

## **Hubungan kadar feritin dengan kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan *Free Thyroxin* (FT4) pada pasien thalassemia $\beta$ mayor**

*Aries Krisbiyantoro, Annang Giri Moelyo*

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

**Latar belakang.** Pasien thalassemia yang mendapat transfusi rutin tanpa kelasi besi yang optimal dapat menyebabkan kelebihan besi yang tertimbun dalam jaringan. Pengendapan besi terjadi terutama di jantung, hati dan kelenjar endokrin. Organ tiroid merupakan kelenjar endokrin yang memiliki peran yang sangat penting bagi anak. Pengendapan besi terjadi di kelenjar tiroid dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi tiroid.

**Tujuan.** Menganalisis hubungan kadar feritin dengan kadar TSH dan FT4 pada pasien thalassemia  $\beta$  mayor

**Metode.** Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang terhadap 43 pasien *thalassemia* anak berusia 9-18 tahun pada bulan April sampai juni 2017. Pemilihan subjek dilakukan secara *consecutive sampling*. Hubungan kadar feritin serum dengan kadar TSH dianalisis menggunakan korelasi *pearson* dan hubungan kadar feritin serum dengan kadar FT4 dianalisis menggunakan uji *Spearman*.

**Hasil.** Subjek penelitian terdiri dari 43 anak. Rerata kadar feritin serum  $4520.12 \pm 2702.77$   $\mu\text{g/L}$ . Tidak Terdapat hubungan antara feritin serum dengan TSH ( $p=0,085$ ;  $p>0,05$ ) dan juga tidak terdapat hubungan antara feritin dengan FT4 ( $p=0,147$ ;  $p>0,05$ ).

**Kesimpulan.** Tidak ada hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar T4 dan TSH pada pasien thalassemia mayor.

**Kata kunci:** TSH, FT4, Feritin, Thalassemia  $\beta$  Mayor

## **The correlation between *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan *Free Thyroxin* (FT4) with the ferritin level in major $\beta$ thalassemia**

*Aries Krisbiyantoro, Annang Giri Moelyo*

**Introduction** Major  $\beta$  Thalassemia represents a group of recessively inherited hemoglobin disorder, which is characterized by reduced synthesis of globins chains. Frequent blood transfusions can lead to iron overload. Its can induced cardiomyopathy, liver disease, and endocrine complications. Thyroid is the most important glands in children. Iron deposition in thyroid is responsible for hormonal disarrangemens.

**Objective** to analyze the correlation between ferritin serum with TSH and FT4 level.

**Methods** This study was a cross-sectional study. It was performed in March to Juni 2017. Fourty three patients, ages between 9 years to 18 years old as subject to this study (63 female and 37% male). The correlation between ferritin with FT4 was analized with Spearman test and corelation between ferritin with TSH was analized with pearson correlation. All data were analized with SPSS 20.0.

**Results** The mean age of the subject was  $12,5 \pm 3.12$  years old. The mean of ferritin serum was  $4520.12 \pm 2702.77$   $\mu\text{g/L}$ . There was no correlation between serum ferritin and TSH level. ( $p=0,805$ ;  $p>0,05$ ) and there was no correlation between serum ferritin and FT4 level ( $p=0,147$ ;  $p>0,05$ ).

**Conclusion** There was no correlation between TSH and FT4 level with serum ferritin level.

Keywords TSH, FT4, Ferritin, Major  $\beta$  Thalassemia

---

**Alamat korespondensi:** Aries Krisbiyantoro, dr. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD dr. Moewardi, Surakarta Telp/Fax. 0271633348 Email:dr.krisby.aries@gmail.com

