

fk

by Mirza Mir

Submission date: 04-Sep-2023 09:49AM (UTC+0700)

Submission ID: 2157237863

File name: Pengaruh_Hemoglobinopati_dengan_Resistensi_Insulin_FINAL.doc (973.5K)

Word count: 6814

Character count: 42382

**SYSTEMATIC LITERATURE RIVIEW : PENGARUH
HEMOGLOBINOPATI DENGAN RESISTENSI INSULIN**

PROPOSAL SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

Mochammad Mirza Arif Pranata

NPM : 19700016

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**

2021

HALAMAN PERSETUJUAN

PROPOSAL SKRIPSI

**SYSTEMATIC LITERATURE RIVIEW : PENGARUH
HEMOGLOBINOPATI DENGAN
RESISTENSI INSULIN**

**Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Guna
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**

Oleh :

Mochammad Mirza Arif Pranata

NPM : 19700016

Menyetujui untuk diuji

Pada tanggal :

Pembimbing 1

Pembimbing 2

dr. Budiono Raharjo, M.Th,Sp.PK(K)

NIK. 15736-ET

dr. Anggraheny Yudistin Sp.N

NIK. 16757-ET

Penguji

DR. Dorta Simamora, dra, Msi

NIK. 02344-ET

HALAMAN PENGESAHAN

PROPOSAL SKRIPSI

**SYSTEMATIC LITERATURE RIVIEW : PENGARUH
HEMOGLOBINOPATI DENGAN
RESISTENSI INSULIN**

Oleh :

Mochammad Mirza Arif Pranata

NPM : 19700016

**1
Telah diuji pada**

Hari :

Tanggal :

dan dinyatakan lulus oleh :

Pembimbing 1

Pembimbing 2

Dr. Budiono Raharjo, M.Th,Sp.PK(K)

NIK. 15736-ET

dr. Anggraheny Yudistin, Sp.N

NIK. 16757-ET

Penguji

DR. Dorta Simamora, dra, Msi

NIK. 02344-ET

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat dan karunia-Nyalah, penulis mampu menyelesaikan Proposal Tugas Akhir dengan judul “Pengaruh Hemoglobinopati dengan Resistensi Insulin”. Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

Dalam penyusunan Proposal ini penulis mendapat bantuan dari berbagai pihak, tidak lupa penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang membantu terwujudnya Proposal Tugas Akhir ini di antaranya :

1. Allah SWT, yang telah mengaruniakan nikmat dan hidayahnya kepada penulis sehingga penulis dapat menulis Proposal ini dengan baik.
2. Prof. Suhartati, dr., MS., Dr., sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
3. dr. Budiono Raharjo, M.Th, Sp.PK(K) sebagai dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta dorongan dalam menyelesaikan Proposal Tugas Akhir ini.
4. Dr. Dorta Simamora, M.SI sebagai dosen penguji Proposal Tugas Akhir.
5. Kedua orang tua saya yang selalu mendukung, mendoakan serta memberi dukungan penuh kepada saya selama proses pembuatan Proposal Tugas Akhir ini.

6. ¹ Semua teman saya yang telah mendukung dan membantu saya selama penyelesaian proposal Tugas Akhir ini.
7. Semua pihak yang tidak mungkin disebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir

Penulis sangat menyadari bahwa penulisan Proposal Tugas Akhir ini masih banyak memerlukan kritik dan saran supaya lebih sempurna lagi, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan segala masukan demi lebih baiknya tulisan ini.

Akhirnya penulis sangat berharap semoga Proposal Tugas Akhir ini akan memberikan manfaat untuk para pembaca dan pihak terkait.

Surabaya, 04 Desember 2021

Penulis

13
DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Hemoglobinopati	4
1. Struktur Hemoglobin	5
2. Thalassemia	7
Tabel II.1 Penyebab thalassemia intermedia	11
B. Diabetes Melitus	12
1. Diabetes Mellitus tipe 1	15
2. Diabetes Mellitus tipe 2	18
C. Hubungan Thalassemia dengan Diabetes Melitus	20

BAB III	22
METODE DAN PENDEKATAN MASALAH	22
A. Metode	22
B. Pendekatan Masalah	22
BAB IV	23
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
4.1 Hasil Pencarian	23
4.2 Pembahasan	27
BAB V	31
SIMPULAN DAN SARAN	31
A. Simpulan	31
B. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Penyebab thalassemia intermedia	11
Tabel II.2 Klasifikasi dari diabetes melitus.....	14
Tabel II.3 Hasil laboratorium untuk penderita diabetes	15
<u>Tabel IV.1.1</u> Jurnal yang relevan tentang pengaruh hemoglobinopati dengan resistensi insuli	

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Struktur hemoglobin	6
Gambar II.2 Perjalanan pembentukan hemoglobin dari hemoglobin embrio sampai hemoglobin dewasa.....	7
Gambar II.3 Letak dari INS pada kromosom 11	13
Gambar II.4 Gambaran dari sel pankreas normal dan penderita diabetes melitus tipe 1	17
Gambar II.5 Perbedaan diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2.....	20
Gambar III.1 Pendekatan Masalah.....	22

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kelainan bawaan dari hemoglobin atau hemoglobinopati ada anemia sel sabit, Hemoglobin varian dan thalassemia. Thalassemia adalah kelainan hemoglobin yang paling umum yang kita temui. Terdapat dua bentuk utama dari thalassemia yaitu thalassemia α dan thalassemia β . Thalassemia alpha disebabkan oleh terjadinya penghapusan gen α globin yang terjadi di kromosom 16. Thalassemia beta terjadi karena adanya mutasi dari gen β globin yang disintesis di kromosom 11. Pada negara yang kaya mereka sudah memiliki kemajuan untuk mencegah dan mengelola thalassemia, tetapi pada negara miskin belum memiliki kemajuan untuk mencegah thalassemia. Thalassemia α^+ memiliki penyebaran sangat tinggi pada daerah di seberang sabuk tropis dari afrika subsahara melalui timur tengah, asia selatan dan asia tenggara. sedangkan α^0 thalassemia kurang umum terjadi pada daerah mediterania khususnya pada daerah asia tenggara. β thalassemia kurang umum terjadi pada daerah seberang Subsahara Afrika dan lebih umum menyebar pada daerah tropis dengan frekuensi yang bervariasi. setiap daerah memiliki mutasi thalassemia β tersendiri, seperti varian Hb E yang sangat umum ditemui atau terjadi di Asia selatan dan Asia tenggara dan dapat mencapai frekuensi sangat tinggi di beberapa bagian di Asia tenggara contohnya Thailand utara dan Kamboja. (Weatherall, 2018)

Pada pasien thalassemia β mayor terapi yang diberikan biasanya adalah transfusi darah secara rutin, Tetapi jika melakukan transfusi darah rutin secara terus menerus pasien bisa mengalami kelebihan besi, yang dapat menyebabkan beberapa komplikasi endokrin. Ada dua komplikasi yang menonjol yaitu retardasi pertumbuhan dan hypogonadism dengan presentasi mencapai 70 dan 67%. Diikuti juga oleh komplikasi dari hypothyroidism yaitu diabetes melitus dan para *hyperthyroidism* dengan presentasi 8,8 dan 7%. (Al-Akhras, A. Badr, Mohamed, El-Safy, Usama, Kohne, Elisabeth et al 2016)

B. Rumusan Masalah

“Apakah terdapat hubungan rusaknya sel beta hemoglobin dengan resistensi insulin?”

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh hemoglobinopati dengan resistensi insulin.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui lebih rinci tentang hemoglobinopati
- b. Untuk mengetahui bagaimana terbentuknya insulin

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi institusi .

Manfaat penelitian bagi institusi Pendidikan adalah dapat menambah informasi khususnya dibidang Pendidikan serta sebagai bahan referensi untuk pengembangan penelitian lebih lanjut terkait rusaknya sel beta hemoglobin.

2. Manfaat bagi masyarakat

Manfaat bagi masyarakat dapat menambah wawasan dan pengetahuan mengenai hubungan thalassemia dengan diabetes melitus.

