

**KAJIAN PENGGUNAAN OBAT KELASI BESI
PADA PASIEN THALASEMIA ANAK-ANAK
DI SALAH SATU RUMAH SAKIT KUNINGAN**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Astrid Meida Tanzani

11151051



**SEKOLAH TINGGI FARMASI BANDUNG
PROGRAM STUDI STRATA 1 FARMASI
BANDUNG
2019**

**KAJIAN PENGGUNAAN OBAT KELASI BESI
PADA PASIEN THALASEMIA ANAK-ANAK
DI SALAH SATU RUMAH SAKIT KUNINGAN**

TUGAS AKHIR

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan
Program Strata Satu

ASTRID MEIDA TANZANI

11151051

Bandung, 27 Mei 2019

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Ani Anggriani, M.Si., Apt)

Pembimbing Serta,



(Dra. Ida Lisni, M.Si., Apt)

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

ABSTRAK

KAJIAN PENGGUNAAN OBAT KELASI BESI PADA PASIEN THALASEMIA ANAK-ANAK DI SALAH SATU RUMAH SAKIT KUNINGAN

Oleh :
ASTRID MEIDA TANZANI
11151051

Thalasemia merupakan penyakit kronik yang membutuhkan transfusi setiap bulan, karena eritrosit lebih cepat lisis dibandingkan eritrosit normal. Terapi kelasi besi efektif menurunkan kadar besi pada tubuh. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan obat dan menilai ketepatan pemberian obat. Penelitian dilakukan secara non-eksperimental dan retrospektif. Metode penelitian ini meliputi pengumpulan data, pengkajian data dan pengambilan kesimpulan serta saran. Jumlah pasien yang menggunakan obat kelasi besi selama tahun 2018 sebanyak 102 pasien. Pasien yang paling banyak adalah pasien laki-laki (54,90%) pada anak usia Sekolah Dasar (SD) (44,12%) dengan obat kelasi besi yang paling banyak digunakan adalah Deferipron 100mg/ml (48,04%), bentuk sediaan terbanyak adalah tablet (51,96%), distribusi penggunaan obat kelasi terbanyak yaitu Deferiprone 100mg/5ml (44,44%) dan obat tambahan terbanyak yaitu asam folat dan vitamin E (97,06%). Obat kelasi besi yang diberikan sudah sesuai indikasinya (100%). Dosis Deferipron yang diberikan terdapat dosis lebih (20,00%) dan dosis tepat (80,00%) dan dosis Deferasirox yang dosis kurang (5,88%), dosis lebih (76,47%), dan dosis tepat (17,65%). Sedangkan potensi interaksi obat yang terjadi yaitu tidak ada (0%).

Kata kunci : Kelasi besi, Thalasemia

ABSTRACT

STUDY USE OF IRON CHELATION DRUGS IN THALASSEMIC PATIENTS OF CHILDREN IN ONE OF HOSPITALS KUNINGAN

**By:
ASTRID MEIDA TANZANI
11151051**

Thalassemia is a chronic disease that requires transfusion every month, because erythrocytes are faster than normal erythrocytes. Iron chelation therapy is effective in reducing iron levels in the body. This study was conducted to determine the pattern of drug use and assess the accuracy of drug administration. The study was conducted non-experimental and retrospective. This research method complements data collection, examines data and draws conclusions and suggestions. The number of patients taking the drug during 2018 was 102 patients. The most patients were male patients (54.90%) in elementary school-aged children (44.12%) with the most widely used iron chelation drug was Deferipron 100mg / ml (48.04%), form most preparations were tablets (51.96%), the distribution of the use of the most chelating drugs was Deferiprone 100mg / 5ml (44.44%) and the most additional drugs were folic acid and vitamin E (97.06%). The iron chelating drugs given are in accordance with the indications (100%). Deferipron dosage given with more doses (20.00%) and the right dose (80.00%) and Deferasirox dose with less dose (5.88%), more dose (76.47%), and right dose (17 , 65%). While the potential for drug interactions that occur is nonexistent (0%).

Keywords: Iron chelation, Thalassemia

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur bagi Allah SWT yang telah memberikan karunia dan rahmat-Nya kepada penulis. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW yang telah memberikan tauladan terbaik bagi umatnya sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan judul **“KAJIAN PENGGUNAAN OBAT KELASI BESI PADA PASIEN THALASEMIA ANAK-ANAK DI SALAH SATU RUMAH SAKIT KUNINGAN”** dengan sebaik-baiknya sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) Farmasi.

Penulis juga dengan setulus hati ingin mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Ani Anggriani, M.Si Apt selaku pembimbing utama dan Dra. Ida Lisni, M.Si., Apt selaku pembimbing serta atas segala saran, waktu bimbingan, pengarahan, dan dorongan kepada penulis selama penelitian sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Vina Juliana Anggraeni selaku dosen wali
3. Seluruh dosen pengajar dan staf akademik atas bantuan selama mengikuti perkuliahan di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
4. Nana S.Pd M.Pd dan Heni Suryani S.Pd selaku Orangtua yang selalu memberikan doa dan dukungan motivasi.
5. Rekan-rekan seperjuangan 4 Farmasi 2 khususnya Azlika, Devi, Dinda dan Fabio atas kebersamaan, kehangatan, kebahagiaan, semangat, dan bantuan selama proses perkuliahan.
6. Semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari masih terdapat kekurangan, oleh karena itu segala kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan demi perbaikan pada waktu yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan dalam bidang kefarmasian khususnya.

