

SKRIPSI

**PENGGUNAAN KELASI BESI DEFERASIROX DAN
PENURUNAN KADAR FERRITIN SERUM PASIEN
THALASSEMIA MAYOR ANAK**



**MGS AMMAR AGUSTIAN NURZA
04011282126058**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

**PENGGUNAAN KELASI BESI DEFERASIROX DAN
PENURUNAN KADAR FERRITIN SERUM PASIEN
THALASSEMIA MAYOR ANAK**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran**



**MGS AMMAR AGUSTIAN NURZA
04011282126058**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGUNAAN DOSIS KELASI BESI DEFERASIROX DAN
PENURUNAN KADAR FERRITIN SERUM PASIEN
THALASSEMIA MAYOR ANAK**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

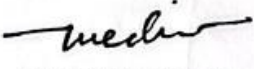
Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

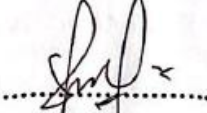
**MGS AMMAR AGUSTIAN NURZA
04011282126058**

Palembang, 16 Desember 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

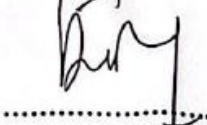
Pembimbing I
dr. Medina Athiah, Sp.A
NIP. 198706252015042001


.....


Pembimbing II
Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes.
NIP. 195808021986031001


.....


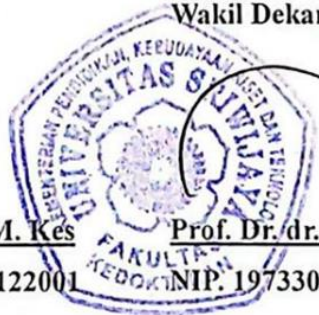

Penguji I
dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K)
NIP.198710292015042001


.....

Penguji II
dr. Safyudin M. Biomed., CGA.
NIP. 196709031997021001


.....

Koordinator Program Studi Mengetahui
Pendidikan Dokter Wakil Dekan I

Dr. dr. Susilawati, M. Kes **Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp. KO.,M.Pd. Ked**
NIP. 197802272010122001 NIP. 1973306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Penggunaan Dosis Kelasi Besi Deferasirox dan Penurunan Kadar Ferritin Serum Pasien Thalassemia Mayor Anak" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Desember 2024

Palembang,

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

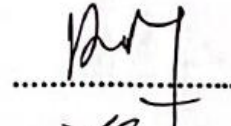
Pembimbing I
dr. Medina Athiah, Sp.A
NIP. 198706252015042001


.....

Pembimbing II
Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes.
NIP. 195808021986031001


.....

Penguji I
dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K)
NIP.198710292015042001


.....

Penguji II
dr. Safyudin M. Biomed., CGA.
NIP. 196709031997021001


.....

**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**

**Mengetahui
Wakil Dekan I**







Dr. dr. Susilawati, M. Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr./dr. Irfanuddin, Sp. KO., M.Pd. Ked
NIP. 1973306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Mgs Ammar Agustian Nurza

NIM : 04011282126058

Judul : Penggunaan Dosis Kelasi Besi Deferasirox dan Penurunan Kadar Ferritin Serum Pasien Thalassemia Mayor Anak

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan saya buat dalam keadaan sadar tanpa ada paksaan dari siapapun.



ABSTRAK

PENGGUNAAN DOSIS KELASI BESI DEFERASIROX DAN PENURUNAN KADAR FERRITIN SERUM PASIEN THALASSEMIA MAYOR ANAK

(Mgs Ammar Agustian Nurza, 16 Desember 2024, 67 Halaman)
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Pasien thalassemia mayor anak memerlukan transfusi darah berulang seumur hidupnya agar kebutuhan eritrosit tercukupi sehingga membantu laju pertumbuhan dan perkembangan anak. Namun, transfusi darah berulang menyebabkan kelebihan zat besi. Selain itu, secara patologis thalassemia, terjadi juga akumulasi zat besi karena penghancuran eritrosit yang lebih cepat dan proses eritropoiesis yang tidak efektif. Kelebihan besi toksik menumpuk pada organ-organ tubuh sehingga harus dikeluarkan menggunakan kelasi besi salah satunya deferasirox. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dosis deferasirox yang paling baik untuk menurunkan ferritin serum pada pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Studi deskriptif observasional ini dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari bulan Oktober hingga Desember 2024. Terdapat 69 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dari total 208 sampel yang didapat pada rekam medis. Data dianalisis menggunakan SPSS ver27 dalam bentuk distribusi frekuensi serta penentuan kelompok dosis menggunakan *ROC Analysis*.

