



Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada
<https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH>
 Volume 9 Nomor 2 Desember 2020, pp 665-672
 p-ISSN: 2354-6093 dan e-ISSN: 2654-4563
 DOI: 10.35816/jiskh.v10i2.377

ARTIKEL PENELITIAN

**Hubungan Ferritin Serum dengan Berat Badan dan Tinggi Badan
 Pada Penderita Thalasemia B Mayor**

*Correlation between of Ferritin Serum with Weight and Height in Patients with
 Thalassemia B Major*

Muhammad Abi Daud

¹ Program Studi Kedokteran Universitas Malahayati

Artikel info

Artikel history:

Received; Juni 2020

Revised; Juli 2020

Accepted; Agustus 2020

Abstrak

Latar belakang: Salah satu penanda yang dapat digunakan untuk mengukur kelebihan besi pada tubuh adalah dengan mengukur kadar feritin dalam plasma. Apabila terjadi penumpukan besi pada kelenjar hipofisis, akan mengganggu sekresi dari Growth Hormone (GH), Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), dan Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) sehingga pertumbuhan dan perkembangan akan terganggu. Sebagian besar pasien thalassemia ditemukan mengalami gangguan pertumbuhan yang signifikan. Tujuan: Mengetahui hubungan feritin serum dengan berat badan dan tinggi badan pada penderita thalasemia β mayor di Rumah Sakit Abdul Moeloek tahun 2020. Metode: Penelitian berupa analitik observasional potong lintang, dilakukan pada bulan februari - april 2020 kadar feritin serum didapat dengan meninjau observasi data rekam medis. dan pengukuran berat badan dan tinggi badan berdasarkan rumus IMT untuk melihat gangguan pertumbuhan pada pasien thalassemia β -mayor. Hasil: Analisis data penelitian menggunakan uji statistik Fisher. Selama penelitian berlangsung didapatkan total 60 sampel. Kesimpulan terdapat hubungan yang tidak bermakna antara kadar feritin serum dengan gangguan pertumbuhan ($p=0,002$) pada penderita talasemia mayor.

Abstract.

Background: One marker that can be used to measure excess iron in the body is to measure ferritin plasma levels in the case of iron buildup in the pituitary gland, it interferes with the secretion of Growth Hormone (GH), Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), and Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Objectives: Knowing the relationship of serum ferritin with growth disorders in thalassaemia β major patients at Abdul Moeloek Hospital in 2020. Method: Research in the form of observational observation of the latitude, conducted in

*February-April 2020 serum ferritin levels are obtained by reviewing the observation of medical record data, and measurement of body weight and height based on the BMI formula to see growth disorders in the β -major thalassemia patients. Results: Analysis of research data using Fisher's statistical trials. During the study obtained a total of 60 samples. There is a meaningless relationship between levels of serum ferritin with growth disorder ($P = 0,002$) in *Thalassaemia major*.*

Keywords:

*Ferritin levels;
Weight;
Thalassemia β ;*

Corresponden author:

Email: muhammadabidaud14@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY 4.0

Pendahuluan

Thalasemia adalah sekelompok kelainan darah yang diturunkan secara autosomal resesif dan disebabkan oleh penurunan atau tidak adanya sintesis rantai alfa globin atau beta globin yang menyusun hemoglobin pada orang dewasa (HbA), tetamer $\alpha\beta_2$ yang bermanifestasi sebagai anemia hemolitik kronik, eritropoiesis yang tidak efektif, dan kelebihan zat besi (Aldudak et al., 2000). Data perkiraan dari seluruh dunia menunjukkan bahwa setiap tahun lebih dari 50.000 bayi dilahirkan dengan thalasemia (thalasemia beta mayor dan thalasemia beta Hb-E) dan hampir 80% kelahiran ini terjadi di negara berkembang (Chandrashekar & Kantharaj, 2018). Indonesia memiliki frekuensi gen (angka pembawa sifat) thalasemia yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan bahwa frekuensi gen thalasemia beta berkisar 3-10%. Saat ini, terdapat lebih dari 10.531 pasien thalasemia di Indonesia, dan diperkirakan 2.500 bayi baru lahir dengan thalasemia setiap tahunnya di Indonesia.

