

## Hubungan antara Kadar Feritin dengan Kadar BUN-Kreatinin pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSD dr. Soebandi Jember

### *(The Correlation between Ferritin Levels and BUN-Creatinine Levels of Major Beta Thalassemia Patients at dr. Soebandi Hospital Jember)*

Kurnia Elka Vidyarni, M. Ali Shodikin, Rini Riyanti  
Fakultas Kedokteran, Universitas Jember  
Jl. Kalimantan 37, Jember 68121  
Email: alipspd@yahoo.com

#### **Abstract**

*Major beta thalassemia patients with iron overload will have increase on ferritin levels. Free iron can cause damage in several organs including kidney. One of parameter used to investigate the function of kidney is BUN and creatinine. This study was aimed to determine the correlation between ferritin levels and BUN-creatinine levels of major beta thalassemia patients at dr. Soebandi Hospital Jember. This is an analytical observational study with cross sectional study design, using 15 patients of thalassemia at the Paediatrics Department of dr. Soebandi Hospital Jember who met inclusion criteria. The data was obtained from medical records or patients report book. Data was analyzed with Shapiro Wilk normality test and Spearman correlation test. The mean of ferritin levels was  $3.145 \pm 57,99$  ng/mL, BUN levels was  $8,87 \pm 1,18$  mg/dL, and creatinine levels was  $0,53 \pm 0,24$  mg/dL. The Spearman correlation test for the correlation between ferritin levels and BUN levels showed  $r=0,073$  and  $p=0,795$  and the correlation between ferritin levels and creatinine levels resulted  $r=0,173$  and  $p=0,537$ . In conclusion, there was no correlation between ferritin levels and BUN-creatinine levels of major beta thalassemia patients at the dr. Soebandi hospital Jember.*

**Keywords:** *thalassemia, ferritin, BUN, creatinine*

#### **Abstrak**

Pasien talasemia beta mayor dapat mengalami kelebihan zat besi berupa peningkatan kadar feritin. Zat besi bebas akan mengakibatkan kerusakan organ salah satunya ginjal. Pemeriksaan untuk mengetahui fungsi ginjal adalah kadar BUN dan kreatinin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar feritin dengan kadar BUN dan kreatinin pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember. Jenis penelitian adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional* pada subjek 15 pasien talasemia di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA) RSD dr. Soebandi Jember yang memenuhi kriteri inklusi. Data diperoleh dari rekam medis atau buku rapor pasien. Data diuji dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji korelasi *Spearman*. Rata-rata kadar feritin  $3.145 \pm 57,99$  ng/mL, rata-rata kadar BUN  $8,87 \pm 1,18$  mg/dL, dan rata-rata kadar kreatinin  $0,53 \pm 0,24$  mg/dL. Hasil analisis uji *Spearman* korelasi antara kadar feritin dengan kadar BUN didapatkan  $r=0,073$  dan  $p=0,795$ , sedangkan korelasi antara kadar feritin dengan kadar kreatinin  $r=0,173$  dan  $p=0,537$ . Dapat disimpulkan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara kadar feritin dengan kadar BUN dan kreatinin pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember.

**Kata kunci:** talasemia, feritin, BUN, kreatinin

## Pendahuluan

Talasemia adalah suatu kelainan darah hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif. Talasemia terjadi karena penurunan sintesis atau kemampuan produksi salah satu atau lebih rantai globin ( $\alpha$  dan  $\beta$ ) yang membentuk molekul hemoglobin (Hb) manusia [1]. Data WHO terakhir menyebutkan 80-90 juta dari 250 juta penduduk dunia diantaranya membawa gen talasemia [2]. Prevalensi karier talasemia di Indonesia mencapai 3-8% dan angka tersebut masih tinggi sehingga menjadi salah satu masalah kesehatan yang serius [3].

Talasemia beta mayor bergantung pada transfusi darah selama hidupnya. Transfusi darah merupakan pengobatan suportif pada talasemia beta mayor yang berguna untuk mempertahankan kadar Hb darah dan memperbaiki anemia [4][5]. Akan tetapi, transfusi darah berulang dapat mengakibatkan kelebihan zat besi (*iron overload*) dan penumpukan zat besi akan ditimbun pada organ visceral [6][7].

