



# Aterosklerosis Prematur dan Dislipidemia pada Anak Penderita *Thalassemia* Beta Mayor

**Christian Nasir, Nelly Rosdiana\***

Residen Ilmu Kesehatan Anak, \*Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara - RSUP Haji Adam Malik,  
Medan, Sumatera Utara, Indonesia

## ABSTRAK

Aterosklerosis adalah penyakit progresif lambat yang ditandai oleh penebalan bertahap tunika intima. Faktor pemicu aterosklerosis prematur adalah hemolisis kronis, peningkatan cadangan kadar zat besi serum, dan dislipidemia. Aterosklerosis prematur adalah salah satu komplikasi kardiovaskular penting pada penderita *thalassemia* beta mayor. Pada penderita *thalassemia* beta, kadar kolesterol total, HDL, dan LDL lebih rendah; sebaliknya kadar trigliserida lebih tinggi dibandingkan individu normal. Dislipidemia pada *thalassemia* beta disebabkan berbagai faktor, antara lain dilusi plasma akibat anemia, meningkatnya aktivitas eritropoiesis, gangguan fungsi hati karena penimbunan zat besi, gangguan hormonal, dan menurunnya aktivitas lipolisis di luar hati.

**Kata kunci:** Aterosklerosis, dislipidemia, *thalassemia* beta

## ABSTRACT

Atherosclerosis is a slow progressive disease characterized by gradual intimal thickening. The predisposing factors for premature atherosclerosis are chronic hemolysis, increased serum iron deposit, and dyslipidemia. Premature atherosclerosis has emerged as important cardiovascular complication in beta-thalassemia major. Beta-thalassemia is associated with lower total cholesterol, LDL, and HDL, and higher triglyceride level. Dyslipidemia in beta-thalassemia is caused by several factors, such as plasma dilution due to anemia, increased erythropoietic activity, liver injury due to iron overload, hormonal disturbance, and decreased extra hepatic lipolysis activity. **Christian Nasir, Nelly Rosdiana. Premature Atherosclerosis and Dyslipidemia in Children with Major Beta Thalassemia.**

**Keywords:** Atherosclerosis, dyslipidemia, *thalassemia* beta

## PENDAHULUAN

*Thalassemia* disebabkan oleh gangguan genetik produksi rantai globin, dapat berupa kehilangan total rantai globin- $\beta$  (*thalassemia* mayor) atau sebagian (*thalassemia* minor).<sup>1</sup> *Thalassemia* beta mayor memerlukan transfusi darah rutin untuk mengatasi gejala klinis, yaitu gagal tumbuh pada anak-anak, anemia, ikterus, hepatosplenomegali, kelainan tulang, pubertas terlambat, amenorea primer pada perempuan, gangguan endokrin, dan gangguan warna kulit.<sup>2</sup> Tanpa terapi, 80% penderita *thalassemia* mayor akan meninggal dalam dekade pertama kehidupan.<sup>2</sup>

Transfusi darah pada penderita *thalassemia* bertujuan untuk mempertahankan kadar Hb lebih dari 9-9,5 g/dL.<sup>2</sup> Pada terapi transfusi darah, kelebihan zat besi menjadi perhatian utama.<sup>1</sup> Komplikasi umumnya karena

akumulasi zat besi di jantung, hati, dan organ-organ endokrin.<sup>3</sup> Pada penderita *thalassemia*, pemantauan kadar ferritin dan fungsi hati disarankan setiap 3 bulan, pemeriksaan fungsi jantung (elektrokardiografi, ekokardiografi, monitor Holter) setiap tahun.<sup>2</sup> Pemantauan fungsi endokrin seperti pemeriksaan hormon tiroid, hormon paratiroid, *follicle stimulating hormone* (FSH), *luteinizing hormone* (LH), gula darah puasa, hormon testosteron atau estradiol, hormon *insulin growth factor-1* (IGF-1), dan kadar vitamin D juga diperlukan setiap tahun.<sup>2</sup>

