



HUBUNGAN FERITIN DAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN KADAR TSH PADA PASIEN TALASEMIA DENGAN TRANSFUSI

Veronica Prawira¹⁾, Meita Hendrianingtyas²⁾

CORRELATION BETWEEN FERRITIN AND LEUCOCYTE COUNT WITH TSH LEVELS IN THALASSEMIA TRANSFUSION PATIENTS

ABSTRACT

Background: *Thalassemia is a genetic disease that results in abnormal formation of globin chains. Patients with thalassemia led to disruption of the endocrine system, which one of them is thyroid dysfunction. The prevalence and severity in thyroid dysfunction have not widely studied. Levels of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) describe the state of the hypothalamic – pituitary – thyroid and is used to determine the function of the thyroid. Thalassemia patients with transfusion causing inflammation. Ferritin, one of the iron reserves parameters also an acute phase protein that is elevated in inflammatory conditions and in a state of increased iron stores in the body. Ferritin levels in patients with thalassemia describe the inflammation and the amount of iron stores in patients. This study aim to analyzed the correlation of ferritin and leukocyte count as inflammatory markers with TSH levels in thalassemia patients with transfusion.*

Methods: *A cross sectional study of 40 thalassemia transfusion patients has done in blood transfusion unit Semarang during the period from June to July 2016. Normality test being performed with Shapiro–Wilk and for correlation analysis using Spearman test. Leucocyte count examined using flowcytometry methods and hematology analyzer, as for TSH and ferritin levels examined using Enzyme–linked immunosorbent assay (ELISA) methods.*

Results: *There was weak positive correlation between leucocyte count with TSH levels ($r=0.326$; $p=0.004$) and there was no correlation between ferritin levels with TSH levels ($r=0.084$; $p=0.605$)*

Conclusion: *There was positive correlation between leucocyte count and TSH levels, but there was no correlation between ferritin levels and TSH levels, however further research is needed to analyze the factors which affecting thyroid dysfunction and required additional screening for other thyroid function such as free thyroxine (FT4) is required. Re–examination of thyroid function in a certain period of time is also needed on the value of TSH with an upper limit of the normal value*

Keywords: *Thalassemia, thyroid dysfunction, leucocyte count, TSH*

ABSTRAK

Latar belakang: *Talasemia merupakan penyakit genetik dimana terjadi kelainan pembentukan rantai globin. Penderita talasemia dapat terjadi gangguan sistem endokrin, salah satunya disfungsi tiroid. Prevalensi dan derajat keparahan pada disfungsi tiroid ini belum banyak diteliti. Kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) menggambarkan keadaan hipotalamus–hipofisis–tiroid dan digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. Pasien talasemia dengan transfusi terjadi inflamasi. Feritin, salah satu parameter cadangan besi juga merupakan protein fase akut yang meningkat pada keadaan inflamasi. Kadar feritin pada penderita talasemia menunjukkan inflamasi dan jumlah cadangan besi pada penderita tersebut. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan feritin dan jumlah leukosit sebagai petanda inflamasi dengan kadar TSH pada pasien talasemia dengan transfusi.*

Metode: *Penelitian belah lintang terhadap 40 pasien talasemia dengan transfusi rutin di PMI Kota Semarang selama periode Juni–Juli 2016. Uji normalitas data menggunakan *Shapiro–Wilk* dan analisa hubungan menggunakan uji *Spearman*. Pemeriksaan leukosit dengan menggunakan metode *flow cytometri* pada alat hematologi *analyzer*, sedangkan untuk pemeriksaan kadar TSH dan kadar Feritin menggunakan metode *Enzyme–linked immunosorbent assay* (ELISA).*

¹⁾ PPDS-1 Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

²⁾ Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

Hasil: Analisis korelasi terdapat hubungan positif lemah bermakna antara jumlah leukosit dengan kadar TSH ($r=0,326$; $p=0,004$) dan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar feritin dengan kadar TSH ($r=0,084$; $p=0,605$)

Simpulan: Terdapat hubungan bermakna antara jumlah leukosit dengan kadar TSH dan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar feritin dengan kadar TSH. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menganalisis faktor-faktor yang berpengaruh pada disfungsi tiroid dan diperlukan pemeriksaan tambahan untuk fungsi tiroid lain, yaitu *free thyroxine* (FT4). Pemeriksaan ulang fungsi tiroid dalam jangka waktu tertentu diperlukan pada nilai TSH dengan batas atas tinggi dari nilai normal.

