

**HUBUNGAN KADAR FERITIN DENGAN *HIGH SENSITIVITY*
C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN TALASEMIA MAYOR
DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PRINGSEWU LAMPUNG
TAHUN 2024**

Oleh:

RAFLY ABDULLAH MOCHAMMADIN

2158011031



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**HUBUNGAN KADAR FERITIN DENGAN *HIGH SENSITIVITY*
C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN TALASEMIA MAYOR
DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PRINGSEWU LAMPUNG
TAHUN 2024**

Oleh:

RAFLY ABDULLAH MOCHAMMADIN

(Skripsi)

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

Fakultas Kedokteran

Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

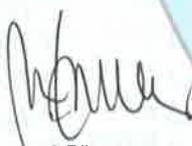
Judul Skripsi : **HUBUNGAN KADAR FERITIN DENGAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* PADA PASIEN TALASEMIA MAYOR DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PRINGSEWU LAMPUNG TAHUN 2024**

Nama Mahasiswa : **Rafly Abdullah Mochammadin**

Program Studi : **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas : **KEDOKTERAN**




dr. Intanri Kurniati, Sp. PK
NIP 198012222008122002


Ramadhana Komala, S.Gz, M.Si
NIP 1991032420220331006

2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc
NIP 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Intanri Kurniati, Sp.PK



Sekretaris : Ramadhana Komala, S.Gz, M.Si



Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. dr. Fitria Saftarina, M.Sc, Sp.KKLP, FISPH, FISCM



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 15 Januari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Skripsi dengan judul ” **HUBUNGAN KADAR FERITIN DENGAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* PADA PASIEN TALASEMIA MAYOR DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PRINGSEWU LAMPUNG TAHUN 2024** ” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan pejiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidak benaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 11 Januari 2025

Pembuat Pernyataan,



Rafly Abdullah Mochammadin

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Bandar Lampung pada tanggal 20 Juli 2003 sebagai anak pertama dari dua saudara dari pasangan Bapak Muhammad Nur dan Ibu Heva Indarma. Penulis menempuh pendidikan Sekolah Dasar di SD Muhammadiyah Tegalrejo Yogyakarta. Penulis menempuh Pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 2 Bandar Lampung, kemudian Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 9 Bandar Lampung.

Penulis kemudiaan melanjutkan studi sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2021. Semasa menjalani perkuliahan pre-klinik, penulis berkesempatan untuk aktif terlibat dalam beberapa kegiatan non-akademik. Penulis aktif mengikuti organisasi Forum Studi Islam (FSI) dan *Center for Indonesian Medical Students' Activities* (CIMSA) sebagai bagian dari SCORP FK UNILA.

SANWACANA

Puji syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Berkat anugerah-Nya, penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan Kadar Feritin Dengan High Sensitivity C-Reactive Protein Pada Pasien Talasemia Mayor di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu Lampung Tahun 2024” sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Selama penulisan skripsi, penulis mendapat banyak dukungan dalam bentuk masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Intanri Kurniati, Sp.PK., selaku Pembimbing I yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
4. Bapak Ramadhana Komala, S.Gz, M.Si., selaku Pembimbing II yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;

5. Dr. dr. Fitria Saftarina, M.Sc, Sp.KKLP, FISPH, FISC.M., selaku Pembahas yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. dr. Maya Ganda Ratna, M.Biomed sebagai Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
7. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses pendidikan;
8. Orang tua yang penulis sangat hormati dan sayangi, Dedi Muhammad Nur dan Umi Heva Indarma. Terima kasih banyak atas segala doa, motivasi, pengorbanan, dukungan yang berlimpah dan tiada henti dalam setiap proses kehidupan serta akademik;
9. Adik Nabil yang selalu memberikan segala dukungan positif dan menjadi tempat cerita dalam segala hal cerita kehidupan;
10. Sepupu-sepupuku atas segala momen kebahagiaan, canda tawa hingga waktu yang banyak untuk bercerita segala proses kehidupan hingga sekarang;
11. Nasyaira Tsaqihrafa atas segala dukungan, waktu, canda tawa serta menjadi teman seperjuangan segala situasi sedari awal menempuh perkuliahan serta pengerjaan skripsi;
12. Alvino Ardi Wiranata dan Reynaldi Muhibatullah atas segala waktu yang selalu ada dan segala kebaikan yang sangat tulus. Terima kasih sudah menemani penulis dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan pendidikan;
13. Zaraz Elodya dan Rizky Aleyda atas segala momen berbagi cerita dan mengajak penulis melakukan kegiatan menyenangkan serta bermanfaat selama proses pendidikan;
14. Teman-teman les, Raihan Nafis, Aisyah Putri, Gadis Bunga, atas segala momen les, belajar, dan perkuliahan bersama;

15. Teman-teman tutorial 12 atas segala momen kebersamaan, saling berbagi cerita, dan dukungannya.
16. Teman-teman seperbimbingan, Najwa, Salwa, Morica dan Hafidz, yang mau berbagi ilmu, membantu, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
17. Teman-teman bermain Mobile Legend bersama, atas waktu dan momen kebersamaan dalam hiburan di sela-sela kesibukan perkuliahan;
18. Keluarga FSI dan CIMSA FK Unila 2023-2024, yang telah memberikan warna dalam kehidupan pendidikan penulis dan senantiasa berbagi canda tawa. Terima kasih sudah membersamai penulis melewati hari-hari sibuk dan penuh tawa selama organisasi;
19. Keluarga DPA 9, terima kasih untuk semua dukungan, motivasi, dan sudah menjadi keluarga di FK Unila;
20. Seluruh teman angkatanku, PU21N PI21MIDIN, terimakasih untuk tahun-tahun yang sudah kita lewati bersama;
21. Seluruh pihak yang telah membantu selama proses penulisan skripsi yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu.

Akhir kata, penulis sadar bahwa terdapat banyak hal yang masih bisa diperbaiki dari skripsi ini, oleh karena itu harapannya penulis bisa mendapat saran serta kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Bandar Lampung, 11 Januari 2025

Penulis

Rafly Abdullah Mochammadin

ABSTRACT

CORRELATION OF FERRITIN LEVELS WITH HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR AT PRINGSEWU REGIONAL GENERAL HOSPITAL LAMPUNG IN 2024

By

Rafly Abdullah Mochammadin

Background: Thalassemia major is a type of thalassemia with the highest level of severity caused by the absence of beta or alpha globin chains in the process of hemoglobin synthesis. Iron levels in the body of patients with thalassemia major can be measured using ferritin. Meanwhile, systemic inflammation that occurs in patients with thalassemia major can be determined by calculating hs-CRP. The purpose of this study was to determine the relationship between ferritin and hs-CRP levels in patients with thalassemia major.

Method: This analytical study uses a cross-sectional design to analyze the relationship between influencing and affected factors with the approach method, observation, and also data collection carried out simultaneously at one time. Data is processed with the spearman correlation test.

Result: The results of the significance of the p-value were found to be 0.000 (<0.05) and the Spearman correlation coefficient was 0.605. This indicates a strong correlation between ferritin levels and hs-CRP in patients with thalassemia major.

Conclusion: There is a correlation between ferritin levels and hs-CRP in patients with thalassemia major at Pringsewu Regional Hospital, Lampung in 2024.

Keyword: thalassemia major, ferritin, hs-CRP.

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR FERITIN DENGAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* PADA PASIEN TALASEMIA MAYOR DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PRINGSEWU LAMPUNG TAHUN 2024

Oleh

Rafly Abdullah Mochammadin

Latar Belakang: Talasemia mayor merupakan jenis talasemia dengan tingkat keparahan tertinggi yang disebabkan tidak terbentuknya rantai globin beta atau alpha dalam proses sintesis hemoglobin. Kadar zat besi dalam tubuh pasien talasemia mayor dapat diukur menggunakan feritin. Sementara itu, inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien talasemia mayor dapat diketahui dengan perhitungan hs-CRP. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor.

Metode: Penelitian analitik ini menggunakan desain *cross sectional* untuk menganalisis hubungan antara faktor pengaruh dan terpengaruh dengan metode pendekatan, observasi, dan juga pengumpulan data yang dilakukan bersamaan pada satu waktu. Data diproses dengan uji korelasi spearman.

Hasil: Ditemukan hasil signifikansi *p-value* sebesar 0.000 (<0.05) dan koefisien korelasi spearman sebesar 0.605. Hal ini menandakan adanya korelasi kuat antara kadar feritin dengan hs-CRP pada pasien talasemia mayor.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara kadar feritin dengan hs-CRP pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung tahun 2024.

