

## Cut-Off Point Kadar Feritin sebagai Prediktor Kadar NLR pada Pasien Talasemia Beta Mayor

Nasyaira Tsaqihrafa<sup>1</sup>, Intanri Kurniati<sup>2</sup>, Terza Aflika Happy<sup>3</sup>, Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Talasemia merupakan penyakit keturunan yang memiliki prevalensi tinggi, baik di Indonesia maupun dunia. Talasemia yang memiliki gejala paling berat adalah klasifikasi talasemia beta mayor. Gejala yang berat berdampak pada kondisi tubuh yang tidak baik, salah satunya dapat terjadi penumpukan zat besi dan inflamasi. Dengan demikian, pada pasien talasemia beta mayor, dapat dilakukan pemeriksaan feritin dan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR). Titik potong kadar feritin sebagai prediktor kadar NLR pada pasien talasemia beta mayor pun dapat dicari tahu. Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*, kemudian hasil data diolah dengan aplikasi pengolahan data di komputer. Nilai titik potong kadar feritin adalah 2907,145 ng/mL yang dapat memprediksi kadar NLR. Kadar feritin yang dijadikan prediktor didapatkan melalui titik potong dengan menganalisis kurva *receiver operating characteristic* (ROC) di aplikasi pengolahan data dan mengubah koordinatnya dalam bentuk grafik. Hasilnya adalah 2907,145 ng/mL dimana kadar feritin diatas itu dapat menimbulkan peningkatan resiko kadar NLR naik pada pasien talasemia beta mayor.

**Kata kunci :** Talasemia beta mayor, feritin, neutrophil lymphocyte ratio, titik potong, *receiver operating characteristic*

## Ferritin Level Cut-off Point as a Predictor of NLR Levels in Beta Thalassemia Major Patients

### Abstract

Thalassemia is a hereditary disease that has a high prevalence, both in Indonesia and the world. Thalassemia with the most severe symptoms is the classification of beta thalassemia major. Severe symptoms have an impact on poor body conditions, one of which can occur iron accumulation and inflammation. Thus, in patients with beta thalassemia major, ferritin and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) examinations can be carried out. The cutoff point for ferritin levels as a predictor of NLR levels in patients with beta thalassemia major can also be found out. This study used a cross-sectional design, then the data results were processed with a data processing application on a computer. The cutoff value for ferritin levels was 2907.145 ng/mL which can predict NLR levels. The ferritin level used as a predictor was obtained through the cutoff point by analyzing the receiver operating characteristic (ROC) curve in the data processing application and changing its coordinates in the form of a graph. The result was 2907.145 ng/mL where the ferritin level above that can increase the risk of increasing NLR levels in patients with beta thalassemia major.

**Keywords:** Beta thalassemia major, ferritin, neutrophil lymphocyte ratio, cutoff point, receiver operating characteristic

Korespondensi: Nasyaira Tsaqihrafa, Alamat: Kec. Enggal, Kota Bandar Lampung, Hp: 081287943626, E-mail: nasyairaa.t@gmail.com

### Pendahuluan

Penyakit talasemia merupakan kelainan menurun yang timbul disebabkan gangguan proses sintesis hemoglobin (Hb) akibat penurunan produksi rantai globin.<sup>1</sup> Salah satu klasifikasinya adalah talasemia beta mayor yang memiliki gejala paling berat. Talasemia beta mayor atau *mediterranean fever* timbul akibat kehilangan rantai globin beta pada proses sintesis hemoglobin.<sup>2</sup>

Data yang dipaparkan oleh World Health Organization (WHO) menunjukkan peningkatan populasi talasemia beta mayor di dunia tiap tahunnya. Pada tahun 2021, pasien talasemia beta mayor mengalami peningkatan hingga 146,74 juta yang berarti 20% dari total populasi di dunia.<sup>3</sup> Indonesia sendiri masuk dalam negara sabuk talasemia karena jumlah pembawa sifat talasemia yang banyak.<sup>4</sup>

