
Hubungan Kadar Feritin dan Ion Kalsium Serum pada Penyandang *Thalassemia* Mayor Anak yang Mendapat Transfusi Berulang

Mercy Amelia, Dida Akhmad Gurnida, Lelani Reniarti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Kadar feritin tinggi akibat transfusi berulang menyebabkan kerusakan *calcium sensing receptor* pada sel paratiroid dan kerusakan sel hati. Terjadi kegagalan stimulasi sekresi hormon paratiroid dan pembentukan 25(OH)D₃ sehingga absorpsi kalsium terhambat, terjadi hipokalsemia.

Tujuan. Menentukan hubungan feritin dengan ion kalsium serum dilakukan pemeriksaan feritin dan ion kalsium serum.

Metode. Penelitian potong lintang dilaksanakan dari Mei–Juni 2013, 40 penyandang *thalassemia* usia 5–14 tahun yang mendapat transfusi berulang dilibatkan. Metode ECLIA (*electrochemiluminescent immunoassay*) digunakan untuk pemeriksaan kadar feritin serum dan ISE (*ion selective electrode*) untuk kadar ion kalsium serum. Perbandingan ditentukan dengan uji Mann-Whitney dan Kruskal-Wallis dan analisis faktor risiko dengan uji regresi logistik multipel.

Hasil. Didapat 40 subjek, 32 subjek menderita malnutrisi ringan dan 4 subjek mengalami anemia gravis. Duapuluh dua subjek mengalami hipokalsemi. Hasil analisis regresi logistik menunjukkan kadar feritin serum memiliki hubungan bermakna dengan hipokalsemia ($p < 0,001$, rasio *odd* 76,5). Faktor usia *onset* transfusi, penggunaan kelasi, dan frekuensi transfusi tidak memiliki hubungan bermakna dengan kejadian hipokalsemia.

Kesimpulan. Kadar feritin serum berhubungan dengan hipokalsemia pada penyandang *thalassemia* mayor anak yang mendapat transfusi berulang. **Sari Pediatri** 2014;16(1):1-4.

Kata kunci: feritin, kalsium, *thalassemia*

Alamat korespondensi:

Dr. Dida Akhmad Gurnida, dr. SpA(K), M.Kes. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40163. No telepon: 022-2035957. E-mail: didaag@yahoo.com

T*halassemia* merupakan salah satu jenis anemia hemolitik, terjadi karena gangguan sintesis satu atau lebih rantai globin yang diturunkan. Di Indonesia, pembawa sifat *thalassemia* berkisar 3%–10%.¹ Transfusi darah dan penggunaan kelasi besi secara signifikan

memperpanjang usia harapan hidup penyandang *thalassemia* mayor, tetapi bertambahnya komplikasi akibat kadar feritin yang tinggi merupakan konsekuensi yang tidak dapat dihindarkan.^{2,3} Kadar feritin tinggi dan beberapa faktor yang menyebabkan peningkatan kadar ferritin, seperti penggunaan kelasi besi yang tidak optimal, onset dini transfusi, frekuensi transfusi yang lebih sering merupakan faktor risiko terjadi komplikasi endokrin. Hipoparatiroid dan hipovitaminosis D merupakan komplikasi endokrin yang sering ditemukan.⁴⁻⁸

Penelitian tahun 2011 di Bandung dilaporkan korelasi antara kadar feritin tinggi dan kejadian hipovitaminosis D.⁹ Insiden hipoparatiroid sekunder penyandang *thalassemia* bervariasi 20%–22,5% di berbagai senter. Hipoparatiroid dilaporkan terjadi pada anak usia >10 tahun, disertai dengan hipokalsemia yang sebagian besar asimtomatik.¹⁰ Hipoparatiroid dan hipovitaminosis D menyebabkan absorpsi kalsium terhambat, sedangkan kalsium merupakan elemen penting pada berbagai proses selular terutama dalam regulasi kontraksi dan relaksasi miokardium serta pembentukan massa tulang. Kejadian hipokalsemi pada penyandang *thalassemia* mayor anak berkisar 41%–61%.^{7,11-14}

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan kadar feritin dengan ion kalsium serum dan usia onset transfusi, penggunaan kelasi, serta frekuensi transfusi sebagai faktor perancu pada penyandang *thalassemia* mayor anak yang mendapat transfusi darah berulang.

Metode

Penelitian analitik observasional dengan rancangan potong lintang. Pemilihan subjek dilakukan secara berurutan sampai memenuhi jumlah sampel yang telah dihitung. Subjek penelitian adalah penyandang *thalassemia* mayor yang mendapat transfusi darah berulang di Poli *Thalassemia* Anak Rumah Sakit Dr Hasan Sadikin Bandung pada bulan Mei–Juni 2013. Kriteria inklusi, yaitu usia 5–14 tahun dan memiliki catatan medis lengkap. Kriteria eksklusi, yaitu sedang mengalami demam, suhu aksila >37,5°C, menderita hipoparatiroid akibat tindakan operasi tiroid, BMI/U < -3SD, dan sedang menggunakan obat-obatan yang menurunkan kadar kalsium (furosemid, fenitoin, ketokonazol). Variabel bebas adalah kadar feritin. Variabel tergantung

adalah kadar ion kalsium serum. Variabel perancu adalah usia *onset*/pertama kali mendapat transfusi, frekuensi transfusi, dan penggunaan kelasi besi (optimal/tidak optimal). Penyandang *thalassemia* mayor adalah penyandang *thalassemia* yang telah didiagnosis berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan elektroforesis hemoglobin.

