

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Patofisiologi	11
Gambar 3. 1 Kerangka Konseptual Penelitian	18
Gambar 4. 1 Bagan alur penelitian.....	26

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Etik atau <i>Ethical Clearance</i> yang Dikeluarkan Oleh Komisi	53
Lampiran 2. Pernyataan Persetujuan Tugas Akhir untuk Kepentingan Publikasi	54
Lampiran 3. Surat Permohonan Izin Pengambilan Data atau Izin Penelitian ke Instansi Terkait	55
Lampiran 4. Surat Pemberian Izin Melakukan Penelitian dari Instansi Terkait	56
Lampiran 5. Surat Bukti Telah Melakukan Penelitian yang Dikeluarkan Oleh Tempat Penelitian atau Pengambilan Data.....	57
Lampiran 6. Lembar <i>Informed Consent</i>	58
Lampiran 7. Instrumen yang Digunakan	61
Lampiran 8. Dokumentasi saat Melakukan Penelitian	65
Lampiran 9. Hasil Analisis Statistik	66
Lampiran 10. Bukti Bimbingan <i>Cyber</i>	70

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

BMP	= <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
ELISA	= <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPO	= <i>Eritropoietin</i>
ERFE	= <i>Erythroferrone</i>
FK	= Fakultas Kedokteran
fL	= Femtoliter
GDF15	= <i>Growth Differentiation Factor 15</i>
H0	= Hipotesis Nol
H1	= Hipotesis Alternatif
Hb	= Hemoglobin
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
KEPK	= Komite Etik Penelitian Kesehatan
MCH	= <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	= <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
MCV	= <i>Mean Corpuscular Volume</i>
ng/mL	= <i>Nanogram per Milliliter</i>
NTBI	= <i>Non-Transferrin Bound Iron</i>
pg	= Pikogram
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
SMAD	= <i>Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic</i>
SPSS	= <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TIBC	= <i>Total Iron Binding Capacity</i>
UMS	= Universitas Muhammadiyah Surabaya
WHO	= <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Talasemia beta mayor merupakan kelainan genetik yang ditandai oleh gangguan sintesis rantai β -globin sehingga menyebabkan anemia kronis, eritropoiesis tidak efektif, dan kebutuhan transfusi darah berulang. Kondisi tersebut dapat mengganggu homeostasis besi tubuh yang salah satunya diatur oleh hormon hepcidin. Pada pasien talasemia beta mayor, kadar hepcidin sering mengalami penurunan meskipun terjadi kelebihan zat besi. Perubahan metabolisme besi dan eritropoiesis tersebut diduga dapat memengaruhi indeks eritrosit, yaitu *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar serum hepcidin dengan indeks eritrosit (MCV, MCH, dan MCHC) pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit Universitas Airlangga. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel penelitian terdiri atas 38 pasien talasemia beta mayor yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan laboratorium kadar serum hepcidin, serta pemeriksaan indeks eritrosit. Analisis normalitas dilakukan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan hubungan antarvariabel dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh responden (100%) memiliki kadar serum hepcidin dalam kategori rendah (< 15 ng/mL). Sebagian besar pasien memiliki nilai MCV rendah sebanyak 32 pasien (84,2%), nilai MCH rendah sebanyak 35 pasien (92,1%), dan nilai MCHC normal sebanyak 29 pasien (76,3%). Hasil analisis korelasi menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar serum hepcidin dengan MCV ($r = 0,069$; $p = 0,681$), MCH ($r = 0,101$; $p = 0,545$), maupun MCHC ($r = 0,061$; $p = 0,717$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar serum hepcidin dengan indeks eritrosit (MCV, MCH, dan MCHC) pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit Universitas Airlangga.

Kata kunci: talasemia beta mayor, hepcidin, MCV, MCH, MCHC.