3. Manfaat bagi pengembangan ilmu

Memberikan informasi kepada petugas kesehatan pengaruh rusaknya sel beta hemoglobin dan komplikasi yang ditimbulkan

4. Manfaat bagi peneliti

Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan penelitian khususnya pada penderita thalassemia

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hemoglobinopati

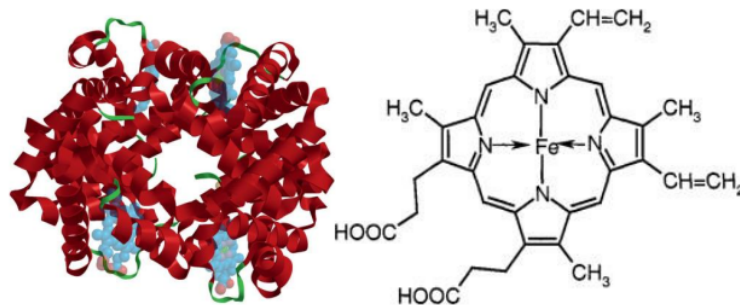
Hemoglobinopati adalah suatu kelompok penyakit yang terjadi karena kelainan pada hemoglobin. Kelainan pada hemoglobin dibagi menjadi dua, yaitu thalassemia dan hemoglobin varian. Kelainan pada thalassemia hemoglobin terjadi penurunan jumlah produksi hemoglobin. Pada Hb varian terjadi perubahan struktur pada protein hemoglobin (globin) sehingga mempengaruhi fungsi hemoglobin. kelompok hemoglobinopati bisa memiliki ciri - ciri atau patofisiologi yang sama akan tetapi jangan menyamakan semua kelainan hemoglobin. Contohnya hanya *sickle* hemoglobin (HbS) polimerase yang dapat memicu *sickle cell disease* dan kurangnya pembentukan sel darah merah yang ekstrim adalah karakteristik dari Beta thalassemia major. Pada *sickle cell disease* dan thalassemia yang mengalami hipoksia kronis dan hemolisis membutuhkan adaptasi tonus dan aliran darah. Pada *sickle cell disease*, terjadi perubahan bentuk sel darah merah yang dipicu oleh tekanan oksigen dalam darah ketika hasil hasil pembuangan oksigen di HbS polimerisasi, sel darah merah berbentuk sabit, dan bisa terjadi penyumbatan pembuluh darah. Penyumbatan pembuluh darah pada *sickle cell disease* adalah hasil dari adanya *reperfusion injury* yang ditandai adanya pembangkitan oksidan yang berlebih, aktivasi dan disfungsi endotel, dan adanya inflamasi. Sama halnya dengan thalassemia, sel darah merah tidak

normal dikarenakan terjadi mutasi pada rantai globin dan mengakibatkan menurunnya sel darah merah. (Cambridge University Press, 2009; d'Arqom, 2021)

1. Struktur Hemoglobin

Hemoglobin adalah molekul protein yang terdapat pada sel darah merah yang fungsinya untuk mengangkut atau sebagai transportasi oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh. Hemoglobin terdiri dari empat subunit globin dan empat molekul heme. Globin merupakan bagian protein pada hemoglobin. Globin terdiri dari dua rantai α dan dua rantai β . Pada rantai globin α terdiri dari seratus empat puluh satu asam amino sedangkan rantai β globin terdiri dari seratus empat puluh enam asam amino. Gen yang menghasilkan rantai globin α ($Hb\alpha_2$, $Hb\alpha_1$) terletak di kromosom 16 bersama dengan $Hb\zeta$, tanda yang mengatur rantai alfa pada embrio (zeta globin chain). Rantai β globin diatur oleh gen subunit β ($Hb\beta$) yang berada di kromosom 11. $Hb\beta$ adalah salah satu komponen dari kromosom 11 yang mengatur empat rantai β globin mana yang akan berpasangan dengan rantai α seperti: rantai globin epsilon ($Hb\epsilon_1$), dua rantai globin fetal/gamma ($Hb\gamma_2$, $Hb\gamma_1$) dan rantai delta globin ($Hb\delta$). Disetiap rantai globin terdapat molekul heme. Heme terdiri dari kelompok lingkaran *tetrapyrrole* yang biasa disebut *protoporphyrin* dengan atom besi (Fe) ditengah. Atom besi (Fe) terdapat enam ligan, dari enam ligan itu empat untuk mengikat nitrogen (N) pada kelompok *tetrapyrrole* dan dua untuk mengikat gas seperti oksigen (O_2), *nitrit oksida*, dan karbon

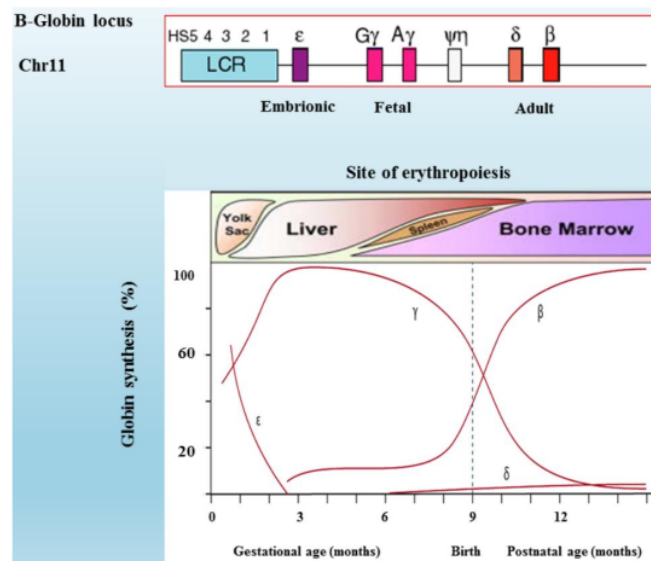
monoksida. Heme terletak di saku hidrofobik agar melindungi besi dari oksidasi dan mempertahankan besi (Fe^{2+}) selama tahap oksigenasi/deoksidasi. Pada orang normal rantai globin α akan berpasangan dengan rantai globin β untuk membentuk hemoglobin yang matang. (American Society of Gene & Cell Therapy, 2017; Frimat, 2019)



Gambar II.1 Struktur hemoglobin (dikutip dari PÜNTENER, 2000; Ouellette, 2018)

Hemoglobin yang disintesis ada tiga jenis yaitu hemoglobin embrio (Hb Gower 1, Hb Gower 2, dan Hb portlan), Hb Fetal (HbF), dan Hb dewasa (HbA1, dan HbA2). Pada awal kehamilan (dua sampai tiga minggu) ketika embrio terbentuk, ketika terjadi eritropoiesis (pematangan sel darah merah) rantai globin dominan yang terbentuk adalah rantai globin ζ dan ϵ . Hemoglobin embrio yang dihasilkan paling awal adalah Hb Gower 1 (ζ_2/ϵ_2). Pada minggu ke lima sampai enam pada kehamilan, tempat utama untuk produksi sel darah merah adalah hati dan pembentukan rantai globin α dan rantai globin γ mulai meningkat, menghasilkan ⁸ Hb Portland (ζ_2/γ_2) Hb gower 2 (α_2/ϵ_2), dan akhirnya terbentuk hemoglobin fetal (HbF). Pada minggu ke duabelas kehamilan

sampai bayi itu lahir hemoglobin yang dominan adalah HbF. Pada anak berumur enam sampai duabelas bulan rantai globin γ akan mulai berkurang, dan digantikan oleh rantai globin β . Setelah anak berusia dua tahun barulah rantai globin β mendominasi dan akhirnya terbentuk Hemoglobin dewasa (HbA). (American Society of Gene & Cell Therapy, 2017)



Gambar II.2 Perjalanan pembentukan hemoglobin dari hemoglobin embrio sampai hemoglobin dewasa (dikutip dari Sposi, 2015)

