

Vitamin C Dosis Rendah untuk Skorbut pada Thalassemia

Pustika Amalia Wahidiyat, Mikhael Yosia

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Belakangan ini beberapa pasien thalassemia mengeluhkan gusi berdarah, purpura dan nyeri disertai bengkak pada sendi. Kondisi berikut merupakan kondisi yang sangat serupa dengan tanda-tanda skorbut (kekurangan vitamin C). Sampai saat ini belum ada panduan pemberian vitamin C yang aman bagi pasien thalassemia (mengingat vitamin C dapat meningkatkan besi labil yang berbahaya pada pasien thalassemia). Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas informasi mengenai skorbut pada thalassemia disertai observasi manifestasi skorbut pada pasien thalassemia di seluruh dunia. Selain itu juga akan melihat kemungkinan pemberian suplemen vitamin C dosis rendah yang aman untuk mengatasi skorbut. Lima laporan kasus dengan total 7 kasus skorbut pada pasien thalassemia diikutkan dalam laporan ini. Laporan kasus yang ditemukan berasal dari Sri Lanka, Kanada, Amerika Serikat dan India. Suplementasi vitamin C diberikan kepada semua kasus dengan dosis berkisar antara 50 mg/hari sampai 500 mg/hari. Semua keluhan hilang setelah pemberian vitamin C. Manifestasi klinis skorbut pada pasien thalassemia adalah gingivitis, perdarahan mukosa, nyeri dan kelemahan sendi dan purpura. Terapi vitamin C dengan dosis rendah 50 mg/hari dapat menghilangkan keluhan klinis skorbut pada pasien thalassemia. **Sari Pediatri** 2019;20(5):324-30

Kata kunci: vitamin C, Thalassemia, skorbut

Low Dose Vitamin C for Scurvy in Thalassemia

Pustika Amalia Wahidiyat, Mikhael Yosia

Recently there are thalassemia patients complaining of gum bleeding, purpura and joint swelling and pain; a condition closely related to scurvy (deficiency of vitamin C). Currently there are still no guidelines upon safe vitamin C supplementation in thalassemia patient. This literature review aim to discuss information pertaining scurvy in thalassemia through reviewing observation of scurvy manifesting itself in thalassemia major patients throughout the world whilst looking upon possibilities of safe low dose vitamin C supplementation to counteract aforementioned condition. Five case reports with a total of 7 cases was included in this literature review; all of which observe and confirm presence of scurvy in thalassemia patient. The studies originate from Sri Lanka, Canada, United States and India. Vitamin C supplementation was given in all studies with dose ranging from 50 mg/day – 500 mg/day that results in resolving of symptoms. Scurvy in thalassemia patient may manifest as gingivitis, swollen gum, mucosal bleeding, joint pain and weakness (especially, but not limited to the knees) and purpura. Vitamin C supplementation with dose as low as 50 mg/day had been shown to resolve the symptoms of scurvy in thalassemia patients. **Sari Pediatri** 2019;20(5):324-30

Key word: vitamin C, Thalassemia, scorbut

Alamat korespondensi: Pustika Amalia Wahidiyat. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: pa.wahidiyat@gmail.com

Thalassemia adalah penyakit hereditas, terdapat kerusakan genetik yang menyebabkan penurunan produksi rantai globin ($-\alpha$ atau $-\beta$) dan berakhir pada anemia. Pada tahun 2016, terdaftar 1637 pasien thalassemia di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Sementara Unit Kelompok Kerja (UKK) Hematologi-Onkologi mencatat 9121 pasien thalassemia di seluruh Indonesia pada akhir bulan Oktober 2016. Diperkirakan terdapat sekitar 1,5% pembawa sifat dan sekitar 200.000 pasien thalassemia di seluruh dunia.