ABSTRACT

Beta-thalassemia major is a genetic disorder characterized by impaired β -globin chain synthesis, resulting in chronic anemia, ineffective erythropoiesis, and the need for regular blood transfusions. These conditions may disrupt iron homeostasis, which is regulated in part by the hormone hepcidin. In patients with beta-thalassemia major, hepcidin levels are often decreased despite the presence of iron overload. Alterations in iron metabolism and erythropoiesis are suspected to affect erythrocyte indices, namely Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), and Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC). This study aimed to analyze the relationship between serum hepcidin levels and erythrocyte indices (MCV, MCH, and MCHC) in patients with beta-thalassemia major at Airlangga University Hospital. This study employed an analytical observational design with a cross-sectional approach. The study sample consisted of 38 patients with beta-thalassemia major who met the inclusion and exclusion criteria. Data were obtained through anamnesis, laboratory examination of serum hepcidin levels, and erythrocyte index measurements. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test, while the relationship between variables was analyzed using Spearman correlation with a significance level of $p < 0.05$. The results showed that all respondents (100%) had low serum hepcidin levels (<15 ng/mL). Most patients had low MCV values in 32 patients (84.2%), low MCH values in 35 patients (92.1%), and normal MCHC values in 29 patients (76.3%). Correlation analysis revealed no significant relationship between serum hepcidin levels and MCV ($r = 0.069$; $p = 0.681$), MCH ($r = 0.101$; $p = 0.545$), or MCHC ($r = 0.061$; $p = 0.717$). In conclusion, there was no significant relationship between serum hepcidin levels and erythrocyte indices (MCV, MCH, and MCHC) in patients with beta-talasemia major at Airlangga University Hospital.

Keywords: *beta-talasemia major, hepcidin, MCV, MCH, MCHC.*



BAB I

PENDAHULUAN

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Talasemia adalah kelainan darah akibat gangguan hemoglobin yang menyebabkan kerusakan sel darah merah dan anemia. Penyakit ini ditandai oleh penurunan sintesis rantai globin, yang mengakibatkan berkurangnya produksi hemoglobin serta terjadinya anemia dan mikrositosis (Widiyani, 2023). Talasemia muncul pada individu yang mewarisi gen dari kedua orang tua. Di Indonesia, menurut *World Health Organization* (WHO), sekitar 6–10% penduduk mengalami talasemia beta minor (Alyumnah *et al.*, 2016). Diagnosis dan pemantauan talasemia *penting* dilakukan melalui pengukuran kadar *hepcidin*, hormon hati yang mengatur homeostasis besi dengan menghambat fungsi ferroportin, transporter besi (Zhao *et al.*, 2013). Pada talasemia beta mayor, *hepcidin* rendah meski terjadi kelebihan besi akibat *transfusi* berulang, karena eritropoiesis yang meningkat menekan ekspresinya (Nemeth & Ganz, 2006). Indeks eritrosit seperti *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) sering berubah pada pasien talasemia dan mencerminkan tingkat keparahan serta respons terhadap terapi (Raudatul, 2024).

Masalah terkait dengan kelebihan zat besi dan pengaruhnya terhadap indeks eritrosit pada pasien talasemia sangat penting untuk diteliti karena dampaknya yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien dan pengelolaan medis yang lebih efektif. Jumlah pembawa sifat talasemia di Indonesia masih tinggi dengan 3-20% pembawa sifat α talasemia, 3 % pembawa sifat β talasemia dan 1-33% pembawa sifat HbE

yang merupakan salah satu variasi hemoglobinopati yang lain (Viprakasit, 2009). Tanda dan gejala klinis pasien talasemia bergantung pada derajat yang dibedakan atas talasemia minor, intermediat dan mayor. Tanda dan gejala dapat berupa anemia dengan berbagai derajat keparahan, hepatosplenomegali, gagal jantung kongestif, dan gagal tumbuh pada pasien talasemia anak (Origa, 2010).