2. Thalassemia

Menurut WHO (*World Health Organization*), ada 250 juta (4,5%) orang menderita thalassemia carriers di dunia pada tahun 2009. thalassemia adalah sebagian besar masalah Kesehatan masyarakat pada Sebagian besar negara (71% dari 229 negara). Orang yang membawa mutasi genetik yang mempengaruhi Hb diperkirakan naik 1.5% dari

populasi, atau sekitar 270 juta orang, dan sekitar 1% pasangan di dunia beresiko mempunyai anak dengan kelainan Hb. (Evi Dewiyanti, 2021; Kluwer, 2019)

Indonesia termasuk salah satu negara dengan risiko kenaikan kasus thalassemia yang tinggi. Penderita thalassemia di Indonesia setiap tahun kian bertambah. Menurut data dari Yayasan Thalassemia Indonesia (YTI) Perhimpunan Orang tua Penderita Thalassemia Indonesia di tahun 1994, di Indonesia penderita thalassemia mencapai 500 orang. Pada tahun 2008 kasus thalassemia meningkat sebanyak tiga kali lipat yaitu sebanyak 1500 orang menderita thalassemia, di tahun 2009 naik sebanyak 8.3 persen dan pada tahun 2014 penderita thalassemia di Indonesia sudah mencapai 6,647 orang. Di tahun 2015 Jumlah penderita thalassemia meningkat 1,49 persen seiring dengan meningkatnya angka kelahiran. Pada tahun 2016 penderita thalassemia di Indonesia sudah mencapai 7.238 orang. Penderita thalassaemia major diprediksi akan terus meningkat. (Adiwijaya, 2018)

Thalassemia adalah kelompok kelainan dari menurunnya atau tidak adanya satu sintesis globin atau lebih dari normal human hemoglobin. Penyebab kebanyakan thalassemia adalah efek dari kelainan molekul genetik. Ketidakseimbangan yang dihasilkan dalam sintesis globin bertanggung jawab untuk eritropoiesis yang tidak efektif (penghancuran precursor eritroid intrameduler), dan hemolisis (penghancuran perifer sel darah merah) biasanya diamati pada pasien thalassemia. Mutasi yang menghasilkan varian struktural yang dihasilkan pada penurunan tingkat

(misalnya, HbE, Hb Lepore) atau menyebabkan varian Hemoglobin tidak stabil (hemoglobinopathy thalassemia) juga menyebabkan fenotip thalassemia, dan diferensiasi dari hemoglobinopati (perubahan kualitatif dalam Hb struktur) mungkin tidak membantu secara klinis. Menurut rantai globin yang terganggu thalassemia dibagi menjadi dua yaitu: α , dan β thalassemia. (Kluwer, 2019)

a. α Thalassemia

α Thalassemia adalah kelainan pada darah yang disebabkan kurang atau tidak adanya sintesis dari rantai α globin. α globin terletak di wilayah telomer (segmen ujung DNA) kromosom 16 dan juga berisi dua gen ζ embrio dan tiga *pseudogen*. Mutasi pada rantai α globin dapat menyebabkan perubahan atau tidak berfungsinya dari gen α globin. Disana ada perbedaan besar pada fenotip pada pasien α thalassemia karena adanya perbedaan genetik yang mendasari. Satu kelainan gen α globin maka menyebabkan *silent carrier* thalassemia yang asimtomatik dengan faktor hematologi normal. Jika dua kelainan gen menyebabkan sifat α thalassemia asimtomatik dengan mikrositosis, dan tanpa anemia atau mungkin mengalami anemia ringan, Namun, jika tiga dari empat gen α globin mengalami kelainan akan terjadi produksi Hb H akan terjadi. (Kluwer, 2019)

Gen α globin berada pada bagian 150kb kromosom 16 (16 p13.3). Pada kromosom 16 terjadi penkodean agar membentuk gen α globin. Pada thalassemia α terjadi mutasi yang menyebabkan tidak adanya/kurangnya

produksi terhadap gen α globin. Pada thalassemia α^+ terjadi delesi atau hilangnya salah satu gen α globin dan pada thalassemia α^0 gen α globin hilang semua. Ada juga penyebab kurangnya produksi gen α tidak dikarenakan *delesi* pada mRNA tetapi terjadi *splicing* dan *degradasi*. (Samaneh Farashi & Cornelis L Harteveld, 2017)

b. β Thalassemia

β thalassemia adalah thalassemia yang paling umum dan sering dijumpai di seluruh dunia. Diperkirakan sekitar 1,5% penduduk di dunia adalah carrier dari β thalassemia. Lebih dari 40.000 bayi di dunia lahir dengan menderita β thalassemia major. Mutasi gen β thalassemia terutama berasal dari wilayah mediterania dan meluas ke timur meliputi timur tengah, india, dan asia tenggara, akan tetapi mutasi gen ini sudah menyebar ke seluruh dunia.

β thalassemia disebabkan karena kurangnya produksi rantai β globin dalam darah dan dalam beberapa kasus gen α globin meningkat. Dikarenakan α globin terlalu banyak maka hemoglobin tidak bisa terbentuk karena rantai α harusnya bergandengan dengan rantai β sehingga bisa menjadi hemoglobin yang sempurna. karena hemoglobin tidak terbentuk akibatnya sel darah merah juga tidak terproduksi secara cukup dan prekursornya dirusak oleh globin. α globin yang bebas akan membentuk endapan, dan itu akan menjadi spesies oksigen reaktif dan merusak sel darah merah yang menyebabkan hemolisis dan abnormalnya pematangan eritroid. Rantai β globin dikode oleh struktur gen yang ditemukan dalam sebuah

kluster gen β pada kromosom 11. kluster gen tersebut berisi lima fungsional gen yaitu ϵ (HbE), $G\gamma$ (HbG2), $A\gamma$ (HbG1), δ (HbD), dan β (HbB), yang tersusun sepanjang kromosom untuk menghasilkan Hb tetramer yang berbeda: embrionik (Hb Gower-1($\zeta 2\epsilon 2$), Hb Gower-2($\alpha 2\epsilon 2$), dan Hb portland ($\zeta 2\beta 2$)), fetal ($\alpha 2\epsilon 2$), dan adult (HbA, $\alpha 2\beta 2$, dan HbA, ($\alpha 2\delta 2$)). (Khandros, 2019)

Tabel II.1 Penyebab thalassemia intermedia (dikutip dari Sposi, 2015)

Kekurangan produksi rantai β ringan	<ul style="list-style-type: none"> • homozigot untuk β thalassemia ringan • gabungan heterozigot
Mengurangi kelebihan rantai α	<ul style="list-style-type: none"> • homozigot β^0 atau β^+ thalassemia dengan 2 atau 3 delesi gen α • homozigot β^0 atau β^+ thalassemia dengan tidak ada delesi gen α • homozigot β^0 thalassemia dengan delesi 1 atau 2 gen α
Menambah sintesis rantai γ	<ul style="list-style-type: none"> • homozigot ($\delta\beta$)⁰ -thalassemia atau ($A\gamma\delta\beta$) -thalassemia • homozigot untuk Hb Lepore • gabungan heterozigot untuk Hb Lepore atau β thalassemia • gabungan heterozigot untuk β thalassemia berat
β thalassemia dominan	<ul style="list-style-type: none"> • rantai β variant sangat tidak stabil • β thalassemia heterozigot dengan mutase exon ketiga

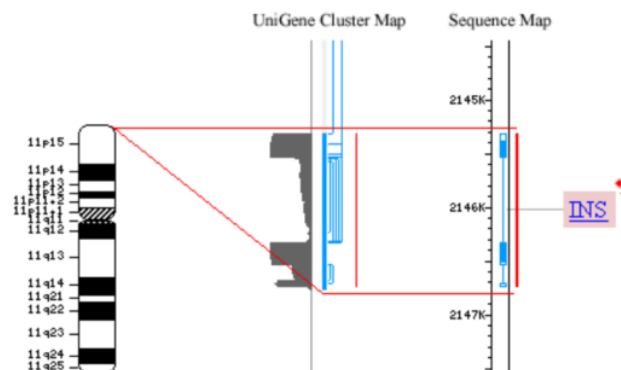
β thalassemia ditandai dengan metabolisme besi yang abnormal melalui peningkatan produksi eritroferon oleh prekursor steroid dan penurunan regulasi produksi hepacidin hati, dan membuat penyerapan zat besi meningkat. Pasien dengan NTDT (nontransfusion dependent thalassemia) dapat menyebabkan kelebihan zat besi bahkan tanpa adanya transfusi karena terjadi peningkatan penyerapan zat besi, sedangkan pasien