Pasien thalassemia mayor membutuhkan transfusi rutin seumur hidupnya, menyebabkan kelebihan zat besi akan menghasilkan peningkatan stres oksidatif yang dapat merusak sel dalam tubuh sehingga memerlukan antioksidan untuk melawan stres oksidatif yang terus terjadi. Tanpa perawatan, diet dan suplemen yang tepat, keadaan ini akan berujung pada kurangnya antioksidan esensial dalam tubuh, seperti zink, selenium, vitamin E, vitamin C, dan sebagainya). Hal ini menyebabkan komplikasi pada keadaan hemosiderosis dalam tubuh.

Untuk mengatasi kadar antioksidan yang meningkat, pasien thalassemia diberikan beberapa tambahan suplemen (paling sering adalah vitamin E dan/atau zink), dan vitamin C yang diketahui dapat meningkatkan penyerapan besi dengan membentuk senyawa yang memungkinkan zat besi tetap larut dalam duodenum. Namun, vitamin C memiliki kemampuan untuk meningkatkan jumlah besi labil dalam aliran darah sehingga dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan organ. Sejalan dengan itu, diet makanan rendah vitamin C sering disarankan untuk pasien thalassemia mayor. Suplemen vitamin C hanya dapat dilakukan dalam dosis rendah sebelum pemberian obat kelasi besi deferrioksamin/DFO.¹

Defisiensi vitamin C (skorbut) dapat menyebabkan manifestasi klinis berupa pendarahan pada gusi, efusi sendi, dan purpura pada kulit. Studi mengenai skorbut, terutama pada pasien thalassemia, masih sangat jarang. Mengingat dampak yang ditimbulkan oleh skorbut dapat memperburuk kondisi pasien thalassemia, pemeriksaan kadar vitamin C dan pengobatan yang tepat, aman dan efisien menjadi sangat penting pada pasien thalassemia dengan defisiensi vitamin C.

Thalassemia

Thalassemia adalah suatu penyakit keturunan yang diakibatkan oleh kegagalan pembentukan salah satu dari empat rantai asam amino yang membentuk haemoglobin/Hb sehingga hemoglobin tidak terbentuk sempurna.⁷ Pasien Thalassemia tidak mampu memproduksi salah satu dari protein tersebut dalam jumlah yang cukup, sehingga sel darah merah (SDM) tidak terbentuk dengan sempurna sehingga menimbulkan anemia kronis.⁸

Thalassemia dibedakan menjadi thalassemia $-\alpha$ jika menurunnya sintesis rantai globin $-\alpha$ dan thalassemia β bila terjadi penurunan sintesis rantai globin $-\beta$. Gejala yang muncul sangat bervariasi mulai dari ringan/asimtomatik dan tidak membutuhkan transfusi, sampai dengan berat yang membutuhkan transfusi rutin. Penyakit ini diturunkan dari kedua orangtua yang merupakan pembawa sifat thalassemia atau disebut sebagai thalassemia minor.⁴

Beban besi, stres oksidatif, dan vitamin C

Pada pasien thalassemia terjadi peningkatan absorpsi besi (untuk memenuhi kebutuhan haematopoiesis yang meningkat) dan tambahan besi melalui transfusi. Besi yang berlebih ini dapat menumpuk dan merusak (meningkatkan stress oksidatif) berbagai organ tubuh.⁹ Saat tercapai saturasi berlebih dari transferrin, besi berlebih dapat bersirkulasi dengan bebas sebagai *non-transferrin-bound iron* (NTBI) yang dengan cepat akan diambil oleh hepar dan jaringan lainnya. Besi berlebih inilah yang dapat merusak dan satu proporsi spesifik dari NTBI yang memiliki kemampuan merusak paling tinggi dikenal sebagai besi plasma labil¹⁰ karena memiliki potensi reduksi-oksidasi sangat tinggi dan mudah memproduksi radikal bebas seperti anion superoksida dalam sel. Radikal bebas ini dapat merusak DNA, protein, dan membran lipid pada sel.¹¹

