

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu

Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
“Kajian penggunaan obat kelasi besi pada pasien thalasemia di salah satu rumah sakit Kuningan” (Tanzani, 2019)	Ketepatan indikasi pemberian kelasi besi (100%). Ketepatan dosis deferipron (80%) dan pemberian deferiprone yang dengan dosis lebih (20%). Untuk pemberian deferasirox dengan tepat dosis (17,65%), dosis lebih (76,47%) dan dosis kurang (5,88%). Sedangkan untuk potensi terjadinya interaksi obat tidak ada (0%)	- Menggunakan metode non eksperimental - Menggunakan data retrospektif, meliputi pengumpulan data, pengkajian data dan pengambilan kesimpulan serta saran. - Menganalisis rasionalitas pengobatan kelasi besi	- Penelitian ini membandingkan efektivitas penggunaan kelasi besi berdasarkan kadar ferritin dalam darah - Penelitian ini mengambil sampel pasien thalasemia mayor anak
“Kajian penggunaan obat kelasi besi pada pasien Thalasemia mayor di rsud dr. Soedirman Kebumen pada periode tahun 2023” (Nurhasanah, 2024)	Ketepatan dosis Deferipron 500mg(4%) Deferasirox 250mg(20%) Deferasirox 500mg(67%) dan tepat rute pemberian (100%).	- Menggunakan metode deskriptif - Menggunakan data retrospektif dengan populasi seluruh seluruh rekam medis pasien dengan diagnosis thalasemia mayor yang memenuhi kriteria inklusi - Menganalisis rasionalitas pengobatan kelasi besi	- Penelitian ini membandingkan efektivitas penggunaan kelasi besi berdasarkan kadar ferritin dalam darah - Penelitian ini mengambil sampel pasien thalasemia mayor anak
“Profil penggunaan obat kelasi besi pada pasien thalasemia poli anak di rumah	Pasien yang memperoleh obat kelasi besi paling banyak yaitu pasien	- Menggunakan metode penelitian deskriptif	- Penelitian ini membandingkan efektivitas penggunaan

sakit x Jatinegara”  
(Nurbahiyah &  
Maulina, 2023)

dengan kadar ferritin  
yang mengalami  
peningkatan yaitu  
sebanyak 69,44%.  
Berdasarkan jenis  
obat hasil  
penggunaan obat  
kelasi besi tertinggi  
yaitu pada sediaan  
Ferriprox tablet  
sebanyak 55,56%.

analitik dan  
observasional  
- Menggunakan  
data retrospektif  
dengan  
pengambilan  
data rekam  
medis pasien  
- Menganalisis  
rasionalitas  
pengobatan  
kelasi besi

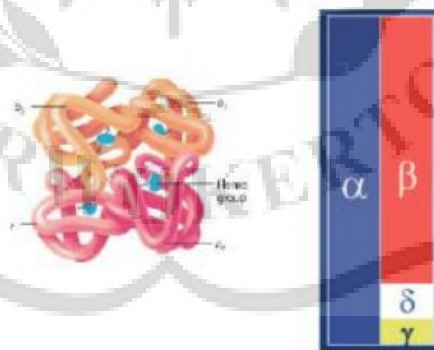
kelasi besi  
berdasarkan  
kadar ferritin  
dalam darah

## B. Landasan Teori

### 1. Hemoglobin

#### a. Struktur Hemoglobin

Rantai polipeptida dalam hemoglobin dewasa ada dua jenis: alfa ( $\alpha$ ) dan beta ( $\beta$ ). Setiap rantai  $\alpha$  terdiri dari 141 asam amino, sedangkan setiap rantai  $\beta$  terdiri dari 146 asam amino. Rantai  $\alpha$  identik di semua bentuk hemoglobin manusia, termasuk jenis embrionik dan dewasa. Namun, rantai non- $\alpha$  bervariasi; termasuk rantai  $\beta$  pada hemoglobin dewasa normal (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ), rantai gamma ( $\gamma$ ) pada hemoglobin janin (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ), dan rantai delta ( $\delta$ ) pada HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) (Sadiq et al., 2024).



**Gambar 2.1 Struktur molekul hemoglobin normal (Kemenkes RI, 2018)**

#### b. Fungsi Hemoglobin

Fungsi utama hemoglobin adalah mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan. Hal ini dicapai melalui pengikatan dan pelepasan molekul oksigen secara kooperatif, suatu proses yang digambarkan oleh kurva

keseimbangan oksigen (OEC), yang menunjukkan saturasi oksigen hemoglobin (SO<sub>2</sub>) pada berbagai tekanan parsial oksigen (pO<sub>2</sub>). Sifat kooperatif dari pengikatan ini adalah kunci efisiensi hemoglobin dalam pengangkutan dan pelepasan oksigen (Sadiq et al., 2024).

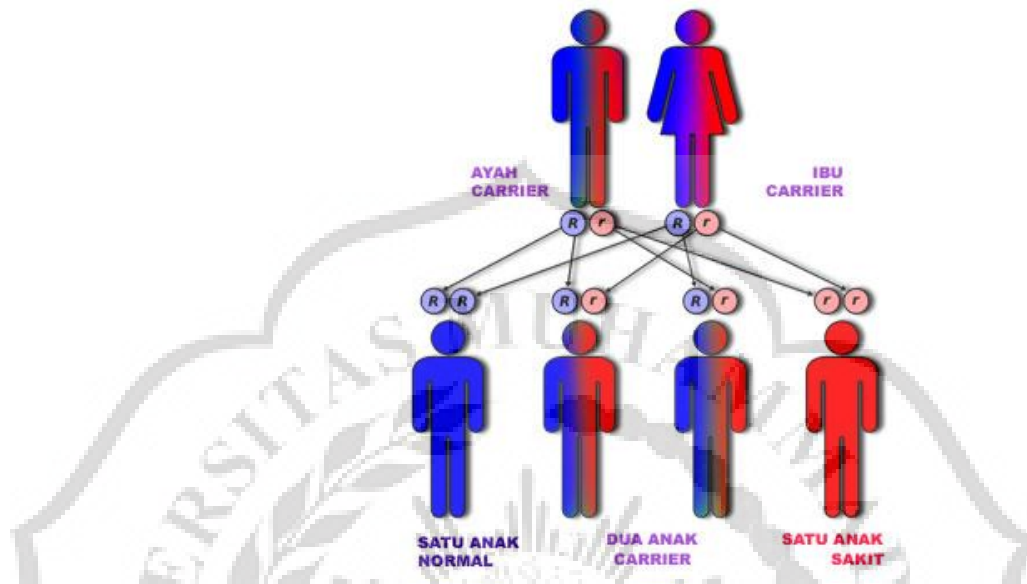
## 2. **Thalasemia**

### a. Definisi Thalasemia

Thalasemia merujuk pada penyakit kelainan darah yang ditandai dengan penurunan sintesis salah satu dari dua jenis rantai polypeptide (  $\alpha$  atau  $\beta$  ) yang membentuk molekul hemoglobin normal terutama pada manusia dewasa. Kondisi tersebut mengakibatkan penurunan jumlah sel darah merah yang berkaitan dengan jumlah hemoglobin dan dapat menyebabkan terjadinya manifestasi klinis berupa anemia. Berdasarkan keterlibatan gen nya, thalasemia dapat dibedakan menjadi thalasemia- $\alpha$  dan thalasemia- $\beta$ . Kondisi gambaran klinis pasien thalasemia bervariasi, mulai dari tidak adanya gejala hingga yang bergantung pada transfusi darah. Penderita thalasemia yang bergantung pada transfusi darah ini disebut thalasemia mayor (M.-D. Cappellini et al., 2008).

Thalasemia diwariskan secara resesif autosom, yang berarti bahwa individu harus mewarisi dua salinan gen yang abnormal (satu dari setiap orang tua) untuk mengembangkan penyakit. Pembawa satu salinan gen yang abnormal (heterozigot) umumnya asimtomatik tetapi dapat meneruskan gen yang bermutasi kepada anak-anak mereka. Thalasemia, sekelompok anemia yang diwariskan, mengikuti pola pewarisan resesif autosom. Untuk memanifestasikan penyakit ini, individu harus mewarisi dua salinan gen yang abnormal, satu dari setiap orang tua. Heterozigot, yang membawa satu salinan gen yang abnormal, biasanya asimtomatik tetapi dapat meneruskan gen yang bermutasi kepada keturunannya, yang berpotensi menyebabkan thalasemia pada generasi berikutnya. Dasar genetik thalasemia melibatkan mutasi yang mempengaruhi ekspresi gen globin, khususnya gen  $\beta$ -globin, yang mengakibatkan berkurangnya atau tidak adanya sintesis rantai  $\beta$ -globin. Dampak klinis thalasemia sangat signifikan, dengan kasus yang parah memerlukan dukungan transfusi seumur hidup dan terapi kelasi besi.

Anggota keluarga dan pengasuh individu dengan thalasemia juga menghadapi tantangan besar, termasuk beban emosional, sosial, finansial, dan fisik yang terkait dengan penyakit dan pengobatannya (Sadiq et al., 2024).