Kota Bandar Lampung memiliki 300 pasien penderita talasemia pada tahun 2023

menurut ketua Perhimpunan Orang Tua Penderita Talasemia Indonesia (POPTI).<sup>5</sup> Pada tahun yang sama, pasien talasemia beta yang terdaftar di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek mencapai 237 pasien.<sup>6</sup>

Salah satu perawatan yang akan dijalani oleh pasien talasemia beta mayor adalah rutin transfusi darah selama hidupnya untuk mempertahankan kadar hemoglobin hingga diatas 9,5 g/L.<sup>7</sup> Hal tersebut dapat meningkatkan risiko tertular penyakit maupun penumpukan zat besi pada tubuh.<sup>8</sup>

Penumpukan zat besi dapat terdeteksi lewat kadar feritin, yang dapat menjadi parameter tingkat besi pada tubuh. Feritin merupakan bentuk protein pada tubuh yang memiliki fungsi mengikat zat besi. Zat besi bebas dapat memberikan efek buruk pada tubuh sehingga tubuh menciptakan mekanisme pengikatan zat besi bebas ke dalam sel lalu tersimpan dalam bentuk ikatan dengan protein feritin.<sup>9</sup>

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) diperoleh dari hasil pembagian jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit yang dapat menjadi marker inflamasi. Nilai normal NLR adalah 1-2.<sup>10</sup> Pemeriksaan NLR mempunyai kelebihan dapat diperoleh dengan mudah dan biaya yang murah dibandingkan pemeriksaan inflamasi lainnya. Kadar NLR didapat dengan alat hematologi analyzer dan melalui pemeriksaan manual gambaran darah tepi.<sup>11</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui titik potong kadar feritin sebagai prediktor kadar NLR pada pasien talasemia beta mayor karena penelitian tersebut masih sulit ditemukan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru bagi praktisi kesehatan dalam merawat pasien talasemia beta mayor.

### Metode

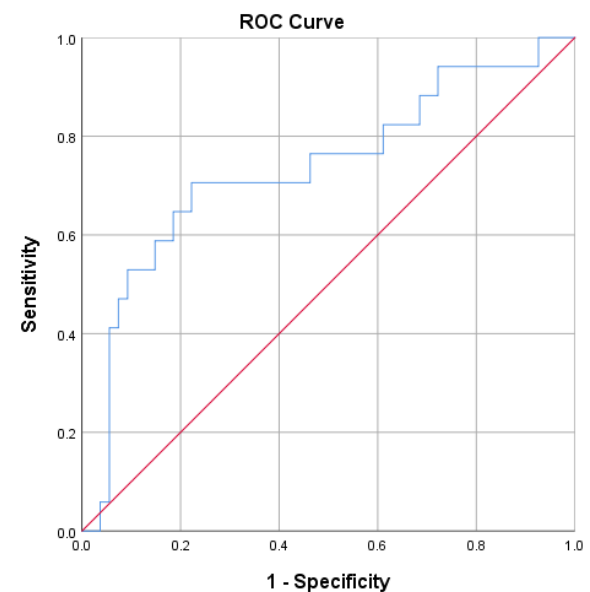
Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian ini berjumlah 71 pasien talasemia beta mayor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek (RSUDAM) Bandar Lampung di tahun 2023 yang berusia 0-18 tahun, sudah menjalani transfusi darah rutin lebih dari 10 kali dan mengonsumsi obat terapi besi. Sampel penelitian dipilih dengan teknik total *sampling*. Data diperoleh dari data rekam

medis pada tahun 2023 di instalasi rekam medis RSUDAM. Pasien dengan penyakit autoimun, diagnosa penyakit lain, maupun data rekam medik tidak lengkap dieksklusikan. Data yang sudah dikumpulkan akan dimasukkan pada aplikasi pengolah data untuk dilakukan analisis univariat, memperoleh *receiver operating characteristic* (ROC), kemudian dilakukan penentuan titik potong.