Bandung, Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR TABEL	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.4 Waktu dan Tempat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Rumah Sakit.....	5
II.2 Pelayanan Kefarmasian	6
II.3 Rekam Medik.....	7
II.4 Jenis dan Isi Rekam Medis	7
II.5 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO).....	8
II.6 Sasaran EPO	8
II.7 Obat yang di Evaluasi.....	9
II.8 Penggunaan Obat yang Rasional	10
II.9 Definisi Thalasemia.....	10
II.10 Epidemiologi.....	11
II.11 Etiologi	11
II.12 Patofisiologi	12
II.13 Diagnosis	12
II.13.1 Anamnesis	12

II.13.2 Pemeriksaan Fisis	133
II.13.3 Laboratorium	13
II.14 Interaksi Kelasi Besi	166
II.15 Obat Kelasi Besi	177
II.16 Kombinasi Kelasi Besi	222
II.17 Pemantauan Respon Terapi Kelasi Besi	244
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	266
BAB IV DESAIN PENELITIAN.....	277
IV.1 Penetapan Kriteria Pasien	277
IV.1.1 Kriteria Pasien Inklusi.....	277
IV.1.2 Kriteria Pasien Eklusi.....	277
IV.2 Penetapan Kriteria Obat	277
IV.3 Penetapan Kriteria Penggunaan Obat.....	277
IV.4 Sumber Data.....	288
IV.5 Pengambilan Data.....	288
IV.6 Analisis Data	288
IV.7 Pengambilan Kesimpulan.....	299
IV.8 Waktu dan Tempat Penelitian.....	299
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
V.1 Analisis Kuantitatif	30
V.2 Analisis Kualitatif	36
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	41
DAFTAR PUSTAKA.....	42
LAMPIRAN.....	477

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Perijinan Penelitian dari Rumah Sakit.....	47
Lampiran 2. Kriteria Penggunaan Obat (KPO) Deferoksamin.....	48

Lampiran 3. Kriteria Penggunaan Obat (KPO) Deferipron.....	50
Lampiran 4. Kriteria Penggunaan Obat (KPO) Deferasirox.....	51

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Karakteristik obat kelasi besi.....	18
Tabel V.1 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Jenis Kelamin.....	30
Tabel V.2 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Usia.....	32
Tabel V.3 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Nama Obat Kelasi Besi yang Diberikan.....	33
Tabel V.4 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Bentuk Sediaan Obat Kelasi Besi.....	34
Tabel V.5 Distribusi Obat Dalam Penggunaan Obat Kelasi Besi....	35
Tabel V.6 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Data Obat Tambahan.....	36
Tabel V.7 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Ketepatan Indikasi.....	38
Tabel V.8 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Ketepatan Dosis.....	39
Tabel V.9 Sebaran Pasien Thalasemia Anak-Anak Di Rawat Jalan Berdasarkan Jumlah Kejadian Potensi Interaksi Obat.....	41

BAB 1

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Populasi dunia diperkirakan 3% (150 juta orang) pembawa gen - β Thalasemia. Di Indonesia, angka pembawa Thalasemia- β adalah 3%-5%, bahkan di daerah tertentu mencapai 10% (Mirsa, 2015). Data yang didapatkan dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad Pekanbaru, penyakit Thalasemia menduduki peringkat pertama di ruang rawat inap anak. Jumlah penderita Thalasemia pada tahun 2013 sebanyak 485 orang dan pada tahun 2014 jumlah pasien Thalasemia sebanyak 488 orang (Safitri dkk., 2015)

Thalasemia adalah gangguan sintesis hemoglobin akibat penurunan produksi satu atau lebih rantai globin dan merupakan penyakit hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif. Penyakit ini pertama kali ditemukan antara tahun 1925-1927 di Italia dan Amerika (Mirsa, 2015). Pada penderita Thalasemia terjadi anemia menahun, proses hemolitik, dan penurunan sintesis hemoglobin (Hb), sehingga penderita Thalasemia membutuhkan transfusi seumur hidup. Penatalaksanaan transfusi yang seumur hidup dan terjadinya kerusakan sel akibat anemia menahun menyebabkan terjadinya penimbunan besi dalam tubuh penderita sehingga terjadi disfungsi organ-organ seperti jantung, hati, otot dan kelenjar endokrin. Disfungsi organ-organ tubuh ini pada akhirnya akan menjadi penyebab kematian penderita Thalasemia (Anggororini, 2010).

Gejala awal yang muncul pada penderita Thalasemia antara lain pucat, lemas, dan tidak nafsu makan (Rudolph, Hoffmand, Rudolph., 2007). Pada kasus yang lebih berat pasien Thalasemia menunjukkan gejala klinis berupa hepatosplenomegali, kerapuhan dan penipisan tulang dan anemia. Anemia pada pasien Thalasemia terjadi akibat gangguan produksi hemoglobin. Penelitian yang dilakukan tahun 2009 ditemukan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar hemoglobin terhadap kualitas hidup anak Thalasemia beta mayor. Gejala anemia pada anak Thalasemia bahkan sudah dapat terlihat pada usia kurang dari satu tahun. Derajat anemia yang terjadi dapat bervariasi dari ringan hingga berat, anemia merupakan masalah utama pada Thalasemia. *Transfusi packed red cells* secara teratur bertujuan mempertahankan hemoglobin diatas 9-10 g/dL (Rahayu, 2012). Selain itu, diberikan terapi kelasi besi untuk mengeluarkan zat besi yang berlebih akibat tranfusi darah rutin (Mirsa, 2015). Pemberian kelasi besi dimulai saat kadar feritin serum ≥ 1.000 ng/mL, atau sudah mendapat transfusi darah 10-15 kali, dan sudah menerima darah sebanyak 3 liter. Efek samping dari tranfusi adalah meningkatnya akumulasi zat besi dalam tubuh (Safitri *dkk.*, 2015).

