

Artikel asli

HUBUNGAN FERITIN SERUM DENGAN KADAR IL-2 PADA PENDERITA ANEMIA DEFISIENSI BESI

I Wayan Losen Adnyana, I Made Bakta, Ketut Suega, Tjok Gde Darmayuda
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RS Sanglah, Denpasar

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN SERUM FERRITIN AND IL-2 IN IRON DEFECIENCY ANEMIA PATIENTS

Iron deficiency anemia is one of the most common single nutrient deficiency in the world, impairs lymphocyte proliferation in humans and laboratory animals. The mechanisms are not fully understood. Cellular iron availability modulates the differentiation and proliferation of Th-1 and Th-2 subsets. Th-1 clones are very sensitive to treatment with antitransferrin receptor antibodies, resulting in inhibition of their DNA synthesis. Th-1-mediated immune effector function may be much more sensitive to changes in iron homeostasis in vivo. Th-1 produce IFN- γ and IL-2. The effects of iron deficiency on immunity remain controversial. Cross sectional study was performed to determine the relationship between iron status (serum ferritin) and IL-2 production in patients with iron deficiency anemia. This relationship was assessed in 33 adult patients. Infection, malnutrition, malignancy, acute bleeding and using immunosuppressive medicines were excluded. Iron deficiency anemia was defined by Kerlin et al criteria. Serum ferritin was measured by immunometric assay and IL-2 was measured by immunoassay solid phase ELISA. The mean of Hb was 6.27 ± 2.19 g/dL, serum ferritin 30.07 ± 49.41 , IL-2 2.26 ± 1.30 . The most causes of this anemia were chronic bleeding i.e. peptic ulcer, ancylostomiasis, menorrhagia, hemorrhoid and hematuria. There was not correlation between serum ferritin and IL-2 ($r = 0.118$; $p = 0.512$). There was not correlation between Hb and IL-2 too ($r = 0.220$; $p = 0.219$). Lack of the correlation may be caused by some conditions i.e. without activated T cell, inadequately controlled the other trace elements or co-morbid diseases. Our data support that there is not correlation between serum ferritin, Hb and IL-2 production by lymphocyte without stimulation. Further prospective studies are needed to determine relationship between iron status and immune function.

Keywords: iron deficiency anemia, serum ferritin, Hb, IL-2

PENDAHULUAN

Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang timbul akibat menurunnya jumlah besi total dalam tubuh sehingga cadangan besi menjadi kosong dan penyediaan besi untuk eritropoesis berkurang.¹ Penyebab utama yang paling sering adalah defisiensi asupan besi dan atau kehilangan besi akibat perdarahan kronis.²

Defisiensi besi merupakan defisiensi nutrisi tunggal yang paling sering dari defisiensi nutrisi di seluruh dunia. Diperkirakan mengenai 2000 juta orang di seluruh dunia atau 20% dari populasi dunia. Sebanyak 50% dari penderita defisiensi besi akan berkembang menjadi ADB. Walaupun angka kejadiannya lebih banyak di negara-negara yang sedang berkembang terutama negara dengan sosial ekonomi rendah, tetapi masalah ini juga masih terjadi di negara-negara yang

maju. Prevalensi ADB berbeda-beda berdasarkan golongan umur, jenis kelamin maupun kehamilan. Berdasarkan hasil National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) III di Amerika Serikat didapatkan prevalensi ADB tertinggi pada wanita hamil trimester III yaitu sebanyak 37% sedangkan yang terendah pada laki-laki umur 20 – 49 tahun yaitu kurang dari 1%.³

Penelitian selama dua tahun di RSUP Sanglah Denpasar mendapatkan kasus-kasus ADB sebanyak 78 orang dan merupakan 25,8% dari total penderita anemia yang dirawat di RSUP Sanglah.⁴ Penelitian lain tentang etiologi ADB mendapatkan kasus ADB selama 3,5 tahun sebanyak 122 orang, dengan penyebab paling sering adalah ankilostomiasis, hemoroid, ulkus peptikum dan keganasan saluran cerna. Insiden infeksi bersama-sama dengan ADB adalah sebanyak 14%.⁵

Jika dilihat dari beratnya kekurangan besi dalam tubuh maka defisiensi besi dapat dibagi menjadi tiga tingkatan yaitu (1) depleksi besi; (2) eritropoesis defisiensi besi; (3) anemia defisiensi besi. Pada tingkatan 1 dan 2 kadar Hb secara laboratorik masih normal walaupun cadangan besi tubuh mulai berkurang. Kadar Hb mulai berkurang pada tingkatan³. Rendahnya kadar Hb merupakan salah satu indikator derajat anemia.⁶

