

HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF BERDASARKAN *MINI MENTAL STATE EXAMINATION* (MMSE) PADA PENDERITA TALASEMIA MAYOR DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG TAHUN 2017

Mala Kurniati¹, Ayu Indah Sari²

¹Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati

²Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati

ABSTRAK

Latar Belakang : Talasemia adalah penyakit keturunan terbanyak di dunia yang ditandai dengan defisiensi jumlah produksi rantai globin dalam hemoglobin. Penderita talasemia yang melakukan transfusi terus menerus dapat mengakibatkan peningkatan kadar feritin dan menyebabkan kerusakan organ, organ yang rusak antara limpa, ginjal, hati dan otak. Salah satu gangguan pada otak adalah gangguan fungsi kognitif, yang mana dapat dinilai berdasarkan pemeriksaan *Mini Mental State Examination* (MMSE). Tujuan Penelitian : Mengetahui hubungan antara kadar feritin serum dengan fungsi kognitif berdasarkan *Mini Mental State Examination* (MMSE) pada penderita talasemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2017.

Metode Penelitian : Jenis penelitian ini adalah analitik dengan rancangan penelitian cross sectional terhadap 35 orang. Fungsi kognitif dinilai berdasarkan kuisisioner MMSE dan kadar feritin diambil dari data rekam medik. Analisis data menggunakan uji korelasi *spearman*.

Hasil Penelitian : Penderita talasemia paling banyak berjenis kelamin perempuan yaitu 23 orang (65,7%), usia penderita terbanyak adalah kurang dari 12 tahun (42,9%), kadar hemoglobin pre-transfusi terbanyak berkisar antara 6-7,9 mg/L yaitu sebanyak 18 orang (51,4%) dan berat badan terbanyak adalah berat badan kurang yaitu 28 orang (80,0%). Rerata (SD) kadar feritin serum 4338,4 (2851,7) ng/ML dan rerata score MMSE (SD) 21,6 (3,4). Terdapat hubungan bermakna antara kadar feritin serum dengan fungsi kognitif dengan nilai Significancy 0,002. Nilai korelasi Spearman sebesar -0,502 menunjukkan bahwa arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat.

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara kadar feritin serum dan fungsi kognitif berdasarkan MMSE.

Kata Kunci : Talasemia, feritin, fungsi kognitif, MMSE.

Latar Belakang

Penyakit anemia hemolitik herediter yang merupakan kelainan genetik terbanyak pada anak adalah penyakit talasemia.¹ Penyakit ini ditandai dengan defisiensi jumlah produksi dalam rantai hemoglobin.²

Menurut *World Health Organization* (WHO), sekitar 5% dari seluruh populasi di dunia adalah *carrier* talasemia. Setiap tahunnya terdapat lebih dari

332.000 kehamilan yang memiliki kelainan hemoglobin, sekitar 56.000 diantaranya mengalami talasemia mayor, termasuk lebih dari 30.000 anak yang membutuhkan transfusi darah rutin untuk dapat bertahan hidup dan 5.500 anak yang meninggal saat proses kelahiran dikarenakan talasemia.³

Penderita penyakit talasemia di Indonesia tergolong tinggi dan termasuk dalam negara yang

berisiko tinggi, setiap tahunnya 3.000 bayi yang lahir berpotensi terkena talasemia. Prevalensi *carrier* (pembawa sifat) talasemia di Indonesia mencapai sekitar 3-8%.⁴

Talasemia dibagi menjadi talasemia alfa (α) dan beta (β). Talasemia α terjadi karena akibat kurangnya (defisiensi parsial) atau tidak di produksi sama sekali (defisiensi total) produksi rantai globin α , sedangkan talasemia β terjadi akibat berkurangnya rantai globin β atau tidak diproduksi sama sekali rantai globin β (Nuari, 2016). Secara molekuler, talasemia dibedakan atas talasemia α dan β , sedangkan secara klinis dibedakan atas talasemia minor dan mayor.⁵ Gejala klinis penderita talasemia meliputi anemia, *jaundice*, retardasi atau keterbelakangan pertumbuhan, kelainan bentuk tulang terutama di wajah, pembesaran limpa, dan kerentanan terhadap infeksi.⁵