Gambar 2.2 Pewarisan Sifat Thalasemia (Akkol & Aschner, 2022)

#### b. Epidemiologi Thalasemia

Thalasemia merupakan beban kesehatan global yang signifikan, dengan prevalensinya sangat bervariasi di berbagai wilayah dan populasi. Meskipun secara historis lebih umum terjadi di daerah sekitar Laut Mediterania, thalasemia sekarang diakui sebagai masalah kesehatan global, yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia (Kattamis et al., 2020). Memahami epidemiologi thalasemia sangat penting untuk manajemen penyakit dan alokasi sumber daya yang efektif. Thalasemia menunjukkan tingkat yang bervariasi di seluruh dunia, dengan kejadian yang lebih tinggi di wilayah seperti Timur Tengah, Asia, dan Mediterania dibandingkan dengan Eropa dan Amerika Utara. Data epidemiologi tentang thalasemia sangat penting untuk perencanaan kebijakan dan alokasi sumber daya, yang menyoroti perlunya informasi yang tepat dan registri pasien, terutama di negara-negara berkembang. Pada tahun 2021, terdapat 1.310.407 kasus thalasemia secara global (Musallam et al., 2023). Di Korea, penelitian telah mengungkapkan tren peningkatan prevalensi thalasemia, meningkat dari 0,74 per 100.000 pada tahun 2006 menjadi 2,76 per 100.000 pada tahun

2018. Tren ini menyoroti pentingnya deteksi dini penyakit penyerta seperti diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular pada pasien thalasemia (Lee et al., 2022). Selain itu, penelitian di Tiongkok Selatan telah menemukan mutasi baru dan menekankan pentingnya protokol deteksi thalasemia yang sederhana dan layak, yang mencerminkan prevalensinya yang tinggi di wilayah tersebut (Ding et al., 2022). Di Indonesia sendiri termasuk kedalam salah satu negara dengan frekuensi gen pembawa sifat thalasemia yang tinggi. Penelitian epidemiologi membuktikan bahwa frekuensi gen thalasemia- $\beta$  berkisar antara 3-10% di Indonesia. Data yang didapat dari seluruh rumah sakit pendidikan di Indonesia terdata sekitar 7.670 pasien thalasemia mayor di seluruh Indonesia (Kemenkes RI, 2018). Temuan ini menekankan perlunya data epidemiologi yang akurat dan skrining genetik yang komprehensif untuk mengelola dan mengatasi tantangan global yang ditimbulkan oleh thalasemia secara efektif. Bentuk thalasemia- $\beta$  sangat umum di antara populasi Mediterania, itulah sebabnya awalnya dinamai berdasarkan hubungan geografis ini. Di Eropa, konsentrasi penyakit tertinggi ditemukan di Yunani, wilayah pesisir Turki, Spanyol selatan, dan sebagian Italia, khususnya Italia selatan. Populasi Mediterania lainnya, termasuk di Afrika Utara dan Asia Barat, juga memiliki tingkat thalasemia yang tinggi. Selain itu, orang Asia Selatan juga terkena, dengan Maladewa memiliki konsentrasi pembawa tertinggi di dunia (16–18% dari populasi). Penyakit ini juga terdapat pada populasi di Afrika, Amerika, Nepal, dan India (Bellis & Parant, 2022).

Prevalensi thalasemia bervariasi secara geografis, dengan tingkat tertinggi diamati di wilayah-wilayah di mana pernikahan sedarah merupakan hal yang umum, seperti beberapa bagian Timur tengah, Afrika, dan Asia Selatan. Selain itu, pola migrasi telah menyebabkan thalasemia menjadi lebih umum di bagian-bagian lain dunia, termasuk Eropa, Amerika Utara, dan Australia. Penelitian menunjukkan prevalensi thalasemia di Tiongkok Selatan sebesar 19,48%. Sebuah penelitian memperkirakan prevalensi thalasemia sebesar 9,8% di antara anak-anak suku bukit di Thailand. Berbagai bentuk thalasemia telah ditemukan, termasuk sifat  $\alpha$ -

thalasemia 1. Profil epidemiologi thalasemia di negara-negara Dewan Kerjasama Teluk menunjukkan prevalensi sebesar 0,25% hingga 43,3% di seluruh kelompok usia (Sadiq et al., 2024).

Thalasemia mempengaruhi individu dari semua usia, ras, dan etnis. Namun, kelompok demografi tertentu, seperti mereka yang memiliki keturunan Mediterania, Asia Selatan, atau Afrika, memiliki risiko lebih tinggi membawa mutasi gen thalasemia. Thalasemia menunjukkan variasi demografi di berbagai wilayah dan etnis. Penelitian menunjukkan prevalensi tinggi di Mediterania, Timur Tengah, Semenanjung Arab, Turki, Iran, India, Burma, dan Asia Tenggara. Di Amerika Utara, individu dengan  $\beta$ -thalasemia homozigot sebagian besar adalah keturunan Yunani dan Italia, dengan peningkatan usia rata-rata karena perawatan yang lebih baik dan imigrasi kelompok etnis non-Mediterrania. Di India, beban ekonomi thalasemia yang bergantung pada transfusi cukup besar, dengan biaya perawatan menghabiskan sebagian besar pendapatan keluarga, yang menyoroti tantangan keuangan yang dihadapi oleh individu yang terkena dampak. Selain itu, penelitian di Provinsi Wasit dan Bhopal menggarisbawahi pentingnya memahami profil sosio-demografi, karakteristik klinis, dan pola morbiditas pasien thalasemia di berbagai wilayah untuk mengembangkan strategi manajemen yang efektif (Alkinani, 2017).

Komunitas dengan prevalensi thalasemia yang tinggi sering kali memiliki praktik budaya dan sosial yang meningkatkan risiko kelainan genetik yang diwariskan. Pernikahan sedarah, di mana individu menikahi kerabat dekat, dapat mengakibatkan peningkatan frekuensi mutasi gen thalasemia dalam keluarga dan komunitas. Orang dengan riwayat keluarga di daerah di mana penyakit ini umum adalah yang paling berisiko. Misalnya, di India, beberapa kelompok memiliki tingkat pembawa setinggi 17%. Thalasemia mayor dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Dalam hal ini termasuk kemungkinan diabetes yang lebih tinggi, kolesterol HDL rendah (kolesterol baik), dan masalah hormon, yang semuanya dapat meningkatkan risiko penyakit jantung. Orang dengan thalasemia juga lebih

mungkin mengembangkan kanker tertentu, terutama kanker darah dan kanker perut. Risiko ini bahkan lebih tinggi bagi mereka yang menerima transfusi darah (Sadiq et al., 2024).

c. Klasifikasi Thalasemia

1) Thalasemia- $\alpha$

Thalasemia- $\alpha$  merupakan suatu kondisi kelainan darah yang disebabkan oleh mutasi atau delesi pada gen yang mengkode rantai globin  $\alpha$ , terutama HBA1 dan HBA2, yang terletak pada kromosom 16. Tingkat keparahan kondisi ini bergantung pada jumlah gen globin  $\alpha$  yang terpengaruh. Kehilangan satu atau dua gen globin  $\alpha$  menyebabkan sifat thalasemia- $\alpha$  atau thalasemia  $\alpha$  minor, sedangkan kehilangan tiga atau empat gen menyebabkan bentuk yang lebih parah, termasuk penyakit Hb H dan hidrops fetalis. Thalasemia- $\alpha$  adalah kelainan darah bawaan yang disebabkan oleh mutasi genetik pada gen HBA1 dan/atau HBA2. Orang dengan thalasemia- $\alpha$  menghasilkan hemoglobin lebih sedikit dari biasanya, yang menyebabkan anemia ringan hingga berat (Sadiq et al., 2024).

2) Thalasemia- $\beta$

Thalasemia- $\beta$  merupakan suatu kondisi kelainan darah yang disebabkan oleh mutasi atau delesi pada gen  $\beta$ -globin (HBB) yang terletak pada kromosom 11. Mutasi ini mengganggu produksi rantai  $\beta$ -globin, yang menyebabkan penurunan sintesis hemoglobin normal (HbA). Thalassemia- $\beta$  disebabkan oleh mutasi pada gen  $\beta$ -globin, yang menyebabkan berkurangnya atau tidak adanya sintesis rantai  $\beta$ -globin. Mutasi ini dapat berupa substitusi nukleotida, insersi/delesi frameshift, atau delesi kasar dalam gen  $\beta$ -globin, yang menyebabkan ketidakseimbangan rasio rantai  $\alpha/\beta$ -globin. Akibatnya, eritropoiesis yang tidak efektif, anemia kronis, dan kelebihan zat besi dapat terjadi. Tingkat keparahannya bervariasi berdasarkan produksi globin residual, dengan lebih dari 200 mutasi yang dilaporkan memengaruhi ekspresi gen  $\beta$ -globin (Sadiq et al., 2024).

Berdasarkan pada tingkat keparahan mutasinya  $\beta$ -thalassemia dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

a) Thalasemia- $\beta$  minor

Dikenal juga sebagai pembawa sifat thalasemia karena salah satu gen  $\beta$ -globin tidak berfungsi dengan baik, namun hal ini umumnya tidak menyebabkan masalah yang berarti pada fungsi protein hemoglobin (Hay & Weatherall, 2017). Ketika terdapat kelebihan rantai  $\alpha$ , mekanisme yang mematikan ekspresi rantai  $\gamma$  tidak bekerja secara efektif, sehingga kadar Hb F tetap agak tinggi pada pasien ini. Rantai  $\alpha$  berkonsolidasi dengan rantai  $\beta$  yang tersedia sehingga menyebabkan penurunan kadar hemoglobin. Sisa rantai  $\alpha$  yang berlebih memungkinkan produksi rantai  $\delta$  yang berlebihan (Jha & Jha, 2014). Orang yang terkena penyakit ini memiliki peluang 1:1 untuk mewariskan sifat thalassemia minor kepada anaknya.

b) Thalasemia- $\beta$  intermedia

Kondisi di mana tidak adanya  $\beta$  polipeptida dalam hemoglobin cukup untuk menyebabkan anemia yang lebih parah dan masalah medis yang serius, termasuk sesak napas, kerusakan tulang, penyakit kuning ringan, dan limpa yang membesar. Kondisi ini ditandai dengan adanya dua gen abnormal pada individu yang terkena tetapi masih memproduksi sejumlah  $\beta$ -globin. Bergantung pada tingkat dan kompetensi fungsional  $\beta$ -globin, terdapat rentang yang luas dalam tingkat keparahan klinis penyakit ini (Hay & Weatherall, 2017).

c) Thalasemia- $\beta$  mayor

Anemia ini juga dikenal sebagai "anemia Cooley" dan merupakan bentuk  $\beta$ -thalassemia yang paling parah dengan tidak adanya sintesis  $\beta$ -globin sehingga mencegah produksi Hb A dalam jumlah yang signifikan. Ketidakteraturan parah sintesis rantai globin ( $\alpha \gg \beta$ ) menyebabkan anemia hipokromik mikrositer yang ekstrem. Di dalam sel darah merah, rantai  $\alpha$ -globin yang tidak berpasangan mengendap, hal ini merusak membran plasma sel darah merah dan

menyebabkan hemolisis intravaskular. Selain itu, kematian dini, apoptosis, lisis maupun nekrosis prekursor eritroid mengurangi jumlah sel darah merah lebih jauh (Shafique et al., 2023).

