

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Definisi Talasemia

Talasemia adalah kelompok penyakit kelainan darah yang diturunkan, karena mutasi yang menyebabkan penurunan atau tidak adanya sintesis satu atau lebih subunit globin yang berperan dalam pembentukan hemoglobin tetramer. Mutasi ini menyebabkan anemia hemolitik yang berat dan eritropoeisis yang tidak efektif.<sup>4</sup>

Talasemia terdiri dari talasemia  $\alpha$  dan  $\beta$ , dimana talasemia  $\alpha$  terjadi karena mutasi dua gen  $\alpha$ - globin yang berlokasi pada kromosom 16, sedangkan talasemia  $\beta$  terjadi akibat mutasi satu gen-  $\beta$  globin yang terletak pada kromosom 11.<sup>12</sup>

##### 2.1.2 Definisi Talasemia Beta

Talasemia  $\beta$  merupakan suatu kelainan darah yang terjadi akibat gangguan sintesis  $\beta$ -globin sehingga menghasilkan dua kelompok mutasi.  $\beta^+$  talasemia melambangkan berkurangnya rantai globin- $\beta$ , sedangkan  $\beta^0$  talasemia melambangkan tidak adanya sintesis globin- $\beta$  yang dibuat. Berkurangnya rantai  $\beta$  globin menyebabkan kelebihan rantai  $\alpha$  globin yang tidak berpasangan, sehingga akan menjadi endapan yang tidak larut dan merusak sel darah merah serta prekursor eritroid yang belum matur. Akibat dari hal tersebut dapat terjadi peningkatan penimbunan besi di dalam tubuh dan terjadi anemia kronis yang berat.<sup>13</sup>

### 2.1.3 Penyebab Talesemia Beta

Talasemia  $\beta$  mayor adalah penyakit yang ditandai dengan adanya mutasi pada gen yang mengatur pembentukan rantai  $\beta$  globin, mutasi tersebut dapat mengakibatkan gangguan pada saat proses transkripsi, translasi dan pada pemotongan RNA. Mekanisme mutasi tersebut mempengaruhi produksi rantai globin dengan cara :

1. *mRNA (massanger RNA) processing errors* akibat kesalahan proses penyingkiran urutan basa RNA yang tanpa-sandi (RNA splicing) yang menyebabkan tidak terbentuknya mRNA yang matang.
2. Penurunan tingkat transkripsi gen  $\beta$  globin akibat mutasi didalam promotor  $\beta$  globin, sehingga menghasilkan alel  $\beta^+$ .
3. Terbentuknya kodon stop yang mengganggu translasi mRNA akibat mutasi yang terjadi pada daerah yang menyandi gen globin- $\beta$ .

Keberagaman mutasi genetik tersebut menyebabkan penurunan atau tidak terentuknya rantai globin. Penyebab yang paling umum terjadi adalah kesalahan pada proses penyingkiran urutan-basa RNA.<sup>13</sup>

### 2.1.4 Epidemiologi

Talasemia  $\beta$  adalah kelainan darah yang umumnya terjadi didaerah mediterania. Terdapat 80 juta orang dengan pembawa sifat (carrier) talasemia  $\beta$  dari total populasi dunia yang membawa gen tersebut. Jumlah pembawa sifat  $\beta$  talasemia paling tinggi terdapat di daerah malaria meliputi daerah tropis dan subtropis seperti daerah Asia, Mediterania, dan Timur Tengah.<sup>12</sup>

### 2.1.5 Klasifikasi

#### A. Talasemia $\beta$ Mayor

Merupakan salah satu bentuk talasemia- $\beta$  homozigot yang ditandai dengan berkurangnya sintesis HbA, serta di tandai dengan penurunan HbF yang muncul pada saat lahir. Pada penderita talasemia- $\beta$  mayor tampak terlihat gambaran deformitas tulang akibat dari eritropoiesis yang berlebih, serta gambaran anemia yang berat sehingga memerlukan transfusi teratur. Gambaran diagnosis talasemia- $\beta$  mayor dapat didukung dari hasil morfologi darah, tampak hipokromik berat, mikrositik anemia dengan normoblast, target sel dan stippling.<sup>5</sup>