Hasil: Karakteristik sampel paling banyak merupakan kelompok usia 10-18 tahun (49,3%), mayoritas terdiagnosis thalassemia ≤ 5 tahun (71%) dan mayoritas melakukan transfusi darah ≥ 12 kali/tahun (59,4%). Terdapat penurunan ferritin serum paling besar pada kelompok dosis 31-40 mg/kgbb/hari (6.710,2 μ g/L), akan tetapi, jumlah sampel yang mengalami penurunan kadar ferritin serum paling banyak menggunakan dosis 21-30 mg/kgbb/hari (57,8%) dari total sampel yang mengalami penurunan kadar ferritin serum.

Simpulan: Penggunaan dosis kelasi besi deferasirox pada pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang paling banyak mengalami penurunan adalah pada dosis 21-30 mg/kgbb/hari.

Kata Kunci: thalassemia, deferasirox, ferritin

ABSTRACT

The Use of Iron Chelator Deferasirox and the Reduction of Serum Ferritin Levels in Pediatric Thalassemia Major patients

(Mgs Ammar Agustian Nurza, December 16, 2024, 67 pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Pediatric thalassemia major require lifelong blood transfusions to compensate inadequate erythrocyte. However, regular blood transfusions cause iron overload. In addition, pathologically in thalassemia, there is also iron accumulation due to faster hemolysis and ineffective erythropoiesis process. Iron overload is toxic for organ so that it must be removed using iron chelation, one of which is deferasirox. This study aims to determine the best dose of deferasirox to reduces serum ferritin in pediatric thalassemia major at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

Methods: This descriptive observational study was conducted at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang from October to December 2024. There were 69 samples that met the inclusion criteria from total 208 samples. Data were analyzed using SPSS version 27 in the form of frequency distribution and grouping through ROC Analysis.

Results: The characteristics of the samples were mostly in the age group of 10-18 years (49.3%), the majority were diagnosed with thalassemia ≤ 5 years (71%), and the majority had blood transfusions ≥ 12 times/year (59.4%). The greatest decrease in serum ferritin in the 31-40 mg/kg/day dose group (6.710.2 $\mu\text{g/L}$), however, the number of samples who experienced a decrease in serum ferritin levels was greatest using the 21-30 mg/kg/day dose (57,8%) of the total samples that experienced a decrease ferritin serum

Conclusion: The use of deferasirox doses in pediatric thalassemia major at Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital which experienced the most decline was at a dose of 21-30 mg/kg/day.

Keywords: Thalassemia, deferasirox, ferritin

RINGKASAN

PENGGUNAAN DOSIS KELASI BESI DEFERASIROX DAN PENURUNAN KADAR FERRITIN SERUM PASIEN THALASSEMIA MAYOR ANAK

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 16 Desember 2024

Mgs Ammar Agustian Nurza; Dibimbing oleh dr. Medina Athiah, Sp.A dan Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes.

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
xix + 67 halaman, 5 tabel, 8 gambar, 9 lampiran

RINGKASAN

Thalassemia merupakan penyakit genetik yang memengaruhi sintesis globin akibat mutasi gen pengatur produksi rantai globin. Kelainan sintesis hemoglobin ini menyebabkan eritropoiesis yang terjadi tidak efektif dan hemolisis terjadi lebih cepat sehingga pasien thalassemia mayor membutuhkan transfusi darah berulang untuk memenuhi kebutuhan eritrosit serta membantu pertumbuhan dan perkembangannya. Namun, transfusi darah berulang dapat mengakibatkan kelebihan zat besi yang nantinya menumpuk pada organ tubuh seperti hati, jantung, tiroid, pankreas dan lainnya. Kelebihan zat besi ini harus dikeluarkan menggunakan obat kelasi besi salah satunya deferasirox. Dosis deferasirox yang digunakan masih sangat beragam namun dalam rentang dosis anjuran yakni 20-40mg/kgbb/hari. Tujuan penelitian ini ialah mengetahui pada dosis kelasi besi deferasirox berapa terjadi penurunan kadar ferritin serum yang paling baik pada pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan teknik pengambilan *purposive sampling*. Terdapat 69 sampel yang diikutsertakan dalam penelitian ini yang menunjukkan hasil mayoritas sampel berusia 10-18 tahun (49,3%), telah melakukan transfusi darah ≥ 12 kali/tahun (59,4%) serta mayoritas sampel telah terdiagnosis thalassemia saat berusia ≤ 5 tahun. Penurunan kadar ferritin serum terlihat paling besar pada kelompok dosis 31-40 mg/kgbb/hari (6.710,2 μ g/L), namun, jumlah sampel yang mengalami penurunan paling banyak pada kelompok dosis 21-30 mg/kgbb/hari (57,8%) dari total pasien yang mengalami penurunan ferritin serum. Hal tersebut didukung juga pada pengelompokan menggunakan *ROC Analysis* dimana titik potong dosis deferasirox berada pada ≥ 26 mg/kgbb/hari.

Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa dosis yang paling baik menurunkan kadar ferritin serum pada pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berada pada kelompok yang menggunakan dosis 21-30 mg/kgbb/hari yang dibuktikan melalui titik potong *ROC Curve*, yakni 26 mg/kgbb/hari

Kata Kunci: Thalassemia, Deferasirox, Penurunan kadar ferritin serum
Kepustakaan: 67

SUMMARY

THE USE OF IROC CHELATOR DEFERASIRO AND THE REDUCTION OF SERUM FERRITIN LEVELS IN PEDIATRIC THALASSEMIA MAJOR PATIENTS
Scientific Paper in the form of Thesis, December 16 2024

Mgs Ammar Agustian Nurza; supervised by dr. Medina Athiah, Sp.A and Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes.

General Practitioner Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

xix + 67 pages, 5 tables, 8 figures, 9 attachments

SUMMARY

Thalassemia is a genetic disease that affects globin synthesis due to gene mutation that regulate globin chain production. This abnormality in hemoglobin synthesis causes ineffective erythropoiesis and occurred more quickly hemolysis so that thalassemia major requires to get lifelong blood transfusions for compensate inadequate erythrocyte. How ever, regular blood transfusion can result iron overload which later accumulates in organs such as the liver, cardiac, thyroid, pancreas and others. This excess iron must be removed using iron chelation, one of which is deferasirox. The dose of deferasirox used is still very diverse but within the recommended dose range of 20-40 mg/kg/day. The purpose of this study was to determine at what dose of deferasirox there was a decrease in ferritin serum levels that was best in pediatric thalassemia major patients at Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital.

This study is a descriptive observational with total sampling technique. There were 69 of 208 samples included in this study which showed the majority of samples were aged 10-18 years (49,3%), had blood transfusion ≥ 12 times/year (59,4%). The greatest decrease in serum ferritin levels was seen in the 31-40 mg/kg/day dose group (6.710,2 $\mu\text{g/L}$) however, the number of samples who experienced the most decline in the 21-30 mg/kg/day dose group dose (57,8%) of the total samples that experienced a decrease ferritin serum. When grouping with ROC Analysis, the cutting point of the deferasirox dose is at 26 mg/kg/day. Based on these result, it can be concluded the dose that best reduces serum ferritin levels in pediatric thalassemia major patients at Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital is in the group using dose deferasirox 21-30 mg/kg/day and proven by the ROC Curve cut-off point, which is 26 mg/kg/day.

Keywords: *Thalassemia, Deferasirox, Decrease in serum ferritin levels*

Citations : 67

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahiim,

Puji dan syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya. Skripsi berjudul “Penggunaan Kelasi Besi Deferasirox dan Penurunan Kadar Ferritin Serum Pasien Thalassemia Mayor Anak” dapat diselesaikan dengan baik. Penelitian ini diusulkan bertujuan agar dapat melakukan penelitian nantinya dan disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa karena telah memberikan kelancaran, kemudahan, dan kesehatan dalam pengerjaan skripsi.
2. Kepada kedua orang tua dan keluarga saya yang selalu memberikan dukungan agar penulis selalu bersemangat dan dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
3. dr. Medina Athiah, Sp.A dan Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes sebagai pembimbing I dan II, dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K) dan dr. Safyudin M.Biomed., CGA sebagai penguji I dan II yang telah memberikan tenaga, waktu, serta ilmu mengenai penelitian dalam membimbing penulis terkait penyusunan skripsi.
4. Terima kasih juga kepada teman-teman terdekat eva dan rana serta yang tidak dapat penulis sebutkan semuanya telah memberikan banyak saran agar penulis dapat menyusun skripsi dengan baik.

Penulis menyadari bahwa penelitian skripsi yang telah dibuat masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis membutuhkan saran dan masukan terhadap laporan ini. Akhir kata, saya ucapkan terima kasih dan saya harap penelitian ini dapat bermanfaat.

Palembang, 16 Desember 2024



Mgs Ammar Agustian Nurza

Universitas Sriwijaya

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Mgs Ammar Agustian Nurza

NIM : 04011282126058

Judul : Penggunaan Dosis Kelasi Besi Deferasirox dan Penurunan Kadar Ferritin Serum Pasien Thalassemia Mayor Anak

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun

Palembang, 16 Desember 2024



Mgs Ammar Agustian Nurza
NIM. 04011282126058

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	v
ABSTRAK.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
RINGKASAN.....	viii
<i>SUMMARY</i>	ix
KATA PENGANTAR.....	x
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
1.4.3. Manfaat Sosial.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. <i>Thalassemia</i>	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	5