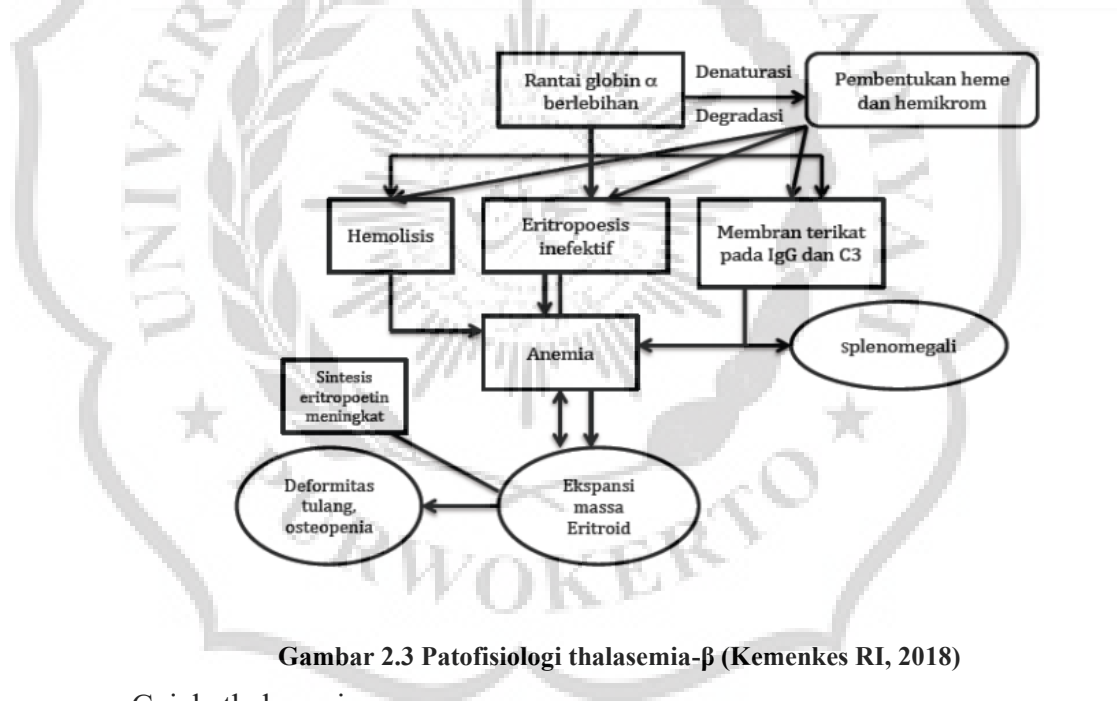
Transfusi darah secara teratur dan perawatan terapeutik berkelanjutan yang ekstensif diperlukan sepanjang hidup pada jenis anemia ini. Setelah beberapa waktu, transfusi berturut-turut ini menyebabkan kelebihan zat besi dalam tubuh. Tanpa pengobatan, zat besi yang berlebihan ini akan disimpan di hati, jantung, limpa, dan organ lain dan dapat menyebabkan kematian mendadak karena kegagalan sistemik yang parah.

d. Patofisiologi

Kelainan dalam produksi hemoglobin, protein pembawa oksigen yang ditemukan dalam sel darah merah, merupakan hasil dari mutasi pada gen yang bertanggung jawab untuk memproduksi rantai globin  $\alpha$  atau  $\beta$  dari hemoglobin. Patofisiologi thalasemia melibatkan gangguan dalam keseimbangan sintesis rantai globin, yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam rantai globin  $\alpha$  dan  $\beta$  dan kelainan lainnya dalam pembentukan dan fungsi sel darah merah. Thalasemia merupakan sekelompok kelainan darah genetik yang ditandai dengan berkurangnya sintesis rantai hemoglobin normal, yang menyebabkan anemia mikrositer hipokromik. Patogenesisnya melibatkan akumulasi rantai globin yang tidak cocok, seperti  $\alpha$ -globin pada  $\beta$ -thalassemia, yang menyebabkan hemolisis dan eritropoiesis yang tidak efektif, mungkin karena apoptosis yang dipercepat dari deposisi  $\alpha$ -globin pada prekursor eritroid (Sadiq et al., 2024).

Ketidakeimbangan sintesis rantai  $\alpha$ -non- $\alpha$ -globin merupakan dasar dari terjadinya kondisi thalasemia- $\beta$ . Tetramer  $\alpha$ -globin yang terakumulasi dan mengendap dalam prekursor eritroid akan membentuk badan inklusi yang terikat pada rangka membran. Hal tersebut menyebabkan kerusakan membran oksidatif dan kerusakan premature yang luas oleh apoptosis precursor dari sel darah merah dalam sumsum tulang (eritropoiesis tidak efektif). Hipertrofi pada sumsum eritroid di lokasi

meduler dan ekstrasmeduler dapat menyebabkan pembentukan massa jaringan eritropoietik ekstrasmeduler. Komposisi membrane lipid dari sel darah merah yang abnormal dapat menyebabkan komplikasi trombotik, terutama pada pasien yang menjalani splenektomi. Ketidakseimbangan dalam sintesis rantai globin pada kondisi thalassemia- $\beta$  ini dapat menyebabkan masalah pematangan eritroid, kerusakan sel darah merah, dan populasi sel yang heterogen dalam darah, dengan kelebihan zat besi menjadi penyebab utama kerusakan jaringan dan kematian. Thalassemia ditandai dengan berkurangnya sintesis rantai globin, yang mengakibatkan kerusakan sel prematur, eritropoiesis yang tidak efektif, hemolisis, dan berbagai tingkat anemia. Pada pasien yang tidak ditransfusi, eritropoiesis, anemia, dan hipoksia akan menurunkan hepsidin yang merupakan pengatur utama homeostasis zat besi (Origa, 2017).



Gambar 2.3 Patofisiologi thalassemia- $\beta$  (Kemenkes RI, 2018)

e. Gejala thalassemia

1) Thalassemia minor

Thalassemia minor, atau sifat thalassemia, ditandai dengan jumlah sel darah merah yang berkurang dan kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan dengan normal, yang mengakibatkan anemia ringan. Gejalanya biasanya meliputi kelelahan, kelemahan, dan pucat, sementara individu juga dapat menunjukkan kelainan fisik yang

memengaruhi mata, kulit, telinga, kemampuan mental, dan tulang/sendi. Mereka yang menderita thalasemia minor sering kali memiliki kadar hemoglobin yang berkurang, rata-rata 9,45 g/dL pada kelompok usia yang lebih muda dan 11,58 g/dL pada kelompok usia yang lebih tua. Selain itu, mereka mungkin rentan terhadap berbagai infeksi seperti yang memengaruhi mata, sistem gastrointestinal, paru-paru, kulit, saluran kemih, dan telinga. Meningkatkan kesadaran tentang risiko yang terkait dengan pernikahan sedarah sangat penting untuk mencegah penularan thalasemia dalam keluarga (Faizan et al., 2023).

## 2) Thalasemia intermedia

Thalasemia intermedia menunjukkan berbagai macam gejala klinis, termasuk anemia persisten, pembesaran limpa, adanya massa di luar sumsum tulang, akumulasi zat besi berlebih, penyakit kuning, dan ketidakaturan pertumbuhan. Pasien mungkin datang dengan karakteristik seperti perawakan pendek, anemia mikrositer hipokromik, peningkatan kadar bilirubin tak terkonjugasi, dan pembesaran limpa. Selain itu, individu dengan thalasemia intermedia mungkin menderita ketidaknyamanan sendi, pucat yang parah, penonjolan dahi dan tulang pipi, dan pembentukan endapan tofas. Mereka mungkin juga menghadapi komplikasi seperti borok kaki, kecenderungan gangguan pembekuan darah, dan anomali rangka (Asadov et al., 2018). Diagnosis yang akurat sangat bergantung pada analisis genetik karena keragaman klinis kondisi yang signifikan yang berasal dari variasi genetik. Mutasi seperti HBB +1G>A telah dikaitkan dengan ciri klinis thalasemia intermedia, menggarisbawahi perlunya pemahaman dasar molekuler dan hubungan antara genotipe dan fenotipe di berbagai latar belakang etnis (Singh et al., 2023).

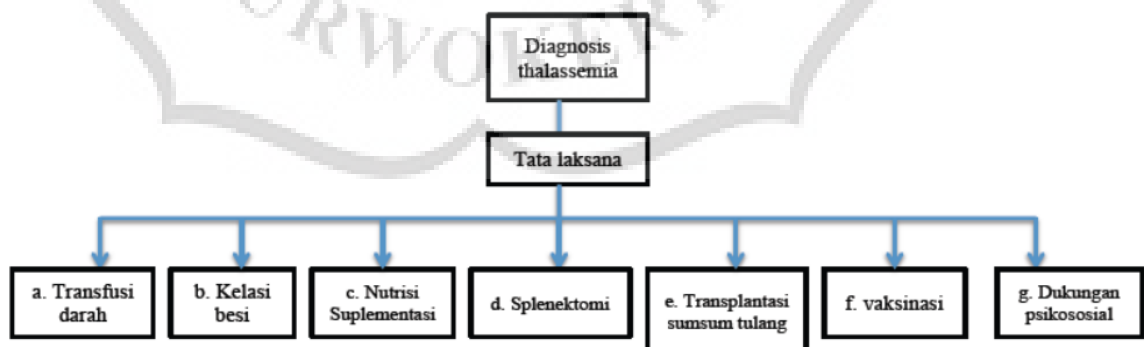
## 3) Thalasemia mayor

Thalasemia mayor, kondisi genetik yang ditandai dengan produksi hemoglobin abnormal, menunjukkan spektrum gejala dan indikasi. Biasanya, anak-anak dan bayi yang terkena menunjukkan anemia berat, pertumbuhan terhambat, dan pembengkakan perut.

