

## HUBUNGAN KADAR FERRITIN DENGAN KADAR KREATININ PADA PASIEN TALASEMIA USIA 4-13 TAHUN

Rifka Humaida<sup>1</sup>, Waras Budiman<sup>2</sup>, Almatin Puspa dewi<sup>3</sup>  
<sup>1,2,3</sup>Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Binawan

Korespondensi : <sup>1</sup>rifkahumaida14@gmail.com

### ABSTRAK

Talasemia adalah penyakit kelainan darah yang menyebabkan protein yang ada di dalam sel darah merah (hemoglobin) tidak berfungsi dengan baik. Talasemia merupakan penyakit keturunan yang paling banyak ditemui di Indonesia. Enam sampai sepuluh dari setiap 100 orang Indonesia membawa gen penyakit ini. Pasien Talasemia dapat mengalami kelebihan zat besi berupa peningkatan kadar ferritin. Zat besi bebas akan mengakibatkan kerusakan pada organ ginjal. Pemeriksaan untuk mengetahui fungsi ginjal adalah kadar kreatinin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar ferritin dengan kadar kreatinin pada pasien Talasemia. Jenis penelitian ini kuantitatif analitik dengan pendekatan *crosssectional*. Hasil penelitian ini adalah sebagian besar responden memiliki kadar Ferritin yang tinggi (>1000 µg/L) yaitu 63 responden (68,5%), sebagian besar responden memiliki kadar Kreatinin tinggi (>20 mg/dL) yaitu sebanyak 58 responden (63,0%), paling banyak responden memiliki kategori kadar Ferritin tinggi (>1000 µg/L) dan memiliki kategori kadar Kreatinin tinggi (> 20 mg/dL) yaitu sebanyak 57 responden (62,0%). Hasil perhitungan menggunakan rumus uji *Chi-Square* menunjukkan nilai *p-value* sebesar  $0,000 < \alpha$  (0,05), karena nilai *p-value* < 0,05 maka  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima. Kesimpulannya adalah ada hubungan kadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Talasemia usia 4-13 tahun di RS Anna Medika tahun 2021.

**Kata Kunci:** Thalassemia, Kadar Ferritin, Kadar Kreatinin

## ***FERRITIN LEVEL CORRELATION WITH CREATININE LEVELS IN THALASSEMIA PATIENTS AGED 4-13 YEARS***

### ABSTRACT

*Thalassemia is a blood disorder that causes proteins present in red blood cells (hemoglobin) to not function properly. Thalassemia is the most common here dietary disease in Indonesia. Six to ten out of every 100 Indonesians carry the disease gene. Thalassemia patients can experience excess iron in the form of increased ferritin level. Free iron will cause damage to the kidney organs. Examination to find out kidney function is creatinine levels. This study aims to find out the relationship of ferritin levels with creatinine levels in Thalassemia patients. This type of research is quantitatively analytical with a cross sectional approach. The results of this study are that most respondents have high Ferritin levels (>1000 µg / L) which is 63 respondents (68.5%), most respondents have high Creatinine levels (>20 mg / dL) which is as many as 58 respondents (63.0%), most respondents have a high Ferritin level category (>1000 µg / L) and have a high Creatinine level category (> 20 mg / dL) which is as many as 57 respondents (62.0%). The results of calculations using the Chi-Square test formula show a p-value of  $0.000 < \alpha$  (0.05), because the p-value value < 0.05 then  $H_0$  is rejected and  $H_1$  is accepted. The conclusion is that there is a relationship in Ferritin levels with Creatinine levels in Thalassemia patients aged 4-13 years at Anna Medika Hospital in 2021.*

**Keywords:** Thalassemia, Ferritin Levels, Creatinine Levels

## PENDAHULUAN

Talasemia yaitu 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 utama (HbA), tetramer  $\alpha\beta_2$  yang memiliki manifestasi sebagai anemia hemolitik kronik, eritropoiesis yang tidak efektif, dan kelebihan zat besi. Subunit rantai yang terganggu yaitu Talasemia alfa dan beta. Mutasi Talasemia beta dibagi menjadi dua kategori yaitu Talasemia  $-\beta_0$  (beta zero), ketiadaan total dari sintesis atau akumulasi dari rantai  $\beta$ -globin dan Talasemia  $-\beta+$  (beta plus), yang secara normal rantai  $\beta$ -globin disintesis tetapi pada jumlah yang sedikit, sedangkan secara klinis Talasemia beta dibagi menjadi Talasemia beta minor (trait), Talasemia beta intermedia, dan Talasemia beta mayor. Pada Talasemia mayor ditandai dengan anemia berat dan secara klinis muncul sejak bayi dan membutuhkan transfusi sel darah merah secara reguler untuk pertumbuhan dan kehidupannya.

