

Pengaruh Penimbunan Besi Terhadap Hati pada Thalassemia

Pamela Kartoyo, Purnamawati SP

Thalassemia merupakan penyakit hemolitik kronis dengan gejala utama anemia dan memerlukan transfusi darah berulang. Transfusi darah berulang dan peningkatan absorpsi besi di usus sebagai akibat eritropoiesis yang tidak efektif pada penderita thalassemia menyebabkan penimbunan besi. Hati merupakan organ utama yang terganggu karena hati merupakan tempat penyimpanan utama cadangan besi. Pada keadaan penimbunan besi, kadar besi serum, saturasi transferin dan feritin akan meningkat serta *transferin binding capacity* (TBC) terlampaui, hal ini dapat menyebabkan reaksi radikal bebas yang bersifat sitotoksik sehingga mengakibatkan kerusakan oksidasi lipid, protein dan asam nukleat. Penimbunan besi kronis di hati mengakibatkan fibrosis serta sirosis hati, dan biopsi hati merupakan baku emas untuk menilai penimbunan besi di hati juga dapat memberi informasi mengenai derajat kerusakan hati. Bahaya lain akibat pemberian transfusi darah berulang pada thalassemia adalah terinfeksi virus hepatitis C. Pada hepatitis C, kadar besi serum, saturasi transferin dan feritin meningkat dan penimbunan besi ini akan memperberat penyakit hepatitis C. Hal ini disebabkan besi akan meningkatkan kerusakan radikal bebas pada hepatosit yang telah rusak sebelumnya akibat infeksi virus hepatitis C. Untuk mengatasi penimbunan besi diperlukan zat kelasi besi seperti desferal, dan senyawa anti oksidan seperti vitamin E dapat melindungi hepatosit terhadap kerusakan sel dan peroksidasi lipid. Untuk mencegah dan mengurangi risiko terinfeksi virus hepatitis B dan C pada penderita thalassemia perlu dilakukan uji tapis (*skrining*) terhadap setiap donor darah.

Kata kunci: besi, feritin, transferin, hepatitis, hepatosit.

Eritropoiesis yang tidak efektif pada thalassemia mengakibatkan absorpsi besi yang meningkat melalui saluran cerna. Penimbunan besi akibat peningkatan absorpsi besi disertai pemberian transfusi darah berulang menyebabkan disfungsi berbagai organ tubuh. Salah

salah satu organ yang terganggu akibat penimbunan besi adalah hati. Penyakit akibat penimbunan besi yang kronis menurut penyebabnya terdiri dari 2 kelompok, yaitu hemokromatosis primer dan hemokromatosis sekunder. Pada hemokromatosis primer (idiopatik) terdapat allel yang abnormal pada kromosom 6 sehingga terjadi absorpsi besi yang tinggi di mukosa usus halus. Penyakit ini bersifat hereditas. Sedangkan penimbunan besi yang terjadi selain akibat idiopatik, seperti diet besi yang tinggi, pemberian transfusi darah berulang, penyakit hati akibat alkohol merupakan hemokromatosis sekunder. Penimbunan besi pada thalassemia termasuk ke dalam kelompok hemokromatosis sekunder.¹

Dr. Pamela Kartoyo: PPDS Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta

Alamat korespondensi:

Dr. Purnamawati, Sp.A(K).
Subbagian Hepatologi. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM.
Jl. Salemba no. 6. Jakarta 10430.
Telepon: 021- 3915712, Fax .: 021-390 7743.

Penimbunan Besi di Hati

Kemampuan besi untuk terlibat dalam reaksi redoks dapat mengakibatkan toksisitas.^{1,2} Keadaan ini biasanya terjadi apabila kapasitas penyimpanan besi terlampaui. Besi yang bersifat katalisator aktif dapat mengakibatkan kerusakan oksidasi pada lipid, protein dan asam nukleat.¹