Sampai saat ini belum ditemukan obat yang menyembuhkan penyakit talasemia. Transfusi darah dilakukan bila kadar Hb < 7 atau 90-100 g/l. Jenis transfusi yang diberikan yaitu sel darah merah pekat dan disertai dengan pemberian kelasi besi.⁶ Transfusi darah berulang dapat memperpanjang usia harapan hidup pasien talasemia mayor, tetapi juga memberikan dampak negatif terjadinya kelebihan besi.⁷ Bila tidak diberikan bersamaan dengan kelasi besi, maka akan menyebabkan terjadinya *iron overload*.⁶

Zat besi secara bebas beredar di dalam pembuluh darah dan dapat menumpuk di berbagai organ tubuh lalu menjadi kerusakan.¹ Kadar feritin merupakan suatu ukuran simpanan zat besi retikuloendotelial yang sangat berguna untuk mendiagnosis keadaan defisiensi

zat besi atau keadaan kelebihan zat besi. Kadar feritin normal berkisar antara 20 $\mu\text{g/L}$ sampai 200 $\mu\text{g/L}$.⁸ Kadar feritin di atas 1000 $\mu\text{g/L}$ akan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ.⁹

Pada pasien talasemia terjadi penimbunan besi pada berbagai organ termasuk otak. Kelebihan besi pada hemokromatosis, menyebabkan terjadinya peningkatan kadar transferin serum dan transportasi besi melewati sawar darah otak, besi yang masuk melalui sawar darah otak akan menyebabkan adanya akumulasi besi di otak. Besi bebas atau *non transferrin bound iron* (NTBI). Penyandang talasemia memiliki resiko tiga kali lipat untuk memiliki gangguan fungsi kognitif dan intelektual sehingga sering mengalami masalah dalam lingkungan sosial dan komunikasi.¹⁰

Instrumen pemeriksaan fungsi kognitif salah satunya adalah *Mini Mental State Examination* (MMSE) yang terdiri dari dua bagian yaitu bagian pertama hanya membutuhkan respon-respon verbal saja dan hanya mengkaji orientasi, ingatan serta perhatian. Bagian kedua adalah memeriksa kemampuan untuk menuliskan suatu kalimat, menamai objek, mengikuti perintah verbal dan tertulis, serta menyalin suatu desain poligon yang kompleks.¹¹

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ma'ani di Indonesia pada tahun 2015 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar feritin dengan fungsi kognitif pada penderita talasemia.¹⁰ Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Monastero di Italy pada tahun 2000 yang melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan fungsi kognitif dan toksisitas desferoksamin, dosis desferoksamin, level hemoglobin dan feritin.¹²

Berdasarkan data di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung, tercatat bahwa terdapat 110 anak yang menderita talasemia pada tahun 2010-2015 dan menjalani transfusi darah rutin.¹³ Sampai tahun 2017 didapatkan 130 orang penderita talasemia 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.

Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar feritin dengan fungsi kognitif berdasarkan MMSE pada penderita talasemia mayor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Metode Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari-Maret 2017. Jenis penelitian ini adalah penelitian survei analitik, yang dimaksud dengan metode survei analitik, pendekatan yang digunakan adalah rancangan *cross sectional* yaitu suatu penelitian untuk mempelajari

dinamika korelasi antara faktor resiko dengan efek, dengan cara pendekatan, observasi atau pengumpulan data sekaligus pada suatu saat.

Populasi target meliputi semua pasien talasemia yang melakukan transfusi darah di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung bulan pada Februari tahun 2017 yaitu sebanyak 130 orang dengan teknik pengambilan sampel berupa teknik *purposive sampling* dengan kriteria inklusi, terdiagnosis talasemia berdasarkan catatan rekam medik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, berumur lebih dari 10 tahun, penderita talasemia dengan jumlah transfusi minimal 10 kali di poli anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dalam kurun waktu penelitian, kadar feritin spesifik tercantum dalam data rekam medik, bersedia melakukan pemeriksaan fungsi kognitif berdasarkan MMSE. Dan kriteria eksklusi sebagai berikut, memiliki gangguan pendengaran, memiliki kelainan kongenital sindrom down, data rekam medik tidak lengkap.

