan Sadikin General Hospital-Bandung-Indonesia: A 1-Year Retrospective Study*, ditampilkan di World Congress PCC Sidney 2011, Maret 2011 di Australia.