Kata Kunci: talasemia mayor, feritin, hs-CRP.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR SIMBOL, SINGKATAN, DAN TATA NAMA.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Terkait.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Talasemia.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Klasifikasi.....	7
2.1.3 Patofisiologi	8
2.1.4 Gejala Klinis.....	10

2.1.5	Anamnesis	11
2.1.6	Pemeriksaan Fisik	12
2.1.7	Pemeriksaan Penunjang.....	12
2.1.8	Penatalaksanaan	14
2.1.9	Pencegahan.....	16
2.2	Feritin	17
2.2.1	Definisi	17
2.2.2	Struktur.....	18
2.2.3	Feritin Meningkat pada Talasemia Mayor	18
2.3	Hs-CRP	19
2.3.1	Definisi	19
2.3.2	Hs-CRP Meningkat pada Respon Inflamasi.....	19
2.4	Hubungan Kadar Feritin dengan Hs-CRP pada Talasemia Mayor	20
2.5	Kerangka Teori	22
2.6	Kerangka Konsep	23
2.7	Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN		24
3.1	Desain Penelitian	24
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.2.1	Waktu Penelitian	24
3.2.2	Tempat Penelitian	24
3.3	Populasi dan Sampel.....	24
3.3.1	Populasi	24
3.3.2	Besar Sampel.....	25
3.3.3	Teknik Pengambilan Sampel.....	25
3.4	Kriteria Penelitian.....	26

3.4.1	Kriteria Inklusi	26
3.4.2	Kriteria Eksklusi.....	26
3.5	Identifikasi Variabel Penelitian.....	26
3.5.1	Variabel Independen.....	26
3.5.2	Variabel Dependen	26
3.6	Definisi Operasional	27
3.7	Alat dan Bahan Penelitian	27
3.7.1	Alat dan Bahan	27
3.7.2	Instrumen Penelitian.....	27
3.7.3	Jenis Data	28
3.8	Prosedur dan Alur Penelitian.....	28
3.8.1	Prosedur Penelitian.....	28
3.8.2	Alur Penelitian.....	29
3.9	Manajemen Data.....	29
3.9.1	Teknik Pengumpulan Data	29
3.9.2	Pengolahan Data.....	30
3.9.3	Analisis Data	30
3.10	Etika Penelitian.....	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		32
4.1	Gambaran Umum Penelitian	32
4.2	Hasil Penelitian.....	32
4.2.1	Karakteristik Dasar Sampel Penelitian	32
4.2.2	Analisis Univariat	34
4.2.3	Analisis Bivariat	36
4.3	Pembahasan	38
4.3.1	Karakteristik Sampel Penelitian	38
4.3.2	Analisis Univariat	41
4.3.3	Analisis Bivariat	42

4.4	Keterbatasan Penelitian	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		46
5.1	Kesimpulan Penelitian.....	46
5.2	Saran Penelitian	46
DAFTAR PUSTAKA.....		47
LAMPIRAN.....		53

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi Operasional	27
Tabel 4.1 Karakteristik Sampel Penelitian Pasien Talasemia Mayor di RSUD Pringsewu Lampung Tahun 2024.....	33
Tabel 4.2 Karakteristik Hasil Pemeriksaan Darah Rutin Sampel Penelitian Pasien Talasemia Mayor di RSUD Pringsewu Lampung Tahun 2024 .	33
Tabel 4.3 Analisis Univariat Kadar Feritin	35
Tabel 4.4 Analisis Univariat Hs-CRP	36
Tabel 4.5 Analisis Bivariat Deskriptif	36
Tabel 4.6 Uji Normalitas.....	37
Tabel 4.7 Korelasi Spearman.	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Patofisiologi Talasemia Mayor	08
Gambar 2.2 Kerangka Teori Penelitian.....	22
Gambar 2.3 Kerangka Konsep Penelitian	23
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	29

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Izin Penelitian.....	53
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> FK UNILA.....	54
Lampiran 3. Dokumentasi Pengambilan Data.....	55
Lampiran 4. Data Penelitian.....	57
Lampiran 5. Hasil Analisis Data Penelitian.....	59

DAFTAR SIMBOL, SINGKATAN DAN TATA NAMA

&	:	Dan
%	:	Persen
α	:	Alfa
β	:	Beta
γ	:	Gamma
δ	:	Delta
\uparrow	:	Mengalami kenaikan
\downarrow	:	Mengalami penurunan
<	:	Kurang dari
\geq	:	Lebih dari sama dengan
CD-4/8	:	Kluster Diferensiasi 4/8
fl	:	Femtoliter
g/dl	:	Gram per desiliter
g/l	:	Gram per liter
Hb	:	Hemoglobin
Hs-CRP	:	High sensitivity c-reactive protein
IL 6	:	Interleukin 6
kDa	:	Kilodalton
$\mu\text{g/L}$:	Mikrogram per Liter
MCH	:	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCV	:	<i>Mean Corpuscular Volume</i>
ml/kgBB	:	Mililiter per kilogram berat badan
ng/ml	:	Nanogram per mililiter
TNF- α	:	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Talasemia merupakan gangguan pada darah yang diturunkan secara genetik yang diakibatkan oleh adanya kelainan sintesis pada hemoglobin (Hb) yang dihasilkan oleh eritrosit. Jika diklasifikasikan secara klinis, talasemia dibedakan menjadi talasemia mayor dan talasemia minor. Pada pasien talasemia mayor akan terjadi penurunan atau bahkan tidak terdapat sintesis dari rantai globin alfa dan beta sehingga molekul hemoglobin tidak dapat membentuk struktur yang normal. Hal ini dapat mengakibatkan anemia serta mikrositosis (Kiswari, 2014).

Prevalensi talasemia secara global bervariasi, data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa sekitar 1,5% dari populasi global yaitu 80 hingga 90 juta orang pembawa gen talasemia dengan mayoritas berada di negara-negara berkembang. Setiap tahunnya 300.000 bayi lahir menderita talasemia mayor (WHO, 2021). Di Indonesia, data menunjukkan bahwa talasemia merupakan salah satu penyakit genetik yang paling umum ditemukan, dengan prevalensi karier talasemia berkisar antara 3-10% di berbagai wilayah. Secara epidemiologi, talasemia diakui sebagai penyakit monogenetik yang paling umum di populasi dunia (Kemenkes, 2018).

Frekuensi pembawa sifat talasemia di Indonesia yang dilaporkan sebesar 4,07% di Medan, 6% di Yogyakarta, 8% di Banyumas, 6,5% di Ambon, 7% di Jakarta, 8% di Ujung Pandang, 3% di Banjarmasin, 6% di Maumere dan Bangka, beberapa daerah memiliki prevalensi hingga 10 %, dengan rata-rata

frekuensi secara keseluruhan adalah 3-10 %. Dari gambaran tersebut mengindikasikan bahwa tiap-tiap daerah memiliki jumlah pembawa sifat yang berbeda-beda (Rujito, 2019). Prevalensi pasien talasemia mayor di Indonesia sampai dengan tahun 2020 berjumlah 10.647 pasien (Kemenkes RI, 2022).

Pada Provinsi Lampung jumlah pasien talasemia terdapat 309 pasien talasemia mayor (Kemenkes RI, 2022). Berdasarkan survey awal di RSUD Pringsewu Provinsi Lampung, pasien talasemia dari tahun ke tahun mengalami kenaikan sejak tahun 2016. Pada tahun 2024, terdapat 56 pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu, Lampung (Data Rekam Medis RSUD Pringsewu, 2024).

Penatalaksanaan terapi pada pasien talasemia dilakukan pemberian transfusi eritrosit pertama kali ketika kadar Hb < 7 g/dL. Pada pasien beta talasemia, tranfusi darah dilakukan secara berulang karena kadar Hb pasien cenderung terus menurun (Kemenkes, 2018). Secara klinis komponen darah merah yang sering dipakai transfusi untuk talasemia mayor adalah *Packed Red Cells* (PRC) (Rohimah & Puspasari, 2020). Penumpukan zat besi yang signifikan pada pasien beta talasemia terjadi karena dua hal yaitu karena proses transfusi darah dan proses pembentukan eritrosit yang tidak efektif. Kondisi ini akan menyebabkan malfungsi dan toksisitas organ seperti organ jantung, organ hati, dan glandula endokrin (Politou *et al.*, 2020). Penderita beta talasemia mayor yang bergantung pada transfusi memerlukan tindakan splenektomi, pilihan tindakan terapi ini untuk mengurangi frekuensi transfusi sehingga dapat mengurangi penumpukan zat besi dalam tubuh pasien talasemia (Merchant *et al.*, 2015).

Pemeriksaan kadar feritin digunakan sebagai salah satu parameter untuk mengevaluasi penyimpanan kelebihan zat besi dalam tubuh. Feritin merupakan protein yang menunjukkan simpanan besi retikuloendotelial dalam tubuh. Pada keadaan terjadi timbunan zat besi dalam tubuh yang meningkat

akan terjadi kerusakan organ dan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) sehingga akan menghasilkan stress kronik oksidatif, inflamasi kronik, ferroptosis, hambatan *phagocytic/immune cell function*, dan meningkatkan risiko *immunosuppressive virus transmission* dimana semua itu akan meningkatkan angka kesakitan dan angka kematian pada pasien beta talasemia mayor (Keshk *et al.*, 2019). Hal tersebut akan menstimulasi makrofag untuk mensintesis interleukin IL-6 (Rorimpandey, *et al.*, 2023). *Interleukin 6* (IL-6) akan merangsang sintesis *C-Reactive Protein* (CRP) oleh sel sel hati sehingga kadar hs-CRP akan meningkat (Fazal, 2021). *High-sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) merupakan pengukuran CRP yang lebih sensitif sehingga dapat mendeteksi ambang batas bawah atau kadar CRP plasma yang sangat rendah dengan lebih akurat (Angelina *et al.*, 2019).

