

**Hubungan antara Kadar Ferritin dengan Kadar Kalsium pada Pasien
Thalassemia β Mayor di Jember**

**Relationship between Ferritin Levels with Calcium Levels in Patients
Thalassemia β Major in Jember**

Fantya Cerebella Aslamy¹, Rini Riyanti^{2*}, Cholis Abrori³

¹Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

²Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

Article Info

Article History:

Received: November 29, 2022

Accepted: June 28, 2023

Published: October 31, 2023

*Corresponding author:

riniyanti.fk@unej.ac.id

How to cite this article:

Aslamy, F.C., Riyanti, R., Abrori, C., (2023). Relationship between Ferritin Levels with Calcium Levels in Patients Thalassemia β Major in Jember. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 9(3): 134-139.
<https://doi.org/10.19184/ams.v9i3.3143>
5

Abstrak

Thalassemia β mayor merupakan kelainan hereditas akibat mutasi gen globin β yang mengatur pembentukan salah satu komponen penyusun hemoglobin, kelainan ini mengakibatkan produksi rantai globin β berkurang atau tidak terbentuk sama sekali. Prevalensi karier Thalassemia di Indonesia mencapai 3,8 % dari seluruh populasi berdasarkan data Kementerian Kesehatan tahun 2019. Terapi pasien thalassemia β mayor adalah transfusi seumur hidup, yang berakibat iron overload (kelebihan besi) serta memicu terjadinya hipokalsemia dan osteoporosis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar ferritin dengan kadar kalsium pada pasien thalassemia β mayor. Merupakan penelitian analitik observasional dan menggunakan pengamatan secara cross sectional. Lokasi Penelitian di RSD dr. Soebandi Jember, RS Perkebunan Jember Klinik dari bulan Desember 2019-Januari 2020. Jumlah sampel 13 pasien penderita thalassemia β mayor berusia 1-18 tahun. Hasil analisis Pearson didapatkan $p=0,858$ yang menunjukkan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna/signifikan antara kadar ferritin dengan kadar kalsium pada pasien thalassemia β mayor di Jember.

Kata Kunci: Thalassemia β mayor, kadar ferritin, kadar kalsium, hipokalsemia

Abstract

Thalassemia β major is a hereditary disorder caused by mutations in the β -globin gene, which regulates the formation of one of the components that make up hemoglobin. This disorder results in the production of β -globin chains being reduced or not formed. The prevalence of thalassemia carriers in Indonesia reached 3.8% of the entire population based on data from the Ministry of Health in 2019. Therapy for thalassemia β major patients is lifelong transfusion, which results in iron overload and triggers hypocalcemia and osteoporosis. The aim of this study was to determine the relationship between ferritin levels and calcium levels in thalassemia β major patients. This study uses an observational analytic research type and a cross-sectional research design. This research was conducted at the RSD dr. Soebandi Jember, Jember Clinic Plantation Hospital, and in December 2019-January 2020. The total sample was 13 patients suffering from thalassemia β major aged 1-18 years. The results of the Pearson analysis showed that $p=0.858$ showed that there was no significant correlation between ferritin levels and calcium levels in Thalassemia β major in Jember.

Keywords: Thalassemia β major, ferritin levels, calcium levels, hypocalcemia



Pendahuluan

Thalassemia β merupakan anemia hemolitik akibat penurunan/ tidak adanya produksi rantai globin β (Nasar, 2015). Kelainan hereditas ini berakibat pada penurunan jumlah eritrosit, penurunan kadar hemoglobin serta perubahan morfologi eritrosit dalam darah. Gambaran hapusan darah tepi pada pasien thalassemia β adalah eritrosit berukuran kecil $< 6 \mu\text{m}$ (mikrositer), ditemukannya eritrosit berinti (eritroblast), sel fragment dan sel target (Suryani dkk., 2015).

