

## GANGGUAN ENDOKRIN PADA PASIEN THALASSEMIA $\beta$ MAYOR DI RSUP M DJAMIL PADANG

Shinta Ayudhia<sup>1</sup>, Eka Agustia Rini<sup>2</sup>

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang  
email: shintaayudhia@gmail.com

Submitted: 02-03-2020, Reviewer: 02-04-2020, Accepted: 05-04-2020

### Abstract

*Background. Endocrine disorders are a frequent complication in patients with major thalassemia affecting their quality of life. This complication occurs due to accumulation of iron in the body and involves organs such as endocrine gland so that patients can experience hypothyroidism, delayed puberty, short stature, insulin disorders, retarded bone age and osteoporosis. The aim of this study is to determine the incidence of endocrinopathy in patients of major thalassemia in RSUP M. Djamil Padang. Method. A prospective observational study of major thalassemia patients at DR M Djamil Hospital in January - April 2018. Data of serum ferritin, height, blood glucose, thyroid function, puberty status and bone age were performed. Data were analyzed by univariate and bivariate using Chi square test to find correlation between ferritin content with short stature, puberty status, bone age and osteoporosis, it is correlate if p value <0,05. Data were analyzed using SPSS program. Results. There were 39 major thalassemia patients, 3 were refused, the mean age was  $9.7 \pm 3.9$  years, 14 males (38.9%), 22 females (61.1%), duration of thalassemia  $5, 6 \pm 4.0$  years. Short stature was observed in 28 patients (77.8%), no patients suffering from hyperglycemia. Two people (5.6%) had hypothyroidism, 4 of 6 were puberty (66, 67%) have delayed puberty. Retarded bone age was found in 16 people (44.4%) and 3 people (8.3%) had osteoporosis. There was no association between the levels of ferritin with short stature, puberty status, bone age and osteoporosis ( $p = 0.434$ ,  $p = 0.601$ ,  $p = 0.839$ ,  $p = 1,000$ ) Conclusion. The most endocrine disorders in this study was short stature of 28 patients (77.8%). There was no association between the levels of ferritin with short stature, puberty status, bone age and osteoporosis*

**Keywords :** Endocrinopathy, Major thalassemia, feritin

### Abstrak

Latar belakang. Gangguan endokrin merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien thalassemia  $\beta$  mayor yang berefek pada kualitas hidupnya. Komplikasi ini terjadi karena penumpukan besi di dalam tubuh dan melibatkan organ seperti kelenjar endokrin sehingga pasien dapat mengalami hipotiroid, pubertas terlambat, perawakan pendek, gangguan insulin, usia tulang terlambat dan osteoporosis. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian endokrinopati pada pasien thalassemia  $\beta$  mayor di RSUP M Djamil Padang. Metode. Penelitian prospektif observasional terhadap pasien thalassemia  $\beta$  mayor yang di RSUP DR M Djamil pada bulan Januari – April 2018. Dilakukan pengumpulan data kadar feritin serum, tinggi badan, gula darah sewaktu, fungsi tiroid, status pubertas dan bone age. Data dianalisis secara univariat dan bivariat dengan menggunakan uji Chi square untuk

mencari hubungan antara kadar feritin dengan perawakan pendek, status pubertas, usia tulang dan osteoporosis, dikatakan berhubungan apabila  $p$  value  $< 0,05$ . Data dianalisis dengan menggunakan program SPSS. Hasil. Didapatkan 39 pasien thalassemia  $\beta$  Mayor, 3 orang menolak pemeriksaan, usia rata-rata  $9,7 \pm 3,9$  tahun, 14 laki-laki (38,9%), 22 perempuan (61,1%), lama menderita thalassemia  $5,6 \pm 4,0$  tahun. Perawakan pendek ditemukan pada 28 pasien (77,8%), tidak ada pasien yang menderita hiperglikemia. Dua orang (5,6%) mengalami hipotiroid, 4 dari 6 orang usia pubertas (66,67%) mengalami pubertas terlambat. Usia tulang retarded ditemukan pada 16 orang (44,4%) dan 3 orang (8,3%) mengalami osteoporosis. Tidak terdapat hubungan antara kadar feritin dengan perawakan pendek, status pubertas, usia tulang dan osteoporosis ( $p= 0,434$  ,  $p= 0,601$  ,  $p = 0,839$  ,  $p= 1.000$ ). Kesimpulan. Gangguan endokrin terbanyak pada penelitian ini adalah perawakan pendek yaitu 28 pasien (77,8%). Tidak terdapat hubungan antara kadar feritin dengan perawakan pendek, status pubertas, usia tulang dan osteoporosis