#### B. Talasemia $\beta$ Minor

Merupakan bentuk talasemia- $\beta$  yang mempunyai fenotip berupa heterozigot. Talasemia jenis ini dapat mengekspresikan satu gen globin- $\beta$  yang normal dan satu gen yang mengalami mutasi. Pada talasemia jenis ini tidak memerlukan transfusi karena hanya terjadi anemia ringan atau tanpa anemia.<sup>14</sup>

#### C. Talasemia $\beta$ Intermedia

Talasemia- $\beta$  intermedia menunjukkan anemia berat tetapi tidak memerlukan transfusi darah secara teratur. Pada talasemia- $\beta$  intermedia kedua gen mengalami mutasi, satu gen mengalami mutasi ringan dan satu gen mengalami mutasi berat. Sering kali terjadi kombinasi mutasi, seperti mutasi tunggal pada gen  $\beta$  talasemia dan kelebihan gen  $\alpha$ -globin yang normal.<sup>14</sup>

### 2.1.6 Patofisiologi Talasemia $\beta$

Talasemia adalah penyakit anemia hemolitik yang terjadi akibat ketidakseimbangan sintesis rantai globin. Pada normalnya rantai globin akan membentuk berbagai jenis hemoglobin pada orang dewasa normal, berfungsi

sebagai pengangkut oksigen ke jaringan yang terdiri atas Hb A ( $\alpha_2\beta_2 = 90\%$ ), HbA2 ( $\alpha_2\delta_2 = 2-5\%$ ) dan HbF ( $\alpha_2\gamma_2 = 0,5\%$ ) dimana komposisi hemoglobin seperti ini dapat mengangkut oksigen ke jaringan dengan baik, sedangkan pada janin terdapat bentuk hemoglobin yang lain yaitu HbF (hemoglobin Fetal) dan hemoglobin embrional : Hb Gowers1, Hb Gowers2, dan Hb Portland. Masing masing hemoglobin mempunyai komposisi yaitu HbF :  $\alpha_2\gamma_2$ , Hb Gowers 1 :  $\alpha_2\epsilon_2$ , Hb Gowers2 :  $\alpha_2\epsilon_2$ , Hb portland :  $\alpha_2\gamma_2$ .<sup>15</sup>

Pada talasemia beta terjadi kekurangan produksi rantai  $\beta$  sehingga terjadi kekurangan pembentukan HbA( $\alpha_2\beta_2$ ) dan kelebihan rantai  $\alpha$  yang tidak berikatan dengan rantai globin lainnya, akan menyebabkan terjadinya ikatan antara rantai- $\gamma$  dengan rantai  $\alpha$  sehingga HbF akan meningkat. Dalam jumlah besar terdapat sisa rantai  $\alpha$  yang tidak berikatan, akan diendapkan pada membran eritrosit yang terdapat dalam sumsum tulang dan sel progenitor sel darah tepi. Endapan ini akan mengakibatkan gangguan pematangan prekursor eritroid, sehingga eritrosit mudah rusak, dan menurunkan produksi Hb. Penurunan produksi Hb akibat penurunan eritrosit yang matur, akan mengakibatkan hipoksia jaringan. Hal ini akan mengakibatkan proliferasi eritroid terus menerus dalam sumsum tulang dan gangguan deformitas skeletal. Sel darah yang abnormal akan dihancurkan di spleen dalam keadaan berlebih, sehingga spleen akan mengalami splenomegali. Hiperplasia sumsum tulang juga akan mengakibatkan peningkatan penyerapan besi di usus, sehingga akan terjadi penimbunan besi di beberapa organ, serta terdapat tambahan penimbunan besi dari proses transfusi. Penimbunan besi yang progresif akan mengakibatkan kerusakan organ yang berujung pada kematian jika tidak ditangani dengan baik.<sup>14</sup>

### 2.1.7 Gambaran Klinis dan Diagnosis

Manifestasi klinis yang dapat ditemukan pada pasien talasemia adalah terjadinya anemia yang berat pada umur 3-6 bulan setelah lahir, pembesaran hepar dan spleen, pada pemeriksaan fisik ditemukan gambaran wajah yang khas (*cooley face*), menonjolnya *malar eminens*, *frontal bossing*, gagal tumbuh, kematangan seksual terhambat karena kerusakan organ endokrin, osteoporosis dan hemokromatosis.<sup>14</sup>