Kelainan muskuloskeletal juga umum terjadi, termasuk penipisan tulang panjang dengan tampilan seperti “sinar matahari”, perubahan tengkorak yang mengakibatkan tampilan seperti “rambut tumbuh di ujung”, dan sinus maksilaris yang membesar yang sering menyebabkan gigitan atas maksilaris. Selain itu, individu dengan thalasemia mayor mungkin menghadapi rintangan psikososial karena sifat penyakit seumur hidup, yang memengaruhi kesehatan mental dan interaksi sosial mereka (Tarim & Öz, 2022). Diagnosis memerlukan evaluasi hematologi, elektroforesis hemoglobin, dan analisis DNA, sementara pengobatan sering kali melibatkan transfusi darah, terapi kelasi besi, dan, dalam kasus yang parah, transplantasi sumsum tulang. Pemahaman yang komprehensif tentang beragam gejala dan indikator yang terkait dengan thalasemia mayor sangat penting untuk diagnosis yang cepat dan manajemen yang efisien dari kelainan bawaan ini (Ansari & Hussain, 2018).

f. Tata laksana thalasemia

Tata laksana pengobatan penyakit thalasemia hingga saat ini masih belum dapat mencapai pada tingkat penyembuhan. Tindakan transplantasi sumsum tulang hanya dapat membuat penderita thalasemia mayor menjadi tidak lagi memerlukan transfusi darah. Namun pada kondisi tersebut penderita thalasemia masih dapat menurunkan gen thalasemia pada keturunannya. Tata laksana thalasemia yang bersifat simptomatik di seluruh dunia yaitu transfusi darah seumur hidup (Kemenkes RI, 2018).



Gambar 2.4 Algoritma Tata laksana Thalasemia (Kemenkes RI, 2018)

Tata laksana penanganan thalasemia di Indonesia meliputi:

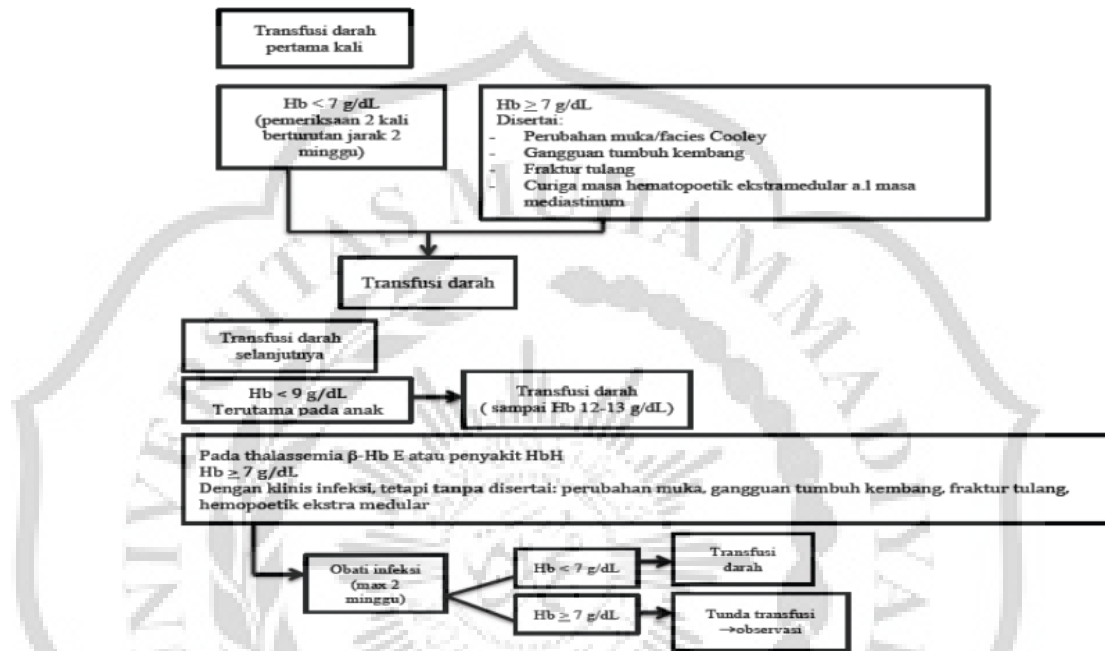
1) Transfusi darah

Terapi transfusi darah pada pasien thalasemia bertujuan untuk menekan hematopoiesis ekstramedular serta mengoptimalkan tumbuh kembang pada pasien anak penderita thalasemia. Untuk memulai transfusi darah bergantung pada kondisi individual setiap pasien. Indikasi diperlukannya transfusi darah apabila hasil pemeriksaan laboratorium telah ditegakkan diagnosis pasien thalasemia mayor atau apabila pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil nilai kadar hemoglobin (Hb) < 7 g/dL dalam dua kali pemeriksaan dengan selang waktu > 2 minggu, tanpa adanya tanda infeksi atau didapatkan hasil nilai kadar Hb > 7 g/dL dengan tanda-tanda gagal tumbuh kembang pada anak, dan/atau deformitas tulang akibat thalasemia (Kemenkes RI, 2018).

Sebelum dilakukannya terapi transfusi darah diharapkan semua pasien thalasemia sudah melakukan pemeriksaan golongan darah. Volume dan kecepatan darah yang akan ditransfusikan bergantung pada hasil pemeriksaan kadar Hb sebelum transfusi (pratransfusi). Volume darah yang perlu ditransfusikan untuk pasien dengan nilai Hb > 6 g/dL yaitu 10-15 mL/kg BB, sedangkan untuk nilai Hb < 5 g/dL diperlukan volume darah sebanyak 2-5 mL/kg BB. Interval pelaksanaan transfusi darah selama 12 jam dengan jarak antara transfusi berikutnya sekitar 2-4 minggu. Pasien thalasemia yang mendapatkan terapi transfusi darah rutin perlu dilakukan pemeriksaan berkala yang bertujuan untuk menghindari adanya penyakit yang ditularkan melalui transfusi darah diantaranya perlu dilakukan pemeriksaan: HbsAg, anti-HCV, dan anti-HIV penyaring (Kemenkes RI, 2018).

Transfusi darah rutin telah secara drastis menghilangkan keterlibatan thalasemia dan transplantasi sumsum tulang, sehingga meningkatkan kualitas hidup yang memungkinkan perkembangan normal sepanjang masa kanak-kanak serta memperpanjang rentang hidup. Namun, transfusi mengakibatkan komplikasi akibat kelebihan zat

besi. Transfusi darah secara rutin dapat menimbulkan komplikasi yang berhubungan dengan kelebihan zat besi yang bila tidak ditangani dapat menyebabkan komplikasi hormonal seperti reterdasi pertumbuhan, ketidakmatangan seksual, diabetes melitus, dan insufisiensi kelenjar paratiroid, tiroid, hipofisis, adrenal, miokardiopati dilatasi, fibrosis hati, dan sirosis (Shafique et al., 2023).



Gambar 2.5 Algoritma Tata laksana Transfusi Darah (Kemenkes RI, 2018)

## 2) Kelasi besi

Terapi kelasi zat besi bertujuan untuk menjaga kadar zat besi pada tingkat yang aman. Dengan tidak adanya mekanisme ekskresi pasif zat besi, pembuangan kelebihan zat besi pada pasien thalasemia yang bergantung pada transfusi memerlukan pemberian terapi kelasi zat besi. Agen kelasi zat besi membentuk kompleks dengan zat besi yang bersirkulasi, sehingga menyebabkan pembersihannya. Terapi kelasi dianggap sebagai faktor utama yang bertanggung jawab atas peningkatan kelangsungan hidup pasien thalasemia. Pasien pediatrik penderita thalasemia memiliki kebutuhan transfusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa, terutama pada usia pra-remaja dan remaja, sehingga mencapai perkembangan dan pertumbuhan normal, meskipun dengan beban zat besi yang lebih besar. Hemosiderosis dapat

dicegah dengan terapi kelasi yang tepat sejak masa kanak-kanak, penyesuaian dosis tepat waktu sesuai dengan perubahan berat badan, serta pemantauan ketat terhadap kelebihan zat besi organ. Dengan demikian, kelangsungan hidup bebas komplikasi dan harapan hidup yang mendekati normal dapat dicapai (Adramerina & Economou, 2024).

Terapi kelasi dimulai setelah 10–20 transfusi pertama pada anak-anak, biasanya sekitar tahun kedua kehidupan atau telah mendapat sekitar 3-5 liter transfusi darah, ketika kadar feritin melebihi 1000 ng/mL. Tiga agen kelasi besi yang saat ini tersedia diantaranya deferoxamine, yang diberikan secara parenteral, dan deferiprone dan deferasirox, yang merupakan alternatif obat oral. Pilihan kelasi yang tepat bersifat individual, tergantung pada kelebihan zat besi pada organ target, usia pasien dan masalah kepatuhan, yang pada akhirnya bertujuan pada beban zat besi yang stabil dengan toksisitas obat yang terbatas. Jenis kelasi besi yang tersedia diantaranya:

a) Deferoxamin

Deferoxamine (DFO) adalah agen kelasi berlisensi pertama, digunakan sebagai infus subkutan atau intravena lambat sejak 1968. Prognosis pasien thalassemia telah membaik secara dramatis setelah pemberiannya, dan selama beberapa dekade, DFO adalah satu-satunya terapi kelasi yang tersedia. DFO adalah molekul heksadentat yang diproduksi oleh *Streptomyces pilosus*, yang menyajikan mekanisme kerja ganda. Ini mengikat zat besi plasma bebas dan zat besi berlebih dalam sel, pada rasio 1:1, dengan 100 mg DFO mengikat 9 mg zat besi. Zat besi yang dilepaskan oleh eritrosit pikun mengikat dengan kuat ke DFO dan diekskresikan tanpa perubahan melalui ginjal, sementara DFO yang tidak terikat masuk ke dalam sel parenkim hati, berinteraksi dengan zat besi interseluler dan diekskresikan melalui sistem bilier. DFO juga menghilangkan zat besi langsung dari miokardium (Adramerina & Economou, 2024).