Penimbunan besi yang kronis, mengakibatkan transferin plasma menjadi jenuh dengan besi sehingga sejumlah besi tidak diikat oleh transferin (*non-transferin bound iron*). *Non-transferin bound iron* (NTBI) ini selanjutnya mengalami ambilan (*uptake*) yang cepat oleh hati berkisar 70%.^{3,4} Pada keadaan penimbunan besi, ambilan ini diduga ikut berperan dalam proses kerusakan hati karena NTBI bersifat toksik akibat zat oksigen reaktif yang dihasilkannya.^{5,6} Selain itu pada keadaan penimbunan besi, senyawa radikal bebas seperti superoksida radikal (O_2^-) menyebabkan pelepasan besi dari feritin sehingga besi terdapat dalam bentuk ion besi (Fe^{2+}).⁷ Dengan terdapatnya zat-zat reduktan seperti superoksida dan hidrogen peroksida, maka besi dalam bentuk NTBI (*non-transferin bound iron*) atau besi yang dilepaskan dari feritin berperan dalam pembentukan senyawa hidroksil radikal (OH^-) melalui reaksi Fenton.^{1,7,8} Selanjutnya senyawa hidroksil radikal ini menyebabkan peroksidasi lipid, yang mengakibatkan kerusakan membran dan terbentuknya bermacam-macam produk peroksida yang reaktif dan bersifat toksik. Disamping itu juga terjadi perubahan struktur membran yang mengakibatkan gangguan fungsi seluler organel.^{1,9,10} Pada percobaan penimbunan besi, peroksidasi lipid dikaitkan dengan gangguan fungsi mitokondria, mikrosom dan lisosom hati.¹¹

Fibrosis dan sirosis merupakan manifestasi utama penimbunan besi yang kronis di hati.^{1,8,12} Terjadinya fibrosis dan sirosis diduga akibat peroksidasi lipid hepatoselular yang menyebabkan kerusakan dan atau kematian sel. Sel-sel hati yang rusak dan atau yang mati ini kemudian difagositosis oleh sel Kupffer. Selanjutnya sel Kupffer menjadi teraktivasi dan melepaskan sitokin-sitokin profibrogenik seperti TGF β_1 yang bersama-sama dengan sitokin profibrogenik lainnya mengaktivasi sel Stellate hati sehingga mengakibatkan peningkatan produksi kolagen.^{1,8}

Kerusakan oksidasi besi pada protein yang dibuktikan melalui percobaan invitro, menunjukkan hilangnya aktivitas enzimatis sehingga fungsi seluler terganggu. Sementara itu, interaksi besi dengan DNA

menyebabkan mutasi. Kerusakan DNA akibat besi merupakan faktor awal/penentu untuk terjadinya karsinoma hepatoselular pada penderita yang mengalami penimbunan besi. Insidens karsinoma hepatoselular lebih sering timbul pada pasien sirosis akibat penimbunan besi.¹

Percobaan invitro pada hepatosit yang mengalami penimbunan besi menunjukkan bahwa zat kelasi besi seperti deferoxamine, transferin dan senyawa antioksidan seperti vitamin E melindungi hepatosit terhadap kerusakan sel dan peroksidasi lipid.¹² Perlindungan struktur sel dari kerusakan akibat senyawa radikal bebas merupakan mekanisme penting untuk kelangsungan hidup sel.²

Hepatitis Virus dan Penimbunan Besi

Hati terlibat dalam metabolisme besi, meliputi absorpsi dan penyimpanan besi. Zat besi merupakan unsur yang penting untuk replikasi seluruh organisme, termasuk virus. Sementara itu, sel hati yang mengandung virus cenderung untuk mengakumulasi besi. Pada hepatitis virus kronis didapatkan kadar besi serum, saturasi transferin dan feritin yang meningkat. Pada hepatitis virus C nilai ketiga variabel diatas lebih tinggi dari hepatitis virus B, bahkan disertai penimbunan besi yang berat di hati.^{13,14}

Penimbunan besi pada hepatitis virus C akan memperberat penyakit. Ini dikarenakan besi meningkatkan kerusakan radikal bebas pada hepatosit yang telah rusak sebelumnya akibat infeksi virus hepatitis C. Selain itu, besi juga mengganggu respons imun pejamu sehingga menyebabkan perjalanan penyakit yang lebih berat.¹⁴

Di Amerika, angka kejadian hepatitis pasca transfusi dilaporkan sebesar 3-6 dan 90% di antaranya disebabkan oleh hepatitis virus C. Risiko tertular hepatitis virus C melalui transfusi pada thalassemia sebesar 58,8% pada mereka yang sering mendapat transfusi dan 45,8% pada yang agak jarang mendapat transfusi.¹⁵ Timan dkk, pada tahun 1993 meneliti angka kejadian hepatitis virus C pada 31 kasus thalassemia di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSCM dengan hasil 67,7%.¹⁶