Hasil penelitian pada pasien beta talasemia berusia 18–48 tahun dengan jumlah sampel 40 pasien yang berjudul “*High-Sensitivity C-Reactive Protein, Chronotropic Index, and Heart Rate Recovery in Predicting Cardiac Iron Overload in Patients with Beta Thalassemia Major*”, didapatkan hs-CRP secara signifikan terkait dengan tingkat keparahan kelebihan besi di jantung (Ghareghani *et al.*, 2023). Hasil penelitian dengan judul “*The Association Between Plasma IL-6 Levels and Several Thalassemia-Related Clinical Features in Iraqi Patients*” dengan jumlah sampel 100 pasien beta talasemia dan 50 kontrol sehat didapatkan tingkat IL-6 pada kasus β -thalasemia dipengaruhi oleh banyaknya jadwal transfusi darah dan komplikasi terkait penyakit lainnya, termasuk splenektomi dan peningkatan kadar feritin, yang mungkin memengaruhi kerentanan pasien terhadap infeksi (Abd *et al.*, 2022).

Hasil penelitian dengan judul “*Hs-CRP Plasma dan Konsentrasi Feritin Terkait Cedera Ginjal pada Pasien Dewasa dengan Thalassemia Beta: Sebuah Studi Cross-Sectional di Vietnam*” dengan jumlah sampel 142 pasien beta talasemia menyimpulkan bahwa feritin dan hs-CRP merupakan prediktor yang

baik untuk cedera ginjal pada pasien beta talasemia (Thanh *et al.*, 2023). Dari beberapa penelitian tersebut, belum terdapat penelitian spesifik tentang hubungan kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor baik yang berkorelasi positif ataupun yang berkorelasi negatif. Peneliti ingin mengetahui apakah terdapat korelasi antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor, sehingga dengan melihat hasil pemeriksaan kadar hs-CRP dapat membantu penatalaksanaan pasien talasemia mayor yang menjalani transfusi secara rutin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung tahun 2024?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung tahun 2024

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar feritin pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung tahun 2024.
2. Mengetahui kadar hs-CRP pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung tahun 2024.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Penambahan Pengetahuan
Memperluas pengetahuan peneliti mengenai hubungan antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor.

2. Pengembangan Keterampilan

Meningkatkan keterampilan peneliti dalam melakukan penelitian ilmiah, termasuk pengumpulan data, analisis statistik, dan penulisan ilmiah.

3. Kontribusi Ilmiah

Menyumbangkan hasil penelitian sebagai referensi dalam bidang ilmu kedokteran, khususnya hematologi.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

1. Peningkatan Kesadaran

Meningkatkan kesadaran masyarakat tentang pentingnya pemantauan kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor.

2. Informasi Kesehatan

Memberikan informasi yang bermanfaat bagi keluarga pasien talasemia mengenai potensi komplikasi dan cara mengelolanya.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Terkait

1. Pengembangan Kebijakan

Memberikan dasar ilmiah bagi RSUD Pringsewu dan FK Unila untuk mengembangkan kebijakan dan protokol yang lebih baik dalam menangani pasien talasemia mayor.

2. Peningkatan Layanan Kesehatan

Membantu rumah sakit dan klinik dalam meningkatkan layanan kesehatan melalui pemantauan yang lebih ketat terhadap kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor.

3. Kontribusi Akademis

Menambah koleksi literatur ilmiah di perpustakaan institusi FK Unila dan menjadi referensi bagi mahasiswa dan dosen dalam penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Talasemia

2.1.1 Definisi

Talasemia adalah gangguan yang ditandai dengan anemia akibat penurunan sintesis rantai globin pada hemoglobin. Kondisi ini diklasifikasikan berdasarkan rantai globin yang terpengaruh, yaitu alfa dan beta. Talasemia alfa terjadi akibat delesi pada gen globin alfa, sedangkan talasemia beta disebabkan oleh delesi pada gen globin beta. Secara umum, tingkat keparahan talasemia alfa terkait dengan jumlah gen alfa yang dihapus. Individu dengan delesi satu gen biasanya tidak menunjukkan gejala, sementara delesi dua gen alfa dapat dideteksi melalui pemeriksaan darah meskipun penderita tampak sehat. Kondisi dengan delesi satu gen pada satu alel dan dua gen pada alel lain disebut talasemia intermedia. Delesi semua gen globin alfa menyebabkan talasemia alfa mayor atau *Hb Bart's hydrops fetalis*, yang merupakan bentuk talasemia paling parah dan bersifat mematikan (Wulandari, 2018).

Talasemia merupakan kelainan darah herediter yang ditandai dengan kadar hemoglobin yang lebih rendah yang dihasilkan dari pembentukan rantai globin alfa dan globin beta yang terganggu akibat hilangnya atau tidak adanya produksi satu atau lebih rantai polipeptida globin. Gangguan dalam pembentukan hemoglobin ini dapat

menyebabkan kelainan morfologi eritrosit, seperti hipokromik, sel target, dan mikrositik yang mengakibatkan eritrosit mudah hancur, sehingga umur eritrosit lebih pendek dari umur eritrosit normal (<120 hari) dan mudah terjadi hemolisis (Sriyati, 2020).

2.1.2 Klasifikasi

Talasemia secara klinis dapat dibedakan menjadi:

1. Talasemia Mayor

Talasemia mayor adalah bentuk talasemia yang paling parah secara klinis. Kondisi ini terjadi karena adanya kelainan pada gen penyandi hemoglobin pada 2 alel kromosom. Pasien biasanya memerlukan transfusi darah sejak usia 6-24 bulan dan harus melanjutkan transfusinya sampai seumur hidup. Frekuensi transfusi pada talasemia mayor berkisar antara 2 minggu sampai 4 minggu sekali (Rujito, 2019).

2. Talasemia Intermedia

Keberadaan satu gen normal dalam individu heterozigot memungkinkan produksi rantai β globin yang cukup sehingga pengidap umumnya tidak menunjukkan gejala klinis. Pemeriksaan darah tepi seringkali menunjukkan anemia ringan serta abnormalitas yang khas dari morfologi eritrosit (Praramdana *et al.*, 2023).

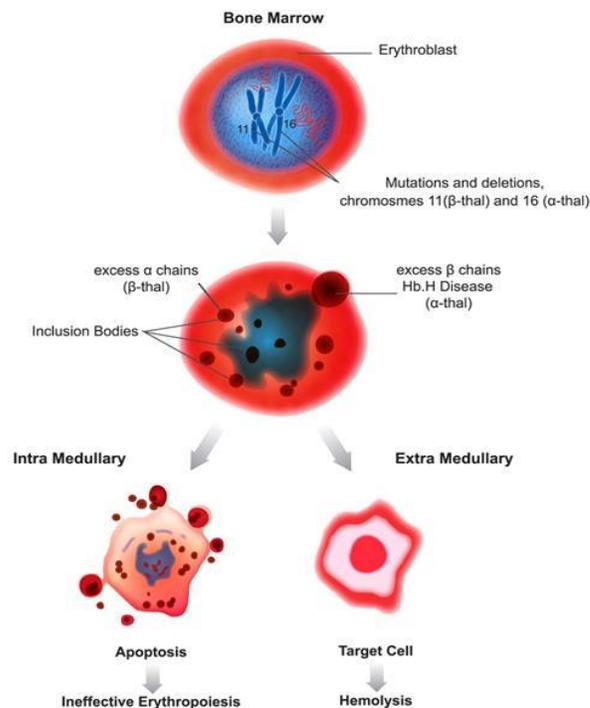
3. Talasemia Minor

Talasemia minor bisa juga disebut sebagai pembawa sifat, traits, pembawa mutan, atau karier talasemia (Rujito, 2019). Kondisi ini ditandai oleh gejala klinis dan tingkat keparahan yang berada di bawah talasemia mayor serta talasemia intermedia. Secara genetik, pengidap ini bersifat heterogen. Biasanya individu dengan kondisi ini cukup

sehat serta membutuhkan transfusi darah ketika munculnya inflamasi (Praramdana *et al.*, 2023).

2.1.3 Patofisiologi

Pada pasien talasemia mayor ditemukan kondisi adanya perubahan atau delesi atau mutasi pada gen globin alfa atau beta yang mengakibatkan tidak adanya produksi rantai globin seperti yang dijelaskan pada gambar 2.1. Pada klasifikasi talasemia beta akan ditemukan kelebihan rantai alfa, sedangkan pada klasifikasi talasemia alfa akan ditemukan kelebihan rantai beta. Rantai yang berlebih akan mengalami presipitasi dalam sel eritrosit. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan pada sampul eritrosit dan terjadi hemolisis yang dapat menyebabkan anemia (Wahyuni *et al.*, 2022).



Gambar 2.1 Patofisiologi Talasemia (Elizer & Patricia, 2011)

Penyebab terjadinya anemia pada penderita talasemia mayor ada dua sifat, yaitu primer dan sekunder. Penyebab primer adalah sintesis HbA yang berkurang dan eritropoiesis inefektif dengan penghancuran sel-sel eritrosit intrameduler. Penyebab sekunder adalah akibat kekurangan asam folat, volume plasma intravaskuler yang bertambah dapat memicu hemodilusi, serta destruksi eritrosit oleh sistem retikuloendotelial dalam limfa dan hati (Wahyuni *et al.*, 2022).

Talasemia beta adalah penyakit turunan yang disebabkan perubahan gen yang tidak normal yang menimbulkan rendahnya sintesis rantai beta globin dalam pembuatan hemoglobin. Akibat dari hal ini, timbulah eritrosit yang pecah secara berlebihan sehingga menciptakan rantai globin alfa yang bebas. Efeknya juga pada peningkatan dari kerja limpa, produksi bilirubin, produksi besi, serta hematopoiesis ekstramedular. Tiga proses utama yang terlibat dalam talasemia beta adalah pembentukan eritrosit yang tidak optimal, penimbunan zat besi dalam organ, serta pembuatan sel darah ekstramedular (Suryoadji & Alfian, 2021).