TDT (*transfusion dependent thalassemia*) yang selalu mendapat zat besi yang sangat cepat akibat transfusi. Akibat besi yang terlalu banyak maka besi mengendap pada hati, jantung dan organ endokrin yang bisa menyebabkan komplikasi dari thalassemia. (Eugene Khandros & Janet L Kwiatkowski, 2019)

B. Diabetes Melitus

Hiperglikemia adalah suatu kondisi terjadinya peningkatan kadar glukosa pada darah melebihi batas normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus. Diabetes melitus disebabkan oleh adanya masalah produksi insulin oleh pankreas atau terjadinya resistensi pada reseptor dan mengakibatkan glukosa pada darah tinggi atau meningkatnya hemoglobin A1C. Gen insulin manusia (INS) membentang 1,5 Kb dan terletak pada kromosom 11p15.5. Gen tersebut terdiri dari tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron, ekson yang bertugas mengkode protein yaitu ekson 2 dan ekson 3. Ekson 2 mengkode peptida, rantai β dan terminal N yang merupakan penghubung dari *preproinsulin*. Ekson 3 bertugas untuk mengkode sisa peptida penghubung dan rantai α *preproinsulin*, sedangkan ekson 1 hanya memiliki peran untuk mengatur transkripsi gen insulin, dengan perputaran elemen respon AMP, CRE3 yang tertanam di daerah ini. (Magliano, 2015; Forouhi, 2018; Støy, 2021)

Pada orang bukan diabetes setelah orang itu mengkonsumsi glukosa maka tubuh akan memproduksi zat yang disebut insulin. Glukosa akan dibawa oleh protein khusus yang disebut GLUT-2 (glukosa transporter). Saat kadar glukosa tinggi maka insulin akan di produksi oleh tubuh dan dilepaskan ke dalam darah. Insulin diibaratkan adalah kunci pintu sel untuk mengatur apakah glukosa akan dijadikan cadangan energi atau dijadikan energi. Pada penderita diabetes sel insulin tidak terproduksi atau bisa juga mengalami resistensi akibatnya glukosa dalam darah tidak bisa terkontrol. (Rika Nailuvar Sinaga, 2016)



Gambar II.3 Letak dari INS pada kromosom 11 (Dikutip dari Laura Dean, 2004)

Peningkatan kasus diabetes melitus merupakan permasalahan kesehatan utama pada seluruh dunia. Kasus diabetes melitus pada tahun 2017 sudah mencapai 425 juta orang, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045. Hal ini disebabkan oleh peningkatan penderita obesitas dan

perilaku yang tidak sehat pada masyarakat yaitu pola makan yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik. Diabetes melitus dibagi menjadi 4 yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes spesifik. Diabetes tipe 2 adalah diabetes paling banyak atau paling umum ditemui dengan lebih dari 85% penderita diabetes melitus adalah orang yang menderita diabetes melitus tipe 2. Pada orang penderita diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi multisistem *microvascular endpoint* yaitu *retinopathy*, *nephropathy*, dan *neuropathy*, ada juga komplikasi *macrovascular endpoint* yaitu *ischaemic heart disease*, *stroke*, dan *peripheral vascular disease*. (Magliano, 2015; Forouhi, 2018; Wong1, 2019; Støy, 2021)

Tabel II.2 Klasifikasi dari diabetes melitus(Dikutip dari perkeni, 2019)

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan pada defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	<ul style="list-style-type: none"> - Sindroma diabetes monogenetic (diabetes neonatal, maturity – onset diabetes of the young (MODY)) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Diagnosis **diabetes** dapat di dapatkan berdasarkan *fasting plasma glucose (FPG)* atau dilihat dari nilai *Plasma Glucose (PG)* selama menjalani *75g Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)*, dan pemeriksaan HbA1c. pada kondisi pre diabetes jumlah FPG berkisar 100-125 mg/dL atau jumlah PG pada OGTT berkisar 140-199 mg/dL bisa juga pada pemeriksaan HbA1c memiliki presentase 5,7-6,4%, sedangkan jika sudah memasuki diabetes maka jumlah FPG akan lebih dari 126mg/dL, jumlah PG pada pemeriksaan OGTT akan lebih dari 200mg/dL dan test HbA1c memiliki presentasi lebih dari 6,5%. (Dewinda Candrarukmi, Annang Giri Moelyo, Muhammad Riza, 2021)

Tabel II.3 Hasil laboratorium untuk penderita diabetes(Dikutip dari **perkeni, 2019**)

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre diabetes	5,7 – 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	$< 5,7$	70 - 99	70 - 139

1. Diabetes Mellitus tipe 1

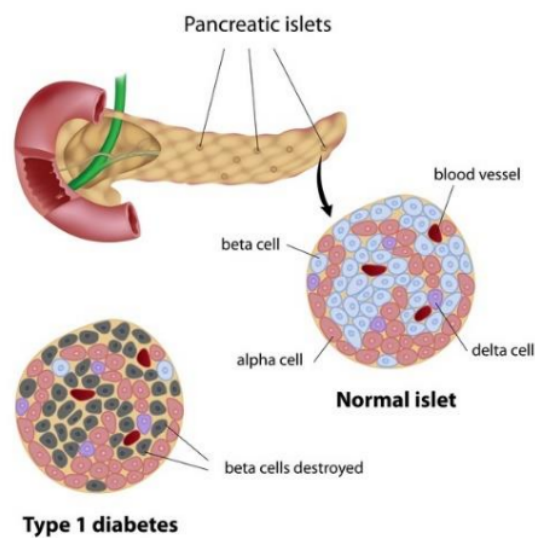
International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan dari tahun 2017 lebih dari 96.000 kasus diabetes melitus tipe 1 yang baru terdiagnosis di seluruh dunia per tahunnya pada anak umur kurang dari 15 tahun, sepuluh negara dengan kasus terbanyak yaitu USA, India, Brazil, China, the UK, the

Russian Federation, Algeria, Saudi Arabia, Nigeria dan Jerman, tercatat hampir 60% kasus baru. Angka kasus diabetes tipe 1 pada anak bervariasi hampir 400 x lipat antar negara, dengan tingkat kejadian yang disesuaikan dengan usia mulai dari 0,1 per 100.00 per tahun. (Nita Gandhi Forouhi & Nicolas J Wareham, 2018)

Diabetes tipe 1 dapat terjadi pada semua usia tetapi jarang terjadi pada umur kurang dari 1 tahun. Biasanya terjadi pada usia pubertas yaitu 15-19 tahun, tetapi sebagian besar populasi kasus terus meningkat saat anak masih berusia kurang dari 15 tahun. Belum ada data untuk kasus untuk umur lebih dari 35 tahun. Sejauh ini kasus hanya ditemukan pada laki-laki di usia dewasa muda. (Nita Gandhi Forouhi & Nicolas J Wareham, 2018)

Diabetes melitus tipe 1 menunjukkan proses penghancuran sel yang mungkin menyebabkan diabetes dimana insulin diperlukan untuk bertahan hidup agar mencegah perkembangan ketoasidosis, koma, dan kematian. *Immune Mediated diabetes* melitus adalah bentuk klasik dari diabetes tipe 1 yang dapat terjadi pada semua usia, dan hasil dari penghancuran autoimun yang diperantarai sel β pankreas. Diabetes tipe 1 ditandai dengan adanya *Islet Cell Antibodi (ICA)*, *glutamic acid decarboxylase antibodies (Anti-GAD)*, *Islet Antigen 2 (IA2)* atau antibodi insulin. Penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, yang disebabkan oleh kekurangan insulin yang terjadi akibat dari hilangnya sel β pancreas. Diabetes melitus adalah kondisi endokrin dan metabolisme yang umum terjadi pada saat masa kecil. Pada sebagian besar pasien (70-90%) terjadi kehilangan sel

beta karena autoimun yang terjadi pada diabetes melitus tipe 1. Sebagian kecil pasien, yang tidak memiliki respon imun atau antibodi dan penyebab kerusakan sel beta tidak diketahui. Diabetes melitus tipe 1 dapat disebabkan oleh genetik dan lingkungan, yaitu pola hidup yang buruk tidak pernah berolah raga, pola makan tidak teratur, dan adanya paparan mikroorganisme yang menyebabkan meningkatnya resiko autoimunitas. (Magliano, 2015)