Hasil Penelitian

Karakteristik pasien

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Penderita Talasemia

| Jenis Kelamin | Frekuensi (n) | Presentase (%) |
|--------------------------------|---------------|----------------|
| Laki-laki | 12 | 34,3 |
| Perempuan | 23 | 65,7 |
| Umur | | |
| <12 | 15 | 42,9 |
| 12-17 | 13 | 37,1 |
| >17 | 7 | 20,0 |
| Kadar Hemoglobin | | |
| <6 | 4 | 11,4 |
| 6 – 7,9 | 18 | 51,4 |
| 8 – 9,9 | 11 | 31,4 |
| >9,9 | 2 | 5,7 |
| Berat Badan | | |
| Berat Badan Kurang (<18,5) | 28 | 80,0 |
| Berat Badan Normal (18,5-24,9) | 5 | 14,3 |

| | | |
|--------------------------|----|------|
| Berat Badan Lebih (>25) | 2 | 5,7 |
| Feritin | | |
| <5000 | 20 | 57,1 |
| 5000-10000 | 13 | 37,1 |
| >10000 | 2 | 5,7 |
| Gangguan Kognitif | | |
| Berat (<17) | 1 | 2,9 |
| Sedang (17-23) | 23 | 65,7 |
| Normal (>23) | 11 | 31,4 |
| Jumlah | 35 | 100 |

Dari 35 sampel dapat dilihat bahwa jenis kelamin terbanyak perempuan yaitu (65,7%) yaitu 23 orang dan jenis kelamin laki-laki sebanyak (34,3%) yaitu sebanyak 12 orang. Usia terbanyak penderita talasemia yaitu kurang dari 12 tahun, dimana berdasarkan kriteria inklusi penderita talasemia yang dapat dijadikan sampel adalah usia lebih dari 10 tahun, sehingga di dapatkan data 15 orang penderita talasemia dengan rentan usia 10 sampai dengan usia kurang dari 12 tahun atau sebanyak (42,9%) dari seluruh responden. Kemudian usia 12-17 sebanyak 13 orang (37,1%) dan usia lebih dari 10 tahun sebanyak 9 orang (20,0%).

Klasifikasi nilai hemoglobin berdasarkan WHO, penderita talasemia paling banyak memiliki kadar hemoglobin antara 6 - 7,9 yaitu sebanyak 18 orang (51,4%), kemudian kadar hemoglobin 8 - 9,9 sebanyak 11 orang (31,4%), kadar hemoglobin <6 sebanyak 4

orang (11,4%) dan kadar hemoglobin > 9,9 sebanyak 2 orang (5,7%). Terdapat 28 orang (80,0%) dengan berat badan kurang atau tidak normal. Sedangkan 5 orang (16,7%) memiliki berat badan normal dan 2 orang (5,7%) memiliki berat badan berlebih.

Klasifikasi kadar feritin penderita talasemia kebanyakan memiliki kadar feritin kurang dari 5000, yaitu terdapat 20 orang (57,1%), kemudian kadar feritin antara 5000-10000 sebanyak 13 orang (37,1%) dan feritin yang lebih dari 10000 sebanyak 2 orang (5,7%). Klasifikasi gangguan fungsi kognitif, penderita talasemia paling banyak menderita gangguan kognitif sedang dengan jumlah 23 orang (63,9%), kemudian gangguan kognitif berat 1 orang (2,8%), dan tidak mengalami gangguan kognitif (normal) sebanyak 12 orang (33,3%).

Rerata Kadar Feritin

Tabel 2. Rerata kadar feritin dan score MMSE

| Variabel | Minimal | Maksimal | Rerata | Standar Deviasi |
|------------|---------|----------|--------|-----------------|
| Feritin | 501 | 11833 | 4338,4 | 2851,7 |
| Score MMSE | 16 | 28 | 21,63 | 3,4 |

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa didapatkan rerata (SD) kadar feritin serum adalah 4338,4 (2851,7) dengan nilai minimal 501

dan nilai maksimal 11833. Untuk score MMSE memiliki rerata 21,6 (3,4) dengan nilai minimal 16 dan nilai maksimal 28.