2.1.3.	Etiologi.....	6
2.1.4.	Klasifikasi	6
2.1.5.	Patofisiologi	9
2.1.6.	Manifestasi Klinis	11
2.1.7.	Diagnosis.....	12
2.1.8.	Tatalaksana.....	16
2.1.9.	Jenis Kelasi Besi	19
2.2.	Ferritin	22
2.2.1.	Definisi Ferritin.....	22
2.2.2.	Peran Ferritin dalam Homeostasis Besi	22
2.2.3.	Fungsi Ferritin.....	24
2.2.4.	Kadar Ferritin sebagai Indikator Kelebihan Zat Besi	25
2.3.	Laju Endap Darah sebagai Indikator Inflamasi	25
2.4.	Pengaruh Farmakogenomik dan Dosis Deferasirox dengan Kadar Ferritin Serum pada Pasien Thalassemia Mayor Anak	26
2.5.	Kerangka Teori.....	29
2.6.	Kerangka Konsep	30
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		31
3.1.	Jenis Penelitian	31
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian	31
3.3.	Populasi dan Sampel	31
3.3.1.	Populasi.....	31
3.3.2.	Sampel.....	31
3.3.2.1.	Besar Sampel.....	32
3.3.2.2.	Cara Pengambilan Sampel.....	32
3.3.3.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	32
3.4.	Variabel Penelitian	33
3.5.	Definisi Operasional (definisi, alat ukur, cara ukur, hasil ukur)	34
3.6.	Cara Pengumpulan Data.....	36
3.7.	Cara Pengolahan dan Analisis Data	36
3.8.	Kerangka Operasional	37

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1. Karakteristik Pasien Thalassemia Mayor Anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	39
4.2. Penurunan Kadar Ferritin Serum Pasien Thalassemia Mayor Anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	42
4.3. Distribusi Subjek Penelitian yang Mengalami Penurunan Kadar Ferritin Serum	44
4.4. Keterbatasan Penelitian	47
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN.....	48
5.1. Simpulan.....	48
5.2. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN.....	57
BIODATA.....	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1. Definisi Operasional	34
Tabel 4.1. Karakteristik pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	39
Tabel 4.2. Penurunan kadar ferritin serum subjek penelitian berdasarkan dosis yang digunakan.....	42
Tabel 4.3. Distribusi frekuensi subjek penelitian yang mengalami penurunan kadar ferritin	44
Tabel 4.4. Distribusi subjek penelitian yang mengalami penurunan kadar ferritin pada titik potong dosis 26 ng/kgbb/hari	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Mekanisme patogenetik dari manifestasi klinik thalassemia	13
Gambar 2.2. Alur penegakan diagnosis thalassemia.....	16
Gambar 2.3. Metabolisme deferasirox	21
Gambar 2.4. Kerangka Teori.....	29
Gambar 2.5. Kerangka Konsep	30
Gambar 4.1. Alur pengambilan sampel penelitian.....	38
Gambar 4.2. Titik potong ROC Curve	45
Gambar 4.3. Koordinat ROC Curve.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Karakteristik pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.	57
Lampiran 2. Penurunan Kadar Ferritin Serum Pasien Thalassemia Mayor Anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	58
Lampiran 3. Koordinat ROC Curve	60
Lampiran 4. Distribusi Penggunaan Dosis Deferasirox Berdasarkan Titik Potong ., Dan Penurunan Ferritin Serum	61
Lampiran 5. Sertifikat Etik.....	62
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....	63
Lampiran 7. Surat Selesai Penelitian	64
Lampiran 8. Lembar Konsultasi Skripsi	65
Lampiran 9. Hasil Pemeriksaan Plagiasi Turnitin.....	66

DAFTAR SINGKATAN

α	: Alpha
β	: Beta
γ	: Gamma
δ	: Delta
APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
AUC	: Area Under Curve
BMT	: Bone Marrow Transplantation
CMax	: Consentration Maximum
DCYTB	: Duodenal Cytrochrome B
DFO	: Deferoxamine
DFP	: Deferiprone
DFX	: Deferasirox
DMT1	: Divalent Metal Transporter-1
DNA	: Deoxyribosa Nucleic Acid
FPN	: Ferroportin
Fe ²⁺	: Ferro
Fe ³⁺	: Ferri
Hb	: Hemoglobin
HbA ₂	: Hemoglobin A2
HbF	: Fetal Hemoglobin
HbH	: Hemoglobin H
HPLC	: High performance liquid chromatography
HbsAg	: Hepatitis B surface antigen
HCV	: Hepatitis C virus
HIV	: Human Immunodeficiency virus
IRE	: Iron Response Element
IRP	: Iron Response Protein
LIC	: Liver Iron Concentration

LED	: Laju Endap Darah
M3	: Asil glukuronida
M6	: 2-O-glukuronida
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MRP2	: <i>Multi drug resistance-associated protein 2</i>
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NTDT	: Non-Transfusion Dependent Thalassemia
PRC	: Packed Red Cell
PT	: Prothrombin Time
RDW	: Red Cell Distribution Width
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutaic Pyruvic Transaminase
TDT	: <i>Thalassemia Dependent Transfusion</i>
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
UGT1A1	: Uridine-5-diphosphate Glucuronosyltransferase Family 1 Member A1
UGT1A6	: Uridine-5-diphosphate Glucuronosyltransferase Family 1 Member A6
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Thalassemia merupakan penyakit genetik dimana berkurangnya produksi satu atau lebih subunit globin pada hemoglobin. Mutasi gen yang mengkode globin berbeda menyebabkan hemoglobin yang disintesis tidak efektif atau sangat tidak stabil sehingga eritropoiesis tidak efektif dan memperpendek kelangsungan hidup sel darah merah.^{1,2}