Feritin merupakan protein penyimpan zat besi yang utama. Pada keadaan kelebihan zat besi, feritin akan meningkat. Ketika kapasitas penyimpanan zat besi telah habis, zat besi bebas (*free iron*) pada pasien talasemia beta mayor akan mengkatalisasi komponen radikal hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) yang mana pada kadar tinggi akan menyebabkan suatu reaksi radikal bebas sehingga terjadi peroksidasi komponen lipid, denaturasi protein, dan kerusakan replikasi DNA [8]. Salah satu organ yang mengalami kerusakan adalah ginjal. Radikal bebas di ginjal menyebabkan kerusakan *brush border* dari tubulus ginjal dan mengakibatkan *cellular injury* sehingga fungsi ginjal terganggu [9].

Fungsi ginjal dapat dilihat dengan menilai fungsi ekskresi dengan mengukur banyak filtrat yang dihasilkan oleh glomerulus. *The National Kidney Disease Education Program* merekomendasikan penggunaan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin untuk mengetahui kemampuan filtrasi glomerulus [10].

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar feritin dengan kadar BUN dan kreatinin pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember.

## Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*.

Penelitian dilaksanakan di SMF Ilmu Kesehatan Anak (IKA) dan Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi Kabupaten Jember pada Oktober-November 2016. Penelitian ini sudah mendapatkan perijinan *ethical clearance* dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Sampel penelitian adalah 15 pasien talasemia beta mayor yang diambil dengan metode *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi yaitu pasien anak berusia 1-18 tahun yang telah memeriksakan diri dan terdiagnosis talasemia beta mayor, diperiksa kadar feritin, kadar BUN, kadar kreatinin dalam satu waktu, dan melakukan transfusi darah berulang di SMF IKA RSD dr. Soebandi serta orang tua memberikan persetujuan (*informed consent*), dan kriteria eksklusi yaitu pasien demam ditandai peningkatan suhu  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , infeksi akut, inflamasi kronis, keganasan, perdarahan saluran pencernaan, memiliki kelainan ginjal bawaan dan yang menggunakan terapi kortikosteroid berdasarkan catatan medis.

Data sekunder yang didapatkan dari rekam medis atau buku rapor pasien talasemia beta mayor. Dilakukan uji normalitas data untuk mengetahui distribusi data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Analisis data untuk mengetahui korelasi antara kedua variabel menggunakan uji korelasi *Spearman* karena data tidak terdistribusi normal. Nilai signifikansi  $p < 0,05$  dan data ditampilkan dalam bentuk grafik. *Software* yang digunakan adalah program komputer pengolah statistik *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 21.0

## Hasil Penelitian

Didapatkan 15 sampel pasien talasemia beta mayor yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Karakteristik umum pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember

Karakteristik Sampel	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	11	73,3%
Perempuan	4	26,7%
<b>Usia</b>		
>2-5 tahun	1	6,7 %
>5-12 tahun	8	53,3 %
> 12-18 tahun	6	40%

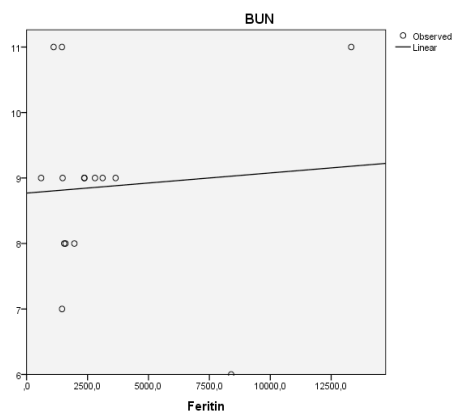
<b>Status Gizi</b>		
Gizi buruk	4	26,7%
Gizi kurang	6	40%
Gizi baik	5	33,3%
<b>Suku</b>		
Jawa	14	93,3%
Madura	1	6,7%
<b>Pemeriksaan abdomen</b>		
Splenomegali	9	60%
Keduanya	6	40%
<b>Hb saat masuk RS</b>		
4,0-5,9	4	26,7%
6,0-7,9	8	53,3%
8,0-9,9	3	20%
<b>Transfusi darah</b>		
< 20 kali	1	6,7%
≥ 20 kali	14	93,3%
<b>Terapi kelasi</b>		
Deferiprone (Feriprox)	7	46,7%
Deferosirox (Exjade)	7	46,7%
Belum diterapi	1	6,6%
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan nilai rata-rata, nilai maksimal, dan nilai minimal kadar feritin, kadar BUN, dan kreatinin seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Nilai kadar feritin, kadar BUN, dan kadar kreatinin

Sampel	Rata-rata±SD	Maks	Min
Kadar Feritin (ng/mL)	3145,50±57,99	13.32	592,6
Kadar BUN (mg/dL)	8,87±1,18	11	6
Kadar Kreatinin (mg/dL)	0,53±0,24	0,6	0,4

Hasil uji korelasi *Spearman* antara kadar feritin dengan kadar BUN seperti pada Tabel 3. kadar feritin dan kadar BUN memiliki *p-value* 0,795 >  $\alpha$  0,05 dan dapat disimpulkan kadar feritin dan kadar BUN tidak memiliki korelasi yang bermakna seperti pada Gambar 1.