## Latar Belakang

Thalassemia adalah suatu penyakit keturunan yang diakibatkan oleh kegagalan pembentukan salah satu dari empat rantai asam amino yang membentuk hemoglobin, sehingga hemoglobin tidak terbentuk sempurna. Berdasarkan data terakhir dari badan organisasi kesehatan dunia (WHO) menyebutkan 250 juta penduduk dunia (4,5%) membawa genetik thalassemia. Dari 250 juta diantaranya hampir 80-90 juta membawa genetik thalassemia Beta. Di pusat thalassemia, departemen ilmu kesehatan anak, RS Dr Cipto Mangunkusumo (RSCM), jumlah pasien baru mencapai 80-100 pasien per tahun. Jumlah pasien terdaftar di pusat thalassaemia sampai dengan bulan Juli 2010, 1.544 pasien terdiri atas thalassemia- $\beta$  50,4%, thalassemia- $\alpha$  2%, dan sisanya lain-lain.<sup>1</sup> Penderita thalasemia di Solo sampai dengan bulan Agustus 2016 di bagian hemato-onkologi tercatat ada sekitar 149 penderita thalassemia dan sebagian besar mendapatkan terapi kelasi besi.

Thalassemia mayor membutuhkan transfusi darah secara rutin disertai pemberian kelator besi yang optimal untuk mempertahankan kualitas hidupnya. Penderita harus mendapatkan transfusi darah seumur hidup untuk mengatasi anemia dan mempertahankan kadar Hb 9-10 gr/dl.<sup>2</sup>

Penderita thalassemia yang mengalami transfusi berulang akan terjadi penimbunan zat besi dua kali lipatnya.<sup>3,4</sup> Adanya penimbunan zat besi yang tinggi dalam tubuh mengakibatkan terjadinya peningkatan zat besi yang bebas yang akan memacu timbulnya *reactive oxygen spesies* (ROS) bebas. Radikal-radikal superoksida ini mengoksidasi lipid membran sel dan protein begitu juga membran organel yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel dan kematian.<sup>5,6</sup>

Proses pengendapan besi dalam tubuh terjadi di organ-organ penting (terutama jantung, hati dan kelenjar endokrin), yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan dan disfungsi serta kegagalan organ. Kelenjar endokrin yang sering menjadi tempat terjadinya

pengendapan besi adalah kelenjar tiroid. Toksisitas besi yang terjadi pada kelenjar tiroid akan mengakibatkan gangguan pada proses pertumbuhan dan perkembangan anak.<sup>7</sup>

Penyebab terjadinya disfungsi tiroid pada pasien thalassemia adalah penimbunan besi pada kelenjar tiroid. Timbunan besi dari hasil transfusi pada jaringan dapat diturunkan secara efektif dengan kelasi besi. Pemberian kelasi besi bertujuan untuk mengurangi toksisitas besi dalam jaringan, mencegah kelebihan besi pada organ, serta memindahkan besi dari membran sel darah merah.<sup>8,9</sup> Tes yang paling sering digunakan untuk mengetahui kelebihan besi darah adalah konsentrasi feritin serum atau plasma. Kadar feritin serum pada penderita thalassemia yang meningkat mencerminkan jumlah cadangan besi pada penderita tersebut. Kadar feritin meningkat atau menurun sesuai dengan peningkatan atau penurunan cadangan besi. Kadar feritin yang tinggi dan menetap menunjukkan timbunan besi yang tinggi (kadar ferritin serum  $>1000 \mu\text{g/L}$ ). Kadar feritin serum penderita thalassemia dapat mencerminkan jumlah kadar cadangan besi penderita jika tidak disertai dengan infeksi akut atau hepatitis.<sup>10</sup>

Berdasarkan hal tersebut penulis melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara kadar feritin serum terhadap fungsi tiroid pada penderita  $\beta$ -thalassemia mayor.

## **Metode**

Penelitian dilakukan di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Maret–Juni 2017. Persetujuan tertulis (*informed consent*) diberikan orangtua atau wali setelah mendapat informasi secara lengkap dan mengerti untuk mengikut sertakan anaknya dalam penelitian. Kriteria inklusi meliputi pasien thalassemia  $\beta$  mayor usia 9 - <18 tahun, mendapat transfusi sel darah merah sebanyak  $\geq 10$  kali, atau nilai feritin  $\geq 1000 \text{ ng/dl}$  (3 bulan terakhir), menggunakan kelasi besi Deferasirox atau Deferiprone lebih dari 1 tahun. Kriteria eksklusi Penderita meliputi sedang mengkonsumsi obat-obatan yang

mempengaruhi tiroid (levotiroxin, PTU, tyrozol), pasien sakit kritis, penderita gizi buruk, pemakaian kelasi besi kombinasi dengan deferoksamin dan deferiprone.