Data WHO tahun 2019 menyatakan prevalensi thalassemia beta mayor di seluruh dunia mencapai 39,956 juta orang atau sekitar 5,2% dari jumlah populasi di dunia dan pada tahun 2021 meningkat menjadi 156,74 juta orang atau sekitar 20% dari total populasi dunia. Prevalensi tertinggi terjadi pada masyarakat Mediterania, Timur Tengah, Asia Tenggara dan Afrika. Indonesia adalah negara yang berada di sabuk thalassemia diperkirakan sekitar 3-10% populasi Indonesia positif sebagai pembawa sifat thalassemia- β dan sekitar 2,6-11% sebagai pembawa sifat thalassemia- α . Menurut Riskesdas 2007, Sumatera Selatan menempati urutan ketiga prevalensi thalassemia tertinggi di Indonesia yakni sebesar 5,4%. Berdasarkan data dari Yayasan Thalassemia Indonesia pada tahun 2012, sebanyak 4.896 kasus thalassemia dan meningkat sebanyak 10.973 kasus atau sekitar 3,59% dari jumlah populasi anak pada tahun 2021.³⁻⁶

Berdasarkan gejalanya, thalassemia dibagi menjadi tiga yaitu thalassemia minor, thalassemia intermedia dan thalassemia mayor. Umumnya thalassemia memerlukan transfusi darah karena proses hemolisis sel darah merah terjadi lebih awal. Kualitas dan kelangsungan hidup pasien thalassemia mayor bergantung pada transfusi darah yang teratur. Transfusi darah jangka panjang dapat mengakibatkan kelebihan zat besi di dalam tubuh. Selain itu, secara patologis, pada pasien thalassemia terjadi juga akumulasi zat besi karena proses eritropoiesis yang tidak efektif sehingga menyebabkan peningkatan absorpsi besi oleh tubuh. Akumulasi

zat besi bersifat toksik bagi organ. Besi dapat terakumulasi di organ hati, pankreas, jantung, tiroid, persendian, kulit dan hipofisis.^{7,8} Kadar besi dalam tubuh dapat diketahui dengan cara memeriksa kadar ferritin serum atau pun LIC (*Liver Iron Concentration*). Kadar ferritin serum pada tubuh pasien merupakan indikator yang dapat diandalkan untuk mengetahui kelebihan zat besi.⁹

Oleh karena itu, Terapi kelasi besi diperlukan untuk mengatasi kelebihan zat besi tersebut. Beberapa jenis kelasi besi yang dapat diberikan yaitu deferoxamin (DFO) yang diberikan secara subkutan, deferiprone (DFP) dan deferasirox (DFX) yang diberikan secara oral.¹⁰ Mekanisme kerja dari kelasi besi ini ialah mengikat kelebihan zat besi dari berbagai kompartemen sehingga nanti akan dikeluarkan dari tubuh.¹¹⁻¹³ Deferasirox merupakan kelasi besi tridentat yang mengikat besi dengan afinitas tinggi dengan perbandingan 2:1 artinya 2 molekul deferasirox mampu mengikat 1 atom besi. Berdasarkan rekomendasi Thalassemia International Federation, dosis anjuran deferasirox yang diberikan ialah 20-40 mg/kgbb/hari menyesuaikan dengan seringnya transfusi darah.⁹

Pada penelitian Yesilipek dkk di Turkey tentang efektifitas deferasirox terhadap penurunan kadar ferritin didapatkan bahwa terjadi penurunan yang bermakna pada median kadar ferritin serum dari 1718 $\mu\text{g/L}$ pada awal menjadi 845,3 $\mu\text{g/L}$ setelah 52 minggu terapi deferasirox ($P < 0,001$).¹⁴ Hal ini juga diperkuat oleh penelitian Thakor dkk tentang efektifitas dan keamanan obat deferasirox pada pasien thalassemia anak, dimana terdapat korelasi negatif yang bermakna antara rata-rata dosis deferasirox dan rata-rata kadar ferritin serum ($r = -0,941$ $p = 0,005$) serta dapat turun secara bermakna saat menggunakan deferasirox dengan rentang dosis 20-30 mg/kg/hari ($P < 0,05$).¹⁵ Pada penelitian Panighari dkk tentang efektifitas dosis deferasirox terhadap kadar ferritin serum pada pasien thalassemia anak setelah menggunakan deferasirox selama 6 bulan, kadar ferritin serum 84 pasien yang menggunakan deferasirox 21-30 mg/kgbb/hari menurun sebesar 106 ng/mL.¹⁶ Pada studi yang dilakukan Cao et all tentang farmakogenomik deferasirox, dua varian gen MRP2 yang teridentifikasi menunjukkan hubungan bermakna dengan farmakokinetik deferasirox dalam tubuh manusia.¹⁷