Karena bioavailabilitas obat oral yang rendah dan waktu paruh yang pendek, DFO tidak dapat diberikan secara oral dan biasanya diberikan secara subkutan selama 8–12 jam, 5–7 hari seminggu. DFO disetujui untuk anak-anak thalassemia yang bergantung pada transfusi >2 tahun dan tetap menjadi pengobatan lini pertama hingga usia 6 tahun. Dosis awal direkomendasikan pada 20–30 mg/kg/hari, mencapai dosis terapeutik maksimum yang diizinkan sebesar 40 mg/kg/hari saat pertumbuhan telah selesai.

Banyak pengalaman telah terkumpul selama bertahun-tahun, dengan DFO terbukti efektif dalam membuang kelebihan zat besi, terutama dari hati, dan pada tingkat yang lebih rendah dari jantung. Kejadian buruk terkait obat yang umum termasuk reaksi injeksi lokal, gangguan gastrointestinal, peningkatan kreatinin serum, cedera ginjal akut dan gangguan tubulus ginjal. Reaksi alergi sistemik yang jarang terjadi, seperti urtikaria, pruritus dan edema, bahkan jika dengan prosedur desensitisasi yang berhasil, telah dilaporkan, serta gagal ginjal akut yang disebabkan oleh dosis DFO yang tinggi. Lebih jauh lagi, DFO telah dikaitkan dengan oftalmo- dan ototoksisitas yang bergantung pada dosis. Selain itu, inisiasi dini (sebelum usia 3 tahun) dan terapi kelasi intensif (dosis di atas 50 mg/kg/hari) telah dikaitkan dengan kerusakan tulang yang parah dan kegagalan pertumbuhan, membatasi potensi kelasi pada anak usia dini. Pada tahun 1988, Piga et al. melaporkan gangguan pertumbuhan pada lebih dari setengah pasien prapubertas yang menjalani terapi kelasi DFO subkutan intensif, yang sangat reversibel setelah pengurangan dosis. Studi kasus pada populasi pediatrik menunjukkan kemungkinan profil yang aman tanpa efek samping serius atau kebutuhan penghentian obat ketika penyesuaian dosis yang tepat dan pemantauan ketat diterapkan. Umumnya, efek samping dianggap lebih umum terjadi pada adanya beban zat besi yang rendah. Anak-anak thalassemia harus dipantau secara teratur untuk disfungsi ginjal dan hati, gangguan mata dan audiologis, serta

gangguan pertumbuhan dan kesehatan tulang (Adramerina & Economou, 2024).

Karena sebagian besar efek samping DFO dapat ditangani dengan pemantauan ketat, keterbatasan utama DFO untuk pasien anak-anak tetap pada pemberian parenteral melalui infus subkutan yang berkepanjangan, umumnya pada malam hari, yang menyebabkan kepatuhan kurang optimal.

b) Deferiprone

Deferiprone (DPF), agen kelasi oral yang sudah dikenal sejak 1984, tidak disetujui hingga 2011 karena efek samping terkait obat dan kekhawatiran awal mengenai kemanjurannya. DFP adalah molekul lipofilik bidentat yang mengikat zat besi dan membentuk kompleks stabil 3:1 (DFP: zat besi). Ia diserap dengan cepat, mencapai kadar plasma puncak 45–60 menit setelah konsumsi. DFP mampu memasuki sel jaringan yang kelebihan zat besi, termasuk miosit. Setelah memobilisasi zat besi interseluler, DFP memfasilitasi transfernya ke apotransferin ekstraseluler. Kompleks obat-zat besi akhirnya diekskresikan dalam urin. Namun, hanya 4% dari dosis tunggal DFP yang diekskresikan sebagai kompleks pada pasien dengan kelebihan zat besi.

Uji klinis menunjukkan bahwa DFP menghasilkan pengurangan signifikan dalam penyimpanan zat besi, sementara keunggulan DFP harian dibandingkan dengan DFO subkutan telah dilaporkan terkait dengan pembuangan zat besi jantung dan peningkatan fungsi jantung. DFP tersedia dalam bentuk tablet dan formulasi cair, cocok juga untuk anak-anak, dan dapat diberikan dalam dosis 75–100 mg/kg/hari setiap 8 jam. DFP telah dilisensikan sebagai terapi lini kedua pada pasien >6 tahun di Eropa dan AS jika agen kelasi lainnya dikontraindikasikan atau tidak memadai. Di negara-negara tertentu, seperti Turki, DFP telah digunakan sebagai terapi lini pertama (Hoffbrand, A. V., Taher, A., & Cappellini, 2012).

Namun, efek samping relatif umum terjadi, yang menyebabkan penghentian pengobatan pada 5–10% pasien. Efek samping yang paling umum meliputi transaminasemia, gangguan gastrointestinal, artralgia, dan neutropenia. Agranulositosis adalah efek samping yang parah dan tidak umum, terjadi pada 0,7% pasien anak—lebih sering pada wanita—dan pasien selama bulan-bulan pertama pengobatan, dan membaik setelah penghentian DFP. Agranulositosis dianggap sebagai reaksi yang idiosinkratik, tidak dapat diprediksi, dan tidak bergantung dosis. Dalam uji klinis, mortalitas karena agranulositosis adalah nol, berbeda dengan program pengawasan pasca pemasaran yang melaporkan tingkat fatalitas agranulositosis sebesar 11% (Adramerina & Economou, 2024).

Di sisi lain, neutropenia lebih sering terlihat pada pasien pediatrik (5,3–7,1%), tetapi tidak selalu berkembang menjadi agranulositosis bahkan jika terapi DFP dilanjutkan. Mekanisme neutropenia yang diinduksi DFP masih belum jelas. Efek toksik in vitro dari DFP pada mielopoiesis telah dilaporkan, sementara penelitian pada hewan menunjukkan leukopenia setelah pemberian DFP pada tikus dengan dan tanpa kelebihan zat besi, sehingga toksisitas tidak dapat dikaitkan dengan penipisan zat besi. Mekanisme alternatif yang dipelajari mencakup interaksi DFP dengan tembaga, yang dapat menyebabkan defisiensi tembaga, yang umumnya dikaitkan dengan neutropenia, dan hipotesis yang dimediasi imun tanpa bukti konklusif (Adramerina & Economou, 2024).

Pemantauan ketat dengan hitung darah lengkap direkomendasikan untuk semua pasien serta penghentian terapi jika terdeteksi neutropenia. Sebuah studi klinis, yang mengevaluasi keamanan dan kemanjuran formulasi cair DFP pada 100 anak, memeriksa jumlah neutrofil absolut (ANC) pasien setiap minggu dan mengintensifkan pemantauan setiap hari jika terjadi neutropenia

ringan, tanpa penghentian obat, hingga neutropenia teratasi. DFP hanya dihentikan jika dua nilai ANC berturut-turut di bawah  $1,0 \times 10^9 / L$  atau segera jika ANC di bawah  $0,5 \times 10^9 / L$ . Studi tersebut melaporkan bahwa, dalam kebanyakan kasus, neutropenia teratasi tanpa intervensi. Pada satu pasien saja, agranulositosis dilaporkan setelah tiga episode neutropenia. Apakah penghentian DFP segera merupakan strategi yang paling tepat dalam keadaan neutropenia yang tidak parah masih harus ditentukan. Oleh karena itu, keterbatasan utama pemberian DFP pada anak-anak tetap berupa risiko agranulositosis dengan kebutuhan pemantauan laboratorium yang ketat. Selain itu, indikasi yang dibatasi usia telah membatasi penggunaannya pada pasien muda di beberapa negara yang dapat memanfaatkan biayanya yang relatif rendah (Adramerina & Economou, 2024).

c) Deferasirox

Deferasirox (DFX) adalah kelator besi oral terbaru yang memungkinkan pemberian dosis sekali sehari karena waktu paruhnya yang panjang (16–18 jam). DFX adalah molekul tridentat yang berikatan dengan afinitas dan spesifisitas terhadap besi dalam rasio 2:1 (DFX: besi). Selain besi, DFX menunjukkan afinitas terhadap tembaga dan seng, meskipun pada tingkat yang jauh lebih rendah, meminimalkan risiko penipisan elemen jejak ini. Molekul DFX aktif sangat lipofilik dan bersirkulasi in vivo terikat pada protein. Obat ini cepat diserap dari saluran gastrointestinal, mencapai konsentrasi plasma maksimum 1,5–4 jam pasca dosis. Obat ini dimetabolisme di hati dan, pada tingkat yang lebih rendah, diekskresikan dalam urin. Menurut profil farmakokinetik DFX, aktivitas kelasi selama periode 24 jam diberikan setelah pemberian oral sekali sehari, sementara keberadaan DFX yang bertahan lama dalam plasma memberikan perlindungan yang efisien terhadap efek zat besi yang tidak terikat transferin yang beredar. Dosis DFX pada 10, 20 dan 40 mg/kg/hari menyebabkan ekskresi zat besi rata-rata

sebesar 0,119, 0,329 dan 0,445 mg Fe/kg berat badan per hari, masing-masing. Jumlah ini dianggap berada dalam target yang relevan secara klinis (0,1–0,5 mg/kg/hari) (Adramerina & Economou, 2024).

