

# Akurasi Kadar Ferritin Serum dan Saturasi Transferin dalam Memprediksi Laju Pertumbuhan Pasien Thalassemia Mayor

Dian Maya Sari, Aditiawati, Erial Bahar, Dian Puspita Sari

Departemen Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Mohammad Hoesin, Palembang

**Latar belakang.** Pasien thalassemia dapat mengalami toksisitas besi yang dapat menyebabkan gangguan laju pertumbuhan. Parameter untuk memprediksi laju pertumbuhan agar gangguan pertumbuhan dapat terdeteksi lebih dini sangat diperlukan. Kadar ferritin serum dan saturasi transferin merupakan petanda *iron overload* yang rutin diperiksa pada anak thalassemia.

**Tujuan.** Mengetahui apakah kadar ferritin serum dan saturasi transferin akurat untuk memprediksi laju pertumbuhan pada pasien thalassemia mayor.

**Metode.** Penelitian uji diagnostik pada pasien thalassemia mayor usia 3 tahun - prepubertas dilakukan di bangsal anak RSUP dr. Mohammmad Hoesin bulan April – Desember 2015. Pengukuran ferritin serum dan saturasi transferin dilakukan pada semua subyek saat masuk penelitian. Laju pertumbuhan ditentukan mengikuti pertambahan tinggi badan hingga enam bulan. Dilakukan analisis *receiver operator curve* (ROC) untuk menentukan nilai diagnostik kadar ferritin serum dan saturasi transferin untuk memprediksi gangguan pertumbuhan pada anak thalassemia.

**Hasil.** Terdapat 66 subyek berusia 3,5-15 tahun. Kadar ferritin serum memiliki sensitivitas 58,9%, spesifisitas 60%, dan akurasi 59,1%, sedangkan saturasi transferin memiliki sensitivitas 56,9%, spesifisitas 53,3% dan akurasi 56% dalam memprediksi pertumbuhan terlambat. Proporsi usia tulang terlambat pada kelompok subyek dengan gangguan pertumbuhan lebih besar meski perbedaannya secara statistik tidak bermakna.

**Kesimpulan.** Kadar ferritin serum dan saturasi transferin tidak cukup akurat untuk memprediksi laju pertumbuhan. **Sari Pediatri** 2016;18(2):87-92

**Kata kunci:** thalassemia, kelebihan besi, laju pertumbuhan

# Accuracy of Serum Ferritin Level and Transferrin Saturation in Predicting Growth Velocity in Patients with Thalassemia Major

Dian Maya Sari, Aditiawati, Erial Bahar, Dian Puspita Sari

**Background.** Patients with thalassemia are exposed to iron overload that may impair their linear growth velocity. Clinical parameters that allow early detection of impairment of growth velocity are needed. Serum ferritin and transferrin saturation are measures of iron overload, routinely obtained from children with thalassemia.

**Objective.** To determine the accuracy of serum ferritin level and transferrin saturation in predicting impaired growth velocity in thalassemia major patients.

**Methods.** A diagnostic study with prospective design was conducted in patients with thalassemia major aged 3-15 years old I at the hemato-oncology ward of Mohammad Hoesin Hospital from April through December 2015. All subjects had serum ferritin level, transferrin saturation and bone age examinations. Height measurements were performed at initial sampling, and after 3 and 6 months into the study. Subjects with growth rate < 2cm/6 months were considered of having impaired growth velocity.

**Results.** Sixty six subjects aged 3.5 – 15 years old were included in the study. Mean serum ferritin of 2599 µg/l to has 58.9% sensitivity, 60% specificity, and 59.1% accuracy, while transferrin saturation value of 93% has 56.9% sensitivity, 53,3% specificity, and 56% accuracy in predicting impairment of growth velocity. Proportion of children with delayed bone age is higher in those with growth impairment, although the difference is not statistically significant.

