
Hubungan Antara Kadar Feritin dan Kadar 25-Hidroksikolekalsiferol {25(OH)D} Serum Pasien Thalassemia Mayor Anak

Tubagus Ferdi Fadilah, Sri Endah Rahayuningsih, Djatnika Setiabudi

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Pasien *thalassemia mayor* secara progresif akan mengalami keadaan kelebihan besi akibat transfusi darah berulang dan menyebabkan hidroksilasi vitamin D 25-hidroksikolekalsiferol {25(OH)D} terganggu akibat deposisi besi di parenkim hati.

Tujuan. Mengetahui korelasi antara kadar feritin dan kadar 25(OH)D pada pasien *thalassemia mayor* anak.

Metode. Desain penelitian rancangan potong lintang dilakukan pada bulan Desember 2010–Januari 2011 di poli *Thalassemia* anak RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung. Sejumlah 64 subjek diambil secara *consecutive sampling*. Data diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang, dan catatan medis. Pemeriksaan kadar feritin serum menggunakan metode *enhanced chemiluminescence immunoassay* (ECLIA). Pemeriksaan kadar 25(OH)D serum menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dan dilakukan di *Laboratory Research and Esoteric Testing* Laboratorium Klinik Prodia Jakarta. Analisis statistik digunakan uji Kolmogorov-Smirnov untuk distribusi data dan transformasi log terhadap distribusi data tidak normal. Untuk mengetahui hubungan antara kadar feritin dan kadar 25(OH)D serum digunakan uji korelasi Spearman. Hubungan dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil. Dari 64 subjek berusia 2–14 tahun, didapatkan kadar feritin serum rerata (SB) 3.525 (2.356,784) ng/mL, serta kadar vitamin D 25(OH)D serum rerata (SB) 37 (10,067) nmol/L Enam puluh/enam puluh empat (94%) subjek memiliki kadar feritin serum > 1.000 ng/dL, 55/64 (86%) subjek memiliki kadar 25(OH)D serum < 50 nmol/L dan dianggap defisiensi vitamin D. Kadar feritin berkorelasi negatif dengan kadar 25(OH)D serum ($\rho = -0,368$; $p < 0,01$).

Kesimpulan. Peningkatan kadar feritin serum diikuti penurunan kadar 25(OH)D serum pada pasien *thalassemia mayor* anak yang berusia 2–14 tahun. **Sari Pediatri** 2012;14(4):246-50.

Kata kunci: feritin, *thalassemia mayor*, 25-hidroksikolekalsiferol, vitamin D

Alamat korespondensi:

Dr. Tubagus Ferdi Fadilah, Dr. Sri Endah R, dr, Sp.A(K). Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unpad/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40163, Indonesia. Telp. (022) 2035957. E-mail: endah.perkani@gmail.co.id

Thalassemia mayor merupakan masalah kesehatan global dan tersebar di negara-negara mediterania (Italia, Yunani, Malta, Sardinia, dan Siprus) dengan angka kejadian pembawa sifat genetik *thalassemia* berkisar 2,5%–15%,^{1,2}

sedangkan di Indonesia insidensi pembawa sifat genetik thalassemia mayor diperkirakan sebesar 3%–8%.³ Hingga Agustus tahun 2010 tercatat 587 pasien thalassemia mayor di Poliklinik Thalassemia Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS. Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Transfusi darah berulang jangka panjang menyebabkan kelebihan besi di berbagai organ sehingga menyebabkan kerusakan organ tersebut bahkan menimbulkan kematian.⁴⁻⁷ Penentuan konsentrasi feritin serum atau plasma merupakan cara tersering digunakan untuk estimasi tidak langsung simpanan besi tubuh pada talaksana pasien thalassemia mayor yang mendapatkan transfusi sel darah merah rutin yang disertai dengan atau tanpa terapi pengikat besi.¹

Pasien thalassemia mayor secara progresif mengalami kelebihan muatan besi yang menimbun pada parenkim hati, jantung, dan organ endokrin.^{8,9} Penimbunan kelebihan muatan besi pada hati menyebabkan terganggunya hidroksilasi vitamin D.⁸⁻¹¹ Penelitian yang dilakukan oleh Napoli dkk⁹ di Italia pada pasien thalassemia mayor dewasa menunjukkan hubungan antara kadar feritin dan kadar 25-hidroksikolekalsiferol {25(OH)D} serum. Tujuan penelitian kami, untuk mengetahui adanya korelasi antara kadar feritin dan kadar 25(OH)D serum pada pasien thalassemia mayor anak.