Hampir 85% penderita hepatitis virus C akan berlanjut menjadi hepatitis kronis dan kira-kira 20% di antaranya berakhir dengan sirosis dan karsinoma hepatoselular setelah dekade ke 3.¹⁷ Pemberian transfusi

darah berulang pada thalassemia akan memperberat penimbunan besi di hati akibat infeksi virus hepatitis C. Hal ini dapat meningkatkan fibrosis hati yang selanjutnya menjadi sirosis.¹⁸

Respon pengobatan interferon (IFN)- α pada penderita hepatitis C dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu kadar feritin dan besi serum, saturasi transferin, konsentrasi besi di hati dan distribusi besi di lobulus hati. Kadar besi dan feritin serum serta saturasi transferin yang lebih rendah meningkatkan respons pengobatan terhadap IFN- α .¹³ Keberhasilan terapi IFN- α berkurang bila didapatkan konsentrasi besi di hati yang tinggi dan hal ini dipakai sebagai patokan kegagalan terapi interferon.⁸ Sementara itu, Clemente menemukan bahwa terapi interferon berguna pada penderita thalassemia yang disertai infeksi virus hepatitis C kronis aktif bila didapatkan penimbunan besi di hati yang ringan hingga sedang (menengah).¹⁸ Distribusi besi di lobulus hati dianggap merupakan prediksi keberhasilan terapi IFN- α , sedangkan distribusi besi di sinusoid atau zona portal dianggap sebagai faktor prediksi kegagalan terapi.¹³

Usaha mengurangi penimbunan besi di hati baik dengan zat kelasi besi seperti desferal maupun dengan flebotomi dilaporkan mengurangi inflamasi pada hepatitis B dan C kronis serta memperbaiki respons terhadap terapi IFN- α . Namun hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut.^{8,13}

Berdasarkan hal di atas, dapat disimpulkan bahwa besi menyebabkan atau bahkan meningkatkan hepatotoksitas dan hepatokarsinogenesis yang diakibatkan oleh hepatitis virus kronis. Dengan demikian besi mempunyai efek potensiasi pada hepatitis virus kronis.¹³

Manifestasi Klinis

Hati adalah tempat penyimpanan utama cadangan besi tubuh, oleh karena itu penimbunan besi dapat mengakibatkan kerusakan yang hebat dari organ ini. Biasanya keterlibatan hati terjadi pada awal perjalanan penyakit.^{2,19,20}

Hepatomegali adalah gejala klinis yang paling sering dijumpai. Pada stadium lanjut akan didapatkan sirosis yang ditandai dengan splenomegali, ikterus, asites dan edema. Risiko menderita karsinoma hepatoselular lebih besar pada penderita sirosis.^{1,20,21,22}

Pemeriksaan Penunjang

Pada keadaan penimbunan besi, terjadi peningkatan kadar besi serum, feritin serum dan saturasi transferin. Saturasi transferin umumnya mencapai lebih dari 80%.² Sebagai akibat peroksidasi lipid, maka akan terjadi kerusakan sel hati. Seperti pada kerusakan sel hati akibat penyebab yang lain, penimbunan besi akan menyebabkan peningkatan kadar enzim transaminase serum, yaitu SGOT dan SGPT.²³⁻²⁵

Biopsi hati merupakan baku emas (*gold standard*) untuk menilai penimbunan besi di hati, serta dapat memberikan informasi mengenai derajat kerusakan hati, distribusi penimbunan besi di hepatosit dan sel Kupffer dan penentuan secara langsung konsentrasi besi di hati.¹ Pada thalassemia, penimbunan besi tidak hanya dijumpai di sel retikuloendotelial (sel Kupffer) tetapi juga di parenkim hati (hepatosit), yang menandakan adanya peningkatan absorpsi besi di usus dan transfusi darah berulang.²⁰ Pada tingkat awal hanya dijumpai fibrosis di zona portal dengan penimbunan besi di sel-sel peri-portal dan sel Kupffer.^{6,26} Bila penimbunan besi telah berlangsung lama (tingkat lanjut) maka ditemukan sirosis mikronoduler.^{2,20}

