

# Korelasi Feritin dengan Sitokin Proinflamasi pada Pasien Talasemia Beta Di Kota Samarinda Kalimantan Timur

Muhammad Fahmi Aminuddin,\* Anton Budhi Darmawan,\*\* Lantip Rujito\*\*\*

\*Program Studi Teknologi Laboratorium Medik, Institut Teknologi Kesehatan dan Sains Wiyata Husada Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia

\*\*Departemen Otorhinolaryngology, Bedah Kepala dan Leher, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman-Rumah Sakit Margono Soekarjo, Purwokerto, Indonesia

\*\*\*Departemen Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

## Abstrak

**Pendahuluan:** Feritin merupakan parameter rutin yang digunakan dalam evaluasi kelebihan besi pasien talasemia. Kelebihan besi menyebabkan terbentuknya ROS sehingga terjadi reaksi oksidatif yang memicu inflamasi. Tujuan Studi ini untuk mengetahui korelasi kadar feritin dengan sitokin proinflamasi pada talasemia beta.

**Metode:** Studi Analitik potong lintang dilakukan pada 33 pasien talasemia beta yang mendapatkan transfusi darah rutin di RSUD I.A. Moeis Samarinda. Uji korelasi Spearman rank digunakan untuk mengetahui korelasi antara feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6.

**Hasil:** Hasil studi ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara feritin dengan TNF- $\alpha$  ( $p=0,298$ ) dan IL-6 ( $p=0,703$ ). Sedangkan terdapat hubungan signifikan antara TNF- $\alpha$  dengan IL-6 ( $p=0,009$ ) yang berkorelasi cukup kuat positif ( $r=0,448$ ).

**Kesimpulan:** Studi ini menunjukkan tidak terdapat korelasi antara kadar feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6. Sedangkan pada sitokin proinflamasi menunjukkan terdapat korelasi antara TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada pasien talasemia di Kota Samarinda.

**Kata kunci:** Talasemia beta, Feritin, TNF- $\alpha$ , IL-6

### **Ferritin Correlation with Proinflammatory Cytokines in Beta Thalassemia Patients in Samarinda City, East Kalimantan**

Muhammad Fahmi Aminuddin,\* Anton Budhi Darmawan,\*\*  
Lantip Rujito\*\*\*

\*Medical Laboratory Technology program, Institute of Health Technology and  
Sains Wiyata Husada Samarinda, East Kalimantan, Indonesia

\*\*Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine,  
Universitas Jenderal Soedirman-Margono Soekarjo Hospital, Purwokerto, Indonesia

\*\*\*Department of Molecular Biology, Faculty of Medicine,  
Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

#### **Abstract**

**Introduction:** Ferritin is a routine parameter used in the evaluation of iron overload in thalassemia patients. Excess iron causes the formation of ROS, resulting in an oxidative reaction that triggers inflammation. This study aims to determine the correlation of ferritin levels with proinflammatory cytokines in beta thalassemia.

**Methods:** A cross-sectional analytical study was conducted on 33 beta thalassemia patients who received routine blood transfusions at I.A. Moeis Samarinda. Spearman rank correlation test was used to determine the correlation between ferritin and TNF- $\alpha$  and IL-6.

**Results:** The results of this study showed that there was no relationship between ferritin and TNF- (p=0.580) and IL-6 (p=0.924). Meanwhile, there was a significant relationship between TNF- and IL-6 (p<0.0001) which had a strong positive correlation (r=0.621).

**Conclusion:** This study showed that there was no correlation between ferritin levels with TNF- $\alpha$  and IL-6. Meanwhile, proinflammatory cytokines showed a correlation between TNF- $\alpha$  and IL-6 in thalassemia patients in Samarinda City.