Metode

Desain penelitian rancangan potong lintang, dilaksanakan pada bulan Desember 2010 sampai Januari 2011, dengan pengambilan subjek secara berurut (*consecutive sampling*) pada anak yang berobat ke Poliklinik Thalassemia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Subjek penelitian adalah pasien thalassemia mayor anak yang berobat jalan di Poliklinik *Thalassemia* Divisi Hematologi-Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung yang orangtuanya telah menyetujui keikutsertaan anaknya dalam penelitian setelah diberi penjelasan dan menandatangani persetujuan penelitian (*informed consent*). Perhitungan besar sampel ditentukan berdasarkan rumus besar sampel untuk mengetahui korelasi dan didapatkan besar sampel 64 subjek. Kriteria eksklusi adalah pasien thalassemia mayor yang

sedang mengalami demam. Data diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang, dan catatan medis.

Pemeriksaan kadar feritin serum menggunakan metode *enhanced chemiluminescence immunoassay* (ECLIA). Hasil pemeriksaan dalam satuan ng/mL. Kadar feritin serum >1.000 ng/mL merupakan indikasi pemberian pengikat besi.¹² Pemeriksaan kadar 25(OH)D serum mempergunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dilakukan di *Laboratory Research and Esoteric Testing* Laboratorium Klinik Prodia Jakarta. Hasil pemeriksaan dalam satuan nmol/L. Defisiensi vitamin D dinyatakan bila kadar 25(OH)D serum <50 nmol/L.¹³ Subjek dipuasakan semalam selama 8 jam hingga pengambilan sampel darah pagi hari. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FK Universitas Padjadjaran–RS dr. Hasan Sadikin Bandung.

Analisis statistik dilakukan dengan uji Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui distribusi data dan dilakukan transformasi log terhadap distribusi data yang tidak normal. Untuk mengetahui hubungan antara kadar feritin dan kadar 25(OH)D serum dilakukan uji korelasi Spearman. Hubungan dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$. Piranti lunak *SPSS Statistic ver. 17.0 (Windows)* digunakan dalam analisis data.

Hasil

Penelitian melibatkan 64 subjek berusia 2–14 tahun yang terdiri dari 38 lelaki dan 26 perempuan. Didapatkan kadar feritin serum rerata (SB) 3.525 (2.356,784) ng/mL, serta kadar 25(OH)D serum rerata (SB) 37 (10,067) nmol/L.

Enam puluh dari 64 (94%) subjek memiliki kadar feritin serum >1.000 ng/dL, karakteristik subjek tertera pada Tabel 1. Lima puluh lima dari 64 (86%) subjek memiliki kadar 25(OH)D serum <50 nmol/L karakteristik subjek juga tertera pada Tabel 1.

Kelompok subjek dengan kadar feritin serum >1.000 ng/mL sebagian besar memiliki status gizi baik, frekuensi transfusi setiap <4 minggu, konsumsi susu formula <1x per minggu, dan lama pajanan sinar matahari <1 jam. Kelompok subjek dengan kadar 25(OH)D serum <50 nmol/L sebagian besar memiliki status gizi baik, frekuensi transfusi setiap <4 minggu, dan konsumsi susu formula <1x per minggu.

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan kadar feritin dan kadar 25(OH)D serum

Karakteristik	Feritin serum >1.000 ng/dL (n=60)	25(OH)D serum <50 nmol/L (n= 55)
Jenis kelamin (%)		
Lelaki	35 (58)	32 (58)
Perempuan	25 (42)	23 (42)
Status gizi (%)		
Baik	55 (92)	49 (89)
Buruk	5 (8)	6 (11)
Usia (tahun)		
Rerata (SB)	7,85 (3,220)	8,20 (3,06)
Volume darah transfusi (mL)		
Rerata (SB)	203 (55,926)	208 (55,746)
Frekuensi transfusi (minggu, %)		
<4	39 (65)	34 (62)
≥4	21 (35)	21 (38)
Konsumsi susu formula (%)		
≤1x/minggu	27 (45)	28 (51)
>1x/minggu	12 (20)	8 (15)
Setiap hari	21 (35)	19 (34)
Lama pajanan matahari (jam, %)		
<1	23 (38)	18 (33)
1-2	18 (30)	19 (34)
>2	19 (32)	18 (33)

Keterangan: SB= Simpang Baku

Tabel 2 Korelasi antara kadar feritin dan kadar 25(OH)D serum

Kadar dalam serum	n	Rerata	Simpang baku	Minimum	Maksimum
Feritin (ng/mL)	64	3.525	2.356,784	541	10.386
25(OH)D (nmol/L)	64	37	10,067	10	65

