

---

# Perbandingan Kadar *N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase* Urin pada Thalassemia β Mayor Anak yang Mendapat Deferipron dan Deferasiroks

Diana Rosifah, Dany Hilmanto, Dida A Gurnida

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

**Latar belakang.** Gangguan fungsi ginjal pasien thalassemia β dapat terjadi pada tingkat glomerulus ataupun tubulus. Kelainan tubulus ginjal merupakan kelainan patologi yang lebih banyak dijumpai pada biopsi ginjal thalassemia β. Saat ini, penggunaan kelasi besi oral pada pasien thalassemia lebih disukai karena tingkat kepatuhan yang lebih tinggi.

**Tujuan.** Menganalisis perbandingan aktivitas *N-acetyl-β-D-glucosaminidase* (NAG) urin sebagai penanda disfungsi tubulus ginjal pada thalassemia β mayor anak yang mendapat kelasi besi oral deferipron dan deferasiroks.

**Metode.** Penelitian analitik dengan metode potong lintang dilakukan sejak bulan Februari sampai dengan Juni 2013. Subjek terdiri atas anak usia 10-14 tahun dengan diagnosis klinis thalassemia β mayor yang datang ke Poli Thalassemia Anak RS Dr. Hasan Sadikin Bandung yang mendapat deferipron atau deferasiroks. Pemeriksaan kadar NAG urin dilakukan pada saat kontrol. Data dianalisis dengan uji Mann Whitney dan analisis kovarian dilakukan untuk menyingkirkan variabel perancu.

**Hasil.** Subjek terdiri atas 36 anak, 18 kelompok deferipron dan 18 deferasiroks. Terdapat peningkatan rerata kadar NAG/kreatinin urin pada kedua kelompok (deferipron 20,1 (SB 13,4) nkat/mmol; deferasiroks: 23,4 (SB 17,8) nkat/mmol). Analisis komparasi menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara kadar NAG/kreatinin urin pada kedua kelompok ( $p=0,743$ ). Analisis multivariabel untuk mengetahui peranan variabel perancu terhadap kadar NAG/kreatinin urin juga menunjukkan hasil yang tidak bermakna ( $p>0,05$ ).

**Kesimpulan.** Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar NAG/kreatinin urin sebagai penanda gangguan fungsi tubulus ginjal pada thalassemia β mayor yang mendapat kelasi besi oral, meskipun tidak terdapat perbedaan antara kelompok deferasiroks dan deferipron. *Sari Pediatri* 2014;16(3):167-72

**Kata kunci:** deferasiroks, deferipron, gangguan tubulus ginjal, *N-acetyl-β-D-glucosaminidase*, thalassemia β mayor

---

## Alamat korespondensi:

Dr. Diana Rosifah, Sp.A. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40163, Indonesia. Telp. (022)2035957. Email: [itsdeanna@yahoo.com](mailto:itsdeanna@yahoo.com)

Peningkatan angka harapan hidup pasien thalassemia β mayor (TβM) berdampak pada berbagai morbiditas yang muncul akibat komplikasi penyakit ini.<sup>1</sup> Pada TβM,

kerusakan dapat terjadi di berbagai sistem organ, seperti jantung, paru, hati, dan kelenjar endokrin. Namun demikian, terhadap gangguan ginjal masih belum mendapat perhatian yang cukup.<sup>2</sup> Gangguan fungsi ginjal pasien TβM dapat terjadi pada tingkat glomerulus ataupun tubulus.<sup>3</sup> Kelainan tubulus ginjal merupakan kelainan patologi yang lebih banyak dijumpai pada biopsi ginjal thalassemia.<sup>4</sup> Kelebihan besi dan anemia kronik merupakan faktor utama penyebab abnormalitas tubulus ginjal.<sup>1,3,5,6</sup>

Pada kasus TβM, beberapa penelitian tentang disfungsi ginjal memperlihatkan bahwa pemeriksaan biokimia rutin tidak dapat mendeteksi dini kerusakan tubulus ginjal.<sup>7,8</sup> Penelitian lain membuktikan bahwa *N-acetyl-β-D-glucosaminidase* (NAG) merupakan pemeriksaan yang paling dapat diandalkan untuk mendeteksi dini kerusakan tubulus ginjal pada TβM dibandingkan dengan pemeriksaan yang lain.<sup>2,9,5,10,11</sup>

