

# Fungsi Ginjal Pasien Talasemia Beta Mayor yang Menggunakan Kelasi Besi Oral di Rumah Sakit Umum Zainoel Abidin Banda Aceh

Fanni Dwi Mailani, Syafruddin Haris, Heru Noviat Herdata, Dora Darussalam, Herlina Dimiati, T.M. Thaib  
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

**Latar belakang.** Penderita talasemia beta mayor yang mendapatkan transfusi darah berulang dapat menyebabkan penumpukan besi, sehingga diperlukan pemberian kelasi besi. Deferasirox dan deferipron merupakan agen kelasi besi oral yang umum digunakan. Kelasi besi oral dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal.

**Tujuan.** Untuk mengetahui fungsi ginjal penderita talasemia beta mayor yang menggunakan kelasi besi oral.

**Metode.** Penelitian ini menggunakan data sekunder (rekam medis) selama rentang waktu November 2022 hingga Januari 2023 dengan desain potong lintang. Sampel penelitian pasien talasemia beta mayor anak yang mendapatkan terapi kelasi besi oral berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

**Hasil.** Analisis 51 anak talasemia beta mayor yang memenuhi kriteria inklusi dengan rata-rata Laju Filtrasi Glomerulus yang mendapat terapi kelasi oral deferasirox dan deferipron berturut-turut adalah  $168,51 \pm 27,80$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> dan  $187,26 \pm 29,97$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Perbandingan pada kedua kelompok secara statistik terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,025$ .

**Kesimpulan.** Terdapat perbedaan signifikan dari Laju Filtrasi Glomerulus pada kedua kelompok kelasi besi oral, tetapi tidak didapatkan terjadinya penurunan fungsi ginjal pada semua subjek. **Sari Pediatri** 2023;25(3):174-8

**Kata kunci:** talasemia, kelasi, ginjal

# Kidney Function in Beta Thalasemia Major Patients Using Oral Iron Chelation at Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh

Fanni Dwi Mailani, Syafruddin Haris, Heru Noviat Herdata, Dora Darussalam, Herlina Dimiati, T.M. Thaib

**Background.** Patients with beta thalassemia major who receive repeated blood transfusions cause iron accumulation. Deferasirox and Deferiprone are the most commonly used oral chelating agents. Oral iron chelation can lead to impaired kidney function.

**Objective.** To determine the kidney function due to the use of oral iron chelation in patients with beta thalassemia major.

**Methods.** This study used secondary data from medical records from November 2022- January 2023 with a cross-sectional design. The research sample of beta-thalassemia patients who received oral iron chelation therapy was based on inclusion and exclusion criteria.

**Result.** Analysis of 51 beta thalassemia major children who met the inclusion criteria with an average GFR who received oral chelation therapy were  $168.51 \pm 27.80$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> and  $187.26 \pm 29.97$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. there is a statistically significant difference between the GFR in the two groups with  $p$ -value = 0.025.

**Conclusion.** There were significant differences in GFR in the two oral iron chelation groups but no decrease in kidney function was found in all subjects. **Sari Pediatri** 2023;25(3):174-8

**Keywords:** thalassemia, chelation, renal

**T**alasemia merupakan kelainan genetik yang ditandai dengan tidak terbentuk atau berkurangnya salah satu rantai globin- $\beta$  yang merupakan komponen penyusun utama molekul hemoglobin normal.<sup>1-3</sup> Setiap tahun individu yang tidak menunjukkan gejala diperkirakan 1 dari 100,000 orang di dunia dan 1 dari 10,000 orang di Uni Eropa.<sup>4</sup> Di Asia Tenggara prevalensi dan karier talasemia relatif tinggi, seperti yang terlihat di India dengan prevalensi berkisar antara 1,25% hingga 1,66%, dan di Cina mencapai sekitar 2,21%.<sup>2</sup> Indonesia termasuk negara dengan tingkat kejadian talasemia yang tinggi, bukan hanya dilihat dari jumlah pasien, tetapi juga dari frekuensi kelainan gen yang ditemukan. Pada tahun 2018, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo mencatat 666 pasien kasus talasemia.<sup>5</sup>