Uji Korelasi Spearman

Tabel 3. Uji korelasi spearman

| | MMSE |
|----------------------|-------------|
| | r -0,502 |
| Kadar Feritin | p 0,002 |
| | n 35 |

Dari hasil tabel 3, diperoleh nilai korelasi Spearman sebesar -0,502 menunjukkan bahwa arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat, maksud dari arah korelasi negatif adalah semakin tinggi kadar feritin maka semakin rendah *score* MMSE dan

semakin rendah nilai feritin maka semakin tinggi *score* MMSE. Uji korelasi *spearman* pada 35 orang, diperoleh hasil nilai *Significancy* 0,002 yang menunjukkan bahwa korelasi antara kadar feritin serum dan fungsi kognitif berdasarkan MMSE adalah bermakna.

Pembahasan

Karakteristik Penderita Talasemia

Berdasarkan jenis kelamin, terdapat 12 orang berjenis kelamin laki-laki dan 23 orang berjenis kelamin perempuan. Jumlah penderita perempuan lebih banyak daripada jumlah penderita laki-laki. Hasil ini sesuai dengan penelitian Jaya yang melaporkan bahwa penderita talasemia yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 18 orang dan berjenis kelamin laki-laki sebanyak 15 orang.¹

Menurut Kresnowidjojo, talasemia adalah penyakit genetik yang disebabkan oleh faktor alel tunggal autosomal resesif, bukan penyakit yang disebabkan oleh faktor alel terpaut dengan kromosom seks atau kelamin.¹⁴

Rerata usia penderita talasemia pada penelitian ini adalah 13,8, hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian Sri rejeki yang memiliki rerata usia 12,2, rerata usia penderita ini berkaitan dengan talasemia yang diderita, yaitu talasemia mayor karena sebagian besar sudah terdeteksi sejak usia balita.⁵ Usia termuda penderita talasemia pada penelitian ini adalah 10 tahun, hal ini sesuai dengan kriteria inklusi yang sudah dicantumkan sebelumnya. Penentuan batas usia minimal 10

tahun dikarenakan pada pemeriksaan MMSE responden harus sudah mempunyai kemampuan untuk menulis dan membaca. Talasemia mayor adalah suatu penyakit darah yang berat diderita sejak lahir, penderita talasemia mayor tidak dapat membentuk hemoglobin yang cukup dalam darah mereka sehingga memerlukan transfusi darah seumur hidup.⁴

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan penderita talasemia paling banyak memiliki kadar hemoglobin antara 6 – 7,9 g/dL yaitu sebanyak 18 orang (62,9%), kemudian kadar hemoglobin 8 - 9,9 g/dL sebanyak 11 orang (31,4%), kadar hemoglobin <6 g/dL sebanyak 4 orang (11,4%) dan kadar hemoglobin >9,9 g/dL sebanyak 2 orang (5,7%).

Menurut Ma'ani, kadar hemoglobin yang rendah dan bervariasi disebabkan oleh kepatuhan yang kurang untuk melakukan transfusi rutin.¹⁰ Pada penelitian ini tidak didapatkan penderita dengan kadar hemoglobin melebihi 11 g/dL, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sri Rejeki bahwa tidak terdapat penderita dengan diagnosa talasemia minor yang

mempunyai rentang kadar hemoglobin 11-15gr/dL.⁵

Pada penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, dari 35 sampel terdapat 28 orang (80,0%) dengan berat badan kurang atau tidak normal. Sedangkan 5 orang (14,3%) memiliki berat badan normal dan 2 orang (5,7%) memiliki berat badan berlebih. Penderita talasemia mayor umumnya mengalami gangguan pertumbuhan dan malnutrisi, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Anwar Nuari di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2015, bahwa dari 61 sampel terdapat 51 anak (83,6%) dengan status gizi yang buruk dan 10 anak (16,4%) dengan status gizi yang baik.⁸

Menurut Legothetis, bahwa berat badan dan tinggi badan anak talasemia mayor lebih rendah dibanding dengan anak yang normal. Penyebab gangguan pertumbuhan pada penderita talasemia mayor masih belum jelas diketahui, diduga akibat gangguan fungsi hypothalamic-pituitary-gonad yang menyebabkan gangguan sintesis somatomedin, hipoksia jaringan dan oleh karena anemia, maupun efek yang berhubungan dengan pemberian desferoksamin.⁸

Fungsi Kognitif Penderita Talasemia

Penelitian ini dilakukan di Ruang Alamanda RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tanggal Bulan Februari – Maret tahun 2017. Jumlah responden yang mengikuti penelitian ini adalah sebanyak 57 orang, yaitu seluruh penderita talasemia yang rutin melakukan transfusi darah di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, tetapi dari 57 orang tersebut tidak seluruhnya menjadi sampel dalam penelitian dikarenakan kadar feritin yang tidak spesifik yaitu hanya

diketahui kadar >1500, sehingga hanya 35 orang yang memenuhi kriteria sebagai sampel penelitian.

