

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 20	No. 1	Hal. 1-71	Surabaya November 2013	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

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Prihatini

Wakil Ketua:

Maimun Z. Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma

Penyunting Pelaksana:

Yuly Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto AP, Jusak Nugraha,
Endang Retnowati, Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany, M. Yolanda, Probahoosodo

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,
Bank Mandiri KCP SBY PDAM
No AC: 142-00-1079020-1**

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Angka Banding Lipid di Infark Miokard (<i>Lipid Ratio in Myocardial Infarction</i>) Liong Boy Kurniawan, Ulung Bahrn, Darmawaty ER	1-5
Efek Sinergis Klorokuin dan N-acetyl Cysteine terhadap Penurunan Parasitemia dan Penurunan Kadar Malondyaldehyde Eritrosit Mencit yang Diinfeksi Plasmodium Berghei (<i>The Synergic Effect of Chloroquine and N-acetyl Cysteine in Decreasing Parasitemia and Erythrocyte Malondyaldehyde Level in Balb/c Mice Infected with Plasmodium Berghei</i>) Agustin Iskandar, Sudjari	6-11
Albumin Serum dalam Sirosis Hati (<i>Serum Albumin in Liver Cirrhosis</i>) Windu Nafika, Leonita Anniwati, Soehartini	12-15
Asam Hidroksiindolasetik 5 (5-hiaa) Air Kemih di Kanker Kolorektal (<i>Urine 5 Hidroxyindolacetic (5-hiaa) Acid in Colorectal Cancer</i>) Mansyur Arif, Yosep F. Tallulembang, Burhanuddin Bahar, Ibrahim Abd. Samad, Ibrahim Labeda	16-19
Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik di Kaki Diabetik (<i>Microrganisms and Antibiotic Sensitivity Tests of Diabetic Foot</i>) Ari Sutjahjo	20-24
Keluarga Disulfid Protein Isomerase Anggota 4(PDIA4) di Kanker Payudara dengan Metastasis (<i>Protein Disulfide Isomerase Family A Member 4 (PDIA4) in Metastatic Breast Cancer</i>) Stefanus Lembar, Sheella R. Bororing, Lilis	25-28
Angka Banding Apo B/apo A-I pada Gejala Koroner Akut (<i>Apo B/apo A-I Ratio in Acute Coronary Syndrome</i>) Sienny Linawaty, Jb. Suparyatmo, Tahono	29-33
Pneumocystis Pneumonia (PCP) pada Penderita HIV dan AIDS dengan Kelainan Paru (<i>Pneumocystis Pneumonia (PCP) in HIV and AIDS Patients with Pulmonary Symptom</i>) R. Heru Prasetyo	34-37
Aktivitas CKMB dan CKMB Masa dalam Gejala Koroner Akut (<i>CKMB Activity and its CKMB Mass as Well as Cardiac Troponin-I in Acute Coronary Syndrome</i>) Tonang Dwi Ardyanto, Tahono	38-42
Jumlah Platelet pada Penderita Pre-Eklampsia (<i>Platelet Count in Pre-Eclampsia Patients</i>) M. Arif Muchlis, Suci Aprianti, Hj. Darmawati ER	43-46
Fusi Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) dan Uji Hematologis Rutin (<i>Fusion of Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) and Routine Haematological Test</i>) Delita Prihatni, Ida Parwati, Rahmat Sumantri, Rully Ma. Roesli, Nurizzatun Nafsi	47-50

TELAAH PUSTAKA

Kelebihan Zat Besi Sekunder Berkaitan dengan Saturasi Transferin dan Ferritin (<i>Secondary Iron Overload Related with Transferrin Saturation and Ferritin</i>) Isabella Valentina, Ninik Sukartini	51–58
--	-------

LAPORAN KASUS

Acquired β -Thalassemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (<i>Talasemia-β di Penderita Pengidap Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)</i>) Maria Christina Shanty Larasati, Mangihut Rumiris, Mia Ratwita Andarsini, I Dewa Gede Ugrasena, Bambang Permono	58–63
---	-------

MANAJEMEN LABORATORIUM

Analisis Beban Kerja di Instalasi Laboratorium (<i>Workload Analysis in Laboratory Installation</i>) Amiroh Kurniati, Tahono	64–69
---	-------

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	70–71
--------------------------------------	-------

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 1 November 2013

M. Yolanda Probahoosodo, Sidarti Soehita, Endang Retnowati, Nurhayana Sennang AN,
Jusak Nugraha, Riadi Wirawan, Krisnowati

KELEBIHAN ZAT BESI SEKUNDER BERKAITAN DENGAN SATURASI TRANSFERIN DAN FERRITIN

(Secondary Iron Overload Related with Transferrin Saturation and Ferritin)

Isabella Valentina, Ninik Sukartini

ABSTRACT

Iron overload disorder is a condition due to an excessive rate of iron acquisition compared to the rate of body iron loss that happens constantly. The clinical manifestations vary depending on the location of the damaged organs. Consequently, the symptoms of iron overload may mimic many diseases such as cirrhosis, diabetes mellitus, arthropathy, and skin pigmentation. The laboratory results which may point to iron overload are as follows: transferrin saturation >45%, serum ferritin level >300 ng/ml in men and >200 ng/ml in women. It is thus imperative that the molecular mechanism of iron metabolism and pathogenesis of iron overload are well understood in order to correct the interpretation of the laboratory results for iron overload. The standard management is blood removal by phlebotomy to maintain the level of the serum ferritin at 50 ng/mL in order to prevent irreversible hepatic cirrhosis.