Kata kunci : Endokrinopati, thalassemia  $\beta$  mayor, feritin

## LATAR BELAKANG

Thalassemia  $\beta$  mayor merupakan penyakit kelainan darah yang diturunkan secara genetik dimana tidak ada atau kurangnya sintesis rantai  $\beta$  hemoglobin sehingga mengakibatkan gangguan produksi sel darah merah.<sup>1</sup> Secara klinis pasien thalassemia  $\beta$  mayor ditandai dengan anemia berat sehingga harus mendapat transfusi darah berulang. Transfusi darah berulang ini akan mengakibatkan penumpukan besi di beberapa organ seperti jantung, hati dan organ endokrin. Terapi kelasi besi bertujuan untuk mengurangi penumpukan besi.<sup>1,2</sup> Walaupun pasien thalassemia  $\beta$  mayor mendapatkan terapi kelasi besi secara teratur, prevalensi gangguan endokrin cukup tinggi, pada beberapa penelitian melaporkan mencapai 60%. Gangguan endokrin dapat yang terjadi seperti perawakan pendek, pubertas terlambat, hipotiroid, dan gangguan insulin.<sup>2</sup> Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil endokrinopati pada pasien thalassemia  $\beta$  mayor di RSUP M Djamil Padang.

## METODE

Dilakukan penelitian secara prospektif observasional terhadap 50 pasien thalassemia  $\beta$  mayor di RSUP DR M Djamil pada bulan Januari – April 2018. Data yang diteliti adalah tinggi badan, status pubertas, kadar feritin serum, gula darah sewaktu, fungsi tiroid, status pubertas dan *bone age*.

Tinggi badan diukur dengan menggunakan *microtoise*. Pasien didiagnosis perawakan pendek apabila tinggi badan dibawah percentil 3 grafik *Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Chart* (CDC 2000).

Status pubertas dinilai dengan metode Tanner. Pasien dikategorikan pubertas terlambat apabila belum ditemukan perkembangan payudara (M2) pada anak perempuan berusia 13 tahun atau lebih dan ukuran testis  $< 4$ ml (G2) pada anak laki-laki usia 14 tahun atau lebih.

Fungsi tiroid dinilai melalui pemeriksaan TSH, FT4. Pasien dikategorikan hipotiroid apabila kadar TSH meningkat dan FT4 menurun. Pemeriksaan

*bone age* dilakukan untuk mengetahui usia tulang yang dibaca oleh ahli radiologi. Data dianalisis statistik dengan *Pearson - Chi square* untuk mencari hubungan antara kadar feritin dengan perawakan pendek, status pubertas dan usia tulang.

## HASIL

Dari 50 orang pasien thalassemia hanya 39 penderita yang diteliti, 11 orang tidak datang, 3 orang menolak pemeriksaan. Karakteristi pasien thalassemia dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

**Tabel 1. Karakteristik pasien Thalassemia**

Karakteristik	n	%
Usia (Mean±SD/tahun)	9,7± 3,9	
Lama Thalassemia (Mean±SD/tahun)	5,6±4,04	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	14	38,9
Perempuan	22	61,1
Kadar feritin		
< 2500 ng/ml	19	52,8
>2500 ng/ml	17	47,2
Hipotiroid		
Ya	2	5,6
Tidak	34	94,4
Hiperglikemi		
Ya	0	0
Tidak	36	100
Status pubertas		
Delayed	4	11,1
Pre pubertas	30	83,3
Pubertas	2	5,6
Usia tulang		
Retarded	16	44,4
Average	20	55,6
Perawakan Pendek		
Ya	28	77,8
Tidak	8	22,2
Osteoporosis		
Ya	3	8,3
Tidak	33	91,7