Berdasarkan penyebarannya, Talasemia banyak dialami oleh anak-anak terutama pada wilayah daerah perbatasan Laut Mediterania, sebagian besar Afrika, Timur Tengah, Sub Benua India, dan Asia Tenggara. *World Health Organization* (WHO) menyatakan kurang lebih 7% dari penduduk dunia memiliki gen Talasemia dimana prevalensi tertinggi sampai dengan 40% yaitu di Asia. Indonesia termasuk dalam kelompok negara yang berisiko tinggi menderita penyakit Talasemia. Yayasan Talasemia Indonesia

(YTI) menyatakan setidaknya 100.000 anak lahir di dunia dengan Talasemia, di Indonesia tidak kurang dari 1.000 anak menderita penyakit tersebut. Penderita Talasemia  $\beta$  jumlahnya mencapai sekitar 200.000 orang. Prevalensi *carrier* Talasemia  $\beta$  di Indonesia sekitar 3-8%, bahkan di beberapa daerah mencapai 10% dan 5.520 bayi baru lahir diperkirakan akan menderita penyakit Talasemia setiap tahunnya.

## BAHAN dan METODE

Penelitian ini menggunakan bahan yaitu Reagen Kreatinin dan Reagen Ferritin, Sampel Serum, BT 3500, i-CHROMA. Metode Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif analitik yaitu penelitian untuk mengetahui adanya hubungan antara variabel independen dan dependen, dengan pendekatan *Cross Sectional*. *Cross Sectional* adalah jenis penelitian yang menekankan waktu pengukuran/observasi data variabel bebas dan terikat hanya satu kali pada satu waktu. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel yang satu dengan variabel yang lain, yaitu hubungan kadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Talasemia usia 4-13 tahun di RS Anna Medika Tahun 2021.

## HASIL

Karakteristik Responden Berdasarkan Usia Responden di RS Anna Medika Tahun 2021 disajikan dalam Tabel Berikut:

**Tabel 1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Usia di RS Anna Medika Tahun 2021**

Usia Responden	Frekuensi	Persentase (%)
4 tahun	3	3,3
5 tahun	4	4,3
6 tahun	9	9,8
7 tahun	18	19,6
8 tahun	16	17,4
9 tahun	15	16,3
10 tahun	6	6,5
11 tahun	4	4,3
12 tahun	13	14,1
13 tahun	4	4,3
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>100,0</b>

Berdasarkan **Tabel 1** hasil uji distribusi frekuensi dengan *software* statistik SPSS dapat diinterpretasikan bahwa sebagian besar responden memiliki kategori usia 7 tahun yaitu 18 responden (19,6%), sedangkan paling sedikit responden memiliki kategori usia 4 tahun yaitu 3 responden (3,3%).

Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Ferritin Responden di RS Anna Medika Tahun 2021

**Tabel 2 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Ferritin di RS Anna Medika Tahun 2021**

Kadar Ferritin	Frekuensi	Persentase (%)
Tinggi (>1000 µg/L)	63	68,5
Normal (≤1000 µg/L)	29	31,5
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>100,0</b>

Berdasarkan **Tabel 2** hasil uji distribusi frekuensi dengan *software* statistik SPSS dapat diinterpretasikan bahwa sebagian besar responden memiliki kadar Ferritin yang tinggi (>1000 µg/L) yaitu 63 responden (68,5%), sedangkan paling sedikit responden memiliki kadar Ferritin normal (≤1000 µg/L) yaitu 29 responden (31,5%).

Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Kreatinin Responden di RS Anna Medika Tahun 2021

**Tabel 3 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Kreatinin di RS Anna Medika Tahun 2021**

Kadar Kreatinin	Frekuensi	Persentase (%)
Tinggi (>20 mg/dL)	58	63,0
Normal (7-20 mg/dL)	31	33,7
Rendah (<7 mg/dL)	3	3,3
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>100,0</b>

Berdasarkan **Tabel 3** hasil uji distribusi frekuensi dengan *software* statistik SPSS dapat diinterpretasikan bahwa sebagian besar responden memiliki kadar Kreatinin tinggi (>20 mg/dL) yaitu sebanyak 58 responden (63,0%), sedangkan paling sedikit responden memiliki kadar Kreatinin rendah (<7 mg/dL) yaitu 3 responden (3,3%).