Key words: Secondary iron overload, transferrin saturation, ferritin

ABSTRAK

Penyakit kelebihan zat besi merupakan keadaan tertentu yang terjadi akibat kecepatan pemasukan zat besi melebihi pembuangan zat besi tubuh yang terjadi secara terus menerus. Manifestasi klinis beragam, bergantung lokasi kerusakan organnya, sehingga gejalanya dapat menyerupai berbagai penyakit seperti sirosis hati, diabetes melitus, penyakit sendi (artropati), dan pigmentasi kulit. Tolok ukur yang menunjukkan kecurigaan adanya kelebihan zat besi adalah saturasi *transferrin* >45%, kadar serum ferritin >300 ng/mL untuk laki-laki dan >200 ng/mL bagi perempuan. Mekanisme molekul metabolisme besi dan perjalanan penyakit kelebihan zat besi penting untuk dipahami dalam menafsirkan hasil laboratorium terkait. Penatalaksanaan baku adalah flebotomi untuk mempertahankan kadar serum ferritin 50 ng/mL mencegah sirosis hati yang menetap.

Kata kunci: Kelebihan zat besi sekunder, saturasi transferin, ferritin, flebotomi

PENDAHULUAN

Zat besi merupakan molekul penting bagi makhluk hidup, karena berperan dalam berbagai pengolahan terkait metabolisme antara lain pengangkutan oksigen dan pembuatan DNA.^{1,2} Homeostasis terkait zat besi merupakan mekanisme yang unik, karena tidak mempunyai pengaturan untuk pengeluaran zat besi fisiologis yang tepat guna. Dengan demikian pengaturan homeostasis zat besi tubuh hanya terjadi di tingkat penyerapannya. Hal ini penting diketahui dalam memahami penyakit kelebihan zat besi (*iron overload*).^{1,2}

Penyakit kelebihan zat besi dapat merupakan penyakit keturunan/herediter atau didapat. Penyakit kelebihan zat besi herediter dapat dijumpai di sejumlah penduduk Eropa dengan jumlah penderita 1:400,^{1,3} sedangkan penyakit kelebihan zat besi didapat sering

dijumpai di pasien dengan pengobatan transfusi berulang misalnya di pasien talasemia mayor.^{1,2}

Sembilan puluh persen kelebihan zat besi disimpan di dalam hati, sehingga manifestasi klinis berakibat jangka panjang yang umumnya berupa fibrosis hati ataupun sirosis hati.⁴ Penyakit kelebihan zat besi merupakan penyakit yang memerlukan waktu panjang untuk timbulnya manifestasi. Sehingga cara diagnosis dan pemantauan penyakit kelebihan zat besi penting untuk dipahami guna memperkecil komplikasi, sehingga perjalanan perjalanannya menjadi lebih baik.^{1,2}

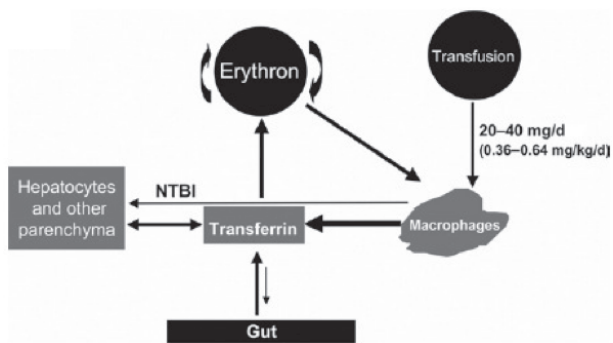
Perjalanan penyakit kelebihan zat besi¹⁻⁵

Dalam keadaan normal, zat besi berperan di berbagai fungsi metabolisme antara lain pengangkutan oksigen, penghasilan tenaga oksidatif, pernapasan mitokondria, dan pembentukan DNA. Zat besi

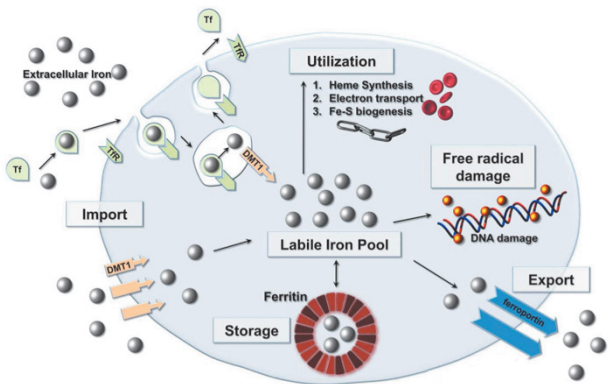
diperoleh dari makanan sekitar 1–2 mg/hari dan dalam keadaan normal seimbang dengan pembuangannya melalui pengelupasan sel epitel dan perdarahan.