Data di RSCM sampai dengan Oktober 2016 didapat 9.131 pasien thalassemia di Indonesia (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Sedangkan jenis thalassemia yang terbanyak adalah thalassemia β mayor, yaitu sebanyak 50% dari populasi pasien thalassemia (Rund dkk., 2005). Penatalaksanaan Pasien thalassemia β mayor terutama dengan terapi transfusi terus menerus/ seumur hidup untuk meminimalkan komplikasi. Selain itu tujuan transfusi adalah membantu melancarkan tumbuh kembang anak serta memperpanjang usia harapan hidup anak (Taher dkk., 2013). Transfusi yang dianjurkan pada pasien thalassemia β mayor diberikan setiap 2 sampai 5 minggu sekali dengan target mempertahankan kadar hemoglobin di atas 9-10,5 g/dL sepanjang hidup. (Cappellini dkk., 2016).

Efek samping dari transfusi berulang adalah *iron overload*, yang mengakibatkan pasien thalassemia β mayor mengalami beberapa komplikasi. Salah satu komplikasi *iron overload* adalah hipokalsemia yang berujung osteoporosis. Prevalensi osteoporosis sekitar 40-50% pada pasien β thalassemia mayor (Ozkan dkk., 2016). Pada pasien thalassemia β mayor dengan komplikasi osteoporosis, terdapat ketidakseimbangan fungsi sel osteoklas dan sel osteoblas berupa aktivitas sel osteoklas menjadi lebih besar daripada sel osteoblas. Akibatnya kepadatan tulang menurun karena kehilangan banyak kalsium sehingga terjadi osteoporosis. Kelebihan besi juga menyebabkan pengendapan besi di kelenjar paratiroid yang dapat mengakibatkan hipoparatiroidisme yang berakibat terjadinya hipokalsemia. Fungsi hormon paratiroid adalah mengatur kadar kalsium dalam darah, dengan melibatkan ginjal, usus dan tulang. Ketika terjadi hipokalsemia, hormon paratiroid akan merangsang absorpsi kalsium di usus dan ginjal. Akan tetapi pada pasien thalassemia β mayor terjadi juga hipoparatiroidisme sehingga memperparah kondisi hipokalsemia. Keadaan hipokalsemia ini kemudian akan merangsang kerja osteoklas sehingga akan semakin memperparah kondisi osteoporosis. (El-Nashar dkk., 2016).

Feritin merupakan parameter kelebihan besi yang rutin diperiksa untuk memonitoring kelebihan besi pada pasien thalassemia β mayor. Dengan melakukan pemeriksaan pada parameter ini diharapkan dapat mengetahui kondisi pasien thalassemia β mayor. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar feritin dengan kadar kalsium pada pasien thalassemia β mayor di Jember.

Metode

Penelitian menggunakan desain analitik observasional serta rancangan penelitian *cross-sectional*. Pengambilan Data sekunder dengan memanfaatkan rekam medis berupa data klinis pasien thalassemia β mayor yaitu usia, jenis kelamin, jumlah transfusi darah yang telah dilakukan, jenis terapi kelasi besi yang telah diperoleh, kadar Hb sebelum transfusi darah, pemeriksaan abdomen, kadar Feritin dan kalsium. Lokasi penelitian di RSD dr. Soebandi Jember dan Rumah Sakit Perkebunan Jember Klinik pada bulan Desember 2019 sampai Januari 2020. Sampel pada penelitian ini berjumlah 13 sampel yang merupakan keseluruhan pasien yang didiagnosis thalassemia β mayor, berusia 1 sampai 18 tahun serta sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Persetujuan etik didapatkan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember Nomor 1.398/H25.1.11/KE/2020.

Kriteria inklusi dalam penelitian, yaitu pasien thalassemia β mayor yang mendapat transfusi darah minimal 10-20 kali secara rutin, berusia 1 sampai 18 tahun, serta orang tua bersedia menandatangani *informed consent*. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah pasien thalassemia β mayor dengan infeksi ditandai demam dengan suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$, pasien dengan diagnosis kekurangan/ defisiensi zat besi, keganasan dan gangguan hepar.