Penelitian ini menggunakan penelitian analitik dengan rancangan potong lintang. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* pada pasien thalassemia  $\beta$  mayor nak yang memenuhi kriteria inklusi yang kontrol rutin di RSUD dr. Moewardi, Surakarta. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dicatat data dasar dari rekam medis, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pengukuran status antropometri. Kadar Ferritin, TSH dan FT4 rata-rata bulan terakhir dicatat berdasarkan data rekam medik atau data Laboratorium Patologi Klinik RSUD dr Moewardi. Karakteristik subjek penelitian disajikan secara deskriptif. Hubungan kadar feritin serum dengan kadar TSH dan FT4 dianalisis menggunakan menggunakan uji *Spearman*. Secara *statistic* signifikan bila nilai  $p < 0,05$ . Digunakan SPSS versi 20.0 untuk analisis data.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret /RS Dr.Moewardi, Surakarta dengan nomor: 258/UN6.C1.3.2/ KEPK/PN/2017.

## Hasil

Penelitian melibatkan 43 subjek pasien thalassemia  $\beta$  mayor yang mendapat transfusi darah secara teratur di RSUD dr. Moewardi. Karakteristik subyek penelitian tertera pada Tabel 1.

Variabel	Frekusensi	Prosentase	Rerata	SD
Jenis kelamin				
Perempuan	26	(61%)		
Laki-laki	17	(39%)		
Usia*			12.75	$\pm 3.12$
Tinggi Badan**			138.65	$\pm 19.64$
Status Gizi***				

Variabel	Frekusensi	Prosentase	Rerata	SD
Kurang	20	(47%)		
Baik	23	(53%)		
Transfusi**			2.23	$\pm 0.57$
Lama Transfusi**			7.69	$\pm 2.74$
Lama_Kelasi**			3.79	$\pm 1.36$

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar feritin, TSH, dan FT4

Varibel	Rerata	SD
Feritin*	4520.12	$\pm 2702.77$
TSH	2,71	$\pm 1,9$
FT4	15,61	$\pm 3,48$

Tabel 3 menunjukan hubungan antara kadar feritin dan kadar TSH dan FT4

		<b>TSH</b>	<b>FT4</b>
Kadar feritin	R	0,039	0,147
	P	0,805	0,340
	N	43	43

## Pembahasan

Penelitian ini menganalisis hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar TSH dan FT4. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar TSH dan FT4. Kadar feritin rerata pada penelitian ini adalah  $4520,12 \pm 2702,77$  ng/dl sedangkan kadar TSH rerata adalah  $2,71 \pm 1,59$  dan kadar Ft 4 rerata adalah  $15,61 \pm 3,48$ . Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hasehemi (2012) terhadap 34 pasien anak yang menderita thalassemia yang berusia diatas 10 tahun dan 31 pasien yang menderita thalassemia dengan usia dibawah 10 tahun. Hasil penelitian didapatkan pada usia diatas 10 tahun menunjukkan 74 % mengalami *eutiroid sick*, 2,9 % hipotiroid primer, 11,7 % hipotiroid subklinis dan 8,8 % mengalami