Sampai saat ini ada tiga jenis kelasi besi yang berada di pasaran, yaitu (1) Desferoxamin (desferal, DFO), merupakan terapi standar kelasi besi pilihan pertama untuk penimbunan besi karena transfusi berulang, (2) Deferiprone (ferriprox, DFP), terapi kelasi pilihan kedua yang diberikan secara oral untuk terapi penimbunan besi pada pasien thalassemia mayor bila terdapat kontraindikasi terhadap

desferoxamin, (3) Deferasirox (exjade), merupakan oral kelasi besi baru yang diberikan sekali dalam sehari. Preparat kelasi bekerja dengan cara mengeliminasi atau mengurangi ikatan serum non transferin besi. Capellini dan kawan-kawan dalam penelitiannya memberikan deferasirox per oral satu kali sehari pada pasien beta thalassemia mendapatkan penurunan kadar ferritin terjadi setelah dua belas minggu terapi (Ratih, 2011).

Obat kelasi besi merupakan salah satu obat keras dengan harga yang mahal, dan membutuhkan pemantauan secara berkala terhadap dampak efek samping yg utama selama penggunaan. Efek samping ini menyebabkan penggunaan yang tidak nyaman bagi penderita. Seperti penggunaan pada dosis terapi Deferoxamin yang diberikan secara parenteral menyebabkan rasa nyeri saat pemberian dan penggunaan Deferipron dan Deferasirox menyebabkan mual sehingga perlu dilakukan Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) selama penggunaan obat tersebut. Berdasarkan pernyataan diatas maka penting untuk pengkajian obat kelasi besi dalam meminimalkan kerusakan organ akibat timbunan besi yang berlebih.

I.2 Rumusan Masalah

- 1) Bagaimana pola penggunaan obat kelasi besi pada pasien Thalasemia mayor pada anak-anak
- 2) Apakah ketepatan penggunaan obat kelasi besi disalah satu Rumah Sakit sudah sesuai

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

- 1) Mengetahui pola penggunaan kelasi besi pada pasien Thalasemia mayor anak-anak.
- 2) Menilai ketepatan pemberian obat kelasi besi berdasarkan indikasi, dosis dan interaksi obat.

I.4 Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan di salah satu Rumah sakit di Kuningan pada bulan Maret tahun 2019

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Rumah Sakit

Menurut Undang Undang no 44 tahun 2009 tentang rumah sakit, Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.

Rumah Sakit mempunyai tugas memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna (Depkes, 2009). Berdasarkan jenis pelayanan yang diberikan, Rumah Sakit dikategorikan dalam Rumah Sakit Umum dan Rumah Sakit Khusus (Menkes, 2014).

Untuk menjalankan tugas sebagaimana dimaksud, Rumah Sakit mempunyai fungsi (Depkes, 2009):

- a. Penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit;
- b. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis;
- c. Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumberdaya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan; dan
- d. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan

pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

II.2 Pelayanan Kefarmasian

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan No. 72 tahun 2016, pelayanan kefarmasian adalah suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien. Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit meliputi (Menkes, 2016):

- a. Pengelolaan Sediaan Farmasi, Alat Kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai; dan
- b. Pelayanan farmasi klinik.

Pelayanan farmasi klinik merupakan pelayanan langsung yang diberikan Apoteker kepada pasien dalam rangka meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan risiko terjadinya efek samping karena Obat, untuk tujuan keselamatan pasien (*patient safety*) sehingga kualitas hidup pasien (*quality of life*) terjamin (Menkes, 2016).

Pelayanan farmasi klinik sebagaimana dimaksud meliputi (Menkes, 2016):

- a. Pengkajian dan pelayanan Resep;
- b. Penelusuran riwayat penggunaan Obat;
- c. Rekonsiliasi Obat;
- d. Pelayanan Informasi Obat (PIO);

- e. Konseling;
- f. *Visite*;
- g. Pemantauan Terapi Obat (PTO);
- h. Monitoring Efek Samping Obat (MESO);
- i. Evaluasi Penggunaan Obat (EPO);
- j. dispensing sediaan steril; dan
- k. Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD).

II.3 Rekam Medik

Rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang pasien, pemeriksaan, pengobatan tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. (Menkes, 2008)

II.4 Jenis dan Isi Rekam Medis

1. Jenis rekam medis :
 - a. Rekam medis harus dibuat secara tertulis, lengkap dan jelas atau secara elektronik.
 - b. Penyelenggaraan rekam medis dengan menggunakan teknologi informasi elektronik diatur lebih lanjut dengan peraturan tersendiri.
2. Isi rekam medis untuk psaien rawat jalan pada sarana pelayanan kesehatan sekurang-kurangnya memuat :
 - a. Identitas Pasien
 - b. Tanggal dan waktu.
 - c. Hasil anamnesis mencakup sekurang-kurangnya keluhan dan riwayat penyakit.