**Keywords:** Beta thalassemia, Ferritin, TNF- $\alpha$ , IL-6

## **Pendahuluan**

Talasemia beta merupakan salah satu jenis talasemia yang disebabkan mutasi pada gen globin beta ( $\beta$ ) sehingga rantai utama pembentuk hemoglobin diproduksi sangat sedikit atau bahkan tidak diproduksi.<sup>1</sup> Kelainan sintesis tersebut mengakibatkan peningkatan rantai globin alfa ( $\alpha$ ) bebas dan toksisitas rantai globin  $\alpha$ . Proses pematangan sel darah merah terganggu karena terdapat timbunan rantai globin yang dapat merusak membran sel darah merah lalu menyebabkan anemia.<sup>2</sup>

Transfusi darah merupakan upaya untuk menjaga kadar hemoglobin pada kadar 9-10 g/dL, kadar eritrosit normal, menekan hematopoiesis ekstramedular dan mengoptimalkan tumbuh kembang pasien. Transfusi berulang pada penderita talasemia selain menjadi terapi yang bersifat suportif namun dapat memberikan dampak negatif berupa kelebihan besi, stimulasi aloantigenik dan infeksi.<sup>3</sup>

Kelebihan kadar besi dapat ditand-

ai dengan peningkatan kadar ferritin dalam tubuh. Kadar ferritin yang meningkat akan merangsang terjadinya peningkatan reaksi fenton sehingga menyebabkan reactive oxygen species (ROS). Oxygen species (ROS) dapat memicu terjadinya stress oksidatif lalu sitokin yang mengakibatkan inflamasi sistemik tersekresi sehingga sel endotel rusak dan berakibat pada kerusakan organ.<sup>4</sup> Kadar besi berlebih dalam tubuh menyebabkan keadaan inflamasi yang dapat memicu peningkatan sitokin proinflamasi seperti tumor nekrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin 6 (IL-6) pada penderita talasemia  $\beta$ . Peningkatan sitokin proinflamasi yang terjadi dapat memicu makrofag teraktivasi lalu menyebabkan proses sel eritroid apoptosis selektif fagositosis prekursor sehingga berkontribusi terhadap penghambatan eritropoiesis yang tidak efektif.<sup>5</sup>

Studi ini diperlukan untuk mengetahui korelasi antara kadar ferritin dengan sitokin proinflamasi berupa TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang nantinya dapat digunakan sebagai tambahan penjelasan terkait parameter kelebihan besi

dan inflamasi pada pasien talasemia beta.

## Metode

Studi ini menggunakan desain analitik potong lintang yang melibatkan 33 pasien talasemia berusia 2 sampai 58 tahun yang mendapatkan transfusi rutin di Rumah Sakit Umum Daerah I.A Moeis Samarinda dan terdaftar sebagai anggota POPTI (Perhimpunan Orang Tua Penderita Thalassemia Indonesia) Kota Samarinda serta bersedia berpartisipasi dengan menandatangani *informed consent*. Pengambilan sampel darah pasien sebanyak

pemeriksaan feritin terakhir pasien di bagian rekam medik RSUD I.A Moeis Samarinda.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jendral Soedirman dengan nomor: Ref: 218/KEPK/XI/2020. Uji statistik spearman rank digunakan untuk mengetahui hubungan feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6, sedangkan uji pearson digunakan untuk mengetahui hubungan antar sitokin proinflamasi berupa TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada pasien talasemia beta di Kota Samarinda.

**Tabel 1. Kadar Feritin Pasien Talasemia**

Feritin	Rerata	SD	Minimal	Maksimal	Jumlah
$\leq 2.500$ (ng/mL)	1.756	511,1	758	2.292	10 (30,3%)
2.500-5.000 (ng/mL)	3.973	749,9	2.704	4.929	13 (39,4%)
$> 5.000$ (ng/mL)	6.967	2.379,2	5.001	12.882	10 (30,3%)

3 mL dilakukan oleh tenaga profesional di RSUD I.A Moeis Samarinda pada bulan Desember 2020 – Februari 2021. Sampel darah diolah lalu dibawa ke laboratorium riset Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto. Pemeriksaan TNF- $\alpha$  dan IL-6 menggunakan metode ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) dilakukan dengan sampel berupa plasma menggunakan Human Tumor necrosis factor  $\alpha$  ELISA

## Hasil

Hasil penelitian ini didapatkan 33 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan karakteristik yang beragam. Subjek terdiri dari 16 laki-laki (48,5%) dan 17 perempuan (51,5%). Rentang usia subjek pada penelitian ini antara 2-58 tahun dengan rerata 17 tahun. Etnik jawa merupakan etnik yang paling banyak dalam penelitian ini (57,6%).