### Hasil

**Tabel 1.** Kadar Feritin dan NLR Sampel Penelitian

Variabel	Mean±SD	Median (min-max)
Kadar Feritin	3003,7±1934,6	2498 (352-10.779,60)
Kadar NLR	1,60±1,0293	1,4(0,3-6)



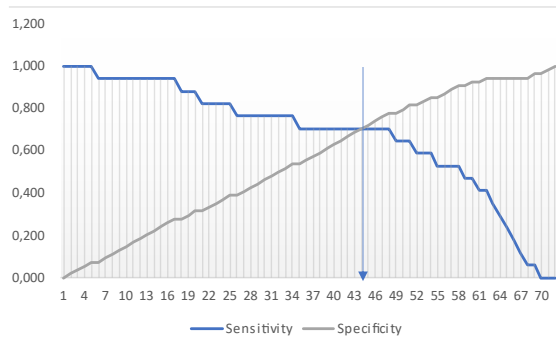
**Gambar 1.** Kurva ROC

**Tabel 2.** Area Under The Curve

Area	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound
0,735	0,586	0,885

**Tabel 3.** Koordinat Kurva

No.	Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1-Specificity
43	2841,665	0,706	0,315
44	2907,145	0,706	0,296
45	2985,69	0,706	0,278



**Gambar 2.** Cut-Off Point Kadar Feritin Dihubungkan dengan Kadar NLR Pasien Talasemia Beta Mayor

### Pembahasan

Pasien talasemia beta mayor memiliki beberapa kondisi tubuh yang dapat menimbulkan kelebihan zat besi. Kadar zat besi yang berlebih dapat diketahui melalui pemeriksaan kadar feritin dimana fungsinya juga terkait pengikatan zat besi bebas.<sup>12</sup> Apabila kapabilitas feritin maksimal maka dapat muncul ion besi bebas yang dapat menciptakan radikal bebas yang berujung pada pembentukan *reactive oxygen species* (ROS).<sup>11</sup>

*Reactive oxygen species* (ROS) dapat membuat berbagai kerusakan sel serta terlepasnya sitokin proinflamasi. Hal ini dapat mengaktifasi respon imun terhadap inflamasi dengan meningkatnya jumlah neutrofil dan menurunnya jumlah limfosit. Dengan demikian terjadinya inflamasi yang disebabkan kelebihan zat besi dapat terdeteksi dengan pemeriksaan NLR.<sup>11</sup>

Kadar feritin yang dapat dijadikan prediktor kadar NLR pada pasien talasemia beta mayor dapat ditentukan dengan mencari titik potong (*cut-off point*) melalui *receiver operating characteristic* (ROC). Kurva ROC adalah grafik yang memplot hubungan antara sinyal benar (sensitivitas) dan sinyal salah (1 - spesifisitas) untuk berbagai nilai cut-off yang mungkin. Luas area di bawah kurva ROC berkisar dari nol hingga satu dan digunakan untuk mengukur kemampuan model dalam membedakan antara observasi yang mengalami kejadian sukses dan yang tidak. Biasanya, kurva ROC memiliki bentuk cekung yang menghubungkan titik (0,0) dengan (1,1).<sup>13</sup>

Kadar feritin dan kadar NLR dimasukkan ke dalam aplikasi pengolah data. Kadar NLR

kemudian dikodingkan dengan angka 1 yang artinya meningkat bila diatas 2 dan 0 yang artinya tidak meningkat bila dibawah 2. Data-data tersebut kemudian dilakukan analisis ROC. Hasil kurva ROC ditampilkan pada gambar 1.

Sebagai tambahan, kita amati hasil area under the curve (AUC). AUC memiliki nilai antara 0 dan 1 tetapi bermakna sebagai uji diagnostik hanya jika  $>0,5$ . Semakin besar nilainya, semakin baik kinerja uji secara keseluruhan.<sup>14</sup> Luas area di bawah kurva ROC didapatkan sebesar 0,735 sehingga uji diagnostik bermakna.