Subjek yang memenuhi kriteria inklusi akan dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, status antropometri, dan dilakukan pemeriksaan kadar feritin dan ion kalsium serum. Pemeriksaan feritin dan ion kalsium serum dilaksanakan di laboratorium Patologi Klinik RS Dr Hasan Sadikin, Bandung. Karakteristik umum subjek dideskriptifkan, sedangkan untuk analisis perbandingan variabel antara kedua kelompok digunakan Uji Mann-Whitney dan Kruskal-Wallis, bermakna bila $p < 0,05$. Analisis faktor risiko dilakukan dengan uji regresi logistik multipel. Data yang terkumpul ditabulasi dan diolah secara statistik dengan menggunakan program SPSS 18.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Persetujuan ikut serta dalam penelitian didapatkan dari orangtua/wali penderita.

Hasil

Tabel 1 menunjukkan karakteristik umum subjek berdasarkan jenis kelamin, usia, status gizi, dan kadar hemoglobin (Hb). Sebagian besar subjek menderita malnutrisi ringan dan memiliki kadar Hb ≥ 6 g/dL. Tabel 2 menunjukkan perbandingan usia onset transfusi, penggunaan kelasi besi, dan frekuensi

Tabel 1 Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik	n
Jenis kelamin	
Laki-laki	22
Perempuan	18
Usia (tahun)	8,8 ($\pm 2,17$ SD)
Status gizi	
BMI/U < -1SD	32
BMI/U < -2SD	8
Kadar hemoglobin (Hb)	
Hb < 6 g/dL	4
Hb ≥ 6 g/dL	36

Tabel 2 Perbandingan usia *onset* transfusi, penggunaan kelasi besi, dan frekuensi transfusi

Variabel	Kadar ion kalsium		Nilai p
	Hipokalsemia (n=22)	Normal (n=18)	
Usia transfusi (bln)			
Rata-rata (SD)	6,14 (\pm 2,25 SD)	8,94 (\pm 4,74 SD)	0,001*
Penggunaan kelasi			
Teratur	12	2	0,009*
Tidak Teratur	10	16	
Frekuensi transfusi			
Tiap 2 Minggu	3	2	0,074**
Tiap 3 Minggu	15	6	
Tiap 4 Minggu	4	10	
Kadar feritin			
Rata-rata (SD)	5434,18 (\pm 1863,53SD)	3169,39 (\pm 774,293SD)	<0,001*

Ket : * =Uji Mann-Whitney, ** =Uji Kruskal-Wallis

transfusi pada kelompok subjek yang normal dan mengalami hipokalsemia. Hasil analisis perbandingan menunjukkan hanya variabel frekuensi transfusi yang tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok subjek.

Hasil analisis regresi logistik multipel menunjukkan bahwa variabel *onset* usia transfusi, penggunaan kelasi, dan frekuensi transfusi tidak berhubungan bermakna dengan hipokalsemia, sedangkan kadar feritin menunjukkan hubungan bermakna dengan nilai OR 76,5 dan $p < 0,001$. Setelah dilakukan penghitungan dengan menggunakan *receiver operating characteristic* (ROC) didapatkan nilai *cut-off point* $> 4.228 \mu\text{g/L}$. Hal ini berarti penyandang *thalassemia* yang memiliki kadar feritin $> 4.228 \mu\text{g/L}$ memiliki risiko menderita hipokalsemi 76,5 kali lebih sering.

Pembahasan

Hasil analisis faktor risiko menunjukkan bahwa kadar feritin serum merupakan risiko menderita hipokalsemia 76,5 kali dan variabel perancu tidak memiliki hubungan dengan kejadian hipokalsemia. Hasil tersebut mendukung hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan peningkatan kadar fe serum dan penurunan kapasitas *total iron binding capacity* dengan penurunan kadar kalsium total serum.¹⁵

Pada penyandang *thalassemia*, feritin tinggi bersumber dari transfusi berulang dan absorpsi besi usus yang meningkat sebagai respons terhadap hipoksia serta eritropoiesis yang tidak efektif merupakan akibat

yang tidak dapat dihindarkan.^{2,16} Feritin disintesis terutama oleh sel hepatosit dengan batas atas fisiologis kecepatan sintesis feritin adalah $500 - 1.500 \mu\text{g/L}$, kadar yang lebih tinggi menunjukkan penimbunan besi tubuh.^{3,5} Pada penelitian ini, feritin serum rata-rata cukup tinggi ($4.415,02 \mu\text{g/L}$), meningkat dibandingkan dengan hasil sebelumnya tahun 2011.