Pemeriksaan penunjang laboratorium talasemia mayor meliputi : Kadar Hb yang rendah bisa mencapai 3-4 g/dl, apusan darah tepi menunjukkan gambaran morfologi eritrosit mikrositik hipokromik, anisositosis, poikilositosis, target sel, polikromasi, *basophilic stippling*, dan *Heinz Bodies*. Pada pemeriksaan serum besi terjadi peningkatan saturasi transferin dan ferritin.<sup>12</sup>

Pemeriksaan khusus juga diperlukan untuk menegakkan diagnosis talasemia, yaitu dengan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) sebagai lini pertama untuk menganalisis hemoglobin meliputi sedikit atau tidak adanya HbA, jumlah normal dari HbA<sub>2</sub> dan HbF.<sup>12</sup>

### 2.1.8 Komplikasi

Anemia kronis yang terjadi pada penderita talasemia menyebabkan penderita talasemia memerlukan transfusi darah secara teratur. Transfusi darah disertai proses hemolisis dalam jangka panjang akan mengakibatkan penumpukan besi di beberapa organ tubuh seperti hepar, jantung, kulit, limpa, organ endokrin dan lain-lain. Pada anak-anak komplikasi paling sering adalah retardasi pertumbuhan dan kelainan bentuk tulang, akibat dari penimbunan besi yang dapat merusak dari *hypothalamic-pituitary axis* (HPA axis) yang berperan dalam regulasi

pertumbuhan. Akumulasi besi didalam hepar dan limpa akan menyebabkan terjadinya *hepatosplenomegaly*, hal ini juga akan berakibat pada terjadinya fibrosis hati akibat dari penimbunan besi yang bersifat oksidatif. Selain itu, tindakan transfusi berulang juga meningkatkan resiko terkena infeksi dari hepatitis B dan C yang berujung pada komplikasi sirosis hati. Akumulasi besi pada proses transfusi juga akan menyebabkan penimbunan besi di jantung, sehingga besi yang terdeposit di jantung akan mengakibatkan gangguan ritme jantung dan gagal jantung yang berakhir pada kematian jika tidak ditangani dengan baik.<sup>14</sup>

### 2.1.9 Terapi

Terapi pada penderita talasemia pada saat ini hanya terbatas pada gejala klinis dan pencegahan komplikasi. Beberapa pilihan terapi pada saat ini yang masih menjadi pilihan pengobatan diantaranya transfusi darah, pemberian obat kelasi besi, transplantasi sumsum tulang, splenektomi dan induksi sintesa rantai globin. Pemberian terapi lain yang mendukung peningkatan kualitas hidup pasien talasemia meliputi pemberian asam folat, vitamin C, terapi hormonal dan pemberian vitamin D serta kalsium untuk mencegah proses osteoporosis. Monitoring kelebihan beban besi juga perlu dilakukan dengan melihat kadar feritin pada pasien transfusi kronis. Pemberian obat kelasi besi dapat diberikan untuk mencegah komplikasi dengan indikasi feritin >1000ng/ml.<sup>16</sup>

Walaupun terapi yang terbaik belum ditemukan, tetapi secara umum terapi talasemia meliputi:

#### 1. Tranfusi Darah

Transfusi darah merupakan kunci terpenting dalam pengobatan anemia kronis yang terjadi pada talasemia  $\beta$  mayor. Indikasi untuk dilakukan transfusi

adalah pasien talasemia dengan kadar Hb <7g/dl, mengalami retardasi pertumbuhan, perubahan tulang wajah dan pasien yang mengalami osteoporosis.

