

SKRIPSI

**HUBUNGAN KELEBIHAN ZAT BESI DENGAN FUNGSI
HATI PADA PASIEN ANAK THALASSEMIA
BERGANTUNG TRANSFUSI DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



KEMAS MUHAMMAD PRATAMA PUTRA WIJAYA

04011282126076

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

SKRIPSI

HUBUNGAN KELEBIHAN ZAT BESI DENGAN FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK THALASSEMIA BERGANTUNG TRANSFUSI DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



KEMAS MUHAMMAD PRATAMA PUTRA WIJAYA
04011282126076

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN KELEBIHAN ZAT BESI DENGAN FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK THALASSEMIA BERGANTUNG TRANSFUSI DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran
di Universitas Sriwijaya

Oleh:

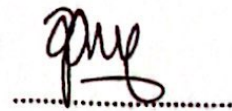
Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya
04011282126076

Palembang, 18 November 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

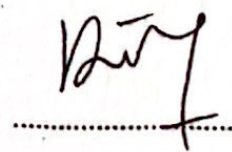
Pembimbing I
Dr. dr. Dian Puspita Sari, Sp.A(K), M.Kes
NIP. 197608102010122003



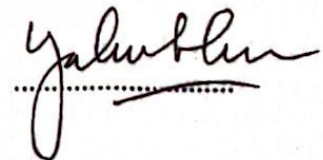
Pembimbing II
Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K)
NIP. 198108032006042001



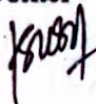
Penguji I
dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K)
NIP. 198710292015042001



Penguji II
dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes
NIP. 197210121999031005



Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001



HALAMAN PERSETUJUAN

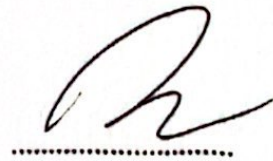
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Fungsi Hati pada Pasien Anak Thalassemia Bergantung Transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 November 2024.

Palembang 18 November 2024

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

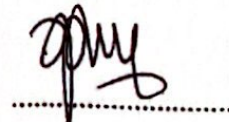
Pembimbing I

Dr. dr. Dian Puspita Sari, Sp.A(K), M.Kes
NIP. 197608102010122003



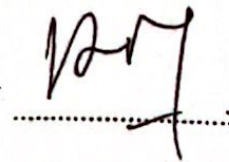
Pembimbing II

Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K)
NIP. 198108032006042001




Penguji I

dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K)
NIP. 198710292015042001



Penguji II

dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes
NIP. 197210121999031005



Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Mengetahui,
Wakil Dekan I

Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya

NIM : 04011282126076

Judul : Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Fungsi Hati pada Pasien Anak
Thalassemia Bergantung Transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 18 November 2024



Kemas Muhammad Pratama P.W.

ABSTRAK

HUBUNGAN KELEBIHAN ZAT BESI DENGAN FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK THALASSEMIA BERGANTUNG TRANSFUSI DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya, 18 November 2024, 116 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Pasien anak thalassemia bergantung transfusi membutuhkan transfusi darah rutin seumur hidup untuk mencukupi kebutuhan eritrosit dan mendukung laju pertumbuhan dan perkembangan. Akan tetapi, transfusi darah rutin dapat mengakibatkan kelebihan zat besi yang memicu kerusakan oksidatif hati. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohamad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Penelitian ini mengikutsertakan 139 pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berusia di antara 1-18 tahun. Data yang digunakan berupa karakteristik sosiodemografi, status besi, serta fungsi hati pasien diperoleh dari rekam medis. Uji *Chi-Square* dan Fisher dilakukan untuk menganalisis hubungan antara setiap indikator status besi dan fungsi hati pada pasien.