**Conclusion.** Serum ferritin level and transferrin saturation are not accurate for predicting growth velocity in children with thalassemia major. **Sari Pediatri** 2016;18(2):87-92

**Keywords:** thalassemia, iron overload, growth velocity

---

**Alamat korespondensi:** Dr. Dian Maya Sari, Departemen Kesehatan Anak FK.UNSRI/RSUP Mohammad Hoesin Palembang. Jl. Jenderal Sudirman KM 3,5 Palembang. E-mail: [sari.tristan@gmail.com](mailto:sari.tristan@gmail.com)

**T**halassemia mayor merupakan suatu kelainan hematologi hereditas yang paling banyak di Asia. Pasien thalassemia mayor membutuhkan transfusi darah secara teratur. Transfusi darah berulang akan menyebabkan terjadinya *iron overload* yang dapat menyebabkan hemokromatosis dan gangguan pertumbuhan. Sebagian besar pasien thalassemia ditemukan mengalami gangguan pertumbuhan yang signifikan.<sup>1-5</sup>

Berbagai penelitian melaporkan adanya gangguan pertumbuhan pada anak dengan thalassemia. Penelitian potong lintang pada anak thalassemia- $\beta$  mayor di Cina melaporkan 75% perempuan dan 62% laki-laki berumur lebih dari 12 tahun mengalami pertumbuhan terhambat.<sup>6</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Pemde dkk<sup>7</sup> di India tahun 2011 melaporkan 33,11% pasien thalassemia mayor yang tergantung dengan transfusi mengalami perawakan pendek yang berhubungan dengan kelebihan besi. Penelitian Made dan Ketut<sup>8</sup> tahun 2011 menunjukkan pada 15 subyek thalassemia mayor semuanya memiliki kecepatan tumbuh <5 cm/tahun dan 4 orang (26%) tergolong perawakan pendek.

Pengukuran kadar ferritin serum dan persentase saturasi transferin sangat berguna untuk evaluasi *iron overload* pada tubuh dan merupakan prosedur rutin yang diperiksa pada anak dengan thalassemia.<sup>9</sup> Oleh karena toksisitas besi diketahui dapat memengaruhi laju pertumbuhan, kadar ferritin serum dan saturasi transferin mungkin dapat digunakan untuk memprediksi gangguan pertumbuhan pada anak dengan thalassemia.<sup>10-12</sup> Tujuan penelitian untuk mengetahui apakah kadar ferritin serum dan saturasi transferin akurat dalam memprediksi laju pertumbuhan thalassemia mayor.

## Metode

Penelitian uji diagnostik yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang (RSMH) pada bulan April - Desember 2015. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian adalah semua pasien thalassemia mayor usia 3 tahun – usia prapubertas yang bersedia ikut penelitian. Kriteria eksklusi adalah adanya penyakit lain, seperti diabetes melitus, hipertensi atau kelainan jantung pada pemeriksaan ekokardiografi, pasien yang sedang dalam keadaan infeksi atau inflamasi akut dan pasien dengan gizi buruk.

Semua subyek penelitian dilakukan pemeriksaan kadar hemoglobin (Hb), leukosit, ferritin, *serum iron*, dan TIBC di laboratorium RSMH, dan pemeriksaan radiologi usia tulang di bagian Radiologi RSMH. Pengukuran tinggi badan dilakukan terhadap semua subyek pada bulan pertama, ketiga, dan keenam pengamatan. Subyek dengan laju pertumbuhan  $\leq 2$  cm/6 bulan dikatakan mengalami laju pertumbuhan terlambat. Semua data diolah dengan SPSS 16.0. Dilakukan analisis *receiver operator curve* (ROC) untuk mengidentifikasi nilai ferritin serum dan saturasi transferin dalam memprediksi gangguan pertumbuhan.

## Hasil

Selama kurun waktu pengumpulan data didapatkan 66 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dengan kisaran usia antara 3,5 - 15 tahun. Usia transfusi darah pertama kali paling banyak adalah 1-5 tahun yaitu pada 59,1% subyek dan kadar Hb yang paling rendah pada saat pasien datang adalah 4,4 gr/dL, sedangkan rata-rata Hb saat masuk adalah 7,2 gr/dl.

Laju pertumbuhan rata-rata subyek penelitian adalah <2 cm/6 bulan, tertinggi 4,8 cm/6 bulan, dan terendah 0 cm/6 bulan. Limapuluh subyek yang dapat dilakukan pemeriksaan usia tulang karena kesulitan penjadwalan. Ditemukan 30 (60%) subyek dari yang diperiksa mengalami usia tulang terlambat. Karakteristik subyek penelitian tertera pada Tabel 1.