Penyakit kelebihan zat besi terjadi bila kecepatan pemasukan zat besi melebihi pembuangannya dari tubuh, yaitu melebihi 1 mg/hari. Apabila terjadi kelebihan zat besi yang terus menerus, maka terjadi peningkatan saturasi transferin, serum feritin, dan plasma NTBI (*non-transferrin-bound iron*) serta peningkatan LPI (*labile pool iron*). NTBI dapat memasuki organ tanpa dikendalikan, dan mengimbas kelebihan zat besi jaringan. Ketika kemampuan penyimpanan zat besi dalam bentuk hemosiderin terlampaui, maka zat tersebut bebas berkumpul di intrasel, sehingga terjadi akumulasi LPI. (Gambar 1). LPI bersifat redoks yang aktif dan dapat terbagi dalam golongan.

LPI atau disebut juga zat besi bebas (*free iron*) dapat mengkatalisis perubahan superoksida dan hidrogen peroksida menjadi $\cdot\text{OH}$ yaitu radikal bebas (*ROS/reactive oxygen species*) tertentu melalui reaksi Fenton (Fe^{2+} -dependent Haber-Weiss reaction).



Gambar 1. Skema sebaran dan turnover zat besi dalam kelebihan zatnya.⁴



Gambar 2. Hubungan *labile pool iron* dan toksisitas zat besi. Modifikasi dari Knovich.⁶

Tabel 1. Penggolongan penyakit kelebihan zat besi^{1,2,4,7-10}

Kelebihan zat besi primer
Hemokromatosis hereditas=hemochromatotic
Hemokromatosis jenis I: akibat mutasi gen yang menyandi HFE.
Nama lain: hemokromatosis yang berhubungan dengan HFE; HFE hemochromatosis; classical hereditary hemochromatosis.
Hemokromatosis Jenis II: juvenile hemochromatosis.
Jenis IIA: akibat mutasi gen yang menyandi hemojuvelin.
Jenis IIB: akibat mutasi gen yang menyandi hepcidin.
Hemokromatosis jenis III: akibat mutasi gen yang menyandi transferrin receptor 2.
Hemokromatosis jenis IV: mutasi pada gen yang menyandi ferroportin/penyakit ferroportin
Jenis B: dengan resistensi hepcidin (<i>true iron overload</i>) ^{18,19}
Kelainan kelebihan zat besi genetik lainnya=nonhemochromatotic
Hemokromatosis jenis IV: mutasi pada gen yang menyandi ferroportin/penyakit ferroportin
Jenis A: tanpa resistensi hepcidin (penyakit ferroportin) ^{18,19}
A (hypo) ceruloplasminemia
A (hypo) transferrinemia
Kekurangan DMT1
Kelebihan zat besi sekunder
<i>Iron-loading anemia</i> (anemia dengan eritropoiesis tidak tepatguna, anemia hemolitik kronik), kelebihan zat besi akibat transfusi (<i>transfusion-related hemosiderosis</i>), kelebihan zat besi di orang Afrika (<i>African iron overload/Bantu siderosis</i>), kelebihan zat besi di penyakit hati kronis (alkoholik, dismetabolik, viral).
Lain-lain
Kelebihan zat besi bayi baru lahir (<i>neonatal iron overload</i>)

LPI dapat menyebabkan kerusakan deoxyribonucleic acid (DNA). ROS tersebut dapat menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan organel sel, dan pada akhirnya terjadi kematian sel. (Gambar 2).

Penggolongan penyakit kelebihan zat besi

Penggolongan penyakit kelebihan zat besi dapat dilihat di Tabel 1.

Hemokromatosis hereditas (hemochromatotic)

Sejak lebih dari satu (1) abad yang lalu, telah dikenal adanya penyakit tertentu dengan manifestasi sirosis hati, diabetes, dan *skin bronzing* yang disertai enapan (deposit) zat besi di dalam hati yang berat. Keadaan ini diberi istilah “*hemochromatosis*” untuk pertama kalinya oleh von Recklinghausen (1889).¹¹⁻¹⁴

Hemokromatosis adalah manifestasi klinis yang dihubungkan dengan kelebihan zat besi tubuh secara keseluruhan dan kegagalan organ akibat toksisitas zat besi.¹¹ Manifestasi klinisnya dapat berupa sirosis hati, diabetes melitus, hipogonadisme, kardiomiopati, artropati, dan pigmentasi kulit.^{2,16}