Salah satu penelitian juga telah melaporkan adanya korelasi antara kadar hepcidin dengan perubahan indeks eritrosit pada kondisi defisiensi besi dan kelainan hematologi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar hepcidin dengan MCV dan MCHC pada anak-anak dengan berbagai tahap defisiensi besi (Al Sharkawy *et al.*, 2019). Namun, penelitian tersebut dilakukan pada pasien dengan defisiensi besi dan bukan pada pasien talasemia beta mayor, sehingga hasilnya belum dapat secara langsung digeneralisasikan pada populasi talasemia. Sejauh pengetahuan peneliti, belum terdapat penelitian yang secara khusus meneliti hubungan kadar serum hepcidin dengan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) pada pasien talasemia beta mayor. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami peran hepcidin terhadap perubahan indeks eritrosit pada pasien talasemia guna mendukung pengelolaan klinis yang lebih optimal.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar hepcidin terhadap indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) pada pasien talasemia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih akurat mengenai hubungan antara kedua variabel tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar serum hepcidin dengan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) pada pasien talasemia beta mayor di rumah sakit universitas airlangga?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara kadar serum hepcidin dengan indeks eritrosit pada pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit Universitas Airlangga.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara kadar serum hepcidin dengan *Mean Corpuscular Volume* (MCV) pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit Universitas Airlangga.
2. Mengetahui hubungan antara kadar serum hepcidin dengan *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit Universitas Airlangga.
3. Mengetahui hubungan antara kadar serum hepcidin dengan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) pada pasien talasemia beta mayor di Rumah Sakit Universitas Airlangga.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan gambaran dan memperdalam pemahaman mengenai hubungan antara kadar serum hepcidin dengan indeks eritrosit (MCV,

MCH, MCHC) pada pasien Talasemia Beta Mayor di Rumah Sakit Universitas Airlangga.

1.4.2 Manfaat Praktis

Membantu klinisi dalam merancang strategi pengelolaan zat besi untuk mencegah komplikasi serta meningkatkan kualitas hidup pasien Talasemia Beta Mayor, sekaligus mendukung peningkatan diagnosis dan pemantauan pasien.





BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Talasemia Beta Mayor

2.1.1 Definisi

Talasemia merupakan kelainan darah yang disebabkan oleh kelainan hemoglobin yang menyebabkan kerusakan pada sel darah merah sehingga penderitanya mengalami anemia atau kurang darah. Penyakit talasemia ditandai dengan adanya kelainan sintesis rantai globin. Sintesis rantai globin terjadi penurunan maka akan menyebabkan anemia dan mikrositosis karena sintesis hemoglobinnya menurun (Widiyani, 2023).

Talasemia beta mayor adalah bentuk talasemia yang paling parah, diakibatkan oleh mutasi pada gen beta-globin, yang mengarah pada produksi hemoglobin yang tidak normal dan menyebabkan anemia berat. Pada pasien dengan talasemia beta mayor, kedua salinan gen beta-globin mengalami mutasi, menyebabkan produksi hemoglobin A yang sangat rendah atau bahkan tidak ada sama sekali. Hal ini mengakibatkan ketidakseimbangan dalam produksi rantai globin alfa dan beta, yang menyebabkan sel darah merah yang rusak lebih cepat dan hemolisis (Sawitri & Husna, 2018).

2.1.2 Etiologi

Talasemia adalah penyakit bawaan, yang berarti bahwa setidaknya salah satu orang tua harus menjadi pembawa penyakit tersebut. Penyakit ini disebabkan oleh mutasi genetik atau penghapusan fragmen gen kunci tertentu (Bajwa & Basit, 2023). Talasemia beta mayor disebabkan oleh mutasi gen globin beta, yang

berfungsi untuk memproduksi rantai globin beta yang menyusun hemoglobin (Hb), terjadi karena penurunan sintesis rantai globin β akibat kelainan genetik, biasanya akibat *point mutation* pada gen globin β yang menyebabkan produksi rantai β terhenti atau berkurang. Jika pembentukan rantai β terhenti maka disebut varian β_0 , tetapi apabila masih ada sintesis rantai β maka disebut varian β^+ (Kartikasari, 2011).