Feritin serum merupakan indikator cadangan besi yang sangat baik, kecuali pada keadaan inflamasi dan keganasan tertentu. Titik pemilah untuk feritin serum pada ADB adalah < 12 µg/l, tetapi ada juga yang memakai < 15 µg/l. Untuk daerah tropik dimana angka infeksi dan inflamasi masih tinggi, titik pemilah yang diajukan di negeri Barat tampaknya perlu dikoreksi. Pada suatu penelitian pada penderita anemia di Bali pemakaian feritin serum < 12 µg/l dan < 20 µg/l memberikan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 68% dan 98% serta 68% dan 96%. Sensitivitas tertinggi (84%) justru dicapai pada pemakaian feritin serum < 40 µg/l, tanpa mengurangi sensitivitasnya yaitu 92%.⁷

Besi merupakan nutrien yang penting untuk

kehidupan organisme, sebab merupakan bahan untuk berbagai proses metabolisme seperti transport oksigen, sintesis DNA dan transport elektron.⁸ Selain itu besi juga penting sebagai sebagai kofaktor enzim-enzim pada respirasi mitokondrial. Proliferasi dan aktivasi dari sel T, sel B dan sel NK juga memerlukan besi.⁹

Sel T CD4 merupakan *cytokine-secreting helper cells* yang utama. Dibagi menjadi 2 tipe yaitu sel T helper tipe 1 (Th-1) dan T helper tipe 2 (Th-2). Beberapa sitokin utama yang diekskresi oleh Th-1 adalah interleukin 2 (IL-2) dan interferon γ (IFN- γ). Sitokin-sitokin ini akan mengaktivasi secara efektif makropag untuk membunuh mikroorganisme. Secara sederhana dapat disimpulkan bahwa produksi sitokin oleh Th-1 akan memfasilitasi cell-mediated immunity (CMI), termasuk aktivasi makropag dan T-cell-mediated cytotoxicity.^{10,11}

Hubungan antara infeksi dengan defisiensi besi belum jelas. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa defisiensi besi yang ringan dapat memberikan perlindungan tubuh terhadap infeksi. Sedangkan penelitian lain justru mendapatkan sebaliknya.¹²

Cadangan besi yang berkurang akan menurunkan fungsi CMI seperti *delayed hypersensitivity*, proliferasi limfosit akibat rangsangan antigen, *natural killer cytotoxicity* dan lain-lain.¹² Adanya besi di tingkat seluler diperlukan dalam deferensiasi dan proliferasi dari Th-1 dan Th-2. Th-1 lebih sensitif terhadap pemberian antibodi antitransferin reseptor, dengan hasil akhir terjadi hambatan terhadap sintesis DNA. Th-2 relatif lebih resisten terhadap pemberian antibodi ini. Sehingga diduga bahwa fungsi *Th-1-mediated* lebih sensitif terhadap hemostasis besi di tubuh.⁹

Pengaruh besi terhadap CMI tidak konsisten. Beberapa laporan menunjukkan penurunan fungsi CMI pada defisiensi besi, sedangkan laporan-laporan lainnya menunjukkan fungsi CMI tidak berubah. Penelitian terhadap 8 anak secara in vitro dengan defisiensi besi yang berat tidak menunjukkan adanya hubungan defisiensi besi dengan fungsi CMI.¹³ Sebuah

microbiological review juga menunjukkan hubungan besi dan CMI yang tidak konsisten.¹⁴

Beberapa penelitian pada manusia mendapatkan hasil yang bervariasi. Sel T sedikit menurun pada defisiensi besi yang murni dan kelainan ini dapat dikoreksi dengan pemberian besi.¹⁵ Penelitian lain mendapatkan adanya peningkatan limfosit T dari 55,1 – 66,0% pada ADB sebelum dan setelah diberikan besi.¹⁶

Secara teoritik, penelitian hubungan antara CMI dengan defisiensi besi lebih representatif apabila kita memakai parameter sitokin yang diperlukan untuk CMI (IL-2, IFN- γ) dibandingkan dengan mengukur jumlah limfosit T. Sitokin merupakan mediator dari aktivitas imunitas seluler dan profil dari sitokin menentukan keseimbangan dan intensitas dari respon imunitas seluler maupun humoral. Pengetahuan tentang efek defisiensi besi terhadap sitokin masih sedikit. Penelitian-penelitian yang mengukur fungsi CMI melalui produksi IL-2 mendapatkan bahwa kadar IL-2 mengalami penurunan pada 81 anak-anak ADB yang dilakukan pemeriksaan secara *in vitro*.¹⁷ Suplementasi besi selama dua bulan meningkatkan cadangan besi tubuh tetapi tidak meningkatkan parameter CMI.¹⁸ Peneliti lain mendapatkan adanya penurunan IL-2 pada anak-anak dengan defisiensi besi disertai adanya peningkatan ekspresi IL-6, IL-4 pada ADB.¹⁹