Tabel 2. Perbandingan jenis penyakit hemokromatosis herediter.^{1,15,17}

Hemokromatosis herediter	Gen, kromosom	Transmisi	Permulaan*	Manifestasi klinis	Sebaran penumpukan zat besi	Peluang kuat kerusakan organ
HFE (jenis I)	HFE 6p21.3	Resesif	Late IV/V	Artikular dan hepatik	Parenkim	Sedang
Hemojuvelin (jenis IIA)	HJV 1p21	Resesif	Early I/III	Kardiak dan endokrin	Parenkim	Tinggi
Hepcidin (jenis IIB)	HAMP 19q13.1	Resesif	Early II/III	Kardiak dan endokrin	Parenkim	Tinggi
Transferrin receptor 2 (jenis III)	TfR2 7q22	Resesif	Late IV/V	Hepatik	Parenkim	Sedang
Penyakit ferroportin (jenis IVB)	SLC40A1 2q32	Dominan	Late IV/V	Artikular dan hepatik	Parenkim	Sedang

* Permulaan bergejala (usia dalam dasawarsa). HAMP (*hepcidin antimicrobial product*). HJV: hemojuvelin. SLC40 (*solute carrier family 40*).

Pada tahun 1975 diketahui bahwa hemokromatosis adalah penyakit genetik jenis resesif secara autosomal tertentu, sehingga istilah hemokromatosis digolongkan tersendiri sebagai hemokromatosis herediter.^{2,14,15}

Perkembangan di bidang molekul memberikan pembaharuan batasan penyakit hemokromatosis herediter.¹⁵ Hemokromatosis herediter adalah penyakit kelebihan zat besi herediter dengan fenotip yang jelas yaitu eritropoiesis yang normal, peningkatan saturasi transferin, sebaran enapan zat besi parenkim, dan berkaitan dengan ketidak-cermatan hasilan dan atau pengaturan dan atau aktivitas *hepcidin*.¹⁵

Empat jenis hemokromatosis herediter dan perbandingan ke-empat (4)-nya tersebut diperlihatkan di Tabel 2.

Epidemiologis

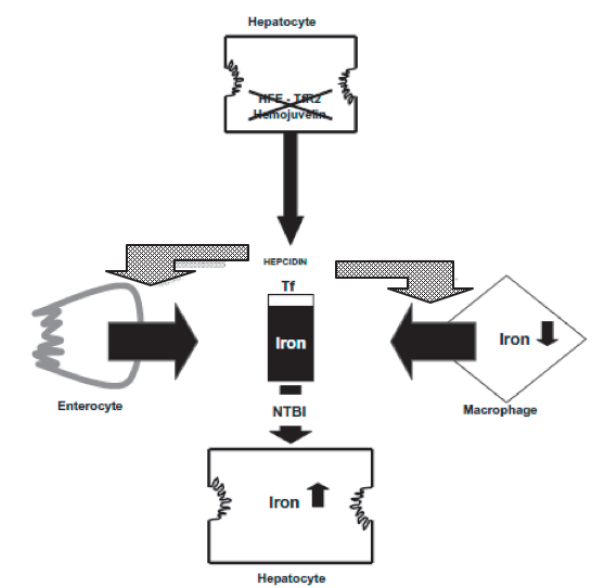
Sembilan puluh persen kasus penyakit kelebihan zat besi akibat kejadian genetik termasuk jenis I dengan homozigot C282Y.^{1,15} Di sejumlah penduduk *Northern European*, dijumpai kasus C282Y homozigot di satu (1) dari 300 hingga 400 penduduk,^{1,16} dan satu (1) dari lima (5) hingga 10 adalah heterozigot.¹ Penapisan multiras di lebih dari 99000 individu memperlihatkan mutasi C292Y paling sering terdapat di bangsa Kaukasia dan sangat jarang di bangsa lain.^{10,16}

Patofisiologi

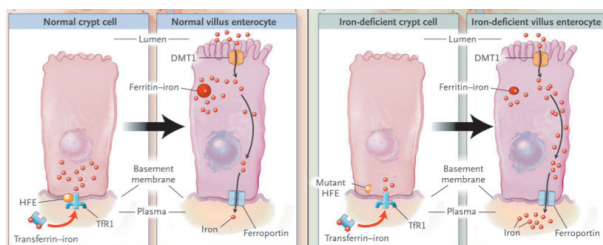
Hemokromatosis herediter merupakan penyakit kejadian genetik akibat kelebihan zat besi yang menyebabkan serapan berlebihan zat besi lewat usus.¹³ Peningkatan penyerapan zat besi terkait usus dua belas jari dan percepatan daur ulang zat besi makrofag disebabkan oleh gangguan pembentukan *hepcidin*. Peran terkait terjadinya kelebihan zat besi dalam sel hemokromatosis jenis I, II, III, dan IVB.¹⁰ Jenis I, IIA, III adalah akibat ketidakaturan hasilan *hepcidin*, sedangkan jenis IIB dan IVB adalah akibat mutasi yang berdampak di *hepcidin*.¹¹