**Tabel 2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Klasifikasi Kadar Feritin**

	$< 2.500$ (n=10)	2.500-5.000 (n=13)	$> 5.000$ (n=10)	Total (n=33)
Jenis kelamin (%)				
Laki-laki	5 (50,0)	5 (38,5)	6 (60,0)	16 (48,5)
Perempuan	5 (50,0)	8 (61,5)	4 (40,0)	17 (51,5)
Usia (%)				
0-5	1 (10,0)	-	-	1 (3,0)
5-11	3 (30,0)	2 (15,4)	4 (40,0)	9 (27,3)
12-25	4 (40,0)	10 (76,9)	4 (40,0)	18 (54,5)
26-45	2 (20,0)	1 (7,7)	1 (10,0)	4 (12,1)
$> 45$	-	-	1 (10,0)	1 (3,0)
Etnis (%)				
Jawa	6 (60,0)	7 (53,8)	6 (60,0)	19 (57,6)
Banjar	2 (20,0)	3 (23,1)	2 (20,0)	7 (21,2)
Kutai	1 (10,0)	2 (15,4)	1 (10,0)	4 (12,1)
Bugis	1 (10,0)	-	1 (10,0)	2 (6,1)
Sunda	-	1 (7,7)	-	1 (3,0)
Konsumsi obat kelasi besi (%)				
Patuh	8 (80,0)	9 (69,2)	5 (50,0)	22 (66,7)
Tidak patuh	2 (20,0)	4 (30,8)	5 (50,0)	11 (33,3)

kit dan Human Interleukin 6 ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory (China). Sampel dicuci menggunakan alat Biomerieux Washer 470 lalu dibaca menggunakan alat Biomerieux Reader 270. Kadar feritin diambil dari rerata 3

Jenis obat kelasi besi yang digunakan pasien yaitu: deferasirox, deferipron dan kombinasi keduanya dengan tingkat kepatuhan konsumsi kelasi besi sebesar 66,7%. Hasil kadar feritin pasien talasemia di Kota Samarinda sebagian

besar berada pada kadar 2.500-5.000 ng/mL (39,4%) lalu kadar  $\leq 2.500$  dan  $> 5.000$  ng/mL masing-masing sebesar 30,3%. Rerata kadar feritin berada pada kadar 4208 ng/mL. Kadar sitokin proinflamasi pasien talasemia didapatkan rerata kadar TNF- $\alpha$  sebesar 128 pg/mL. Sedangkan kadar IL-6 didapatkan rerata sebesar 74 pg/mL.

**Tabel 3. Kadar Sitokin Proinflamasi Pasien Talasemia**

Parameter	Rerata	SD	Minimal	Maksimal
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	128	25,1	101	265
IL-6 (pg/mL)	74	13,6	45	115

Hasil uji spearman rank antara feritin dengan TNF- $\alpha$  mendapatkan nilai  $p=0,580$  dan dengan IL-6 mendapatkan nilai  $p=0,924$ . Hasil statistik tersebut memperlihatkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada pasien talasemia di Kota Samarinda. Sedangkan hasil statistik pearson antara TNF- $\alpha$  dengan IL-6 menunjukkan nilai  $p=0,009$  dan  $r=0,448$  yang berarti terdapat hubungan bermakna antara TNF- $\alpha$  dan IL-6 dengan korelasi agak kuat positif.

## Diskusi

Talasemia merupakan penyakit kelainan darah bersifat autosomal resesif. Talasemia  $\beta$  disebabkan berkurang atau tidak adanya sintesis rantai globin  $\beta$  pada kromosom 11 sehingga terjadi ketidakseimbangan sintesis hemoglobin.<sup>2</sup> Kelainan sintesis globin  $\beta$  pada talasemia  $\beta$  mengakibatkan peningkatan rantai globin  $\alpha$  bebas yang akan mengendap menjadi timbunan sehingga merusak membran eritrosit lalu memicu terjadinya proses apoptosis. Tingkat apoptosis yang tinggi pada penderita talasemia menyebabkan tubuh kekurangan eritrosit dan terjadi anemia.<sup>6</sup>

Jumlah subjek penelitian ini sebanyak 33 pasien dengan persentase laki-laki 48,5% dan perempuan 51,5%. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan persentase laki-laki 46,7% dan perempuan 53,3%.<sup>7</sup> Jenis kelamin bukan merupakan faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya penyakit talasemia karena, jenis kelamin terpaut pada kromosom seks manusia sedangkan talasemia disebabkan oleh faktor mutasi pada alel tunggal yang berada pada kromosom autosom yang bersifat resesif.<sup>1</sup> Subjek yang mengikuti penelitian ini berasal dari berbagai etnik yang memiliki beragam bahasa dan bu-

daya. Etnik Jawa merupakan etnik terbesar dengan proporsi sebesar 40,1% dan tersebar merata di Indonesia, sehingga wajar bila etnik yang mendominasi dalam penelitian ini berasal dari etnik Jawa.