Tingkat kelangsungan hidup pasien talasemia telah meningkat, terutama di negara-negara dengan sumber daya kesehatan yang memadai dan pengobatan yang sesuai. Terapi melalui transfusi darah serta pengendalian zat besi dengan metode tepat waktu telah meningkatkan harapan hidup anak-anak yang mengidap talasemia.<sup>6</sup> Sebagai perbandingan, dalam penelitian, pasien talasemia mayor yang tidak mendapatkan pengobatan dengan kelasi besi memiliki rata-rata harapan hidup hanya 12 hingga 17 tahun, dengan sebagian besar kematian disebabkan oleh gagal jantung atau aritmia.<sup>7</sup>

Dalam pengobatan talasemia, terdapat beberapa agen kelasi besi yang digunakan, seperti deferipron (DFP), yang telah terbukti memiliki manfaat farmakologis signifikan. Deferipron memiliki keunggulan lipofilisitas yang lebih besar dan penetrasi intraseluler yang lebih baik dibandingkan kelator besi lainnya. Selain itu, agen kelasi besi lainnya adalah deferasirox (DFX), yang diberikan secara oral dengan dosis sekali sehari dan memiliki waktu paruh 8-16 jam. Namun, perlu dicatat bahwa DFX memiliki efek samping ringan pada fungsi ginjal sehingga harus dihindari pada pasien dengan gangguan ginjal kronis yang parah (GFR <40 ml/menit per 1,73 m<sup>2</sup>).<sup>7-10</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui fungsi ginjal penderita talasemia beta mayor yang menggunakan kelasi besi oral.

## Metode

Penelitian desain potong lintang, dari data rekam medis pasien di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel

Abidin (RSUDZA), November 2022 sampai Januari 2023. Kriteria inklusi adalah data rekam medis pasien dengan Talasemia beta mayor. Pasien berusia <18 tahun dan sudah mendapatkan terapi kelasi besi oral diatas satu tahun dengan nilai feritin <2500ng/ml. Kriteria eksklusi adalah ditemukannya riwayat penyakit ginjal sebelumnya. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUDZA dan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala dengan nomor surat: 076/ETIK-RSUDZA/2022.

Variabel data dari rekam medis yang meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, hasil laboratorium (Hb, feritin, ureum, kreatinin) jenis kelasi besi, durasi penggunaan, serta dosis kelasi di Bangsal rawatan talasemia. Selanjutnya nilai LFG pasien dihitung menggunakan rumus "Haycock-Schwartz".

Data yang diperoleh dalam penelitian ini akan disajikan secara deskriptif. Seluruh data numerik akan dinilai distribusinya menggunakan uji Kolmogorov Smirnov. Jika data berdistribusi normal akan dianalisis menggunakan uji-t tidak berpasangan. Jika data tidak berdistribusi normal maka akan digunakan uji alternatif berupa uji Mann-Whitney dengan tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila  $p < 0,05$  menggunakan program komputer SPSS 20.0.

## Hasil

Dari hasil penelitian terdapat 51 sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Keseluruhan sampel dikelompokkan menjadi dua kelompok terapi kelasi besi yaitu kelompok penggunaan deferasirox dan kelompok penggunaan deferipron. Jumlah sampel penelitian 26 orang menerima deferasirox dan 25 orang menerima deferipron. Tidak ada sampel yang dikeluarkan dari penelitian ini sehingga total sampel adalah 51 orang. Keseluruhan karakteristik sampel penelitian tertera pada Tabel 1, jenis kelamin laki-laki sebanyak 30 (58,8%). Kelompok usia terbanyak 5-15 tahun 40 orang (78,4%).

Pada Tabel 2 menunjukkan nilai laboratorium dari sampel kadar feritin dan hemoglobin memiliki rerata berturut-turut adalah  $2040,24 \pm 471,03$  ng/mL dan  $7,97 \pm 0,76$  g/dL. Fungsi ginjal dapat dinilai dengan ureum dan kreatinin. Kadar ureum rata-rata  $20,35 \pm 5,91$  mg/dL dan kadar kreatinin rata-rata  $0,64 \pm 0,38$  mg/dL.