Penelitian di Turki<sup>3</sup> dan Mesir<sup>4</sup> menunjukkan bahwa aterosklerosis prematur sering terjadi pada anak-anak penderita *thalassemia*- $\beta$  mayor, diduga akibat proses hemolisis kronis dan meningkatnya kadar zat besi dalam tubuh yang merusak pembuluh darah.<sup>3</sup> Selain itu,

dislipidemia pada anak-anak *thalassemia*- $\beta$  mayor juga meningkatkan risiko aterosklerosis prematur.<sup>3</sup>

## Aterosklerosis Prematur pada *Thalassemia* Beta Mayor

Aterosklerosis adalah penyakit progresif lambat yang bermula sejak masa anak-anak. Pada proses ini, morfologi dinding pembuluh darah arteri akan berubah ditandai oleh penebalan bertahap tunika intima. Disfungsi endotel merupakan anomali pertama, diikuti proses aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular.<sup>3</sup> Pada pasien *thalassemia*- $\beta$  mayor telah ditemukan bukti terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah dan meningkatnya ketebalan dinding arteri. Semua pasien *thalassemia* beta memiliki risiko aterosklerosis tanpa gejala awal yang signifikan. Aterosklerosis subklinis muncul pada pasien *thalassemia* usia muda



dan berkembang menjadi penyakit jantung koroner.<sup>6</sup>

Patofisiologi disfungsi endotel pada *thalassemia* dikaitkan dengan proses hemolisis kronis dan meningkatnya kadar serum besi yang merusak pembuluh darah. Proses hemolisis kronis meningkatkan jumlah hemoglobin bebas, yang akan mengganggu fungsi *nitric oxide* (NO) pada pembuluh darah. Selain itu, peningkatan kadar eritrosit arginase selama proses hemolisis akan mengganggu sintesis *nitric oxide*.<sup>3</sup>

Metode diagnostik yang biasa digunakan adalah angiografi dan *stress-test*. Pengukuran ketebalan tunika intima-media, khususnya arteri karotis, telah menjadi metode diagnostik pilihan karena dapat mendeteksi proses aterosklerosis pada tahap subklinis atau tanpa gejala (*asymptomatic*), sehingga dapat menyaring individu risiko tinggi.<sup>4</sup> Pengukuran ketebalan tunika intima-media dapat secara akurat memprediksi risiko penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis, yaitu infark miokardium dan *stroke*.<sup>3</sup> Pengukuran ketebalan dinding arteri tunika intima-media arteri karotis menggunakan ultrasonografi (USG),<sup>3,4</sup> dilakukan dengan meletakkan *probe* USG vertikal terhadap arteri karotis komunis, sumbu panjang sejajar arteri karotis komunis pada segmen distal sejauh 1 cm dari bifurkasi arteri karotis komunis. Ketebalan tunika intima-media terutama meningkat pada penderita *thalassemia* mayor berusia di bawah 11 tahun ( $0,56 + 0,06$  mm), dibandingkan anak normal seusia ( $0,47 + 0,04$  mm). Ketebalan tunika intima-media juga ditemukan meningkat pada pasien anak-anak hiperkolesterolemia familial, diabetes tipe 1, hipertensi, dan obesitas.<sup>3</sup> Penebalan tunika intima-media arteri karotis dihubungkan dengan peningkatan kadar trigliserida dan *atherogenic index plasma* (AIP). *Atherogenic index plasma* (AIP) adalah penanda proses aterosklerosis yang dihitung dengan rumus  $\log(\text{trigliserida}/\text{HDL})$ .<sup>4</sup> Pada penderita *thalassemia* ditemukan peningkatan kadar AIP ( $0,45 + 0,12$ ) dibandingkan individu normal ( $0,22 + 0,04$ ).<sup>4</sup>