Berdasarkan penelitian-penelitian di atas, sebagian besar peneliti menyimpulkan bahwa penurunan kadar besi tubuh akan diikuti oleh penurunan proliferasi sel T dan CMI. Tetapi penelitian tentang hubungan cadangan besi (ferritin) dengan produksi IL-2 masih sedikit. Hubungan kadar Hb dengan IL-2 juga perlu diteliti, sebab penurunan kadar Hb merupakan manifestasi penurunan cadangan besi (ferritin). Sebagian besar penelitian dilakukan secara *in vitro* pada binatang percobaan atau manusia. Oleh karena itu diperlukan suatu penelitian *in vivo* pada manusia untuk mengetahui hubungan kadar besi tubuh dengan kadar IL-2.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik (*analytic cross sectional study*). Populasi terjangkau adalah penderita ADB yang berobat di beberapa rumah sakit dan praktek dokter di Denpasar.

Kriteria inklusi penelitian:

Penderita ADB laki dan wanita dengan umur lebih atau sama dengan 13 tahun.

1. Penderita yang bersedia ikut dalam penelitian.

Kriteria eksklusi penelitian:

1. Penderita yang sedang mengalami perdarahan akut baik perdarahan saluran cerna, saluran nafas, saluran urogenital.
 2. Penderita yang sedang menderita penyakit infeksi misalnya infeksi saluran nafas, saluran cerna, saluran urogenital yang ditegakkan dengan gejala klinis dan laboratorium.
 3. Penderita yang menderita malnutrisi.
 4. Penderita yang mendapatkan obat imun supresif seperti misalnya steroid, kemoterapi.
- Besar sampel dengan $Z\alpha 1,960$, $Z\beta 0,842$, $r 0,47$ adalah 33 orang.

Definisi Operasional Variabel Penelitian

1. ADB adalah anemia hipokromik mikrositer pada hapusan darah tepi, atau $MCV < 80$ fl dan $MCHC < 31\%$ dengan:
 - a. 2 dari 3 parameter di bawah ini :
 1. Besi serum $< 50 \mu\text{g/dL}$
 2. TIBC $> 350 \mu\text{g/dL}$
 3. Saturasi transferin $< 15\%$, atau
 - b. Serum ferritin $< 20 \mu\text{g/dL}$, atau
 - c. Pengecatan sumsum tulang dengan Prussian blue (Perls' stain) menunjukkan cadangan besi (butir-butir hemosiderin) negatif, atau
 - d. Dengan pemberian sulfas ferosus 3×200 mg/hari (atau preparat besi lain yang setara) selama 4

minggu disertai kenaikan kadar hemoglobin > 2 gr/dL.

Disebut anemia apabila:⁶

- a. Laki-laki dewasa : Hb < 13 g/dL.
- b. Wanita dewasa tak hamil : Hb < 12 g/dL.
- c. Wanita hamil : Hb < 11 g/dL.
- d. Anak umur 6 – 14 tahun : Hb < 12 g/dL.

Analisis Data

Uji normalitas Kolmogorov-Smirnov, digunakan untuk menguji apakah data hasil penelitian berdistribusi normal ataukah tidak. Uji statistik deskriptif untuk menggambarkan karakteristik penderita dan distribusi frekuensi berbagai variabel. Analisa korelasi Pearson atau Spearman digunakan untuk menilai hubungan antar variabel dependen, independen dan perancu. Korelasi Pearson dipakai bila hasil variabel berdistribusi normal dan korelasi Spearman dipakai bila hasil variabel berdistribusi tidak normal. Regresi Linier Multipel untuk mengetahui besarnya pengaruh variabel bebas dibandingkan variabel perancu terhadap terjadinya variabel tergantung. Analisis statistik tersebut diatas menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan dan memakai perangkat lunak statistika untuk komputer yaitu SPSS for window version 11.5.

HASIL

Dari 33 orang sampel dalam penelitian ini terdiri atas 15 (45,5%) orang laki-laki dan 18 (54,5%) orang wanita. Rerata usia adalah $46,79 \pm 18,59$ tahun dengan umur termuda adalah 15 tahun dan tertua adalah 80 tahun. Berdasarkan kelompok umur penderita sebagian besar berumur di atas 60 tahun yaitu 9 (27,3%) orang.

