

Vol. 18, No. 2 Maret 2012

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 2	Hal. 77-146	Surabaya Maret 2012	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Korelasi Kadar Crp, TNF- α dan Bone Mineral Density dengan Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide Type I of Collagen di Penderita Arthritis Reumatoid
 (*Correlation Between CRP, TNF- α and Bone Mineral Density with Carboxyterminal crosslinked Telopeptide Type I of Collagen in Rheumatoid Arthritis Patients*)
Kusworini Handono, BP Putra Suryana, Sulistyorini 77-82
- Korelasi antara Kadar Interferon- γ Plasma dengan Jumlah Viral Load di Penderita HIV
 (*Correlation of Plasma Interferon- γ and Viral Load in HIV Patients*)
Hermi Indita, Endang Retnowati, Erwin Astha Triyono 83-86
- Keterkaitan Antigen NS1 Infeksi Virus Dengue dengan Serotipe Virus Dengue
 (*NS1 Antigen Dengue Virus Infection Associated with Serotypes of Dengue Virus*)
Roudhotul Ismaillya Noor, Aryati, Puspa Wardhani 87-91
- Nilai Rujukan Free Light Chain Serum dengan Imunoturbidimetri
 (*The Reference Value of Serum Free Light Chain with Immunoturbidimetry*)
Lidya Utami, Riadi Wirawan, Alida R Harahap, Abdul Muthalib, Harny Edward 92-96
- Acetosal, Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia L.*) dan Waktu Perdarahan
 (*Acetosal, Noni Fruits Extract (Morinda citrifolia L.) and Bleeding Time*)
I Wayan Putu Sutirta Yasa, Ketut Widayani Astuti, I Gusti Made Aman 97-104
- Analisis Pola Human Leukocyte Antigen (HLA) Kelas I pada Penderita Demam Berdarah Dengue Populasi Indonesia di Jawa Timur
 (*Analysis of HLA Class I on Dengue Haemorrhagic Fever Indonesian Population in East Java*)
EM. Judajana, Paulus Budiono, Indah Nuraini 105-110
- Analisis Filogenetik Dengue di Indonesia
 (*Phylogenetic Analysis of Dengue Virus in Indonesia*)
Aryati 111-116
- Diagnostic of C-reactive Protein in Febrile Children
 (Nilai Diagnostik C-Reactive Protein pada Anak Demam)
Johanis, Aryati, Dominicus Husada, Djoko Marsudi, M. Y. Probohoesodo 117-123
- Uji Diagnostik Metode Imunositokimia NS1 Virus Dengue, untuk Diagnosis Infeksi
 (*Diagnostic Test Method for Immunocytochemical NS1 of Dengue Virus, for Infection Diagnosis*)
Nafiandi, Ellyza Nasrul, Rismawati Yaswir 124-128
- Eksresi Koreseptor Human Immunodeficiency Virus CCR5 dan CXCR4 pada Subset Sel Limfosit T Serta Monosit
 (*Human Immunodeficiency Virus Coreceptor CCR5 and CXCR4 Expression on Lymphocyte T Subset and Monocyte*)
Agnes Rengga Indrati, Hinta Meijerink, Herry Garna, Bacht Alisjahbana, Ida Parwati, Reinout van Crevel, Andre van der Venn 129-133

TELAAH PUSTAKA

- Sindrom Hormon Antidiuretik Berlebih
 (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH)*)
Arleen N. Suryatenggara, Dalima A. W. Astrawinata 134-140

LAPORAN KASUS

Penderita Dengan Hemokromatosis Primer
(*Patient with Primary Hemochromatosis*)

Kadek Mulyantari, A.A.Wiradewi Lestari, A.A.N. Subawa, Tjokorda Gede Oka, Sudewa Djelantik..... 141-144

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU **145-146**

LAPORAN KASUS

PENDERITA DENGAN HEMOKROMATOSIS PRIMER

(Patient with Primary Hemochromatosis)