Rentang umur subjek dalam penelitian ini mulai 2 tahun hingga 58 tahun. Mayoritas usia berada pada rentang 12-25 tahun sebanyak 17 orang (51,5%) diikuti usia 5-11 tahun dan usia lainnya. Usia remaja dan anak yang mendominasi dalam penelitian ini dikarenakan banyaknya pasien talasemia yang sudah terdiagnosa pada usia balita dan anak. Sebagian besar gejala pada pasien talasemia muncul ketika usia muda yang disebabkan pada umur 6 bulan hingga 1 tahun terjadinya perubahan HbF menjadi HbA.<sup>8</sup> Rentang umur yang lebar dan batas usia teratas subjek penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan kualitas hidup dan tata laksana dalam penanganan pasien talasemia yang lebih baik dari tahun sebelumnya di Indonesia terutama di Kalimantan timur.

**Tabel 4. Statistik Hubungan antara Feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6**

	Statistik	Feritin	TNF- $\alpha$	IL-6
Feritin	Nilai p	-	0,298	0,703
	Nilai r	-	0,187	0,069
Spearman rank	TNF- $\alpha$	Nilai p	0,298	0,009
		Nilai r	0,187	0,448
IL-6	Nilai p	0,703	0,009	-
	Nilai r	0,069	0,448	-

Pasien talasemia yang mengalami anemia berat akan memerlukan tindakan transfusi darah sebagai langkah mempertahankan hemoglobin dalam darah. Proses transfusi rutin pada pasien talasemia akan menyebabkan kelebihan besi dan stimulasi aloantigenik yang dapat memicu peradangan hingga komplikasi.<sup>9</sup> Komplikasi akibat transfusi berulang biasanya akan nampak pada dekade pertama akibat penumpukan besi. Pada awal dekade kedua umumnya muncul komplikasi seperti gagal jantung, gangguan pertumbuhan, keterlambatan pubertas akibat gangguan hormonal, dan lainnya. Usia penderita talasemia juga dapat mencapai dekade ketiga bahkan keempat bila dilakukan tata laksana yang optimal.<sup>10</sup>

Pemeriksaan feritin merupakan salah satu parameter dalam evaluasi simpanan kelebihan besi tubuh. Feritin adalah protein yang menunjukkan simpanan besi retikuloendotelial dalam tubuh seseorang. Sebagian kecil feritin disekresikan tubuh ke plasma darah.<sup>11</sup> Hasil pemeriksaan feritin dalam pe-

nelitian ini menunjukkan sebagian besar pasien mengalami kelebihan besi dengan kadar feritin  $>2.500$  ng/mL. Hasil ini selaras dengan studi Fianza di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang menyebutkan pasien talasemia paling banyak memiliki kadar feritin  $>2.500$  ng/mL.<sup>12</sup> Tingginya kadar feritin pada subjek penelitian tidak terlepas akibat dari manifestasi proses transfusi yang berulang. Selain transfusi darah, kelebihan besi juga disebabkan faktor internal pada pasien talasemia yaitu proses eritropoiesis tidak efektif, hemolisis kronis dan peningkatan penyerapan zat besi usus.<sup>13</sup> Meskipun pemeriksaan feritin tidak relatif mempresentasikan cadangan besi dalam tubuh, tetapi pemeriksaan ini tetap direkomendasikan oleh kebanyakan pedoman karena memiliki beberapa keunggulan seperti terjangkau dan mudah dilakukan oleh berbagai fasilitas kesehatan.<sup>14</sup>