2.1.3 Epidemiologi

Talasemia merupakan kelainan pada gen tunggal yang paling umum ditemukan. Penyebaran penyakit ini mulai dari Mediterania, Timur Tengah, anak benua (*subcontinent*) India dan Burma, sepanjang garis antara Cina bagian Selatan, Thailand, semenanjung Malaysia, Kepulauan Pasifik dan Indonesia. Hasil dari penelitian epidemiologi menunjukkan individu pembawa gen talasemia alpha atau beta dapat bertahan terhadap serangan malaria *falciparum* pada daerah-daerah yang endemik. Perkawinan antar kerabat juga memberikan kontribusi tingginya prevalensi talasemia pada daerah-daerah tersebut. Akan tetapi, karena adanya migrasi penduduk dari daerah dengan prevalensi tinggi, maka kelainan ini dapat ditemukan di seluruh dunia (Wulandari, 2018).

2.1.4 Klasifikasi

Talasemia dibagi menjadi dua jenis utama yaitu alfa dan talasemia beta (He *et al.*, 2019). talasemia alfa disebabkan oleh delesi gen globin alfa yang mengakibatkan berkurangnya atau tidak adanya produksi rantai globin alfa. Gen globin alfa memiliki 4 alel dan tingkat keparahan penyakit berkisar dari ringan hingga berat, tergantung pada jumlah delesi alel (Bajwa & Basit, 2023). Talasemia beta disebabkan oleh mutasi titik pada gen beta-globin. Penyakit ini dibagi menjadi

tiga kategori yaitu minor, intermedia dan mayor berdasarkan zigositas mutasi gen beta (Cao & Galanello, 2010). Mutasi heterozigot (talasemia *beta-plus*) menyebabkan talasemia beta minor di mana rantai beta kurang diproduksi. Penyakit ini ringan dan biasanya tanpa gejala (Bajwa & Basit, 2023). Talasemia beta intermedia adalah bentuk anemia talasemia yang lebih ringan dibandingkan dengan talasemia beta mayor, tetapi lebih berat dibandingkan dengan talasemia beta minor (Asadov *et al.*, 2018). Talasemia beta mayor disebabkan oleh mutasi homozigot (talasemia *beta-zero*) pada gen beta-globin, yang mengakibatkan tidak adanya rantai beta sama sekali. Penyakit ini bermanifestasi secara klinis sebagai penyakit kuning, retardasi pertumbuhan, hepatosplenomegali, kelainan endokrin, dan anemia berat yang memerlukan transfusi darah seumur hidup. Kondisi di antara kedua jenis ini disebut talasemia beta intermedia dengan gejala klinis ringan hingga sedang (Ahmadpanah *et al.*, 2019).