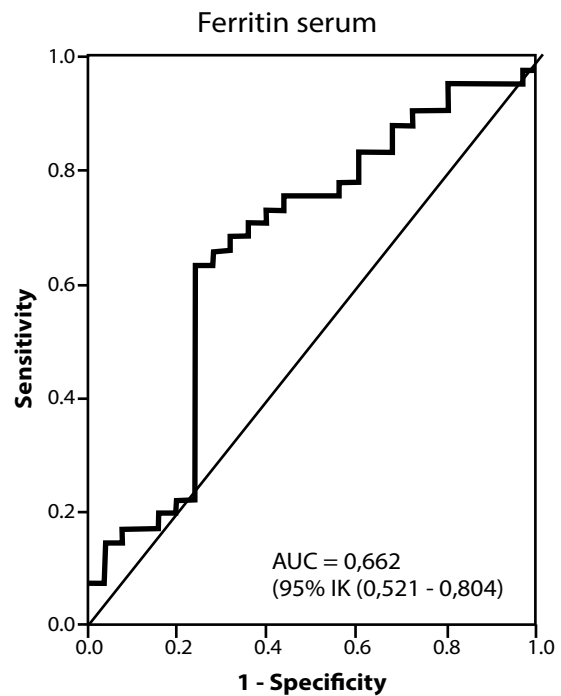
Subyek dengan tinggi badan < persentil 3 adalah 12 (18,2%) subyek, 39 (59,1%) antara persentil 3-50 dan 15 (22,7%) antara persentil >50-97. Setelah pengukuran ulang tinggi badan pada bulan ketiga dan keenam ternyata tidak terdapat perubahan persentil tinggi badan pada subyek. Tabel 2 menunjukkan kadar Hb awal, ferritin serum dan saturasi transferin subyek dibagi menurut laju pertumbuhannya.

Kadar Hb awal tidak berbeda bermakna antara subyek dengan laju pertumbuhan terlambat dan laju pertumbuhan tidak terlambat. Kadar ferritin serum subyek dengan laju pertumbuhan terlambat adalah 3075  $\mu\text{g/L}$ , lebih tinggi dibandingkan dengan subyek dengan laju pertumbuhan tidak terlambat meski secara statistik perbedaannya tidak bermakna. Demikian juga halnya untuk saturasi transferin (87,4% dan 81,9%).

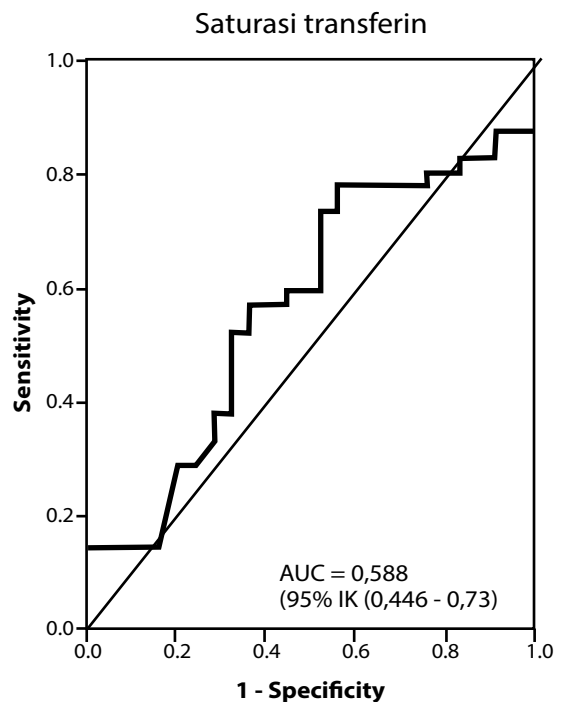
Untuk mengetahui akurasi kadar ferritin serum dan saturasi transferin dalam memprediksi laju pertumbuhan pada pasien thalassemia mayor,

Tabel 1. Karakteristik pasien thalassemia  $\beta$

Karakteristik	N	(%)
<u>Karakteristik umum</u>		
Umur (tahun)	1	
3 – 5	5	7,6
5 – 13	49	74,2
13 - 15	12	18,2
Jenis kelamin		
Laki-laki	117	25,8
Perempuan	49	74,2
Status gizi		
Baik	55	83,3
Kurang	11	16,7
<u>Karakteristik pertumbuhan</u>		
Tinggi badan menurut umur < persentil 3 (tahun)	1	
3-5	0	0
5-13	8	12,1
13-15	4	6,1
persentil 3-50 (tahun)		
3-5	3	4,5
5-13	31	47,0
13-15	5	7,6
persentil > 50-97 (tahun)		
3-5	2	3,0
5-13	11	16,7
13-15	2	3,0
Laju pertumbuhan		
Normal (tahun)		
3-5	2	3,0
5-13	10	15,1
13-15	3	4,5
Terlambat		
3-5	3	4,5
5-13	38	57,8
13-15	10	15,1
Usia tulang		
Terlambat	30	60
Normal	20	40
<u>Karakteristik laboratorium</u>		
Kadar ferritin serum ( $\mu\text{g/L}$ )		
<1000	13	19,7
>1000	53	80,3
Saturasi transferrin (%)		
<55	7	10,6
$\geq$ 55	5	89,4