Untuk menentukan *cut-off point* kadar feritin yang memiliki nilai duga baik maka dilanjutkan penentuan titik potong kurva sensitivitas dan spesifisitas dengan mengubah koordinat kurva ke dalam grafik. Dari gambar 4.2 didapatkan titik potong sensitivitas dan spesifitas pada nomor 44, yang menyatakan kadar feritin 2907,145 ng/mL sehingga didapatkan nilai titik potong kadar feritin adalah 2907,145 ng/mL. Hal tersebut berarti pasien dengan kadar feritin  $\geq 2907,145$  ng/mL berisiko mengalami kadar NLR yang meningkat.

### Simpulan

Kadar feritin yang dapat dijadikan prediktor kadar NLR pada pasien talasemia beta mayor adalah 2907,145 ng/mL sehingga pasien talasemia beta mayor yang memiliki kadar feritin diatas atau sama dengan 2907,145 ng/mL memiliki resiko peningkatan kadar NLR dalam tubuhnya.

### Daftar Pustaka

1. Sawitri H, Husna CA. Karakteristik Pasien Talasemia Mayor Di Blud Rsu Cut Meutia Aceh Utara Tahun 2018. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*. 2018;4(2):62.
2. Alivameita A, Puspitasari. Buku Ajar Hematologi. Umsida Press. 2019.
3. Suhana, Kusumajaya H, Nurvinanda R. Faktor Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Talasemia Beta Mayor pada Anak. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2023;5(4):1713-1724.
4. P2PTM Kemenkes RI. Pedoman Penanggulangan Talasemia. Kemenkes RI. 2022.

5. Prasetyo MZ, Susanto ER, Wantoro A, Zihad M. Sistem Informasi Rekam Medis Pasien Thalassemia (Studi Kasus : Popti Cabang Bandar Lampung). *Jurnal Teknologi Dan Sistem Informasi (JTSl)*. 2023;4(3):349–355.
6. Rekam Medis RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Data Kasus Talasemia Beta di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2023. 2023.
7. Daud MA. Hubungan Ferritin Serum dengan Berat Badan dan Tinggi Badan Pada Penderita Talasemia B Mayor. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2020;9(2):665-672.
8. Andriastuti M, Sari TT, Wahidiyat PA, Putriasih SA. Kebutuhan Transfusi Darah Pasca-Splenektomi pada Talasemia Mayor. *Sari Pediatri*. 2016;13(4): 244.
9. Supriatna C, Indriani BK, Akbari R. Evaluasi Penggunaan Obat Kelasi Besi Dalam Menurunkan Kadar Ferritin Pada Pasien Talasemia Anak di RSUD 45 Kuningan. *Syntax Literate ; Jurnal Ilmiah Indonesia*. 2020;5(1):28.
10. Zahorec R. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Past, Present and Future Perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488.
11. Budiwiyono I, Purwanto AP, Widyastiti NS, Hadian, Kusmiyati DK. Correlation between Ferritin Levels with Malondialdehyde and Neutrophil Lymphocyte Ratio on Iron Overload. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2021;27(2):147–151.
12. Herawati, Yesi, Nugraha Gaga Irawan DAG. Hubungan Asupan Zat Gizi, Kadar Ferritin dan Vitamin D dengan Kejadian Stunting pada Anak Talasemia Mayor. *Prosiding Tin Persagi*. 2022;285–292.
13. Nur MRF, Oktora SI. 2020. Analisis Kurva ROC pada Model Logit dalam Pemodelan Determinan Lansia Bekerja di Kawasan Timur Indonesia. *Indonesian Journal of Statistics and Its Applications*. 2020;4(1):116 – 135.
14. Nahm FS. Kurva Karakteristik Operasi Penerima: Gambaran Umum dan Penggunaan Praktis bagi Dokter. *Jurnal Anestesiologi Korea*. 2022;75(1):25–36.