Penelitian di Turki<sup>3</sup> dan Mesir<sup>5</sup> menunjukkan hubungan kuat antara dislipidemia dan aterosklerosis prematur.<sup>6</sup> Hipertrigliseridemia juga akan meningkatkan degradasi *high density lipoproteins* (HDL), sehingga meningkatkan risiko aterosklerosis.<sup>4</sup> Selain itu,

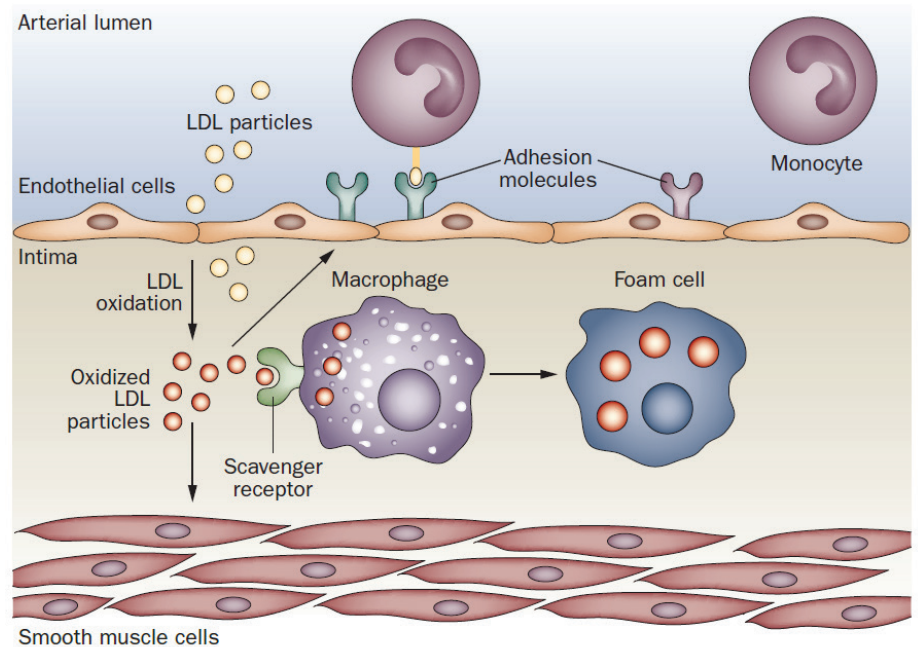
penderita *thalassemia-β* mayor lebih rentan mengalami peroksidasi di jaringan disebabkan oleh kombinasi radikal bebas dan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL).<sup>6,7</sup> LDL-teroksidasi terlibat dalam proses perubahan pembuluh darah yang memicu aterosklerosis, antara lain aktivasi sel otot polos dan endotel, sekresi mediator inflamasi, serta ekspresi molekul adhesi. Di dalam tunika intima, makrofag akan menangkap LDL-teroksidasi melalui reseptor sel yang disebut *scavenger receptor* dan membentuk *foam cell*. Infiltrasi dan deposisi *foam cell* pada dinding pembuluh darah akan memicu perkembangan plak aterosklerosis.<sup>7,8</sup>

Penderita *thalassemia* memiliki kadar LDL rendah, namun tetap memiliki aterosklerosis prematur.<sup>4</sup> Hal ini disebabkan oleh oksidasi LDL menjadi LDL aterogenik, sehingga kadar LDL penderita *thalassemia* ditemukan lebih rendah.<sup>4,7</sup>