Hasil

Penelitian ini dilakukan di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Jember Klinik dengan melakukan pengambilan data sekunder, dari rekam medis pasien thalassemia β mayor pada bulan Desember 2019 sampai dengan Januari 2020.

Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik yang dimiliki sampel pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, kadar Hb pretransfusi (sebelum transfusi), pemeriksaan abdomen, total transfusi yang telah dilakukan dan terapi kelasi besi selama menjalani pengobatan.

Hasil Pemeriksaan Kadar Feritin dan Kadar Kalsium

Karakteristik kadar feritin dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu rendah $<1500 \text{ ng/mL}$, sedang $1500-2500 \text{ ng/mL}$, tinggi $2500-5000 \text{ ng/mL}$, dan sangat tinggi $>5000 \text{ ng/mL}$ (Karunaratna dkk., 2017).

Hubungan Kadar Feritin dengan Kadar Kalsium

Berdasar dari hasil uji normalitas dengan uji Saphiro-Wilk dapat didapatkan kadar feritin dan kadar kalsium memiliki data yang terdistribusi normal. Korelasi antara kadar feritin dengan kadar kalsium pada pasien thalassemia β mayor di RSD dr. Soebandi dan RS Perkebunan Jember Klinik di analisis menggunakan uji korelasi Pearson. Hasil uji korelasi Pearson antara kadar feritin dengan kadar kalsium pada pasien thalassemia β mayor di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik menunjukkan tidak didapatkan korelasi yang bermakna dengan nilai $p=0,858$.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien *thalassemia* β mayor

Karakteristik Sampel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	7	53,85%
Perempuan	6	46,15%
Usia		
1-2 tahun	1	7,70%
>2-5 tahun	0	0%
>5-12 tahun	8	61,54%
>12-18 tahun	4	30,77%
Hb pretransfusi (g/dL)		
<4,0	0	0%
4,0-5,9	1	7,70%
6,0-7,9	9	69,23%
8,0-9,9	3	23,08%
>10,0	0	0%
Pemeriksaan Fisik Abdomen		
Splenomegali	13	100,00%
Hepatosplenomegali	8	61,54%
Total Transfusi yang telah dilakukan		
10-20 kali	2	15,38%
>20 kali	11	84,61%
Terapi Kelasi		
Deferiprone	1	7,70%
Deferoksamin	0	0%
Deferasirox	12	92,31%
Total	13	100,00%

Tabel 2. Hasil pemeriksaan kadar feritin dan kalsium pasien *thalassemia* β mayor

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Feritin (ng/mL)		
<1500	2	15,4%
1500-<2500	3	23,1%
2500-5000	7	53,8%
>5000	1	7,7%
Kalsium (mmol/L)		
<2,15	0	0%
2,15-2,57	10	76,9%
>2,57	3	23,1%
Total	13	100%

Pembahasan

Berdasarkan jenis kelamin pasien *thalassemia* β mayor didapatkan 7 (53,85%) pasien laki-laki dan 6 (46,15%) pasien perempuan, pada penelitian ini jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Marnis, dkk (2018) pada 44 pasien *thalassemia* β mayor didapatkan 30 pasien berjenis kelamin laki-laki (68,2%) dan 14 pasien berjenis kelamin perempuan (31,8%). Hal ini juga serupa dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Safitri, dkk (2015) pada 56 pasien *thalassemia* β mayor yang terdiri dari 32 pasien berjenis kelamin laki-laki (57,1%) dan sebanyak 24 pasien berjenis kelamin perempuan (42,9%). Keadaan ini bertentangan dengan pola penurunan pada *thalassemia*, yang merupakan penyakit genetik yang