Luasnya pemakaian kelasi besi per oral, termasuk di Indonesia, menuntut banyak peneliti melakukan penelitian mengenai manfaatnya dalam mengurangi kelebihan besi dalam tubuh, tetapi disisi lain juga dituntut untuk melakukan penelitian mengenai efektivitasnya dalam mempertahankan fungsi organ termasuk ginjal. Sampai saat ini, penelitian mengenai hubungan penggunaan kelasi besi oral dengan fungsi tubulus ginjal belum ditemukan. Pada penelitian ini akan diteliti mengenai hubungan penggunaan kelasi besi oral dengan aktivitas NAG urin sebagai penanda disfungsi tubulus ginjal pada TβM anak.

## Metode

Penelitian analitik dengan metode potong lintang dilaksanakan sejak bulan Februari sampai dengan Juni 2013 di Poli Thalassemia Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung. Lembar persetujuan (*informed consent*) ditandatangani oleh orangtua pasien yang telah mendapatkan penjelasan serta menyetujui ikut serta dalam penelitian. Kriteria inklusi adalah anak usia 1 sampai dengan 14 tahun dan merupakan pasien TβM yang mendapat terapi kelasi besi deferipron atau deferasiroks lebih dari satu tahun. Kriteria eksklusi adalah TβM dengan penyakit/kondisi lain yang mengganggu fungsi ginjal (infeksi saluran kemih,

glomerulopati, memakai obat nefrotoksik) dan memerlukan terapi *renal replacement* (hemodialisis atau dialisis peritoneal).

Pemilihan subjek dilakukan dengan cara *consecutive admission*. Sampel urin diambil saat pasien TβM kontrol. Pemeriksaan NAG urin dilakukan dengan *calorimetric assay* memakai reagen *lyophilized substare* yang mengandung *sodium 3-cresolsulfon-phthaleinnyl-N-acetyl-β-D-glucosaminidase*. Aktivitas NAG ditampilkan dengan rasio NAG/kreatinin urin. Perbandingan aktivitas NAG urin antara subjek penelitian dianalisis dengan uji Mann Whitney dengan nilai  $p < 0,05$ , menunjukkan perbedaan bermakna. Perhitungan statistik menggunakan program SPSS versi 20.0. Penelitian telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung.

## Hasil

Karakteristik subjek penelitian meliputi usia anak saat dilakukan penelitian, jenis kelamin, *body mass index* (BMI), usia diagnosis, durasi penyakit, kadar hemoglobin (Hb) rata-rata sebelum transfusi dan kadar kreatinin serum tertera pada Tabel 1.

Tidak ada perbedaan jenis kelamin, usia, BMI, usia diagnosis, durasi penyakit, dan kreatinin serum antara kelompok yang diberikan deferipron maupun deferasiroks pada kelompok yang terdiri atas 18 subjek (Tabel 1).

Aktivitas NAG urin pada subjek penelitian tertera pada Tabel 2. Pada kedua kelompok subjek, kadar NAG/kreatinin urin meningkat di atas nilai normal. Kadar NAG/kreatinin urin tidak berbeda antara kelompok subjek yang diberikan deferipron dan deferasiroks ( $p > 0,05$ ).

Variabel perancu yang berbeda didapatkan di antara dua kelompok ( $p < 0,05$ ), yaitu kadar feritin serum, lama pemberian kelasi besi, dan jumlah transfusi darah/tahun (tabel data tidak ditampilkan). Untuk memperlihatkan peranan variabel perancu terhadap kadar NAG/kreatinin urin dilakukan pendekatan analisis kovarian (Tabel 3).

Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara perlakuan pemberian kelasi besi dengan berbagai variabel perancu terhadap kadar NAG/kreatinin.