Gambar II.4 Gambaran dari sel pankreas normal dan penderita diabetes melitus tipe 1 (dikutip dari: Alila Medical Media/Shutterstock.com)

Diabetes tipe 1 sering ditandai oleh berat badan turun, sering merasa haus, sering buang air kecil terutama pada malam hari, sering merasa lapar, pandangan kabur, sering kelelahan, mudah terserang penyakit infeksi, luka lama untuk sembuh, dan merasa kaku dan kesemutan pada kaki. Untuk pemeriksaan selanjutnya bisa melakukan pemeriksaan darah dan urine untuk

menentukan kandungan gula dalam tubuh, pemeriksaan HbA1c untuk memeriksa kadar glukosa rata-rata dalam darah pengidap selama dua hingga tiga bulan, dan pemeriksaan autoantibodi untuk membedakan antara diabetes tipe 1 dan tipe 2. (American Diabetes Association, 2020)

2. Diabetes Mellitus tipe 2

Diabetes tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum dan ditandai dengan gangguan resistensi insulin dan sekresi insulin. Diabetes tipe 2 disebut juga “noninsulin dependent diabetes” atau diabetes yang tidak tergantung pada insulin. Etiologi spesifik belum diketahui secara pasti tetapi salah satu penyebabnya adalah destruksi sel β . Patofisiologi dari diabetes melitus bisa berupa resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel β pankreas. Keduanya biasanya hadir saat diabetes bermanifestasi secara klinis. Kadar insulin tetap atau bahkan meningkat Ketika diabetes. Tidak hanya kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin pada sel otot dan hati ada juga organ lain yang berperan sebagai patogenesis dari diabetes melitus tipe 2 organ–organ tersebut disebut egrefious eleven. Egrefious eleven terdiri dari: kegagalan sel beta pankreas, disfungsi sel alfa pankreas, sel lemak, otot, hati, otak, kolon/microbiota, usus halus, lambung, dan sistem imun. Sehingga pasien mengalami resistensi insulin, itulah mengapa tubuh tidak bisa mempertahankan normoglikemia. Kebanyakan pasien diabetes melitus tipe 2 memiliki kelebihan berat badan atau obesitas, dan obesitas itu sendiri yang mengakibatkan resistensi insulin. Pasien diabetes melitus tipe 2 biasanya

tidak membutuhkan insulin pada tahap awal penyakit, karena tubuhnya masih menghasilkan insulin. (Perkeni, 2019)

Faktor risiko diabetes tipe 2 selain dari kurangnya olahraga dan pola makan yang tidak teratur bisa juga disebabkan oleh genetic. Dalam faktor genetic yang menyebabkan diabetes tipe 2 yaitu terdapat mutase gen yang disebut “gen diabetes”. Untuk mengetahui adanya gen kerentanan dengan cara *genetic linkage analysis*. (Dewinda Candrarukmi, Wenjun Fan, Nathan Wong, 2021)

Pemeriksaan gula darah adalah dasar dari penegakan diagnosis diabetes melitus. pemeriksaan secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena adalah pemeriksaan yang paling dianjurkan dalam menegakan diagnosis. Diagnosis diabetes melitus ditegakkan Ketika pada pemeriksaan glukosa plasma puasa lebih dari 125 mg/dL atau pemeriksaan glukosa plasma lebih dari 199 mg/dL 2jam setelah menjalani OGTT dengan beban glukosa 75 gram atau bisa juga melakukann pemeriksaan glukosa plasma sewaktu lebih dari 199 mg/dL dengan keluhan klasik, bisa juga dengan pemeriksaan HbA1c dengan presentase lebih dari sama dengan 6,5%. Diabetes melitus tipe bisa disebabkan oleh kelebihan berat badan dan juga disertai beberapa faktor lainnya yaitu: aktivitas fisik yang kurang, terdapat faktor keturunan, perempuan yang mempunyai Riwayat diabetes melitus gastasional, hipertensi, wanita dengan sindrom polikistik ovarium, Riwayat pre diabetes obesitas berat, dan Riwayat penyakit kardiovaskular. (Perkeni, 2019)

	Type 1	Type 2
Fenotip	Bermula pada anak-anak	Biasanya bermula pada umur 40 tahun
	Seringnya bertubuh kurus atau berat badan normal	Seringnya mengalami obesitas
	Rentan untuk mengalami ketoasidosis	Tidak terjadi ketoasidosis
	Wajib memerlukan insulin	Tidak memerlukan insulin
	Pankreas rusak karena autoimun	Pankreas tidak rusak karena autoimun
	Mengalami defisiensi insulin mutlak	Relatifnya defisiensi insulin atau resistensi insulin
	Pengobatan : injeksi insulin	Pengobatan : diet sehat dan berolahraga; tablet hipoglikemik; dan injeksi insulin
Genotip	Peningkatan relatif prevalensi	Peningkatan relatif prevalensi
	<i>Identical twin studies</i> : kecocokan < 50%	<i>Identical twin studies</i> : kecocokan biasanya > 70%
	HLA : ya	HLA : tidak

Gambar II.5 Perbedaan diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2
(Diambil dari perkeni, 2019)

C. Hubungan Thalassemia dengan Diabetes Melitus

Gen insulin manusia membentang 1,5 Kb dan terletak pada kromosom 11p15.5. gen tersebut terdiri dari tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron, ekson yang bertugas mengkode protein yaitu ekson 2 dan ekson 3. Ekson 2 mengkode peptida, rantai β dan terminal N yang merupakan penghubung dari *preproinsulin*. Ekson 3 bertugas untuk mengkode sisa peptide penghubung

dan rantai α *preproinsulin*, sedangkan ekson 1 hanya memiliki peran untuk mengatur transkripsi gen insulin, dengan perputaran elemen respon AMP, CRE3 yang tertanam di daerah ini. (Støy, 2021, Magliano, 2015)

Pada thalassemia β dikarenakan terjadinya kesalahan pada pengkode an gen pada kromosom makaterjadi kegagalan untuk pembentukan gen β pada struktur hemoglobin. Akibatnya kadar hemoglobin dalam darah menurun karena hemoglobin tidak diproduksi. Sebuah studi dilakukan pada 100 pasien thalassemia lebih dari 10 tahun. Pada abstraksi studi tersebut dibuat untuk mencakup informasi yang sesuai dari catatan medis individu, termasuk pemeriksaan klinis lengkap, pemeriksaan laboratorium, riwayat transfusi, dan data khelasi. (Tayyeb Chahkandi, 2017)

Pada penelitian tersebut mengidentifikasi genotip dari pasien dengan cara *DNA sequencing technique*. Pada penelitian tersebut mutase pada thalassemia β paling sering atau paling umum terjadi terdapat pada IVS-1-110, IVS-1-1 dan IVS-1-6. Pasien dengan genotip $\beta^0\beta^0$ memiliki prevalensi *growth retardation*, *hypogonadism*, *hypothyroidism* dan *hypoparathyroidism* lebih tinggi dari pada pasien yang memiliki genotip $\beta^0\beta^+$ dan $\beta^+\beta^+$. Pasien dengan mutasi IVS-11-745 homozigot memiliki tingkat prevalensi diabetes lebih tinggi secara signifikan. Penelitian khalifa et al juga melaporkan bahwa IVS-11-745/IVS-11-745 genotip mempunyai prevalensi bahwa pasien diabetes melitus sebanyak 77,7% terdapat IVS-11-745/IVS-11-745 genotip. (Al-Akhras, A. Badr, Mohamed, El-Safy, Usama, Kohne, Elisabeth et al 2016)