Penentuan besi secara kuantitatif dengan spektroskopi memberikan informasi/gambaran yang akurat mengenai kadar besi di hati. Konsentrasi besi yang normal di hati adalah 500-1500 ug/g berat kering. Kadar besi yang dapat menyebabkan toksisitas tergantung pada apakah penumpukan besi terdapat di sel parenkim atau sel retikuloendotelial. Apabila penumpukan besi terutama terjadi di parenkim hati seperti pada hemokromatosis hereditas, maka konsentrasi besi yang melebihi 22.000 ug/g berat kering menyebabkan fibrosis dan sirosis. Sedangkan pada keadaan transfusi darah yang sering pada thalassemia, penumpukan besi kebanyakan terdapat di sel retikuloendotelial, fibrosis terjadi bila konsentrasi besi dua kali lipat dari kadar 22.000 ug/g berat kering.^{1,2}

Tata laksana

Untuk mengatasi penimbunan besi pada penderita yang mendapat transfusi berulang diperlukan zat kelasi besi. Zat kelasi besi yang banyak dipakai saat ini adalah desferoxamine (desferal).^{2,8,27,28} Desferoxamine merupakan produk *Streptomyces pilosis*, mempunyai berat molekul yang rendah dan mengandung asam hi-

droksamik yang berikatan dengan besi untuk menghasilkan ikatan yang lebih kuat dan stabil dibandingkan dengan ikatan antara besi dan transferin.² Akibatnya akan dibentuk feroxamine yang selanjutnya diekskresikan ke urin dan empedu.^{8,29}

Desferal diberikan setelah kadar feritin mencapai 2000 ng/l dan saturasi transferin serum lebih dari 50%. Bila sarana pemeriksaan kadar feritin belum tersedia, maka setelah transfusi sel darah merah (*Packed Red Cell* = PRC) 5 liter dianggap sebagai patokan untuk pemberian desferal. Dosis desferal umumnya 25-50 mg/kg/hari secara subkutan atau intravena selama 5 hari per minggu terus-menerus pada penderita yang sering ditransfusi. Selama pemberian desferal perlu dilakukan pemantauan kadar besi serum dan feritin setiap 6 bulan untuk melihat perlu tidaknya dilakukan modifikasi dosis desferal. Kadar feritin sebaiknya dipertahankan antara 1000-2000 ng/l. Vitamin C dengan dosis 100-250 mg/hari dapat meninggikan efek desferal bila diberikan secara bersamaan.^{2,30}

Selain desferal, terdapat pula obat alternatif kelasi besi yang diberikan secara per oral, yaitu deferiprone dengan dosis 50-100 mg/kg/hari. Obat ini jauh lebih murah dari desferal.³⁰ Efek samping obat ini adalah agranulositosis sehingga hanya dipakai pada penderita yang tidak dapat atau tidak mau memakai desferal.⁸

Untuk mencegah infeksi virus hepatitis B maupun virus hepatitis C pada penderita thalassemia akibat transfusi darah berulang, maka perlu diajukan uji tapis (*skrining*) donor darah terhadap virus hepatitis B dan C.¹⁵