Besi yang berlebih akan mengurangi jumlah antioksidan yang tersedia dalam tubuh. Sebuah studi yang dilakukan oleh Livrea dkk¹² menemukan bahwa hampir semua antioksidan (salah satunya vitamin E, C, dan A) dalam tubuh pasien thalassemia lebih rendah kadarnya secara signifikan dibandingkan dengan orang sehat. Observasi serupa juga ditemukan oleh Freisleben dkk¹³ yang menemukan kadar vitamin A, E, dan karotinoid berkurang disertai adanya tanda kerusakan sel dan

jaringan pada pasien thalassemia. Menurut Laksmiawati dkk,¹⁴ kerusakan dan deplesi antioksidan ini terjadi lebih sering pada mereka dengan transfusi kronik dan kelasi besi yang tidak teratur. Dari observasi ini diketahui bahwa besi menjadi salah satu faktor terpenting penyebab stres oksidatif dan deplesi antioksidan dalam tubuh.

Pemberian suplemen untuk mengatasi peningkatan kadar antioksidan sudah diterapkan sejak dahulu. Vitamin E sudah dibuktikan dapat menurunkan kerusakan karena stress oksidatif pada pasien thalassemia.¹⁵ Walaupun studi mengenai penggunaan vitamin E masih terbatas, rekomendasi pemberian 400 IU/hari atau peningkatan diet tinggi vitamin E dapat direkomendasikan pada pasien thalassemia.¹⁶ Lain halnya vitamin C, telah ditemukan bahwa tingkat vitamin C yang tinggi dapat meningkatkan jumlah besi labil yang sangat merusak. Vitamin C juga dapat meningkatkan absorpsi besi ke dalam tubuh. Selama ini, rekomendasi pemberian vitamin C adalah 2-3 mg/kgbb/hari, tetapi harus disertai dengan penggunaan deferoxamin (DFO) yang diketahui sangat baik kerjanya sebagai kelasi besi labil.¹

Tatalaksana

Transfusi

Pengobatan paling umum pada pasien thalassemia adalah transfusi komponen sel darah merah. Transfusi bertujuan untuk menyuplai sel darah merah sehat bagi pasien. Transfusi darah yang teratur perlu dilakukan untuk mempertahankan hemoglobin pasien di atas 10 g/dL setiap saat. Hal ini biasanya membutuhkan 2-3 unit tiap 4-6 minggu.¹ Keadaan ini akan menekan aktifitas hemopoiesis yang berlebihan di dalam sumsum tulang dan juga mengurangi absorpsi Fe di traktus digestivus, serta dapat mempertahankan proses tumbuh-kembang pasien.¹⁷

Kelasi besi

Pemberian kelasi besi (desferoxamine, deferiprone, deferasirox) diberikan setelah kadar feritin serum sudah mencapai 1000 mg/L atau saturasi transferin lebih dari 50%, atau sekitar 10-20 kali transfusi darah. Desferoxamine, dosis 25-50 mg/kgbb/hari subkutan melalui pompa infus dalam waktu 8-12 jam dengan minimal selama 5 hari berturut-turut setiap selesai transfusi darah. Deferiprone tersedia dalam bentuk oral diberikan dalam dosis 75-100 mg/kgbb/hari.

Deferasirox juga tersedia dalam bentuk oral (tablet *effervescence*) dan diberikan dalam dosis 20-40 mg/kgbb/hari.¹⁵ Perlu diketahui bahwa besi labil ini adalah besi yang dapat dikelasi dengan bebas oleh obat kelasi besi.

Defisiensi vitamin C (skorbut)

Vitamin C atau asam askorbat adalah suatu senyawa berat atom karbon 6 yang dapat larut dalam air. Vitamin C merupakan vitamin yang disintesis dari glukosa dalam hati di semua jenis mamalia, kecuali pada manusia karena tidak adanya enzim gulonolaktone oksidase, yang sangat penting untuk sintesis dari prekursor vitamin C (2-keto-1-gulonolaktone).¹⁸ Di dalam tubuh, vitamin C terdapat di dalam darah (khususnya leukosit), korteks anak ginjal, kulit, dan tulang. Vitamin C akan diserap di saluran cerna melalui mekanisme transport aktif.