hipotiroid sekunder. Sedangkan untuk usia diatas 10 tahun menunjukkan 80 % mengalami *eutiroid sick*, 2 % mengalami hipotiroid primer, 3,2 % hipotiroid subklinis dan 16,1 % mengalami hipotiroid sekunder. Hasil penelitian juga menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar feritin serum terhadap kejadian hipotiroid baik pada usia dibawah 10 tahun ( $p = 0,38$ ;  $p > 0,05$ ) maupun usia yang diatas 10 tahun ( $p = 0,99$ ,  $p > 0,05$ ). Terjadinya hipotiroidisme primer pada penderita thalassemia dilaporkan cukup tinggi terutama pada penderita thalassemia mayor. Beberapa penelitian sebelumnya telah menjelaskan kemungkinan penyebab yang mendasari terjadinya kelainan tiroid pada thalassemia, walaupun secara klinis penderita tersebut tidak menunjukkan kelainan tiroid yang nyata. Penyebab terjadinya hipotiroidisme pada pasien thalassemia adalah *iron overload*, anemia kronis dan kerusakan pada jaringan akibat hipoksia dapat menyebabkan kerusakan pada organ tiroid.<sup>11</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Unmed singh (2014) terhadap 50 anak yang menderita thalassemia  $\beta$  dengan usia 3- 14 tahun. Hasil penelitian didapatkan 32 anak (64%) mengalami *eutiroid*, 17 anak (34%) hipotiroid subklinis, dan 1 anak (2%) yang mengalami hipotiroid, dan tidak didapatkan hipotiroid sekunder. Penelitian ini juga menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar feritin terhadap kadar TSH ( $p = 0,3$ ;  $p > 0,05$ ) dan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar feritin terhadap kadar FT4 ( $p = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ).<sup>12</sup> Tidak banyak penelitian yang menilai kejadian hipotiroid pada pasien dengan thalassemia yang mendapatkan tranfusi berulang. Kelainan tiroid pada penderita beta thalassemia dilaporkan dalam prevalensi yang bervariasi, mulai dari prevalensi yang rendah 0-12% hingga prevalensi yang tinggi yaitu 16-35%.<sup>13</sup>

Menurut Cyntia (2011), tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin, lamanya terapi kelasi besi, lamanya tranfusi, usia, jumlah tranfusi darah,

penggunaan kelasi besi dan kadar feritin terhadap terjadinya hipotiroid pada pasien thalassemia. Pasien thalassemia yang mengalami hipotiroid dan mendapatkan kelasi besi juga tidak memiliki perbedaan yang nyata untuk terjadinya hipotiroid terkomposisi dan tidak terkomposisi ( $p= 1,00$ ,  $OR = 1,75$ ;  $95\% \text{ CI } 0,13 - 23,70$ ). Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna pada kadar feritin dengan kadar TSH dan FT4. Tidak adanya kepustakaan yang menyebutkan berapa kadar feritin serta lama waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya disfungsi tiroid merupakan keterbatasan pada penelitian ini. Pada penelitian ini juga sama dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang mana tidak ada hubungan antara kadar feritin dengan terjadinya hipotiroid. Penelitian ini menggunakan feritin sebagai indikator akumulasi besi di dalam tubuh. Meskipun sebenarnya feritin tidak bisa menggambarkan kondisi timbunan besi sebenarnya pada tubuh. Karena kadar feritin bisa meningkat dipengaruhi oleh faktor yang lain diantaranya proses inflamasi, abnormalitas liver dan keganasan, selain itu banyak faktor yang berperan pada terjadinya kelainan endokrin pada pasien beta thalassemia, perbedaan distribusi timbunan besi pada organ, dan sensitifitas berbagai organ yang bervariasi terhadap adanya timbunan zat besi yang menjadi alasan tidak adanya hubungan antara kadar tiroid dengan over load besi.<sup>14</sup>

Kelebihan timbunan besi di jaringan sangat penting untuk terjadinya komplikasi pada pasien thalassemia dan merupakan sesuatu yang membutuhkan penatalaksanaan yang menyeluruh. Meskipun sebagian besar klinis muncul akibat timbunan besi di jaringan terjadi sebagian besar pada dekase kedua pada pasien yang tidak mendapatkan kelasi besi yang tidak adekuat, data pemeriksaan serial dari biopsi liver untuk menunjukkan efek toxic dari besi sebaiknya dikerjakan lebih awal. Setelah kurang lebih 1 tahun tranfusi, timbunan besi mulai terakumulasi di jaringan parenkim, yang nantinya akan membawa substansi yang akan merusak retikulo endotelial sel. Meskipun menurut