#### Analisis Bivariat

Tabulasi silang hubungan kadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Thalassemia usia 4-13 tahun di RS Anna Medika tahun 2021, dijelaskan pada tabel berikut:

**Tabel 4 Tabulasi Silang Hubungan Kadar Ferritin dengan Kadar Kreatinin pada Pasien Thalassemia di Rumah Sakit Anna Medika Tahun 2021**

Kelompok Variabel	Kadar Kreatinin			p
	Tinggi (>20 mg/dL) (%)	Normal (7-20 mg/dL) (%)	Rendah (<7 mg/dL) (%)	
Kadar Ferritin Tinggi (>1000 µg/L)	57 (62,0%)	5 (5,4%)	1 (1,1%)	0,000
Normal (≤1000 µg/L)	1 (1,1%)	26 (28,3%)	2 (2,2%)	
Total	58 (63,0%)	31 (33,7%)	3 (3,3%)	

Berdasarkan **Tabel 4** dapat diinterpretasikan bahwa paling banyak responden memiliki kategori kadar Ferritin tinggi ( $>1000 \mu\text{g/L}$ ) dan memiliki kategori kadar Kreatinin tinggi ( $> 20 \text{ mg/dL}$ ) yaitu sebanyak 57 responden (62,0%), sedangkan paling sedikit yaitu responden yang memiliki kategori kadar Ferritin tinggi ( $>1000 \mu\text{g/L}$ ) dan memiliki kategori kadar Kreatinin rendah ( $<7 \text{ mg/dL}$ ) yaitu 1 responden (1,1%) dan responden yang memiliki kategori kadar Ferritin normal ( $\leq 1000 \mu\text{g/L}$ ) dan memiliki kategori kadar Kreatinin tinggi ( $>20 \text{ mg/dL}$ ) yaitu 1 responden (1,1%). Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan rumus uji *Chi-Square* menunjukkan nilai *p-value* sebesar  $0,000 < \alpha (0,05)$ , karena nilai *p-value*  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima. Hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan kadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Talasemia usia 4-13 tahun di RS Anna Medikatahun 2021.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji bivariat Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Thalassemia menggunakan uji *Chi-Square* dengan taraf signifikansi 5% (0,05) didapatkan *p-value* sebesar  $0,000 < \alpha (0,05)$ , karena nilai *p-value*  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima. Hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan kadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Talasemia usia 4-13 tahun di RS Anna Medika tahun 2021. Pada pasien Talasemia dapat mengalami kelebihan zat besi berupa peningkatan kadar Ferritin.

Pada saat kapasitas penyimpanan zat besi telah habis, maka zat besi bebas akan menyebabkan kerusakan jaringan, salah satu organ yang rusak adalah ginjal. Salah satu parameter yang digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal yaitu GFR (*Glomerular Filtration Rate*). Cara untuk memperkirakan GFR adalah kadar Kreatinin. Peningkatan 1-2 mg/dL kadar Kreatinin menunjukkan penurunan  $\pm 50\%$  GFR.<sup>1</sup> Berdasarkan hal tersebut maka dapat dikaitkan dengan teori, bahwa kadar Ferritin pada pasien Talasemia cenderung tinggi akibat kelebihan zat besi, sehingga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar Kreatinin karena terjadi kerusakan pada organ ginjal.

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 4.4 menunjukkan bahwa, paling banyak responden memiliki kategori kadar Ferritin tinggi ( $>1000 \mu\text{g/L}$ ) dan memiliki kategori kadar Kreatinin tinggi ( $>20 \text{ mg/dL}$ ) yaitu sebanyak 57 responden (62,0%). Hal tersebut dikarenakan adanya kelebihan zat besi maka kadar ferritin juga akan meningkat. Pada saat kapasitas penyimpanan zat besi telah habis, maka zat besi bebas pada pasien Talasemia beta mayor akan mengkatalisasi komponen radikal hidroksil. Keseimbangan zat besi yang terganggu bisa menyebabkan transferrin menjadi setengah/sepertiga dari kadar normal dan menghilangkan kapasitas sistem transpor zat besi yang dapat mengganggu kemampuan mengeliminasi cadangan besi dari makrofag dan hepatosit pada Talasemia mengakibatkan kadar Ferritin tinggi. Hal tersebut disebabkan karena pada keadaan radang tanpa defisiensi

zat besi, maka zat besi dipertahankan dalam sel (terutama sel retikuloendotelial dan hepatosit), yang berakibat kadar Ferritin tinggi, begitu juga dengan kadar Kreatinin akan meningkat karena adanya kerusakan ginjal dan peningkatan kadar Ferritin.<sup>1</sup>