Dari tabel 1 disimpulkan usia rata-rata pasien thalassemia  $9,7 \pm 3,9$  tahun, paling

banyak perempuan (61,1%), lama menderita thalasemia  $5,6 \pm 4,0$  tahun. Kelainan endokrin yang ditemukan paling banyak adalah perawakan pendek 28 pasien (77,8%),

Gambaran kadar feritin dengan kelaian endokrin dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

**Tabel 2. Gambaran kadar feritin dengan hipotiroid, status pubertas, usia ulang, GDR, perawakan pendek dan osteoporosis.**

Kadar Feritin	Hipotiroid	Perawakan pendek	Usia Tulang retarderd	Pubertas terlambat	GDR	Osteoporosis
< 2500	0 (0%)	12 (42,9%)	6 (37,5%)	1 (25%)	16 (44,4%)	1 (33,3%)
>2500	2 (100%)	16 (57,1%)	10 (62,5%)	3 (75%)	20 (55,6%)	2 (66,7%)

Dari tabel 2 disimpulkan semua pasien yang hipotiroid mempunyai kadar feritin >2500 ng/ml. Semakin tinggi nilai feritin maka angka kejadian perawakan pendek, usia tulang retarded, pubertas terlambat dan osteoporosis juga tinggi. Dari semua pasien, ada 1 pasien yang mempunyai kadar feritin > 2500 ng/ml yang pendek, pubertas terlambat, usia tulang retarded dan osteoporosis.

**Tabel 3. Hubungan nilai feritin dengan perawakan pendek**

Perawakan Pendek	Feritin		p value		
	<2500	>2500	f	%	
Pendek	12	70,6	16	84,2	p=0,434
Tidak Pendek	5	29,4	3	15,8	
Jumlah	17	100	20	100	

Dari tabel 3 dapat disimpulkan 84,5% pasien yang pendek memiliki kadar feritin > 2500 ng/ml dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara perawakan pendek dengan kadar feritin.

**Tabel 4. Hubungan nilai feritin dengan status pubertas**

Status Pubertas	Feritin				p value
	<2500		>2500		
	f	%	f	%	
Delayed Pubertas	1	100	3	60	p=601
Jumlah	0	0	2	40	
Jumlah	1	100	5	100	

Dari tabel 4 disimpulkan 60% pasien dengan pubertas terlambat memiliki kadar feritin > 2500 ng/ml dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara status pubertas dengan kadar feritin.

**Tabel 5. Hubungan nilai feritin dengan Usia tulang**

Usia Tulang	Feritin				p value
	<2500		>2500		
	f	%	f	%	
Retarded	6	42,9	10	45,4	p=839
Normal	8	57,1	12	54,6	
Jumlah	14	100	22	100	

Dari tabel 5 disimpulkan bahwa 57,1% pasien dengan usia tulang normal memiliki kadar feritin <2500 ng/ml. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia tulang dengan kadara feritin.

**Tabel 6. Hubungan nilai feritin dengan Osteoporosis**

Osteoporosis	Feritin				p value
	<2500		>2500		
	f	%	F	%	
Osteoporosis	1	5,6	2	11,1	p=1,000
Tidak	17	94,4	16	88,9	
Jumlah	18	100	18	100	

Dari tabel 6 dapat disimpulkan bahwa 11,1% pasien yang osteoporosis memiliki kadar feritin >2500 ng/ml. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara osteoporosis dengan kadar feritin.

## DISKUSI

Pada pasien thalassemia  $\beta$  Mayor dapat terjadi penumpukan besi dalam darah dan beberapa organ. Penumpukan besi ini akan menurunkan produksi IGF-1 (somatomedin) dan menurunkan pertumbuhan kartilago tulang. Pada penelitian kami didapatkan 28 orang (77,8%) mengalami perawakan pendek. Hasil penelitian ini hampir sama dengan dengan penelitian *Soesanti dkk* di Jakarta tahun 2012 yang mendapatkan perawakan pendek 65%,<sup>3</sup> Prevalensi perawakan pendek lebih sedikit ditemukan pada penelitian *Arimbawa* dan *Ariawati* yaitu 26%<sup>4</sup>, *Roth dkk* mendapatkan perawakan pendek 43,5%<sup>5</sup>. Perawakan pendek biasanya terjadi pada anak berusia diatas 10 tahun (83,3%) dibandingkan dibawah 10 tahun (16,7%)<sup>6</sup>. *Shalitin dkk*, *Gomber* dan *Dewan* serta *Arimbawa* dan *Ariawati* menggunakan kadar feritin 3000 ng/ml sebagai *cut off point* perawakan pendek adalah perawakan pendek.<sup>4,7,8</sup> Pada penelitian ini *cut off point* perawakan pendek menggunakan kadar feritin 2500 ng/ml.