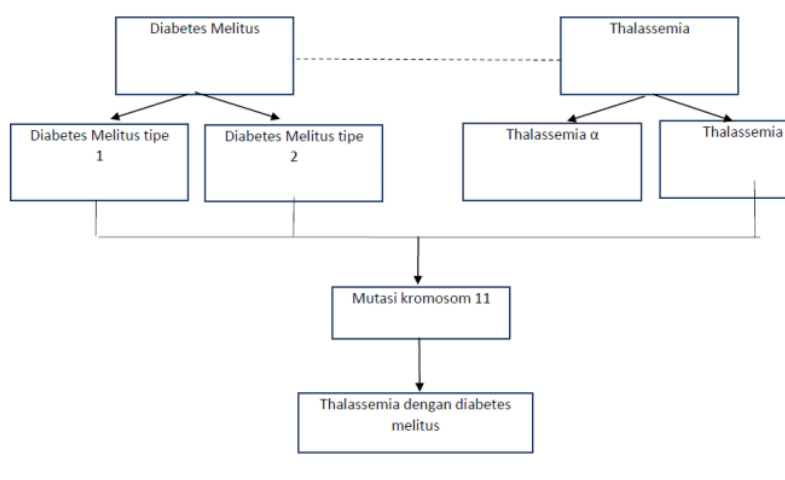
BAB III

METODE DAN PENDEKATAN MASALAH

A. Metode

Skripsi dengan judul “Literatur Riview : Pengaruh Hemoglobinopati dengan Resistensi Insulin” ini diselesaikan dengan menggunakan metode jurnal review. Dikarenakan ada keterbatasan data penelitian hanya diperoleh sebanyak 35 dari jurnal tersebut ada 26 jurnal internasional dan 4 jurnal nasional dan teks book atau sumber resmi sebanyak 5. Analisis dilakukan secara deskriptif melalui hasil penelitian para peneliti lain yang telah diterbitkan dalam jurnal ilmiah yaitu mengangkut pengaruh rusaknya sel beta hemoglobin dengan resistensi insulin dan besar pengaruh rusaknya sel beta hemoglobin dengan resistensi insulin.

B. Pendekatan Masalah



Gambar III.1 Pendekatan Masalah

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Pencarian

4.1.1 Pengaruh hemoglobinopati dengan resistensi insulin

Tabel IV.1 Jurnal yang relevan tentang pengaruh hemoglobinopati dengan resistensi insulin

No	Author	Tahun	Lokasi	Judul	Metode	Sampel	Hasil
1.	Wankanit, et.al.	2018	Thailand	Acute Effects of Blood Transfusion on Insulin Sensitivity and Pancreatic β -Cell Function in Children with β -Thalassemia/Hemoglobin E Disease	Cohort study	50 orang	Peningkatan akut dalam serum feritin dan Hb setelah transfusi darah pada pasien dengan thalassemia dapat berkontribusi pada peningkatan sekresi insulin dan cenderung ke arah peningkatan resistensi insulin.
2.	Abdul moein, et.al	2020	Arab Saudi	Endocrinopathies complicating transfusion-dependent hemoglobinopathy	retrospective study	119 orang	Endokrinopati yang ditemukan signifikan secara statistik dalam hubungannya dengan hemoglobinopati adalah diabetes mellitus p = 0,013
3.	Li et.al.	2014	Taiwan	Diabetes Mellitus in Patients With Thalassemia	Cohort study	71 orang	Diabetes pada thalassemia mayor terbukti berhubungan

				Major			dengan usia, akadr feritin, hipogonadisme, infeksi hepatitis C, dan volume pankreas
4.	Inati et. Al.	2015	Lebanon	Endocrine and Bone Complications in β -Thalassemia Intermedia: Current Understanding and Treatment	Article riviw		Diabetes pada thalassemia terjadi pada stadium lanjut dan biasanya disebabkan oleh kelebihan zat besi kronis
5.	Noetzli et.al.	2011	California	Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major	Cross sectional study	59 Orang	Resistensi insulin dipengaruhi oleh kelebihan zat besi yang membuat peradangan dan membuat sel kekebalan sel aktif dan menyerang sel pancreas yang mengakibatkan sel pancreas rusak.
6.	M. Diab et al	2021	Mesir	Evaluation of glyceimic abnormalities in children and adolescents with β -thalassemia major	Case control study	40 Orang	Pada penelitian ini menunjukkan bahwa resistensi insulin pada pasien thalassemia yang menjalani transfusi dalam jangka panjang, terutama dengan serum feritin yang tinggi dan gangguan enzim hati.

7.	Setoodeh et.al.	2020	Iran	² The effects of iron overload, insulin resistance and oxidative stress on metabolic disorders in patients with β -thalassemia major	Case control study	81 Orang	Penelitian ini menunjukkan bahwa kelebihan zat besi bisa menyebabkan dislipidemia, resistensi insulin, disfungsi hati, dan stres oksidatif.
8.	Matar BMA, et al.	2020	Mesir	Evaluation of Serum Insulin, Glucose and Liver Function in β -Thalassemia Major and Their Correlation with Iron Overload	Case control study	88 Orang	Anak-anak dengan β -thalassemia memiliki tingkat kejadian gangguan glikemik yang tinggi, kemungkinan dikarenakan oleh resistensi insulin akibat beban besi yang meningkat.
9.	Gomber et.al.	2018	India	² Glucose Homeostasis and Effect of Chelation on β Cell Function in Children With β -Thalassemia Major	Prospective cohort study	67 Orang	Pada pasien β -thalassemia yang membutuhkan transfusi akan dilakukan terapi kelasi agar kadar feritin dalam tubuh tidak berlebihan. Deferiprone adalah chelator paling berpengaruh untuk meningkatkan resiko resistensi insulin.
10.	Ansari	2017	India	Study of Insulin	Cross-sectional	73	Kelebihan zat besi yang

	et.al.			Resistance in Patients With B Thalassemia Major and Validity of Triglyceride Glucose (TYG) Index	study	Orang	mengakibatkan diabetes melitus adalah salah satu komplikasi dari β -thalassemia mayor yang bergantung pada transfusi kronis.
11.	Al-Akhras et.al.	2016	Mesir	Impact of genotype on endocrinal complications in β -thalassemia patients	Cross sectional	100 orang	Pasien dengan genotip IVS-11-745/IVS-11-745 memiliki prevalensi tinggi mengalami diabetes.
12.	Thalassaemia International Federation	2021		2021 GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF TRANSFUSION DEPENDENT THALASSAEMIA (TDT)	Text Book		Kerusakan sel β pankreas dan kekurangan insulin yang selanjutnya berkembang sebagai akibat krusakan dari racun endapan besi

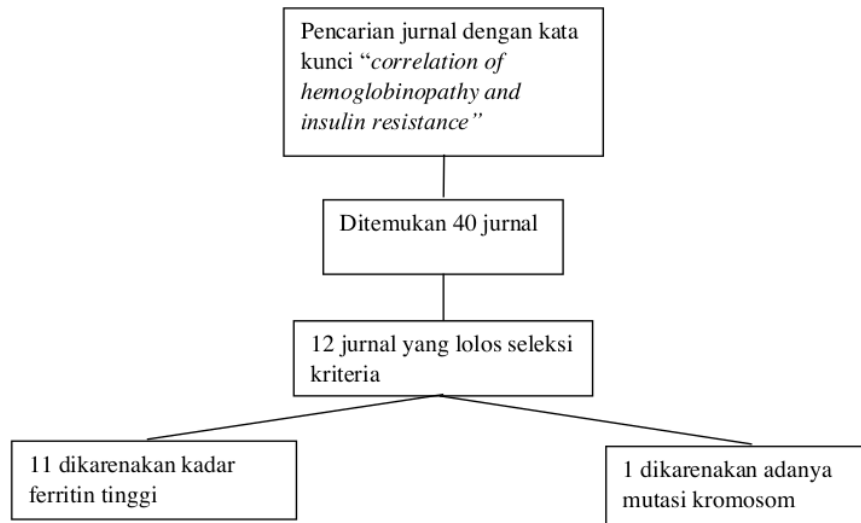
Proses pencarian literatur review secara keseluruhan, dari 40 pencarian awal pada *database ProQuest, PubMed, dan Google Scholar*, dengan kata kunci *Correlation Hemoglobinopathy and Insulin Resistance*, kemudian dilakukan metode *screening* dengan cara mengklik pilihan 10 tahun dan jurnal full text. Sehingga dari 40 jurnal yang dibaca didapatkan 12 jurnal yang dilakukan review karena 12 jurnal tersebut memiliki hubungan dengan penelitian ini. Keduabelas