Kata kunci: Talasemia, disfungsi tiroid, jumlah leukosit, TSH

PENDAHULUAN

Talasemia merupakan penyakit genetik yang menyebabkan gangguan sintesis rantai globin, komponen utama molekul hemoglobin (Hb) dan diturunkan secara autosomal sehingga eritrosit cepat lisis. Secara epidemiologi diperkirakan berdasarkan data terakhir dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan 250 juta penduduk dunia (4,5%) membawa genetik talasemia, dari 250 juta, 80–90 juta di antaranya membawa genetik talasemia beta. Sementara itu di Indonesia jumlah penderita talasemia hingga tahun 2014 tercatat sebanyak 6647 orang dan mengalami kenaikan 45% dibandingkan tahun 2009.^{1,2}

Penghancuran eritrosit mengakibatkan penderita harus menjalani transfusi darah seumur hidup. Pada pasien dengan transfusi selain terjadi penumpukan besi juga terjadi inflamasi. Inflamasi dapat menyebabkan gangguan pada sistem endokrin yaitu hipotiroid. Hipotiroid dapat menyebabkan gangguan pada sistem kardiovaskuler, gangguan perkembangan otak pada bayi, dan gangguan metabolisme otak pada bayi dan dewasa.^{1,3}

Inflamasi dalam tubuh dapat diketahui dengan beberapa metode, yaitu feritin dan jumlah leukosit pada pemeriksaan darah lengkap. Feritin merupakan protein fase akut yang meningkat pada keadaan inflamasi, keganasan, penyakit kronis, dan pada keadaan cadangan besi meningkat dalam tubuh. Kadar feritin yang meningkat serum penderita talasemia dengan transfusi berulang mencerminkan inflamasi dan jumlah cadangan besi pada penderita tersebut. Mekanisme peningkatan feritin pada keadaan inflamasi dikarenakan peningkatan translasi dari sub unit mRNA feritin melalui IL-1 β dan TNF- α dan menurunnya mobilisasi besi dalam tubuh.⁴ Timbunan besi yang tinggi pada pasien talasemia dengan transfusi menyebabkan terjadinya peningkatan *oxidative stress* dan inflamasi.⁵ Jumlah leukosit merupakan

salah satu petanda inflamasi. Jumlah leukosit menggambarkan keadaan status inflamasi, baik dikarenakan oleh infeksi maupun penyakit-penyakit kronis yang menyebabkan inflamasi.⁶

Hipotiroid terjadi akibat berkurangnya hormon tiroid yang beredar dalam sirkulasi. Kadar TSH menggambarkan keadaan hipotalamus-hipofisis-tiroid dan digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. TSH merupakan tes yang penting untuk menentukan fungsi tiroid, dikarenakan hipofisis bekerja dalam kecepatan yang tinggi terhadap kenaikan atau penurunan hormon tiroid. Pemeriksaan TSH sensitif dan dianjurkan sebagai parameter tunggal pertama untuk gangguan fungsi tiroid, bila hasil TSH sensitif normal tidak diperlukan pemeriksaan lanjutan, kecuali bila ada gejala tanda-tanda penyakit tiroid.^{7,8} Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan jumlah leukosit dan kadar feritin sebagai petanda inflamasi dengan kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) pada pasien talasemia dengan transfusi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang (*cross sectional*) yang dilakukan selama periode Juni-Juli 2016 di PMI Kota Semarang. Penelitian melibatkan 40 pasien terdiri dari 13 orang pria dan 27 orang wanita dan memenuhi kriteria inklusi. *Ethical clearance* no.791/EC/FK-RSDK/2016 diperoleh dari komite etik penelitian kedokteran dan kesehatan, Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pemeriksaan leukosit dengan menggunakan metode *flow cytometri* pada alat hematologi *analyzer*, sedangkan untuk pemeriksaan kadar TSH dan kadar Feritin menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Data yang diperoleh dilakukan analisis menggunakan komputer. Uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* karena besar sampel kurang dari 50. Didapatkan data berdistribusi tidak