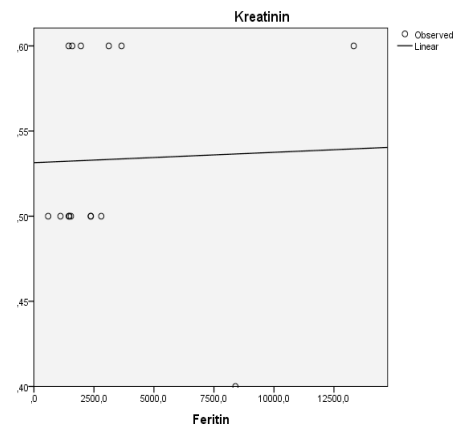


Gambar 1. Grafik korelasi kadar feritin dan kadar BUN

Tabel 3. Hasil uji korelasi *Spearman* kadar feritin dan kadar BUN

	Kadar BUN
Kadar Feritin	p 0,795
	r 0,073
	n 15

Hasil uji korelasi *Spearman* antara kadar feritin dengan kadar kreatinin seperti pada Tabel 4. Dalam penelitian ini variabel yang diuji yaitu kadar feritin dan kadar kreatinin memiliki *p-value* 0,537 >  $\alpha$  0,05 sehingga dapat disimpulkan kadar feritin dan kadar kreatinin tidak memiliki korelasi yang bermakna seperti pada Gambar 2.



Gambar 2. Grafik korelasi kadar feritin dan kadar kreatinin

Tabel 4. Hasil uji korelasi *Spearman* kadar feritin dan kadar kreatinin

	Kadar Kreatinin
Kadar Feritin	p 0,537
	r 0,173
	n 15

## Pembahasan

Karakteristik sampel berdasarkan data yang diperoleh didapatkan bahwa jumlah sampel laki-laki lebih banyak dari perempuan, yaitu 73,3 % laki-laki dan 26,7 % perempuan. Menurut hukum Mendel talasemia diturunkan dari orang tua kepada anak secara autosomal resesif. Pola pewarisan autosomal resesif merupakan garis horizontal, jadi dalam satu generasi ditemukan banyak penderita tetapi tidak untuk setiap generasi. Dimana penderita talasemia mendapat kemungkinan 25 % dari orang tua yang karier [1]. Karakteristik sampel berdasarkan usia didapatkan bahwa jumlah sampel tertinggi yaitu usia >5-12 tahun sebesar

53,3%. Penderita talasemia beta mayor biasanya tampak normal waktu lahir, dan gejala akan ditemukan pada anak-anak pada usia 2 tahun sampai dengan 6 tahun [7]. Pada penelitian ini pasien talasemia beta mayor datang ke rumah sakit untuk transfusi darah dalam keadaan gizi buruk yaitu sebesar 26,7 %, gizi kurang yaitu sebesar 40%, dan gizi baik yaitu sebesar 33,3 %. Gangguan gizi pada penderita talasemia disebabkan oleh banyak faktor, antara lain faktor hormonal akibat hemokromatosis pada kelenjar endokrin, hipoksia jaringan akibat anemia, serta adanya defisiensi mikronutrien terutama defisiensi seng (Zn). Beratnya anemia dan hepatosplenomegali menyebabkan nafsu makan menurun, sehingga asupan makanan berkurang, berakibat terjadinya gangguan gizi [18]. Dari 15 sampel yang telah diteliti terbanyak pasien talasemia berasal dari suku Jawa yaitu 93,3% dan dari suku Madura yaitu 6,7%. Karakteristik sampel menurut pemeriksaan abdomen ditemukan pasien talasemia beta mayor dengan splenomegali sebesar 60 % dan hepatosplenomegali sebesar 40 %. Hepatosplenomegali terjadi akibat eritropoiesis yang tidak efektif sehingga kerja hepar dan limpa yang terlalu berat dalam merombak sel darah merah [7]. Berdasarkan data hasil penelitian pasien talasemia beta mayor terbanyak datang ke RS dengan Hb 6,0-7,9 g/dL sebesar 53,3% dan 93,3% telah melakukan transfusi darah >20 kali. Program transfusi darah berulang untuk mempertahankan Hb 9,5-10,5 g/dL dengan tujuan memperbaiki pertumbuhan dan perkembangan anak sampai pada usia 10-12 tahun [19]. Selain itu dengan transfusi darah berulang dapat mengurangi hemopoiesis yang berlebih di dalam sumsum tulang dan juga mengurangi absorpsi zat besi dari saluran pencernaan [20]. Berdasarkan data yang diperoleh sebesar 46,7% telah mendapat terapi Deferiprone (Feriprox), dan sebesar 46,7% mendapat terapi Deferisirox (Exjade). Deferiprone efektif mengkelasi zat besi di jantung dan penggunaannya tidak membutuhkan injeksi parenteral [8]. Deferisirox efektif mengkelasi zat besi dan tidak ada efek samping besar sehingga dipakai secara luas [1]. Pada pasien talasemia beta mayor dengan transfusi darah berulang sangat diperlukan terapi kelasi zat besi [11]. Pemberian kelasi zat besi sebaiknya dimulai ketika kadar feritin meningkat di atas 1000 ng/mL atau pasien sudah mendapatkan 10-20 unit PRC [8].