Sampai saat ini talasemia belum dapat disembuhkan, tetapi dengan tata laksana yang optimal dapat meningkatkan kualitas hidup penderita dan meminimalisir terjadinya kerusakan organ. Salah satu masalah yang dihadapi dalam tatalaksana penderita talasemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung adalah tidak dilakukannya pemeriksaan feritin secara berkala dan perhatian yang kurang dalam mendeteksi komplikasi non klinis yang dapat terjadi, seperti gangguan kognitif. Menurut Ma'ani, pemeriksaan MMSE merupakan tes penapisan fungsi kognitif yang digunakan secara luas dan merupakan alat pemeriksaan yang mudah, murah dan sederhana. Tes ini dapat menjadi acuan untuk penilaian fungsi kognitif di klinik.¹⁰

Rerata (SD) kadar feritin penderita talasemia mayor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung adalah 4338,4 (2851,7), hasil ini menunjukkan bahwa penderita talasemia mayor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung memiliki kadar feritin yang sangat tinggi. Hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan oleh utami, dari data yang diperoleh pada penelitian didapatkan rerata kadar feritin yaitu 4458,2 ng/MI.¹⁴ Menurut Metha dalam Nuari, kadar feritin merupakan suatu ukuran simpanan zat besi retikuloendotelial yang sangat berguna untuk mendiagnosis keadaan kelebihan zat besi. Kadar feritin normal berkisar antara 20 sampai 200 µg/L.⁸ Kadar feritin di atas 1000 µg/L akan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ.⁹

Pada tabel hasil uji korelasi dapat dilihat hubungan antara kadar feritin serum dengan fungsi kognitif berdasarkan MMSE pada 35 orang, nilai *Significancy* 0,002

yang menunjukkan bahwa korelasi antara kadar feritin serum dan fungsi kognitif berdasarkan MMSE adalah bermakna. Nilai korelasi Spearman sebesar -0,502 menunjukkan bahwa arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat. Maksud dari arah korelasi negatif adalah semakin tinggi kadar feritin maka semakin rendah *score* MMSE dan semakin rendah nilai feritin maka semakin tinggi *score* MMSE.

Kadar feritin yang tinggi dapat mengganggu fungsi kognitif. Kelebihan besi pada keadaan hemokromatosis menyebabkan terjadinya peningkatan kadar transferin serum dan transportasi besi melewati sawar darah otak.¹⁰ Selain dari kadar besi melewati sawar darah otak, Kusuma Jaya mengungkapkan bahwa peningkatan kadar feritin akan membentuk radikal bebas, yaitu oksiradikal.

Oksiradikal menyebabkan kerusakan pada lipid seluler, asam nukleat, protein dan karbohidrat. Selain itu, oksiradikal juga menyebabkan kerusakan pada organela sel seperti lisosom, mitokondria dan membran plasma sehingga akan mengganggu fungsi organela tersebut lalu akan mengalami kematian sel dan kerusakan organ-organ.¹ Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ma'ani pada tahun 2015 bahwa terdapat hubungan antara kadar feritin serum dengan fungsi kognitif berdasarkan MMSE ($p=0,040$).¹⁰

Keterbatasan pada penelitian ini diantaranya adalah kadar feritin yang dianalisis bukan kadar feritin aktual pada saat dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif, tetapi menggunakan pemeriksaan kadar feritin terakhir responden. Tidak semua responden dijadikan sampel dalam penelitian, karena sebagian dari penderita talasemia memiliki nilai pemeriksaan kadar feritin yang

tidak spesifik (>1500), seharusnya pemeriksaan kadar feritin dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan fungsi kognitif sehingga semua responden dapat diambil menjadi sampel.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaksanakan di ruang Alamanda RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tanggal bulan Februari – Maret, diperoleh simpulan sebagai berikut, karakteristik jenis kelamin penderita talasemia paling banyak adalah perempuan yaitu sebanyak 23 orang (65,7%), usia penderita talasemia terbanyak adalah kurang dari 12 tahun (42,9%), kadar hemoglobin pre-transfusi terbanyak berkisar antara 6 – 7,9 mg/L yaitu sebanyak 18 orang (51,4%), dan berat badan penderita talasemia terbanyak adalah berat badan kurang yaitu 28 orang (80,0%).