Daftar Pustaka

1. Bacon BR, Brown KE. Iron metabolism and disorders of iron overload. Dalam: Kaplowitz N, penyunting. *Biliary diseases*. Edisi ke-2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. h. 349-62.
2. Bridges KE. Iron metabolism and sideroblastic anemia. Dalam: Nathan DG, Oski FA, penyunting. *Hematology of infancy and childhood*. Edisi ke-4. Philadelphia: WB Saunders, 1993. h. 391-412.
3. Brissot P, Wright TL, Ma WL, Weisiger RA. Efficient clearance of non-transferin-bound iron in rat liver. *J Clin Invest* 1985; 76:1463-70.
4. Wright TL, Brissot P. Characterization of non-transferin-bound iron clearance by rat liver. *J Biol Chem* 1986; 261:10909-14.
5. Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA. Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *Br J Haematol* 1978; 40: 255-63.
6. Bonkovsky HL, Lambrecht RW. Pathophysiology of liver disease. *Clin Liver Disease* 2000; 4:1-15.
7. McCord JM. Iron, free radicals and oxidative injury. *Semin Hematol* 1998; 35:5-12.
8. Bonkovsky HL, Ponka P, Bacon BR, et al. An update on iron metabolism: summary of the fifth international conference on disorders of iron metabolism. *Hepatology* 1996; 24:718-29.
9. Mak IT, Weglicki WB. Characterization of iron-mediated peroxidative injury in isolated hepatic lysosomes. *J Clin Invest* 1985; 75:58-63.
10. Bacon BR, Tavill AS, Brittenham GM, et al. Hepatic lipid peroxidation in vivo in rats with chronic iron overload. *J Clin Invest* 1983; 71:429-39.
11. Bacon BR, O'Neill R, Britton RS. Hepatic mitochondrial energy production in rats with chronic iron overload. *Gastroenterology* 1993; 105:1134-40.
12. Sharma BK, Bacon BR, Britton RS, et al. Prevention of hepatocyte injury and lipid peroxidation by iron chelators and α -tocopherol in isolated iron-loaded rat hepatocytes. *Hepatology* 1990; 12:31-9.
13. Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997; 25:759-68.
14. Bassett SE, Di Bisceglie AM, Bacon BR, et al. Effects of iron loading on pathogenicity in hepatitis C virus-infected chimpanzees. *Hepatology* 1999; 29:1884-92.
15. Wiharta AS, Timan IS. Hepatitis C pada thalassemia. Dalam: Wiharta AS, Zulkarnain Z, penyunting. *Hepatologi anak masa kini*. PKB IKA XXVII FKUI. Jakarta: Bagian IKA FKUI, 1992. h. 163-9.
16. Timan IS, Latu J, Wiharta AS, Silman E, Pitono I, Moeslichan S. Post transfusion C hepatitis in thalassaemic children. *Indones J Clin Pathol* 1993; 1:23-5.
17. Zulkarnain Z. Tinjauan multi aspek hepatitis virus C pada anak. Dalam: Zulkarnain Z, Bisanto J, Pujiarto PS, Oswari H, penyunting. *Tinjauan komprehensif hepatitis virus pada anak*. PKB IKA XLIII FKUI. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2000. h. 57-72.
18. Clemente MG, Congia M, Lai ME, et al. Effect of iron overload on the response to recombinant interferon- α treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *J Pediatr*; 125:123-8.
19. Setianingsih I. Anemia defisiensi besi dan prestasi. Dalam: Wahidiyat I, Gatot D, Mangunatmadja I, penyunting. *Perkembangan mutakhir penyakit hematologi onkologi anak*. PKB IKA XXIV FKUI 1991. Jakarta: Bagian IKA FKUI, 1991. h. 79-94.
20. Tavill AS. Hemochromatosis. Dalam Schiff L, Schiff ER, penyunting. *Diseases of the liver*. Edisi ke-7. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993. h. 669-691.
21. Smith AG, Carthew P, Francis JE, et al. Characterization and accumulation of feritin in hepatocyte nuclei of mice with iron overload. *Hepatology* 1990; 12:1399-1404.
22. Gruen JR, Goei VL, Capossela A, Chu TW. Hemochromatosis in children. Dalam: Suchy FJ, penyunting. *Liver disease in children*. Edisi ke-1. St. Louis: Mosby, 1994. h. 773-80.

23. Kaplan MM. Laboratory tests. Dalam: Schiff L, Schiff ER, penyunting. Diseases of the liver. Edisi ke-7. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993. h. 108-44.
24. Maller ES. Laboratory assessment of liver function and injury in children. Dalam: Suchy FJ, penyunting. Liver disease in children. Edisi ke-1. St. louis: Mosby, 1994. h. 269-93.
25. Kelly DA. Useful investigations in the assessment of liver disease. Dalam: Diseases of the liver and biliary system in children. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1999. h. 3-8.
26. Sherlock. Iron overload states. Dalam: Sherlock S, Dooley J, penyunting. Diseases of the liver and biliary system. Edisi ke-10. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997. h. 405-15.
27. Subbagian hematologi. Petunjuk diagnosis dan tatalaksana kasus thalassemia. Jakarta: Bagian IKA FKUI/RSCM, 1997. h. 1-20.
28. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood 1997; 89:739-61.
29. Bottomley SS. Secondary iron overload disorders. Semin Hematol 1998; 35:77-86.
30. Modell B. Management of thalassaemia major. Br med Bull 1976; 32:270-6.