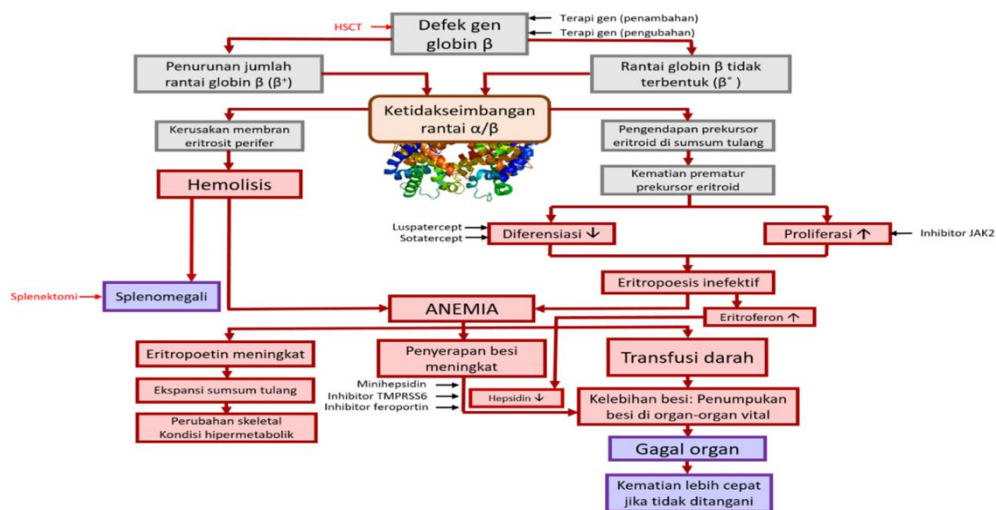
2.1.5 Tatalaksana

Pada talasemia β defek pada gen globin β menyebabkan produksi rantai globin β menurun bahkan tidak ada, mengakibatkan anemia hemolitik kronis, eritropoesis inefektif, dan peningkatan penyerapan besi sehingga pasien talasemia β berat akan memerlukan transfusi darah rutin dan obat kelasi besi (Susanah, 2022). Transfusi darah yang sering Tujuannya adalah untuk mempertahankan Hb sekitar 9 hingga 10 mg/dl agar pasien merasa sehat dan juga untuk mengendalikan eritropoesis dan menekan hematopoiesis ekstraspluler. Akibat transfusi kronis, zat besi mulai mengendap di berbagai organ tubuh. Khelasi zat besi (*deferasirox*, *deferoxamine*, *deferiprone*) diberikan bersamaan untuk membuang kelebihan zat besi dari tubuh (Bajwa & Basit, 2023).

2.1.6 Patofisiologi

Defek dasar talasemia β adalah ketidakseimbangan antara sintesis rantai α dan β globin, di mana rantai α berlebih akan berakumulasi dan membentuk presipitat pada prekursor eritroid. Presipitasi rantai α ini menimbulkan stres oksidatif dan merusak membran eritrosit, menyebabkan apoptosis dini prekursor eritroid di sumsum tulang dan menghasilkan eritropoesis inefektif intramedular. Akibatnya, produksi eritrosit berkurang, disertai hemolisis berlebihan pada sistem retikuloendotelial karena penghancuran eritrosit matang yang mengandung badan inklusi. Eritrosit yang dihasilkan bersifat mikrositik hipokromik akibat penurunan sintesis hemoglobin. Sumsum tulang pasien talasemia mengandung prekursor eritrosit lima hingga enam kali lebih banyak dibandingkan normal, dan jumlah normoblas polikromatofil dapat meningkat hingga 15 kali lipat. Pada talasemia β mayor, eritropoesis meningkat hingga sepuluh kali lipat, dengan sekitar 95% di antaranya merupakan eritropoesis inefektif pada semua fase maturasi eritrosit. Kondisi ini menyebabkan ekspansi eritroid sumsum tulang hingga 30 kali lipat, peningkatan volume plasma, splenomegali progresif, dan anemia berat. Splenomegali terjadi akibat kerja limpa yang berlebihan dalam menghancurkan eritrosit abnormal. Selain itu, eritrosit yang terbentuk banyak mengandung HbF yang memiliki afinitas tinggi terhadap oksigen sehingga pelepasan oksigen ke jaringan menjadi tidak efisien, memicu hipoksia jaringan. Hipoksia kemudian merangsang peningkatan eritropoietin (EPO) yang mendorong ekspansi eritropoesis intramedular dan menimbulkan deformitas tulang (Origa & Porter, 2023).