Gambar 3 memperlihatkan skema patofisiologis kejadian kelebihan zat besi parenkim di penyakit hemokromatosis herediter jenis I, II, dan III. Adanya mutasi gen yang menyandi HFE, hemojuvelin, *transferrin receptor 2*, ataupun *hepcidin* dapat menyebabkan cacat: hasilan, pengaturan, ataupun fungsinya. Hal tersebut akan membuka jalur enapan zat besi dari enterosit dan sel makrofag ke plasma. Peningkatan pemasukan zat besi ke plasma menyebabkan peningkatan saturasi transferin (Tf) dan *non-transferrin-bound iron* (NTBI). NTBI akan memasuki parenkim organ terutama hepatosit.¹⁵

Di jenis I terdapat mutasi gen HFE di lengan pendek kromosom 6 yang menghasilkan mutasi C282Y (substitusi sistein menjadi tirosin di residu 282). Mutasi C282Y protein HFE menyebabkan daya gabung terhadap β 2-mikroglobulin dan TfR1 menurun, sehingga protein mutan tersebut dipertahankan di dalam kompleks Golgi, dan tidak dapat diekspresikan di membran sel untuk berikatan dengan TfR1.



Gambar 3. Skema patofisiologis kelebihan zat besi parenkim di hematokromatosis.¹⁵



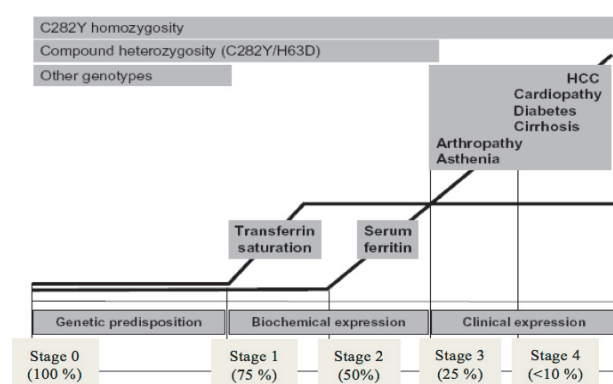
Gambar 4. Hipotesis sel kriptus “pengindera”¹⁸

Adanya mutasi di protein HFE mencegah pengindera “mengindera” kadar zat besi edaran oleh enterosit kriptus, sehingga ekspresi Dcytb, DMT1, feritin dan apeks FP1 enterosit tidak tepat.^{10,15} Di pasien dengan mutasi HFE, terjadi ketidakmampuan mengatur ekspresi keempat protein ini yang menyebabkan penyerapan zat besi makanan secara berlebihan dan kronik.^{3,10,15} Hal ini didukung oleh temuan bahwa DMT1 dan Fpn1 diekspresikan secara berlebihan di pasien hemokromatosis herediter¹³ (Gambar 4).

Gejala klinis^{10,15}

Manifestasi klinis jenis I terdapat keragaman. *French Haute Autorite de Sante* (HAS)^{10,15} menyarankan penggolongan lima (5) derajat ragam manifestasi klinis yang diperlihatkan di gambar 5. Bentuk derajat 4 hanya terjadi dalam kurang dari 10% kasus homozigot C282Y. Untuk menimbulkan manifestasi klinis kelebihan zat besi pada derajat 4, diperlukan peran faktor modifikasi, selain keadaan homozigot C282Y.

Faktor modifikasi, tersebut antara lain adalah asupan: kaya heme, disfungsi hepatic, riwayat donor darah, gejala metabolik, inflamasi, obat-obatan, dan adanya kejadian genetik. Disfungsi hepatic dapat memperburuk penumpukan zat besi akibat kegagalan pembentukan *hepcidin*. Alkohol dapat secara langsung menurunkan transkripsi *hepcidin*, dan dalam jangka panjang menyebabkan disfungsi hepatic. Faktor kejadian genetik antara lain jenis kelamin yaitu mempunyai peran misalnya dalam: penumpukan zat



Gambar 5. Ragaman fenotipik jenis I.¹⁵

besi di perempuan lebih rendah daripada laki-laki. Di samping itu faktor yang berkaitan dengan gen zat besi misalnya mutasi di *hepcidin*.

Derajat 1: peningkatan saturasi transferin $\geq 45\%$; derajat 2 peningkatan saturasi transferin $\geq 45\%$ dan feritin $\geq 300 \mu\text{g/L}$ (laki²), $\geq 200 \mu\text{g/L}$ (perempuan; derajat 3 disertai gejala astenia, *arthropathy*; derajat 4 disertai kerusakan organ dengan kelainan yang mengancam jiwa terutama sirosis hati, diabetes, kardiomiopati dan karsinoma hepatosel. Persentase pasien pada setiap tahap memperlihatkan *penetrance* inkomplit yang terdapat di homozigot C282Y.