Rantai alfa yang tidak terikat dengan rantai globin lainnya akan terakumulasi pada sel progenitor darah tepi dan prekursor sel darah sumsum tulang. Hal ini menghambat terbentuknya prekursor eritroid yang matang dan proses pembentukan sel darah merah. Akibatnya, usia eritrosit akan lebih pendek, yang menyebabkan anemia. Anemia menimbulkan pembentukan eritroid di sumsum tulang yang berkepanjangan, yang menyebabkan ekspansi sumsum tulang, deformitas skeletal, dan masalah dengan pertumbuhan dan metabolisme. Anemia juga dapat menimbulkan pembesaran limpa, yang berarti lebih banyak eritrosit yang tidak normal terjebak dan dihancurkan oleh sistem fagosit. Hiperplasia sumsum tulang

menimbulkan penambahan dalam penyerapan serta akumulasi zat besi. Selain itu, pasien talasemia yang menerima transfusi darah secara teratur dapat menambahkan total zat besi dalam berbagai jaringan organ, yang dapat menyebabkan kematian dan kerusakan organ jika zat besi ini tidak segera dikeluarkan (Suhendro *et al.*, 2014).

Proses terjadinya talasemia α dan talasemia β dalam keseluruhan terlihat sama. Namun, pada talasemia α terdapat rantai globin α pada HbA, yang merupakan hemoglobin orang dewasa, dan HbF, yang merupakan hemoglobin fetal, yang dapat diamati sejak masa janin (Suhendro *et al.*, 2014). Talasemia alfa timbul disebabkan oleh penghapusan satu/lebih gen yang berfungsi mengkode rantai globin alfa sehingga menyebabkan pengurangan dalam pembuatan rantai globin alfa. Hal inilah yang menciptakan keadaan eritrosit mikrositik hipokromik. Talasemia alfa juga dapat menciptakan penumpukan rantai globin gamma dan beta sehingga menimbulkan Hb bart's dan HbH (Suhendro *et al.*, 2014).

2.1.4 Gejala Klinis

Pada usia 2 tahun, pasien terdiagnosa talasemia mayor biasanya terlihat gejala seperti anemia tingkat berat, pertumbuhan tidak optimal, dan tulang yang tidak normal. Talasemia mayor tanpa penanganan yang baik dapat menimbulkan kematian. Maka dari itu, skrining prenatal sangat berpengaruh. Orang dengan talasemia memiliki risiko infeksi yang lebih tinggi, terutama jika limpa mereka telah diangkat (Murtazamustafa *et al.*, 2016).

Talasemia bisa menimbulkan bentuk sumsum tulang yang membesar berlebihan. Inilah yang menyebabkan struktur tulang abnormal, terlebih di bagian wajah serta tengkorak. Sumsum tulang yang melebar

menimbulkan kondisi tulang yang mudah mengeropos, yang menambah kemungkinan terjadi patah tulang (Murtazamustafa *et al.*, 2016).

Hipertensi pulmonal, disfungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri, valveulopati, perikarditis serta aritmia adalah gangguan jantung yang dapat timbul akibat talasemia serta penumpukan zat besi. Keseluruhan klasifikasi talasemia beta menunjukkan kenaikan kadar zat besi gastrointestinal yang diabsorpsi. Di sisi lain, eritropoiesis inefektif juga membebaskan kadar zat besi tambahan ke dalam sirkulasi darah (Yunike *et al.*, 2023).

2.1.5 Anamnesis

Menurut Rujito (2019), berdasarkan anamnesis pada pasien talasemia mayor, diagnosis klinis pada pasien talasemia, yaitu :

- a) The hallmark merupakan pucat yang kronis atau berkepanjangan. Biasanya gejala muncul dari mulainya usia pertumbuhan pada rentang 6 bulan sampai 2 tahun. Maka dari itu, konsep ini sesuai dengan gagasan tentang pergeseran hemoglobin yang terjadi pada masa dimulainya pertumbuhan.
- b) Pasien talasemia mayor dengan mutasi rantai β yang moderat, mutasi β /HbE, serta perpaduan mutasi jenis ringan dan berat, usia dimulainya terlihat kondisi pucat biasanya 3-10 tahun.
- c) Pasien talasemia mayor mengalami anemia yang mengharuskan transfusi rutin.
- d) Adanya silsilah keluarga yang memiliki kondisi talasemia serta memerlukan transfusi rutin.
- e) Hepatosplenomegali menyebabkan perut nampak membesar,
- f) Ras Mediterania, India, Timur Tengah, serta Asia Tenggara memiliki prevalensi talasemia yang lebih besar.

2.1.6 Pemeriksaan Fisik

Menurut Rujito (2019), Beberapa karakteristik yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisik pada pasien talasemia mayor adalah:

- a) Kulit pucat sehingga dokter harus memeriksa bagian konjungtiva bawah.
- b) Peningkatan bilirubin membuat sklera terlihat seperti ikterik kekuningan.
- c) *Facies cooley*, termasuk dahi menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, dan maloklusi gigi.
- d) Hepatosplenomegali, akibat produksi sel darah merah berlebihan dan penghancuran sel darah merah dalam sistem retikuloendotelial (RES).
- e) Gagal tumbuh, periksa dengan mengukur tinggi badan dan berat badan kemudian bandingkan dengan persentil anak normal lainnya
- f) Kekurangan gizi, perawakan pendek, pubertas terlambat akibat gangguan hormon pertumbuhan karena penumpukan zat besi pada jaringan.
- h) Timbunan besi yang berlebihan menyebabkan hiperpigmentasi pada kulit.

2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

Menurut Kemenkes (2018), hasil pemeriksaan penunjang pada penderita talasemia mayor sebagai berikut:

1. Darah Perifer Lengkap

- a) Anemia yang dijumpai pada talasemia mayor cukup berat dengan kadar hemoglobin mencapai <7 g/dL.
- b) *Mean corpuscular volume* (MCV) < 80 fL (mikrositik) dan mean

corpuscular haemoglobin (MCH) < 27 pg (hipokromik). Talasemia mayor biasanya memiliki MCV 50 – 60 fL dan MCH 12 – 18 pg.

c) Nilai MCV dan MCH yang rendah ditemukan pada talasemia, dan juga pada anemia defisiensi besi. MCH lebih dipercaya karena lebih sedikit dipengaruhi oleh perubahan cadangan besi (*less susceptible to storage changes*).

2. Gambaran Darah Tepi

a) 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).

b) Bila telah terjadi hipersplenisme dapat ditemukan leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia.

3. Red Cell Distribution Width (RDW)

RDW menyatakan variasi ukuran eritrosit. Anemia defisiensi besi memiliki RDW yang meningkat >14,5%, tetapi tidak setinggi seperti pada talasemia mayor. Talasemia trait memiliki eritrosit mikrositik yang uniform sehingga tidak / hanya sedikit ditandai dengan peningkatan RDW. Talasemia mayor dan intermedia menunjukkan peningkatan RDW yang tinggi nilainya.

4. Retikulosit

Jumlah retikulosit menunjukkan aktivitas sumsum tulang. Pasien talasemia memiliki aktivitas sumsum tulang yang meningkat, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan diperoleh hasil yang rendah.

5. Elektroforesis Hemoglobin

Elektroforesis hemoglobin adalah tes yang mengukur berbagai jenis hemoglobin dalam darah. Tes elektroforesis hemoglobin menggunakan arus listrik pada sampel darah. Ini memisahkan jenis hemoglobin normal dan abnormal. Setiap jenis hemoglobin kemudian dapat diukur secara individual dan dibandingkan dengan kadar normal. 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*.

2.1.8 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan untuk pasien talasemia disesuaikan dengan klasifikasinya. Pasien dengan klasifikasi talasemia ringan akan membutuhkan transfusi saat prosedur tertentu seperti setelah proses persalinan, operasi, serta pengobatan komplikasi (Bajwa & Basit, 2022). Pasien dengan klasifikasi talasemia sedang sampai berat membutuhkan perawatan berikut:

a) Transfusi Darah

Pada kondisi talasemia yang berat, transfusi akan dibutuhkan setiap beberapa minggu. Hal ini dapat menyebabkan penimbunan zat besi yang dapat merusak dan menimbulkan gagal organ tertentu, terutama pada organ hati serta jantung (Taher & Cappellini, 2018). Eritrosit dicuci dan dikemas pada sekitar 8-15 ml/kgBB selama 1-2 jam direkomendasikan untuk membatasi komplikasi atau efek samping terkait transfusi sel (Bajwa & Basit, 2022). Transfusi sebaiknya dilakukan hanya pada kondisi hb 9-10 g/dl agar tidak timbul organ yang rusak, pertumbuhan yang terlambat, dan formasi tulang yang tidak normal (Ali *et al.*, 2021). Transfusi eritrosit dengan jenis *Packed*

Red Cells (PRC), yang merupakan komponen darah merah yang paling umum digunakan untuk talasemia mayor, memiliki tujuan menambah kadar hemoglobin sehingga oksigenasi jaringan dapat diubah secara optimal (Rohimah & Puspasari, 2020).