Tabel 1. Karakteristik sampel

	Minimum	Maximum	Rerata
Umur (tahun)	15	80	$46,79 \pm 18,59$
Hemoglobin (g/dL)	1,53	9,89	$6,27 \pm 2,19$
MCV (fL)	52,30	79,30	$66,75 \pm 7,20$
MCH (pg)	13,80	26,80	$19,32 \pm 2,97$
MCHC (g/dL)	22,10	32,40	$28,98 \pm 2,33$
Besi serum (ug/dL)	3,00	30,00	$13,05 \pm 6,80$
TIBC (ug/dL)	37,00	468,00	$309,18 \pm 93,21$
Feritin (ng/mL)	1,50	252,00	$30,07 \pm 49,41$
IL-2 (pg/mL)	< 0,85	6,13	$2,26 \pm 1,30$

Tabel 2. Berat ringannya kadar Hb saat MRS

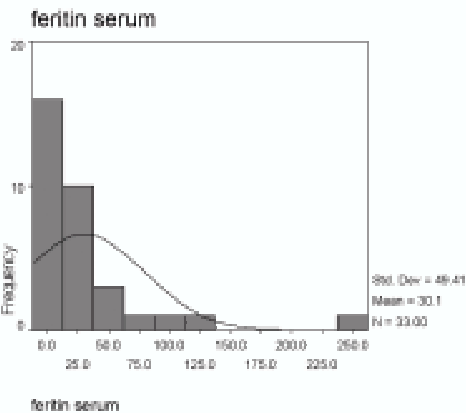
Kadar Hb (g/dL)	Jumlah	Persentase
< 6	14	42,4
6 – < 8	9	27,3
8 – 10	10	30,3

Tabel 3. Distribusi sampel berdasarkan kelompok umur

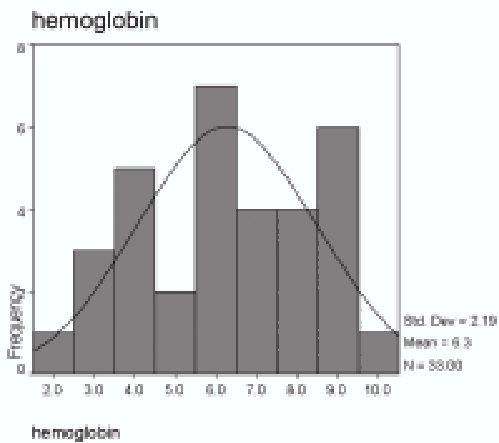
Kelompok umur (tahun)	Jumlah	Persentase
≤ 20	5	15,2
21 – 30	1	3,0
31 – 40	7	21,2
41 – 50	6	18,2
51 – 60	5	15,2
≥ 61	9	27,3

Uji normalitas feritin serum, Hb dan IL-2

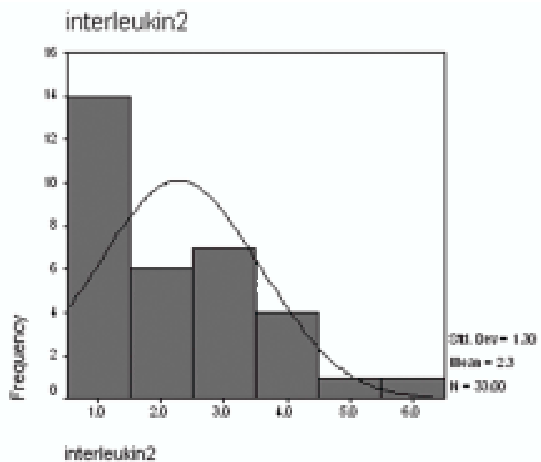
Berdasarkan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov distribusi data feritin serum adalah tidak berdistribusi normal. Sedangkan kadar IL-2 distribusi normal. Kadar Hb juga berdistribusi normal.



Gambar 1. Distribusi kadar feritin serum



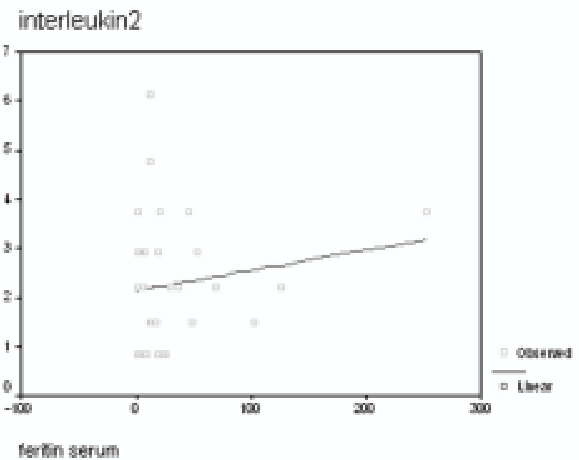
Gambar 2. Distribusi kadar Hb sampel



Gambar 3. Distribusi kadar IL-2

Hubungan antara feritin serum dengan IL-2

Kelebihan besi yang tidak dimanfaatkan lagi oleh sel akan diikat oleh apoferritin menjadi kompleks besi simpanan yang disebut dengan feritin. Feritin serum menunjukkan cadangan besi total yang sangat baik kecuali pada inflamasi dan keganasan. Gambar di bawah ini menunjukkan kecenderungan hubungan antara feritin serum dengan IL-2. Feritin serum sebagai faktor independen diletakkan pada sumbu x sedangkan IL-2 sebagai faktor dependen ditaruh pada sumbu y.