DFX muncul sebagai hasil dari upaya untuk mengembangkan agen kelasi yang diberikan secara oral, bekerja lebih lama dengan regimen dosis yang nyaman, tanpa efek samping yang fatal berupa agranulositosis yang berhubungan dengan kelasi besi oral lainnya DFP. Di Amerika Serikat, DFX disetujui pada tahun 2005 untuk anak-anak >2 tahun dengan sindrom thalasemia yang bergantung pada transfusi dan, sejak saat itu, telah menjadi kelasi besi yang paling sering diresepkan. Setahun kemudian, DFX disetujui di Eropa untuk anak-anak >6 tahun atau >2 tahun jika DFO dikontraindikasikan atau dianggap tidak memadai. Sampai saat ini, banyak uji klinis telah membandingkan DFX dengan kelasi lain yang tersedia. Terapi dengan DFX menunjukkan kemanjuran jangka panjang, mengurangi kadar feritin dan beban zat besi dengan cara yang bergantung pada dosis, pada pasien dewasa dan anak-anak. DFX berhasil membuang kelebihan zat besi dari hati dan jantung, sekaligus menunjukkan profil yang aman dalam dosis tinggi dan kadar feritin rendah. DFX menunjukkan efikasi yang serupa dengan DFO, tetapi lebih unggul dalam hal kepatuhan dibandingkan dengan DFO yang diberikan secara parenteral dan DFP oral tiga kali sehari. Studi terbesar yang membandingkan DFX dengan DFO melibatkan hampir 300 pasien di setiap kelompok dan gagal membuktikan inferioritas DFX, mungkin karena dosis DFX yang kurang (M. D. Cappellini, 2006).

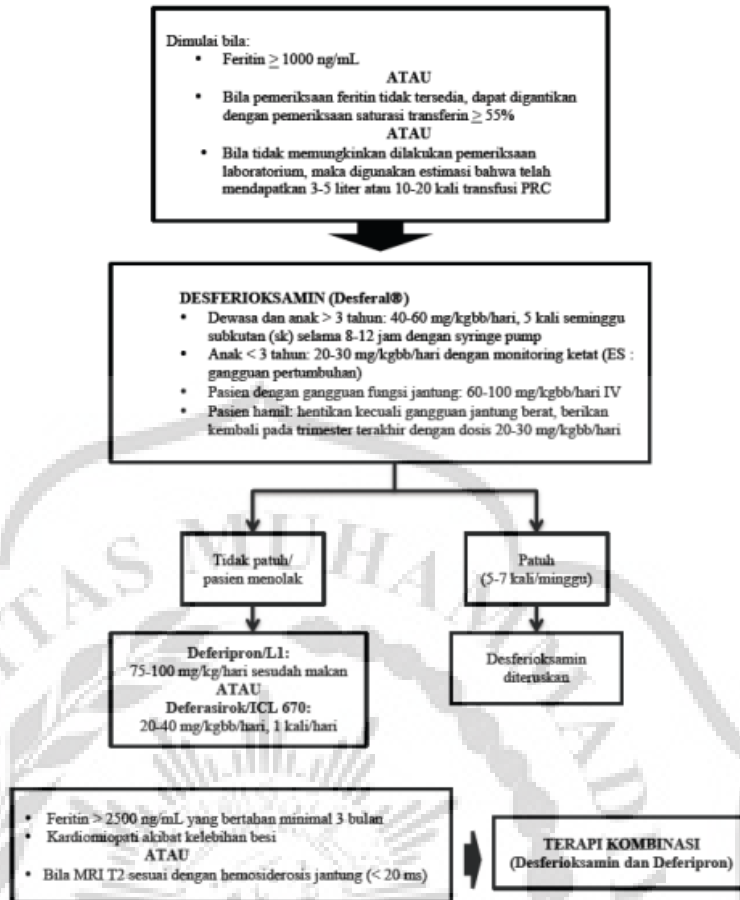
Kejadian buruk yang umum termasuk gangguan gastrointestinal, dengan hingga 30% pasien mengalami nyeri perut, diare, mual atau muntah; selain itu, ruam kulit, transaminasemia dan peningkatan kreatinin serum pada sekitar sepertiga pasien. Nefrotoksisitas dapat terjadi lebih awal setelah dimulainya terapi

DFX dan biasanya tidak progresif atau bahkan reversibel. Sindrom Fanconi terkait DFX telah dideskripsikan pada 0,1–1% pasien, lebih sering pada anak-anak dan remaja di bawah usia 16 tahun atau pada pasien lanjut usia (di atas 65 tahun). Penghentian DFX tampaknya menyebabkan resolusi sindrom, sementara pemberian kembali dapat menyebabkan kekambuhan sindrom, meskipun dalam bentuk yang lebih ringan. Gagal hati dan ginjal, serta perdarahan gastrointestinal, yang dalam beberapa kasus berakibat fatal, juga telah dilaporkan. Namun, sebagian besar kejadian buruk yang serius telah dilaporkan pada pasien lanjut usia dengan sindrom mielodisplastik berisiko tinggi, penyakit hati atau ginjal yang mendasarinya, atau trombositopenia. Dengan demikian, DFX dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati atau ginjal, atau jumlah trombosit <50.000/ $\mu$ L. Sedangkan untuk anak-anak, ada dua laporan kasus terkait perdarahan gastrointestinal pada pasien thalassemia anak yang menerima DFX; namun, salah satunya melibatkan penerimaan dosis yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan. Tidak seperti khelator lain, DFX menunjukkan profil yang aman pada pasien pediatrik berkenaan dengan pertumbuhan dan pubertas, dan tidak rumit oleh agranulositosis. Monoterapi dengan DFX dianggap memiliki tingkat penghentian terendah (0,2%) karena efek samping (Botzenhardt et al., 2017).

DFX pertama kali dirilis dalam formulasi tablet dispersible (TD), yang dirancang untuk dikonsumsi saat perut kosong dalam bentuk suspensi setelah dicampur dengan air atau jus. Namun, persiapannya merupakan proses yang panjang, dan suspensi oral akhir tidak enak dan sering dikaitkan dengan berkurangnya tolerabilitas gastrointestinal. Selain itu, rasa yang tidak enak dan volume suspensi yang besar sering menyebabkan jumlah penuh tidak dikonsumsi, terutama oleh pasien muda. Formulasi tablet salut selaput atau *Film-coated Tablet* (FCT). DFX baru dikembangkan untuk mengatasi masalah ini dan, karena penggunaan bahan aktif

yang sama, pemasarannya dengan cepat disetujui berdasarkan uji klinis yang dijalankan untuk formulasi DFX asli. FCT tidak memiliki eksipien (laktosa dan natrium sulfat) yang bertanggung jawab atas efek gastrointestinal, dan dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan ringan, menawarkan cara pemberian yang lebih nyaman. Formulasi baru menunjukkan bioavailabilitas yang lebih tinggi daripada yang asli; jadi, dosis DFX harus dikurangi hingga 30% saat beralih dari TD ke FCT. Oleh karena itu, dosis DFX yang direkomendasikan untuk TD adalah 20–40 mg/kg/hari dan untuk FCT adalah 14–28 mg/kg/hari (Maggio et al., 2020).

Data yang tersedia mengenai keamanan dan efikasi dari formulasi DFX terbaru pada anak-anak, khususnya di bawah usia 10 tahun, masih sedikit. Sebuah uji klinis yang membandingkan dua formulasi DFX yang diberikan selama periode 6 bulan pada 150 pasien, baik dewasa maupun anak-anak berusia lebih dari 10 tahun, telah melaporkan profil keamanan dan sifat farmakokinetik dari formulasi baru tersebut, serta hasil yang berhubungan dengan pasien. Uji klinis yang lebih lama, yaitu selama 2 tahun, memberikan data tambahan mengenai efikasi dan keamanan DFX FCT jangka panjang pada anak-anak dan orang dewasa. Akan tetapi, hanya tiga pasien anak yang terdaftar. Sebuah studi khusus anak, yang mendaftarkan pasien berusia 2–18 tahun, menunjukkan bahwa DFX FCT aman bila diberikan pada anak-anak yang lebih besar, tetapi menyebabkan peningkatan nilai enzim hati pada anak-anak berusia kurang dari 6 tahun, yang gagal merespons penyesuaian dosis. Formulasi baru DFX diharapkan dapat mengatasi masalah palatabilitas dan gangguan gastrointestinal dari formulasi asli. Namun, pasien anak-anak harus tetap dipantau secara teratur, terutama terkait fungsi hati dan ginjal. Terakhir, namun tidak kalah pentingnya, biaya perawatan DFX lebih tinggi daripada terapi kelas lainnya, sehingga pemberiannya dapat dibatasi di negara-negara tertentu (Maggio et al., 2020).



Gambar 2.6 Algoritma Tata laksana Terapi Kelasi Besi (Kemenkes RI, 2018)

### 3) Nutrisi dan suplementasi

Pasien thalasemia pada umumnya akan mengalami defisiensi nutrisi yang diakibatkan dari proses hemolitik yang dialaminya. Selain itu kebutuhan nutrisi pasien thalasemia juga akan meningkat dengan kemungkinan terjadi peningkatan pula terhadap kejadian morbiditas yang menyertainya seperti kelebihan zat besi dalam darah, diabetes, dan peningkatan kebutuhan penggunaan kelasi besi (Kemenkes RI, 2018).

Asupan nutrisi dan suplementasi pada pasien thalasemia perlu diperhatikan. Nutrien yang perlu lebih diperhatikan pada pasien thalasemia utamanya ada pada asupan terkait zat besi. Makanan dengan kandungan zat besi yang tinggi atau makanan yang dapat membantu penyerapan zat besi menjadi lebih baik perlu dihindari, seperti jeroan, daging merah dan alcohol. Sebaliknya, makanan dengan zat besi yang rendah atau makanan yang dapat menghambat penyerapan zat besi dan mengandung banyak kalsium perlu lebih sering dikonsumsi, seperti

gandum dan sereal. Namun, pendapat lain menyatakan pasien yang menjalani terapi kelasi besi tidak perlu membatasi asupan nutrisi dari makanan tertentu. Hal ini dikarenakan pasien thalasemia dengan pengurangan asupan nutrisi dikhawatirkan dapat mengurangi kualitas hidupnya (Kemenkes RI, 2018).