Kadar feritin  $>1.000$  ng/mL yang menjadi salah satu penanda perlunya pemberian obat kelasi besi dan kadar feritin  $>2.500$  ng/mL yang konstan selama 3 bulan sebagai batas awal pemberian kombinasi kelasi besi pada pasien talasemia.<sup>10</sup> Kadar feritin  $>2.500$  ng/mL dapat meningkatkan risiko terjadinya disfungsi jantung dan hati. Peningkatan signifikan terjadi pada marker fungsi hati berupa alanine aminotransferase (ALT) dengan feritin  $>5.000$  ng/mL dibandingkan feritin  $<2.500$  ng/mL.<sup>12,15</sup> Studi lanjutan menyebutkan pasien talasemia mayor dengan kadar feritin  $<2.500$  ng/mL yang melakukan transfusi darah rutin dan mengkonsumsi obat kelasi besi memiliki prognosis yang sangat baik dalam kelangsungan hidup. Penggunaan jangka panjang kelasi besi dapat menurunkan kadar feritin pada pasien talasemia.<sup>16</sup>

Kelebihan besi bersifat toksik bagi sel tubuh sehingga dapat menyebabkan berbagai komplikasi. Komplikasi paling umum menyebabkan gagal jantung, infeksi dan gangguan endokrin yang terjadi pada akhir dekade pertama atau awal dekade kedua.<sup>17</sup> Besi yang melebihi kebutuhan metabolik sel dan terjadinya ROS pada pasien talasemia akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif akan mengaktifkan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B lalu menginduksi ekspresi gen mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi yang berupa TNF- $\alpha$  dan IL-6.<sup>18</sup> Penelitian ini mendapatkan rerata nilai TNF- $\alpha$  sebesar 128 pg/ml, sedangkan kadar IL-6 mendapatkan rerata sebesar 74 pg/ml. Penelitian Shanab pada pasien talasemia dengan rentang usia 3-25 tahun menyebutkan terdapat kenaikan yang signifikan antara kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pa-

sien talasemia dibandingkan orang yang sehat ( $p<0,05$ ).<sup>19</sup> Studi lainnya juga menunjukkan terjadinya peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada pasien talasemia.

Respon imun pasien talasemia secara umum berbeda dari normal akibat patofisiologi penyakit talasemia. Feritin selain digunakan juga memiliki peran sebagai protein fase akut bersama dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang akan meningkat bila ketika terjadi infeksi akut atau pada kondisi kronis, keganasan, dan inflamasi. Keadaan inflamasi yang terjadi secara terus menerus pada pasien talasemia membuat keadaan immunosupresif dengan penurunan kadar IFN- $\gamma$  dan IL-2, serta peningkatan pada kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6.<sup>18</sup> Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6 dengan nilai statistik berturut-turut  $p=0,298$  dan  $p=0,703$ . Studi lain yang dilakukan pada pasien talasemia dengan transfusi rutin dan pada tikus yang mengalami talasemia dan kelebihan besi menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini yaitu, terdapat hubungan bermakna antara kadar feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6.<sup>20</sup> Terdapat faktor yang dapat berpengaruh terhadap hasil ini antara lain pengukuran kadar feritin yang dilakukan secara tidak langsung melainkan menggunakan rerata dari 3 pemeriksaan feritin terakhir sehingga tidak mencerminkan kadar feritin aktual pasien. Perubahan feritin serum dapat terjadi disebabkan transfusi darah reguler. Studi lanjutan juga menunjukkan bahwa jumlah kantong pada transfusi darah berpengaruh terhadap feritin dan beberapa sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-10, dan IL-1 $\beta$ .<sup>21</sup>

Sitokin proinflamasi dalam penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna antara TNF- $\alpha$  dan IL-6. TNF- $\alpha$  dan IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang disekresikan tubuh akibat terjadinya stres oksidatif yang dipicu penimbunan ROS pada pasien talasemia. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi pada pasien talasemia berperan terhadap erythropoiesis yang tidak efektif. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada talasemia mayor dapat menekan erythropoiesis yang tidak efektif sehingga produksi leukosit bertambah dan memicu aktivasi makrofag untuk meningkatkan proses erythrophagocytosis.<sup>17</sup>