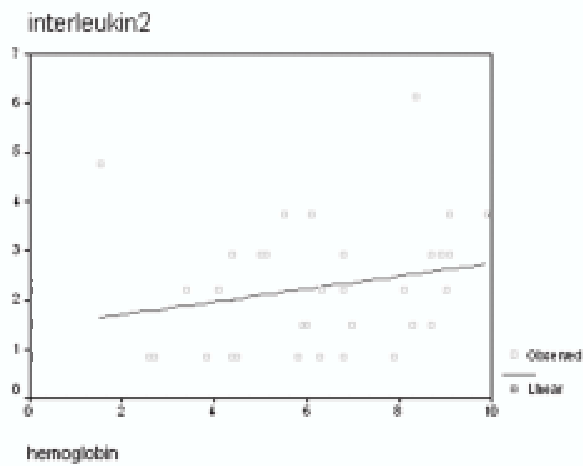


Gambar 4. Diagram hubungan antara feritin serum dengan IL-2

Berdasarkan gambar di atas tidak terdapat hubungan yang bermakna antara feritin dengan kadar IL-2. Koefisien korelasinya 0,118 dengan tingkat kemaknaannya adalah 0,512.

Hubungan antara Hb dengan IL-2

Penurunan kadar Hb pada ADB menunjukkan penurunan kadar penunjang besi (feritin). Penurunan Hb merupakan manifestasi awal dari penurunan kadar feritin serum. Semakin rendah kadar feritin serum akan diikuti oleh semakin rendahnya kadar Hb. Gambar di bawah ini menunjukkan hubungan antara Hb dengan IL-2.



Gambar 5. Diagram hubungan antara kadar Hb dengan IL-2

Berdasarkan gambar di atas tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar Hb dengan kadar IL-2. Koefisien korelasinya adalah 0,220 dan tingkat kemaknaannya adalah 0,219.

PEMBAHASAN

ADB merupakan anemia nutrisi yang paling sering dijumpai baik di negara maju maupun negara yang sedang berkembang. ADB lebih sering terjadi pada wanita dan anak-anak.¹ Penyebab utamanya adalah defisiensi asupan besi dan atau kehilangan besi akibat perdarahan kronik.² Pada penelitian ini didapatkan ADB pada laki-laki sebanyak 45,5% dan wanita 54,5%. Rerata usia adalah $46,79 \pm 18,59$ tahun.

Penyebab yang paling banyak 19 (57,6%) orang adalah perdarahan kronis. Perdarahan kronis ini antara lain disebabkan oleh infestasi ankilostoma, ulkus peptikum, hematuria, hemoroid dan menoragia. Penyebab-penyebab ADB pada penelitian ini sesuai dengan pola penyebab-penyebab ADB di negara-negara yang sedang berkembang.

Baku emas diagnosis ADB adalah pemeriksaan sumsum tulang dengan pengecatan besi pada sediaan sumsum tulang dengan Perl's stain.¹ Pada penelitian ini tidak dilakukan pengecatan besi sumsum tulang oleh karena keterbatasan sarana.

Feritin serum merupakan indikator cadangan besi yang sangat baik, kecuali pada keadaan inflamasi dan keganasan. Suatu penelitian pada penderita anemia akibat gangguan besi di Bali mendapatkan bahwa diagnosis ADB berdasarkan kadar feritin $< 20 \mu\text{g/dL}$ mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas 68,42% dan 96,23%.⁷ Besi serum, TIBC dan saturasi transferin memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah dari feritin serum untuk mendiagnosis ADB. Besi serum nilainya bervariasi akibat pengaruh fisiologis dan patologis, maupun teknik pemeriksaan.^{20,21}

Pada penelitian ini jika diagnosis ADB berdasarkan feritin serum saja yang lebih rendah dari $20 \mu\text{g/dL}$ adalah 21 orang (63,6%). Sedangkan sebanyak 12 orang (37,4%) mempunyai kadar feritin serum di atas $20 \mu\text{g/dL}$ atau tidak didiagnosis sebagai ADB. Sedangkan bila diagnosis ADB berdasarkan adanya anemia hipokromik-mikrositer dengan kadar besi serum, TIBC dan saturasi transferin sesuai kriteria Kerlin *et al.* didapatkan diagnosis ADB adalah 33 (100%) orang. Hal ini menunjukkan bahwa diagnosis ADB yang didasarkan hanya atas besi serum, TIBC dan saturasi transferin memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang rendah. Karena sebanyak 37,4% penderita tersebut masih memiliki cadangan besi yang baik.