Kasus thalasemia yang tercatat sampai 2016 mencapai lebih dari 9 ribu penyandang thalasemia. Tahun 2016, prevalensi thalasemia mayor di Indonesia berdasarkan data UKK Hematologi Ikatan Dokter Anak Indonesia mencapai jumlah 9.121 orang. Berdasarkan data Yayasan Thalasemia Indonesia/Perhimpunan Orang Tua Penderita (YTI/POPTI) diketahui bahwa penyandang thalasemia di Indonesia mengalami peningkatan dari 4.896 penyandang di tahun 2012 menjadi 9.028 penyandang pada tahun 2018. Berdasarkan data di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung, tercatat bahwa terdapat 110 anak yang menderita thalasemia pada tahun 2010-2015 dan menjalani transfusi darah rutin. Sampai tahun 2017 didapatkan 130 orang penderita thalasemia yang rutin melakukan transfusi darah di bagian anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan penggunaan terapi kelasi besi masih belum memadai, yaitu tidak semua penderita diberi terapi kelasi.

Gangguan hemoglobin secara umum dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu abnormalitas pada struktur salah satu rantai subunit globin yang disebut hemoglobinopati struktural dan abnormalitas pada produksi salah satu rantai subunit globin, baik berkurangnya sintesis atau ketiadaan total. Thalasemia dapat dibedakan berdasarkan subunit rantai yang terganggu yaitu thalasemia alfa dan beta. Mutasi thalasemia beta dibagi menjadi dua kategori yaitu thalasemia- β_0 (beta zero), ketiadaan total dari sintesis atau akumulasi dari rantai β -globin dan thalasemia- β_+ (beta plus), yang secara normal rantai β -globin disintesis namun dalam jumlah yang sedikit. Sedangkan secara klinis

thalasemia beta dibagi menjadi thalasemia beta minor (trait), thalasemia beta intermedia, dan thalasemia beta mayor (Forget, 2013).

Pasien dengan thalasemia beta mayor memerlukan transfusi darah periodik dan seumur hidup untuk mempertahankan tingkat hemoglobin lebih tinggi dari 9,5 g/L dan mempertahankan pertumbuhan normal. Riwayat transfusi darah berulang dapat menyebabkan kelebihan besi dalam tubuh yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar serum feritin (Muncie Jr & Campbell, 2009). Feritin adalah protein pengikat besi dan sangat penting untuk homeostasis besi dan dapat ditemukan di berbagai organ terutama jantung, ginjal, hati, dan limpa. Serum feritin menjadi marker penting dalam penentuan jumlah besi total dalam tubuh dan memiliki peranan penting dalam berbagai kondisi seperti inflamasi, neurodegenerasi, dan penyakit malignansi (Wang, et al, 2010).

Transfusi darah terus menerus akan meningkatkan kadar serum feritin. Ginjal merupakan organ yang memiliki reseptor feritin yang membuat feritin akan terdeposit di jaringan ginjal. Dalam cairan tubulus proksimal yang bersifat asam, besi berdisosiasi dari transferin, menghasilkan produksi reactive oxygen species (ROS) yang menimbulkan kerusakan pada brush border pada membran tubulus ginjal. Jika besi memasuki sel tubulus proksimal bersama dengan transferin, maka besi akan dilepaskan dari transferin di dalam lisosom untuk memasuki sitoplasma sebagai besi reaktif bebas (free-reactive iron), yang mana ia dapat menstimulasi produksi ROS dan kerusakan sel ginjal (Musallam, et al, 2012). Ginjal yang rusak akan memungkinkan albumin untuk keluar dan masuk ke dalam urin. Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada pasien talasemia beta mayor akan mengalami mikroalbuminuria (Quinn et al., 2011). Identifikasi dini mikroalbuminuria pada pasien talasemia beta mayor sangat penting karena dapat menjadi tindakan khusus untuk menunda perkembangan kerusakan ginjal (Vijayalaxmi, et al, 2012)

Penelitian (Hamed & ElMelegy, 2010) menemukan adanya disfungsi glomerular dan tubula pada pasien thalasemia beta yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan albumin serum, penurunan LFG (Laju Filtrasi Glomerulus), peningkatan asam urat dan fostat. Kelebihan besi, anemia, dan hipoksia kronis di duga merupakan faktor utama yang menyebabkan kelainan ginjal pada thalasemia mayor. Ginjal merupakan organ yang memiliki reseptor feritin yang membuat feritin akan terdeposit di jaringan ginjal. Dalam cairan tubulus proksimal yang bersifat asam, besi berdisosiasi dari transferin, menghasilkan produksi reactive oxygen species (ROS) yang menimbulkan kerusakan pada brush border pada membran tubulus ginjal. Jika besi memasuki sel tubulus proksimal bersama dengan transferin, maka besi akan dilepaskan dari transferin di dalam lisosom untuk memasuki sitoplasma sebagai besi reaktif bebas (free-reactive iron), yang mana ia dapat menstimulasi produksi ROS dan kerusakan sel ginjal (Musallam et al., 2012).