Penyebab utama kenaikan TNF- $\alpha$  pada pasien talasemia adalah aktivasi makrofag yang disebabkan oleh kelebihan zat besi dan stimulasi aloantigenik yang diinduksi oleh transfusi darah kronis. TNF- $\alpha$  tidak hanya dapat secara langsung menghambat diferensiasi eritroid tetapi juga memfasilitasi prolifera-

asi sel prekursor noneritroid (seperti sel dendritik) pada penyakit kronis dengan sindrom inflamasi.<sup>22</sup> TNF- $\alpha$  memiliki peran penting dalam berbagai proses imun dan inflamasi, termasuk aktivasi sel, proliferasi dan kematian sel dari nekrosis dan apoptosis.<sup>23</sup> Studi lainnya menyebutkan bahwa TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan tingkat apoptosis sel yang tinggi dan terjadinya penurunan ekspresi protein erythropoietin receptor (EPOR) serta proliferasi sel progenitor eritroid yang diinduksi oleh eritropoetin dibandingkan pada kontrol individu sehat.<sup>24</sup> TNF- $\alpha$  tidak hanya menginduksi sekresi sendiri tetapi dalam sirkulasi dapat menyebabkan sekresi sitokin lain seperti IL-6.<sup>24</sup>

IL-6 berperan dalam regulasi proses inflamasi, respon imun, peradangan akut dan hematopoiesis. Peningkatan IL-6 pada pasien talasemia dapat menyebabkan terjadinya gangguan eritropoetin. IL-6 akan mengaktivasi makrofag untuk meningkatkan proses fagositosis eritrosit. Peningkatan kadar IL-6 dapat menyebabkan gangguan perkembangan eritroid melalui penghambatan prekursor eritroid di sumsum tulang manusia. IL-6 selain berperan sebagai sitokin proinflamasi, juga dapat memberi efek antiinflamasi dimana IL-6 menginduksi beberapa marker antara lain IL-10. IL-10 berperan sebagai antiinflamasi dengan cara down regulation aktivasi NF- $\kappa$ B sehingga sintesis sitokin proinflamasi dan molekul adhesi monosit berkurang.<sup>25-27</sup> IL-6 juga menyebabkan terjadinya sintesis hepsidin. Hepsidin merupakan regulator negatif transportasi besi ke dalam plasma dan dapat mengatur penyerapan besi usus.<sup>28</sup> IL-6 disarankan sebagai molekul utama pada transkripsi hepsidin terkait inflamasi yang dimediasi melalui sinyal dan aktivator transkripsi (STAT) *binding site on* pada promotor hepsidin.<sup>29</sup>

## Kesimpulan

Studi ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara feritin dengan TNF- $\alpha$  dan IL-6, namun pada sitokin proinflamasi memiliki hubungan bermakna antara TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada pasien talasemia beta di Kota Samarinda.

## Acknowledgment

Terimakasih kepada Institut Teknologi dan Kesehatan Wiyata Husada Samarinda (IT-KES WHS) yang telah mendanai penelitian ini sehingga dapat terselesaikan dengan tepat

waktu dan kepada RSUD I.A Moeis Samarinda serta Persatuan Orantua Pasien Talasemia Indonesia (POPTI) Kota Samarinda yang telah memfasilitasi penelitian ini. Penelitian ini dilakukan dengan bimbingan Dr. dr. Lantip Rujito, M.Si.Med dan Dr. dr. Anton Budhi Darmawan, Sp.THT-KL (K) dari Fakultas Kedokteran Universitas Jendral Soedirman, Purwokerto.

## Daftar Pustaka

1. Origa R.  $\beta$ -Thalassemia. *Genetics in Medicine*. 2017 Jun 1;19(6):609-19.
2. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012;379 January:373-83.
3. Asadov CD. Immunologic Abnormalities in  $\beta$ -Thalassemia. *J Blood Disord Transfus*. 2014;5(7):1-5.
4. Fibach E, Rachmilewitz EA. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia - an update. *F1000Research*. 2017;6:1-12.
5. Bazi A, Shahramian I, Yaghoobi H, Naderi M, Azizi H. The Role of Immune System in Thalassemia Major: A Narrative Review. *J Pediatr Rev*. In press 2017;6(2):1-8.
6. Mousavi Z, Yazdani Z, Moradabadi A, Hoseinpourkasgari F, Hassanshahi G. Role of some members of chemokine/cytokine network in the pathogenesis of thalassemia and sickle cell hemoglobinopathies: A mini review. *Exp Hematol Oncol*. 2019;8(21):4-9.
7. Wati EK, Proverawati A, Purnamasari DU. Tingkat Asupan Zat Gizi dan Status Gizi Penderita Thalassemia di Kabupaten Banyumas. *KesmasIndo*. 2015;7(2):153-66.
8. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;1-14.
9. Atwa ZT, Abdel Wahed WY. Transfusion transmitted infections in frequently transfused thalassaemic children living in Fayoum Governorate, Egypt: Current prevalence and risk factors. *J Infect Public Health*. 2017;10(6):870-4.
10. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia. Jakarta (Indonesia); 2018.
11. Keshk WA, Hablas NM, Esheba NES, Abd Elsalam SA. Crosstalk between cytokine profile, redox, and iron status in  $\beta$ -Thalassemia: relation to frequency/duration of blood transfusion. *Pediatr He-*