jurnal tersebut menggunakan jurnal internasional berbahasa inggris. Tiga jurnal menggunakan metode *case control*, tiga menggunakan metode penelitian *cross sectional*, tiga jurnal menggunakan metode penelitian kohort, satu menggunakan *retrospective*, satu menggunakan *article riview*, dan satu diambil dari *text book*. Sampel yang diteliti ada 715 orang (100%) 332 orang wanita (46,4%) dan 383 orang laki-laki (53,6%). Rata-rata umur sampel adalah 13,78 tahun dan lokasi penelitian kebanyakan di asia, 3 penelitian dilakukan di Mesir, 2 berada di India, dan yang lainnya ada di Iran, Arab Saudi, Lebanon, Taiwan, Thailand, dan California.

4.2 Pembahasan

Berdasarkan 12 jurnal yang peneliti temukan, 12 jurnal tersebut mendukung bahwa tidak ditemukan adanya hubungan hemoglobinopati dengan resistensi insulin. Peristiwa yang terjadi adalah resistensi insulin merupakan komplikasi dari pengobatan hemoglobinopati dan disini hemoglobinopati yang diteliti adalah thalassemia. Ada beberapa penyebab dari komplikasi dari pengobatan thalassemia. Pengobatan dari thalassemia yang menyebabkan komplikasi resistensi insulin contohnya adalah :

4.2.1. Bagan hasil temuan jurnal



1. Transfusi Darah

Hemoglobinopati dengan resistensi insulin biasa terjadi pada penderita thalassemia dan anemia sel sabit yang sudah parah. Pasien dengan thalassemia yang parah pasti akan menjalani transfusi darah. Transfusi darah yang dilakukan secara terus menerus dalam waktu yang lama akan menyebabkan penumpukan zat besi pada tubuh. Perbedaan total besi dalam tubuh dan anemia berpotensi mempengaruhi sensitifitas insulin dan fungsi sel. Pada penelitian M Diab et al resistensi insulin mempunyai korelasi dengan thalassemia mayor yang bergantung pada transfusi khususnya yang mempunyai serum ferritin tinggi ($P < 0,001$) dan menurut setoodeh et al juga menyatakan bahwa resistensi insulin mempunyai korelasi dengan serum ferritin ($P = 0,036$).

Pada penelitian yang dilakukan Wankanit, et al peningkatan serum ferritin dan hemoglobin setelah transfusi darah pasien dengan β -Thalassemia

berkontribusi untuk meningkatkan sekresi insulin dan juga meningkatkan resistensi insulin. Pada penelitian Niati, et al intoleransi glukosa adalah komplikasi umum pada penderita thalassemia. Biasanya intoleransi glukosa terjadi pada stadium lanjut β -Thalassemia diakibatkan oleh kelebihan zat besi dan penyakit liver kronis. Perkembangan diabetes pada pasien thalassemia dikaitkan dengan gangguan ekskresi insulin sekunder pada kelebihan zat besi kronis di pankreas, menyebabkan sistem kekebalan di sel pankreas aktif dan menyebabkan kerusakan sel dan kematian sel pancreas karena transformasi lemak. Menurut Noetzli, et al resistensi insulin paling kuat dipengaruhi oleh kelebihan zat besi hati, peradangan dan kebiasaan, lebih tepatnya beban besi pada pancreas dan jantung. Penelitian ini menyatakan bahwa hati yang beracun adalah mediator utama resistensi insulin pada thalassemia. Ada juga yang menyatakan bahwa infeksi hepatitis C juga merupakan factor risiko diabetes melitus pada thalassemia mayor, tetapi hanya satu mRNA virus yang terdeteksi. Awal mula diabetes pada pasien thalassemia dikaitkan dengan gangguan ekskresi insulin kronis dikarenakan kelebihan zat besi pada pancreas. kelebihan zat besi sistem kekebalan pancreas aktif dan menyerang sel beta pancreas lalu menyebabkan sel beta pancreas rusak dan bisa terjadi kematian sel beta pankreas. Pada penelitian ini gangguan sensitivitas insulin juga dijadikan penanda untuk menunjukkan adanya peradangan dan kelebihan zat besi somatic.

Penelitian Li, et al menyimpulkan bahwa diabetes pada pasien thalassemia mayor terbukti berhubungan dengan usia, kadar ferritin, hipogonadisme, infeksi hepatitis C dan volume pankreas. HOMA-IR (*Homeostatic model assessment*) menkaitkan infeksi hepatitis C, hipogonadisme, dan kadar glukosa puasa yang tinggi berhubungan dengan gagal jantung, kadar ferritin yang tinggi dan tingkat T2. Tingkat T2 jantung dan volume pancreas adalah prediktor diabetes yang signifikan.

2. Splenectomy

Pada penelitian yang dilakukan Abdulmoein, et al menunjukkan bahwa pada pasien thalassemia yang melakukan *splenectomy* akan menambah prevalensi

untuk terjadinya diabetes melitus hingga dua kali lipat. Hal ini dikarenakan jika limfa tidak ada akan terjadi peningkatan kadar feritin yang bersirkulasi dan mendukung pengendapan besi pada organ-organ diakibatkan penurunan kapasitas besi yang diikat.

3. Terapi Kelasi

Pada penelitian Gomer, et al pasien β -thalassemia dengan transfusi dependen akan menjalani transfusi darah yang berkelanjutan. Komplikasi dari transfusi darah yang berkelanjutan bisa mengakibatkan serum feritin yang berlebihan. Serum feritin berlebihan akan berbahaya bagi penderita atau pasien β -thalassemia sehingga dilakukan terapi kelasi untuk mengurangi serum feritin dalam tubuh. Salah satu obat dari terapi kelasi adalah deferiprone. Pada deferiprone meningkatkan potensi resistensi insulin.

4. Mutasi gen

Pada penelitian Al-Akhras, et al thalassemia dan diabetes melitus mempunyai letak mutasi kromosom yang sama yaitu pada IVS II-745/IVS II-745 yang mempunyai prevalensi tinggi yaitu 77% dari penderita thalassemia dengan diabetes melitus.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Hemoglobinopati berhubungan dengan resistensi insulin dikarenakan menumpuknya besi pada tubuh yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas dan ada juga penyebab resistensi insulin dikarenakan mutasi kromosom akan tetapi prevalensinya rendah.

B. Saran

Perlu dilakukan screening lebih awal agar bisa mencegah komplikasi dari pengobatan atau terapi dari hemoglobinopati tersebut dan mencari terapi yang tepat agar bisa memperkecil kemungkinan untuk terjadi komplikasi dari hemoglobinopati.