Pada pasien thalassemia  $\beta$  Mayor seringkali mengalami pubertas terlambat akibat deposisis besi pada sel gonadotrop hipofisis. Pada penelitian ini 2 anak telah memasuki masa pubertas dan 6 orang pubertas terlambat. *Roth dkk* menemukan 14 dari 18 pasien thalassemia mengalami pubertas terlambat<sup>5</sup>, hampir sama dengan

penelitian *Al Rimawi dkk* melaporkan 17 dari 33 pasien thalassemia mengalami pubertas terlambat.<sup>9</sup> Kadar feritin serum yang tinggi mempengaruhi kematangan seksual sehingga dapat digunakan sebagai prediktor gangguan pubertas pada pasien thalassemia, seperti penelitian *Shalitin dkk* yang melaporkan rerata kadar feritin 2500 ng/ml sebagai *cut off point* selama pre pubertas.<sup>7</sup> Pada penelitian ini 3 dari 4 orang yang mengalami pubertas terlambat memiliki kadar feritin lebih dari 2500 ng/ml. Semua pasien yang mengalami pubertas terlambat memiliki perawakan yang pendek.

Hasil pemeriksaan *bone age* menunjukkan 16 orang pasien mengalami usia tulang yang terlambat, 14 orang diantaranya perawakan pendek. Semua pasien yang mengalami pubertas terlambat menunjukkan usia tulang yang terlambat juga. Tidak terdapat hubungan antara kadar feritin dengan defisit usia tulang. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian *Andayani dkk* yang melaporkan tidak terdapat hubungan signifikan antara kadar feritin dengan defisit usia tulang, namun terdapat hubungan antara usia anak dan defisit usia tulang.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Run D, Rachmilewitz E.  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 2005;1135-46.
2. Saxena A. Growth Retardation in thalassemia major patients. *Int J Hum Genet* 2003;3:237-46.
3. Soesanti F, Putriasih SA, Pulungan A, Wahidayat PA. Endocrinopathies in thalassemia major patients in thalassemia center Jakarta, Indonesia. 7th APPES Biennial Scientific Meeting. 2012
4. Arimbawa M, Ariawati K. Profil pertumbuhan, hemoglobin pre-transfusi, kadar feritin, dan usia tulang anak pada thalassemia mayor. *Sari pediatri*. 2011;13(4):299- 304
5. Roth C, Pekrun A, Bartz M, Jarry H, Eber S, Lakomek M, dkk. Short stature and failure pubertal development in thalassemia major: evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *Eur J Pediatrics* 1997;156:777-83.
6. Hamidah A, Rahmah R, Azmi T, Aziz J, Jamal R. Short stature and truncal shortening in transfusion dependent thalassemia patients: results from a thalassemia center in Malaysia. *Southeast As J Trop Med Public Health* 2001;32:625-30. Haliloglu B, Tuysuz G, Tayfun F. Endocrinopathies in Turkish children with thalassemia major. *J Pediatr res*. 2017;4(4):216-9
7. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, dkk. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2005;74:93-100
8. Gomber S, Dewan P. Physical growth patterns and dental caries in thalassemia. *Indian Pediatr* 2006;43:1064-9.
9. Al-Rimawi HS, Jallad MF, Amarin ZO, Al Sakaan R. Pubertal evaluation of adolescent boys with  $\beta$ -thalassemia major and delayed puberty. *Fertility and Sterility* 2006;86:886-90.
10. Andayani SH, 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.

11. Pramita D, Batubara JRL. Pubertas terlambat pada thalassemia mayor. Sari pediatri. 2003;5(1):4-11