Tujuan dari transfusi adalah mempertahankan kadar hemoglobin diantara 9-9.5 g/dl, memperbaiki pertumbuhan dan mencegah hematopoeisis ektramedular .<sup>16</sup>

Transfusi dilakukan setiap 2-4 minggu diberikan dalam bentuk *packed red cell* dengan jumlah 10-15 cc/kg dan pemberian pada pasien baru harus melalui pengecekan *alloantibodies* untuk menghindari reaksi transfusi, akibat reaksi antigen yang tidak cocok.<sup>14</sup> Pada pasien yang sudah melakukan transfusi kurang lebih 2-3 tahun maka harus dilakukan pengecekan untuk menghindari transmisi hepatitis B, C dan HIV. Monitoring terhadap kadar feritin pada pasien yang menerima transfusi lebih dari 120 ml/kg penting dilakukan, hal ini untuk indikasi pemberian obat kelasi besi yang dapat mencegah komplikasi dari kelebihan besi.<sup>10</sup>

## 2. Terapi kelasi besi

Obat kelasi besi merupakan terapi yang diberikan untuk mencegah kerusakan organ akibat dari penimbunan besi yang dihasilkan dari proses transfusi dalam jangka panjang. Obat kelasi besi dapat diberikan pada pasien yang telah melakukan transfusi >10 kali atau pasien yang memiliki kadar feritin serum > 1000mg/ml.<sup>14</sup>

Ada 3 jenis obat yang umum digunakan yaitu:

### a. Deferoxamine (Desferal,DFO)

Deferoxamine adalah obat kelasi besi lini pertama yang telah banyak diteliti dan terbukti menunjukkan efek yang dramatis dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas pada penderita talasemia.<sup>9</sup> Deferoxamine bekerja

dengan cara masuk ke dalam sel dengan meningkatkan degradasi feritin di lisosom melalui proses pelepasan sel yang telah rusak. Selain itu, obat ini akan membentuk ferrioxamine untuk mencegah pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) yang akan dibuang melalui urin.<sup>7</sup> Obat kelasi besi jenis ini banyak digunakan pada pasien yang berusia 40 tahun. Bioavailabilitas oralnya buruk sehingga harus diberikan melalui subkutan, intramuskular dan intravena.<sup>16</sup> Deferoxamine diberikan dalam durasi 8-12 jam per hari, 5-7 kali per minggu karena waktu paruhnya yang pendek. Pemberian obat ini dilakukan dengan memasang jarum di paha atau perut hingga mencapai dermis dan dihubungkan dengan *syringe pump*.<sup>10</sup> Dosis obat ini 30-60 mg/kg dalam satu kali pemberian selama 8-15 jam, dengan kecepatan maksimal 15 mg/kg/jam dan dosis total tidak lebih dari 4-6 mg. Deferoxamine dapat diberikan bersamaan dengan Asam askorbat (vitaminC) dengan dosis 2-4 mg/kg/hari secara oral untuk meningkatkan ekskresi besi. Pemberian DFO dalam dosis tinggi diindikasikan untuk pasien yang mengalami hemosiderosis atau gagal jantung. Efek samping dari penggunaan obat ini adalah timbulnya ruam di kulit dan juga gangguan pendengaran.<sup>9</sup>

b. Deferasirox

Deferasirox adalah obat kelasi besi dengan bioavailabilitas oralnya yang baik dan berbentuk tablet *dispersible*. Obat kelasi besi ini bekerja dengan cara meningkatkan level hepcidin sehingga besi dapat dibuang melalui ferroportin dari membran enterosit.<sup>7</sup> Obat ini memiliki waktu paruh yang panjang yaitu sekitar 8-16 jam sehingga dapat diberikan 1 kali perhari.



Dosis obat ini dimulai dari 20-40 mg/kg/hari dan penggunaannya dapat dicampur dengan jus apel atau jus jeruk dalam keadaan perut kosong. Indikasi dari obat ini juga digunakan untuk pasien talasemia yang berusia 2-5 tahun yang tidak bisa diberikan deferoxamine. Efek samping nyeri perut, skin rash, peningkatan serum kreatinin, mual, muntah dan diare. Pada penggunaan jangka panjang berpotensi untuk merusak ginjal<sup>10</sup>