- matol Oncol. 2019;36(3):151–60.
12. Fianza PI, Rahmawati A, Widiastha SH, Afifah S, Ghozali M, Indrajaya A, et al. Iron Overload in Transfusion-Dependent Indonesian Thalassaemic Patients. *Hindawi*. 2021;2021:1–8.
  13. Ganz T. Iron and infection. *International journal of hematology*. 2018 Jan;107(1):7–15.
  14. Krittayaphong R, Viprakasit V, Saiviroonporn P, Wangworatrakul W, Wood J c. Serum Ferritin in The Diagnosis of Cardiac and Liver Iron Overload in Thalassaemia Patients Real-World Practice : A Multicentre Study. *Br J Haematol*. 2017;182(2):301–5.
  15. Eghbali A, Taherahmadi H, Shahbazi M, Bagheri B, Ebrahimi L. Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2\* MRI in patients with major  $\beta$ -thalassemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2014;4(1):17–21.
  16. Wei Z, Yang G, Huang Y, Peng P, Long L, Long Y, Huang X, Zhou X, Lai Y, Liu R. A 15-years follow-up of deferasirox in beta-thalassaemia major patients with iron overload. *British journal of haematology*. 2020 Nov;191(3):e81-3.
  17. Gupta R, Musallam KM, Taher AT, Rivella S. Ineffective Erythropoiesis: Anemia and Iron Overload. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):213–21.
  18. Voskou. Oxidative stress in  $\beta$ -thalassaemia and sickle cell disease. *redox Biol*. 2015;6:226–39.
  19. Shanab AAM, El-Desouky MA, Kholousi N, El-Kamah G, Fahmi AA. Evaluation of neopterin as a prognostic factor in patients with beta-thalassemia, in comparison with cytokines and immunoglobulins. *Arch Hell Med*. 2015;32(1):60–5.
  20. Visitchanakun P, Saisorn W, Wongphoom J, Chatthanathon P, Somboonna N, Svasiti S, et al. Gut leakage enhances sepsis susceptibility in iron-overloaded -thalassemia mice through macrophage hyper-inflammatory responses. *Ammerican J Physiol Liver Physiol*. 2020;318:966–79.
  21. Al-Hakeim HK, Najm AH, Al-Dujaili AH, Maes M. Major Depression in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia Is Strongly Associated with the Combined Effects of Blood Transfusion Rate, Iron Overload, and Increased Pro-inflammatory Cytokines. *Neurotox Res*. 2020;38(1):228–41.
  22. Ribeil JA, Arlet JB, Dussiot M, Cruz Moura I, Courtois G, Hermine O. Ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia. *Sci World J*. 2013;2013:1–11.
  23. Fadhil R kareem, Mohammed HQ, Faraj SA. Evaluation of Cellular Immunity for  $\beta$ -Thalassaemia Major Patients in Wasit Thalassaemia Center. *Micro Biol Genet Monocular Biol Res*. 2017;3(2):1–8.
  24. Tanyong DI, Panichob P, Kheansaard W, Fucharoen S. Effect of Tumor Necrosis Factor-Alpha on Erythropoietinand Erythropoietin Receptor-Induced Erythroid Progenitor Cell Proliferation in  $\beta$ -Thalassemia/Hemoglobin E Patients. *Turkish J Hematol*. 2015;32(4):304–10.
  25. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2011;1813(5):878–88.
  26. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care*. 2019;1–15.
  27. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):1–16.
  28. Hasoon IG, Shani WS, Radi AM. The association of hepcidin with some inflammatory markers in  $\beta$ -thalassemia major patients of Basrah Province. 2020;7289(March):7285–9.
  29. Kanamori Y, Murakami M, Sugiyama M. Hepcidin and IL-1  $\beta$ . 2019;110:143–56.

