

HUBUNGAN JUMLAH TRANSFUSI DENGAN KADAR TSH PADA *THALASSEMIA*

Frederica Vania Agustina Hutahaen¹, Meita Hendrianingtyas²¹Mahasiswa Program Pendidikan Ilmu S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro² Staf Pengajar Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: *Thalassemia* adalah penyakit kelainan darah hereditas dimana terjadi penurunan kadar Hb dan lisis eritrosit yang mengakibatkan anemia, sehingga penderita *thalassemia* membutuhkan transfusi berulang. Transfusi darah dapat menyebabkan *iron overload* yang dapat berujung pada komplikasi endokrin, salah satunya disfungsi tiroid terutama hipotiroidisme. Kadar TSH merupakan indikator yang sensitif untuk *screening* hipotiroid.

Tujuan: Menganalisis hubungan antara jumlah transfusi darah dengan kadar TSH pada pasien *thalassemia*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang. Sampel adalah serum darah 40 pasien *thalassemia* yang rutin menerima transfusi di PMI Semarang. Pemeriksaan kadar TSH serum dilakukan dengan TSH EIA Kit. Data jumlah transfusi dari awal diagnosis sampai penelitian ini dilakukan didapatkan melalui anamnesis. Hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH kemudian dianalisis menggunakan uji Spearman.

Hasil: Kadar TSH normal pada 30 subjek (75%) dan meningkat pada 10 subjects (25%). Rerata kadar TSH dari seluruh subjek adalah $5,52 \pm 5,39 \mu\text{U/mL}$ sedangkan rerata jumlah transfusi adalah $147 \pm 97,77$ kali. Kemudian hipotesis diuji menggunakan uji Spearman. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna diantara jumlah transfusi dengan kadar TSH ($p=0,851$).

Kesimpulan: Tidak didapatkan hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH pada pasien *thalassemia*.

Kata Kunci: jumlah transfusi, kadar TSH, *thalassemia*.

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN THE NUMBER OF TRANSFUSION AND TSH LEVELS IN THALASSEMIA

Background: *Thalassemia* is a hereditary defect of the blood which lowers the hemoglobin levels and cause lysis of erythrocytes. *Thalassemia* will eventually cause anemia that requires the patients to receive blood transfusion regularly. Blood transfusion causes iron overload that can lead to endocrine complications, one of which is thyroid dysfunction especially hypothyroidism. Thyroid Stimulating Hormone (TSH) is a sensitive indicator for screening in hypothyroidism.

Aim: To analyze the correlation between the number of blood transfusion and TSH levels in *thalassemia*.

Method: This study was an analytical observational study with cross-sectional approach. Samples were taken from the blood serum of 40 *thalassemia* patients who regularly receive blood transfusion at PMI Semarang. Serum TSH levels were analyzed using TSH EIA Kit. Information regarding the number of blood transfusion the patients have received starting

from diagnosis until this study was done was obtained through anamnesis. The correlation between the two was later analyzed using Spearman test.

Results: TSH levels were normal in 30 subjects (75%) and elevated in 10 subjects (25%). The mean of TSH levels in all subjects were $5,52 \pm 5,39$ $\mu\text{U/mL}$ while the mean of transfusion number was $147 \pm 97,77$ times. Hypothesis was later analyzed using Spearman test. There was no significant correlation between the two with $p=0,851$.

Conclusion: There is no correlation between the number of transfusion and TSH levels in thalassemia patients.

Keywords: the number of transfusion, TSH levels, thalassemia.