Telah banyak penelitian yang dilakukan terkait efektifitas kelasi besi tetapi dosis yang digunakan masih beragam yakni dalam rentang 20-40 mg/kgbb/hari. Selain itu terdapat genetik yang berbeda disetiap populasinya yang memengaruhi farmakokinetik deferasirox hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan Cao et all. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui penggunaan dosis kelasi besi deferasirox dan penurunan kadar ferritin serum pada pasien thalassemia mayor anak di kota Palembang, khususnya RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Pasien thalassemia mayor anak menjalani transfusi darah rutin sehingga terjadi akumulasi zat besi di organ jantung, hati, limfa, dan organ endokrin yang bersifat toksik dan harus dikeluarkan dari tubuh. Kelasi besi diperlukan untuk mengeluarkan akumulasi zat besi tersebut. Deferasirox merupakan salah satu jenis kelasi besi yang dapat mengeluarkan akumulasi besi di dalam tubuh dengan mengikat besi lalu mengeluarkannya melalui feses. Dosis kelasi besi deferasirox yang digunakan masih sangat beragam namun berada di rentang dosis anjuran 20-40 mg/kgbb/hari oleh karena itu pada dosis kelasi besi deferasirox berapakah terjadi penurunan kadar ferritin paling baik pada pasien thalassemia mayor anak di Palembang, khususnya RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Diketahui dosis kelasi besi deferasirox yang paling baik menurunkan kadar ferritin serum pada pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Diidentifikasi distribusi frekuensi karakteristik (usia saat ini, usia terdiagnosis) pasien thalassemia mayor anak yang menggunakan deferasirox di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

2. Diidentifikasi frekuensi transfusi darah pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
3. Diidentifikasi penurunan kadar ferritin serum pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
4. Diidentifikasi dosis kelasi besi deferasirox yang paling baik menurunkan kadar ferritin serum pada pasien thalassemia mayor anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai penggunaan kelasi besi deferasirox dan penurunan kadar ferritin serum pada pasien thalassemia mayor anak, diketahui besar penurunan kadar ferritin serum serta menjadi dasar penelitian ataupun sumber referensi untuk studi berikutnya

1.4.2. Manfaat Praktis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan untuk pemilihan dosis kelasi besi (deferasirox) pada pasien thalassemia mayor anak.

1.4.3. Manfaat Sosial

Diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat tentang pentingnya kelasi besi pada pasien thalassemia untuk mencegah komplikasi yang dapat timbul akibat kelebihan zat besi

DAFTAR PUSTAKA

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. John Wiley & Sons; 2008.
2. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, dkk. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Wahidiyat PA, Sari TT, Rahmartani LD, Iskandar SD, Pratanata AM, Yapiy I, dkk. Thalassemia in Indonesia. Hemoglobin. 2 Januari 2022;46(1):39–44.
4. Suhana Suhana, Hendra Kusumajaya, Rezka Nurvinanda. Faktor faktor yang berhubungan dengan kejadian thalassemia beta mayor pada anak. J Penelit Perawat Prof [Internet]. 26 Juli 2023 [dikutip 25 Juni 2024];5(4). Tersedia pada: <https://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/view/1918>
5. Putuskan Mata Rantai Talasemia, untuk Indonesia Lebih Sehat - Penyakit Tidak Menular Indonesia [Internet]. [dikutip 25 Juni 2024]. Tersedia pada: <https://p2ptm.kemkes.go.id/subdit-penyakit-kanker-dan-kelainan-darah/putuskan-mata-rantai-talasemia-untuk-indonesia-lebih-sehat>
6. Kementerian Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departement Kesehatan, Republik Indonesia; 2018.
7. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. Dalam: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Pinto VM, Forni GL. Management of iron overload in beta-thalassemia patients: clinical practice update based on case series. Int J Mol Sci. 20 November 2020;21(22):8771.
9. Farmakis D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 thalassaemia international federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. HemaSphere [Internet]. Agustus 2022 [dikutip 21 Mei 2024];6(8). Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345633/>
10. Baird DC, Batten SH, Sparks SK. Alpha- and Beta-thalassemia: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. Maret 2022;105(3):272–80.