b) Terapi Kelasi

Salah satu pilihan terbaik untuk pasien yang menderita talasemia serta mengikuti terapi transfusi darah adalah terapi kelasi besi, yang memiliki manfaat untuk mempertahankan kadar zat besi yang optimal dengan menyetarakan masukan zat besi dari transfusi dengan pengeluaran zat besi lewat terapi kelasi besi. Selain itu, terapi ini bertujuan untuk penghilangan zat besi berlebih dalam tubuh juga berfungsi sebagai pilihan dalam keadaan urgensi jika penumpukan zat besi menyebabkan kegagalan jantung. Terapi ini akan diberikan bila kadar serum feritin lebih dari 1000 ng/dL. Terapi kelasi melibatkan penggunaan kelator besi, seperti deferoxamine, deferasirox, dan deferiprone. Waktu penggunaan serta dosis obat bervariasi untuk setiap pasien, berdasarkan pada jumlah zat besi yang berlebihan setelah proses transfusi darah (Ali *et al.*, 2021).

c) Splenektomi

Splenektomi adalah prosedur yang sering dilakukan pada pasien talasemia mayor dengan tujuan pengurangan frekuensi transfusi darah yang dibutuhkan. Apabila kebutuhan transfusi mengalami peningkatan dari 200-220 ml/kg setiap tahun disertai hematokrit 70%, splenektomi akan menjadi pilihan pengobatan. Prosedur ini juga dapat mengendalikan terjadinya hematopoiesis ekstrameduler. Infeksi bakteri, seperti meningococcus, pneumococcus, serta haemophilus influenzae, dapat dicegah dengan dilakukan imunisasi setelah prosedur splenektomi (Bajwa & Basit, 2022).

d) Transplantasi Sel Induk

Pada kejadian tertentu, contohnya pada anak dalam kondisi talasemia berat, transplantasi sel induk menjadi salah satu terapi pilihan dengan manfaat bisa meniadakan kebutuhan transfusi darah rutin. Namun, baik keuntungan maupun kerugian, harus dipertimbangkan oleh pasien selama prosedur ini (Bajwa & Basit, 2022).

e) Terapi Gen

Konseling genetik sangat disarankan untuk pasien talasemia yang berasal dari kelompok etnis dengan risiko tinggi. Jika pada pemeriksaan darah lengkap didapatkan hasil kenaikan jumlah sel darah merah, diikuti dengan MCV yang sangat rendah (< 60 fL) dan RDW yang sangat tinggi, diduga adanya hemoglobin H. Hal ini menandakan adanya eritrosit yang berubah bentuk dan terfragmentasi, seperti yang terlihat pada anemia defisiensi besi. Walaupun hemoglobin H dalam rentang 5 hingga 40 persen, kegagalan elektroforesis untuk menunjukkan pita hemoglobin abnormal tidak dapat menjadi tolak ukur kondisi normal pada pasien. Menurut Andaka (2019), metode tradisional mungkin tidak dapat mendeteksi hemoglobin H karena hemoglobin H berpindah cepat di elektroforesis alkali (Andika, 2019).

f) Transplantasi Sumsum Tulang

Pengobatan kuratif pasien talasemia mayor hingga kini adalah *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT). Faktor-faktor yang dapat mengurangi keefektifitas hasil transplantasi adalah ketidakefektifitasan terapi kelasi besi, adanya hepatomegali, hingga fibrosis portal (Kemenkes RI, 2018).

2.1.9 Pencegahan

Pencegahan talasemia bertujuan untuk mengurangi jumlah kelahiran bayi dengan talasemia mayor. Ada dua pendekatan utama dalam pencegahan talasemia, yaitu pendekatan retrospektif dan prospektif. Pendekatan retrospektif mencakup identifikasi anggota keluarga yang memiliki riwayat talasemia mayor, sementara pendekatan prospektif melibatkan skrining untuk mendeteksi kasus talasemia dalam populasi tertentu. Secara umum, pencegahan talasemia mencakup edukasi masyarakat tentang penyakit ini, skrining untuk mendeteksi kasus, konseling genetik sebelum pernikahan, dan diagnosis prenatal (Widyawaty, 2023).

2.2 Feritin

2.2.1 Definisi

Feritin merupakan alat ukur atau penanda tidak langsung dari cadangan besi tubuh yang mudah didapatkan. Salah satunya dalam keadaan defisiensi besi, yaitu apabila kadar feritin dibawah 15 $\mu\text{g/L}$. Selain merupakan alat ukur cadangan besi, feritin juga merupakan protein fase akut yang dapat mengalami kenaikan apabila tubuh terinflamasi (Masrurroh & Nugraha, 2020).

Kadar feritin dapat dideteksi lewat sampel darah dengan cara pengambilan lewat vena, kemudian menggunakan uji laboratorium seperti metode *Enzyme-linked Immunoassays* (ELISA) dan *Electrochemiluminescent Immunoassay* (ECLIA) (Dieny et al., 2021). Selain itu, kadar feritin juga dapat diketahui lewat kadar zat besi serum dan kadar zat besi organ hati menggunakan metode *Atomic Absorption Spectrophotometry* (AAS) (Ariana, 2020).

Kadar serum feritin normal pada bayi berkisar antara 25–200 ng/mL,

sedangkan pada bayi berusia 1 tahun kadar serum feritin naik menjadi 200–600 ng/mL. Pada usia anak-anak, yaitu 6 bulan hingga 15 tahun, kadar serum feritin normal berkisar antara 7–140 ng/mL. Jumlah kadar feritin akan naik di usia dewasa, baik laki-laki maupun perempuan, yaitu berturut-turut antara 24–336 ng/ mL dan 24–307 ng/mL (Encyclopedia, 2019).

2.2.2 Struktur

Feritin adalah protein penyimpan zat besi utama yang ditemukan di jaringan manusia. Feritin memiliki kapasitas untuk menyerap hingga 4.500 atom besi dalam inti mineral ferihidrit dan menyimpan zat besi yang tidak diperlukan untuk kebutuhan metabolisme. Feritin terdiri dari 24 subunit dari 2 jenis, yaitu pada hati (L) dan jantung (H), dengan berat molekul masing-masing 19 dan 21 kDa. Subunit H diperkirakan berperan dalam detoksifikasi besi dengan cepat karena aktivitas ferooksidasenya, yang mengoksidasi besi menjadi bentuk Fe(III) untuk disimpan di dalam inti. Pada subunit L memfasilitasi nukleasi, mineralisasi, dan penyimpanan zat besi jangka panjang (Puspitaningrum *et al.*, 2016).

2.2.3 Feritin Meningkat Pada Talasemia Mayor

Talasemia merupakan kelainan hemolitik, yaitu adanya penghancuran sel darah merah yang berlebihan sehingga timbul gangguan dalam proses sintesis rantai globin. Talasemia diturunkan dari orang tua ke anak (autosomal resesif). Hal ini mengakibatkan pasien talasemia memerlukan transfusi darah setiap bulannya dan seumur hidup. Transfusi dapat menimbulkan zat besi yang menumpuk sehingga kadar feritin akan mengalami peningkatan (Ramadanty *et al.*, 2023).

Selain akibat transfusi darah, peningkatan feritin juga dapat terjadi akibat proses eritropoiesis inefektif, yaitu terjadi proses agregasi, denaturasi serta degradasi pada rantai α -globin yang menumpuk pada sel eritroid. Proses ini menyebabkan kadar hepcidin menurun dan zat besi yang diserap saluran pencernaan meningkat (Ramadanty *et al.*, 2023).

2.3 Hs-CRP

2.3.1 Definisi

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein yang dihasilkan sepanjang proses inflamasi akut sehingga dapat menjadi penanda obyektif serta sensitif terhadap inflamasi. *C-Reactive Protein* (CRP) menjadi protein fase akut yang pertama dapat dipelajari. *C-Reactive Protein* (CRP) dihasilkan oleh hepatosit, yaitu sel dalam hati dan dapat meningkat apabila terjadi keganasan, infeksi akut, termasuk penyakit yang berkaitan dengan inflamasi. Pengukuran CRP yang lebih sensitif adalah *High-sensitivity C-Reactive Protein* (CRP) (hs-CRP) yang dapat mendeteksi ambang batas bawah atau kadar CRP plasma yang sangat rendah dengan lebih akurat. Dengan demikian, hs-CRP lebih banyak dipakai di waktu kini (Angelina *et al.*, 2019).

Kadar normal CRP adalah 0,3-1 mg/L. Spesimen darah yang bisa dipakai untuk pemeriksaan CRP adalah serum, plasma dengan antikoagulan heparin, serta plasma dengan antikoagulan EDTA. Serum dan plasma tersebut biasanya memakai darah vena, tetapi bisa juga memakai darah kapiler yang diperoleh dari pembuluh yang lebih halus, seperti pada ujung jari tangan (Bastian *et al.*, 2022).

2.3.2 Hs-CRP Meningkat pada Respon Inflamasi

CRP akan memberikan respon fase akut ketika tubuh dalam keadaan inflamasi, yaitu kadarnya akan naik dengan cepat. Hal ini berkaitan dengan konsentrasi IL-6 yang meningkat dalam plasma. IL-6 sebagian besar dihasilkan makrofag, yaitu sel imun yang memiliki peran secara langsung pada kadar besi dalam tubuh (Lestari *et al.*, 2016). IL-6 sebagai pemicu utama dari ekspresi gen CRP dan IL-1 sebagai peningkat dari efeknya (Sproston & Ashworth, 2018).