diturunkan secara autosomal resesif dan tidak terkait kromosom seks (Aryuliana, 2004). Berdasarkan teori Hukum Mendel tentang gen *thalassemia*, anak dari orang tua carier memiliki kemungkinan 25% normal, 50% sebagai carier *thalassemia* dan 25% terkena *thalassemia*. Kondisi tersebut terjadi pada jenis kelamin laki-laki atau perempuan, dengan kata lain laki-laki dan perempuan memiliki potensi sama (Bulan, 2009). Berdasarkan Usia sampel didapatkan jumlah sampel terbanyak pada usia >5-12 tahun, yaitu 8 sampel (61,54%). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marnis, dkk (2018) yang mengatakan bahwa pasien *thalassemia* β mayor dengan usia terbanyak yaitu, 5-7 tahun sebanyak 22 sampel (50%) dari 44 sampel yang diteliti. Sesuai juga dengan penelitian Safitri, dkk (2015) yang menyebutkan bahwa jumlah pasien *thalassemia* β mayor terbanyak berusia

5-11 tahun sebanyak 25 sampel (44,6%). Pasien thalassemia β mayor sering menunjukkan tanda-tanda normal saat lahir, dan gejala biasanya akan mulai muncul pada saat usia 2-6 bulan atau dibawah satu tahun. Semakin meningkatnya usia dan aktivitas anak maka akan semakin meningkat pula gejala yang ditimbulkan (Capellini dkk, 2016). Akan tetapi kenyataannya pasien baru datang berobat pada usia 4-6 tahun karena gejala yang semakin memberat sehingga membutuhkan transfusi secara berkala.

Kadar Hb pretransfusi sampel penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien thalassemia β mayor memiliki Hb 6,0-7,9 g/dL sebanyak 9 pasien (69,23%). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marnis, dkk (2018) yang menyebutkan bahwa kadar Hb terbanyak dari 44 pasien yaitu, pada 6-7 g/dL sebanyak 27 pasien (61,4%). Sesuai juga dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Wahidiyat, dkk (2018) di RSUD Dr. Cipto Mangunkusumo dengan total sampel 129 pasien dan diperoleh kategori Hb pretransfusi terbanyak yaitu, 6,0-7,5 g/dL sebanyak 90 pasien (69,8%). Kadar Hb pretransfusi akan memengaruhi kebutuhan darah pasien. Jika kadar Hb pretransfusi rendah maka memiliki dampak yang bermakna terhadap kualitas hidup pasien yang akan mengakibatkan keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan, perubahan wajah dan splenomegali. Hal tersebut diakibatkan anemia kronis yang dialami pasien thalassemia β mayor (Bulan, 2009). Kadar Hb pretransfusi pada kisaran tersebut menimbulkan gejala klinis pada anak-anak yang merupakan pemicu orangtua pasien thalassemia β mayor untuk mencari pengobatan.

Berdasarkan hasil pemeriksaan abdomen didapatkan pasien thalassemia β mayor, semuanya mengalami splenomegali sebanyak 12 pasien (92,31%) dan pasien thalassemia β mayor dengan hepatosplenomegali sebanyak 8 pasien (61,54%). Hepatomegali dapat terjadi sebagai akibat hematopoiesis ekstra medular dan penumpukan zat besi secara berlebihan. Sedangkan splenomegali terjadi karena hiperplasia limpa sebagai kompensasi dari kerja limpa yang berlebihan untuk membersihkan eritrosit rusak yang menyebabkan terjadinya anemia hemolitik yang kronis pada pasien thalassemia β mayor (Tari dkk., 2018).

Riwayat transfusi pasien thalassemia β mayor penelitian ini didapatkan 11 pasien (84,61%) telah melakukan transfusi >20 kali. Pasien thalassemia β mayor diwajibkan transfusi darah sekurang-kurangnya setiap 2-5 minggu sekali untuk mempertahankan kadar Hb tetap diatas 9-10,5 g/dL dan tidak melebihi 15 g/dL (Capellini dkk., 2016). Transfusi darah ini berfungsi untuk mempertahankan pertumbuhan dan perkembangan anak yang lebih baik, mencegah kerusakan organ tubuh, mencegah terjadinya deformitas tulang, serta menekan terjadinya proses eritropoiesis yang tidak efektif (Langhy dkk., 2016).