Didapatkan rerata (SD) kadar feritin serum antara 4338,4 (2851,7) Ng/mL pada penderita talasemia mayor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2017. Didapatkan rerata (SD) *score* MMSE antara 21,6 (3,4) pada penderita talasemia mayor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2017.

Terdapat hubungan antara kadar feritin serum dengan fungsi kognitif berdasarkan MMSE pada penderita talasemia mayor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2017 ($p\text{-value}=0,002$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Jaya, I. K., Sari, D. P., & Zen, N. F. *Gambaran Usia Tulang pada Pasien Talasemia dengan Perawakan Pendek di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang*. Jurnal

- Kedokteran dan Kesehatan. 2015. Vol. 2, No. 2: 217-222.
2. Rodak, B. F., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. *Hematology Clinical Principles and Applications*. China: Elsevier. 2012.
 3. Model. 2007. Dalam: Lakhsmi, V. *Hubungan antara Kadar Feritin dengan (ALT) dan (AST) pada Pasien Talasemia di RSUD dr. Moewardi*. Skripsi. 2013. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
 4. Mulyani, & Fahrudin. *Reaksi Psikososial terhadap Penyakit di Kalangan Anak Penderita Talasemia Mayor di Kota Bandung*. Jurnal Informasi. 2011. Vol. 16, No. 3.
 5. Rejeki, D. S., Nurhayati, N., Supriyanto, & Kartikasari, E. *Studi Epidemiologi Deskriptif Talasemia*. Skripsi. Artikel Penelitian Universitas Jenderal Soedirman. 2012. Vol. 7, No. 3.
 6. Lestari, E. D., Siregar, R., & Nugroho, H. W. *Hubungan Kadar Feritin dengan Morbiditas pada Anak dengan Gizi Kurang*. Sari Pediatri. 2012. Vol. 13, No. 6: 397-400.
 7. Sani, M. R., Kartasasmita, C. B., & Reniarti, L. *Hubungan Kadar Feritin Serum dengan Gangguan Fungsi Paru Pasien Talasemia Mayor Anak*. Sari Pediatri. 2014. Vol. 16, No. 3 : 210-214.
 8. Nuari, A., Tjiptaningrum, A., Putu, R., & Basuki, W.. *Hubungan Kadar Feritin Serum dengan Aktivitas Enzim AST, ALT dan Status Gizi pada Anak Talasemia β Mayor*. Artikel Penelitian. 2016. hal. 26-29.
 9. Tahir, H., Shahid, S. A., & Mahmood, K. T. *Complication in Thalassemia Patients Receiving Blood Transfusion*. J Biomed Sci and Res. 2011. Vol. 3, No. 1, 339-346.
 10. Ma'ani, F., Fadlyana, E., & Rahayuningsih, S. E. *Hubungan Kadar Feritin Serum dengan Fungsi Kognitif Berdasarkan Pemeriksaan Status Mini Mental pada Penyandang Talassemia Anak*. Sari Pediatri. 2015. Vol. 17, No. 3.
 11. Gallo. Rache. & Anderson. 2000. Dalam: Rosita, M. D. *Hubungan antara Fungsi Kognitif dengan Kemampuan Interaksi Sosial pada Lansia di Kelurahan Mandan Wilayah Kerja Puskesmas Sukoharjo*. Skripsi. 2012. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
 12. Monastero, Ciaccio, padovani, & Camarda. *Cognitive Deficits in beta-thalassemia major*. University of Palermo. 2000. Vol. 102 No. 3: 162-168.
 13. Hidayah, F. *Gambaran Penderita Talassemia yang Dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Kota Bandar Lampung Tahun 2010-2015*. Skripsi. 2016. Bandar Lampung: Universitas Malahayati.
 14. Kresnowidjojo, S. *Pengantar Gentika Medik*. Jakarta: EGC. 2014.
 15. Utami, E. D. *Hubungan antara Kadar Feritin Serum dengan Kreatinin Serum pada Pasien Talasemia*. Skripsi. 2013. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.