Tabel 3 menunjukkan adanya perbedaan LFG signifikan antara kelompok deferipron dan kelompok

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Frekuensi (n=51)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki- Laki	30	58,8
Perempuan	21	41,2
Usia (tahun)		
1-2	0	0,0
2-5	11	21,6
5-15	40	78,4

Tabel 2. Karakteristik laboratorium

Variabel	Rerata (SB)
Hemoglobin (g/dL)	7,97 (0,76)
Feritin (ng/mL)	2040,24 (471,03)
Ureum (mg/dL)	20,35 (5,91)
Kreatinin (mg/dL)	0,64 (0,38)

\*SB : Simpangan baku

Tabel 3. Perbandingan LFG dan kreatinin serum pada talasemia mayor yang mendapat kelasi besi oral

Variabel	Deferipron	Deferasirox	p
LFG (Rerata; SB)	187,26±29,97	168,51±27,80	0,025
Kreatinin (Rerata; SB)	0,34±0,08	0,42±0,08	0,003

\*Uji t tidak berpasangan, Nilai p<0,05 berbeda bermakna. LFG: Laju Filtrasi Glomerulus, SB: Simpangan baku

Tabel 4. Kategori nilai LFG berdasarkan terapi kelasi besi

Variabel	Deferipron (n=25)	Deferasirox (n=26)
Kategori LFG		
Normal	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Tidak normal	25 (52,1%)	23 (47,9%)

\* LFG: Laju Filtrasi Glomerulus

deferasirox dengan nilai p=0,025, LFG kelompok deferipron lebih tinggi dari LFG kelompok deferasirox. Adanya perbedaan bermakna nilai kreatinin antara kelompok deferasirox dan deferipron dengan nilai p=0,003.

Tabel 4 menunjukkan kategori LFG pada pasien yang mendapatkan terapi deferipron dan deferasirox. Seluruh sampel yang memiliki LFG normal merupakan pasien yang mendapatkan terapi deferasirox dan pasien dengan LFG yang meningkat dominan dari sampel yang menggunakan deferipron, yakni 25 (52,1%) sampel.

## Pembahasan

Penderita talasemia beta mayor berisiko gangguan ginjal sebagai akibat dari penyakitnya, kelebihan besi karena transfusi, dan akibat terapi kelasi besi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa terapi kelasi besi dapat menyebabkan disfungsi tubulus ginjal dan peningkatan serum kreatinin sementara. Hal ini dapat menyebabkan penurunan filtrasi glomerulus yang membutuhkan dialisis dan disfungsi tubulus.<sup>8,9</sup>

Mekanisme penyebab terjadinya gangguan fungsi ginjal akibat terapi kelasi besi belum diketahui. Beberapa hipotesis menyebutkan bahwa terapi kelasi besi yang berlebihan dapat menyebabkan deplesi besi relatif, kerusakan fungsi mitokondrial di sel tubular, vasokonstriksi pembuluh darah glomerular, dan produksi prostaglandin. Hal-hal ini dapat menyebabkan penurunan filtrasi glomerulus.<sup>11,12</sup>

Penelitian ini melibatkan 51 pasien talasemia beta mayor yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia menjadi subjek penelitian. Penelitian ini membandingkan pengaruh dua kelompok pemberian kelasi besi, yaitu deferasirox dan deferipron. Penilaian LFG dan kreatinin diperoleh dari rekam medik.

Berdasarkan hasil penelitian, 58,8% pasien adalah laki-laki. Hal ini sejalan dengan penelitian Enas dkk<sup>13</sup> dan Risamauli dkk.<sup>14</sup> Rata-rata usia pasien adalah 8,31 tahun dengan berat badan dan tinggi badan rata-rata berturut-turut adalah 24,60 kg dan 116,33 cm. Hal ini sejalan dengan penelitian Enas dkk<sup>28</sup> dan Osama dkk.<sup>15</sup> Kadar feritin dan hemoglobin rata-rata pasien tidak berbeda signifikan antar dua kelompok. Hal ini sejalan dengan penelitian Osama dkk.<sup>15</sup> Durasi penggunaan agen kelasi besi rata-rata adalah 42,76 bulan, dengan agen deferasirox lebih lama digunakan. Hal ini mungkin disebabkan oleh kemudahan penggunaan deferasirox.<sup>12</sup>

Penderita talasemia beta mayor berisiko mengalami gangguan ginjal. Pada penelitian ini, terjadi peningkatan LFG pada seluruh pasien. Hal ini sejalan dengan penelitian Teny dkk.<sup>5</sup> Peningkatan LFG dapat merupakan gejala awal yang disebut hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi dapat mengakibatkan perengangan dinding kapiler dan kerusakan epitel glomerulus sehingga dapat terjadi penurunan LFG yang progresif.<sup>5</sup>