- d. Hasil Pemeriksaan fisik dan penunjang medis.
- e. Diagnosis
- f. Rencana penatalaksanaan
- g. Pengobatan dan/atau tindakan
- h. Pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien.
- i. Untuk pasien kasus gigi dilengkapi dengan odontogram klinik dan persetujuan tindakan bila diperlukan. (Menkes, 2008)

II.5 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) merupakan suatu proses jaminan mutu yang sah di Puskesmas, yang terstruktur, dilaksanakan terus menerus yang ditujukan untuk memastikan bahwa obat digunakan secara tepat, aman, dan efektif. (Siregar, 2005).

II.6 Sasaran EPO

Sasaran evaluasi penggunaan obat diantaranya :

- a. Mengadakan pengkajian penggunaan obat yang efisien dan terus menerus.
- b. Meningkatkan pengembangan standar penggunaan terapi obat.
- c. Mengidentifikasi bidang yang perlu untuk materi edukasi berkelanjutan.
- d. Meningkatkan kemitraan antar pribadi profesional pelayanan kesehatan.
- e. Menyempurnakan pelayanan pasien yang diberikan.
- f. Mengurangi resiko tuntutan hukum pada rumah sakit.

- g. Mengurangi biaya rumah sakit dan perawatan pasien sebagai akibat dosis yang akurat, efek samping yang lebih sedikit dan waktu hospitalisasi yang lebih singkat. (Siregar, 2005)

Maksud dari kegiatan EPO adalah untuk memastikan terapi obat yang tepat. Suatu program EPO yang memastikan mutu penggunaan obat, harus dilakukan terus menerus, diototisasi dan terstruktur, harus mengukur (mengevaluasi) penggunaan obat terhadap kriteria penggunaan yang telah ditetapkan terlebih dahulu, dan yang terpenting, memprakarsai perubahan dalam penggunaan obat yang tidak memenuhi kriteria tersebut. (Siregar, 2005)

II.7 Obat yang di Evaluasi

Pemantauan dan evaluasi obat terus-menerus yang diseleksi berdasarkan satu atau lebih alasan berikut :

- a. Didasarkan pada pengalaman klinik, diketahui atau dicurigai bahwa obat menyebabkan reaksi obat merugikan (ROM) atau berinteraksi dengan obat lain dalam suatu cara yang menimbulkan suatu resiko kesehatan yang signifikan.
- b. Obat digunakan dalam pengobatan berbagai reaksi, disebabkan umur, ketidakmampuan, atau karakteristik metabolik yang unik.
- c. Obat telah ditetapkan melalui program pengendalian infeksi rumah sakit atau kegiatan jaminan mutu lain, untuk memantau dan mengevaluasi.
- d. Obat adalah salah satu yang paling sering ditulis. (Siregar, 2005)

II.8 Penggunaan Obat yang Rasional

Penggunaan obat yang rasional, mensyaratkan bahwa pasien menerima obat-obatan yang sesuai pada kebutuhan klinik mereka, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan individu mereka sendiri, untuk periode waktu yang memadai, dan dengan harga terendah untuk pasien dan masyarakat. (Siregar, 2005)

Penggunaan obat yang rasional mencakup kriteria berikut :

1. Obat yang benar.
2. Indikasi yang tepat, yaitu alasan menulis resep didasarkan pada pertimbangan medis yang baik.
3. Obat yang tepat, mempertimbangkan kemanjuran, keamanan, kesesuaian bagi pasien dan harga.
4. Dosis, pemberian dan durasi pengobatan yang tepat.
5. Pasien yang tepat yaitu tidak ada kontraindikasi dan kemungkinan reaksi merugikan yang minimal.
6. Dispensing yang benar, termasuk informasi yang tepat bagi pasien tentang obat yang ditulis.
7. Kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Siregar, 2005)

II.9 Definisi Thalasemia

Beta thalassemia adalah gangguan hemoglobin yang diturunkan dan mengakibatkan anemia kronis berat sehingga membutuhkan transfusi darah seumur hidup yang menyebabkan kelebihan zat besi di dalam tubuh (Hagag, Adel A *dkk.*, 2013)

II.10 Epidemiologi

Di dunia menunjukkan persentase carrier sebesar 25%, dengan perkiraan lebih dari 300.000 bayi lahir dengan kelainan hemoglobin setiap tahunnya dan sebagian besar di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Kondisi ini paling umum di daerah tropis, namun migrasi penduduk telah menyebarkan penyakit ini ke sebagian besar negara (World Health Organization, 2011). Di Indonesia, angka pembawa Thalasemia- β adalah 3% - 5%, bahkan di daerah tertentu mencapai 10%. Berdasarkan hasil penelitian, dengan perhitungan dari angka kelahiran dan jumlah penduduk di Indonesia diperkirakan pasien Thalasemia yang baru lahir cukup tinggi, mencapai 2.500 bayi pertahunnya (Mirsa, 2015). Data yang didapatkan dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad Pekanbaru, penyakit Thalasemia menduduki peringkat pertama di ruang rawat inap anak. Jumlah penderita Thalasemia pada tahun 2013 sebanyak 485 orang dan pada tahun 2014 jumlah pasien Thalasemia sebanyak 488 orang (Safitri dkk., 2015).