Peneliti harus menambah data-data lain seperti penambahan sampel untuk wilayah selain wilayah mediterania, dan penambahan variabel lain agar hasil penelitian lebih tepat dan akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiwijaya, S. Airlangga, Airlangga., A Aritonang, Dor Valda., Mashud, Mustain (2018) 'Empowerment Pattern for Thalasemi Patients in Dr. Soetomo Hospital Surabaya (Study of the Association of Parents with Thalassemia Indonesia, Surabaya)', *Budapest International Research and Critics Institute (BIRCI-Journal) : Humanities and Social Sciences*, 1(4), pp. 289–298. doi: 10.33258/birci.v1i4.121.
- Al-Akhras, A. Badr, Mohamed., El-Safy, Usama., Kohne, Elisabeth., Hassan, Tamer., Abdelrahman, Hadeel., Mourad, Mohamed., Brintrup, Joaquin., Zakaria, Marwa. (2016) 'Impact of genotype on endocrinal complications in β - thalassemia patients', *Biomedical Reports*, 4(6), pp. 728–736. doi: 10.3892/br.2016.646.
- Forouhi, N. G. and Wareham, N. J. (2019) 'Epidemiology of diabetes', *Medicine (United Kingdom)*, 47(1), pp. 22–27. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.10.004.
- Frimat, M., Boudhabhay, I. and Roumenina, L. T. (2019) 'Hemolysis derived products toxicity and endothelium: Model of the second hit', *Toxins*, 11(11), pp. 1–34. doi: 10.3390/toxins11110660.
- Glovaci, D., Fan, W. and Wong, N. D. (2019) 'Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease', *Current Cardiology Reports*, 21(4), pp. 1–8. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
- ¹⁴ Khandros, E., Huang, Peng.,Peslak, Scott A., Sharma, Malini., Abdulmalik, Osheiza Giardine, Belinda M.,Zhang, Zhe., Keller, Cheryl A., Hardison, Ross C.,Blobel, Gerd A (2020) 'Understanding heterogeneity of fetal hemoglobin induction through comparative analysis of F and A erythroblasts.', *Blood*, 135(22), pp. 1957–1968. doi: 10.1182/blood.2020005058.

- Magliano, D. J. Harding, Jessica L., Cohen, Kerryn., Huxley, Rachel R., Davis., Wendy A., Shaw, Jonathan E (2015) 'Excess Risk of Dying From Infectious Causes in Those With Type 1 and Type 2 Diabetes.', *Diabetes care*, 38(7), pp. 1274–1280. doi: 10.2337/dc14-2820.
- Støy, J. De Franco, Elisa., Ye, Honggang., Park, Soo Young., Bell, Graeme I., Hattersley, Andrew T. (2021) 'In celebration of a century with insulin – Update of insulin gene mutations in diabetes', *Molecular Metabolism*, 52(June), p. 101280. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101280.
- Weatherall, D. J. (2018) 'The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia', *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(2), pp. 165–175. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.008.
- d'Arqom, A. (2020) 'Nucleic Acid Therapy for β -Thalassemia', *Biologics: targets & therapy*, 14, pp. 95–105. doi: 10.2147/BTT.S265767.
- American Society of Gene & Cell Therapy. (2017) '*Gene and Cell Therapies for Beta- Globinopathies*' 1013 ed. New York: Springer Nature.
- John Wiley & Sons Ltd. (2015) '*International Textbook of Diabetes Mellitus*' 4 ed. chichester: wiley blackwell.
- Dewinda Candrarukmi, A. G. M. M. R., 2021. Glycated Albumin as Marker Early Hyperglycemia Detection in Adolescent with Beta- Thalassemia Major. *Indones Biomed J*, pp. 281-8.
- Diana Glovaci, W. F. N. D. W., 2019. Epidemiology of Diabetes Melitus and Cardiovascular Disease. *Curent Cardiologi Report*, p. 21:21.
- Evi Dewiyanti, A. D. P. S., 2021. Serum ferritin levels and endocrine disorder in childrn with thalassemia major. *Paediatrica Indonesiana*, pp. 125-32.
- Kluwer, W., 2019. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. philadelphia: S4Carlisle Publishing Service.
- Sposi, N. M., 2015. Interaction Between Erythropoiesis and Iron Metabolism in Human Beta-Thalassemia - Recent Advances and New Therapeutic Approaches. *Intech*.
- Tim Penyusun Buku Pedoman dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2019, 2019. *Pedoman Pengellolaan dan Pencegahan Diabetes Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019*. Jakarta: PB PERKENI.

American Diabetes Association, 2020. *Standards of Medical Care in diabetes 2020*. s.l.:Christian S. Kohler.

⁸ American Society of Gene & Cell Therapy, 2017. *Gene and Cell Therapies for Beta- Globinopathies*. 1013 ed. New York: Springer Nature.

Cambridge University Press, 2009. *Disorders of Hemoglobin*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press.

Eungene Khandros, J. L. K., 2019. Beta Thalassemia Monitoring and New Treatment Approaches.

Tayyebeh Chahkandi, S. N. M. F. F. G., 2017. Endocrine Disorders in Beta-thalassemia Major Patients. *International Journal of Pediatrics*, pp. 5531-5538.

Samaneh Farashi, C. L. H., 2018. Molecular basis of α -thalassemia. *Elsevier*, pp. 43-53.

Sinaga, R. N., 2016. DIABETES MELLITUS DAN OLAHRAGA. pp. 21-29.

³ Lai YK, Lai NM, Lee SW. 2017. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and risk of diabetes: a sistematic review and meta-analysis. *Annals of hematology*. 2017; 96(5):839–45. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-2945-6> PMID: 28197721

Tangvarasittichai S, Pimanprom A, Choowet A, Tangvarasittichai O. 2013. Association of iron overload and oxidative stress with insulin resistance in transfusion-dependent beta-thalassemia major and beta-thalassemia/HbE patients. *Clin Lab* 2013;59:861-868.

⁴ Joshi R, Phatarpekar 2013. A. Endocrine abnormalities in children with beta thalassemia major. *Sri Lanka J. Child Health* 2013; 42: 81-86.

⁴ de Assis RA, Ribeiro AA, Kay FU, Rosemberg LA, Nomura CH, Loggetto SR, et al. 2012. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassemic patients. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1465-1470

⁴ Chatterjee R, 2009. Bajoria R. New concept in natural history and management of diabetes mellitus in thalassemia major diabetes and thalassemia. *Hemoglobin* 2009; 33: 127-130.

¹¹ NGSP. 2018. HbA1c methods: effects of hemoglobin variants (Hb⁹ HbS, HbE and HbD traits) and elevated fetal hemoglobin (HbF)—2018. Available at: <http://www.ngsp.org/interf.asp>. Accessed March 13, 2019.

Lu J, Ma X, Zhou J, et al. 2018. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:2370-2376.

¹¹ Underwood C. 2017. What is a hemoglobin electrophoresis test? Available at: <https://www.healthline.com/health/hemoglobin-electrophoresis>. Accessed March 13, 2019.

³ Kweka B, Lyimo E, Jeremiah K, Filteau S, Rehman AM, Friis H, et al. (2020) Influence of hemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on diagnosis of diabetes by HbA1c among Tanzanian adults with and without HIV: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 15(12): e0244782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244782>

² Wankanit S, Chuansumrit A, Poomthavorn P, Khlairit P, Pongratanakul S, Mahachoklertwattana P. 2018. Acute Effects of Blood Transfusion on Insulin Sensitivity and Pancreatic β -Cell Function in Children with β -Thalassemia/ Hemoglobin E Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10(1):1-7

Abdulmoein E. Al-Agha, MBBS, DCH, Noor S. Bawahab, MBBS, Sarah A. Nagadi, MBBS, Shaimaa A. Alghamdi, MBBS, Dalia A. Felemban, MBBS, Asmaa A. Milyani, MBBS. 2020. Endocrinopathies complicating transfusion-dependent hemoglobinopathy. *Saudi Med J* 2020; Vol. 41 (2): 138-143

ORIGINALITY REPORT

13%

SIMILARITY INDEX

12%

INTERNET SOURCES

6%

PUBLICATIONS

8%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	erepository.uwks.ac.id Internet Source	3%
2	wjgnet.com Internet Source	1%
3	researchonline.lshtm.ac.uk Internet Source	1%
4	smj.org.sa Internet Source	1%
5	repository.unhas.ac.id Internet Source	1%
6	www.halodoc.com Internet Source	1%
7	Submitted to London Metropolitan University Student Paper	1%
8	"Gene and Cell Therapies for Beta-Globinopathies", Springer Science and Business Media LLC, 2017 Publication	1%

9	David C. Klonoff. "Hemoglobinopathies and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus", Journal of Diabetes Science and Technology, 2019 Publication	1 %
10	hdl.handle.net Internet Source	1 %
11	journals.sagepub.com Internet Source	1 %
12	eprints.umm.ac.id Internet Source	1 %
13	repository.uhamka.ac.id Internet Source	1 %
14	Submitted to University of Cumbria Student Paper	1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography Off