Terapi kelasi besi pada pasien thalassemia β mayor pada penelitian ini didapatkan dari 13 pasien (100%) dengan terapi kelasi besi yaitu, deferasirox (Exjade). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kadhim, dkk (2017) menyebutkan bahwa di Iraq terdapat 19 pusat tatalaksana thalassemia dengan jumlah total sampel, yaitu 11.165 orang diperoleh hasil mayoritas sampel pasien mendapatkan terapi kelasi besi oral deferasirox (Exjade) yang diberikan setiap hari sekali. Begitu pula dengan penelitian Mu'awanah (2015) dari

penelitian yang telah dilakukan didapatkan mayoritas pasien thalassemia diberikan terapi deferasirox sebanyak 26 sampel (65%) dari 40 total sampel. Menurut metanalisis pada 16 randomized controlled trials menunjukkan bahwa terapi kelasi dengan deferasirox lebih efektif untuk menurunkan kadar serum feritin dibandingkan deferoxamin dan deferipron (Li dkk., 2019). Pemberian deferasirox pada pasien thalassemia β mayor mampu menurunkan kadar serum feritin setelah terapi kelasi besi dilakukan lebih dari 12 minggu (Cappellini dkk., 2016). Pemberian deferasirox berdasarkan sediaannya cukup diberikan sekali sehari, karena plasma half life yang lebih panjang, serta dosis pemberian yang lebih kecil (Li dkk., 2019).

Pada penelitian ini didapatkan kadar feritin pasien thalassemia β mayor sebagian besar berada pada rentang 2500-5000 ng/mL sebanyak 7 pasien (53,8%), hanya 2 pasien dengan nilai kadar feritin dibawah 1.500 ng/mL (15,4%) dan hanya ada 1 sampel yang nilai kadar feritinnya diatas 5000 ng/mL (7,7%). Nilai kadar feritin terendah yaitu, 282 ng/mL dan nilai rata-rata kadar feritin tertinggi yaitu, 6283 ng/mL. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Karunaratna, dkk (2017) yang mendapatkan hasil kadar feritin 2500-5000 ng/mL sebanyak 20 sampel (50%) dan rata-rata nilai kadar feritin pasien yang didapatkan 2992,2 \pm 1575,35 ng/mL. Peningkatan kadar ferritin diakibatkan terapi transfusi berulang pada penderita thalassemia serta kemampuan tubuh yang terbatas dalam mengekskresi zat besi (Shah, 2017). Meskipun semua pasien thalassemia β mayor sudah mendapatkan terapi kelasi besi, tetapi faktor kepatuhan pasien dalam mengonsumsi terapi kelasi besi perlu dipertimbangkan. Pada penelitian ini, pasien mayoritas berusia 5-12 tahun kepatuhan mengonsumsi kelasi besi perlu mendapat perhatian.

Berdasarkan penelitian ini didapatkan hasil kadar serum kalsium bervariasi antara 2,15-2,57 mmol/L. Nilai terendah kadar kalsium pada penelitian, yaitu 2,17 mmol/L dan nilai kadar kalsium tertinggi yaitu, 2,71 mmol/L. Sebanyak 10 pasien dengan nilai kadar kalsium normal berkisar 2,15-2,57 (76,9%), dan terdapat 3 sampel dengan nilai kadar kalsium lebih dari 2,57 mmol/L (23,1%). Terdapat 3 sampel pasien thalassemia β mayor yang dicurigai mempunyai komplikasi hiperkalsemia. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Harapan dan Hariza (2018) bahwa pemeriksaan kalsium pada pasien thalassemia β mayor menunjukkan sebanyak 11 orang (31,4%) dengan nilai kadar kalsium dibawah batas normal dan 24 orang (68,8%) dengan nilai kadar kalsium diatas batas normal. Bertentangan pula dengan penelitian oleh Karim, dkk (2016) yang juga menyatakan bahwa pasien thalassemia β mayor memiliki kadar kalsium yang lebih rendah dibandingkan pasien normal.