Tabel 1. Karakteristik umum subjek

Parameter	Subjek (n=36)	Kelompok pasien	
		Pasien dengan deferipron (n=18)	Pasien dengan deferasiroks (n=18)
Jenis kelamin			
Laki-laki	19	12	7
Perempuan	17	6	11
Usia (tahun)			
X (SB)	12,2 (1,36)	12 (1,30)	12,5 (1,39)
Rentang	10,1-14,4	10,1 – 13,8	10,3 – 14,4
<i>Body mass index</i> (kg/m <sup>2</sup> )			
X (SB)	17 (2,2)	17,3 (2,29)	16,7 (2,01)
Rentang	12,8-22,5	14,5-22,5	12,8-20,3
Usia diagnosis (bulan)			
X (SB)	26,9 (27)	28 (30,8)	25,8 (23,4)
Rentang	3-84	3-84	3-60
Durasi penyakit (bulan)			
X (SB)	119,9 (31,9)	117,7 (32,1)	122 (32,6)
Rentang	48-164	48-163	69-164
Rerata kadar Hb pre- transfusi (g/dL)			
X (SB)	7.7 (0,79)	7,7 (0,86)	7.8 (0,73)
Rentang	5,9-9	6.5-8.9	5.9-9
Kreatinin serum (mg/dL)			
X (SB)	0.39 (0,073)	0.39 (0,067)	0.41 (0,08)
Rentang	0.22 - 0.55	0.22-0.48	0.27-0.55

Keterangan: X: rerata; SB: simpangan baku

Tabel 2. Aktivitas NAG urin pasien *thalassemia* β mayor anak yang diberikan deferipron atau deferasiroks

Parameter	Subjek (n=36)	Kelompok pasien		Nilai p*
		Pasien dengan deferipron (n = 18)	Pasien dengan deferasiroks (n = 18)	
NAG/kreatinin (nkat/mmol)				
X(SB)	21,76 (15,65)	20,1 (13,4)	23,4 (17,8)	0,743
Rentang	(0,92-68,67)	(3,05-59)	(0,92-68,67)	

\*dihitung dengan uji Mann Whitney

Tabel 3. Analisis kovarian pengaruh pemberian kelasi deferipron dan deferasiroks dengan berbagai variabel perancu terhadap NAG/kreatinin urin

Sumber variasi	Db	JK	RJK	F <sub>hitung</sub>	Nilai p
Pemberian kelasi besi	1	0,116	0,116	0,076	0,784
Kadar feritin serum	1	0,266	0,266	0,176	0,678
Jumlah transfusi darah/tahun	1	1,054	1,054	0,696	0,411
Perlakuan	1	0,074	1,514	0,049	0,826

Keterangan: db: derajat bebas; JK: jumlah kuadrat-kuadrat; RJK : rata-rata jumlah kuadrat- kuadrat

## Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan rerata kadar NAG/kreatinin urin kedua kelompok melebihi nilai normal-rerata NAG/kreatinin urin anak sehat usia 10-18 tahun: 3,32 nkat/mmol<sup>12</sup>-dan peningkatan tersebut tidak berbeda di antara dua kelompok. Penelitian lain melaporkan adanya peningkatan kadar NAG urin sebagai penanda kerusakan tubulus ginjal pada TBM anak dengan kelasi besi parenteral deferoksamin.<sup>2,10,11</sup> Namun, belum ada penelitian terdahulu yang membandingkan kadar penanda disfungsi tubulus ginjal pada TBM yang mendapat terapi kelasi besi oral deferipron dan deferasiroks.

*N-acetyl-D-β-glucosaminidase* adalah enzim lisosom yang mempunyai berat molekul tinggi. Di semua jaringan tubuh, enzim tersebut dapat ditemukan. Namun, NAG tidak dapat melalui glomerulus karena berat molekulnya yang tinggi. Oleh karena itu, peningkatan NAG urin menggambarkan nekrosis sel tubulus ginjal.<sup>12,13</sup>

Kerusakan tubulus ginjal pada TBM disebabkan oleh multifaktorial, tetapi kelebihan besi dan anemia kronik merupakan faktor penyebab utama.<sup>1</sup> Penelitian eksperimental pada tikus yang diberikan besi dalam jumlah tinggi (*iron-loaded rats*) memperlihatkan proteinuria dengan deposit besi secara jelas tampak pada glomerulus, tubulus proksimal, dan interstisial dengan adanya gejala glomerulosklerosis, atrofi tubulus, dan fibrosis interstisial.<sup>14</sup> Hasil penelitian Michaelakakis dkk<sup>5</sup> menunjukkan adanya korelasi antara kadar feritin serum dan penanda kerusakan tubulus ginjal. Hal tersebut juga membuktikan adanya kaitan antara kelebihan besi dan toksisitas pada tubulus ginjal. Besi yang berlebihan akan berdisosiasi (dari transferin) dalam suasana asam di tubulus proksimal, memproduksi spesies oksigen reaktif dengan akibat terjadinya kerusakan pada *brush border* membran tubulus ginjal. Apabila besi memasuki sel tubulus ginjal masih berikatan dengan transferin, pelepasan besi terjadi dalam lisosom dan memasuki sitoplasma dalam bentuk besi bebas yang reaktif, dapat memproduksi spesies oksigen reaktif dan jejas sel.<sup>3</sup> Anemia kronik berkaitan dengan stres oksidatif yang mengakibatkan peroksidasi lipid dan abnormalitas fungsi sel tubulus.<sup>15</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sumboonnanonda dkk<sup>6</sup> menunjukkan adanya korelasi antara abnormalitas tubulus dengan derajat anemia.