Kadek Mulyantari, A.A.Wiradewi Lestari, A.A.N. Subawa, Tjokorda Gede Oka, Sudewa Djelantik

ABSTRACT

Primary Hemochromatosis is a hereditary disease that occurs predominantly in man. Among men, clinical signs and symptoms frequently appears on 40 years until more than 60 years of age. Meanwhile, the signs and symptoms among women appear on 50 years of age or after menopause. It is a very rare case in children or young adult. Secondary hemochromatosis can be differentiated from primary hemochromatosis based on existence of other underlying disease and secondary hemochromatosis often occurs in patient with multiple blood transfusions. The diagnosis of primary hemochromatosis is confirmed by chromosomal test and liver biopsy to confirm the liver damage caused by excessive iron accumulation. The main treatment of primary hemochromatosis is phlebotomy. The purpose of this method is to remove overload iron in body. In this case, the patient was man, unmarried, 51 years old, Australian. Four years ago, he had complained about arthropathies, chronic asthenia, depression, decreased of concentration and sexual desire. Laboratory evaluation revealed Ferritin level 2126 ug/L and transferrin saturation always more than 99%. Liver function tests also increased significantly. Some of his family's members have the same disease as he has. He was diagnosed as primary hemochromatosis and had performed phlebotomy routinely. After phlebotomy has done, he recovered based on clinical and laboratorial findings.

Key words: Primary hemochromatosis, chromosomal test, ferritin, transferrin saturation, phlebotomy

ABSTRAK

Hemokromatosis primer merupakan salah satu penyakit keturunan (herediter) yang lebih sering ditemukan di laki-laki. Di laki-laki, gejala dan tanda klinis umumnya tampak setelah berusia 40 sampai 60 tahun ke atas, sedangkan di perempuan gejalanya tampak pada usia 50 tahun ke atas atau setelah menopause. Penyakit ini jarang muncul pada usia anak-anak atau dewasa muda. Dalam kasus ini, penderita adalah seorang laki-laki, 51 tahun, berkebangsaan Australia, dan belum pernah menikah. Empat tahun lalu penderita mengeluh nyeri di persendiannya, cepat lelah, sering gelisah, sedikit rasa tertekan, penurunan konsentrasi dan nafsu seksual. Kadar ferritin mencapai 2126 ug/L dan saturasi transferin selalu >99%. Hasil pemeriksaan uji fungsi hati juga mengalami peningkatan. Riwayat keluarga menunjukkan terdapat penyakit yang sama di beberapa anggota keluarga. Penderita didiagnosis hemokromatosis primer dan telah dibedah vena (diflebotomi) secara rutin. Secara klinik dan laboratorik penderita telah mengalami perbaikan. Hemokromatosis sekunder dapat dibedakan dengan hemokromatosis primer daripada penyakit dasar yang menyertai. Hemokromatosis sekunder sering terjadi pada pemberian darah (transfusi) berganda. Diagnosis hemokromatosis primer ditetapkan melalui pemeriksaan kromosom serta biopsi hati untuk mengetahui kerusakan hati akibat penumpukan besi berlebihan. Pengobatan utama hemokromatosis primer adalah flebotomi untuk membuang kelebihan besi dalam tubuh.

Kata kunci: Hemokromatosis primer, uji kromosom, ferritin, saturasi transferin, flebotomi

PENDAHULUAN

Hemokromatosis merupakan salah satu penyakit keturunan yang paling sering ditemukan di Amerika Serikat. Sekitar satu (1) juta penduduk di Amerika Serikat mempunyai gen hemokromatosis. Hemokromatosis juga umum ditemukan di bangsa Kaukasian di Eropa utara. Kejadian di laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Kejadian juga meningkat di golongan usia tua dibandingkan dengan usia muda. Di laki-laki, gejala dan tanda klinis umumnya baru tampak setelah umur 40 sampai 60 tahun ke atas, sedangkan di wanita gejala baru tampak pada usia 50 tahun ke atas atau setelah