Kelainan kelebihan zat besi non hemokromatosis

Hemokromatosis jenis IVA

Di jenis IVA terjadi mutasi *ferroportin* yang menyebabkan fungsi eksport zat besi *ferroportin* makrofag hilang, sehingga menimbulkan: retensi zat besi, kerusakan daur ulangnya di sel retikuloendotelial, dan penurunan ketersediaan zat besi transferin yang beredar.^{1,10} Berbeda dengan hemokromatosis jenis I, II, III, dan IVB yang didahului dengan peningkatan saturasi transferin, maka di jenis IVA didahului dengan peningkatan serum feritin pada dasawarsa I kehidupan kemudian diikuti dengan peningkatan untuk transferin pada dasawarsa III hingga IV.¹⁷ Pada awal perkembangan penyakit jenis IVA, dijumpai manifestasi klinis berupa anemia dengan peningkatan kadar serum feritin dan sebaran timbunan zat besi di retikuloendotelial dengan peluang kuat kerusakan organ yang rendah.^{1,15} Saturasi transferin yang rendah menyebabkan peningkatan penyerapan zat besi enterosit di duodenum, sehingga pada akhirnya terjadi penyakit kelebihan zat besi.¹ Apabila dibandingkan dengan jenis IVB, *ferroportin* di jenis IVB tidak dapat berinteraksi dengan *hepcidin*, sehingga pelepasan zat besi tidak dihambat.

Di hemokromatosis jenis I, II, III, dan IVB, kelebihan zat besi selular terjadi akibat peningkatan masuknya zat besi plasma yang berlebih ke parenkim sel. Namun, di hemokromatosis jenis IVA dan *aceruloplasminemia* adalah akibat penurunan keluaran zat besi dari sel dengan kadar rendah zat besi yang beredar. Kedua mekanisme yang berbeda tersebut memberi manifestasi klinis dan penanganan pengobatan yang berbeda.¹⁰

Kelebihan zat besi sekunder

Transfusi berulang menyebabkan kelebihan zat besi sekunder. Setiap satu (1) mL transfusi eritrosit akan menambahkan sekitar satu (1) mg zat besi kepada resipiennya. Satu unit darah sekitar 200–250 mL mengandung 200–250 mg zat besi. Pengobatan transfusi yang rutin diperlukan antara lain bagi

penderita pengidap: *thalassemia* beta, kegagalan sumsum tulang, dan yang menjalani pengobatan komplikasi anemia terkait *sickle cell*. Seiring dengan hipertransfusi, pada awalnya zat besi bertumpuk di retikuloendotelial makrofag, tetapi kemudian diendapkan di sel parenkim jantung, pankreas dan jaringan endokrin.¹

Eritropoiesis yang tidak tepat guna antara lain terjadi di *thalassemia* dan anemia sideroblastik, hal tersebut menyebabkan kelebihan zat besi yang tidak berhubungan dengan transfusi berulang. Eritropoiesis yang tidak tepat guna menyebabkan anemia kronik, sehingga hipoksia terjadi di jaringan. Keadaan hipoksia di jaringan menyebabkan antara lain penekanan pembentukan *hepcidin* di hepatosit dan peningkatan eritropoietin (EPO) yang menaikkan penyerapan zat besi melalui pengatur eritropoiesis.¹⁹ Di samping itu terjadi peningkatan kadar faktor serum eritroid yaitu serum *growth differentiation factor 15* (GDF15) yang dapat menekan ekspresi *hepcidin in vitro*.¹⁹

Tidak semua keadaan hipoksia di penyakit hematologis menyebabkan kelebihan zat besi seperti diperlihatkan di tabel 3.

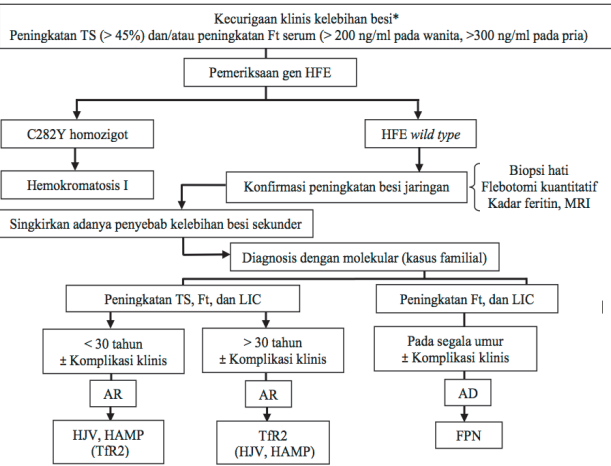
Pada sirosis hati yang tidak disebabkan atau terkait hemokromatosis, dijumpai peningkatan enapan zat besi di hati.^{1,20} Keadaan ini lebih sering terjadi pada sirosis hati nonbilier antara lain penyakit hati terkait peminum alkohol, radang hati akibat virus kronik, dan steatohepatitis bukan peminum alkohol. Mekanisme timbunan zat besi di hati dalam keadaan ini belum dimengerti sepenuhnya.^{1,15} Pada sirosis tahap akhir dapat terjadi kelebihan zat besi parenkim masif akibat penurunan pembentukan transferin dan *hepcidin* akibat ketidakcukupan hepatosit, sehingga terjadi peningkatan saturasi transferin serta peningkatan kadar NTBI. Alkohol memiliki pengaruh menghambat pembentukan *hepcidin*, sehingga berperan dalam kelebihan zat besi hati akibat alkohol. Penelitian di binatang memperlihatkan nekrosis hati yang diimbaskan karbon tetraklorida meningkatkan ambilan zat besi dalam hati, sehingga menunjukkan bahwa di cedera hati dan regenerasi hati akan meningkatkan ambilan zat besi hati. Di samping itu terdapat bukti ada peningkatan ekspresi TfR1 di hepatosit yang