**Dislipidemia pada *Thalassemia* Beta Mayor**

Lipid serum terdapat dalam 4 bentuk utama, yaitu kolesterol, kolesterol ester, trigliserida, dan fosfolipid. Trigliserida adalah bentuk

esterifikasi asam lemak dengan gliserol. Trigliserida dibawa dari usus ke hati dan jaringan tubuh dalam bentuk lipoprotein.<sup>10</sup> Lipoprotein adalah kompleks lipid dan protein yang mengatur penggunaan dan penyimpanan lemak. Lipoprotein mengatur transportasi lemak yang diserap dari makanan dan pengaturan sintesis lipid oleh hati dan jaringan adiposa.<sup>11</sup> Lipoprotein dibagi menurut densitasnya, makin besar rasio lipid terhadap protein, makin rendah densitasnya. Di hati, lipoprotein disintesis dalam bentuk *very low density lipoproteins* (VLDL), yang dikatabolisme menjadi *intermediate density lipoproteins* (IDL) dan *low density lipoproteins* (LDL).<sup>10</sup> LDL mewakili kurang lebih 70% total kolesterol serum pada individu normal. Reseptor LDL terdapat pada hampir semua sel. LDL akan membawa kolesterol ke sel-sel tubuh. *High density lipoproteins* (HDL) adalah lipoprotein dengan densitas terbesar dan terlibat dalam pengangkutan kolesterol dari sel kembali ke hati. Kolesterol hanya dapat dikeluarkan dari tubuh melalui sekresi partikel lipid dalam bentuk asam empedu.



Gambar. Proses pembentukan *foam cell* dari LDL yang teroksidasi dan ditangkap oleh makrofag.<sup>8</sup>

Tabel. Perbandingan profil lipid penderita *thalassemia* mayor dan kontrol<sup>7</sup>

Profil Lipid	Penderita <i>Thalassemia</i>	Kontrol	<i>p</i> value
Trigliserida (mg/dL)	163 + 27,7	104,7 + 26,2	<0,05
Kolesterol total (mg/dL)	117,9 + 23,5	173,7 + 22,6	<0,0001
HDL (mg/dL)	42,6 + 7,8	48,9 + 3,8	<0,0001
LDL (mg/dL)	48,3 + 24,7	103,8 + 19,7	<0,0001



Kadar kolesterol total pada anak-anak dan orang dewasa adalah kurang dari 170 mg/dL. Kadar kolesterol total antara 170-199 mg/dL dianggap *borderline*, dan tinggi bila lebih dari 200 mg/dL. Sedangkan kadar LDL yang dapat diterima adalah kurang dari 110 mg/dL, *borderline* antara 110-129 mg/dL, dan tinggi bila lebih dari 130 mg/dL. Kadar HDL harus lebih dari 40 mg/dL dan kadar trigliserida di bawah 150 mg/dL.<sup>8</sup>

Dislipidemia adalah gangguan profil lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar kolesterol *low density lipoproteins* (LDL), penurunan kadar kolesterol *high density lipoproteins* (HDL), dan peningkatan kadar trigliserida.<sup>12</sup> Dislipidemia pada *thalassemia* mayor disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain dilusi plasma akibat anemia, meningkatnya aktivitas eritropoiesis yang disertai dengan pengambilan kolesterol oleh makrofag dan histiosit dalam sistem retikuloendotelial, gangguan fungsi hati karena penimbunan zat besi, gangguan hormonal, dan menurunnya aktivitas lipolisis di luar hati.<sup>4</sup> Pada penderita *thalassemia-β* ditemukan kadar kolesterol total, *high density lipoprotein* (HDL), dan *low density lipoprotein* (LDL) lebih rendah dibandingkan individu normal; sedangkan kadar trigliserida ditemukan lebih tinggi daripada individu normal<sup>5-7,13</sup> (Tabel). Gangguan profil lipid pada penderita *thalassemia* dapat menjadi penanda kelebihan zat besi di dalam hati.<sup>9</sup>

Penurunan kadar kolesterol juga ditemukan pada berbagai gangguan hematologis dengan manifestasi anemia; di antaranya pada *sickle cell-disease*, defisiensi enzim *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD), sferositosis, anemia aplastik, dan sindrom mielodisplastik, disebabkan peningkatan aktivitas eritropoiesis yang meningkatkan kebutuhan kolesterol.<sup>5,14</sup> Hal ini terutama ditemukan pada *thalassemia-β* intermedia. Pada *thalassemia-β* mayor, kelebihan zat besi dan stres oksidatif merupakan patofisiologi utama.<sup>5</sup>