Uji korelasi Spearman ($\rho=-0,368$; $p<0,01$)

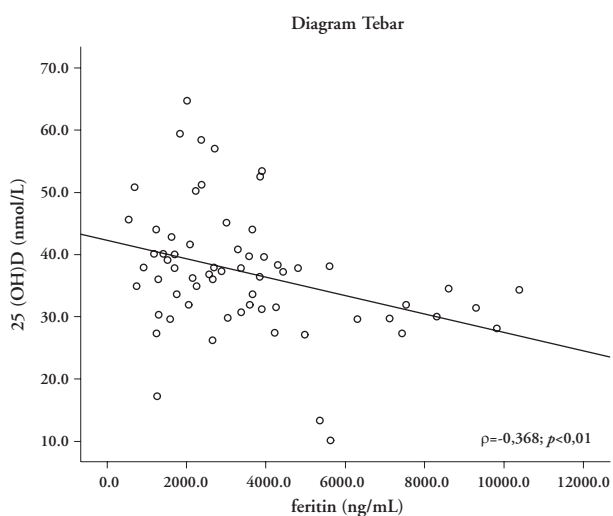
Analisis statistik dengan uji korelasi Spearman didapatkan korelasi negatif dan hubungan bermakna ($\rho=-0,368$; $p<0,01$) antara kadar feritin dan kadar 25(OH)D serum tertera pada Tabel 2.

Pembahasan

Pada penelitian kami, setelah dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan distribusi data kadar feritin serum tidak normal, sehingga dilakukan transformasi log. Hubungan antara kadar feritin dan kadar 25(OH)D serum diuji menggunakan uji korelasi Spearman dengan didapatkan hasil korelasi negatif ($\rho=-0,368$) yang secara statistik bermakna ($p<0,01$).

Pada karakteristik umum subjek kelompok dengan kadar feritin >1.000 ng/mL dan kadar 25(OH)D serum <50 nmol/L (Tabel 1) sebagian besar dalam status gizi baik, frekuensi transfusi setiap <4 minggu, dan konsumsi formula <1x per minggu. Lama pajanan matahari pada subjek dengan kadar feritin serum >1.000 ng/mL lebih banyak 8% dibandingkan dengan kelompok kadar 25(OH)D serum <50 nmol/L.

Pada pasien thalassemia mayor, transfusi regular jangka panjang mengakibatkan kapasitas transferin untuk mengikat dan menetralkan besi menjadi sangat berkurang sehingga terbentuk *non-transferrin bound iron* (NTBI) dalam plasma maupun di intraselular dalam bentuk *labile iron pool* (LIP). Fraksi protein tersebut menyebabkan kerusakan sel dan jaringan melalui



Gambar 1. Grafik Korelasi kadar feritin dan kadar 25(OH)D pada pasien thalassemia mayor anak

mekanisme pelepasan hidroksi radikal bebas. Radikal bebas yang terbentuk melalui reaksi Fenton menyebabkan oksidasi DNA, kerusakan mitokondria, peroksidasi lipid membran, sehingga dapat merusak organ dan akhirnya kematian sel. Efek lain meningkatkan produksi *growth factor* $\beta 1$ yang akan meningkatkan sintesis kolagen dan fibrosis berbagai organ seperti jantung, hepar, dan kelenjar endokrin.^{2,11,14,15}

Peningkatan kadar feritin serum menunjukkan peningkatan cadangan besi tubuh. Cadangan besi dalam tubuh berkorelasi dengan kadar feritin serum. Feritin intraseluler diproduksi oleh *smooth endoplasmic reticulum* (SER) dan feritin plasma disintesis oleh *rough endoplasmic reticulum* (RER) serta diglikolisasi oleh aparatus golgi. Pada keadaan normal, jumlah feritin plasma yang disintesis dan disekresi proporsional dengan jumlah feritin selular yang diproduksi dalam *the internal iron storage pathway*, sehingga konsentrasi feritin plasma berhubungan dengan penimbunan besi dalam tubuh.^{12,16-19} Kami mendapatkan kadar feritin serum rerata (SB) 3.525 (2.356,784) ng/mL, dengan peningkatan kadar feritin serum >1.000 ng/mL pada 60 dari 64 subjek. Kadar feritin serum yang tinggi dapat disebabkan karena peningkatan absorpsi besi di saluran cerna dan jumlah besi yang berlebihan akibat transfusi sel darah merah berulang.