Jika kadar Ferritin lebih diatas normal disebut kelebihan zat besi (*iron overload*), sehingga bisa dikatakan bahwa pada subyek telah terjadi kelebihan zat besi.<sup>22</sup> Kelebihan zat besi pada pasien Talasemia beta mayor diakibatkan oleh transfusi darah yang berulang dan kemampuan tubuh yang terbatas untuk ekskresi zat besi. Selain dari transfusi darah berulang, kelebihan zat besi diakibatkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif dan absorpsi zat besi melalui saluran pencernaan. Pada pembentukan kreatinin tidak ada mekanisme *reuptake* oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin diekskresi melalui ginjal. Disfungsi renal terjadi bila kemampuan filtrasi kreatinin berkurang dan kadar kreatinin akan meningkat. Kadar kreatinin yang meningkat dua kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin tiga kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 75% sebagai indikator.<sup>4</sup>

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Vidyarniet al.,<sup>3</sup> yang mendapatkan hasil bahwa dari 20 pasien Talasemia beta mayor yang mengalami *iron overload* dan kadar Ferritin yang tinggi diperoleh rata-rata kadar Kreatinin sebesar  $6,69 \pm 0,9$  nmol/mL. Hal

ini disebabkan karena pasien Talasemia beta mayor mengalami penimbunan zat besi dalam tubuh. Sebenarnya tubuh telah memiliki mekanisme penyimpanan besi melalui ferritin yang dapat dilepaskan kembali untuk digunakan sesuai kebutuhan. Ferritin ini akan mengikat besi, sehingga zat besi terionisasi ( $Fe^{2+}$ ) tidak mencapai kadar toksik di dalam sel. Ketika kapasitas penyimpanan besi telah habis, zat besi bebas (*free iron*) akan mengkatalisasi pembentukan radikal hidroksil ( $OH\cdot$ ) berkonsentrasi tinggi dari komponen hidrogen peroksida melalui reaksi Fenton yang akan menyebabkan kerusakan membran, denaturasi protein, dan merusak replikasi DNA serta meningkatkan kadar Kreatinin.

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jaekel *et al*, yang mendapatkan hasil bahwa korelasi yang bermakna antara kadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Talasemia beta mayor dengan *p-value* 0,001. Peningkatan kadar Ferritin sebagai indikator kelebihan zat besi (*iron overload*) berhubungan dengan adanya kerusakan seluler pada pasien Talasemia melalui peningkatan kadar Kreatinin. Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang tiap hari bergantung pada massa otot total dari aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein. Pembentukan kreatinin setiap harinya tetap, kecuali jika terjadi cedera fisik yang berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masif pada otot. Kenaikan kadar kreatinin mengindikasikan adanya gangguan fungsi ginjal. Peningkatan

kadar Kreatinin ditemui pada pasien Talasemia dengan kadar Ferritin yang tinggi.

Pasien Talasemia mayor mengalami kelainan pada gen globin yang menyebabkan produksi hemoglobin berkurang dan sel darah merah mudah rusak atau berumur lebih pendek dari sel darah merah normal. Kerusakan sel darah merah pada penderita talasemia mengakibatkan zat besi akan tertinggal di dalam tubuh. Orang normal, zat besi yang tertinggal dalam tubuh digunakan untuk membentuk sel darah merah yang baru. Pada pasien Talasemia, zat besi yang ditinggalkan sel darah merah yang rusak akan menumpuk dalam organ tubuh seperti hati dan dapat mengganggu fungsi organ tubuh. Pasien Talasemia mayor harus mendapat suplai darah secara terus-menerus dari transfusi darah untuk mengatasi anemia sehingga akan menambah penumpukan zat besi di dalam hati dan ginjal. Penumpukan zat besi ini harus dikeluarkan karena akan meningkatkan kadar Kreatinin, sangat membahayakan dan dapat berujung pada kematian.