Pada kedua kelompok subjek penelitian ditemukan

rerata kadar feritin yang melebihi nilai normal. Kadar feritin serum bukan merupakan penilaian akurat status besi dalam tubuh walaupun secara umum dipakai untuk menilai perkiraan status besi tubuh.<sup>1</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Koliakos dkk<sup>16</sup> menunjukkan korelasi positif antara aktivitas NAG urin dengan konsentrasi feritin serum dan akumulasi besi dalam hati (penilaian dengan MRI T2). Peningkatan kadar feritin yang tinggi pada kedua kelompok mungkin merupakan salah satu penyebab adanya kerusakan tubulus.

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata Hb kedua kelompok sebelum transfusi yang rendah dan durasi penyakit yang cukup lama. Kondisi tersebut menunjukkan adanya anemia kronik pada kedua kelompok yang dapat menyebabkan kerusakan fungsi tubulus ginjal. Peningkatan kadar kreatinin serum yang tidak progresif dilaporkan setelah pemberian deferasiroks<sup>1</sup> dan beberapa kasus gagal ginjal akut dilaporkan setelah pemberian deferasiroks.<sup>17,18</sup> Hal tersebut menimbulkan hipotesis bahwa kadar NAG/kreatinin urin pada kelompok deferasiroks akan lebih tinggi daripada kelompok deferipron.

Pada penelitian ini, rerata kadar NAG/kreatinin kelompok deferasiroks lebih tinggi daripada kelompok deferipron. Namun, hasil uji analisis statistik—uji Mann Whitney maupun dengan analisis kovarian untuk menghilangkan variabel perancu—membuktikan tidak ada perbedaan rerata kadar NAG/kreatinin urin antara kedua kelompok.

Seperti dijelaskan di atas, kelebihan besi dan anemia kronik merupakan faktor utama yang menyebabkan gangguan fungsi tubulus ginjal.<sup>1</sup> Pada kedua kelompok didapatkan durasi penyakit yang lama dan rerata kadar Hb sebelum transfusi yang tidak berbeda. Kondisi tersebut menyebabkan anemia kronis yang tidak berbeda di antara kedua kelompok. Sebaliknya, rerata kadar feritin serum—jumlah transfusi darah/tahun yang berperan dalam terjadinya kelebihan besi, walaupun berbeda di antara dua kelompok—setelah dilakukan analisis statistik, bisa disingkirkan sebagai variabel perancu. Oleh karena itu, tidak didapatkan perbedaan rerata kadar NAG/kreatinin urin antara kedua kelompok.

Faktor lain yang dapat memengaruhi aktivitas NAG urin—faktor fisiologi, penyakit sistemik, nefrotoksitas—pada kedua kelompok tidak berbeda dan telah disingkirkan dalam kriteria eksklusi. Hal tersebut juga memengaruhi hasil perbedaan rerata kadar NAG/kreatinin urin di antara dua kelompok.

Penelitian ini membuktikan bahwa kerusakan tubulus ginjal pada pasien yang diberikan deferasiroks tidak berbeda dengan deferipron. Mekanisme penyebab terjadinya gangguan fungsi ginjal yang berkaitan dengan pemberian deferasiroks masih belum diketahui dengan pasti. Beberapa hipotesis mengemukakan hal tersebut berkaitan dengan reaksi alergi berlebihan (*hyperergic reaction*) dan adanya overkelasi akibat deferasiroks yang menurunkan besi dalam tubuh secara mendadak sehingga memengaruhi laju filtrasi glomerulus.<sup>3</sup> Berkaitan dengan teori tersebut, hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa gangguan ginjal akibat deferasiroks mungkin lebih berdampak di level glomerulus.