II.11 Etiologi

Beta Thalasemia adalah penyakit yang diwariskan ditandai dengan tidak ada atau berkurangnya sintesis ulang rantai β -globin dari hemoglobin, yang disebabkan oleh mutasi gen dari β -globin. Penyakit genetik ini diakibatkan oleh ketidakmampuan sumsum tulang membentuk protein yang dibutuhkan untuk memproduksi hemoglobin (Potts & Mandleco, 2007).

II.12 Patofisiologi

Thalasemia beta terjadi akibat mutasi gen globin beta sehingga produksi rantai globin beta menjadi berkurang atau tidak terbentuk sama sekali. Rantai globin alfa yang terbentuk tidak semua dapat berikatan dengan rantai globin beta sehingga terjadi peningkatan HbF dan HbA2. Selain itu terbentuk pula rantai tetramer alfa yang tidak stabil yang mudah terurai. Rantai globin alfa bebas tersebut tidak larut, kemudian membentuk resipitat yang memicu lisis eritrosit di mikrosirkulasi (limpa) dan destruksi di sumsum tulang. Pada akhirnya gangguan oksigenasi karena kelainan hemoglobin ini menimbulkan hipoksia jaringan dan tubuh akan mengkompensasi dengan membentuk eritrosit baru namun kondisi yang terjadi adalah eritropoiesis inefektif. Patofisiologi tersebut menjelaskan manifestasi klinis yang muncul pada thalassemia. (Menkes, 2018)

II.13 Diagnosis

Thalassemia yang bergantung pada transfusi adalah pasien yang membutuhkan transfusi secara teratur seumur hidup. Diagnosis Thalassemia ditegakkan dengan berdasarkan kriteria anamnesis, pemeriksaan fisis, dan laboratorium. Manifestasi klinis thalassemia mayor umumnya sudah dapat dijumpai sejak usia 6 bulan.

II.13.1 Anamnesis

- a. Pucat kronik; usia awitan terjadinya pucat perlu ditanyakan.

- b. Pada thalassemia β /HbE usia awitan pucat umumnya didapatkan pada usia yang lebih tua.
 - c. Riwayat transfusi berulang; anemia pada thalassemia mayor memerlukan transfusi berkala.
 - d. Riwayat keluarga dengan Thalassemia dan transfusi berulang.
 - e. Perut buncit; perut tampak buncit karena adanya hepatosplenomegali.
 - f. Etnis dan suku tertentu; angka kejadian Thalassemia lebih tinggi pada ras Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara. Thalassemia paling banyak di Indonesia ditemukan di Palembang 9%, Jawa 6-8%, dan Makasar 8%.
 - g. Riwayat tumbuh kembang dan pubertas terlambat.
- (Menkes, 2018)

II.13.2 Pemeriksaan Fisis

Beberapa karakteristik yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisis pada anak dengan Thalassemia yang bergantung transfusi adalah pucat, sklera ikterik, *facies* Cooley (dahi menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, maloklusi gigi), hepatosplenomegali, gagal tumbuh, gizi kurang, perawakan pendek, pubertas terlambat, dan hiperpigmentasi kulit. (Menkes, 2018)

II.13.3 Laboratorium

Pemeriksaan laboratotium diantaranya :

1. Darah Perifer Lengkap (DPL)
 - a. Anemia yang dijumpai pada Thalasemia mayor cukup berat dengan kadar hemoglobin mencapai <7 g/dL.
 - b. Hemoglobinopati seperti Hb Constant Spring dapat memiliki MCV dan MCH yang normal, sehingga nilai normal belum dapat menyingkirkan kemungkinan Thalasemia trait dan hemoglobinopati.
 - c. Indeks eritrosit merupakan langkah pertama yang penting untuk skrining pembawa sifat Thalassemia (trait), Thalassemia $\delta\beta$, dan high Persisten fetal hemoglobine (HPFH)¹³,
 - d. *Mean corpuscular volume* (MCV) < 80 fL (mikrositik) dan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH) < 27 pg (hipokromik). Thalasemia mayor biasanya memiliki MCV $50 - 60$ fL dan MCH $12 - 18$ pg.
 - e. Nilai MCV dan MCH yang rendah ditemukan pada thalasemia, dan juga pada anemia defisiensi besi. MCH lebih dipercaya karena lebih sedikit dipengaruhi oleh perubahan cadangan besi (less susceptible to storage changes). (Menkes, 2018)

2. Gambaran Darah Tepi

Anisositosis dan poikilositosis yang nyata (termasuk fragmentosit dan *tear-drop*), mikrositik hipokrom, *basophilic stippling*, badan Pappenheimer, sel target, dan

eritrosit berinti (menunjukkan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis).

Total hitung dan neutrofil meningkat. Bila telah terjadi hipersplenisme dapat ditemukan leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia. (Menkes, 2018)

3. *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*

a. Sebagai alat ukur kuantitatif HbA₂ dan HbF, dan dapat dipakai untuk mengidentifikasi dan menghitung varian hemoglobin secara presumtif. Pemeriksaan alternatif dapat dilakukan jika varian hemoglobin yang terdeteksi pada HPLC relevan dengan klinis pasien.

b. HbF dominan (>90%) pada hampir semua kasus thalassemia β berat, kecuali pasien telah menerima transfusi darah dalam jumlah besar sesaat sebelum pemeriksaan. HbA tidak terdeteksi sama sekali pada thalassemia β^0 homozigot, sedangkan HbA masih terdeteksi sedikit pada thalassemia β^+ . Peningkatan HbA₂ dapat memandu diagnosis Thalassemia β trait.