Vitamin C merupakan suatu donor elektron dan agen pereduksi. Disebut anti oksidan karena dengan mendonorkan elektronnya, vitamin ini mencegah senyawa lain agar tidak teroksidasi. Walaupun demikian, vitamin C sendiri akan teroksidasi dalam proses antioksidan tersebut sehingga menghasilkan asam dehidroaskorbat.¹⁹

Skorbut adalah penyakit yang ditandai dengan kegagalan pembentukan osteoblas sehingga terjadi osteoporosis. Selain itu, penyakit ini juga menyebabkan perdarahan superiosteal dan submukosa. Jika terdapat defisiensi vitamin C, pembentukan kolagen dan kondroitin sulfat terganggu, ini meningkatkan kejadian perdarahan, dentin gigi tidak sempurna, dan pelonggaran gigi. Karena osteoblast tidak lagi membentuk bahan interseluler normal (osteoid), pembentukan tulang enkhondral berhenti. Trabekula tulang yang telah terbentuk menjadi rapuh dan mudah patah. Periosteum menjadi longgar, dan perdarahan subperiosteal terjadi, terutama pada ujung-ujung femur dan tibia. Pada skorbut berat dapat ada degenerasi otot skeletal, hipertrofi jantung, depresi sumsum tulang dan atrofi adrenal. Kekurangan vitamin C juga meningkatkan kerapuhan kapiler yang menyebabkan perdarahan spontan di subperiosteum dan membran mukosa gusi dan usus.²⁰

Laporan kasus skorbut pada pasien thalassemia

Untuk mengetahui lebih rinci mengenai skorbut pada thalassemia, tinjauan pustaka ini akan membahas

beberapa laporan kasus yang signifikan terhadap topik bahasan ini. Sebanyak 5 laporan kasus dengan 7 pasien yang berbeda dimasukkan dalam tinjauan pustaka ini. Lima laporan yang diikutkan tidak menjelaskan lama observasi tiap pasien dan 2 laporan lainnya juga tidak sepenuhnya menjelaskan prosedur pengukuran vitamin C serum. Semua laporan yang digunakan tidak melaporkan efek samping setelah pasien diberikan vitamin C (walaupun mereka sadar bahwa ada efek berbahaya dari kemungkinan meningkatnya kadar besi labil dalam darah karena suplementasi vitamin C).

Gejala umum penyakit skorbut yang dilaporkan termasuk gusi yang membesar, perdarahan mukosa, gingivitis, nyeri dan kelemahan anggota tubuh bagian bawah, purpura, petekie, ekimosis, dan pembengkakan sendi lutut. Ringkasan karakteristik untuk setiap studi (bersama dengan diet, pengobatan, dan hasil untuk setiap kasus) tertera pada Tabel 1

Pada hampir semua kasus, terdapat keluhan nyeri (gusi atau sendi) dan perdarahan. Namun, tanpa

tanda-tanda infeksi dan riwayat trauma pada semua pasien. Masalah neurologis (nyeri dan lemas) yang dilaporkan pada laporan 1 kasus hanya terbatas pada ekstremitas bawah.

Pemeriksaan kadar vitamin C di dalam tubuh sangat terbatas dan jarang dilakukan. Sebagian besar studi merekomendasikan bahwa diagnosis defisiensi vitamin C dapat didasarkan pada penilaian klinis saja. Beberapa studi juga merekomendasikan bahwa diagnosis dapat dilakukan dengan melihat respon pasien terhadap suplementasi vitamin C

Pemeriksaan tambahan biasanya dilakukan untuk membantu diagnosis nyeri sendi yang ada pada sebagian besar kasus. Pemeriksaan darah biasanya termasuk profil besi (feritin serum, SI, TIBC, saturasi transferin) dan faktor koagulasi (PT/APTT). Hanya satu penelitian yang benar-benar melihat perubahan feritin serum setelah suplementasi vitamin C²³ dan kadar feritin meningkat secara eksponensial selama konsumsi suplemen vitamin C.