literatur dikatakan bahwa gangguan fungsi endokrin berhubungan dengan kadar besi dalam tubuh yang setidaknya ditunjukkan dengan kadar feritin serum, tetapi tidak berhubungan dengan perkembangan komplikasi sistem endokrin kedepannya. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan antara kadar feritin dengan kadar TSH dan FT4, menurut Gathwala et al (2009), hal ini diduga terjadi karena kerusakan pada kelenjar endokrin lebih dominan akibat proses hipoksia yang kronis dibandingkan dengan hemosiderosis yang terjadi.<sup>15</sup>

Dari penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar feritin serum dengan kadar TSH dan FT4.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Permono & Ugrasena,. 2010. *Talasemia* hlm 68-84. Dalam B. Permono, Sutaryo, I Ugrasena, E Windiastuti, M Abdulsalam. *Buku ajar hematologi anak*. Penerbit IDAI, Jakarta.
2. Ugrasena IDG, Sudarmanto B, Lubis B, Windiastuti E, Reniarti L, Chozie NA, et al. 2004. *Talasemia* hlm 83-84. Dalam Standar Pelayanan Medis Kesehatan Anak. Edisi Pertama. Penerbit IDAI, Jakarta.
3. Priantono, D, et al. 2014. *Thalassemia dalam Kapita Selekta Kedokteran edisi IV Jilid 1*. Media Aesculapius: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
4. Bejaoui, M, Guirat, N. 2013. Beta thalassemia major in a developing country: epidemiological, clinical and evolutionary aspects. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*;5:1-6.
5. Keikhaei, B. 2007. Sequential deferoxamine deferasirox in treatment of major thalassemia with iron overload. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*;11(1):14-18.
6. Kehrer, J. 2000. The haber-weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*.;149:43-50
7. Kremastinos, DT, Tsersos, GA, Tsiapras DP,, Karavolias, GK, Ladis, VA, Kattamis, CA. 2001. Heart failure in beta thalassemia: a 5 year follow up study. *Am J Med*;111:349-54.
8. Mashhadi, MA, Rezvani, AR, Naderi, M Moghaddam, EM. 2011. The best iron chelation therapy in major thalassemia patients is combination of desferioxamine and deferipron. *International journal of hematology oncology and stem cell research*.;5(2):19-22.
9. Khider NA, Hussein FM. Assessment of thyroid function among transfusion dependant thalasseemics in Erbil. *Middle East journal of family medicine* Jan 2014; 12(1):5-13.
10. Mashhadi, MA, Rezvani, AR, Naderi, M. Moghaddam, EM. 2011. The best iron chelation therapy in major thalassemia patients is combination of desferioxamine and deferipron. *International journal of hematology oncology and stem cell research*.;5(2):19-22.
11. Muzamil, Sabhana Ejaz, Shagufta Baloch, Fhimina arif. 2015. Efficacy and adverce effetc of oral chelating therapy deferasirox in multi tranfused pakistani children with  $\beta$  thalassemia major. *Pak J Med Sci*;31.(3):621-625.
12. Ummed Sigh Solanky, Anjay Kumar Bhargava, Prasan Adole. 2014. Assesment of thyroid function in multy tranfused children of  $\beta$  thalassemia major with iron overload. *World journal of pharmacy and pharmaceutical scinces*; 3(8):2178-83
13. Jaruratanasirikul S, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Thyroid Function in -Thalassemic Children Receiving Hypertransfusions with Suboptimal Iron-Chelating Therapy. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (9): 1798-802.
14. Cyntia Rindang K, jose R L batubara, pustika amalia, hindra sari. 2011. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassemia major patiet with severe irone overload. *Pediatrica Indonesiana*. 51;66-72
15. Gatwala, geeta, kunal das, nikita agrawal. 2009. Thyroid hormone profile in beta thalassemia major children. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*; 35(2): 71-73.