Kegagalan kompensasi sumsum tulang dalam memperbaiki anemia menyebabkan tubuh meningkatkan penyerapan besi untuk menunjang eritropoesis. Pada talasemia β mayor, penyerapan besi dapat meningkat hingga 10–20 kali lipat dari normal, disertai hiperplasia sumsum tulang yang memperparah akumulasi besi di jaringan (Susanah, 2022). Homeostasis besi tubuh diatur melalui keseimbangan antara asupan, transportasi, dan penyimpanan besi, yang pada keadaan normal dikendalikan oleh hepcidin, hormon yang diproduksi oleh hati. Hepcidin menghambat penyerapan besi di duodenum serta pelepasan besi dari makrofag dengan cara berikatan pada ferroportin melalui aktivasi jalur JAK2, yang kemudian menstimulasi fosforilasi, internalisasi, dan degradasi ferroportin (Susanah, 2022). Pada talasemia β mayor, meskipun terjadi kelebihan besi, kadar *hepcidin* justru menurun akibat peningkatan eritropoesis inefektif. Eritropoesis yang berlebihan menstimulasi pelepasan *Growth Differentiation Factor 15* (GDF15) dan *erythroferrone* (ERFE) dari eritroblas, yang berperan menekan ekspresi *hepcidin* melalui penghambatan jalur sinyal *Bone Morphogenetic Protein* (BMP)-SMAD. Penurunan hepcidin ini meningkatkan absorpsi dan pelepasan besi secara tidak terkendali, menghasilkan kelebihan besi sistemik (*iron overload*) bahkan sebelum pasien menerima transfusi darah. Akumulasi besi lebih lanjut akibat transfusi kronik menyebabkan peningkatan *non-transferrin bound iron* (NTBI) yang bersifat toksik karena membentuk radikal bebas, menimbulkan stres oksidatif, dan merusak organ seperti hati, jantung, dan kelenjar endokrin (Taher & Saliba, 2017).



Sumber: (Susanah, 2022)

Gambar 2. 1 Patofisiologi

2.2 Kadar Hepcidin

2.2.1 Definisi

Hepcidin adalah hormon peptida yang diproduksi oleh hati dan berperan sebagai pengatur utama dalam menjaga keseimbangan zat besi (homeostasis besi) dalam tubuh. *Hepcidin* mengontrol jumlah zat besi yang diserap dari saluran pencernaan dan dilepaskan dari tempat penyimpanan (seperti makrofag dan hati) ke dalam darah. Bila kadar *hepcidin* meningkat, maka penyerapan zat besi di usus akan menurun dan pelepasan zat besi dari sel penyimpanan juga akan terhambat. Sebaliknya, bila kadar *hepcidin* menurun, penyerapan dan pelepasan zat besi akan meningkat. *Hepcidin* juga merupakan reaktan fase akut, sehingga kadarnya dapat meningkat pada kondisi inflamasi atau infeksi, dan menyebabkan penurunan kadar besi serum (Chambers *et al.*, 2023).

2.2.2 Kadar Serum Hpcidin Normal

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sari *et al.* (2024), kadar *hepcidin* normal berada pada rentang 15–50 ng/mL, sedangkan kadar *hepcidin* <15 ng/mL dikategorikan sebagai kadar *hepcidin* rendah. Pada penelitian tersebut yang melibatkan anak dengan talasemia beta mayor, median kadar *hepcidin* ditemukan sebesar 10,01 ng/mL dan sebagian besar subjek menunjukkan kadar *hepcidin* yang menurun. Penurunan kadar *hepcidin* pada pasien talasemia beta mayor dipengaruhi oleh eritropoiesis tidak efektif yang menyebabkan peningkatan kebutuhan besi untuk pembentukan eritrosit sehingga produksi *hepcidin* ditekan (Sari *et al.*, 2024).