Penelitian serupa juga didapatkan bahwa kadar Ferritin  $>1000 \mu\text{g/L}$  menyebabkan kerusakan pada berbagai organ dan peningkatan kadar Kreatinin. Peningkatan kadar Ferritin akan membentuk radikal bebas, yaitu oksiradikal. Oksiradikal menyebabkan kerusakan pada lipid seluler, asam nukleat, protein dan karbohidrat. Oksiradikal juga menyebabkan kerusakan pada organela sel seperti lisosom,

mitokondria dan membran plasma maka mengganggu fungsi organela tersebut dan akan mengalami kematian sel, kerusakan organ, dan meningkatkan kadar Kreatinin. Pasien Talasemia  $\beta$  mayor dengan transfusi darah berulang sangat diperlukan terapi kelasi besi. Pemberian kelasi besi sebaiknya dimulai ketika kadar Ferritin meningkat ( $>1000 \mu\text{g/L}$ ) atau pasien sudah mendapat 10-20 unit *Packed Red Cell* (PRC), tetapi pasien Talasemia dengan transfusi darah rutin dapat mengalami kelebihan zat besi, maka Ferritin meningkat. Apabila kapasitas penyimpanan besi telah habis, besi bebas akan mengakibatkan kerusakan jaringan salah satu organ seperti pada ginjal.

## **SIMPULAN dan SARAN**

### **Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan terkait hubungan kadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Talasemia usia 4-13 tahun di RS Anna Medika Tahun 2021, maka Dari 92 sampel pasien Talasemia diperoleh sebagian besar responden memiliki kadar Ferritin yang tinggi ( $>1000 \mu\text{g/L}$ ) yaitu 63 responden (68,5%). Dari 92 sampel pasien Talasemia diperoleh sebagian besar responden memiliki kadar Kreatinin tinggi ( $>20 \text{mg/dL}$ ) yaitu sebanyak 58 responden (63,0%). Ada hubungankadar Ferritin dengan kadar Kreatinin pada pasien Thalassemia usia 4-13 tahun di RS Anna Medika tahun 2021

## Saran

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menambah wawasan bagi masyarakat agar dapat menekan terjadinya Thalassemia pada anak dan dapat mengontrol kadar Ferritin agar tidak tinggi

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada semua pihak yang telah memberi dukungan dan kontribusi terhadap penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pambudi, M. A. Hubungan antara Kadar Ferritin dengan Kreatinin Serum pada Anak Thalassemia Mayor. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 2020; 9(1), 473-478.
2. World Health Organization (WHO). 2016. Beta-Thalassemia. <https://apps.who.int/iris/browse?authority=beta-Thalassemia&type=mesh>. Diakses pada Tanggal 10 April 2021
3. Vidyarni, K. E., Shodikin, M. A., & Riyanti, R. Hubungan antara Kadar Ferritin dengan Kadar BUN-Kreatinin pada Pasien Talasemia Beta Mayor di RSD dr. Soebandi Jember (The Correlation between Ferritin Levels and BUN-Creatinine Level of Major Beta Thalassemia Patients at dr. Soebandi Hospital Jember). *Pustaka Kesehatan*, 2017: 5(3), 525-530.
4. Rasool, M., Malik, A., Jabbar, U., Begum, I., Qazi, M. H., Asif, M & Jamal, M. S. Effect of Iron Overload on Renal Functions and Oxidative Stress in Beta Thalassemia Patients. *Saudi medical journal*, 2016: 37(11), 1239.
5. Abi Daud, M. Hubungan Ferritin Serum dengan Berat Badan dan Tinggi Badan pada Penderita Thalassemia  $\beta$  Mayor. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 2020:9(2), 665-672.
6. Jaekel, N., Lieder, K., Albrecht, S., Leismann, O., Hubert, K., Bug, G & Al-Ali, H. K. Efficacy and Safety of Deferasirox in Non-Thalassemic Patients with Elevated Ferritin Levels After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone marrow transplantation*, 2016: 51(1), 89-95.
7. Purba, DH., Kartika, L., Hasnidar, AS., & Hutapea, AD. *Ilmu Kesehatan Anak*. 2020. Medan: Yayasan Kita Menulis
8. Fibach, E. (2017). Pathophysiology and Treatment of Patients with  $\beta$  Thalassemia. *An Update. F1000Research*, 6(2156), 1–12.
9. Ardiansari, E. Buku Pintar Mencegah dan Mengobati Penyakit Bayi dan Anak. 2016. Jakarta: CV. Basri
10. Taher, A. T., & Saliba, A. N. Iron Overload in Thalassemia: Different Organs at Different Rates. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2017(1), 265-271.
11. Ningsih, S. A., Rusmini, H., Purwaningrum, R., & Zulfian, Z. Hubungan Kadar Kreatinin dengan Durasi Pengobatan HD pada Penderita Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 2021: 10(1), 202-207.
12. Anwar, I., Amanat, S., & Khalid, A. Effectiveness of Iron Chelation Therapy Using Serum Ferritin Levels in Thalassemia Major Patients. *International Journal of Pathology*, 2018: 20-24.
13. Kamal, J. *Thalassemia*. 2016. Jakarta: Erlangga.