beregenerasi, sehingga berperan-serta dalam ambilan zat besi berlebih tersebut.^{1,15}

Diagnosis laboratorik kelebihan zat besi

Tolok ukur yang menunjukkan kecurigaan ada kelebihan zat besi adalah saturasi transferin >45%, kadar serum feritin >300 ng/mL pada laki-laki dan >200 ng/mL pada perempuan. Di gambar 6 tampak perhitungan angka diagnosis hemokromatosis.^{12,16,17}

Setelah diagnosis ditetapkan, maka penting untuk menilai riwayat keluarga. Peningkatan saturasi transferin merupakan petanda fenotip dini hemokromatosis jenis 1 dan hal sejenis dalam puasa >45% dapat menemukan 98% pasien dengan kelebihan zat besi. Di individu yang berumur ≥40 tahun dengan C282Y homozigot, kadar penyimpanan zat besinya relatif normal pada dasawarsa 3 dan 4, tetapi kemajuannya tetap terjadi, sehingga dapat menimbulkan kelebihan zat besi bermakna dan kerusakan organ pada dasawarsa ke-5 ke atas. Untuk itu diperlukan pengukuran saturasi transferrin secara



Gambar 6. Perhitungan angka diagnosis hemokromatosis.¹¹ AD: autosomal dominan, AR: autosomal resesif, Ft: feritin, LIC: liver iron concentration, FPN: ferroportin, HAMP: hepcidin gene; HJV: hemojuvelin, TS: transferin saturation. *Antara lain: letih, pigmentasi kulit, nyeri sendi (artralgia), hepatomegali, kardiomiopati, penyakit endokrin.

Tabel 3. Hipoksia pada penyakit hematologi¹⁹

Keadaan eritroid	Kelebihan zat besi jaringan	Hipoksia jaringan	Peningkatan EPO	Peningkatan eritropoiesis
Eritropoiesis tidak tepatguna	Ya	Ya	Ya	Ya
Hemolisis	Tidak	Ya	Ya	Ya
Kehilangan darah	Tidak	Ya	Ya	Ya
Anemia defisiensi zat besi	Tidak	Ya	Ya	Tidak
Anemia aplastik	Tidak	Ya	Ya	Tidak
Polisitemia sekunder	Tidak	Ya	Ya	Ya
Polisitemia primer	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

berkala.^{12,16,17} Kadar serum feritin secara berkala dapat juga diperiksa dengan selang waktu 2 atau 3 tahun.^{12,16}

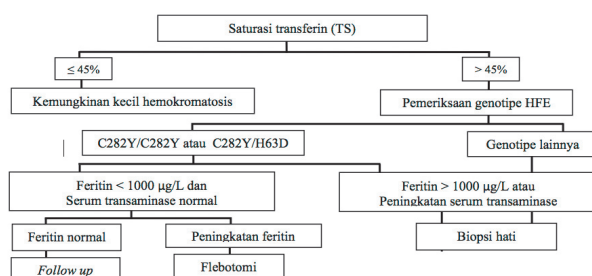
Kadar serum feritin bernasab dengan jumlah keseluruhan penyimpanan zat besi tubuh, tetapi kurang peka dibandingkan dengan saturasi transferin dalam menemukan penyakit. Kadar serum feritin >2500 ng/mL memiliki peningkatan kebahayaan komplikasi klinis antara lain karena penyakit jantung yang dapat menyebabkan kematian. Apabila kadar serum feritin dipertahankan minimal 2/3 di bawah nilai 2500 ng/mL, maka terdapat 91% kemungkinan keadaan bebas komplikasi penyakit jantung setelah 15 tahun.⁴ Saturasi transferin dan feritin dapat meningkat akibat faktor perancu, tetapi bila hasilnya normal dapat menyingkirkan keberadaan penyakit kelebihan zat besi.²²

Penapisan disarankan di kelompok berkebahayaan tinggi dan individu dengan klinis terduga kelebihan zat besi.²² Pemeriksaan DNA dengan *polymerase chain reaction* (PCR) gen HFE dilakukan untuk mencari penyebab penyakitnya.^{11,12}

Penanganan kelebihan zat besi

Gambar 7 dapat dilihat perhitungan angka penanganan hemokromatosis.