Ketika terjadi inflamasi, kenaikan pembentukan CRP terjadi selama 4 hingga 6 jam. Jumlah CRP menjadi dua kali lipat dalam 8 jam. Puncaknya akan terjadi dalam 36 hingga 50 jam. Apabila memasuki fase penyembuhan, kadar CRP akan menurun dengan cepat juga karena CRP mempunyai waktu paruh 4 hingga 7 jam. CRP memiliki kinetik metabolisme yang sejalan dengan derajat inflamasi dan penyembuhan yang terjadi. Dengan demikian, CRP tergolong sangat baik sebagai penilai aktivitas penyakit pada fase akut. Pemeriksaan CRP tergolong murah dan hasilnya didapatkan dalam waktu singkat (Bastian *et al.*, 2022).

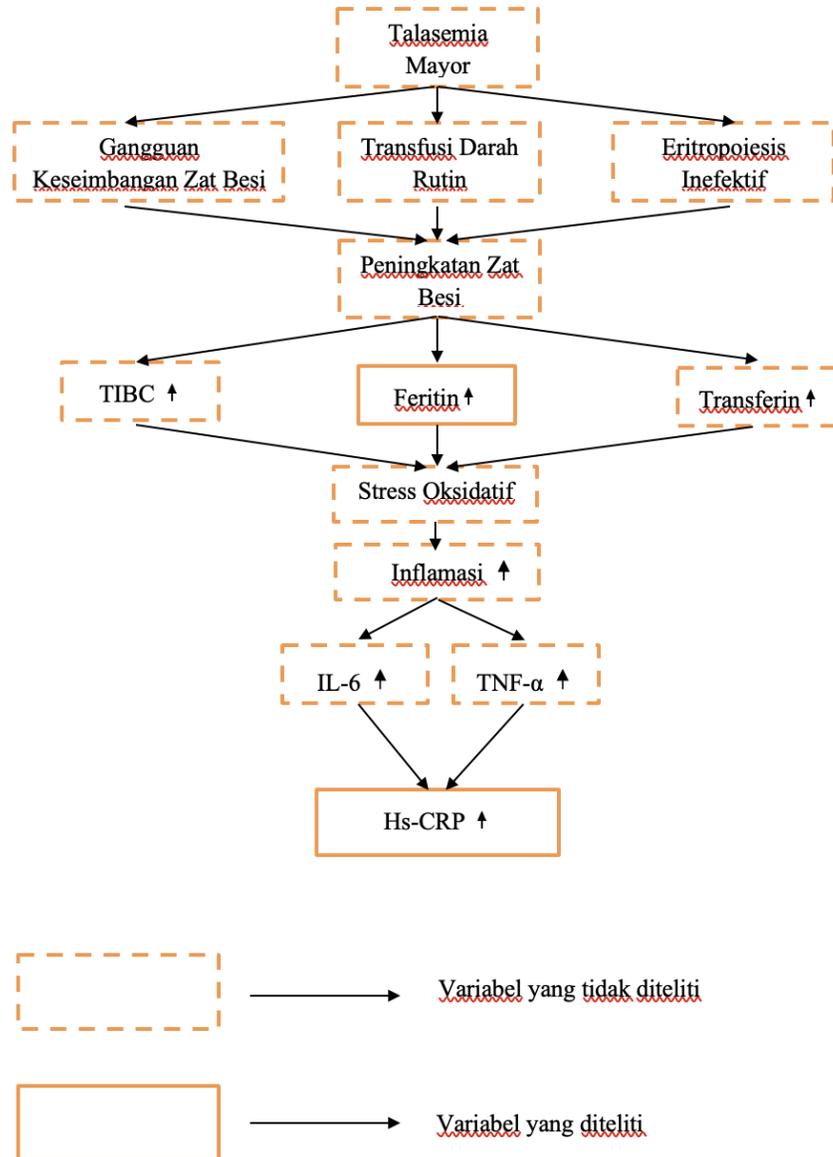
2.4 Hubungan Kadar Feritin dengan Hs-CRP pada Talasemia Mayor

Pasien talasemia mayor membutuhkan transfusi darah rutin yang dapat menyebabkan kelebihan zat besi dalam tubuh. Hal ini bisa menyebabkan komplikasi, seperti inflamasi, gagal jantung hingga gangguan endokrin. Kelebihan zat besi dapat diukur dengan parameter feritin. Feritin berfungsi mengikat zat besi dalam tubuh dan dapat terjadi *overload* sehingga mengakibatkan zat besi bebas meningkat. Hal ini dapat menimbulkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga terjadi stres oksidatif yang dapat mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B. Faktor ini kemudian memicu ekspresi gen mediator inflamasi, contohnya sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF- α) (Aminuddin *et al.*, 2022).

Selain sebagai pendeteksi kelebihan zat besi, feritin juga berfungsi sebagai protein pada fase akut dengan IL-6 dan TNF- α . Kadar feritin akan mengalami kenaikan apabila tubuh mengalami infeksi akut dan kronis, inflamasi serta keganasan. Apabila inflamasi berlangsung terus menerus, pasien talasemia akan mengalami immunosupresif dengan kadar IL-6 dan TNF- α yang meningkat. *Interleukin 6* dan TNF- α adalah jenis sitokin proinflamasi yang dikeluarkan tubuh karena adanya stres oksidatif yang timbul akibat penimbunan ROS. *Tumor Necrosis Factor α* memberikan fasilitas proliferasi sel sebagai prekursor noneritroid pada penyakit kronis yang terdapat inflamasi. Dengan demikian, TNF- α berperan penting dalam proses imun serta inflamasi, mulai dari aktivasi sel, terjadinya proliferasi, hingga kematian sel dari apoptosis serta nekrosis. (Aminuddin *et al.*, 2022).

Kadar TNF- α dan IL-6 yang meningkat dapat menekan tingkat eritropoiesis inefektif sehingga dapat terjadi peningkatan leukosit dan memicu aktivasi makrofag yang dapat meningkatkan terjadinya eritrofagositosis. IL-6 mengganggu perkembangan eritroid dengan menghambat prekursor eritroid pada sumsum tulang (Aminuddin *et al.*, 2022). Aktivitas IL-6 akan memicu sintesis CRP oleh sel hati. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar hs-CRP (Fazal, 2021).

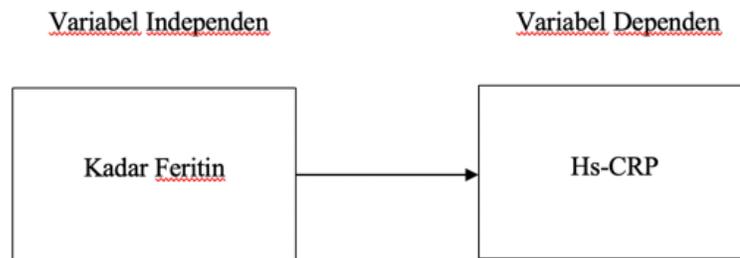
2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

Sumber : [Kemenkes \(2018\)](#), [Ramadanty et al. \(2023\)](#), [Politou et al. \(2020\)](#), [Keshk et al. \(2019\)](#), [Lestari et al. \(2016\)](#), [Aminuddin et al. \(2022\)](#)

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung tahun 2024.

H1: Terdapat hubungan antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung tahun 2024.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah desain studi observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Desain penelitian ini digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara kadar feritin dan hs-CRP pada pasien talasemia pada satu titik waktu. Dalam desain penelitian ini, peneliti dapat mengevaluasi ada tidaknya hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan September-November tahun 2024.

3.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Pringsewu, Kabupaten Pringsewu, Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi adalah keseluruhan subjek atau objek yang mempunyai jumlah dan karakteristik tertentu yang ditetapkan peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya. Populasi dalam penelitian ini adalah 56 pasien talasemia di RSUD Pringsewu.

3.3.2 Besar Sampel

Rumus Sampel:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

n = Ukuran sampel yang diinginkan

N = Ukuran populasi

e = Tingkat kesalahan yang dapat diterima (biasanya ditentukan sebelumnya, misal 0,05 untuk tingkat kesalahan 5%)

Populasi pasien talasemia mayor RSUD Pringsewu, Lampung sebanyak 56 orang dan saya ingin menentukan ukuran sampel untuk mendapatkan tingkat kesalahan (*margin of error*) 5%.

$$N = 56$$

$$e = 5\% = 0.05$$

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

$$n = \frac{56}{1 + 56(0,05)^2}$$

$$n = 49$$

Sehingga, kita akan memerlukan sampel minimum sebanyak 49 responden dari populasi pasien talasemia mayor RSUD Pringsewu, Lampung untuk mendapatkan hasil penelitian yang cukup representatif dengan tingkat kesalahan 5%.

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan metode *purposive sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel dengan pertimbangan tertentu. Metode ini menggunakan kriteria yang telah ditentukan oleh peneliti dalam memilih sampel. Kriteria responden tersebut terdiri atas kriteria inklusi

dan eksklusi. Terdapat 7 pasien talasemia mayor RSUD Pringsewu yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4 Kriteria Sampel

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang sudah ditetapkan diagnosis talasemia mayor di rekam medis.
2. Usia 0-18 tahun.
3. Pasien talasemia yang sedang menjalani transfusi darah.
4. Pasien talasemia yang bersedia menjadi responden.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien talasemia mayor yang disertai infeksi berat.
2. Pasien talasemia mayor yang disertai trauma berat.
3. Pasien yang meninggal dunia.