Penelitian menunjukkan bahwa kadar *hepcidin* dapat mengalami perubahan sesuai dengan usia. Studi oleh Sdogou *et al.* (2015) yang menilai kadar *hepcidin* pada 180 anak sehat usia 2–12 tahun menemukan bahwa median kadar *hepcidin* cenderung meningkat pada kelompok usia yang lebih tua, khususnya pada anak laki-laki dengan perbedaan yang signifikan secara statistik. Pada anak perempuan, juga terlihat adanya tren peningkatan kadar *hepcidin* seiring pertambahan usia, meskipun tidak mencapai signifikansi karena keterbatasan jumlah sampel. Hal ini diduga berhubungan dengan perbedaan kebutuhan zat besi selama masa pertumbuhan, sehingga memengaruhi regulasi *hepcidin* pada anak-anak (Sdogou *et al.*, 2015).

2.2.3 Peran Serum Hpcidin

Hepcidin adalah hormon peptida yang diproduksi oleh hati dan berperan sebagai pengatur utama dalam metabolisme zat besi. Fungsinya adalah mengontrol jumlah zat besi yang diserap dari usus dan dilepaskan dari tempat penyimpanan seperti hati dan makrofag ke dalam sirkulasi darah. *Hepcidin* bekerja dengan

mengikat ferroportin, yaitu protein pengangkut zat besi, lalu menyebabkan degradasi ferroportin sehingga menghambat pelepasan zat besi ke dalam darah. Kadar *hepcidin* akan meningkat pada kondisi kelebihan zat besi dan inflamasi yang menyebabkan penurunan penyerapan zat besi, sedangkan pada kondisi kekurangan zat besi atau anemia, kadar *hepcidin* akan menurun untuk meningkatkan penyerapan zat besi. Ketidakseimbangan kadar *hepcidin* dapat menyebabkan gangguan metabolisme zat besi, seperti anemia pada inflamasi kronik atau kelebihan zat besi pada kelainan seperti talasemia dan hemochromatosis. Oleh karena itu, *hepcidin* menjadi target penting dalam diagnosis dan terapi berbagai penyakit terkait gangguan homeostasis zat besi (Nemeth & Ganz, 2009).

2.2.4 Kadar Serum Hecpidin Pada Pasien Talasemia Beta Mayor

Pada pasien β -talasemia mayor, kadar hepcidin menunjukkan pola regulasi yang kompleks dan dipengaruhi oleh terapi transfusi serta status metabolisme zat besi. Meskipun transfusi darah rutin pada pasien ini menyebabkan peningkatan beban zat besi tubuh, kadar hepcidin umumnya lebih tinggi dibandingkan pasien talasemia non-transfusi sebagai respons terhadap akumulasi zat besi. Namun demikian, kadar hepcidin pada β -talasemia mayor bersifat fluktuatif dan cenderung menurun menjelang jadwal transfusi berikutnya, seiring dengan peningkatan kembali aktivitas eritropoiesis. Penurunan ini memungkinkan peningkatan penyerapan zat besi dari saluran cerna, bahkan pada kondisi sudah terjadi kelebihan zat besi akibat transfusi. Secara fisiologis, hal ini menunjukkan bahwa meskipun mekanisme umpan balik terhadap beban besi masih berfungsi sebagian, pengaturan kadar hepcidin tetap tidak optimal. Selain itu, akumulasi zat besi pada pasien β -talasemia mayor cenderung terjadi di dalam makrofag sebagai akibat dari

penghancuran sel darah merah donor, berbeda dengan talasemia non-transfusi yang dominan terjadi di hepatosit. Dengan demikian, disregulasi kadar hepcidin pada β -talasemia mayor turut berperan dalam terjadinya iron overload yang progresif, dan menjadi salah satu target penting dalam pengembangan terapi berbasis hepcidin (Nemeth, 2010).