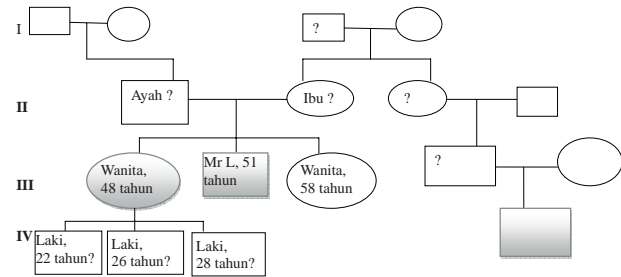
menopause. Tanda tersebut jarang muncul pada usia anak atau dewasa muda.¹

Angka kejadian hemokromatosis primer di Indonesia belum pernah dilaporkan. Hemokromatosis yang dilaporkan umumnya adalah hemokromatosis sekunder. Hemokromatosis sekunder paling sering disebabkan oleh pemberian transfusi darah yang berulang, misalnya di pasien pengidap talasemia, anemia oleh karena diseritropoesis, pasien/penderita cuci darah (hemodialisis), dan sebagainya. Berikut dipaparkan salah satu kasus hemokromatosis primer di penderita laki-laki dewasa.

KASUS

Penderita laki-laki, umur 51 tahun, belum menikah, berkewarganegaraan Australia datang ke RSUP Sanglah membawa surat pengantar dari seorang dokter umum di Australia untuk diflebotomi secara rutin tiap dua minggu sampai kadar feritin mencapai 50 ug/L. Penderita mengeluh cepat lelah disertai nyeri persendian, sering gelisah, sedikit rasa tertekan, bingung dan nafsu seksual menurun. Penderita menyangkal adanya keluhan lain seperti: sakit perut, penurunan berat badan, dan berdebar-debar. Penderita tidak memiliki riwayat penyakit jantung, ginjal, maupun kencing manis. Dua tahun sebelumnya, penderita berobat ke dokter dengan keluhan cepat lelah, nyeri sendi, gelisah, penurunan konsentrasi dan daya ingat. Setelah diperiksa laboratorik dijumpai peningkatan kadar *enzime transaminase serum* dan penderita diduga mengalami gangguan fungsi hati oleh karena kebiasaan minum alkohol. Setahun kemudian penderita meminta nasehat dengan dokter lain terkait keluhan serupa. Setelah diperiksa laboratorik, dijumpai kadar feritin serum 2126 ug/L. Dokter mendiagnosis hiperferritinemia dan menyarankan untuk melakukan flebotomi. Setelah diflebotomi keluhan berkurang dan kadar feritin menurun. Kakek dan nenek penderita, baik dari pihak ayah maupun ibu tidak diketahui secara jelas apakah menderita penyakit serupa atau tidak. Ayah penderita telah meninggal dengan sebab kematian yang tidak jelas, ibu penderita dalam keadaan sehat. Adik kandung penderita (perempuan, 48 tahun) menderita penyakit yang sama, tetapi kadar feritin lebih rendah. Tiga orang keponakan penderita belum diketahui

apakah juga menderita keluhan serupa atau tidak, sedangkan salah satu anak sepupu penderita dijumpai menderita penyakit yang sama.



Gambar 1. Silsilah keluarga penderita

Keterangan:

- : Laki-laki normal
- : Perempuan normal
- : Laki-Laki-laki dengan hemokromatosis
- : Perempuan dengan hemokromatosis

Pada pemeriksaan fisik ditemukan keadaan umum penderita baik, terdapat kesadaran (kompos mentis), tekanan darah 130/80 mmHg, nadi 80×/menit, pernapasan 20×/menit dan suhu di ketiak (aksiler) 36,5° C. Berat badan 110 kg, tinggi badan 178 cm. Hasil pemeriksaan laboratorik selama di Denpasar maupun di Australia dapat dilihat di tabel 1 dan tabel 2.