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Independen

Variabel independen yang digunakan dalam penelitian ini yaitu feritin. Feritin adalah protein penyimpan zat besi yang dapat memberikan status besi dalam tubuh.

3.5.2 Variabel Dependen

Variabel dependen yang digunakan dalam penelitian ini yaitu hs-CRP. *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) adalah protein fase akut yang menunjukkan inflamasi dalam tubuh.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Hs-CRP	Protein fase akut yang menunjukkan inflamasi dalam tubuh	Metode <i>Sandwich Immunodetection</i>	Ichroma	Normal: $\leq 0,5$ mg/dL Abnormal: $> 0,5$ mg/dL	Rasio
2.	Feritin	Protein penyimpan zat besi yang berperan dalam hemostatis zat besi.	Metode ELISA (<i>Enzim Linked Immunosorbent Assay</i>)	Minividas	Normal: 12-300 ng/mL Abnormal: > 300 ng/ml	Rasio

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat dan Bahan

Tabung sampel, spuit 3 cc, *alcohol pad*, plaster, torniquet, darah, serum, tabung serum, alat tulis, boks sampel.

3.7.2 Instrumen Penelitian

Instrumen yang dipakai dalam penelitian ini berupa lembar observasi yang terdiri atas 3 bagian yaitu :

1. Bagian pertama berisi data responden berupa nama, umur dan jenis kelamin.
2. Bagian kedua berisi kadar feritin pada responden.
3. Bagian ketiga berisi nilai hs-CRP pada responden.
4. Bagian keempat berisi instrumen untuk menilai Hb, MCV, MCH, dan RDW-CV.

3.7.3 Jenis Data

Jenis data yang digunakan dalam penelitian adalah data primer dan sekunder. Data primer yang dikumpulkan dari peneliti sendiri berupa feritin, hs-CRP, dan darah rutin. Data sekunder yang diambil secara tidak langsung dari responden berupa data diri dari rekam medis pasien RSUD Pringsewu.

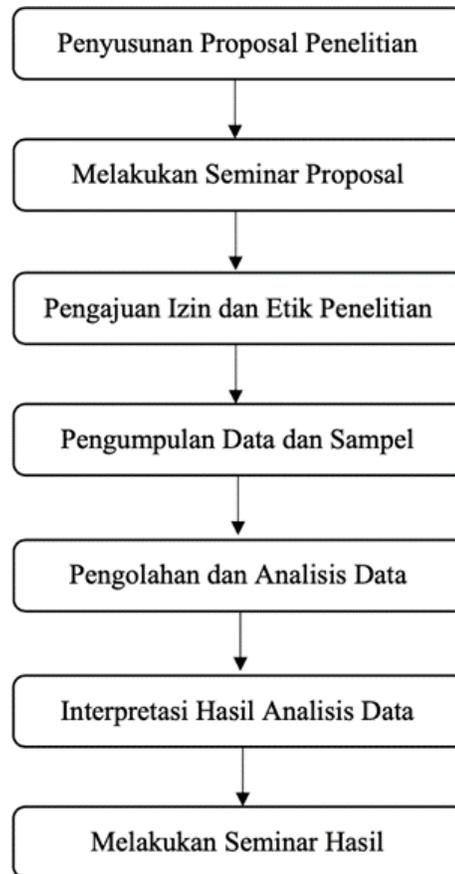
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1 Prosedur Penelitian

Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah:

1. Melakukan penyusunan proposal dan seminar proposal untuk menjelaskan rancangan penelitian yang akan dilakukan.
2. Meminta surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk melakukan penelitian setelah proposal disetujui oleh pembimbing.
3. Mengajukan penelitian kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan surat izin penelitian dan kelayakan etik.
4. Meminta izin kepada RSUD Pringsewu dengan menjelaskan maksud dan tujuan penelitian.
5. Melakukan observasi langsung untuk mengamati sampel dan melakukan pengambilan sampel
6. Melakukan pengumpulan data
7. Melakukan pengolahan dan analisis data dengan perangkat lunak, seperti SPSS
8. Menginterpretasikan hasil analisis data dan menyusun pembahasan.
9. Melakukan seminar hasil penelitian untuk memaparkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan.

3.8.2 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.9 Manajemen Data

3.9.1 Teknik Pengumpulan Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari data primer, yaitu darah rutin, feritin, hs-CRP. Teknik yang dilakukan adalah :

1. Peneliti meminta surat izin penelitian dari perguruan tinggi, selanjutnya peneliti datang ke RSUD Pringsewu, Kabupaten Pringsewu, Lampung.
2. Peneliti mengajukan *informed consent* kepada pasien dan keluarga pasien talasemia.

3. Dilakukan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi
4. Pasien talasemia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pengambilan data dasar melalui rekam medis dan dilakukan pengambilan sampel pemeriksaan berupa sampel darah dengan tabung EDTA dan tabung tanpa EDTA.
5. Pengambilan sampel darah dan serum dilakukan sesuai jadwal dan kunjungan pasien ke rumah sakit.
6. Sampel darah EDTA dilakukan pemeriksaan darah rutin.
7. Sampel darah tanpa EDTA dilakukan pemisahan menjadi serum dengan menggunakan alat sentrifus.
8. Serum dimasukkan dalam 2 cup sampel dan disimpan di refrigator suhu 2-8 derajat celcius, kemudian dilakukan pemeriksaan feritin dan hs-CRP menggunakan alat yang berbeda.
9. Hasil pemeriksaan darah rutin, feritin, dan hs-CRP dicatat.

3.9.2 Pengolahan Data

Pengukuran data dilakukan dengan cara memasukan data yang diperoleh dari hasil penelitian, dimasukkan ke komputer dan dianalisis menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS).

3.9.3 Analisis Data

Analisis data yang digunakan adalah analisis univariat dan bivariat

1. Analisis Univariat

Digunakan untuk mengetahui distribusi dan frekuensi data dasar (umur, jenis kelamin), data hasil darah rutin (Hb, MCV, MCH, RDW-CV, feritin, dan hs-CRP) dengan menyajikan tabel serta mendiskripsikan karakteristik dari setiap variabel lainnya yang digunakan dalam penelitian.

2. Analisis Bivariat

Digunakan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara variabel independen terhadap variabel dependen, yaitu feritin dan hs-CRP. Data ini akan dilakukan uji normalitas menggunakan *saphiro wilk* karena jumlah sampel 49. Analisis bivariat ini menggunakan uji korelasi *pearson* jika data terdistribusi normal, sedangkan jika data tidak terdistribusi normal menggunakan uji korelasi *spearman*.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan mendapatkan surat kelayakan etik dengan nomor 5446/UN26.18/PP.05.02.00/20.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan Penelitian

Kesimpulan penelitian adalah sebagai berikut:

1. Rerata kadar feritin pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung pada tahun 2024 adalah 5597,78 ng/ml (feritin tinggi).
2. Rerata nilai hs-CRP pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung pada tahun 2024 adalah 0,69 mg/dL (hs-CRP abnormal).
3. Terdapat hubungan signifikan antara kadar feritin dengan hs-CRP pada pasien talasemia mayor di RSUD Pringsewu Lampung pada tahun 2024.

5.2 Saran Penelitian

Pada penelitian selanjutnya dapat menambahkan jumlah sampel agar diperoleh hasil yang lebih optimal. Selain itu, penelitian selanjutnya dapat mengambil data dari beberapa fasilitas kesehatan yang berbeda dan diharapkan mempertimbangkan faktor-faktor lain seperti splenektomi. Selain itu, peneliti dapat menambahkan kegiatan edukasi dengan penderita talasemia mayor secara langsung mengenai penyakitnya dan cara pencegahannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd DAA, Lafta FM, Alwan YF. 2022. The Association Between Plasma IL-6 Levels and Several Talasemia-Related Clinical Features in Iraqi Patients. *International Journal of Health Sciences*. 6: 548-561.
- Ahmadi A, Hosseini S, Dorgalaleh A, Hassani S, Tabibian S, Tavasoli B, *et al.* 2024. Natural Anticoagulant Protein Levels in Patients With Beta-Thalassemia Major: A Case-Control Study. *Journal of Hematology*. 13(1-2):23-28.
- Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, *et al.* 2021. Current Status of Beta-Thalassemia and Its Treatment Strategies. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 9(12): 1–14. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1788>
- Aminuddin MF, Darmawan AB, Rujito L. 2022. Korelasi Feritin dengan Sitokin Proinflamasi pada Pasien Talasemia Beta Di Kota Samarinda Kalimantan Timur. *Journal Of The Indonesian Medical Association*. 72(2): 76–82. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.72.2-2022-608>
- Amrita PNA, Bintoro SUY, Sedana MP, Noordiansyah M, Ramadhan PZ, Savitri M, Ashariati A, *et al.* 2020. Serum Ferritin Level Affects T Lymphocyte CD4, CD8, and CD4/CD8 Ratio in Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia. *Drug Invention Today*. 13(6):887-892.
- Andika, A. 2019. Buku Ajar Mata Kuliah Hematologi. In Buku Ajar Mata Kuliah Hematologi. <https://doi.org/10.21070/2019/978-623-7578-00-0>
- Angelina M, Surya IGP, Suwardewa TGA. 2019. High Sensitivity C-Reactive Protein dan Leukosit Serum yang Tinggi Merupakan Faktor Risiko Terjadinya Preeklampsia. *Medicina*. 50(1): 123–128. <https://doi.org/10.15562/medicina.v50i1.201>
- Ariana R. 2020. Metode Uji Farmakodinamik Sebagai Salah Satu Pembuktian Khasiat Obat Bahan Alam Sebagai Alternatif Pilihan Terapi Talasemia. *Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan*. 2(1): 1–23.