Pasien thalasemia umumnya perlu menjalani analisis diet yang bertujuan untuk mengevaluasi asupan kalsium, folat, vitamin D, berbagai jenis mineral seperti tembaga, zink dan selenium serta antioksidan seperti vitamin E dan vitamin C. Pemeriksaan laboratorium secara berkala perlu dilakukan mencakup pemeriksaan kadar glukosa darah puasa, kadar albumin, 25-hidroksi vitamin D, kadar zink dalam plasma, kadar tembaga, selenium,  $\alpha$ -tokoferol dan  $\gamma$ -tokoferol, kadar askorbat dan folat. Namun, tidak semua pemeriksaan ini bisa didapatkan di semua fasilitas kesehatan (Kemenkes RI, 2018).

Suplementasi yang direkomendasikan untuk pasien thalasemia diantaranya vitamin D 50.000 IU dengan dosis sekali dalam seminggu untuk pasien dengan kondisi kadar 25-hidroksi vitamin D  $< 20$  ng/dL, suplementasi ini perlu diberikan hingga kadar 25-hidroksi vitamin D dalam tubuh mencapai nilai normal. Selain itu suplementasi kalsium juga perlu diberikan pada pasien thalasemia dengan asupan kalsium yang rendah. Pemberian asam folat juga direkomendasikan, karena pada pasien thalasemia umum terjadi kondisi defisiensi zat besi. Pemberian asam folat dapat diberikan dengan dosis 1,5 mg/kg/hari atau dengan dosis 2x1 mg/hari. Pemberian asam folat pada pasien thalasemia dapat diberikan sejak awal meskipun pasien tersebut belum mendapatkan terapi transfusi darah. Namun, pada penelitian lain menjelaskan bahwa asam folat hanya diberikan pada pasien thalasemia dengan kadar Hb pra-transfusi  $< 9$  g/dL, karena sebelum kondisi tersebut belum terjadi eritropoiesis hiperaktif sehingga belum memerlukan tambahan asam folat untuk membantu pembentukan eritrosit (Kemenkes RI, 2018).

Defisiensi anti-oksidan dan stres oksidatif menjadi kondisi yang umum terjadi pada pasien thalasemia meskipun tanpa kondisi kelebihan

kadar zat besi. Rendahnya enzim superoksida dismutase (SOD) yang memiliki peran dalam mengatasi stres oksidatif dan kondisi radikal oksigen bebas yang tinggi sehingga dapat mengurangi kadar vitamin E dalam tubuh pada pasien thalasemia. Peran vitamin E dalam tubuh untuk mengurangi aktifitas platelet dan mengurangi stres oksidatif juga untuk melindungi membrane eritrosit sehingga tidak mudah terjadi lisis yang akan dapat meningkatkan kadar Hb. Pemberian suplementasi vitamin E pada pasien thalasemia dengan dosis 10 mg/kg atau 2x200 IU/hari selama 4 minggu dapat membantu meningkatkan kadar Hb dan kadar askorbat plasma dalam tubuh. Selain itu, pemberian suplementasi vitamin E juga dapat menjaga enzim antioksidan pada eritrosit sehingga kadar eritrosit dalam tubuh dapat mendekati nilai normal. Peran vitamin C dalam tubuh untuk memindahkan zat besi dari penyimpanan pada intraseluler. Selain itu, vitamin C juga berperan secara efektif dalam meningkatkan kerja DFO. Pemberian suplementasi vitamin C dengan dosis tidak lebih dari 2-3 mg/kg/hari yang diberikan bersamaan dengan pemberian deferoksamin (DFO) berfungsi untuk meningkatkan ekskresi zat besi dalam tubuh pada pasien thalasemia (Kemenkes RI, 2018).

#### 4) Splenektomi

Splenektomi telah dilakukan secara konvensional sebagai suplemen atau alternatif terapi transfusi. Tindakan ini jarang diindikasikan pada pasien thalasemia mayor dan tetap direkomendasikan jika terjadi hipersplenisme (trombositopenia, neutropenia, splenomegali) atau untuk mengurangi kebutuhan transfusi darah jika melebihi 200 mL/kg/tahun (volume yang dikalkulasikan) untuk konsentrat globular dengan hematokrit 75%. Splenektomi telah lama diusulkan pada kondisi pasien thalasemia dengan transfusi independen (TI) untuk mengurangi derajat anemia dan dengan demikian dapat membatasi atau menghentikan transfusi yang dilakukan secara berkala. Namun, risiko infeksi dan kejadian tromboemboli yang terkait telah membatasi penggunaan splenektomi dalam beberapa tahun terakhir (Kababi et al., 2020).

Tindakan splenektomi sering menimbulkan komplikasi pasca-splenektomi. Komplikasi yang paling sering terjadi ialah infeksi berat dan trombositosis. Pasien yang telah melakukan splenektomi beresiko lebih tinggi untuk mengalami infeksi berat dibandingkan dengan pasien thalasemia lainnya. Angka kematian yang diakibatkan infeksi berat ini cukup tinggi, yaitu 38-69%. *Streptococcus pneumoniae* ditemukan sebagai mikroorganisme penyebab infeksi pada 38-69% pasien dengan asplenia, sementara Hemophilus, Neisseria, dan organisme gram negatif yang dienkapsulasi lainnya juga sering dilaporkan. Infeksi protozoa, termasuk malaria, juga dapat menyebabkan manifestasi klinis yang lebih parah pada pasien asplenia (Kemenkes RI, 2018).

#### 5) Transplantasi sumsum tulang

Transplantasi sumsum tulang tetap menjadi pengobatan konklusif utama, yang dapat dicapai oleh pasien thalasemia. Transplantasi sumsum tulang yang utama dan efektif diselesaikan pada tahun 1980-an. Hasilnya pada pasien muda adalah tingkat kematian 3% dan kelangsungan hidup bebas thalasemia 87%. Tetapi terapi transplantasi sumsum tulang ini memiliki beberapa kelemahan seperti donor yang kompatibel dengan antigen leukosit manusia yang cocok diperlukan untuk proses perbaikan ini. Hasil terbaik dengan individu yang sangat muda adalah: tingkat penolakan adalah 23%, tingkat kematian adalah 7%, dan tingkat kelangsungan hidup bebas thalasemia adalah 70% (Ali et al., 2021).

Studi lain menyatakan adanya keberhasilan tindakan transplantasi stem sel dari donor yang tidak memiliki kekerabatan dengan metode *haplo identical match*. Transplantasi stem sel ini dapat dipertimbangkan dengan kondisi apabila tidak adanya donor yang sama/*related-donor*. Tindakan transplantasi ini sebaiknya dilakukan sesegera mungkin apabila telah mendapatkan donor yang sesuai dan tersedia di layanan pusat transplantasi. Saat ini *outcome* yang didapatkan dari tindakan transplantasi ini cukup baik dibandingkan dengan tahun 1990-an. Angka harapan hidup pasien yang mendapatkan

tindakan transplantasi sumsum tulang yang berhasil dapat mencapai 90% dan angka harapan hidup tanpa penyakit penyerta sekitar 80% (Kemenkes RI, 2018).

#### 6) Vaksinasi

Pasien thalasemia perlu mendapatkan vaksinasi yang optimal. Hal ini disebabkan karena pasien thalasemia merupakan kelompok dengan resiko tinggi akibat tindakan transfusi darah ataupun tindakan splenektomi. Status imunisasi pasien thalasemia juga perlu dievaluasi secara teratur dan sesegera mungkin untuk dilengkapi. Vaksin pneumokokus hendaknya diberikan sejak usia 2 bulan, kemudian perlu dilakukan *booster* pada usia 24 bulan. Tindakan *booster* ini perlu terus dilakukan tiap 5 hingga 10 tahun. Pemeriksaan kadar antibodi pneumokokus juga direkomendasikan untuk dilakukan bila perlu. Selain itu, vaksinasi hepatitis B juga wajib dilakukan karena pasien thalasemia perlu mendapatkan transfusi darah secara rutin. Pemantauan status hepatitis B perlu dilakukan setiap tahun dengan pemeriksaan hepatitis. Pasien dengan kondisi positif HIV atau pasien yang sedang dalam pengobatan hepatitis C tidak diperkenankan mendapatkan vaksin hidup. Pada pasien thalasemia yang menjalani tindakan splenektomi, status vaksinasi perlu lebih diperhatikan. Vaksinasi ini merupakan upaya imunoprolifaksis yang bertujuan sebagai pencegahan komplikasi pasca-splenektomi (Kemenkes RI, 2018).

### 3. Kadar Ferritin

#### a. Definisi ferritin

Ferritin merupakan protein penyimpanan zat besi, terutama ditemukan di hati, dan terdiri dari dua isoform rantai polipeptida (*L-light*, dan *H-heavy*). Pengujian untuk ferritin umumnya tidak membedakan antara bentuk-bentuk ini. Sintesis ferritin diatur sebagian oleh protein responsif-besi, yang mengikat elemen responsif-besi dalam asam ribonukleat (mRNA) pembawa ferritin. Ferritin dapat diukur dalam serum atau plasma, serta dalam eritrosit (Garcia-Casal et al., 2021).

b. Peran pengukuran kadar ferritin

Pengukuran ferritin saat ini dilakukan sebagai uji kunci untuk menentukan status zat besi pada individu atau untuk menetapkan prevalensi kekurangan zat besi atau kelebihan zat besi pada suatu populasi, karena konsentrasi ferritin serum atau plasma dianggap mencerminkan simpanan zat besi dalam tubuh. Oleh karena itu, penting untuk menentukan apakah konsentrasi ferritin serum atau plasma secara akurat dapat mencerminkan status zat besi yang relevan dengan kesehatan suatu populasi (kekurangan dan kelebihan) dan untuk mengidentifikasi ambang batas yang menentukan kekurangan dan kelebihan zat besi (Garcia-Casal et al., 2021).