Penderita secara rutin telah menjalani flebotomi setiap 10 hari atau dua minggu sekali dengan jumlah volume darah yang dikeluarkan sebanyak 400 mL setiap kali tindakan. Mulai tahun 2009 hingga Agustus 2011 telah diflebotomi sebanyak 41 kali. Keluhan penderita umumnya berkurang setelah flebotomi dilakukan.

Tabel 1. Ringkasan hasil pemeriksaan laboratorik di RSUP Sanglah Denpasar

	24/6/10	22/7/10	5/8/10	2/9/10	7/10/10	11/12/10	19/1/11	23/3/11	6/4/11	27/5/11	30/6/11
WBC (×10 ³ /uL)	6,77	4,87	4,83	3,60	5,3	4,93	4,46	4,4	5,25	4,8	5,1
RBC (×106/uL)	4,52	4,34	4,36	3,64	4,54	4,76	4,45	4,54	4,70	4,48	4,41
HB (g/dL)	15,9	15,1	15,4	12,7	15,2	16,8	15,6	16,5	16,5	16,6	15,5
HCT (%)	41,9	40,6	41,3	33,8	44,8	46,8	43,6	46,0	46,7	45,0	45,1
MCV (fL)	92,7	93,5	94,6	92,9	98,7	98,2	98,0	101,4	99,3	100,4	102,2
MCH (pg)	35,1	34,8	35,2	34,9	33,6	35,4	35,0	36,6	35,2	36,9	35,2
MCHC (g/dL)	37,9	37,2	37,2	37,6	34,0	36,0	35,7	35,8	35,4	36,8	34,5
RDW (%)	11,8	11,8	12,0	11,7	11,7	12,3	13,2	12,1	12,6	11,5	12,6
PLT (×10 ³ /uL)	265	227	271	199	244	290	263	270	263	244	242
MPV (fL)	7,8	7,7	7,4	7,3	7,4	8,31	7,76	7,4	7,95	7,6	6,4
Ferritin (ng/mL)		1410					970,30				665,87
SI (μg/dL)		256									
UIBC (μg/dL)		299									

Tabel 2. Ringkasan hasil pemeriksaan laboratorik di Australia

	15/10/09	12/6/10	18/11/10	29/11/10	20/2/11	9/18/7/11
WBC ($\times 10^9/L$)	4,8	4,60	5,20	5,20	5,90	4,30
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4,88	157	4,50	4,50	4,60	4,60
HB (g/L)	164	4,55	156	152	160	159
HCT	0,48	0,46	0,45	0,45	0,46	0,46
MCV (fL)	98,20	101,1	99	99	102	101
MCH (pg)	33,60	34,5	34,7	33,7	35,1	34,80
MCHC (g/L)	342	341	350	341	346	344
RDW			12,3	12,1	13,4	12,30
PLT ($\times 10^9/L$)	229	221	234	230	214	213
ESR (mm/h)	10			7		
Bil T (umol/L)		10	10	9	16	11
ALP (U/L)		108	97	99	96	109
GGT (U/L)		152	134	131	129	237
LD (U/L)		181	165	160	183	188
AST (U/L)		38	44	27	35	52
ALT (U/L)		70	75	54	62	85
Protein total (g/L)		71	70	70	73	72
Albumin (g/L)		44	42	43	45	43
Globulin (g/L)		27	28	27	28	29
HbA1c (%)					4,60	5,00
Iron (umol/L)		54,2	50,30	50,10	58,70	54,90
Transferrin (g/L)		2,2	2,10	2,10	2,40	2,20
TIBC (umol/L)		50	48	48	54	50
Saturasi (%)		>99	>99	104	>99	>99
Ferritin (ug/L)	2126	1507	984	688	474	534
TSH (mU/L)	1,44	1,52	1,34			
PSA Total (ug/L)	0,28	0,37				
Vit B12 (pmol/L)						330
RBC Folat (nmol/L)						2041