Hasil uji korelasi Pearson pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada korelasi yang bermakna/signifikan antara kadar feritin dengan kadar kalsium pada pasien thalassemia β mayor di Jember. Pada penelitian yang dilakukan oleh Iskandar, dkk (2020) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, yang menyatakan bahwa pasien thalassemia β mayor dengan kadar feritin tinggi mempunyai kecenderungan memiliki kadar kalsium yang rendah (34,88%) dibandingkan pasien thalassemia β mayor dengan kadar feritin normal (66,67%). Sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh

Mirhosseine, dkk (2013) yang mengatakan bahwa di Iran insiden hipokalsemia pada pasien thalassemia β mayor sebesar 22% dan menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kadar feritin dengan hipokalsemia dan juga penelitian yang telah dilakukan Amelia, dkk (2014) yang menyatakan bahwa kadar feritin serum mempunyai hubungan bermakna dengan hipokalsemia ($p < 0,001$). Hasil yang bertentangan dengan penelitian sebelumnya ini kemungkinan disebabkan keterbatasan jumlah pasien thalassemia β mayor pada penelitian ini, meskipun jumlah ini merupakan keseluruhan pasien thalassemia β mayor yang ada di RSD dr Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik yang menjadi lokasi penelitian. Tidak terdapatnya hubungan bermakna antara kadar ferritin dengan kadar kalsium kemungkinan disebabkan hipokalsemia merupakan komplikasi kronik yang akan muncul pada dekade ke-2 pasien thalassemia β mayor (El-Nashar, 2016), Sedangkan Sebagian besar pasien thalassemia β mayor pada penelitian ini berada pada dekade -1 kehidupan

Kesimpulan

Penelitian ini disimpulkan tidak ada korelasi bermakna/signifikan antara kadar feritin dengan kadar kalsium pada pasien thalassemia β mayor di jember.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih pada seluruh pasien thalassemia β mayor di RSD dr Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik yang bersedia menjadi subyek penelitian, beserta keluarganya. Serta pimpinan RSD dr Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik.

Kontribusi Penulis

Penulis 1 mengumpulkan dan menganalisis data, menyiapkan dan menyusun manuskrip. Penulis 2 menganalisis data, menyusun, mengembangkan dan melakukan editing manuskrip. Penulis 3 menentukan metodologi penelitian dan melakukan analisis statistik

Daftar Pustaka

- Aryuliana, D., C. Muslin, S. Manaf, dan E.W. Winarni. 2004. Biologi. Jakarta: Erlangga.
- Bulan, S. 2009. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Anak Thalassemia Beta Mayor. <http://www.undip.ac.id>. [Diakses pada 27 Februari 2020].
- Cappellini, M. D., A. Cohen, J. Porter, A. Taher, dan V. Viprakasit. 2016. Guidelines For The Management of Transfusi Dependent Thalassemia (TDT). Edisi 3.