Kadar HbA₂ mencerminkan derajat kelainan yang terjadi.

HbA₂ 3,6-4,2% pada thalassemia β^+ ringan.

HbA₂ 4-9% pada thalassemia heterozigot β^0 dan β^+ berat.

HbA₂ lebih dari 20% menandakan adanya HbE. Jika hemoglobin yang dominan adalah HbF dan HbE, maka sesuai dengan diagnosis thalassemia β /HbE. (Menkes, 2018)

4. Elektroforesis Hemoglobin

Beberapa cara pemeriksaan elektroforesis hemoglobin yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan Hb varians kuantitatif (*electrophoresis cellose acetat membrane*), HbA2 kuantitatif (metode mikrokolom), HbF (alkali denaturasi modifikasi Betke 2 menit), atau pemeriksaan elektroforesis menggunakan *capillary hemoglobin electrophoresis*. (Menkes, 2018)

II.14 Interaksi Kelasi Besi

Penggunaan deferasirox dan deferiprone dengan antasid aluminium tidak dianjurkan karena secara teoritis dapat mengurangi khasiat deferasirox dan deferiprone. Rifampisin 600 mg setiap hari selama 9 hari mengurangi AUC dari deferasirox tunggal 30 mg / kg sebanyak 44%. Deferasirox menurunkan tingkat midazolam dan meningkatkan repaglinide. Deferasirox menurunkan tingkat puncak midazolam (substrat probe untuk sitokrom P450 isoenzim CYP3A4) sebesar 23% dan menurunkan paparan midazolam sebesar 17%. Deferasirox 30 mg / kg setiap hari selama 4 hari dapat meningkatkan AUC dari dosis tunggal 500-mikrogram repaglinide 2,3 kali lipat dan meningkatkan tingkat maksimumnya sebesar 62%. Bifosfonat, kortikosteroid, dan NSAID (termasuk aspirin dosis analgesik) dapat meningkatkan risiko ulserasi gastrointestinal dengan deferasirox. Deferasirox dapat meningkatkan risiko pendarahan dengan antikoagulan. Vitamin C dosis tinggi dapat menyebabkan gangguan jantung. Deteriorasi yang mencolok terlihat pada fungsi ventrikel kiri terjadi ketika pasien diberi

500 mg vitamin C pada beberapa pasien yang diberi desferrioxamine (deferoxamine) sehingga dosis vitamin C 200 mg sehari diizinkan dalam studi klinis. (Stockley, 2010)

II.15 Obat Kelasi Besi

Ada tiga jenis kelasi besi yang berada di pasaran, yaitu (1) desferoxamin (2) Deferiprone (3) Deferasirox. Preparat kelasi bekerja dengan cara mengeliminasi atau mengurangi ikatan serum non transferin besi (Dewi, 2011). Pengaruh obat chelating pada penyerapan besi adalah peningkatan penyerapan besi oleh chelator lipofilik maltol, 8-hydroxyquinoline, dan deferasirox. Penurunan absorpsi besi oleh chelator hidrofilik deferoxamine, EDTA, DTPA, dan deferiprone Penghilangan besi dari transferrin diferris pada pasien dengan banyak besi. Penghapusan sekitar 40% besi di deferiprone konsentrasi 0,1 mm, tetapi tidak ada pelepasan besi oleh deferoxamine atau deferasirox bahkan pada konsentrasi 4 mm (Christina *dkk.*, 2016). Secara garis besar dan singkat, karakteristik obat kelasi besi sebagai berikut :

Tabel II.1
Karakteristik obat kelasi besi (Hoffbrand, 2010)

Karakteristik	Desferoksamin	Deferiprone	Deferasirox
Struktur	Hexadentate	Bidentate	Tridentate
Berat Molekul	560	139	373
Kompleks Besi-kelasi	1 : 1	1 : 3	1 : 2
Klirens Plasma	20 menit	53 – 166 menit	1 - 16 jam
Absorpsi	Tidak ada	Puncaknya 45 menit	Puncaknya 1-2 jam
Ekskresi Besi	Urin dan fekal	Urin	Fekal
Dosis Terapi	40 mg/kgbb	75-100 mg/kgbb	20-30 mg/kgbb
Rute	Parenteral	Oral	Oral
Percobaan	> 40 tahun	>20 tahun	5 tahun

Karakteristik	Desferoksamin	Deferiprone	Deferasirox
Efek samping	Ototoksitas, toksik retina, defek, pertumbuhan abnormalitas tulang dan kartilago.	Agranulositosis, artropati, defisiensi seng, dan gangguan gastrointestinal	Ruam kulit, gangguan gastrointestinal, kenaikan ureum, dan kreatinin

1. Desferoksamin (Desferal, DFO)

Desferoksamin adalah kelator besi yang telah banyak diteliti dan terbukti menunjukkan efek yang dramatis dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien thalassemia. Bioavailabilitas oralnya buruk sehingga harus diberikan secara subkutan, intravena, atau terkadang intramuskular. DFO juga memiliki waktu paruh yang pendek (30 menit) sehingga diberikan dalam durasi 8-12 jam per hari, 5-7 kali per minggu.