PEMBAHASAN

Hemokromatosis primer merupakan penyakit keturunan yang lebih sering terjadi di laki-laki dengan tanda klinis umum baru muncul setelah umur 40–60 tahun. Istilah hemokromatosis diperkenalkan oleh von Recklinghausen pada akhir abad ke-19, dihubungkan dengan kelainan klinis sebagai akibat kelebihan jumlah keseluruhan zat besi dalam tubuh dan kegagalan fungsi organ akibat keracunan zat besi. Manifestasi penyakit dapat berupa sirosis, penyakit gula, pengcilan kelenjar kelamin (hipogonadism) dan kelainan endokrin lainnya, kardiomiopati, arthropati, pigmentasi kulit dan peningkatan bahaya kanker hati.^{2,3} Tanda dan gejala klinis umumnya tidak tampak sampai usia pertengahan. Beberapa tanda dan gejala yang umum dijumpai di hemokromatosis tahap awal, antara lain: kelelahan, nyeri sendi, kelemahan umum, penurunan berat badan, nyeri perut, jantung berdebar (palpitasi). Pada tahap pertengahan, tanda dan gejala dapat berupa: nyeri dan kerusakan sendi (arthritis), pembesaran hati, kegagalan organ reproduksi (impoten, penurunan nafsu seksual, infertilitas, berhentinya siklus menstruasi, awal menopause). Pada tahap lanjut dapat berupa

penurunan fungsi hati (penimbunan besi dapat memicu terjadinya sirosis, kerusakan hati/hepar atau kanker), peningkatan kadar glukosa darah (intoleransi glukosa atau diabetes), nyeri perut yang kronik (berulang), kelelahan yang berat, penurunan hasil hormon pituitari dan tiroid, kerusakan kelenjar adrenal, gagal jantung (kerusakan otot jantung) dan perubahan warna kulit (hiperpigmentasi).^{3,4} Gejala klinis ini di penderitanya baru muncul setelah ia berusia 48 tahun. Gejala klinis berupa nyeri persendian, cepat lelah, sering gelisah, sedikit rasa tertekan, penurunan konsentrasi dan penurunan nafsu seksual. Gejala yang dialami penderitanya sesuai dengan hemokromatosis pada tahap awal.

Pada kasus hemokromatosis keturunan, peningkatan saturasi transferrin (*Serum Iron/Total Iron Binding Capacity* $\times 100$) merupakan petanda awal ketidaknormalan status biokimiawi besi dalam tubuh. Hampir semua kasus memiliki saturasi transferrin $>70\%$. Saturasi transferrin 50–62% biasanya menunjukkan status heterozigot dan jarang ditemukan individu yang homozigot. Peningkatan serum ferritin (biasanya $>1000 \mu\text{g/L}$), dijumpai di 2/3 penderitanya hemokromatosis. Peningkatan kadar ferritin menunjukkan ada penumpukan besi dalam jaringan.