A



B

Gambar 1. Kurva receiver operator (ROC); (a) kadar ferritin serum, (b) saturasi transferin dalam memprediksi gangguan pertumbuhan

Tabel 2. Rerata parameter laboratorium berdasarkan laju pertumbuhan

Parameter laboratorium	N	Rerata	Standar deviasi	P
Kadar Hb pretransfusi (g/dL)				
Laju pertumbuhan $\leq 2$ cm	51	7,13	1,17	0,48*
Laju pertumbuhan $> 2$ cm	15	7,35	0,79	
Kadar ferritin serum ( $\mu\text{g/L}$ )				
Laju pertumbuhan $\leq 2$ cm	51	3075	2038	0,68*
Laju pertumbuhan $> 2$ cm	15	2657	1988	
Saturasi transferrin (%)				
Laju pertumbuhan $\leq 2$ cm	51	87,4	26,09	0,38*
Laju pertumbuhan $> 2$ cm	15	81,9	16,97	

\* Uji t

Tabel 3. Sensitivitas dan spesifisitas kadar ferritin serum dan saturasi transferin dalam memprediksi gangguan laju pertumbuhan

Kadar Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	Sensitivitas	Spesifisitas	Saturasi transferin (%)	Sensitivitas	Spesifisitas
11,76	1,000	0,00	5,8	1	0
161,88	0,976	0,024	44,25	0,902439	0
567,45	0,951	0,16	59,95	0,853659	0,12
1194,00	0,854	0,32	68,3	0,804878	0,24
1871,50	0,780	0,40	78,35	0,804878	0,44
2347,00	0,732	0,60	88,75	0,658537	0,48
2387,00	0,707	0,60	90,55	0,634146	0,48
2471,00	0,707	0,64	91,6	0,609756	0,48
2528,50	0,683	0,64	92,25	0,609756	0,56
2599,00	0,683	0,68	92,85	0,585366	0,6

dilakukan analisis dengan metode *receiver operator curve* (ROC). Hasil analisis menggunakan metode ROC tertera pada Gambar 1, sedangkan nilai sensitivitas dan spesifisitas dari berbagai kadar ferritin serum dan saturasi transferin tertera pada Tabel 3.

Nilai *area under the curve* (AUC) yang diperoleh dari metode ROC untuk kadar ferritin serum adalah 66,2% (IK95%: 52,1%-80,4%),  $p=0,028$ , sedangkan untuk saturasi transferin adalah 58,8% (IK95%: 44,6% -73 %),  $p=0,23$ . Berdasarkan data hasil penelitian dicari titik potong (*cut off point*) kadar ferritin serum dan saturasi transferin yang dapat menyebabkan *iron overload*. Didapatkan nilai *cut off point*  $\geq 2599$   $\mu\text{g/L}$  dan saturasi transferin  $\geq 93\%$ . Nilai diagnostik untuk kadar ferritin serum memiliki sensitivitas 58,9%, spesifisitas 60%, nilai duga positif 83,3%, nilai duga negatif 30%, rasio kemungkinan

positif 1,43 rasio kemungkinan negatif 0,7 dan akurasi 59,1%. Sementara itu, nilai diagnostik untuk saturasi transferin memiliki sensitivitas 56,9%, spesifisitas 53,3%, nilai duga positif 80,5%, nilai duga negatif 26,7%, rasio kemungkinan positif 1,32 rasio kemungkinan negatif 0,76 dan akurasi 56%.

Berdasarkan data 50 subyek yang dapat dilakukan pemeriksaan usia tulang radiologis, dicari perbedaan proporsi usia tulang terlambat pada subyek dengan pertumbuhan terlambat dibandingkan dengan pertumbuhan tidak terlambat. Proporsi subyek dengan usia tulang terlambat lebih besar pada kelompok dengan gangguan pertumbuhan, yaitu 25 dari 38 anak (65,8%) dibandingkan pada subyek tanpa gangguan pertumbuhan, yaitu 5 dari 12 anak (41,7%), meski secara statistik perbedaan tersebut belum bermakna (uji *Fisher exact*,  $p=0,14$ ).