Biopsi hati bertujuan untuk penentuan beratnya fibrosis hati,²³ ada atau tidaknya sirosisnya yang merupakan faktor peramalan perjalanan penyakitnya yang buruk,^{17,23} penemuan jejas pre neoplastik,²³ dan menilai adanya penyakit hati *co-existent* antara lain terkait peminum alkohol dan perlemakan hati. Dalam *co-existent*, maka biopsi dapat membantu menentukan penyebab utama kerusakan hati.^{17,23} Di penderita yang tidak terbukti genotipe HFE, maka biopsi hati dapat digunakan untuk pemastian keberadaan hemokromatosis (kecuali untuk jenis IVA). Yaitu antara lain ditemukannya pewarnaan zat besi hepatosit tingkat 4 dengan sebaran zat besi periportal, *hepatic iron concentration* (HIC) >80 μmol (4500 mg)/g berat kering, dan *hepatic iron index* (HII) >1,9 (HII: [HIC dalam $\mu\text{mol/g}$]/umur dalam tahun).¹⁷



Gambar 7. Perhitungan angka penanganan hemokromatosis.¹⁷

Pengobatan baku flebotomi di penderita kelebihan zat besi adalah pembuangan darah setiap minggu hingga kadar serum feritin 20–50 ng/mL, dilanjutkan dengan perawatan flebotomi seumur hidup untuk mempertahankan kadar serum feritin sekitar 50 ng/mL, sehingga mencegah terjadinya sirosis hati yang ireversibel.¹¹

Pengobatan penggolongan di penderita dengan kelebihan zat besi yang diperoleh dapat menurunkan toksisitas zat besi dan memperpanjang masa hidup.¹¹ Penderita dengan kadar serum feritin serial >1000 ng/mL, disarankan untuk mendapatkan pengobatan penggolongan.^{4,11} Kadar serum feritin dipantau setiap tiga (3) bulan selama pengobatan penggolongan untuk memastikan hal tersebut dilakukan secara memadai.^{4,11}

DAFTAR PUSTAKA

1. Siah CW, Trinder D, Olynyk JK. Iron overload. *Clinica Chimica Acta*, 2005; 358: 24–36.
2. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 2001; 22: 1–87.
3. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*, 2009;15 (37): 4617–26.
4. Taher A, Nathan D, Porter J. Evaluation of iron levels to avoid the clinical sequelae of iron overload. *Semin Hematol*, 2007; 44: S2–S6.
5. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radical, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother*, 2001; 55: 333–9.
6. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews*, 2009; 23: 95–104.
7. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005; 202: 199–211.
8. Coleman M. Iron metabolism. In: Rodak B, Fritsma GA, Keohane EM, editors. *Hematology clinical principles and applications*. 4th Ed., China, Elsevier Saunders, 2012; 127–33.
9. McKenzie SB. Anemias of disordered iron metabolism and heme synthesis. In: McKenzie SB, Williams JL, editors. *Clinical laboratory hematology*. 2nd Ed., New Jersey, Pearson Education Inc, 2010; 175–210.
10. Brissot P, Troadec MB, Jacquet BE, Lan CL, Jouanolle, Deugnier Y, et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Reviews*, 2008; 22:195–210.
11. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorder of iron metabolism Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*, 2010; 64: 287–96.
12. Edward CQ. Hemochromatosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 857–81.
13. Brissot P Hemochromatosis at intersection of classical medicine and molecular biology. *Life science*, 2001; 324: 795–804.
14. Cogswell ME, Burke W, McDonnell SM, Franks AL. Screening for hemochromatosis a public perspective. *Am J Prev*, 1999; 16(2): 134–40.
15. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: Update 2008. *Journal of Hepatology*, 2008; 48: S113–23.
16. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood*, 2005; 12(106): 3710–17.

17. Alexander J, Kowdley KV. Hemochromatosis. In: Yamada T, editors. Textbook of gastroenterology. 5th Ed., Singapore, Blackwell Publishing, 2009; 2211–19.
18. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. NEJM, 2004; 350: 2383–97.
19. Tanno T, Miller JL. Iron loading and overloading due to ineffective erythropoiesis. Advances in Hematology, 2010; 2010: 1–8.
20. Andrews NC. Disorder of iron metabolism. NEJM, 1999; 341 (26): 1986–95.
21. Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. Human Molecular Genetics, 2001; 20 (10): 2181–86.
22. McCullen MA, Crawford DHG, Hickman PE. Screening for hemochromatosis. Clinica Chimica Acta, 2002; 315: 169–86.
23. Hubscher SG. Role of liver biopsy in disorders of iron metabolism. Diagnostic Histopathology, 2008; 14 (12): 577–85.