normal yang kemudian disajikan dalam bentuk median (nilai terendah,nilai tertinggi). Hubungan jumlah leukosit dan kadar feritin dengan TSH menggunakan *Spearman test*. Analisis statistik diolah menggunakan program komputer, nilai *p* bermakna apabila <0,05 dan interval kepercayaan 95%.⁹

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian terhadap pasien talasemia dengan transfusi di PMI Kota Semarang didapatkan subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 40 subjek. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Mean ± SD	Median (min; maks)
Umur (tahun)	21,3 ± 12,28	19 (6;59)
TSH (mU/L)	5,49 ± 5,42	3,63 (1,15;20,8)
Feritin (ng/mL)	2865 ± 1543,29	2800 (172,7;6205,5)
Leukosit (10 ³ /µL)	22,37 ± 26,14	8,8 (1,8;86,5)

Data pada penelitian ini diuji dengan analisis korelasi Spearman dikarenakan sebaran data tidak normal setelah dilakukan transformasi. Terdapat hubungan positif lemah yang bermakna antara jumlah leukosit dengan kadar TSH (*r*=0,326; *p*=0,004) dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin dengan kadar TSH (*r*=0,084; *p*=0,605).

Hasil penelitian ini didapatkan dari 40 subjek penelitian jumlah pria sebanyak 13 orang (32,5 %) dan jumlah wanita sebanyak 27 orang (67,5%) dan rentang usia subjek penelitian antara 6 tahun sampai dengan 59 tahun. Kadar TSH pada penelitian didapatkan meningkat pada 9 orang (22,5%) dan normal pada 31 orang (77,5%) dengan nilai rujukan kadar TSH 0,5–4,5 U/ml. Kadar Feritin pada keseluruhan 40 orang (100%) didapatkan meningkat dengan nilai rujukan pada pria 30–300 ng/ml dan pada wanita 15–200 ng/ml. Jumlah leukosit didapatkan meningkat pada 15 orang (37,5%) dan normal pada 25 orang (62,5%).

Beberapa penelitian telah menunjukkan pada pasien talasemia dengan transfusi rutin terjadi beberapa komplikasi salah satunya adalah

kerusakan endokrin, yaitu hipotiroid. Hipotiroid penting diketahui sejak awal dikarenakan hal ini berhubungan dengan gangguan tumbuh kembang, gangguan pada sistem kardiovaskuler, gangguan perkembangan otak pada bayi, dan gangguan metabolisme otak pada bayi dan dewasa.^{10,11}

Hipotiroid pada pasien talasemia disebabkan oleh penumpukan besi dan inflamasi. Inflamasi terjadi pada pasien talasemia berulang menyebabkan terhambatnya ekspresi dari 1 5'-*deiodinase*, yang menyebabkan perubahan konversi T4 menjadi T3 terhambat. TSH dilepaskan sebagai respon terhadap kadar T3 yang rendah. TSH merupakan tes yang penting untuk menentukan fungsi tiroid, dikarenakan hipofisis bekerja dalam kecepatan yang tinggi terhadap kenaikan atau penurunan hormon tiroid. Pemeriksaan TSH sensitif dan dianjurkan sebagai parameter tunggal pertama untuk gangguan fungsi tiroid. Inflamasi dalam tubuh dapat diketahui dengan beberapa metode, yaitu feritin dan jumlah leukosit pada pemeriksaan darah lengkap.^{10,11}