PENDAHULUAN

Thalassemia adalah penyakit kelainan darah hereditas dimana tubuh mensintesis subunit α atau β -globin pada hemoglobin dalam jumlah yang abnormal (lebih sedikit).^{1,2} Penyakit ini menyebabkan penurunan kadar hemoglobin dan penghancuran sel darah merah (eritrosit) yang berlebihan, sehingga dapat menyebabkan anemia.^{3,4} *Thalassemia* diturunkan secara autosomal resesif menurut hukum Mendel dari orang tua penderita. *Thalassemia* meliputi suatu keadaan penyakit dari gejala klinis yang paling ringan (bentuk heterozigot) yang disebut *thalassemia* minor atau *thalassemiatrait* (*carrier*) hingga yang paling berat (bentuk homozigot) yang disebut *thalassemia* mayor yang sangat tergantung pada transfusi. Bentuk heterozigot diturunkan oleh salah satu orang tuanya yang mengidap penyakit *thalassemia*, sedangkan bentuk homozigot diturunkan oleh kedua orang tuanya yang mengidap penyakit *thalassemia*.⁵

Penderita *thalassemia* mayor dengan anemia berat (kadar Hb dibawah 7 gr/dl) harus mendapatkan transfusi darah seumur hidup untuk mengatasi anemia dan mempertahankan kadar haemoglobin 9-10 gr/dl. Pemberian transfusi darah yang berulang-ulang dapat menimbulkan komplikasi hemosiderosis dan hemokromatosis, yaitu menimbulkan penimbunan zat besi dalam jaringan tubuh (*iron overload*) sehingga dapat menyebabkan kerusakan organ-organ tubuh seperti hati, limpa, ginjal, jantung, tulang dan pankreas. Transfusi tetap dibutuhkan oleh pasien *thalassemia* karena tanpa transfusi yang memadai penderita *thalassemia* mayor akan meninggal pada dekade kedua.⁶

Komplikasi endokrin sering kali muncul pada *thalassemia* mayor yang memerlukan transfusi secara rutin dan terus-menerus, termasuk disfungsi tiroid. Bentuk disfungsi tiroid yang paling sering terjadi adalah hipotiroidisme yang akan mengakibatkan menurunnya produksi hormon tiroid. Hipotiroidisme pada umumnya bermanifestasi saat penderita *thalassemia* menginjak usia 10 tahun. Hormon tiroid sangat diperlukan untuk metabolisme,

pertumbuhan tulang, sintesis protein, dan maturasi jaringan saraf termasuk otak. Hormon tiroid memegang peranan penting dalam pertumbuhan seseorang sehingga bila terjadi kekurangan hormon tiroid, metabolisme dan pertumbuhan tubuh pastinya akan terganggu.¹⁰ Hipotiroidisme terjadi akibat berkurangnya hormon tiroid (T3 dan T4) yang beredar dalam darah. Produk utama dari kelenjar tiroid adalah hormon T4, sedangkan T3 hanya sekitar 20% dari kelenjar tiroid langsung.⁷

Kadar TSH selain menggambarkan status hipotalamus-hipofisis-tiroid, juga digunakan untuk menentukan fungsi tiroid. Kenaikan atau penurunan kadar hormon tiroid terutama T4 dapat mengakibatkan pelepasan TSH yang berbanding terbalik sekitar 10 kali. Hal ini menggambarkan bahwa TSH merupakan indikator status tiroid yang sangat sensitif⁸, sehingga TSH akan digunakan pada penelitian ini sebagai indikator untuk mengukur status tiroid penderita *thalassemia* yang memerlukan transfusi terus-menerus.

METODE

Penelitian menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan belah lintang. Sampel diambil dari spesimen darah pasien *thalassemia* yang rutin menerima transfusi di PMI Semarang, yang kemudian diukur kadar TSH nya menggunakan reagen. Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita *thalassemia* yang rutin menerima transfusi pada saat penelitian dilakukan, serta bersedia menjadi responden dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan gangguan tiroid (keganasan) dan spesimen hemolisis.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Berdasarkan rumus sampel didapatkan minimal 35 sampel, namun jumlah sampel yang diambil adalah sebanyak 40 sampel, untuk mengantisipasi apabila terjadi *drop out* ditengah penelitian. Variabel bebas penelitian ini adalah jumlah transfusi, sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah kadar TSH pada penderita *thalassemia*. Kemudian dilakukan pengolahan dan analisis data secara studi analitik mengenai hubungan jumlah transfusi dengan kadar TSH pada pasien *thalassemia*.