- Aulianah H, Asse. 2023. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Anak Thalasemia Beta Mayor. *Jurnal Aisyiyah Medika*. 9(1):151-166.
- Bajwa H, Basit H. 2022. Thalassemia. *StatPearls*. 1–8.
- Baraz S, Miladinia M, Mosavinouri E. 2016. A Comparison of Quality of Life Between Adolescents with Beta Thalassemia Major and Their Healthy Peers. *International Journal of Pediatrics*. 4(1):1195-1204.
- Bastian I, Sari I, Pratama FP. 2022. Analisa Kadar C-Reactive Protein (CRP) Pada Sampel Darah Vena Dan Darah Kapiler Dengan Metode Imunoturbidimetri. *Journal of Medical Laboratory Science/Technology*. 5(1): 10-11.
- Data Rekam Medis RSUD Pringsewu. 2024. Data Kasus Thalassemia Mayor di RSUD Pringsewu Tahun 2024.
- Dieny FF, Fitranti DY, Jauharany FF, Tsani AFA. 2021. Potensi Female Athlete Triad Pada Atlet Remaja Putri Defisiensi Besi. *Gizi Indonesia*. 44(1): 1–10. <https://doi.org/10.36457/gizindo.v44i1.511>
- Encyclopedia H. (2019). Protein Electrophoresis (Blood) Does this test have other names? Why do I need this test? What other tests might I have along with this. 8–11.
- Fazal M. 2021. C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity. *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 53(3):201–207. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2021.53.3.201>
- Ghareghani A, Nikparvar M, Rafati S, Eftekhar E, Ghareghani O. 2023. Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Chronotropic Index, and Heart Rate Recovery in Predicting Cardiac Iron Overload in Patients with Beta-Talasemia Major. *International Cardiovascular Research Journal*. 17(1).
- Kemenkes RI. 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Talasemia. Kemenkes RI.
- Kemenkes RI. 2022. Pedoman Penanggulangan Talasemia. P2PTM Kemenkes RI.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 25 tahun 2014.

- Keshk WA, Hablas NM, Esheba NES, Elsalam SAA. 2019. Crosstalk Between Cytokine Profile, Redox, and Iron Status in β -Thalassemia: Relation to Frequency/Duration of Blood Transfusion. *Pediatric Hematology and Oncology*. 36(3):151-160.
- Kiswari R. 2014. *Buku Hematologi & Transfusi*. Jakarta:Penerbit Erlangga.
- Lestari ED, Nur FT, Salimo H. 2016. Hubungan Kadar C-Reactive Protein dan Kadar Feritin Serum pada Gizi Kurang Usia 7-9 Tahun. *Sari Pediatri*. 13(4):275. <https://doi.org/10.14238/sp13.4.2011.275-79>
- Masruroh N, Nugraha G. 2020. Hubungan Antara Karakteristik dengan Kadar Feritin pada Ibu Hamil Trimester III di Puskesmas Jagir Surabaya. *Jurnal Sehat Mandiri*. 15(2):1-9.
- Merchant RH, Shah AR, Ahmad J, Karnik A, Rai N. 2015. Post Splenectomy Outcome in β -Thalassemia. *The Indian Journal of Pediatrics*. 82: 1097-1100.
- Murtazamustafa, Thiru A, Iizam E, Firdaus H, Sharifa A, Fairrul K, *et al*. 2016. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Carrier Detection in Thalassemia. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 15(11): 2279-2861. <https://doi.org/10.9790/0853-151107122126>
- Ningtari HW, Suryawan A, Irwanto, Ugrasena IDG. 2021. Determinant Factors of Depression in Beta Major Thalassemia Children. *Fol Med Indones*. 57(1):46-52.
- Politou M, Komninaka V, Valsami S, Kapsimali V, Pouliakis A, Koutsouri T, *et al*. 2020. The Effect of Transfusion on Immune Responses in Talasemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 83: 102425.
- Praramdana MN, Rusydi MA, Rizky M. 2023. Sebuah Tinjauan Pustaka: Penatalaksanaan Beta Talasemia. *Jurnal Medika Hutama*. 04(02): 3257-3264.
- Prathyusha K, Venkataswamy M, Goud KS, Ramanjaneyulu K, Himabindu J, Raj KS. 2019. Thalassemia-A Blood Disorder, its Cause, Prevention and Management. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*. 11(3): 186. <https://doi.org/10.5958/0975-4377.2019.00033.8>

- Puspitaningrum TK, Rambert GI, Wowor MF. 2016. Gambaran Kadar Feritin Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis. *Jurnal e-Biomedik*. 4(1).
- Putranto KA, Salimo H, Riza M. 2020. Perbedaan Kualitas Hidup pada Remaja Talasemia Mayor dengan Gizi Kurang dan Gizi Baik menggunakan Instrumen PedsQL. *Sari Pediatri*. 23(3):171-177.
- Rachmilewitz EA, Giardina PJ. 2011. How I Treat Thalassemia. *Blood*. 118(13):3479-3488.
- Rahmawati, Oktiyani N, Kustiningsih Y, Cahyono JA. 2023. Perbandingan Kadar Alanine Aminotransferase Berdasarkan Frekuensi Transfusi Darah Pasien Talasemia β Mayor di RSD Banjarbaru. *Jurnal Karya Generasi Sehat*. 1(1).
- Ramadanty N, Gunantara T, Putri M. 2023. Pengaruh Kadar Feritin Darah terhadap Status Gizi Pasien Talasemia β Mayor Anak. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*. 5(2): 167–171. <https://doi.org/10.29313/jiks.v5i2.11677>
- Rohimah S, Puspasari F. 2020. Ketercapaian Tranfusi pada Pasien Talasemia Mayor di Rumah Sakit Umum Daerah Ciamis Tahun 2018. *Jurnal Keperawatan Galuh*. 2(1): 31-36.
- Rorimpandey, N. G., Rambert, G. I., & Wowor, M. F. (2023). Gambaran Interleukin 6 dan Hepidin pada Penyakit Kronis yang Dapat Menyebabkan Anemia. *Medical Scope Journal*, 5(1), 64-74.
- Rujito L. 2019. Talasemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini. Purwokerto : Unsoed Press.
- Sproston NR, Ashworth JJ. 2018. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 9: 754.
- Sriyati. 2020. Pengaruh Waktu Simpan Darah K2EDTA Dan K3EDTA Pasien Talasemia Mayor Terhadap Pemeriksaan Hematologi Rutin. *Skripsi*. Bandung: Politeknik Kesehatan Bandung.
- Suhana, Kusumajaya H, Nurvinanda R. 2023. Faktor Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Talasemia Beta Mayor pada Anak. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 5(4):1713-1724.

- Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HI, Setiati S, Alwi I, *et al.* 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI*. In Interna Publishing. Interna Publinsing.
- Suryoadji KA, Alfian IM. 2021. Patofisiologi gejala penyakit talasemia beta: A narrative review. *Jurnal Khazanah*. 13(2). [https:// journal.uui.ac.id/khazanah](https://journal.uui.ac.id/khazanah)
- Susanto H, Susanti D. 2019. Korelasi Kadar HbA₂ dengan Indeks Mentzer Pada Pasien Thalasemia di RS Hermina Depok. *Jurnal Ilmiah Analis Kesehatan*. 5(1):53-64.
- Sutrisnaningsih ES, Suharjono, Sudarmanto B. 2016. Analysis of Deferasirox and Deferipron Use in Children With Pediatric Beta Thalassemia Major. *Folia Medica Indonesiana*. 52(1):42-46.
- Taher AT, Cappellini MD. 2018. How I Manage Medical Complications of β -Thalassemia in Adults. *Blood*. 132(17): 1781–1791. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-818187>
- Thanh LDT, Quy QDB, Thu HP, Trung KN, Huu DN, *et al.* 2023. Hubungan Konsentrasi Plasma CRP-hs dan Feritin dengan Cedera Ginjal pada Pasien Dewasa dengan Beta-thalassemia: Sebuah Studi Cross-Sectional di Vietnam. *Nephro-Urol Mon*. 15(3). <https://doi.org/10.5812/numonthly-136753> .
- Wahyuni NT, Supriatin, Hutagaol R, Sulisty D, Pujiharti I, Indriani N, *et al.* 2022. *Buku Ajar Keperawatan Anak*.
- WHO. 2021. Regional Desk Review of Haemoglobinopathies with an Emphasis on Thalassaemia and Accessibility and Availability of Safe Blood and Blood Products as Per These Patients Requirement in South-East Asia Under Universal Health Coverage. ISBN: 978-92-9022-851-6
- Widyawaty ED. 2023. Talasemia dalam Kehamilan. *Mengenal Anemia : Patofisiologi, Klasifikasi, dan Diagnosis*. Jakarta : BRIN.
- Wulandari RD. 2018. Kelainan pada Sintesis Hemoglobin: Talasemia dan Epidemiologi Talasemia. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 5(2): 33.
- Yunike, Sulupadang P, Setyawati A, Solehudin, Kusumawaty I, Pangesti NA, *et al.* 2023. *Keperawatan Anak II*.