Tabel 1. Diet, tatalaksana, dan hasil tatalaksana pada semua kasus

Penulis/ Tahun	Negara	Umur pasien (tahun)	Jenis thalassemia	Diet	Tatalaksana	Hasil
Allen dkk, 2017 ²¹	Sri Lanka	19	β-Thalassemia/ HbE	Tidak mengkonsumsi buah atau sayuran	Oral vitamin C (tanpa dosis)	Keluhan klinis hilang
Bergeron dkk, 2013 ²²	Kanada	12	β-Thalassemia	Pengungsi tanpa akses ke sayur atau buah	Oral vitamin C (tanpa dosis)	Keluhan klinis hilang
Cohen dkk, 1981 ²³	USA	26	β-Thalassemia	Diet normal	Peningkatan intake buah dan sayur signifikan, oral vitamin C (50 mg/hari untuk 2 minggu diikuti 100 mg/hari untuk 4 minggu)	Keluhan klinis hilang
Phiske dkk, 2012 ²⁴	India	12	Thalassemia major	Tidak disebutkan	Oral vitamin C (75 mg/hari untuk 2 minggu)	Keluhan klinis hilang
Prakash dkk, 2013 ²⁵	India	Dewasa	Thalassemia major	Konsumsi sayur atau buah kurang	Oral vitamin C (500 mg/hari untuk 15 hari)	Keluhan klinis hilang setelah 10 hari
		Dewasa	Thalassemia major	Tidak disebutkan	Oral vitamin C (500 mg/hari untuk 15 hari)	Keluhan klinis hilang setelah 5 hari
		Dewasa	Thalassemia major	Tidak disebutkan	Oral vitamin C (500 mg/hari untuk 15 hari)	Keluhan klinis hilang setelah 4 hari

Pengamatan terhadap tanda-tanda skorbut pada pasien thalassemia

Tubuh manusia tidak dapat membentuk vitamin C, hanya bisa mendapatkannya dari konsumsi makanan yang mengandung zat tersebut. Vitamin C berperan penting sebagai agen redoks, melindungi sel dan DNA dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Vitamin C juga membantu mengubah asam folat (antioksidan lain) menjadi bentuk aktifnya, asam folinik. Efek lain yang signifikan dari defisiensi vitamin C adalah penurunan sintesis kolagen, karena vitamin C merupakan bagian penting dalam pembentukan triple heliks kolagen. Kombinasi peningkatan radikal bebas dan defisiensi sintesis kolagen akan menghasilkan kerusakan yang bermanifestasi sebagai gejala skorbut.

Karena gangguan sintesis kolagen, organ dan jaringan yang mengandung kolagen seperti kulit, dentin, tulang rawan dan pembuluh darah kapiler akan terpengaruh. Manifestasi akhir dari gangguan ini adalah perdarahan pada organ tersebut (terutama kulit dan gusi) diikuti oleh gigi yang tanggal. Kekurangan vitamin C menyebabkan tulang rapuh sehingga dapat mengakibatkan terjadinya fraktur mikroskopik. Fraktur ini akan berakhir pada melonggarnya periosteum yang mengakibatkan perdarahan subperiosteal di ujung tulang panjang (yang sangat khas terjadi pada kasus skorbut).

Pada pasien non-thalassemia, vitamin C berperan penting dalam hematopoiesis melalui peningkatan penyerapan zat besi. Vitamin C mampu mereduksi zat besi dari bentuk *ferric* (biasanya ada dalam makanan) menjadi bentuk besi *ferrous* yang lebih mudah diserap. Efek anemia karena kekurangan vitamin C tidak begitu jelas pada pasien thalassemia.