Hubungan antara feritin serum dengan kadar IL-2

Hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar IL-2 pada penelitian ini tidak bermakna ($r = 0,118$; $p = 0,512$). Hal ini berarti bahwa peningkatan atau penurunan kadar feritin serum tidak diikuti oleh peningkatan atau penurunan kadar IL-2 secara bermakna.

Penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya

tentang hubungan antara cadangan besi tubuh dengan kadar IL-2 atau fungsi CMI mendapatkan hasil yang cukup bervariasi.²² Penelitian terhadap 8 orang anak secara *in vitro* dengan defisiensi besi yang berat gagal membuktikan hubungan defisiensi besi dengan fungsi CMI.¹³

Sebagian besar penelitian akhir-akhir ini dilakukan secara *in vitro* baik pada binatang percobaan maupun pada manusia dengan melakukan aktivasi terhadap sel limfosit. Penelitian yang dilakukan oleh Galan *et al.*,¹⁷ menunjukkan terjadinya penurunan produksi IL-2 oleh limfosit pada 81 orang anak yang berumur 6 bulan sampai 3 tahun. Penelitian ini mendapatkan bahwa tidak dijumpai ada perbedaan produksi IL-2 antara penderita defisiensi besi dengan penderita tanpa defisiensi besi apabila sel limfositnya tidak dirangsang oleh phytohemagglutinin (PHA). Sedangkan indek stimulasi (rasio antara IL-2 akibat rangsangan PHA dengan tanpa rangsangan PHA) secara signifikan lebih rendah pada defisiensi besi.

Penelitian-penelitian yang lain juga menunjukkan hal yang sama. Indek stimulasi limfosit akibat rangsangan antigen kandida atau tetanus meningkat dari sebelum dan sesudah terapi besi.¹⁵ Pemeriksaan fungsi CMI secara *in vivo* maupun *in vitro* dengan rangsangan antigen, menunjukkan terjadinya peningkatan fungsi CMI pada penderita setelah diberikan terapi besi. Fungsi CMI diukur antara lain dengan test *teberkulin*, tes *trychophytine* untuk menilai fungsi CMI secara *in vivo* dan transformasi limfosit dengan rangsangan PHA untuk mengukur fungsi CMI secara *in vitro*.¹⁶

Pada penelitian ini tidak dapat membuktikan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin serum dengan IL-2. Hal ini kemungkinan disebabkan beberapa faktor antara lain tidak adanya rangsangan terhadap Th-1 sehingga kadar IL-2 tidak berhubungan dengan kadar besi tubuh. Tidak terekklusinya faktor-faktor nutrisi esensial lain seperti zinc dan tembaga yang mempengaruhi produksi IL-2 juga merupakan kemungkinan faktor yang berperan.

Tidak semua penderita dalam penelitian ini memiliki cadangan besi yang rendah. Sebanyak 12 orang (37,4%) mempunyai kadar feritin serum di atas 20 µg/dL. Pada cadangan besi yang masih baik produksi IL-2 tidak mengalami penurunan. Belum ada data penelitian yang mengungkapkan dengan pasti seberapa rendah kadar feritin serum mulai diikuti dengan gangguan produksi dari IL-2.

IL-10 mempunyai peranan yang penting dalam regulasi sistem imun dengan menghambat sekresi beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-2, IFN-γ dan IL-12 serta menghambat proliferasi limfosit.^{10,24} Sekresi IL-10 ditemukan menurun pada ADB dan meningkat setelah defisiensi besinya dikoreksi. Tetapi pada pasien-pasien dengan infestasi cacing sekresi dari sitokin Th-2 meningkat. Hal ini akan menyebabkan hambatan sekresi dari sitokin Th-1 seperti IL-2 dan IFN-γ.^{25,26} Pada penelitian ini kejadian infestasi ankilostoma ditemukan pada beberapa kasus.

Adanya penyakit komorbid yang lain belum jelas pengaruhnya terhadap produksi IL-2. Pada penelitian ini sebagian besar sampel disertai dengan penyakit-penyakit lain. Oleh karena itu kemungkinan hasil pengukuran IL-2 tersebut juga dipengaruhi oleh penyakit-penyakit komorbid ini.