Hasil: Mayoritas pasien memiliki kadar ferritin serum ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ (88,5%), saturasi transferrin $\geq 70\%$ (68,3%), dan bilirubin total tinggi (69,8%). Sebagian besar pasien memiliki kadar SGOT (59,0%), SGPT (59,7%), PT (97,8%), APTT (87,8%), dan albumin (97,1%) normal. Seluruh pasien memiliki kadar protein total normal. Kelebihan zat besi memiliki hubungan yang bermakna dengan SGOT ($p=0,003$ dan $p=0,001$) dan SGPT ($p=0,003$ dan $p=0,001$), namun tidak dengan PT ($p=0,309$ dan $p=0,235$), APTT ($p=0,693$ dan $p=0,442$), bilirubin total ($p=0,776$ dan $p=0,607$), serta albumin ($p=0,390$ dan $p=1,000$) pada pasien.

Kesimpulan: Kelebihan zat besi memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar SGOT dan SGPT pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata Kunci: Thalassemia Bergantung Transfusi, Kelebihan Zat Besi, Fungsi Hati.

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN IRON OVERLOAD AND LIVER FUNCTION IN PEDIATRIC TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya, November 18th 2024, 116 pages)
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background: Pediatric transfusion-dependent thalassemia patients require lifelong transfusion to compensate for inadequate erythrocyte and to support patient's growth and development. However, regular transfusion can cause iron overload leading to oxidative stress-induced liver injury. The purpose of this study is to analyze the relationship between iron overload and liver function in pediatric transfusion-dependent thalassemia patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: This study is an analytical observational study with a cross-sectional study design. This study included 139 pediatric transfusion-dependent thalassemia patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang aged between 1-18 years old. This study used secondary data consisting of sociodemographic characteristics, iron status, and liver function obtained from patient's medical record. The Chi-Square and Fisher test is used to analyze the relationship between each indicator of iron status and liver function in the patients.

Results: Majority of patients have ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ serum ferritin (88,5%), $\geq 70\%$ transferrin saturation (68,3%), and high total bilirubin (69,8%). Most patients have normal SGOT (59,0%), SGPT (59,7%), PT (97,8%), APTT (87,8%), and albumin (97,1%). All patients have normal total protein. Iron overload has significant relationships with SGOT ($p=0,003$ and $p=0,001$) and SGPT ($p=0,003$ and $p=0,001$), but not with PT ($p=0,309$ and $p=0,235$), APTT ($p=0,693$ and $0,442$), total bilirubin ($p=0,776$ dan $p=0,607$), and albumin ($p=0,390$ and $p=1,000$).

Conclusion: Iron overload has significant relationships with SGOT and SGPT in pediatric transfusion-dependent thalassemia patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Keywords: Transfusion-dependent Thalassemia, Iron Overload, Liver Function.

RINGKASAN

HUBUNGAN KELEBIHAN ZAT BESI DENGAN FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK THALASSEMIA BERGANTUNG TRANSFUSI DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 18 November 2024

Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya, dibimbing oleh Dr. dr. Dian Puspita Sari, Sp.A(K), M.Kes dan Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K).

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
xviii + 98 halaman, 7 tabel, 6 gambar, 10 lampiran

RINGKASAN

Thalassemia merupakan suatu kelainan sintesis hemoglobin akibat mutasi gen pengatur produksi rantai globin. Kelainan sintesis hemoglobin mengakibatkan inefektivitas eritropoiesis dan hemolisis dini sehingga pasien anak thalassemia bergantung transfusi membutuhkan transfusi darah rutin untuk mencukupi kebutuhan eritrosit serta mendukung pertumbuhan dan perkembangan pasien. Akan tetapi, transfusi darah rutin dapat mengakibatkan kelebihan zat besi, memicu kerusakan oskidatif hati. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohamad Hoesin Palembang.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Penelitian ini mengikutsertakan 139 pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berusia di antara 1-18 tahun. Data yang digunakan berupa karakteristik sosiodemografi, status besi, serta fungsi hati pasien diperoleh dari rekam medis. Uji *Chi-Square* dan Fisher dilakukan untuk menganalisis hubungan antara setiap indikator status besi dan fungsi hati pada pasien. Penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien memiliki kadar ferritin serum $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ (88,5%), saturasi transferrin $\geq 70\%$ (68,3%), dan bilirubin total tinggi (69,8%). Sebagian besar pasien memiliki kadar SGOT (59,0%), SGPT (59,7%), PT (97,8%), APTT (87,8%), dan albumin (97,1%) normal. Seluruh pasien memiliki kadar protein total normal. Kelebihan zat besi memiliki hubungan yang bermakna dengan SGOT ($p=0,003$ dan $p=0,001$) dan SGPT ($p=0,003$ dan $p=0,001$), namun tidak dengan PT ($p=0,309$ dan $p=0,235$), APTT ($p=0,693$ dan $p=0,442$), bilirubin total ($p=0,776$ dan $p=0,607$), serta albumin ($p=0,390$ dan $p=1,000$) pada pasien. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa kelebihan zat besi memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar SGOT dan SGPT pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata Kunci: Thalassemia Bergantung Transfusi, Kelebihan Zat Besi, Fungsi Hati.
Kepustakaan: 61