Salah satu organ yang mengalami kerusakan adalah ginjal. Radikal bebas di ginjal menyebabkan kerusakan brush border dari tubulus ginjal dan mengakibatkan cellular injury sehingga fungsi ginjal terganggu. Fungsi ginjal dapat dilihat dengan menilai fungsi ekskresi dengan mengukur banyak filtrat yang dihasilkan oleh glomerulus. The National Kidney Disease Education Program merekomendasikan penggunaan Blood Urea Nitrogen (BUN) dan serum kreatinin untuk mengetahui kemampuan filtrasi glomerulus (Winarni, 2017). Hiperfiltrasi diduga merupakan keadaan yang disebabkan oleh anemia kronik, dibuktikan dengan meningkatnya kejadian peningkatan klirens kreatinin pada pasien yang tidak mendapatkan transfusi adekuat. Sedangkan penurunan klirens kreatinin diduga berkaitan dengan transfusi rutin dan supresi sumsum tulang dan rendahnya reseptor transferin serum yang disebabkan oleh anemia. Pada keadaan anemia terjadi penurunan resistensi vaskular sistemik yang mengakibatkan sirkulasi yang hiperdinamik sehingga meningkatkan aliran darah renal dan LFG.

Thalassemia adalah penyakit anemia hemolitik yang ditandai dengan kelainan pada sintesis rantai globin. Transfusi terus menerus pada pasien dengan thalassemia dapat menyebabkan penumpukan zat besi atau akumulasi zat besi sehingga kadar ferritin meningkat dalam tubuh, terutama di hati, jantung, dan organ endokrin. Masalah pada kelenjar endokrin dan kondisi anemia dapat mengganggu pertumbuhan anak, menyebabkan penurunan nafsu makan dan menyebabkan kurangnya nutrisi ke dalam tubuh (Agustina, etal, 2020). Hasil tes Spearman menemukan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kepatuhan dengan konsumsi khelasi besi dengan pertumbuhan anak-anak dengan talasemia ($p = 0,001$). Dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,419 memiliki tanda positif yang berarti nilai kepatuhan konsumsi khelasi besi tinggi, nilai pertumbuhan anak talasemia juga tinggi, dan sebaliknya jika kepatuhan dengan konsumsi khelasi besi rendah, maka nilai pertumbuhan anak-anak talasemia juga rendah (Syobri, Mustofa, & Triswanti, 2020).

Dari penelitian yang telah dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSMH Palembang oleh Indra Kusuma Jaya pada tahun 2017. Dari 33 orang sampel, didapatkan jumlah laki-laki sebanyak 15 orang (45,5%) dan perempuan sebanyak 18 orang (54,5%). Usia dibawah 10 tahun berjumlah 14 orang (42,4%) dan lebih dari 10 tahun berjumlah 19 orang (57,6%). Penurunan berat badan pada pasien thalassemia didapatkan sebanyak 28 orang (84,85%) dan yang normal sebanyak 5 orang (15,15%). Jika dilihat dari status nutrisi, maka didapatkan obesitas berjumlah 3 orang (9,0%), berat berlebih 2 orang (6,0%), gizi baik sebanyak 19 orang (57,6%). Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kadar ferritin serum dengan gangguan pertumbuhan pada penderita thalassemia β mayor di Rumah Sakit Abdoel Moeloek tahun 2020

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Populasi dari penelitian ini sebanyak 115 penderita thalassemia. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode purposive sampling dan didapatkan sampel sebanyak 60 orang. Data kejadian thalassemia β mayor diperoleh dari data sekunder dengan hasil rekam medik pasien thalassemia β mayor di Rumah Sakit Abdul Moeloek Provinsi Lampung 2020. Penelitian ini dianalisis berdasarkan univariat untuk mengetahui distribusi frekuensi dan bivariat dengan menggunakan uji statistik chi-square.