Tanda dan gejala yang menonjol terkait dengan skorbut yang dilaporkan dalam semua artikel terdiri dari Gingivitis, gusi bengkak, Perdarahan mukosa, nyeri, dan kelemahan sendi (terutama, tetapi tidak terbatas pada lutut), dan Purpura. Meskipun gejala seperti Purpura dapat dianggap sebagai gejala hematologi, tetapi biasanya tidak terkait dengan thalassemia. Anamnesis menyeluruh dan riwayat keluarga juga diperlukan untuk memastikan bahwa tidak ada penyakit koagulopati yang mendasari (misalnya hemofilia) atau riwayat trauma baru. Pertanyaan penting lainnya yang perlu ditanyakan selama anamnesis juga termasuk rincian diet pasien terutama dalam kelompok berisiko tinggi (pendidikan rendah, status sosial ekonomi rendah).

Hal lain yang perlu diperhatikan adalah terapi kelasi besi; kepatuhan terhadap kelasi besi merupakan indikator penting untuk mengontrol beban besi dalam tubuh. Kepatuhan kelasi besi berkaitan erat dengan penurunan risiko stres oksidatif. Selain efek terapeutik, salah satu kelasi besi (deferipron/DFP) telah diketahui memiliki efek samping yang mirip dengan skorbut. Dalam ulasan kasus berbasis bukti, Yosia dkk²⁶ melaporkan 6,5% dari pasien yang mengonsumsi DFP mengeluhkan nyeri dan pembengkakan sendi (arthropati), yang juga merupakan tanda umum dari skorbut. Oleh karena itu, penilaian medis yang cermat diperlukan untuk menyingkirkan semua penyebab yang mempunyai gejala mirip skorbut pada pasien thalassemia.

Pemeriksaan penunjang skorbut pada thalassemia

Pemeriksaan laboratorium yang pasti untuk diagnosis adalah melakukan penilaian status vitamin C pasien. Sayangnya, pemeriksaan semacam itu jarang tersedia. Beberapa metode pengukuran vitamin C adalah mengukur kadar asam askorbat plasma, leukosit vitamin C dan serum vitamin C. Semua metode yang disebutkan memiliki kisaran referensi nilai normal yang berbeda. Beberapa penelitian, seperti yang dilakukan oleh Kumar dkk²⁷ dan Desai dkk²⁸ menyatakan bahwa diagnosis penyakit skorbut yang paling mudah adalah melalui observasi resolusi gejala yang cepat setelah suplementasi vitamin C diberikan. Cara alternatif untuk mengukur kadar vitamin C serum masih sedang dipelajari, salah satunya adalah mengukur kadar vitamin C dalam glukosa darah.²⁹

Pemeriksaan koagulasi juga dapat dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan gangguan perdarahan. Pemeriksaan sederhana PT/APTT (yang biasanya lebih mudah dilakukan dibanding *von Willebrand Factor* vWF) dapat dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis selain penyakit skorbut.

Pemeriksaan profil besi (ferritin serum, besi serum, TIBC, dan saturasi transferin) juga penting karena ada kemungkinan atropati pada hematokromatosis atau nyeri sendi karena beban besi yang tinggi dalam tubuh. Kasus hematokromatosis artropati pertama kali diidentifikasi oleh Schumacher pada tahun 1964 sebagai pembesaran sendi di tangan dengan deposisi besi di sinovial.³⁰

Meskipun angka kejadian skorbut pada pasien dengan hemosiderosis (mis. pasien thalassemia)

masih bervariasi antar penelitian. Ketika gejala nyeri sendi tidak hilang setelah pengobatan dengan vitamin C, pertimbangkan kemungkinan artropati hematokromatosis atau gangguan pendarahan lainnya.