Desferoksamin diberikan dengan dosis 30–60 mg/kg per kali, dengan kecepatan maksimal 15 mg/kg/jam dan total dosis per hari tidak melebihi 4-6 gram. Jarum dipasang di paha atau perut hingga mencapai dermis dan dihubungkan dengan *syringe pump*. Jika *pump* tidak tersedia maka DFO dapat diberikan secara drip intravena, dalam NaCl 0,9% 500 mL. Asam askorbat (vitamin C) dapat meningkatkan ekskresi besi jika diberikan bersamaan dengan desferoksamin,

sehingga vitamin C dikonsumsi per oral dengan dosis 2-4 mg/kg/hari (100-250 mg) segera setelah infus desferoksamin dimulai.

Desferoksamin tidak disarankan pada pasien anak di bawah usia 2 tahun karena risiko toksisitas yang lebih tinggi pada usia lebih muda dan pada pasien dengan timbunan besi minimal. Desferoksamin dengan dosis lebih tinggi yaitu 60-100 mg/kg berat badan per hari, 24 jam per hari, 7 hari per minggu, secara intravena, diindikasikan pada pasien dengan hemosiderosis berat dan disfungsi organ vital misalnya kardiomiopati atau gagal jantung. (Menkes, 2018)

2. Deferasiroks (Exjade/DFX)

Deferasirox adalah kelator oral berupa tablet *dispersible*. Bioavailabilitas oralnya baik dan waktu paruhnya panjang sehingga sesuai untuk pemberian 1 kali per hari. Dosis dimulai dari 20 hingga 40 mg/kg/hari. Tablet dicampurkan ke dalam air, jus apel, atau jus jeruk, dan sebaiknya dikonsumsi dalam keadaan perut kosong 30 menit sebelum atau setelah makan

Pennell dan kawan-kawan pada tahun 2010 melaporkan penelitian pada 192 pasien Thalasemia mayor, terbagi dalam 2 kelompok yaitu (1) kelompok "*iron reduction*": 114 subjek dengan kelebihan besi (feritin serum >2500 ng/mL) dan siderosis jantung (MRI T2* 5– 20 ms), dan (2) kelompok "pencegahan": 78 subjek dengan MRI T2* jantung masih >20 ms. Kelompok "*iron reduction*" mendapatkan DFX 30 mg/kg/hari sedangkan kelompok "pencegahan" mendapat 20-30 mg/kg/hari, yang kemudian dinaikkan 5-10 mg/kg hingga maksimum 40 mg/kg/hari berdasarkan feritin serum dan MRI T2*

setelah 6 bulan. Subjek yang mengalami penurunan MRI T2* atau tidak responsif akan mendapatkan peningkatan dosis hingga 45 mg/kg/hari. Sekitar 90% subjek dari kedua kelompok memerlukan peningkatan dosis DFX. Penelitian ini menunjukkan efek yang baik dari DFX untuk meningkatkan parameter MRI T2* jantung namun dengan dosis yang lebih dari 30 mg/kg/hari, melebihi batas aman yang direkomendasikan untuk DFX. (Menkes, 2018)

3. Deferipron (Ferriprox, DFP, L1)

Deferipron merupakan kelator oral yang telah banyak digunakan di dunia. Deferipron mampu menurunkan timbunan besi dalam tubuh, bahkan lebih efektif menurunkan besi di jantung dibandingkan desferoksamin. Dosis yang diberikan adalah 75-100 mg/kg per hari, dibagi dalam 3 dosis, diberikan per oral sesudah makan.

Penelitian Pennell dan kawan-kawan tahun 2005 membandingkan efektivitas DFO dengan DFP dalam sebuah uji klinis acak terkontrol pada 61 pasien dengan siderosis miokardium asimtomatik. Rerata dosis yang digunakan adalah 92 mg/kg/hari DFP atau 43 mg/kg DFO sebanyak 5-7 hari per minggu selama 12 bulan. Kepatuhan pasien cukup baik pada kedua kelompok (93-94%). Perbaikan MRI T2* miokardium lebih nyata pada kelompok DFP dibandingkan DFO (27% vs 13%; p 0,023), begitu pula perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri (DFP 3,1% vs DFO 0,3%, p 0,003), yang diperkirakan dapat menurunkan angka mortalitas hingga 40-65%.

Penelitian Makis dan kawan-kawan pada tahun 2013 mencoba menilai efektivitas dan efek samping DFP dalam bentuk sirup (Ferriprox 100

mg/mL) untuk 9 anak berusia kurang dari 10 tahun (rerata usia 6,5 tahun, interval 2-10 tahun) dengan hemoglobinopati bergantung transfusi. Sirup DFP diberikan dengan dosis awal 50 mg/kg/hari dan ditingkatkan bertahap setiap 2 minggu menjadi 75 mg/kg/hari, kemudian 100 mg/kg/hari pada akhir minggu ke-4. Keberhasilan terapi dinilai setelah 21,5 bulan terapi (interval 15-31 bulan). Feritin serum turun dari 2.440 menjadi 1.420 ng/mL dan seluruh subjek menunjukkan kepatuhan yang baik dengan sirup DFP. Efek samping yang dilaporkan adalah nyeri perut dan diare, neutropenia ringan 1.200/uL, dan atralgia, yang semuanya membaik spontan walaupun DFP dilanjutkan. Penelitian ini menyimpulkan sediaan sirup DFP aman dan memungkinkan konsumsi DFP pada anak usia <6 tahun, yang belum mampu mengonsumsi tablet DFP. (Menkes, 2018)