c. Deferiprone

Deferiprone adalah obat lini kedua untuk pasien talasemia yang berbentuk oral, bekerja dengan cara mendegradasi feritin oleh proteasome. Obat ini lebih efektif daripada deferoxamine dalam menurunkan penimbunan besi di jantung. Kombinasi deferipron dengan deferoxamine dapat menurunkan risiko penyakit jantung dan mengembalikan fungsi jantung. Hal ini ditandai dengan perbaikan nilai T2 miokardium dan juga fraksi ejeksi ventrikel kiri. Deferiprone memiliki waktu paruh 2-3 jam, sehingga pemberian obat ini menjadi 3 dosis dalam jumlah 75-100 mg/kg/hari. Deferipron dapat mengurangi simpanan feritin dan LIC (*liver iron concentration*) pada penderita talasemia yang rutin melakukan transfusi. Efek samping obat ini adalah gangguan pencernaan, nyeri sendi dan neutropenia yang berhubungan dengan agranulositosis (neutrofil  $<0.5 \times 10^9/l$ ).<sup>9</sup>

3. Tindakan Bedah

*Splenectomy* adalah tindakan bedah yang dilakukan dengan indikasi hipersplenisme yang ditandai dengan splenomegali, pasien dengan kebutuhan transfusi  $> 250$  ml/kg/tahun dan pasien dengan kelebihan besi yang tidak terkontrol

dengan terapi besi.<sup>16</sup> Tindakan bedah ini dapat mengurangi kebutuhan akan transfusi dalam jangka panjang. Pasien yang memiliki indikasi splenomegali sedapat mungkin untuk menunda splenektomi hingga pasien berusia lebih dari 5 tahun untuk menghindari sepsis setelah pembedahan. Komplikasi yang terjadi setelah pembedahan adalah peningkatan koagulasi darah dan terjadinya infeksi. Sesudah pembedahan dapat diberikan penisilin oral sebagai profilaksis.<sup>9</sup>

#### 4. Transplantasi Sel Induk Hematopoietik

Merupakan terapi yang paling berhasil dilakukan pada penderita talasemia  $\beta$  mayor. Terapi ini telah dilakukan pada penderita talasemia  $\beta$  mayor, yang memiliki HLA yang cocok dengan pasien saudara serta risiko yang rendah. Didapatkan > 3.000 pasien sembuh serta diperoleh 90 % *survival* dan 80% *survival free event*. Secara umum, rejimen pengkondisian *myeloablative* diperlukan untuk mencegah penolakan *graft* dan kambuhnya talasemia. Pada penderita talasemia yang berada dibawah 15 tahun tanpa kelebihan besi dan hepatomegali, serta dengan HLA transplantasi alogenetik.<sup>17</sup>

#### 5. Nutrisi

Pemberian kalsium dan vit D harus dapat diberikan dalam dosis yang tinggi untuk mencegah proses osteoporosis. Kalsium dapat diberikan dalam dosis toleransi 2.500 mg/hari dan vit D untuk dewasa dapat diberikan dalam dosis 10.000 IU/hari.<sup>9</sup>

#### 6. Vaksinasi

Pemberian imunisasi dapat dilakukan untuk mencegah transmisi virus dari proses transfusi darah yang berulang dan bertujuan untuk melindungi dari virus HIV dan hepatitis.<sup>9</sup>

### 2.1.10 Metabolisme Besi

Besi merupakan bahan esensial bagi pembentukan hemoglobin, yang nantinya akan dikonversi menjadi *heme*. Jumlah total besi rata-rata didalam tubuh 4 sampai 5 gram dan sekitar 65 persennya terdapat dalam bentuk hemoglobin. Sisanya sekitar 4 persennya dalam bentuk mioglobin, di plasma darah yang berikatan dengan transferin dan disimpan sebagai cadangan dalam bentuk feritin di sistem retikuloendotelial dan sel parenkim hati.<sup>18</sup>

Penyerapan besi dari asupan makanan kedalam darah melalui dua langkah utama yaitu penyerapan besi dari lumen kedalam sel epitel usus halus dan penyerapan besi dari sel epitel ke dalam darah. Besi akan di pindahkan secara aktif dari lumen ke sel epitel, penyerapan oleh sel epitel bergantung pada jenis besi yang dikonsumsi. Asupan besi dari makanan terdapat dalam dua bentuk: besi *heme*, tempat besi terikat sebagai bagian dari kelompok *heme* yang terdapat di hemoglobin dalam daging dan besi yang terdapat dalam tanaman atau anorganik. Besi anorganik yang terdapat dalam bentuk teroksidasi  $Fe^{3+}$  (*ferric*) harus di reduksi terlebih dahulu menjadi  $Fe^{2+}$  (*ferrous*) sehingga lebih mudah diserap.  $Fe^{3+}$  direduksi menjadi  $Fe^{2+}$  oleh enzim membran yang terikat pada membran luminal sebelum penyerapan.