Profil lipid pada *thalassemia* memiliki korelasi dengan penumpukan zat besi. Pemeriksaan baku emas adalah kadar besi dalam hati (*liver iron concentration*), sedangkan metode non-invasif terbaik untuk pengukuran kadar besi hati adalah MRI T2.<sup>9</sup> Penumpukan zat besi dalam hati akan merusak hepatosit dan sel retikuloendotelial, yang ditandai oleh perkembangan fibrosis hingga sirosis. Kadar zat besi tinggi dalam darah akan meningkatkan risiko aterosklerosis melalui peningkatan zat radikal bebas.<sup>4</sup>

Cadangan besi tubuh disimpan terutama dalam bentuk ferritin. Ferritin adalah kerangka protein intraseluler terdiri dari 24 sub-unit yang mengelilingi inti besi dan mengandung 4000-4500 atom besi.<sup>15</sup> Kadar ferritin memiliki korelasi negatif dengan kadar serum kolesterol total, HDL, dan LDL; sebaliknya, berkorelasi positif dengan kadar trigliserida; peningkatan kadar serum ferritin akan diikuti kenaikan kadar trigliserida.<sup>9</sup> Hasil berbeda ditemukan pada penelitian di Mesir, yaitu adanya korelasi positif antara serum ferritin dan LDL.<sup>16</sup> Peningkatan kadar ferritin menunjukkan kelebihan zat besi dalam tubuh dan gangguan kelasi. Oleh karena itu, pasien yang telah menjalani transfusi darah lebih dari 30 kali atau memiliki kadar serum ferritin >1500 ng/mL disarankan menjalani pemeriksaan profil lipid.<sup>9</sup>

Kadar trigliserida meningkat pada penderita *thalassemia* dihubungkan dengan menurunnya aktivitas lipolisis di luar hati,<sup>9,13</sup> sedangkan penurunan kadar LDL dihubungkan dengan proses oksidasi LDL dalam darah oleh zat radikal bebas.<sup>7</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar LDL meningkat pada penderita *thalassemia*.<sup>16</sup> Peningkatan kadar zat besi, steatosis, dan infeksi virus kronis oleh transfusi berulang dapat menginduksi respons fase akut pada hati, sehingga dapat meningkatkan kadar LDL darah.<sup>7</sup>

Penurunan kadar HDL dihubungkan dengan aktivitas pembersihan cepat oleh monosit dan

makrofag yang teraktivasi oleh sitokin.<sup>9,17</sup> Kadar HDL rendah dianggap faktor prediktor risiko kardiovaskular pada penderita *thalassemia* mayor. Perbandingan rasio kolesterol total terhadap HDL (*Total Cholesterol:High Density Lipoproteins/TC:HDL*) pada penderita *thalassemia* adalah 5,7 kali, signifikan lebih tinggi dari batas nilai atas sebesar 3,5 kali.<sup>6</sup>

### TATALAKSANA

Terapi spesifik dislipidemia dan aterosklerosis prematur pada penderita *thalassemia* beta mayor belum tersedia. Peningkatan zat besi akibat transfusi darah berulang adalah penyebab utama dislipidemia dan aterosklerosis prematur, sehingga perlu dicegah.<sup>3,5</sup> Kelasi zat besi (*iron chelator*) adalah terapi utama untuk mempertahankan kadar besi yang aman, dengan cara berikatan dengan dan memindahkan kelebihan zat besi intraseluler.<sup>2</sup>