II.16 Kombinasi Kelasi Besi

1. Desferoksamin (DFO) dan Deferipron (DFP)

D'Angelo dan kawan-kawan pada tahun 2004 melaporkan penggunaan terapi kombinasi DFO dan DFP pada 13 pasien thalassemia mayor. Pasien mendapatkan DFO subkutan 50–60 mg/kg, 4-6 kali per minggu selama 10-30 bulan, namun kepatuhan pasien buruk dan beberapa efek samping terjadi, yaitu fibrosis subkutan (13 orang), tuli sensorineural (4 pasien), metaplasia femoral dan metafisis peroneal (6 pasien). DFO dihentikan dan diganti dengan DFP 75 mg/kg/hari dibagi dalam 3 dosis selama 10-30 bulan (durasi DFO dan DFP sama untuk 1 orang pasien). Tujuh dari 13 pasien tersebut tidak berespon baik terhadap DFP sehingga diberikan terapi kombinasi

DFO dan DFP. Pasien dengan terapi kombinasi mendapatkan tambahan DFO 40-50 mg/kg selama 7-10 hari setelah transfusi. Parameter keberhasilan kelasi besi pada penelitian ini adalah penurunan feritin serum dan peningkatan ekskresi besi di urin. Dari 13 pasien yang gagal terapi DFO, 6 pasien berespon baik terhadap monoterapi DFP, dengan penurunan feritin serum 3083 menjadi 1248 ng/mL dan ekskresi besi 6,3 menjadi 30,9 mg/24 jam urin. Sebanyak 7 orang sisanya mendapat terapi kombinasi DFO dan DFP dengan penurunan feritin serum 2864 menjadi 1475 ng/mL dan ekskresi besi 8,1 menjadi 29,9 mg/24 jam urin. Perbaikan parameter tersebut mungkin didukung oleh sinergisme DFO dengan DFP. DFO baik mengikat besi di plasma setelah transfusi dan didukung oleh DFP yang berperan sebagai *iron shuttle* untuk besi di jaringan. Kombinasi ini juga baik pada pasien dengan efek samping DFO karena dosis DFO yang diberikan lebih rendah

Penelitian Tanner dan kawan-kawan pada tahun 2007 mengikutsertakan 65 pasien dengan siderosis jantung moderat ($T2^*$ 8-20 ms) dalam uji klinis acak terkontrol yang membandingkan DFO monoterapi dengan kombinasi DFO+DFP. Dosis DFP yang digunakan adalah 75 mg/kg/hari. Peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri lebih tinggi pada kelompok kombinasi dibandingkan monoterapi (2,6% vs 0,6%; $p < 0,05$). (Menkes, 2018)

2. Desferoksamin (DFO) dan Deferasiroks (DFX)

Penelitian oleh Jetsrisuparb dan kawan-kawan pada tahun 2010 melaporkan studi retrospektif pada 7 pasien thalassemia berusia 8-

19,9 tahun yang mendapat terapi kombinasi DFO dan DFX. DFX diberikan 20-30 mg/kg sekali sehari selama 4 hari berturut-turut, dilanjutkan dengan DFO 20-40 mg/kg/hari subkutan selama 8-12 jam dan 100 mg vitamin C oral selama 3 hari berikutnya. Pola ini diulangi lagi setiap minggunya. Pasca kelasi besi 8-32 bulan, terdapat penurunan feritin serum tanpa efek samping. Kepatuhan terhadap terapi mencapai 90%. (Menkes, 2018)

3. Deferipron (DFP) dan Deferasiroks (DFX)

Laporan kasus oleh Alavi dan kawan-kawan pada tahun 2014 melaporkan perempuan usia 25 tahun dengan thalassemia mayor yang telah mendapatkan transfusi rutin sejak usia 3 tahun. Kelasi besi yang pertama kali digunakan adalah DFO subkutan namun beberapa tahun terakhir pasien tidak patuh karena reaksi kulit pada insersi alat pompa. Feritin serum 4200 ng/mL, MRI T2* hati 1,7 ms, dan MRI T2* jantung 10,3 ms. Pasien mendapatkan DFX 25 mg/kg/hari selama 1 tahun dan feritin serum turun menjadi 1596 ng/mL, MRI T2* hati 6,78 ms, dan jantung 15 ms. DFP kemudian ditambahkan dengan dosis 75 mg/kg/hari. Setelah 8 bulan terapi kombinasi feritin serum turun drastis hingga 100 ng/mL, MRI T2* hati 9 ms dan jantung 23,1 ms. Efek samping atau toksisitas obat tidak ditemukan selama pemberian kelasi besi. (Menkes, 2018)

II.17 Pemantauan Respon Terapi Kelasi Besi

Pemantauan timbunan besi dalam tubuh dapat dilakukan dengan beberapa cara. Pengukuran kadar besi bebas / *Labile plasma iron*

(LPI) atau *non transferin bound iron* (NTBI) dan LIC (*liver iron concentration*) melalui biopsi hati adalah cara paling akurat namun saat ini pemeriksaan MRI dapat mengukur konsentrasi besi di organ secara non-invasif. Berikut adalah beberapa batasan target terapi kelasi besi pada pasien thalassemia:

1. LIC dipertahankan <7000 ug/g berat kering hati.
2. Feritin serum 1000-2500 ng/mL; namun feritin kurang mampu memperkirakan timbunan besi dalam tubuh secara tepat, karena kadarnya banyak dipengaruhi faktor eksternal seperti inflamasi dan infeksi. (Menkes, 2018)