Besi *heme* dan  $Fe^{2+}$  di transport menembus membran luminal melalui pembawa dependen-energi terpisah di *brush border*: besi *heme* memasuki sel intestinal melalui pembawa hem protein 1 dan  $Fe^{2+}$  dibawa melalui *divalen metal transpoter* 1 (DMT-1), sebuah enzim di dalam sel membebaskan besi kompleks *heme*.

Setelah diserap ke dalam sel epitel usus halus, besi memiliki dua kemungkinan:

1. Besi yang segera dibutuhkan untuk produksi sel darah merah diserap ke dalam darah untuk disalurkan ke susum tulang, tempat pembentukan sel darah merah. Besi keluar dari sel epitel usus halus melalui transporter yaitu *ferroportin*. Absorpsi besi dikendalikan oleh suatu hormon, hepsidin, yang dilepaskan dari hati ketika kadar besi di dalam tubuh menjadi terlalu tinggi. Hepsidin mencegah pengeluaran besi dari sel epitel usus halus menuju darah dengan terikat pada *ferroportin* berlanjut untuk mentransfer besi ke dalam tubuh tanpa kendali. Besi yang keluar dari sel epitel usus halus diangkut menuju darah oleh transferin. Besi yang diabsorpsi kemudian digunakan dalam sintesis hemoglobin bagi sel darah merah yang baru saja terbentuk.
2. Besi yang tidak segera dibutuhkan akan tetap tersimpan di dalam sel epitel dalam bentuk feritin, yang tidak dapat diserap ke dalam darah. Besi yang tersimpan dalam bentuk feritin akan keluar melalui tinja dalam tiga hari karena sel-sel epitel yang mengandung granula ini terlepas selama regenerasi mukosa.<sup>19</sup>

#### 2.1.11 Feritin

Feritin adalah suatu protein pengikat besi untuk mencegah besi terionisasi ( $\text{Fe}^{2+}$ ) mencapai toksik di dalam sel. Pada kondisi normal, feritin menyimpan besi yang dapat diambil kembali untuk digunakan sesuai kebutuhan. Pada keadaan kelebihan besi (mis. hemokromatosis), simpanan besi tubuh sangat meningkat dan jauh lebih banyak feritin yang terdapat di jaringan, misalnya hati dan limpa. Feritin akan di sintesis akibat rangsangan oleh besi elemental, sehingga akan terjadi

pembebasan protein di bagian regio non-translasi 5' di mRNA feritin. Gangguan pada interaksi protein mRNA akan mengaktifkan mRNA feritin dan menyebabkan translasi mRNA ini. Mekanisme ini akan menghasilkan kontrol cepat atas suatu sintesis protein yang mensekuestrai  $Fe^{2+}$  sebagai molekul yang bersifat toksik. Feritin mengandung sekitar 23% besi, dan apoferritin (gugus protein bebas besi) memiliki massa molekul sekitar 440 kDa. Feritin terdiri dari 24 subunit 18,5 kDa, yang mengelilingi dalam bentuk misel sekitar 3000-4500 atom feri. Dalam keadaan normal, hanya sedikit feritin yang terdapat dalam plasma manusia (50-200  $\mu\text{g/dL}$ ). Namun, pada pasien dengan kelebihan besi, jumlah feritin dalam plasma sangat meningkat. Jumlah feritin dalam plasma dapat diukur dengan sensitif dan spesifik oleh *radioimmunoassay* dan berfungsi sebagai indeks simpanan besi tubuh.<sup>15</sup>

#### 2.1.12 Kepatuhan Konsumsi Obat

Kepatuhan konsumsi obat merupakan salah satu perilaku yang terkait dengan kesehatan terhadap terapi yang telah diberikan. Kepatuhan memiliki aspek yang luas, yang mana nantinya akan mempengaruhi tingkat kepatuhan dalam menjalankan terapi. Menurut *World Health Organization* (WHO) terdapat lima dimensi yang mempengaruhi pada tingkat kepatuhan meliputi :

1. Faktor Sosial dan Ekonomi

Kondisi sosial ekonomi yang rendah pada negara berkembang, menyebabkan terjadinya penurunan kepatuhan karena dipengaruhi oleh prioritas. Kemudian ada beberapa faktor lain seperti kemiskinan, rendahnya tingkat pendidikan, harga obat yang mahal, pengangguran dan kepercayaan yang dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan terapi.