Hasil Dan Pembahasan

Tabel.1 Analisis Kadar Ferritin Serum dengan Berat Badan dan Tinggi Badan pada Penderita Thalassemia β Mayor

Gangguan pertumbuhan berdasarkan (IMT)	Kadar Fe serum				Total		P- value
	>1000		<1000		N	%	
Kurus - sangat kurus	9	27.3	24	72.2	33	100	0.002
Gemuk - Normal	19	70,4	8	29.9	27	100	
Total	28	46.7	32	53.3	60	100	

Sumber: Data primer 2020

Berdasarkan hasil analisa, diketahui bahwa dari 27 responden yang memiliki kadar ferritin Tidak Beresiko (≤ 1000), didapatkan 19 responden (70,4%) memiliki status gizi baik. Sedangkan dari 33 responden yang memiliki kadar ferritin Beresiko (≥ 1000), didapatkan 24 responden (72,7%) memiliki status gizi kurang dan buruk. Hasil uji statistik diperoleh nilai p value 0,002 maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan antara kadar ferritin dengan status gizi pada pasien Thalasemia β Mayor anak di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2020. Hasil analisis diperoleh pula nilai OR 6,33 (95% CI 2,05-19,54) yang berarti bahwa responden yang memiliki kadar ferritin beresiko (≥ 1000) 6,33 kali lebih besar menjadi status gizi kurang dan buruk dibandingkan dengan yang memiliki kadar ferritin Tidak Beresiko (≤ 1000). Hasil Indeks massa tubuh (IMT) adalah ukuran berat yang disesuaikan dengan tinggi badan, dihitung sebagai berat dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi dalam meter (kg/m^2) (CDC, 2011). Meskipun indeks masa tubuh dapat digunakan sebagai indikator kegemukan, tetapi IMT lebih berfungsi untuk mengukur kelebihan berat badan dibandingkan dengan kelebihan lemak tubuh. dengan kriteria IMT gangguan pertumbuhan kurus – sangat kurus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan tranfusi dengan pertumbuhan (p value= 0,002).

Penelitian ini menemukan bahwa pertumbuhan normal pada anak thalasemia tergantung pada kepatuhan responden melakukan tranfusi darah secara teratur. Responden yang patuh menjalani tranfusi darah secara teratur dapat Mempertahankan kadar hemoglobin di atas 7 g/dl. Kadar hemoglobin yang dipertahankan di atas 7 g/dl dapat mempengaruhi pertumbuhan pasien thalasemia yang patuh menjalani tranfusi di ruang thalasemia center.

Menurut penelitian (Agustina, et al, 2020) bahwa hubungan antara kadar ferritin dan kejadian Stunting pada pasien Thalassaemia β Anak-anak utama di Rumah Sakit Abdul Moeloek di Bandar Lampung pada tahun 2019 (p-value 0,018. ATAU 4,67). Ada hubungan antara kadar ferritin dengan kejadian Stunting pada pasien Thalassaemia β Anak-anak. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan (Safitri, et al, 2015) menunjukkan adanya hubungan antara kadar hemoglobin rata-rata sebelum transfusi dan kecepatan pertumbuhan. Penelitian tersebut memperlihatkan bahwa semakin rendah kadar hemoglobin rata-rata sebelum transfusi maka kecepatan pertumbuhan semakin berkurang. Hal ini dikarenakan pasien thalasemia tidak patuh menjalani tranfusi, sehingga pertumbuhannya terganggu. Penelitian yang dilakukan (Willer et al., 2013) juga memperlihatkan bahwa pasien dengan kadar hemoglobin rata-rata yang rendah sebelum transfusi ($< 7,4$ g/dL) dapat mengalami gangguan kecepatan pertumbuhan. Hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa tranfusi darah dapat mencegah gangguan pertumbuhan pada anak dengan thalasemia. Faktor yang dianggap berperan terhadap kecepatan pertumbuhan anak dengan thalasemia adalah tinggi badan pada saat pertama kali pengukuran, penggunaan zat pengikat besi, volume darah rata-rata yang diterima saat dilakukan tranfusi, dan keteraturan tranfusi.