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan

nilai kadar feritin sangat bervariasi dengan rata-rata  $3.145,50 \pm 57,99$  ng/mL. Kadar feritin terendah adalah 592,6 ng/mL dan kadar feritin tertinggi adalah 13.324 ng/mL. Kadar feritin subjek penelitian jauh di atas kisaran normal. Nilai normal feritin untuk laki-laki 12-300 ng/mL dan untuk perempuan 12-150 ng/mL [6]. Bila kadar feritin lebih di atas normal disebut kelebihan zat besi (*iron overload*), sehingga bisa dikatakan bahwa pada subjek telah terjadi kelebihan zat besi [11]. Kelebihan besi pada pasien talasemia beta mayor diakibatkan oleh transfusi darah yang berulang dan kemampuan tubuh yang terbatas untuk ekskresi zat besi [6]. Selain dari transfusi darah berulang, kelebihan zat besi diakibatkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif dan absorpsi zat besi melalui saluran pencernaan [7].

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) adalah 6 mg/dL; 7 mg/dL; 8 mg/dL; 9 mg/dL; dan 11 mg/dL dengan rata-rata  $8,87 \pm 1,18$  mg/dL. Subjek paling banyak memiliki kadar BUN 9 mg/dL dan nilai tersebut masih dalam kisaran normal. Nilai normal kadar BUN adalah 6 – 20 mg/dL. Dari hasil tersebut BUN dalam kisaran normal karena asupan protein yang kurang pada pasien talasemia. *Blood Urea Nitrogen* (BUN) adalah kadar nitrogen urea darah adalah salah satu sisa dari senyawa yang dikeluarkan ginjal dari asupan makanan berupa protein [12].

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa kadar kreatinin adalah 0,4 mg/dL; 0,5 mg/dL; 0,6 mg/dL dengan rata-rata  $0,53 \pm 0,24$  mg/dL. Subjek paling banyak memiliki kadar kreatinin 0,5 mg/dL dan nilai tersebut masih dalam kisaran normal. Nilai normal kadar kreatinin adalah 0,5 – 1,1 mg/dL. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa rata-rata kadar kreatinin pada pasien talasemia beta mayor adalah  $0,4 \pm 0,1$  mg/dL [13]. Rendahnya kadar kreatinin dikarenakan pasien talasemia beta mayor memiliki *Body Mass Index* (BMI) yang rendah, keterlambatan pertumbuhan serta massa otot yang kecil. Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme otot sehingga apabila massa otot rendah maka nilai kreatinin juga akan rendah. Dari gambaran status gizi dapat dikatakan bahwa pasien talasemia beta mayor saat datang ke rumah sakit memiliki rata-rata *Body Mass Index* (BMI) yang rendah. Normalnya kadar kreatinin pada pasien talasemia beta mayor dikarenakan pasien dengan transfusi darah berulang telah mendapatkan terapi kelasi [14].

Hasil analisis data uji korelasi *Spearman*

kadar feritin dengan kadar kreatinin diperoleh *p-value* 0,537 dan uji korelasi *Spearman* kadar feritin dengan kadar BUN diperoleh *p-value* 0,795. Hasil yang diperoleh menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar feritin dengan kadar kreatinin dan kadar BUN pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember. Feritin adalah protein intrasel yang larut dalam air dimana kadarnya akan meningkat saat terjadi peradangan akut atau protein fase akut (*acute phase protein*) [15].