## Pembahasan

Laju pertumbuhan terlambat merupakan salah satu komplikasi yang banyak dilaporkan pada anak dengan thalassemia.<sup>1-5</sup> Kami mendapatkan 77,3% subyek mengalami laju pertumbuhan terlambat. Penelitian di Cina dilaporkan hasil yang tidak jauh berbeda (75% anak perempuan dan 62% anak laki-laki),<sup>6</sup> sedangkan penelitian Made dan Ketut<sup>8</sup> di Bali dilaporkan keseluruhan dari 15 anak dengan thalassemia mengalami pertumbuhan terlambat. Salah satu mekanisme utama yang menyebabkan masalah pertumbuhan adalah *iron overload* sehingga terjadi toksisitas pada hipotalamus dan pituitari anterior menyebabkan abnormalitas pelepasan hormon pertumbuhan (GH), resistensi GH, dan penurunan sintesis *insulin-like growth factor* (IGF-1).<sup>10-12</sup>

Kadar ferritin serum merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk mengukur kelebihan besi pada tubuh. Penelitian yang dilakukan oleh Shalitin dkk,<sup>12</sup> Gomer dan Dewan<sup>15</sup> melaporkan bahwa ketika kadar ferritin meningkat lebih dari 3000 µg/L akan terjadi gangguan pertumbuhan. Penelitian kami mendapatkan subyek dengan laju pertumbuhan terlambat memiliki kadar ferritin serum rerata 3075 ng/mL. Kadar ferritin serum dan saturasi transferin merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan setiap tiga bulan di senter kami dan diketahui berhubungan dengan toksisitas besi yang dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan. Kami mencoba mencari nilai diagnostik kedua parameter tersebut dalam memprediksi laju pertumbuhan terlambat pada anak dengan thalassemia. Ditemukan kadar ferritin serum 2599 µg/L dan saturasi transferin 93% memberikan nilai diagnostik paling optimal, tetapi sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi parameter tersebut masih rendah dalam memprediksi gangguan laju pertumbuhan.

Terdapat banyak faktor yang memengaruhi gangguan pertumbuhan pada thalassemia selain toksisitas besi, antara lain, anemia kronik yang menyebabkan hipoksia jaringan, penyakit liver kronis, dan defisiensi nutrisi yang belum diperhitungkan pada penelitian ini.<sup>10,11</sup> Penelitian Saxena<sup>15</sup> melaporkan bahwa Hb pretransfusi, sosial ekonomi rendah, dan peningkatan usia merupakan faktor risiko pertumbuhan terlambat selain kadar ferritin serum. Pengaruh faktor tersebut kemungkinan menyebabkan nilai diagnostik ferritin dan saturasi transferin serum yang rendah pada penelitian kami. Meskipun demikian, pengaruh kuat toksisitas besi dapat dilihat dari usia

tulang subyek. Angka kejadian usia tulang terlambat lebih banyak ditemukan pada subyek dengan gangguan pertumbuhan. Penelitian Made dan Ketut,<sup>8</sup> terhadap 15 pasien thalassemia β mayor, melaporkan 33,3% memiliki usia tulang terlambat. Sebaliknya, penelitian Andayani<sup>16</sup> terhadap 49 pasien thalassemia melaporkan semua subyek mengalami usia tulang terlambat. Mahachoklertwattana dkk<sup>17</sup> melaporkan terdapat gangguan pertumbuhan dan usia tulang pada pasien thalassemia. Gambaran histomorfometri tulang menunjukkan bahwa penebalan osteoid terjadi bersamaan dengan penumpukan besi. Hal tersebut dapat menyebabkan keterlambatan maturasi tulang dan terjadinya osteomalasia fokal dan menyokong patogenesis kelainan tulang yang disebabkan oleh *iron overload* pada pasien thalassemia.<sup>18</sup>

Meskipun sebagian besar subyek penelitian kami mengalami pertumbuhan terlambat, hanya 18,2% subyek yang mengalami perawakan pendek pada akhir penelitian. Penelitian di India tahun 2011 melaporkan 33,11% kejadian perawakan pendek pada anak dengan thalassemia, sedangkan di Amerika utara dan Yunani melaporkan angka kejadian 12,2%.<sup>10</sup> Kami melakukan pengamatan selama enam bulan, tetapi pada sebagian besar subyek yang mengalami gangguan pertumbuhan belum jatuh ke kategori perawakan pendek. Apabila dilakukan observasi lebih panjang, kemungkinan proporsi perawakan pendek pada penelitian kami akan menjadi lebih besar. Pengaruh toksisitas besi terhadap laju pertumbuhan juga dipengaruhi lamanya pajanan terhadap *iron overload*. Oleh karena itu, pemilihan subyek penelitian dengan tahapan penyakit yang lebih seragam juga kemungkinan dapat memberikan parameter prediktif yang lebih baik.