Dari hasil uji statistik yang (Pambudi, 2020) bahwa ada hubungan antara kadar ferritin dengan kreatinin serum pada anak dengan Thalassemia mayor. Hasil analisis juga memperoleh nilai OR 3,88 (95% CI 1,29-11,59) yang berarti bahwa responden yang memiliki kadar ferritin berisiko (≥ 1000) 3,88 kali lebih besar memiliki kadar kreatinin tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar ferritin tidak berisiko (≤ 1000). Pemberian transfusi secepatnya bila diagnosis telah ditegakkan. Transfusi teratur seumur hidup harus dilakukan untuk menekan eritropoesis, mencegah hipoksia kronis dan mencegah hipersplenisme. Lamanya jarak antara setiap transfusi adalah 2 sampai 6 minggu tergantung berat badan, umur, pekerjaan dan jadwal sekolah. Pemantauan rutin

Hb sebelum transfusi, dimana akan optimal bila kadar Hb sebelum transfusi 9 g/dL sampai 10.5 g/dL.3,13.

Penelitian yang dilakukan (Nini, 2019) mengetahui pengaruh kadar ferritin serum transfusi darah berulang terhadap gangguan pertumbuhan pada anak thalassemia mayor. Ditemukan 30 (60%) subyek dari yang diperiksa mengalami usia tulang terlambat. Kadar ferritin serum subyek dengan laju pertumbuhan terlambat adalah 3075 µg/L, lebih tinggi dibandingkan dengan subyek dengan laju pertumbuhan tidak terlambat meski secara statistik perbedaannya tidak bermakna. usia tulang radiologis, dicari perbedaan proporsi usia tulang terlambat pada subyek dengan pertumbuhan terlambat dibandingkan dengan pertumbuhan tidak terlambat. Proporsi subyek dengan usia tulang terlambat lebih besar pada kelompok dengan gangguan pertumbuhan, yaitu 25 dari 38 anak (65,8%) dibandingkan pada subyek tanpa gangguan pertumbuhan, yaitu 5 dari 12 anak (41,7%), meski secara statistik perbedaan tersebut belum bermakna (uji Fisher exact, $p=0,14$). Indeks massa tubuh (IMT) adalah ukuran berat yang disesuaikan dengan tinggi badan, dihitung sebagai berat dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi dalam meter (kg/m^2) (CDC, 2011). Meskipun indeks masa tubuh dapat digunakan sebagai indikator kegemukan, tetapi IMT lebih berfungsi untuk mengukur kelebihan berat badan dibandingkan dengan kelebihan lemak tubuh. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, etnis, dan massa otot dapat mempengaruhi Hubungan dengan lemak tubuh. Indeks masa tubuh juga tidak membedakan antara kelebihan lemak, otot, atau massa tulang dan juga tidak memberikan indikasi distribusi lemak pada individu individu (Nuttall, 2015).

Anak thalasemia dapat tumbuh normal apabila kadar hemoglobin dipertahankan di atas 10-11 g/dl dan diikuti terapi kelasi besi yang memadai. Hal ini membuat pasien thalasemia terlihat tumbuh normal dan sulit dibedakan dari anak seusianya (Made & Ketut, 2016) Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian (Arytha, 2016) yang melakukan penelitian menggunakan alat ukur IMT/U pada anak thalasemia dan mendapatkan bahwa pertumbuhan responden normal sebanyak 24 orang (75%). Anak thalasemia mayor dapat tumbuh normal jika kadar hemoglobin dipertahankan 8,5 g/dl selama 10 tahun pertama kehidupan. (Made & Ketut, 2016). Transfusi darah pada pasien talasemia β mayor dapat menyebabkan kelebihan besi karena setiap unit darah yang ditransfusikan kepada pasien mengandung sekitar 200 mg besi atau 0,47mg/ml darah. Sesuai dengan terapi transfusi yang direkomendasikan, yaitu untuk mencapai kadar hemoglobin sebelum transfusi 9-10,5 gr/dl, maka akan diberikan transfusi darah sebanyak 100-200 ml/kgBB/tahun. Hal ini berarti akan terdapat 116-232 mg/kgBB/tahun atau 0,32-0,64 mg/kgBB/hari besi yang masuk ke dalam tubuh pasien (Cappellini et al., 2012).

Simpulan Dan Saran

Hasil penelitian diperoleh distribusi frekuensi berat badan sebagian besar adalah gizi kurang dan buruk yaitu sebanyak 32 orang (53,3%), distribusi frekuensi kadar feritin sebagian besar adalah Beresiko (≥ 1000) yaitu sebanyak 33 orang (55,0%). menunjukkan bahwa Ada hubungan antara kadar feritin dengan berat badan pada pasien Thalasemia β Mayor anak di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2019 diperoleh (p value 0,002. OR 6,33) $< \alpha$ 0,05. Diharapkan bagi peneliti selanjutnya untuk lebih memperhatikan data rekam medik tentang faktor-faktor lain yang menjadi pemicu pasien thalassemia mengalami status gizi kurang dan buruk bukan disebabkan hanya dari kadar ferritin yang tinggi saja.