2. Faktor Yang Terkait Terapi

Jenis terapi yang diberikan kepada pasien akan mempengaruhi tingkat kepatuhan terapi. Hal ini juga, dipengaruhi oleh beberapa faktor meliputi kompleksnya pemberian regimen obat, durasi terapi, riwayat gagalnya terapi, perubahan terapi dan efek samping obat yang berat.

### 3. Faktor Terkait Pasien

Faktor yang berhubungan dengan pasien ini dipengaruhi oleh karakteristik dari pasien itu sendiri, meliputi tingkat pengetahuan, sikap, kepercayaan, persepsi dan ekspektasi pasien. Tingkat pengetahuan yang tinggi dan kepercayaan pasien akan terapi, menyebabkan timbulnya motivasi untuk menjalani terapi dengan baik. Selain itu, tingkat pengetahuan yang rendah menyebabkan pasien tidak mengertinya arahan dari pelayanan kesehatan.

### 4. Faktor Terkait Sistem Kesehatan

Faktor ini dipengaruhi oleh sistem pelayanan kesehatan yang rendah, distribusi pengobatan yang tidak merata, kurangnya pengetahuan dan rendahnya kemampuan penyedia pelayanan kesehatan terhadap penyakit kronis. Selain itu, tidak tersedianya sistem edukasi yang baik mengenai penyakit kronis.