## Kesimpulan

Kadar ferritin serum dan saturasi transferin tidak cukup akurat untuk menentukan laju pertumbuhan pada pasien thalassemia meski pada pemeriksaan usia tulang mendukung toksisitas besi pada sebagian besar subyek. Kemungkinan hasil demikian terjadi karena banyak faktor lain yang berpengaruh seperti anemia kronis, hipoksia, penyakit hati kronis, defisiensi nutrisi, usia, dan lama penyakit. Penelitian lebih lanjut hendaknya juga mempertimbangkan adanya faktor tersebut untuk memprediksi gangguan pertumbuhan pada anak dengan thalassemia.

## Daftar pustaka

1. Hashemi A, Goledastan G, Akhavan, Z. Zare. The study of growth in thalassemic patients and its correlation with serum ferritin level. *Iran J Ped Hematol* 2011;1:147-51.
2. Run D, Rachmilewitz E.  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353:1135-46.
3. Wahidiyat PA. Komplikasi pada talasemia mayor. Dalam: Subanada IB, Kumara Wati KD, Sidiartha IGL, Lingga Utama IMGD, Supartha M, Setyorini A dkk, penyunting. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak X FK UNUD/RSUP Sanglah. Denpasar: Bagian IKA FK UNUD;2010.h.119-32.
4. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenco D, Giro R, Bachir D, dkk. Complications and treatment of patients with beta-thalassemia in France: results of the national registry. *Haematologica* 2009;95:724-9.
5. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. Dalam: Nathan Dg, Orkin Sh, Ginburg D, Look At, penyunting. Hematology of infancy and childhood. Edisi ke-6. Philadelphia:WB Saunders; 2003.h.842-91.
6. Kwan EYW, Lee ACW, Li AMC, Tam SCF, Chan CF, Lau YL, Low LCK. A Cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hongkong. *J Paediatr Child Health* 1998;34:47-52.
7. Pemde KH, Chandra J, Gupta D, Singh V, Sharma R, Dutta AK. Physical growth in children with transfusion-dependent thalassemia. *Pediatr Health Med Ther*. 2011;2:13-9.
8. Made A, Ketut A. Profil pertumbuhan, hemoglobin pre-transfusi, kadar feritin, dan usia tulang anak pada thalassemia mayor. *Sari Pediatri* 2011;13:299-304.
9. Lanzkwosky P. Thalassemia. Dalam: Kwiatkowski J, penyunting. Manual of pediatric hematology and oncology, Edisi kelima. Burlington:Elsevier;2011.h. 231-46.
10. Sanctis VD, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, dkk. Growth and endocrine disorders in thalassemia: international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:8-18.
11. Alatzoglou KS, Dattani MT. Acquired disorders of the hypothalamo-pituitary axis. Dalam: Brook C, Clayton P, Brown R, penyunting. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Edisi keenam. West Sussex UK: Wiley-Blackwell Publishing; 2009.h.106-23.
12. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Philip M, Miskin H, Kornreich L, dkk. Serum ferritin level as predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2005;74:93-100.
13. Gomber S, Dewan P. Physical growth patterns and dental caries in thalassemia. *Indian Pediatr* 2006;43:1064-9.
14. Spiliotis BE.  $\beta$ -Thalassemia and normal growth: are they compatible?. *Eur J Endocrinol* 1998;139:143-4.
15. Saxena A. Growth Retardation in thalassemia major patients. *Int J Hum Genet* 2003;3:237-46.
16. Andayani HS, Sekarwana N, Fadil R. Association between age and serum ferritin level with bone age deficit in children with thalassemia major. *Paediatr Indones* 2008;48:33-6.
17. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V, Chuansumrit A, Karnsombat P, Choubtum L, Sriphrapadang A, dkk. Bone histomorphometry in children and adolescents with beta-thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3966-72.
18. Perisano C, Marzetti E, Spinelli M, Calla C, Graci C, Maccauro G. Physiopathology of bone modifications in  $\beta$  thalassemia. *Anemia* 2012;2012:doi.org/10.1155/2012/320737.