Feritin yang tinggi dipengaruhi oleh *onset* usia transfusi yang lebih muda, penggunaan kelasi besi yang tidak optimal pada sebagian besar subjek, dan frekuensi transfusi yang lebih sering.¹⁷ Feritin dapat mengatalisasi pembentukan radikal bebas (OH^\cdot) dari superoksida (O_2^\cdot) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) melalui reaksi kimia Fenton dan Haber-Weiss. Feritin juga dapat mengatalisasi pembentukan *organic reactive species* seperti peroxy (ROO^\cdot), alkoxy (RO^\cdot), thiyl (RS^\cdot), dan thiyl-peroxy (RSOO^\cdot). Akhirnya, feritin juga berperan sebagai reaktan dalam pembentukan radikal bebas melalui interaksi langsung dengan oksigen. Radikal bebas bersifat sangat reaktif dan dapat menyebabkan oksidasi protein, peroksidasi membran lipid, dan modifikasi asam nukleat sehingga menyebabkan kerusakan *calcium sensing receptor* pada sel paratiroid dan kerusakan sel hati sehingga terjadi kegagalan stimulasi sekresi hormon paratiroid dan pembentukan $25(\text{OH})\text{D}_3$ akibatnya absorpsi kalsium terganggu, terjadilah hipokalsemi.^{2,3,18} Penelitian terdahulu oleh Goyal dkk¹¹ dan Najafipour dkk¹⁹ melaporkan kejadian hipokalsemi pada penderita *thalassemia* mayor anak 41%-61%, tetapi penelitian tersebut tidak menghubungkan kejadian hipokalsemia dengan kadar feritin.

Keterbatasan penelitian ini tidak dilakukan *dietary recall*, pemeriksaan kadar hormon paratiroid, dan vitamin D pada subjek yang mengalami hipokalsemia sehingga tidak dapat dipastikan penyebab hipokalsemia.

Kesimpulan

Kadar feritin berhubungan dengan hipokalsemia pada penyandang *thalassemia* mayor anak yang mendapat transfusi berulang.

Daftar pustaka

1. Sofro AS. Molecular pathology of the B thalassemia in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1995;26:5-8.
2. Prabhu R, Prabhu V, Prabhu RS. Iron overload in beta thalassemia-a review. *J Biosci Tech* 2009;1:20-31.
3. Papanikolaou, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol and Applied Pharmacol* 2005;202:1-13.
4. Al-Agha A, Shabakah SA, Ocheltree A, El-fateh D, Abdullatif M, Jaouni SA. Endocrinopathies in children and adolescent with thalassemia major. *J App Hematol* 2011;3:20-4.
5. Kwiatkowski. Real world use of iron chelators. *Hematology* 2011;1:451-8.
6. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How i treat thalassemia. *Blood* 2011;118:3478-88.
7. Najafipour F. Evaluation of endocrin disorders in patiens with thalassemia major. *Int J Endocrinol Metab* 2008;2:104-13.
8. Kurtoglu AU, Kutoglu E, Temizkan AK. Effect of iron overload on endocrinopathies in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Endokrynologia Polska/Polish J Endocrinol* 2012;63:260-3.
9. Fadilah TF, Rahayuningsih SE, Seiabudi D. Hubungan peningkatan kadar feritin dan kadar vitamin D penderita thalassemia anak (Tesis). Bandung: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSHS; 2011.
10. Aleem A, Al-Momen AK, Al-Harakati MS, Hassan A, Al-Fawaz I. Hypocalcemia due to hypoparathyroidism in thalassemia major patients. *Annals Saudi Med* 2000;20:364-6.
11. Goyal M, Abrol P, Lal H. Parathyroid and calcium status in patients with thalassemia. *Ind J Clin Biochem* 2010;25:385-7.
12. Qudit QY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, dkk. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med* 2003;9:1187-94.
13. Tsushima RG, Wickenden AW, Bouchard RA, Qudit GY, Liu PP, Backx PH. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channel modifiers: possible implications in iron overload. *Circ Res* 1999;84:1302-9.
14. Chattipakorn N, Kumfu S, Fucharoen S, Chattipakorn S. Calcium channels and iron uptake into the heart. *World J Cardiol* 2011;3:215-8.
15. Al-muhammadi MO. Changes in serum iron, total iron binding capacity, calcium and phosphorus concentrations in children with beta thalassemia major in Babylon Governorate. *Kufa Med Journal* 2011;14:253-61.
16. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:1-15.
17. Danjou F, Anni F, Perseu L, Satta S, Dessi C, Lai ME, dkk. Genetic modifiers of beta-thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. *Haematologica* 2012;97:1-19.
18. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth* 2000;85:29-43.
19. Najafipour F, Aliasgarzadeh A, Niafar M, Mobaseri M, Aghamomamadzadeh N, Sorkhabi RS. Evaluation of glucose metabolism, thyroid function, growth and development pattern and calcium status in patients with thalassemia major. *Res J Biol Sci* 2008;3:867-73.