### 5. Faktor Terkait Kondisi

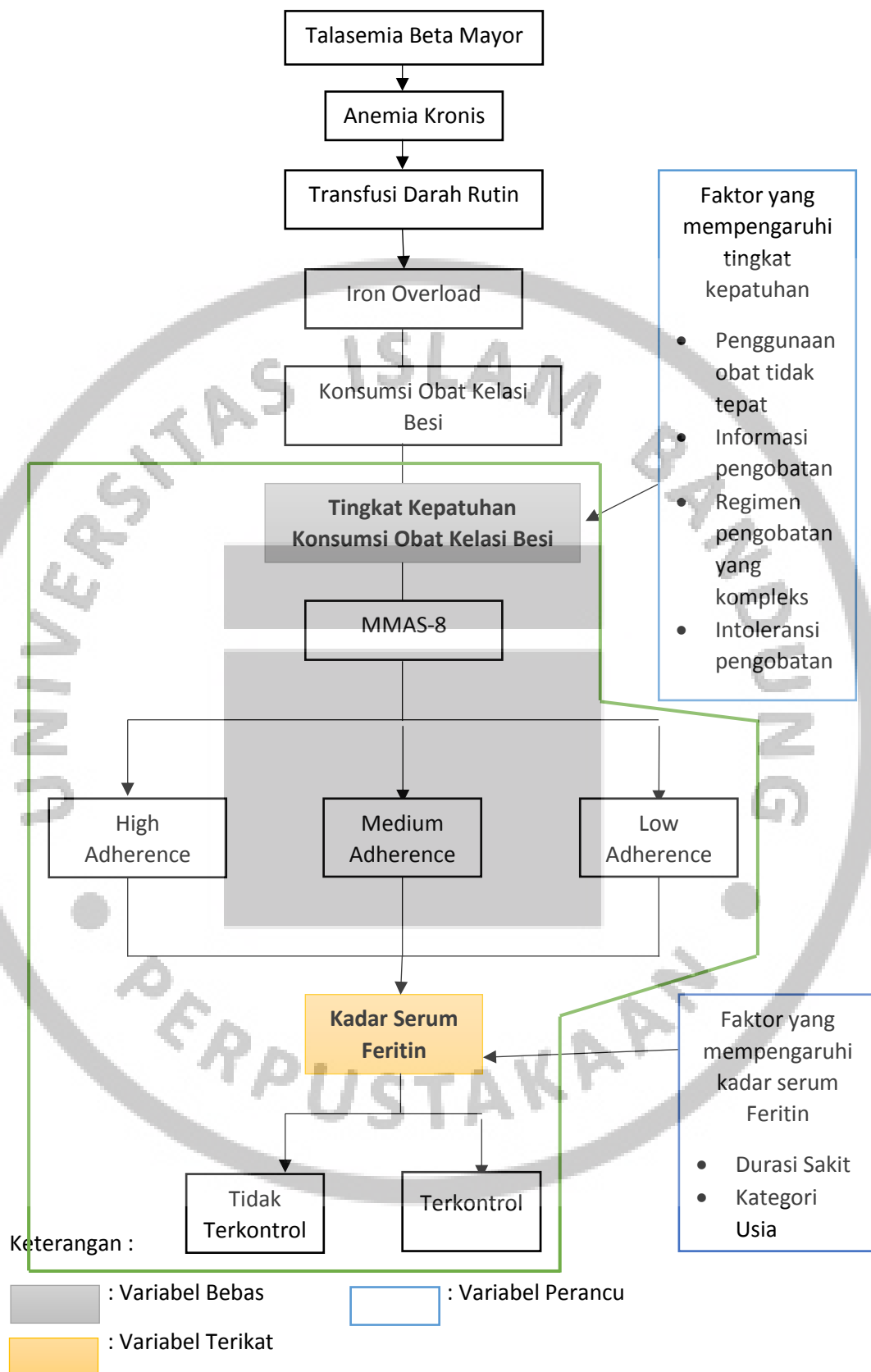
Faktor yang berhubungan dengan kondisi dipengaruhi oleh keadaan yang dialami pasien, seperti tingkat keparahan penyakit, tingkat kecacatan yang dialami pasien (Fisik, Psikologi dan Sosial) dan tidak tersedianya pengobatan yang efektif. Hal ini akan mempengaruhi persepsi pasien untuk tetap mengikuti pengobatan.<sup>20</sup>

### 2.1.13 Kuesioner MMAS-8

MMAS-8 (*Morisky Medication Adherence Scale*) merupakan instrumen yang digunakan untuk mengukur kepatuhan minum obat. Kuesioner ini terdiri atas 8 butir pertanyaan yang menyangkut kepatuhan minum obat. Skala penilaian yang diberikan untuk jawaban "YA" = 0 dan "Tidak" = 1 untuk pertanyaan nomer 1-7 kecuali pertanyaan nomer 5 kebalikannya. Sedangkan untuk pertanyaan nomer 8 memiliki 5 poin skala likert. Hasilnya meliputi kepatuhan tinggi memiliki nilai 8, kepatuhan sedang memiliki nilai 6-7 dan kepatuhan rendah memiliki nilai 0-5.<sup>11</sup>

### 2.2 Kerangka Pemikiran

Talasemia merupakan sekelompok penyakit kelainan darah yang diturunkan yang ditandai dengan adanya penurunan atau tidak adanya produksi rantai globin. Sehingga produksi rantai  $\alpha$  maupun  $\beta$  mengalami ketidakseimbangan. Pada penderita talasemia  $\beta$  mayor mengalami anemia kronis, sehingga harus dilakukan transfusi secara teratur. Transfusi darah yang berulang akan mengakibatkan penimbunan besi dalam bentuk feritin pada beberapa organ. Penimbunan besi yang berlebih dapat menyebabkan komplikasi, jika tidak ditangani dengan obat kelasi besi. Pemberian obat kelasi yang optimal dapat dimonitoring dari kadar feritin pasien. Selain itu, tingkat kepatuhan minum obat kelasi besi juga mempengaruhi penurunan kadar feritin kedalam batas normal. Oleh karena itu, untuk menilai penurunan kadar serum feritin berdasarkan tingkat kepatuhan dapat dilakukan dengan instrumen penelitian berupa Morisky Medication Adherence Scale-8.



**Gambar 2. 1 Kerangka Pemikiran**