Kondisi anemia kronik menyebabkan penurunan resistensi vaskular yang menyebabkan peningkatan aliran darah ke ginjal dan akhirnya meningkatkan LFG. Namun, peningkatan aliran darah dan tekanan dalam

glomerulus dapat menyebabkan peregangan dinding kapiler glomerulus, kerusakan endotel dan epitel, yang dapat mengakibatkan transudasi makromolekul ke mesangium. Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan glomerulus dan menurunkan LFG secara bertahap. Selain itu, hipoksia kronik pada sel tubulus juga dapat terjadi pada pasien talasemia mayor karena terjadinya peningkatan fragilitas eritrosit dan jumlah sel darah merah yang rendah. Hipoksia kronik dapat menyebabkan apoptosis atau transisi sel epitel menjadi sel mesenkimial yang dapat menyebabkan kerusakan tubulointerstitial, glomerulosklerosis, dan fibrosis ginjal.<sup>5,18</sup>

Penelitian lain oleh Quinn dkk<sup>19</sup> mendapatkan bahwa 7,8% penderita talasemia mayor yang mendapat transfusi lebih dari delapan tahun tidak mengalami gangguan fungsi ginjal. Penelitian lain oleh Lai dkk<sup>20</sup> mendapatkan bahwa 81,5% (66/81) subjek talasemia mayor setelah 10 tahun diagnosis memiliki eGFR dalam batas normal. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor yang berbeda dalam populasi yang diteliti, seperti usia, jenis kelamin, durasi talasemia mayor, durasi transfusi, dosis kelasi besi, dan adanya komorbiditas. Selain itu, metode pengukuran eGFR dan kriteria diagnosis juga dapat berbeda antara penelitian yang berbeda.

Penelitian Piga dkk<sup>21</sup> menemukan bahwa deferasirox dapat ditoleransi dengan baik oleh anak-anak dan orang dewasa. Dosis 10-20 mg/kg BB/hari tidak memiliki efek samping pada anak-anak. Deferasirox juga efektif dalam menurunkan kadar besi dan memiliki toleransi yang baik pada anak.

Terapi kelasi besi, terutama deferasirox, dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal yang bervariasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa deferasirox dapat menyebabkan nefrotoksisitas, termasuk disfungsi tubulus pada pasien yang menggunakan obat ini. Sebuah penelitian fase tiga yang membandingkan deferasirox dengan deferoksamin pada pasien talasemia beta mayor menunjukkan bahwa deferasirox dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal yang lebih sering dibandingkan dengan deferoksamin.<sup>22</sup>

Namun, sebuah penelitian yang dilakukan oleh Capellini dkk<sup>36</sup> menunjukkan bahwa deferasirox dapat menyebabkan penurunan LFG, tetapi nilai LFG dapat mengalami perbaikan setelah penghentian obat ini. Hal ini diduga disebabkan oleh efek farmakologik deferasirox terhadap intraglomerular hemodinamik ginjal. Peningkatan kreatinin dapat terjadi pada pasien yang menerima terapi kelasi besi, terutama

deferasirox, dengan dosis yang terlalu tinggi. Hal ini karena deferasirox dapat memindahkan besi dari enzim-enzim yang mengatur filtrasi glomerulus. Pengeluaran besi yang cepat dapat menyebabkan kekurangan besi relatif, yang dapat merusak mitokondria sel tubulus, aktivasi tubuloglomerular, dan vasokonstriksi yang berakhir pada penurunan LFG. Oleh karena itu, pemantauan fungsi ginjal secara teratur sangat penting pada pasien yang menerima terapi kelasi besi, terutama deferasirox.<sup>9,23</sup>

Penelitian kami memiliki beberapa keterbatasan, yaitu penilaian perubahan kadar feritin awal sampai kadar feritin terbaru tidak dilakukan untuk pertimbangan sebagai salah satu faktor yang memengaruhi perubahan fungsi ginjal maupun kreatinin pada pemberian kelasi oral. Penelitian ini juga tidak mengevaluasi kepatuhan konsumsi obat yang dapat memengaruhi gangguan fungsi ginjal akibat penggunaan kelasi besi pada pasien talasemia.