Keterbatasan penelitian ini adalah variabel perancu kadar feritin serum, jumlah transfusi darah/tahun dan lama pemberian kelasi besi (tidak dicantumkan pemakaian sebelumnya)-tidak disingkirkan dalam desain penelitian. Disamping itu pula, kepatuhan pemberian kelasi besi tidak diketahui secara tepat. Keterbatasan lain adalah penilaian status besi tubuh diperoleh dari kadar feritin serum. Dalam kepustakaan, kadar feritin serum bukan merupakan pemeriksaan yang akurat. Untuk melihat status besi tubuh dan kaitannya dengan efektivitas kelasi besi serta fungsi organ, sebaiknya dilakukan pemeriksaan yang lebih akurat, seperti dengan *liver iron concentration* (LIC) atau MRI.<sup>19</sup> Faktor lain yang memengaruhi gangguan tubulus ginjal adalah anemia kronik yang dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel tubulus.<sup>1</sup> Pada penelitian ini tidak dilakukan penilaian respons stres oksidatif yang terjadi pada subjek penelitian sebagai akibat adanya anemia kronik pada subjek penelitian.

## Kesimpulan

Terdapat peningkatan kadar NAG/kreatinin urin sebagai penanda gangguan fungsi tubulus ginjal pada pasien *thalassemia*  $\beta$  mayor yang mendapat kelasi besi oral, meskipun tidak terdapat perbedaan antara kelompok deferasiroks dan deferipron.

## Daftar pustaka

1. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassemia. *Blood Rev* 2010;24:239-44.
2. Hamed EA, El Melegy NT. Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Italian J Pediatr* 2010;36-9.
3. Musallam KM, Taher AT. Mechanism of renal disease in  $\beta$ -thalassemia. *J AM Soc Nephrol* 2012;23:1299-302.
4. Landing BH, Gonick HC. Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. *Ped Pathol* 1989;9:479-500.
5. Michelakakis H, Dimitriou E, Georgakis H, Karabatsos E, Fragodimitri C, Saraphidou J, dkk. Iron overload and urinary lysosomal enzyme levels in beta-thalassaemia major. *Eur J Pediatr* 1997;156:602-4.
6. Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr VS, Ongajyooth S, Sunthomchart S, Pattanakitsakul S, dkk. Renal tubular function in  $\beta$ -thalassemia. *Pediatr Nephrol* 1998;12:280-3.
7. Jafari HM, Vahidshahi K, Kosaryan M, Karami H, Reza Mahdavi M, Ehteshami S. Major beta thalassemia, use of desferoxamine and renal proximal tubular damage. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:278-81.
8. Mula-Abed WS, Al-Hashmi HS, Al-Muslahi MN. Indicators of renal glomerular and tubular functions in patients with beta-thalassaemia major. *SQU Med J* 2011;69-76.
9. Mohkam M, Shamsian BS, Atoosa G, Nariman S, Arzanian MT. Early markers of renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 2008;23:971-6.
10. Ahmadzeh A, Jalali A, Assar S, Khalilian H, Zandian K, Pedram M. Renal tubular dysfunction in pediatric patient with beta thalassemia major. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22:497-500.
11. Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W, Ilia K, dkk. Renal function in children with  $\beta$ -thalassemia major and thalassemia intermedia. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1847-51.
12. Skálová S, Chládek J. Urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase activity in healthy children. *Nephrology* 2004;9:19-21.
13. Kavukcu S. The clinical value of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase level in childhood age group. *Acta Med* 2002;56:7-11.
14. Zhou XJ, Laszik Z, Wang XQ, Silva FG, Vaziri ND. Association of renal injury with increased oxygen free radical activity and altered nitric oxide metabolism in chronic experimental hemosiderosis. *Lab Invest* 2000;80:1905-14.

15. Fibach RA, Rachmilewitz E. The role of oxidative stress in hemolytic anemia. *Curr Mol Med* 2008;42:824-9.
16. Koliakos G, Papachristou F, Koussi A, Perifanis V, Tsatra I, Souliou E, dkk. Urine biochemical markers of early renal dysfunction are associated with iron overload in beta-thalassaemia. *Clin Lab Hematol* 2003;25:105-9.
17. Brosnahan G, Gokden N, Swaminathan S. Acute interstitial nephritis due to deferasirox: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3356-8.
18. Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA. Fanconi syndrome due to deferasirox. *Am J Kidney Dis* 2009;54:931-4.
19. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:1-14.