Feritin merupakan petanda yang bagus untuk menilai jumlah keseluruhan zat besi dalam tubuh, tetapi memiliki nilai yang terbatas untuk menyaring karena dapat terjadi peningkatan kasus peradangan akut dan kurang peka dibandingkan saturasi transferrin di hemokromatosis tahap awal. Kadar feritin puasa sebesar $>300 \mu\text{g/L}$ di laki-laki dan $250 \mu\text{g/L}$ di perempuan disarankan untuk menyaring hemokromatosis. Kadar feritin $>1000 \mu\text{g/L}$ dapat menunjukkan ada sirosis di C282Y homozigot dan kadar feritin $>5000 \mu\text{g/L}$ menandai ada kerusakan jaringan seperti kemunduran fungsi hati, sehingga terjadi pengeluaran feritin ke dalam sirkulasi. Nilai batas untuk menentukan sirosis terjadi tidak diketahui. Biopsi hati tidak dianjurkan jika kadar feritin masih normal. Serum zat besi meningkat $>200 \mu\text{g/dL}$ di perempuan dan $>300 \mu\text{g/dL}$ di laki-laki serta dalam keadaan tertentu dapat mencapai nilai $>1000 \mu\text{g/dL}$. Namun, tidak bisa digunakan sebagai uji skrining karena banyak keadaan yang menyebabkan peningkatan tersebut. Penetapan dengan sampel orang puasa ulang paling sedikit dalam dua (2) kali pemeriksaan. Serum zat besi dapat dipengaruhi oleh ragam diurnal dengan kadar yang sangat rendah pada malam hari dan kadar yang sangat tinggi antara jam 7 pagi sampai tengah hari. Kemampuan pengikatan jumlah keseluruhan zat besi (*total iron-binding capacity*) mengalami penurunan mendekati $200 \mu\text{g/L}$, sering sampai mendekati 0. Di kasus hemokromatosis sekunder nilai TIBC biasanya lebih tinggi dibandingkan dengan hemokromatosis primer.⁵

Di pasien ini saturasi transferrin selalu di atas 99% ($>70\%$), kadar feritin sebelum flebotomi mencapai $2126 \mu\text{g/L}$ ($>1000 \mu\text{g/L}$) dan baru mengalami penurunan setelah beberapa kali pembedahan. Kadar feritin terendah yang dicapai tetap di atas $300 \mu\text{g/L}$. Serum iron dijumpai mengalami peningkatan, tetapi TIBC masih dalam batas normal. Hasil pemeriksaan uji fungsi hati (SGPT) mulai mengalami peningkatan. Hal ini menunjukkan bahwa sudah mulai dijumpai ada tanda kerusakan hati. Berdasarkan hasil pemeriksaan feritin, saturasi transferrin dan adanya riwayat keluarga dengan kelainan serupa serta tidak adanya kelainan sekunder menguatkan diagnosis bahwa penderita mengalami hemokromatosis primer.

SIMPULAN DAN SARAN

Penderita diduga menderita hemokromatosis primer, karena gejala klinis baru muncul setelah penderita berusia 48 tahun dan riwayat keluarga menunjukkan terdapat penyakit yang sama di beberapa anggota keluarga. Penderita juga tidak menderita penyakit lain yang memerlukan transfusi darah berganda. Hasil pemeriksaan feritin menunjukkan kadar yang sangat tinggi ($2126 \mu\text{g/L}$) dan saturasi transferrin selalu di atas 99%. Hasil pemeriksaan uji fungsi hati mulai menunjukkan peningkatan. Dalam hal ini disarankan, karena diagnosis hemokromatosis primer ditetapkan melalui pemeriksaan kromosom, maka pemeriksaan tersebut juga dilakukan untuk memastikan diagnosis dan jenis hemokromatosis. Pemeriksaan biopsi hati dilakukan untuk mengetahui adakah penumpukan zat besi dalam tubuh serta mengetahui adanya kerusakan hati.

Pada kasus ini disarankan untuk melakukan beberapa pemeriksaan, antara lain pemeriksaan kromosom untuk memastikan adanya hemokromatosis primer dan jenis hemokromatosis, pemeriksaan biopsi hati untuk memastikan adanya penumpukan zat besi dan kerusakan hati.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson RV, Hansen AT, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Clinical Observation, Intervention, and Therapeutic Trials. Blood*, 2004; 103: 2914–2919.
2. Beutler E. Hemochromatosis. *American Society of Hematology*, 2003; 41–46.
3. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through analysis of hemochromatosis and related disorder. *Review in translational hematology. Blood*, 2005; 106: 3710–3716.
4. Sacher RA, McPherson RA. Penyakit sel darah merah. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC*, 2004; 67–108.
5. Wallach J. Hepatobiliary disease and disease of the pancreas. *Interpretation of Diagnostic Test. Eighth edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*, 2007; 269–271.