HASIL**Karakteristik Subyek Penelitian**

Rerata umur subjek penelitian secara keseluruhan adalah $21,58 \pm 12,33$ tahun dan mayoritas berusia dibawah 20 tahun (23%). Sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin perempuan (62,5%). Sebanyak 6 subjek (15%) telah menjalani operasi splenektomi, dan setelah splenektomi frekuensi transfusi mereka berkurang dibanding saat sebelum splenektomi. Semua subjek menerima terapi kelasi, namun kepatuhannya tidak dipantau selama penelitian ini.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

| Karakteristik | n (%) | Rerata\pmSB | Median(min-maks) |
|--|--------------|---------------------------------|-------------------------|
| Umur | | 21,58 \pm 12,33 | 19,50(6-60) |
| Kelompok Umur | | | |
| - Dibawah 20 tahun | 23 (57,5%) | | |
| - Usia 21-54 tahun | 15 (37,5%) | | |
| - Usia 55-87 tahun | 2 (5%) | | |
| Jenis Kelamin | | | |
| - Laki-laki | 15 (37,5%) | | |
| - Perempuan | 25 (62,5%) | | |
| Riwayat Splenektomi | | | |
| - Ya | 6 (15%) | | |
| - Tidak | 34 (85%) | | |
| Lama Terdiagnosis (dalam tahun) | | 14,91 \pm 7,16 | 14,91(2-34) |
| Jumlah Transfusi yang Diterima dari Awal Diagnosis | | 147 \pm 97,77 | 126,00(8-432) |
| Jumlah Kantong Sekali Transfusi | | 1,58 \pm 0,51 | 2,00(1-2) |
| Volume per Kantong (dalam cc) | | 262,5 \pm 27,15 | 250,00(200-300) |
| Volume Darah yang Diterima Tiap Transfusi (dalam cc) | | 407,50 \pm 117,42 | 500,00(200-600) |
| Terapi Kelasi | | | |
| - Ya | 40(100%) | | |
| - Tidak | 0 (0%) | | |

Hasil Pengukuran Kadar TSH serum

Dari hasil pengukuran kadar TSH serum menggunakan TSH EIA Kit, didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 2. Distribusi Sampel menurut Metode Persalinan

| Kadar TSH | Rerata±SB | Median(min-maks) |
|----------------------------|-------------|-------------------|
| Keseluruhan (µU/mL) | 5,52±5,39 | 3,62(1,15-20,79) |
| Berdasarkan kelompok umur* | | |
| - Dibawah 20 tahun | 5,16±4,47 | 3,75(1,15-18,49) |
| - Usia 21-54 tahun | 5,39±5,65 | 3,29(1,27-20,79) |
| - Usia 55-87 tahun | 10,68±11,56 | 10,68(2,50-18,85) |

Ket : *dibagi berdasarkan nilai normal kadar TSH serum menurut kelompok umur.⁹

Kemudian dilakukan perbandingan antara kadar TSH subjek penelitian dengan nilai normal menurut kelompok umur.

Tabel 3. Normal/tidaknya kadar TSH berdasarkan kelompok umur

| Kelompok Umur | Kadar TSH Normal* | Kadar TSH Tidak Normal |
|------------------|-------------------|------------------------|
| | n (%) | n (%) |
| Dibawah 20 tahun | 19 (82,6%) | 4 (17,4%) |
| Usia 21-54 tahun | 10 (66,7%) | 5 (33,3%) |
| Usia 55-87 tahun | 1 (50%) | 1 (50%) |
| Total | 30 (75%) | 10 (25%) |

Ket : * Nilai normal dinyatakan sebagai berikut:

- Anak-anak (usia 21 minggu-20 tahun) : 0,7-6,4 µU/mL
- Dewasa usia 21-54 tahun : 0,4-4,2 µU/mL
- Dewasa usia 55-87 tahun : 0,5-8,9 µU/mL⁹

Dari tabel diatas dapat disimpulkan mayoritas kadar TSH subjek penelitian berada dalam batas normal. Sebanyak 30 subjek (75%) memiliki kadar TSH normal sesuai dengan kelompok usianya masing-masing. Sebanyak 10 subjek (25%) memiliki kadar TSH tidak normal yaitu berupa kenaikan kadar TSH serum.