Daftar Rujukan

- Agustina, R., Mandala, Z., & Liyola, R. (2020). Kadar Ferritin dengan Status Gizi Pasien Thalassemia β Mayor Anak di RSAM Bandar Lampung. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), 219–224.
- Agustina, R., Mandala, Z., & Sahara, R. (2020). Hubungan Kadar Serum Feritin Dengan Kejadian Stunting Pada Anak Talasemia β Mayor. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), 265–270.
- Aldudak, B., Bayazit, A. K., Noyan, A., Özel, A., Anarat, A., Sasmaz, I., ... Dikmen, N. (2000). Renal function in pediatric patients with β -thalassemia major. *Pediatric Nephrology*, 15(1–2), 109–112.
- Arytha, R. M. (2016). Hubungan Kadar Feritin Serum Terhadap Pertumbuhan Dan Kematangan Seksual Penderita Talasemia Mayor Usia 10–18 Tahun Di Sentral Talasemia Blud Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *ETD Unsyiah*.
- Cappellini, M. D., Poggiali, E., Taher, A. T., Musallam, K. M., Weatherall, D. J., ... Eldor. (2012). Hypercoagulability in β -thalassemia: a status quo. *Expert Review of Hematology*, 5(5), 505–512.
- Chandrashekar, S., & Kantharaj, A. (2018). Blood donor notification: Boon for the community, bane for blood donors, and blood centers? *Global Journal of Transfusion Medicine*, 3(1), 6.
- Forget, B. G. dan H. F. B. (2013). Classification of the Disorders of Hemoglobin. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*, 3, 1–12.
- Hamed, E. A., & ElMelegy, N. T. (2010). Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Italian Journal of Pediatrics*, 36(1), 39.
- Made, A., & Ketut, A. (2016). Profil pertumbuhan, hemoglobin pre-transfusi, kadar feritin, dan usia tulang anak pada thalassemia mayor. *Sari Pediatri*, 13(4), 299–304.
- Muncie Jr, H. L., & Campbell, J. S. (2009). Alpha and beta thalassemia. *American Family Physician*, 80(4), 339–344.
- Musallam, K. M., Taher, A. T., & Rachmilewitz, E. A. (2012). β -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(7), a013482.
- Nini, C. (2019). Pengaruh Kadar Ferritin Serum Transfusi Darah Berulang Terhadap Gangguan Pertumbuhan Pada Anak Thalassemia B Mayor. *JURNAL KEDOKTERAN*, 4(1), 657–662.
- Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition Today*, 50(3), 117.
- Pambudi, M. (2020). Hubungan Antara Kadar Feritin Dengan Kreatinin Serum Pada Anak Thalasemia Mayor. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1 SE-Articles). <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.327>
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Hartigan, P., Fanning, S., & Fitzpatrick, Es. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease*. John Wiley & Sons.
- Safitri, R., Ernawaty, J., & Karim, D. (2015). *Hubungan Kepatuhan Tranfusi Dan Konsumsi Kelasi Besi Terhadap Pertumbuhan Anak Dengan Thalasemia*. Riau University.
- Syobri, M., Mustofa, F. L., & Triswanti, N. (2020). Hubungan Kepatuhan Konsumsi Kelasi Besi Terhadap Pertumbuhan Anak Dengan Thalasemia. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), 387–391.
- Vijayalaxmi, G. S., Hiremath, S. M., Hosmath, J. A., Patil, P. L., & Doddamani, M. B. (2012). Sequential application of pre and post emergence herbicides in soybean (*Glycine max* L.). *Karnataka Journal of Agricultural Sciences*, 25(2), 262–263.
- Wang, W., Knovich, M. A., Coffman, L. G., Torti, F. M., & Torti, S. V. (2010). Serum ferritin:

past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1800(8), 760–769.

Willer, C. J., Schmidt, E. M., Sengupta, S., Peloso, G. M., Gustafsson, S., Kanoni, S., ... Mora, S. (2013). Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature Genetics*, 45(11), 1274.