Terapi kelasi besi dapat dimulai sejak usia 2 tahun. Indikasinya adalah transfusi darah kumulatif melebihi 120 mL/kgBB, kadar ferritin lebih dari 1000 ng/mL, dan kadar *liver iron concentration* melebihi 7 mg/g berat kering hati. Obat kelasi besi yang sering digunakan adalah *deferaxamine* subkutan dengan dosis 25-50 mg/kg/hari. Obat kelasi oral yang tersedia saat ini adalah *deferasirox* dengan dosis 20-40 mg/kg/hari.<sup>2</sup>

### SIMPULAN

Penelitian menunjukkan bahwa aterosklerosis subklinis sering terjadi pada anak-anak *thalassemia-β* mayor, yang dihubungkan dengan hemolisis kronis, kelebihan zat besi, dan dislipidemia. Pada penderita *thalassemia*, kadar kolesterol total, HDL, dan LDL lebih rendah, sebaliknya kadar trigliserida ditemukan lebih tinggi dibandingkan individu normal. Deteksi dini aterosklerosis prematur dan skrining profil lipid pada penderita *thalassemia* beta mayor perlu dilakukan secara rutin. Tatalaksana untuk mengatasi kelebihan zat besi adalah terapi kelasi besi.

### DAFTAR PUSTAKA

1. DeBaun M, Frei-Jones M, Vichinsky E. *Thalassemia syndromes*. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme J, Schor NF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016 .p. 2349-50.
2. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier; 2011 .p. 235-6.
3. Gursel O, Kurekci AE, Tascilar E, Ileri T, Altun D, Tapan S, et al. Premature atherosclerosis in children with  $\beta$ -thalassemia mayor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:630-4.
4. Sherief LM, Dawood O, Ali A, Sherbiny HS, Kamal NM, Elshanshory M, et al. Premature atherosclerosis in children with beta-thalassemia mayor: New diagnostic marker. *BMC Pediatrics*. 2017;17:69.



5. Ragab S, Safan M, Sherif A. Lipid profiles in  $\beta$  thalassemic children. *Menoufia Med J*. 2014;27:66-72.
6. Ashar S, Sultan S, Irfan SM, Sheeraz A. Serum fasting lipid profile in children and adolescents with  $\beta$ -thalassemia mayor in southern Pakistan. *Malaysian J Pathol*. 2015;37(3):233-8.
7. Sayed S, Maher S, Adel G, Hamdy L. Lipid profile in children with  $\beta$ -thalassemia mayor. *Egptian Journal of Haematology*. 2012;37:183-6.
8. Roscha V, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:399-409.
9. Suman R, Sanadhya A, Meena P, Singh J, Jain R, Meena S. Lipid profile in children of  $\beta$ -thalassemia mayor and their correlation with serum ferritin. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(2):543-7.
10. Crook M. *Clinical biochemistry and metabolic medicine*. 8<sup>th</sup> Ed. Florida: CRC press; 2012 .p. 200-2.
11. Neal W, John C. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme J, Schor NF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016 .p. 692-702.
12. Daniels S, Couch S. Lipid disorders in children and adolescents. In: Sperling M, editor. *Pediatric endocrinology*. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1015.
13. Mansi M, Aburjal TA. Lipid profile in Jordanian children with  $\beta$ -thalassemia mayor. *Int J Hematol Oncol*. 2008;18:93-8.
14. Haghpanah S, Davani M, Samadi B, Ashrafi A, Karimi M. Serum lipid profiles in patients with beta-thalassemia mayor and intermedia in southern Iran. *J Res Med Sci*. 2010;15(3):150-4.
15. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and mineral nutrition information system*. Geneva: World Health Organization; 2011. 5 p.
16. Hassanin A, Gindi HD, Wakeel MA, Kassas GM, Amer AF, Shady , et al. Disturbances of lipid profile and serum ferritin levels in thalassemic children. *Curr Sci Int*. 2015;4(2):178-83.
17. Arica V, Anca S, Ozer C, Cevik M. Serum lipid values in children with beta thalassemia mayor. *Pediatr Therapeut*. 2012;2:130