Penimbunan kelebihan muatan besi pada hati menyebabkan terganggunya hidroksilasi vitamin D.^{9,11} Terganggunya proses hidroksilasi kolekalsiferol (D₃)

pada posisi 25 (kanan atas molekul) untuk membentuk 25-hidroksikolekalsiferol {25(OH)D} yang dilepas ke dalam plasma untuk kemudian dihidroksilasi di ginjal, menjadi bentuk aktif berupa kalsitriol ini diakibatkan oleh proses katalisis terganggu oleh enzim mikrosomal vitamin D 25-hidroksilase yang diproduksi oleh hepatosit.^{10,20} Kami mendapatkan kadar 25(OH)D serum rerata (SB) 37 (10,067) nmol/L lebih rendah dibandingkan dengan nilai *cut-off* sebesar 50 nmol/L, pada 55 dari 64 subjek memiliki kadar 25(OH)D serum <50 nmol/L. Wood dkk²¹ juga menemukan penurunan kadar 25(OH)D serum <50 nmol/L pada 13 dari 24 pasien thalassemia mayor usia 1,4–25,8 tahun.

Hubungan antara meningkatnya kadar feritin dan penurunan kadar 25(OH)D serum tersebut sesuai dengan penelitian Napoli dkk⁹ pada pasien thalassemia mayor dewasa usia 21–48 tahun yang menunjukkan hubungan bermakna antara peningkatan kadar feritin serum dan menurunnya kadar 25(OH)D serum.

Kesimpulan

Pada penelitian kami peningkatan kadar feritin serum diikuti penurunan kadar 25(OH)D serum pada pasien thalassemia mayor anak yang berusia 2–14 tahun. Skrining defisiensi vitamin D pada pasien thalassemia mayor anak dapat dijadikan sebagai salah satu pedoman umum dalam kebijakan tata laksana, sehingga perawatan medis dini dan efektif dapat diambil secara klinis untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Pada usia berapa sebaiknya dilakukan skrining, karena apabila antara usia 2-14 tahun jaraknya terlalu besar. Mungkin sebaiknya data usia dan feritin serum ditinjau kembali, kiranya pada usia berapakah (terbanyak, jika data usia terlalu jauh, sebaiknya diambil data median usia saja yang umum kadar feritin serumnya tinggi) → mungkin sebaiknya diambil juga berapa banyak subjek yang mempunyai kadar feritin serum ≥ 2500 ng/mL (keadaan *severe iron overload*)

Daftar pustaka

1. Weathrell DJ. The thalassemias. Dalam: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, penyunting. Williams hematology. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill; 2007.h.547-80.

2. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham NJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology* 2004;121:14-34.
3. Wahidayat I. Thalassemia dan permasalahannya di Indonesia. Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak XI, Jakarta: 1999.
4. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;112:2973-8.
5. Peng LH. Safety monitoring of cardiac and hepatic system in beta thalassemia patients with chelating treatment in Taiwan. *Eur J Haematol* 2003;70:392-7.
6. Pignatti CB, Cappellini MD, Stefano PD, Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733-7.
7. Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Impact of long term chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:471-80.
8. Moulas A, Challa A, Chaliasos N, Lapatsanis PD. Vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D) and osteocalcin in beta-thalassaemia. *Acta Paediatr* 1997;86:594-9.
9. Napoli N, Carmina E, Bucchieri S, Sferrazza C, Rini GB, Di Fede G. Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. *Bone* 2006;38:888-92.
10. Chatterton BE, Thomas CM, Schultz CG. Liver density measured by DEXA correlates with serum ferritin in patients with beta-thalassemia major. *J Clin Densitom* 2003;6:283-8.
11. Chow LH, Frei JV, Hodsman AB, Valberg LS. Low serum 25-hydroxyvitamin D in hereditary hemochromatosis: relation to iron status. *Gastroenterology* 1985;88:865-9.
12. Herbert V, Jayatilleke E, Shaw S, Rosman AS, Giardina P, Grady RW, dkk. Serum ferritin ion, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. *Stem Cells* 1997;15:291-6.
13. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, dkk. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998 ;338:777-83.
14. Kushner JP, Porter P, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology* 2001;56:47-63.
15. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology* 2003;145:41-61.
16. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:54-8.
17. Theil EC. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *Am J Nutr* 2003;133:1549-53.
18. Mazza P, Giua R, Marco SD, Bonnetti BG, Amuri B, Masi C, dkk. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica* 1995;80:398-404.
19. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron. *Blood* 2003;101:15-9.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
21. Wood JC, Claster S, Carson S, Menteer JD, Hofstra T, Khanna R, dkk. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008;141:891-4.