Nicosia: Thalassemia Internasional Federation.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2019. Data Pasien Talasemia di Indonesia. www.depkes.org. [Diakses pada 18 September 2019].
- El-Nashar, M. 2017. Parathyroid hormone in pediatric patients with β thalassemia major and its relation to bone mineral density; a case control study. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 18(1): 75-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.03.004>
- Iskandar, N. A., S. Harsono, dan G. M. Annang. 2020. The relationship between ferritin and calcium levels in patients with thalassemia β major. *Indonesia Journal of Medicine*. 5(2):137-141. <https://doi.org/10.26911/theijmed.2020.05.02.07>
- Kadhim, K. A., K.H. Baldawi, dan F. H. Lami. 2017. Prevalence, incidence, trend, and complications of thalassemia in Iraq. *International Journal for Hemoglobin Research*. 41(3):164-168. <https://doi.org/10.1080/03630269.2017.1354877>
- Karunaratna, A. M. D. S., Ranasingha, J. G. S., dan Mudiyanse, R. M. 2017. Iron overload in beta thalassemia major patients. *International Journal Blood Transfus Immunohematol*. 7: 33-40. <https://doi.org/10.5348/ijbti-2017-32-OA-5>
- Langhy Jr, D., E. M. A. Ubiali, J.F.C Marques Jrc, M. de Almeida, S. R. Loggetto, A. Silvinato, dan W. M. Bernardo. 2016. Guidelines on beta thalassemia major – regular blood transfusion therapy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 38(4): 341-345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.003>
- Li, J., Y. Lin, X. Li, dan J. Zhang. 2019. Economic evaluation of chelation regimens for beta thalassemia major: a systematic review. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 11(1). <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2019.036>
- Marnis, D., G. Indriati, dan F. A. Naul. 2018. Hubungan tingkat pengetahuan ibu dengan kualitas hidup anak thalassemia. *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*. 5(2): 31-42.
- Mu'awanah. 2015. Gambaran Status Gizi Pasien Thalassemia di RSUP dr. Kariadi Semarang. Skripsi. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Nasar, I. M., dan S. Cornain. 2015. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi ke-9. Singapore: Elsevier. Hal: 407.
- Neshelli, H. M., dan E. Farahanian. 2016. Relation between bone mineral density and serum ferritin levels in patients with thalassemia major. *Caspian Journal of Pediatrics*. 2(2): 158-163. <http://doi.org/10.22088/acadpub.BUMS.2.2.158>
- Ozkan, E.A., Z. T. Ozdemir, dan A. N. Akkoca. 2016. The evaluation of bone mineral density in patient with thalassemia major. *The Annals of Eurasian Medicine*. 4(2): 26-30. <http://doi.org/10.1155/2012/573298>

- Rund, D., dan E. Rachmilewitz. 2005. Beta-Thalassemia. *The New England Journal Medicine.* 1135-46. <http://doi.org/10.1056/NEJMra050436>
- Safitri, R., J. Ernawaty, dan D. Karim. 2015. Hubungan kepatuhan transfusi dan konsumsi kelasi besi terhadap pertumbuhan anak dengan thalasemia. *Jurnal Online Mahasiswa.* 2(2): 1474-1483.
- Suryani, E., Wiharto, dan N. W. Katarina. 2015. Identifikasi anemia thalassemia beta (β) mayor berdasarkan morfologi sel darah merah. *Scientific Journal of Informatics.* 2(1): 15-16. <http://doi.org/10.15294/sji.v2i1.4525>
- Shah, N. R. 2017. Advances in Iron Chelation Therapy: Transitioning to a New Oral Formulation. *Drugs in Context.* 6(21502): 1-10. <http://doi.org/10.7573/dic.212502>
- Taher, A., E. Vichinsky, K. M. Mussalam, M. D. Cappellini, dan V. Viprakasit. 2013. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). *Nicosia Thalassemia International Federation.*
- Tari, K., P. V. Ardalan, M. Abbaszadehdibavar, A. Atashi, A. Jalili, dan M. Gheidishahran. 2018. Thalassemia an update: molecular basis, clinical features and treatment. *International Journal BioMed Public Health.* 1(1): 48-58. <http://doi.org/10.22631/IJBMPH.2018.56102>
- Wahidiyat, P. A., dan D. I. Stephen. 2018. Pentingnya mempertahankan kadar hemoglobin pra-transfusi tinggi pada pasien thalassemia mayor. *E-Journal of Kedokteran Universitas Indonesia.* 6(3): 197-199. <http://doi.org/10.23886/ejki.6.10142>