11. Deferasirox: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [dikutip 30 Mei 2024]. Tersedia pada: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01609>
12. Kontoghiorghes GJ, Kontoghiorghes CN. Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases. *Cells*. Juni 2020;9(6):1456.
13. Waldmeier F, Bruin GJ, Glaenzel U, Hazell K, Sechaud R, Warrington S, dkk. Pharmacokinetics, Metabolism, and Disposition of Deferasirox in β -Thalassemic Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Who Are at Pharmacokinetic Steady State. *Drug Metab Dispos*. 2019;38(5):808.
14. Yesilipek MA, Karasu G, Kaya Z, Kuskonmaz BB, Uygun V, Dag I, dkk. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with β -Thalassemia Major. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 Maret 2018;24(3):613–8.
15. Thakor DR, Desai CK, Kapadia JD, Dikshit RK, Mehariya K. Efficacy and Safety of Deferasirox in Pediatric Patients of Thalassemia at a Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2017;38(2):103–10.
16. Panigrahi M, Swain TR, Jena RK, Panigrahi A, Debta N. Effectiveness of Deferasirox in Pediatric Thalassemia Patients: Experience from a Tertiary Care Hospital of Odisha. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(3):172–8.
17. Cao K, Ren G, Lu C, Wang Y, Tan Y, Zhou J, dkk. ABCC2 c.-24 C>T single-nucleotide polymorphism was associated with the pharmacokinetic variability of deferasirox in Chinese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. Januari 2020;76(1):51–9.
18. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*. Desember 2020;105(6):692–703.
19. Hoffbrand AV, Steensma DP. Hoffbrand's essential haematology [Internet]. Eighth edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. (Essentials (Wiley-

- Blackwell (Firm))). Tersedia pada:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=2278705>
20. Rujito L. Talasemia: genetik dasar dan pengelolaan terkini. Univ Jenderal Soedirman. 2019;10.
 21. Rosenberg LE, Rosenberg DD. Chapter 14 - Disorders of Variable Genomic Architecture. Dalam: Rosenberg LE, Rosenberg DD, editor. Human Genes and Genomes [Internet]. San Diego: Academic Press; 2020. hlm. 227–39. Tersedia pada:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123852120000147>
 22. Motiani A, Zubair M, Sonagra AD. Laboratory Evaluation of Alpha Thalassemia. Dalam: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 23. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med. 2021;12(2):61–76.
 24. Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: An Overview. Int J Neonatal Screen [Internet]. Maret 2019 [dikutip 2 Juni 2024];5(1). Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510249/>
 25. Hall JE. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Elsevier Health Sciences; 2019. 1105 hlm.
 26. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. Hematology: basic principles and practice. Elsevier Health Sciences; 2013.
 27. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. The lancet. 2022;399(10343):2310–24.
 28. Kementerian Kesehatan. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1/2018 tentang Pendoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Talasemia. Kementerian Kesehatan; 2018.
 29. Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, dkk. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. Br J Haematol. Maret 1995;89(3):473–8.
 30. Atmakusuma TD, Saragih EYP, Rajabto W. Achievement of Pre- and Post-Transfusion Hemoglobin Levels in Adult Transfusion-Dependent Beta

- Thalassemia: Associated Factors and Relationship to Reduction of Spleen Enlargement. *Int J Gen Med.* 2021;14:7515–21.
31. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang.* 2009;97(3):185–97.
 32. Christakopoulos GE, Telange R, Yen J, Weiss MJ. Gene Therapy and Gene Editing for β -Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* April 2023;37(2):433–47.
 33. Eleftheriou A, Angastiniotis M, Bain B, Constantinou V. Gene Therapy in Beta-Thalassemia and Other Haemoglobin Disorders. *Thalassemia International Federation.* 2019;
 34. Susanah S, Idjradinata PS, Sari NM, Rakhmilla LE, Sribudiani Y, Trisaputra JO, dkk. Time to Start Delivering Iron Chelation Therapy in Newly Diagnosed Severe β -Thalassemia. *BioMed Res Int.* 2020;2020:8185016.
 35. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood.* 1 Mei 2006;107(9):3436–41.
 36. Research C for DE and. Deferasirox (marketed as Exjade) Information. FDA [Internet]. 1 April 2024 [dikutip 18 Juni 2024]; Tersedia pada: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/deferasirox-marketed-exjade-information>
 37. Galanello R, Campus S, Origa R. Deferasirox: pharmacokinetics and clinical experience. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 1 Januari 2012;8(1):123–34.
 38. Porras CA, Rouault TA. Iron Homeostasis in the CNS: An Overview of the Pathological Consequences of Iron Metabolism Disruption. *Int J Mol Sci.* 19 April 2022;23(9).
 39. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis.* 2018;2018:9394060.
 40. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Met Integr Biometal Sci.* 12 Mei 2021;13(5).