Nilai normal ferritin serum dalam darah umumnya 12 – 300 ng/mL untuk pria dan 12 – 150 ng/mL untuk wanita. Menurut World Health Organization (WHO) kadar ferritin serum dalam darah yang <15 ng/mL untuk dewasa dan <12 ng/mL didefinisikan sebagai kondisi defisiensi besi (kekurangan zat besi). Sedangkan kondisi kelebihan zat besi dianggap terjadi apabila kadar ferritin dalam darah >300 ng/mL. Ambang batas ini tidak diperoleh dari tinjauan sistematis dan meta-analisis terkini, dan berbagai otoritas dan laboratorium individual merekomendasikan ambang batas yang berbeda untuk mendefinisikan suatu patologi klinis (Garcia-Casal et al., 2021).

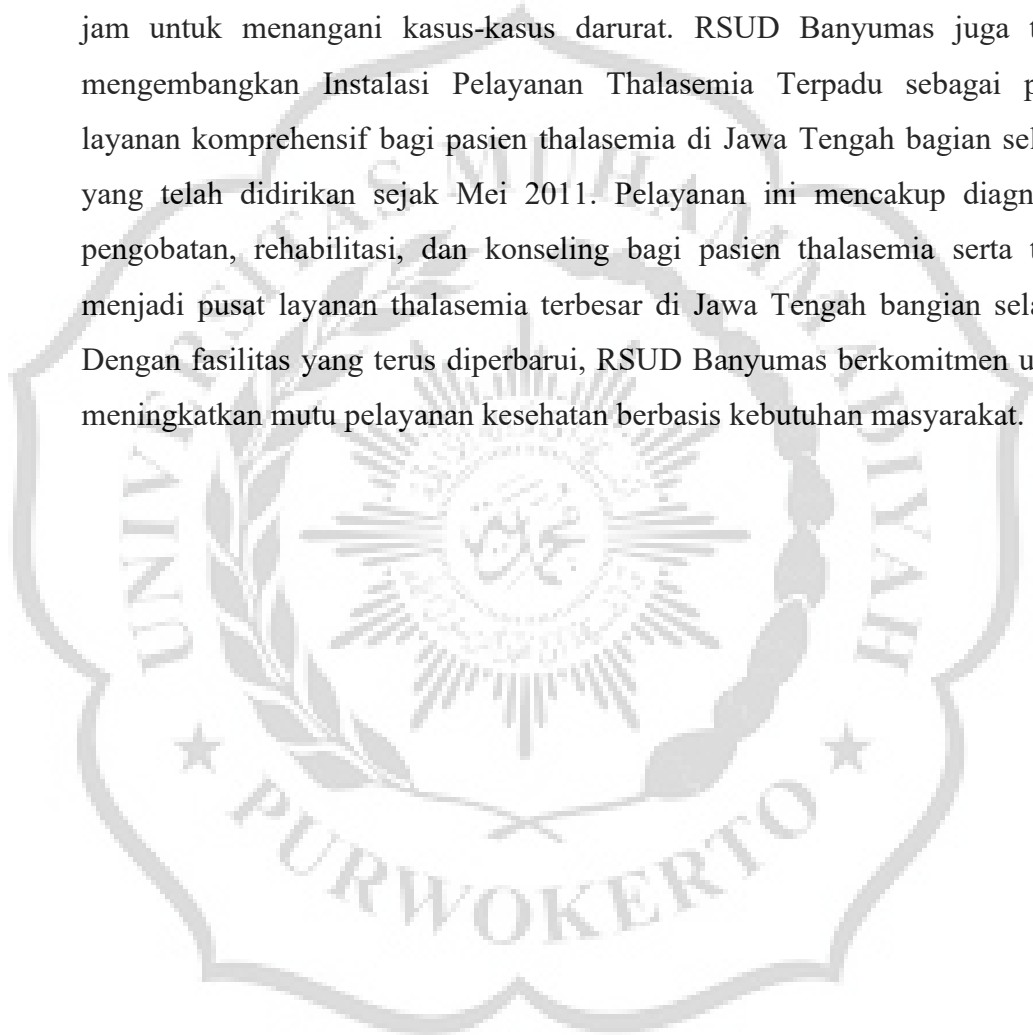
#### 4. Profil RSUD Banyumas

RSUD Banyumas merupakan salah satu rumah sakit umum daerah yang memiliki peran strategis dalam penyediaan layanan kesehatan di wilayah Kabupaten Banyumas. Rumah sakit ini didirikan dengan tujuan memberikan pelayanan kesehatan kepada masyarakat, khususnya yang berada di wilayah Banyumas dan sekitarnya (Dinas Kesehatan Kabupaten Banyumas, 2020). Sebagai rumah sakit rujukan, RSUD Banyumas telah menjadi salah satu fasilitas kesehatan utama yang mendukung upaya peningkatan derajat kesehatan masyarakat.

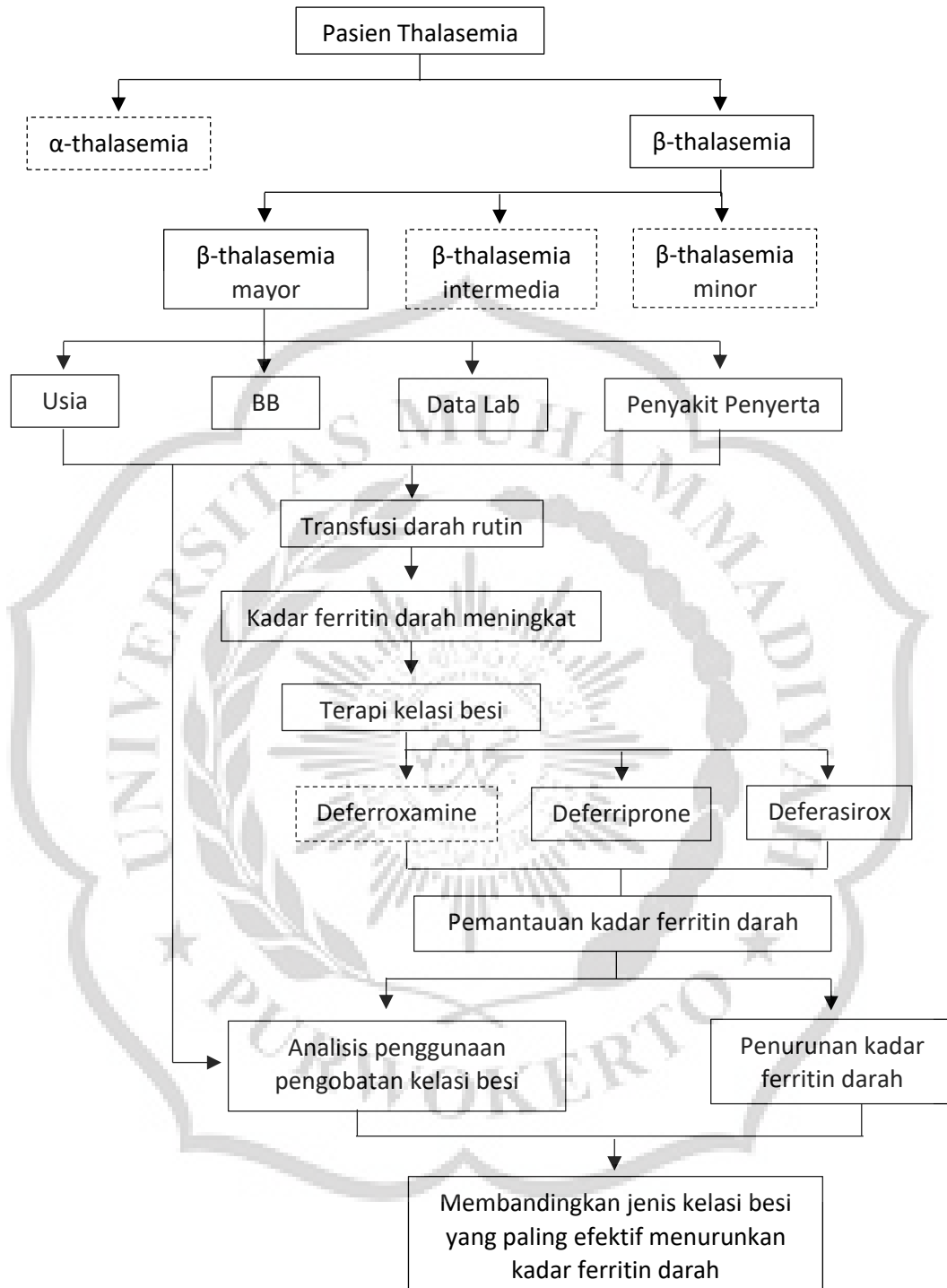
RSUD Banyumas adalah rumah sakit tipe B Pendidikan milik Pemerintah Daerah Kabupaten Banyumas yang berlokasi di Jalan Rumah Sakit No.1, Desa Kejawar, Kecamatan Banyumas, Kabupaten Banyumas, Provinsi

Jawa Tengah. Menurut Profil RSUD Banyumas Tahun 2021, rumah sakit ini memiliki luas tanah sebesar 71.824 m<sup>2</sup> dan luas bangunan mencapai 47.715,18 m<sup>2</sup>.

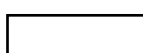
RSUD Banyumas menawarkan berbagai jenis pelayanan kesehatan, mulai dari pelayanan rawat jalan, rawat inap, hingga pelayanan penunjang medis seperti laboratorium, radiologi, dan farmasi. Selain itu, rumah sakit ini juga dilengkapi dengan unit gawat darurat (UGD) yang beroperasi selama 24 jam untuk menangani kasus-kasus darurat. RSUD Banyumas juga telah mengembangkan Instalasi Pelayanan Thalasemia Terpadu sebagai pusat layanan komprehensif bagi pasien thalasemia di Jawa Tengah bagian selatan yang telah didirikan sejak Mei 2011. Pelayanan ini mencakup diagnosis, pengobatan, rehabilitasi, dan konseling bagi pasien thalasemia serta telah menjadi pusat layanan thalasemia terbesar di Jawa Tengah bagian selatan. Dengan fasilitas yang terus diperbarui, RSUD Banyumas berkomitmen untuk meningkatkan mutu pelayanan kesehatan berbasis kebutuhan masyarakat.



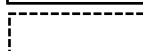
### C. Kerangka Konsep



Keterangan:



: Diteliti



: Tidak diteliti