Pemeriksaan radiologis pada nyeri sendi yang disebabkan oleh skorbut biasanya menunjukkan osteopenia, korteks pensil-titik (karena kortikal berkurang), perdarahan subperiosteal yang ditunjukkan oleh reaksi periosteal, hemarthrosis, tanda cincin Wimberger yang disebabkan oleh perdarahan di sendi, garis Frankel (kalsifikasi) diikuti oleh zona Trummerfeld, *Pelken spurs* (bekam metafisis) dan *rosario scorbutik*²²

Tatalaksana skorbut dengan vitamin C dosis rendah

Pengobatan utama untuk penyakit skorbut adalah terapi vitamin C dengan konsumsi makanan dengan kandungan vitamin C yang tinggi (buah dan sayuran). Pada pasien non-thalassemia, dosis 1000 mg/hari direkomendasikan untuk menghilangkan gejala skorbut. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya ada masalah dalam memberikan suplemen vitamin C kepada pasien thalassemia karena suplemen ini dapat meningkatkan kadar besi labil dalam tubuh mereka. Kasus yang diamati oleh Cohen dkk²³ membuktikan bahwa peningkatan kadar feritin serum secara signifikan setelah konsumsi vitamin C (dan kemudian menurun setelah penghentian konsumsi vitamin C). Sayangnya, laporan kasus lainnya tidak melakukan pengamatan kandungan zat besi setelah suplementasi vitamin C sehingga jumlah yang aman dosis suplemen vitamin C belum dapat ditentukan.

Semua laporan kasus yang menggunakan dosis suplemen vitamin C tidak sama, tetapi semuanya menunjukkan perbaikan gejala klinis. Penggunaan dosis dalam semua studi berkisar dari 50 mg, 75 mg, 100 mg, dan 500 mg serta semua dosis menunjukkan manfaat bagi pasien, mungkin aman untuk merekomendasikan dosis terendah (50 mg/hari) dan penting mengamati apakah gejala-gejala tersebut teratasi. Studi lebih lanjut mengenai penggunaan suplemen vitamin C yang aman dan efisien diperlukan untuk mengatasi kasus penyakit skorbut yang timbul pada pasien thalassemia.

Kesimpulan

Kekurangan vitamin C/skorbut pada pasien thalassemia dapat bermanifestasi sebagai gingivitis, gusi

bengkak, perdarahan mukosa, nyeri sendi dan kelemahan (terutama, tetapi tidak terbatas pada lutut) dan purpura. Suplementasi vitamin C dengan dosis serendah 50 mg/hari telah terbukti dapat mengatasi gejala skorbut pada pasien thalassemia. Penelitian lebih lanjut mungkin masih diperlukan untuk menentukan rekomendasi dosis aman terapi vitamin C untuk pasien thalassemia dengan skorbut.

Daftar pustaka

1. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Edisi ke-3. Nicosia: TIF publication; 2014.
2. Kassab- Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Khelil AH, Feki M, Amri F, dkk. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. Clin Chim Acta 2003 31;338:79-86.
3. Imam MU, Zhang S, Ma J, Wang H, Wang F. Antioxidants mediate both iron hemostasis and oxidative stress. Nutrients 2017;9:671.
4. Tesoriere L, D'Arpa D, Butera D, Allegra M, Renda D, Maggio A, dkk. Oral supplements of vitamin E improve measures of oxidative stress in plasma and reduce oxidative damage to LDL and erythrocytes in β -thalassemia intermedia patients. Free Radic Res 2001 1;34:529-40.
5. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. J Trace Elem Med Biol 2006 10;20:3-18.
6. Cremonesi P, Acebron A, Raja KB, Simpson RJ. Iron absorption: biochemical and molecular insights into the importance of iron species for intestinal uptake. Pharmacol Toxicol. 2002 30;91:97-102.
7. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassemias. Dalam: Weatherall DJ, Clegg JB, penyunting. The thalassaemia syndromes. Edisi ke-4. London: John Wiley & Sons; 2008.h.34-40.
8. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a011684.
9. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995 1;41:1819-28.
10. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. Blood 2003 1;102:2670-7.
11. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. Biomed Pharmacother 2001 1;55:333-9.

12. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ, D'arpa D, D'anna R, Bongiorno A. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996 1;88:3608-14.
13. Freisleben SK, Hidayat J, Freisleben HJ, Poertadji S, Kurniawan B, Bo NP, Handayani S, Wahidiyat PA, Soegianto RR. Plasma lipid pattern and red cell membrane structure in [beta]-thalassemia patients in Jakarta. *Medi J Indones* 2011 1;20:178.
14. Laksmiatwati DR, Handayani S, Udyaningsih-Freisleben SK, Kurniati V, Adhiyanto C, Hidayat J, dkk. Iron status and oxidative stress in β -thalassemia patients in Jakarta. *Biofactors* 2003 1;19:53-62.
15. Pfeifer WP, Degasperi GR, Almeida MT, Vercesi AE, Costa FF, Saad ST. Vitamin E supplementation reduces oxidative stress in beta thalassaemia intermedia. *Acta Haematologica* 2008;120:225-31.
16. Das N, Chowdhury TD, Chattopadhyay A, Datta AG, Pol J. Attenuation of oxidative stress-induced changes in thalassaemic erythrocytes by vitamin E. *Polish J Pharmacol* 2004 1;56:85-96.
17. Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassemia major. *Vox Sang* 2003 25;79:129-37.
18. Montel-Hagen A, Kinet S, Manel N, Mongellaz C, Prohaska R, Battini JL, dkk. Erythrocyte Glut1 triggers dehydroascorbic acid uptake in mammals unable to synthesize vitamin C. *Cell* 2008 21;132:1039-48.
19. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, dkk. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003 1;22:18-35.
20. Agarwal A, Shaharyar A, Kumar A, Bhat MS, Mishra M. Scurvy in pediatric age group - A disease often forgotten? *J Clin Orthop Trauma* 2015 1;6:101-7.
21. Allen A, Fisher C, Premawardhena A, Bandara D, Perera A, Allen S, dkk. Methemoglobinemia and ascorbate deficiency in hemoglobin E β thalassemia: metabolic and clinical implications. *Blood* 2012; 1:blood-2012. (?)
22. Bergeron S, Larouche V, Bélanger RE. Case 2: An adolescent refugee with lower-extremity pain and weakness. *Paediatrics & Child Health* 2014 1;19:299-300.
23. Cohen A, Cohen IJ, Schwartz E. Scurvy and altered iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 1981 15;304:158-60.
24. Phiske MM, Rathod PR, Dhurat RS, Jerajani HR. Scurvy in a boy with thalassemia major. *Eur J Pediatr Dermatol* 2012 30;22:119-22.
25. Prakash A, Pandey AK. Joint effusions and purpura in multiply-transfused adult beta-thalassemia-clinical pointers to diagnosis of scurvy. *Kathmandu Univ Med J* 2013;44:360-2.
26. Yosia M, Wahidiyat PA. Side effect of deferiprone as iron chelator in patient with thalassemia. *Paediatrica Indones* 2017;57:329-6.
27. Kumar P, Debbarman P, Mondal AK, Lal NR, Mondal A, Gharami RC, dkk. Perifollicular hemorrhagic lesions and broken twisted hairs on legs. *J Pakistan Assoc Dermatol* 2016 22;21:202-6.
28. Desai VD, Hegde S, Bailoor DN, Patil N. Scurvy extinct? Think again. *Int J Clin Pediatr Dent* 2009;2:39.
29. Ma Y, Sullivan GG, Schrick E, Choi IY, He Z, Lierman J, dkk. A convenient method for measuring blood ascorbate concentrations in patients receiving high-dose intravenous ascorbate. *J Am Coll Nutr* 2013 1;32:187-93.
30. Schumacher HR. Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Rheum* 1964 1;7:41-50.