41. Vogt ACS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(9). Tersedia pada: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4591>
42. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, dkk. Ferritin from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 1 Januari 2022;126:102778.
43. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 1 November 2017;29(9):401–9.
44. Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Ferritin: An Inflammatory Player Keeping Iron at the Core of Pathogen-Host Interactions. *Microorganisms* [Internet]. 2020;8(4). Tersedia pada: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/4/589>
45. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 1 Mei 2009;23(3):95–104.
46. Bain BJ, Bates I, Laffan MA. *Dacie and Lewis Practical Haematology E-Book: Dacie and Lewis Practical Haematology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2016. 93–111 hlm.
47. Ferri FF. *Ferri's Best Test: A Practical Guide to Laboratory Medicine and Diagnostic Imaging E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017. 1537–1578 hlm.
48. Taher A, Elalfy MS, Zir KA, Daar S, Jefri AA, Habr D, dkk. Importance of optimal dosing ≥ 30 mg/kg/d during deferasirox treatment: 2.7-yr follow-up from the ESCALATOR study in patients with β -thalassaemia. *Eur J Haematol*. Oktober 2011;87(4):355.
49. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, dkk. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *haematologica*. 2009;95(4):557.
50. Permenkes No. 25 Tahun 2014 [Internet]. Database Peraturan | JDIIH BPK. [dikutip 18 Juni 2024]. Tersedia pada: <http://peraturan.bpk.go.id/Details/117562/permenkes-no-25-tahun-2014>

51. Lwanga SK, Lemeshow S, Organization WH. Sample size determination in health studies: a practical manual. World Health Organization; 1991.
52. Sutrisnaningsih ES, Suharjono S, Sudarmanto B. Analysis of deferasirox and deferipron use in children with pediatric thalassemia major. *Folia Medica Indones*. 8 Agustus 2017;52(1):42–6.
53. Triwardhani ER, Reniarti L, Setiabudiawan B. Hubungan jenis dan tingkat kepatuhan pengobatan kelasi besi oral dengan kadar feritin serum pada penyandang talasemia beta mayor anak. *Sari Pediatri*. 2022;24(1):23–30.
54. Gustiana H, Gunantara T, Rathomi HS. Kepatuhan konsumsi obat kelasi besi dan kadar feritin serum pasien talasemia beta-mayor di RSUD Al-Ihsan Bandung. *J Integrasi Kesehat Sains*. 2020;2(1):26–30.
55. Rejeki DSS, Nurhayati N, Supriyanto S, Kartikasari E. Studi epidemiologi deskriptif talasemia. *Kesmas*. 2012;7(3):139–44.
56. Aryanty N, Raudhoh S, Rahman MA, Wulandari P. Penyuluhan kesehatan memaksimalkan tata laksana thalassemia untuk mengoptimalkan kualitas hidup anak thaler. *Med dedication medic j pengabdian kpd masyarakat* [Internet]. 1 Oktober 2023; Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/penyuluhan-kesehatan-memaksimalkan-tata-laksana-aryanty-raudhoh/731beb0ef308542cb336964f7c148284/>
57. Ayu DR, Sari D. Skrining thalassemia pada remaja di desa tanjung pering kecamatan indralaya ogan ilir a pada remaja di desa tanjung pering kecamatan indralaya ogan ilir. 30 November 2020;1:125–30.
58. De Jaka PS, Lestari D, Rujito L. Persepsi Calon Pasangan Menikah Di Banyumas Terhadap Skrining Thalassemia : Studi Kualitatif. *Bul Penelit Kesehat* [Internet]. 12 Agustus 2019; Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/persepsi-calon-pasangan-menikah-di-banyumas-terhadap-jaka-lestari/623b86b9c65c5093a00716f3e35baf11/>
59. Andriastuti M, Sari TT, Wahidiat PA, Putriasih SA. Kebutuhan transfusi darah pasca-splenektomi pada thalassemia mayor. *Sari Pediatri*. 2016;13(4):244–9.
60. Irdawati I, Syaiful AA, Haryani A. Hubungan Usia Anak Penderita Thalassemia dengan Frekuensi Transfusi. *J Ber Ilmu Keperawatan*. 2021;14(2):73–9.

61. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol* [Internet]. 2018;181. Tersedia pada: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:21697360>
62. Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, Galanello R, Piga A, Lawniczek T, dkk. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *Br J Haematol*. Desember 2009;147(5):752–9.
63. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, dkk. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 1 Mei 2006;107(9):3455–62.
64. Ejaz MS, Baloch S, Arif F. Efficacy and adverse effects of oral chelating therapy (deferasirox) in multi-transfused Pakistani children with β -thalassemia major. *Pak J Med Sci*. 2015;31(3):621–5.
65. Aqilla MI, Surialaga S, Santosa D. Hubungan Frekuensi Transfusi Darah Merah dan Kepatuhan Terapi Kelasi Besi dengan Hepatosplenomegali pada Pasien Talasemia β Mayor Anak di RSUD Al-Ihsan. 27 Januari 2020;390–7.
66. Panda K, Mishra NR, Jena SK. Adherence to deferasirox among beta-thalassemia major children-A cross-sectional study in a tertiary care hospital. *Indian J Child Health*. 2018;5(1):38–41.
67. Kurniati M, Eksa DR, Risnawati C. Hubungan kepatuhan terapi kelasi dengan kadar feritin pada penderita talasemia mayor di rsud h. Abdul moeloek provinsi lampung. *J Ilmu Kedokt Dan Kesehat*. 2020;7(2).