2.3 Indeks Eritrosit

2.3.1 Definisi

Indeks eritrosit atau *Mean Corpuscular Value* adalah suatu nilai rata-rata yang dapat memberi keterangan mengenai rata-rata eritrosit dan mengenai banyaknya hemoglobin per-eritrosit (Juraijin et al, 2024). Indeks eritrosit terdiri dari *Mean Corpuscular Volume* (MCV) atau volume rata-rata sebuah eritrosit, *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) atau jumlah hemoglobin per-eritrosit, *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) atau konsentrasi hemoglobin yang didapat per-eritrosit. Parameter ini digunakan untuk memberikan gambaran tentang ukuran, jumlah, dan konsentrasi hemoglobin dalam sel darah merah (Raudatul, 2024).

2.3.2 Indeks Eritrosit Normal

Indeks eritrosit normal mencakup beberapa parameter yang digunakan untuk menilai ukuran dan kandungan hemoglobin dalam sel darah merah. Nilai normal untuk beberapa indeks eritrosit yang umum adalah sebagai berikut: MCV antara 80–100 fL, yang mengukur rata-rata volume sel darah merah, menunjukkan ukuran sel darah merah yang sesuai, MCH antara 27–34 pg, yang mengukur rata-rata jumlah hemoglobin dalam satu sel darah merah, menunjukkan kadar hemoglobin

yang cukup, serta MCHC antara 32–36 g/dL, yang mengukur konsentrasi hemoglobin dalam sel darah merah, menunjukkan konsentrasi hemoglobin yang optimal dalam eritrosit (Laloan *et al.*, 2018).

2.3.3 peran Indeks Eritrosit

Pemeriksaan indeks eritrosit digunakan sebagai pemeriksaan penyaring untuk mendiagnosis terjadinya anemia dan talasemia serta mengetahui anemia berdasarkan morfologinya (Mastiadji, 2021). Indeks eritrosit salah satu penghitungan untuk uji saring talasemia dan untuk membedakan jenis anemia karena talasemia atau anemia defisiensi besi. Indeks tersebut melibatkan penghitungan Hb, hitung sel darah merah, hemoglobin eritrositerata / MCH dan volume eritrosit rerata / (MCV) (Sezgin *et al.*, 2020).

2.3.4 Indeks Eritrosit Pada Talasemia Beta Mayor

Pada pasien talasemia beta mayor, terjadi gangguan sintesis rantai beta globin yang mengakibatkan produksi sel darah merah yang abnormal. Hal ini tercermin dalam nilai indeks eritrosit yang khas, yaitu MCV rendah, di mana sel darah merah pada pasien cenderung lebih kecil (mikrositik) dibandingkan dengan sel darah merah normal. Selain itu, MCH juga rendah, yang menunjukkan kandungan hemoglobin per eritrosit yang lebih rendah (hipokromik) akibat gangguan sintesis hemoglobin. MCHC bisa rendah atau normal, tergantung pada tingkat keparahan talasemia. Perubahan ini terjadi karena ketidakseimbangan rantai globin yang menyebabkan eritropoiesis yang tidak efektif dan peningkatan penghancuran sel darah merah (hemolisis) (Wati *et al.*, 2020)

2.4 Hubungan Kadar Serum Hcpidin Dengan Indeks Eritrosit (MCV, MCH, MCHC)

Penelitian sebelumnya mengungkapkan adanya hubungan antara kadar serum hepcidin dengan perubahan pada indeks eritrosit, khususnya pada kondisi defisiensi besi dan gangguan hematologi. Studi tersebut menunjukkan adanya korelasi positif yang bermakna antara kadar hepcidin dengan MCV dan MCHC pada anak-anak dalam berbagai tingkat defisiensi besi (Al Sharkawy *et al.*, 2019). Namun, hingga saat ini, berdasarkan pengetahuan peneliti, belum ditemukan penelitian yang secara khusus menilai kadar serum hepcidin pada pasien dengan kelebihan zat besi, seperti pada kasus talasemia. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lanjutan untuk mendalami peran hepcidin terhadap perubahan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) pada pasien talasemia beta mayor guna menunjang manajemen klinis yang lebih baik.