Kelebihan zat besi pada subjek belum menyebabkan gangguan pada ginjal, tetapi kelebihan besi menurut Ali *et al.* (2008) dan Mallat *et al.* (2013) menyebabkan gangguan pada organ lain mengingat penimbunan zat besi karena transfusi darah pada pasien talasemia beta mayor terjadi di berbagai organ tubuh seperti limpa, hati, sumsum tulang, dan sel parenkim jantung, ginjal, pankreas, serta kelenjar endokrin [16][17].

### Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar feritin dengan kadar BUN dan kreatinin pada pasien talasemia beta mayor di RSD dr. Soebandi Jember.

Perlu dilakukan penelitian dengan metode *random sampling* agar sampel tergeneralisasi, melihat nilai awal kadar BUN dan kreatinin saat terdiagnosis talasemia beta mayor, serta memilih marker pemeriksaan fungsi ginjal yang lain agar hasilnya lebih representatif.

### Daftar Pustaka

- [1] Hoffbrand AV, Moss PAH. Kapita Selekta Hematologi. Edisi keenam. Jakarta: EGC; 2013.
- [2] WHO. The Global Burden of Disease: 2004 Update. [http://who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). [Diakses pada 25 Juni 2016]; 2008.
- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. "Info Umum Talasemia". <http://pptm.depkes.go.id/cms/frontend/?p=newsmore&id=327-informasi-umum-talasemia> [Diakses pada 28 Juni 2016]; 2013.
- [4] Atmakusuma D, Setyaningsihl. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi kelima. Jilid II. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit

- Dalam;2009.
- [5] Higg DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Medical Research Council Molecular Haematology of Molecular Medicine John Radcliffe Hospital. Vol 83: 373-379; 2011.
  - [6] Priantoro D, Tanto C, Sjakti HA. Kapita Selekta Kedokteran. Edisi keempat. Jilid I. Jakarta: Media Aesculapius; 2014.
  - [7] Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher, A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusi darahon Dependent Thalassaemia (TDT). 3<sup>rd</sup> ed. Nicosia: Thalassaemia Internasional Federation; 2014.
  - [8] Prabhu R, Prabhu V, Prabhu RS. Iron Overload in Beta Thalassaemia. J. Biosci Tech. Vol 1 (1): 20-31; 2009.
  - [9] Hamed EA, Elmelegy NT. Renal Function in Pediatric Patient With Beta Thalassaemia Major: Relation ti Chelation Therapy: Original Prospective Study. Italian J. Pediatrics. 36-39; 2010.
  - [10] Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. CDK. Vol. 43 (2): 148-154; 2016.
  - [11] Permono, Ugrasena. Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak. Jakarta: IDAI; 2006.
  - [12] Jacob R. Acute Renal Failure. Indian J. Anaesth. Vol 47 (5): 367-372; 2003.
  - [13] Aldudak B, Bayazit AK, Ozel ANA, Anarat A, Sasmaz I, KilincY, Anarat EGR, Dikmen N. Renal Function in Pediatric Patients With  $\beta$ -Thalassaemia Major. J. Pediatric Nephrol. 15: 109-112; 2000.
  - [14] Younus ZM, Alhially YAH, Bashi AYD. Evaluation of Conventional Function Tests in  $\beta$ -Thalassaemia Major Patients in Nineveh Province. Tikrit J. Pharmaceutical. 8(1): 6-14; 2012.
  - [15] Worwood. Assesing the Iron Status of Populations. 2<sup>nd</sup> ed. Departement of Nutriton for Health and Development WHO: Minimum Graphic; 2007.
  - [16] Ali D, MehranK, Moghaddam AG. Comparative Evaluation of Renal Findings in Beta Thalassaemia Major and Intermedia. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. Vol 19 (2): 206-209; 2008.
  - [17] Mallat NS, Mallat SG, Musallam KM, Taher AT. Potential Mechanism for Renal Damage in Beta-Thalassaemia. J. Nephrol. 26 (5): 821-828; 2013.
  - [18] Arijanty L. Hubungan Antara Kadar Darah Seng Plasma dengan Feritin dan Status Pasien Talasemia Mayor". Tesis. Jakarta: Universitas Indonesia;2005.

- [19] Galanello R, Origo R. Beta-Thalassemia. *Orphanet J Rare Disease*. 5 (11):1-15; 2010.
- [20] Dewi S. Karakteristik Penderita Talasemia yang Dirawat di Rumah Sakit Umum H.

Adam Malik Medan Tahun 2006-2008. Skripsi. Medan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara; 2009.