Analisis Hubungan Jumlah Transfusi dengan Kadar TSH

Data jumlah transfusi dan kadar TSH dilakukan uji normalitas data dengan Shapiro-Wilk karena jumlah subjek kurang dari 50. Kedua data tersebut menunjukkan hasil distribusi tidak normal (p<0,05) meskipun telah dilakukan transformasi. Kemudian dilakukan uji korelasi Spearman untuk menguji korelasi antara jumlah transfusi dengan kadar TSH. Hasil

dari uji Spearman menyatakan hubungan yang tidak bermakna diantara jumlah transfusi dan kadar TSH dengan $p=0,851$.

Hasil penelitian menunjukkan 10 subjek (25%) yang mengalami kenaikan kadar TSH, sedangkan 30 subjek lainnya (75%) memiliki kadar TSH yang normal. Hal ini berarti sebanyak 10 subjek dicurigai menderita hipotiroid. Hipotiroid ini mungkin dapat berhubungan dengan akumulasi zat besi pada kelenjar tiroid yang disebabkan oleh transfusi rutin dan berulang.

Terdapat beberapa kemungkinan penyebab kadar TSH tidak meningkat pada pasien *thalassemia* yang rutin menerima transfusi. Kemungkinan yang pertama adalah penggunaan terapi kelasi. Transfusi rutin dan berulang pada pasien *thalassemia* akan menyebabkan *iron overload* yang dapat berujung pada beberapa komplikasi, termasuk beberapa komplikasi endokrin seperti disfungsi tiroid, khususnya hipotiroidisme primer.^{10,11,12} Hipotiroidisme primer disebabkan oleh penurunan fungsi kelenjar tiroid dan interferensi produksi hormon tiroid, menyebabkan rendahnya kadar hormon tiroid yang kemudian dikompensasi oleh meningkatnya kadar TSH.¹⁰

Salah satu obat yang dapat mengurangi *iron overload* pada transfusi rutin adalah terapi kelasi. Terapi kelasi akan mengikat ion besi yang berlebih sehingga dapat mencegah akumulasi besi dan komplikasi yang berkaitan dengan besi seperti disfungsi hepar, endokrin, dan kardiak.^{13,14,15} Studi menunjukkan bahwa tanda-tanda *iron overload* biasanya tidak muncul pada pasien yang rutin menerima terapi kelasi.^{16,17} Kondisi disfungsi tiroid biasanya tidak ditemukan pada pasien yang mendapat terapi kelasi, karena terapi kelasi mengikat ion besi yang berlebih sehingga menekan reaksi Fenton. Kelenjar tiroid tidak akan mengalami gangguan.^{18,19} Semua subjek penelitian menerima terapi kelasi meskipun tidak semua subjek mengonsumsinya secara rutin. Hal inilah yang diduga menyebabkan tidak terjadinya kenaikan kadar TSH pada sebagian besar subjek penelitian ini.

Kemungkinan kedua adalah terdapatnya gangguan organik pada subjek penelitian, yaitu ada organ hipotalamus atau hipofisis. Hipotalamus dalam keadaan fisiologis akan memproduksi TRH yang akan merangsang hipofisis anterior untuk mensekresi TSH. TSH kemudian merangsang kelenjar tiroid untuk mensekresi hormon tiroid (T3 dan T4). Jika terdapat penurunan hormon tiroid khususnya T3, maka hipofisis anterior akan terangsang untuk mensekresi TSH dalam jumlah yang lebih banyak.²⁰

Apabila terjadi gangguan organik pada hipofisis anterior maka TSH tidak dapat dikeluarkan dalam jumlah yang cukup untuk mengkompensasi penurunan hormon tiroid. Selain itu berbagai macam stres juga dapat menghambat sekresi TSH dan hormon tiroid, kemungkinan melalui pengaruh saraf pada hipotalamus.²⁰

Keterbatasan pada penelitian ini terletak pada pengumpulan data jumlah transfusi, karena hanya mengandalkan ingatan dari subjek penelitian (anamnesis) dikarenakan tidak tersedianya catatan medis pasien di PMI Semarang. Sehingga dapat terjadi *recall bias* karena jumlah transfusi yang diterima pasien dari tahun ke tahun belum pasti sama.