Pengukuran fungsi sel T paling baik dilakukan berdasarkan kemampuan sel ini melakukan sekresi beberapa faktor setelah dirangsang. Selain itu variasi dari sistem imunitas antar individu perlu diperhatikan. Perubahan keadaan fisiologi seperti stress, latihan, siklus menstruasi, waktu pengambilan sampel, waktu setelah makan dan beberapa penyakit yang ringan juga mempengaruhi hasil pengukuran.²⁷ Penelitian lain terhadap produksi sitokin secara spontan maupun setelah diinduksi, mendapatkan bahwa IL-2 merupakan sitokin yang produksinya lebih banyak akibat rangsangan. Demikian juga dengan IL-4, IL-6, IL-8 dan IL-10.²⁸

Penilaian gangguan fungsi imunologis akibat kekurangan nutrisi selain dengan rangsangan antigen

juga dapat dilakukan dengan kultur sel. Kultur ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel, menjaga fenotif seluler atau memacu perubahan fenotif sel. Walaupun memiliki keterbatasan akibat pengaruh media sel terhadap fungsi sistem imun, tetapi dengan standarisasi yang baik akan dapat menilai fungsi imunitas dengan baik.^{27,29}

Penelitian pengaruh *trace element* terhadap fungsi pertahanan tubuh juga telah banyak dilakukan. Defisiensi zinc dan tembaga akan menyebabkan gangguan sekresi IFN- γ , TNF- α dan IL-2. Gangguan nutrisi ini juga dapat dinilai setelah sel limfosit tersebut dirangsang dengan PHA. Transkripsi gen IL-2 juga berkurang pada defisiensi zinc dan tembaga.³⁰ Pada penelitian ini pengaruh kedua *trace element* ini tidak dilakukan. Hal ini disebabkan oleh karena keterbatasan fasilitas yang ada. Kemungkinan defisiensi *trace element* yang terjadi bersama-sama dengan defisiensi besi mempengaruhi hasil pengukuran IL-2. Untuk mengurangi pengaruh *trace element* yang lain selain besi pada penelitian ini, sebaiknya dilakukan penelitian secara kohort dengan menilai fungsi imunitas sebelum dan setelah diterapi dengan besi.

Selain faktor-faktor di atas yang diduga mempengaruhi hasil penelitian ini, hal lain yang perlu diperhatikan adalah jumlah sampel yang digunakan. Penelitian yang meneliti hubungan beberapa variabel yang masih kontroversial sebaiknya menggunakan sampel yang lebih besar.

Hubungan antara kadar Hb dengan IL-2

Penurunan kadar hemoglobin merupakan manifestasi klinik awal yang paling sering dijumpai di klinik akibat defisiensi besi. Penurunan kadar feritin serum akan diikuti dengan penurunan kadar Hb. Jika dilihat dari beratnya kekurangan besi dalam tubuh maka defisiensi besi dapat dibagi menjadi tiga tingkatan yaitu (1) deplesi besi; (2) eritropoesis defisiensi besi; (3) anemia defisiensi besi. Rendahnya kadar Hb merupakan

salah satu indikator derajat anemia derajat kekurangan besi. Oleh karena itu hubungan antara kadar Hb dengan IL-2 juga dianalisis pada penelitian ini.

Berdasarkan data yang ada tidak terdapat bukti yang signifikan hubungan antara kadar Hb dengan kadar IL-2. Hal ini berarti bahwa peningkatan atau penurunan kadar Hb tidak diikuti oleh peningkatan dan penurunan kadar IL-2.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

- a. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin serum dengan kadar IL-2.
- b. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar Hb dengan kadar IL-2.
- c. Tidak adanya hubungan antara kadar feritin serum, kadar Hb dengan kadar IL-2 kemungkinan disebabkan oleh
 - sampel yang dipakai terlalu sedikit.
 - tidak adanya rangsangan terhadap sel limfosit T untuk mengsekresi IL-2.
 - pengaruh *trace element* yang lain.
 - pengaruh penyakit komorbid selain ADB.

Saran

- a. Diperlukan sampel yang lebih besar untuk mengetahui hubungan antara cadangan besi tubuh dengan kadar IL-2.
- b. Pengukuran IL-2 perlu dilakukan setelah aktivasi sel limfosit T dengan antigen atau diukur setelah dilakukan kultur sel media.
- c. *Trace element* lain perlu diukur kadarnya.
- d. Penyakit-penyakit komorbid yang lain perlu diperhitungkan pengaruhnya.