Pada penelitian ini didapatkan hubungan positif lemah yang bermakna antara jumlah leukosit dengan kadar TSH (*r*=0,326; *p*=0,004) dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin dengan kadar TSH (*r*=0,084; *p*=0,605). Beberapa penelitian menyebutkan pada kadar TSH dengan batas atas dari nilai normal (3–4,5 U/ml) dikategorikan sebagai *subclinical hypothyroidism*, dimana pada keadaan ini belum tampak gejala klinis hipotiroid, akan tetapi terdapat resiko tinggi untuk menjadi hipotiroid. Kadar TSH yang ditemukan dengan batas atas normal dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan ulang dalam 8–12 minggu. Jika hasil pengulangan normal maka tidak diperlukan pemeriksaan lebih lanjut. Dalam keadaan *subclinical hypothyroidism* berlanjut dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid kembali setiap 6 bulan selama 2 tahun pertama. *Follow-up* pengukuran setelah jangka waktu 1 tahun dan setiap 1 kali dalam setahun setelahnya.^{12,13}

Hipotiroid pada pasien talasemia dengan transfusi berulang diakibatkan oleh berbagai mekanisme. Pasien talasemia terjadi hipoksia disebabkan oleh anemia kronis dan mengakibatkan terjadi kerusakan sel yang berperan dalam kerusakan endokrin. Kerusakan hati yang terjadi pada pasien talasemia dapat mengakibatkan

kerusakan endokrin dikarenakan gangguan metabolisme hormon di dalam hati.^{14,15}

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hubungan positif lemah yang bermakna antara jumlah leukosit dengan kadar TSH dan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar feritin dengan kadar TSH. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menganalisis faktor-faktor yang berpengaruh pada disfungsi tiroid dan diperlukan pemeriksaan tambahan untuk fungsi tiroid lain, yaitu *free thyroxine* (FT4). Pemeriksaan ulang fungsi tiroid dalam jangka waktu tertentu diperlukan pada nilai TSH dengan batas atas tinggi dari nilai normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati S, Alwi I, Sudoyo A, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam A. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta. Interna publishing. 2014. H.2624–2641
2. Ratnadewi Y. Jumlah penderita talasemia di Indonesia. Diunduh dari : <http://www.pikiran-rakyat.com>
3. Najafipour F. Evaluation in endocrine disorder in patients with thalassaemia major. *Int J Endokrin Metab*, 2008;2:104–113
4. Shivashekar M, Krishnan M, William EW. Association between serum ferritin and markers of malnutrition, inflammation, atherosclerosis (MIA) in hemodialysis patients. *Int J Pharm Bio Sci*, 2013;4:1017–1022
5. Jokhio R, Khan Y, Chungtai L, Mughal Z. CRP Protein in transfusion dependent Thalassaemic Patients. *Pak J Physiol*, 2009;5:20–23
6. Brown RJ, Landis CR, Chaisson K, *et al*. Preoperative White Blood Cell Count and Risk of 30-Day Readmission after Cardiac Surgery. *Hindawi Int Journal of Inflammation*. 2013;3:1–7
7. Djokomeljanto. Buku Ajar Tiroidologi klinik. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 2007 : 295–318
8. Suhartono T, Pemayun DG, Nugroho HK. Naskah lengkap kursus tiroid PERKENI Joglosemar. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 2008:11–26
9. Dahlan S. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan (Edisi 5). Jakarta : Salemba Medika, 2011
10. Farmaki K. Hypothyroidism in Thalassaemia. Diunduh dari: www.intechopen.com
11. Malik AS, Syed S, Ahmed N. Frequency of hypothyroidism of β -thalassaemia. *J Pak Med Assoc*, 2010;60:17–19
12. Vatourech V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clinic Proc*, 2009;84(1):65–71
13. Gawlik A, Such K, Dejner A, *et al*. Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents : Is It Clinically Relevant? *International journal of endocrinology*, 2015:1–13
14. Nijaguna N, Vishnu M, Sowmya K. Correlation with iron overload and thyroid dysfunction in children with thalassaemia on regular transfusion therapy. *Int J Bio Med Res*, 2015;6:4756–4761
15. Karim AKMR, Islam MR, Matin A, *et al*. Correlation of thyroid hormone derangement with serum ferritin level in children with beta thalassaemia major at a tertiary care hospital of Bangladesh. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll*, 2013;5:87–90