Selain itu, kepatuhan subjek dalam mengonsumsi terapi kelasi juga menjadi keterbatasan penelitian ini. Derajat kepatuhan pasien dalam meminum obat kelasi berbeda-beda dan fluktuatif, serta tidak dilakukan pemantauan kepatuhan selama penelitian dilakukan. Sehingga belum dapat dilakukan analisis antara hubungan kepatuhan konsumsi kelasi dengan status tiroid pasien. Tanda-tanda hipotiroid secara klinis seperti gangguan pertumbuhan juga tidak dinilai dalam penelitian ini.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Tidak terdapat hubungan antara jumlah transfusi dengan kadar TSH pada pasien *thalassemia*.

Saran

Pada penelitian selanjutnya mungkin dapat dilakukan pengukuran TSH bersamaan dengan hormon tiroid lain untuk mengkonfirmasi status tiroid pasien. Sebaiknya dilakukan juga pemeriksaan fisik pada pasien untuk memeriksa tanda-tanda hipotiroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rachmilewitz, E. A., & Giardina, P. J. (2011). How I treat thalassemia. *Blood*, 118(13), 3479–88. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-08-300335>
2. Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. Giardina P, Forget B. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al., editors. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008. p. 535-563.
3. Holm, G. Thalassemia [Internet]. c2012 [updated 2012 Jul 17; cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://www.healthline.com/health/thalassemia#Overview1>
4. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135-1146.

5. Ganie, R. Thalassemia: Permasalahan dan Penanganannya [Intenet]. c2005 [updated 2008; cited 2015 Dec 2]. Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/718/1/08E00109.pdf>
6. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014.
7. Priyantiningasih, D. 2010. Pengaruh Deferasirox Terhadap Kadar T4 dan TSH Pada Penderita β -thalassemia Mayor dengan Ferritrin yang Tinggi. Retrieved from: <http://eprints.undip.ac.id/>
8. Djokomoeljanto R. Hormon Tiroid: Transport dan Efeknya. Dalam: Sumual AR, penyunting. Bunga Rampai Tiroidologi. Jakarta: Percetakan Budi Raya; 1992. h. 12-26
9. Gathwala, G., Das, K., & Agrawal, N. (2009). Thyroid hormone profile in beta-thalassemia major children. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 35(2), 71–2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120784>
10. **Sofronescu, A. 2015.**Thyroid-Stimulating Hormone: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. (n.d.). Retrieved January 10, 2016, from <http://emedicine.medscape.com/article/2074091-overview>
11. **Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS.** Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(6):651-6.
12. **Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al.** Metabolic and endocrinologic **complications** in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003;3(1):23-34. 10.
13. **Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al.** Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89: 1187-93.
14. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110: 971-7
15. Ardalan FA, Osquei MR, Toosi MN, Irvanloo G. Synergic effect of chronic hepatitis C infection and beta thalassemia major with marked hepatic iron overload on liver fibrosis: a retrospective crosssectional study. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 17
16. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassemia versus sicklecell disease. *Br J Haematol* 2006;135(4):574-82.
17. Agarwal MB. Advances in management of thalassemia (Editorial). *Indian Pediatr* 2004; 41(10):989-92
18. Jaruratanasirikul, S., Wongcharnchailert, M., Laosombat, V., Sangsupavanich, P., & Leetanaporn, K. (2007). Thyroid function in beta-thalassemic children receiving hypertransfusions with suboptimal iron-chelating therapy. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 90(9), 1798–802. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957921>

19. Kohgo, Y., Ikuta, K., Ohtake, T., Torimoto, Y., & Kato, J. (2008). Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, 88(1), 7–15. <http://doi.org/10.1007/s12185-008-0120-5>
20. Sherwood L. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem. Jakarta: ECG Medical Publisher, 2012