DAFTAR RUJUKAN

1. Bakta M. Pedoman diagnosis dan terapi hematologi. Denpasar: Divisi Hematologi & Onkologi Medik Lab/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Denpasar; 2000.p.1-61.
2. Brugnara C. Iron Deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49:1573-8.
3. Baker WF. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics and gynecology. *Hematology / Oncology Clinics of North America* 2000;14:1-20.
4. Somayana G, Suega K, Dharmayuda TG, Bakta M. Pola penderita Anemia di Divisi Hematologi-Onkologi Medik di bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar. *Majalah Penyakit Dalam Udayana* 2002;3(2):85-9.
5. Sajinadiyasa, Suega K, Dharmayuda TG, Bakta M. Gambaran etiologi anemia defisiensi besi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Sanglah Denpasar. *Majalah Penyakit Dalam Udayana* 2003;3(1):51-5.
6. Bakta M, Suega K, Dharmayuda TG. Anemia defisiensi besi. Denpasar: Divisi Hematologi & Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Denpasar 2005;1-26.
7. Somayana G, Bakta M. Pemeriksaan feritin serum sebagai sarana diagnosis anemia defisiensi besi (karya akhir). Denpasar: Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar; 2005
8. Conrad ME. Iron deficiency anemia. *E medicine* 2002;3(2):1-11
9. Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest* 2002;32(1): 70-8.
10. Delves PJ, Roit IM. The Immune system, first of two part. *N Engl J Med* 2000;343(1):37-49.
11. Shearer GM, Clerici M. In vitro analysis of cell-mediated immunity: clinical relevance. *Clin Chem* 1999;40(11B):2162-5.
12. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Munos C. Iron, anemia, and infection. *Nutritional Review* 1997; 55(4): 111-24.
13. Kulapong P, Vithayasai V, Suskind R, Olson RE. Cell-mediated immunity and phagocytosis and killing function in children with severe iron-deficiency anemia. *The Lancet* 1975;September 21:689-91.
14. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. 2004. Available from: www.gordonresearch.com.
15. Krantman HJ, Young SR, Ank BJ, O'Donnell CM, Rachelefsky GS, Stiehm ER. Immune function in pure iron deficiency. *Abstract. Am J Dis Child* 1982;136(9):840-4.
16. Moraes-de-Sousa H, Kerbauy J, Yamamoto M, da-Silva MP, dos-Santos MR. Depressed cell-mediated immunity in iron-deficiency anemia due to chronic loss of blood. *Braz J Med Biol Res* 1984;17(2):143-50.
17. Galan P, Thibault H, Preziosi P, Hercberg S. Interleukin 2 production in iron-deficiency children. *Biol Trace Elem Res* 1992;32:421-6.
18. Thibault H, Galan P, Selz F, Preziosi P, Olivier C, Badoual J, et al. The immune response in iron-deficient young children: effect of iron supplementation on cell-mediated immunity. *Eur J Pediatr* 1993;152(2):120-4. Abstract
19. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Bell M, Jensen J, Gunter E, et al. The effect of iron deficiency on lymphocyte cytokine production

- and activation: preservation of hepatic iron but not all cost. *Clin Exp Immunol* 2001;126:466-73.
20. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Coller B, Lichtman M, Kipps T, editors. *Williams Hematology*. Sixth ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.295-304.
 21. Lee GR. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foester J, Athen JW, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger: 1999.p.808-39.
 22. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiological Reviews* 1978;42(1):45-66.
 23. Weinberg ED. Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiological Reviews* 1984;64:65-102.
 24. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy-review of new approach. *Pharmacol Rev* 2003;55:241-69.
 25. Kuvibidila S, Yu L, Ode D, Valez M, Gardner R, Warriar RP. Effect of iron deficiency on the secretion of interleukin-10 by mitogen-activated and non-activated murine spleen cells. Abstract. *J Cell Biochem* 2003;90(2):278-86.
 26. Kuvibidila S, Warriar RP. Differential effect of iron deficiency and underfeeding on serum levels of interleukin-10, interleukin-12p40, and interferon-gamma in mice. *Cytokine* 2004;26(2):73-81.
 27. Field CJ. Use of T cell function to determine the effect of physiologically active food component. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):1720S-5S.
 28. Walker D, Jason J, Wallace K, Slaughter J, Whatley V, Han A, et al. Spontaneous cytokine production and its effect on induced production. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(5):1049-56.
 29. Hopkin RG, Failla ML. Copper deficiency reduces interleukin-2 (IL-2) production and IL-2 mRNA in human T-lymphocytes. *J Nutr* 1997;127:257-62.
 30. Failla ML. Trace element and host defense: recent advances and continuing challenges. *J Nutr* 2003;133:1443S-7S
-