## Kesimpulan

Terapi kelasi besi oral deferasirox dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada anak dengan talasemia beta mayor. Terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai LFG antara kelompok pasien yang menerima terapi deferasirox dan deferiprone di RSUDZA.

## Daftar pustaka

1. Wahidayat PA. Mengenal talasemia. Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2016:1-23.
2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalasemia. *Eur J Haematol* 2020;105:692-703.
3. Galanello R, Origa R. Beta-talasemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:1-15.
4. Cao A, Galanello R. Beta-talasemia. *Genet Med* 2010;12:61-76.
5. Sari TT, Swity AF, Sjakti HA, Hidayati EL, Sari DP. Fungsi ginjal pasien talasemia mayor yang mendapatkan kelasi besi oral. *Sari Pediatri* 2018;20:242-8.
6. Roberts DJ, Brunskill SJ, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde CJ. Oral deferipron for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18:CD004839.
7. Saliba AN, Harb AR, Taher AT. Iron chelation therapy in transfusion-dependent talasemia patients: current strategies

- and future directions. *J Blood Med* 2015;6:197-209.
8. Bird ST, Swain RS, Tian F, Okusanya OO, Waldron P, Khurana M, dkk. Effects of deferasirox dose and decreasing serum ferritin concentrations on kidney function in paediatric patients: an analysis of clinical laboratory data from pooled clinical studies. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:15-22.
  9. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, Pondarré C, Hadj-Aïssa A, Sigaud-Roussel D, dkk. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2115-22.
  10. Hider RC, Hoffbrand AV. The role of deferipron in iron chelation. *N Engl J Med* 2018;379:2140-50.
  11. Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, Eleftheriou P, Kotsiafti A, Vetsiou E, dkk. Beta-talasemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematol* 2019;24:426-38.
  12. Wahidiat PA, Permono B. Hemoglobinopati dan Talasemia Dalam: Windiastuti E, Nancy YM, Mulatsih S, Sudarmanto B, Ugrasena ID gede, penyunting. Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak. pertama. Jakarta: Badan penerbit IDAI;2018 h.60-100.
  13. Hamed EA, ElMelegy NT. Renal functions in pediatric patients with beta-talasemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Ital J Pediatr.* 2010;36:39.
  14. Doloksaribu R, Husna R. Gambaran eGFR Menurut CKD-EPI pada Penderita Talasemia Mayor di eGFR Profile Based on CKD-EPI of Talasemia Mayor Patients in Dr.Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Majalah Kedokt Bandung* 2017;49:22-8.
  15. Tanous O, Azulay Y, Halevy R, Dujovny T, Swartz N, Colodner R, dkk. Renal function in beta-talasemia major patients treated with two different iron-chelation regimens. *BMC Nephrol* 2021;22:418.
  16. Saleem A, Waqar E, Shuja SH, Naeem U, Moeed A, Rais H, dkk. No difference in myocardial iron concentration and serum ferritin with deferasirox and deferipron in pediatric patients with hemoglobinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Clin Biol* 2023;30:69-74.
  17. Alatas A, Karyomanggolo WT. Desain penelitian Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar - dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2014.h. 104-27.
  18. Mallat NS, Mallat SG, Musallam KM, Taher AT. Potential mechanisms for renal damage in beta-talasemia. *J Neph* 2013;26:821-8.
  19. Quinn CT, Johnson VL, Kim HY, Trachtenberg F, Vogiatzi MG, Kwiatkowski JL,dkk. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011;153:111-7.
  20. Lai ME, Spiga A, Vacquer S, Carta MP, Corrias C, Ponticelli C. Renal function in patients with beta-thalassaemia major: a long-term follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3547-51.
  21. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, Donato G, Bordone E, Lavagetto A, Zanaboni L, Sechaud R, Hewson N, Ford JM, Opitz H, Alberti D. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in talasemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.
  22. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Comparison of deferasirox and deferoxamine effects on iron overload and immunological changes in patients with blood transfusion-dependent beta-talasemia. *Asian J Transfus Sci* 2017;11:13-7.
  23. Díaz-García JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Nino MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox nephrotoxicity-the knowns and unknowns *Nat Rev Nephrol* 2014;10:574-86.