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN IRON OVERLOAD AND LIVER FUNCTION IN PEDIATRIC TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Scientific paper in the form of Thesis, November 18th 2024

Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya, supervised by Dr. dr. Dian Puspita Sari, Sp.A(K), M.Kes and Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K).

Medical Education Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya
xviii + 98 pages, 7 tables, 6 figures, 10 attachments

SUMMARY

Thalassemia is defined as a disorder in which the process of hemoglobin synthesis becomes abnormal due to genetic mutation. This disorder causes erythropoiesis abnormality and faster hemolysis which requires patients to get lifelong transfusion in order to compensate for inadequate erythrocyte. However, regular transfusion can cause iron overload leading to oxidative stress-induced liver injury. The purpose of this study is to analyze the relationship between iron overload and liver function in pediatric transfusion-dependent thalassemia patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

This study is an analytical observational study with a cross-sectional study design. This study included 139 pediatric transfusion-dependent thalassemia patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang aged between 1-18 years old. This study used secondary data consisting of sociodemographic characteristics, iron status, and liver function obtained from patient's medical record. The Chi-Square and Fisher test is used to analyze the relationship between each indicator of iron status and liver function in the patients. This study shows that the majority of patients have ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ serum ferritin (88,5%), $\geq 70\%$ transferrin saturation (68,3%), and high total bilirubin (69,8%). Most patients have normal SGOT (59,0%), SGPT (59,7%), PT (97,8%), APTT (87,8%), and albumin (97,1%). All patients have normal total protein. Iron overload has significant relationships with SGOT ($p=0,003$ and $p=0,001$) and SGPT ($p=0,003$ and $p=0,001$), but not with PT ($p=0,309$ and $p=0,235$), APTT ($p=0,693$ and $0,442$), total bilirubin ($p=0,776$ dan $p=0,607$), and albumin ($p=0,390$ and $p=1,000$). Based on these results, it can be concluded that iron overload has significant relationships with SGOT and SGPT in pediatric transfusion-dependent thalassemia patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Keywords: Transfusion-dependent Thalassemia, Iron Overload, Liver Function.

Citations: 61

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya

NIM : 04011282126076

Judul : Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Fungsi Hati pada Pasien Anak
Thalassemia Bergantung Transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini, saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 18 November 2024



Kemas Muhammad Pratama P.W.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas taufik, hidayah, serta pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Fungsi Hati pada Pasien Anak Thalassemia Bergantung Transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” secara baik dan tepat waktu.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua, adik, serta kerabat keluarga yang senantiasa memberikan doa, motivasi, serta semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
2. Dr. dr. Dian Puspita Sari, Sp.A(K), M.Kes dan Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K) selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dalam pengerjaan skripsi ini dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
3. dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K) dan dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan arahan dan masukan dalam pengerjaan skripsi ini.
4. Teman-teman seperjuangan selama masa perkuliahan dan sekolah yang senantiasa memberikan motivasi dan semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan karya tulis ilmiah di masa mendatang. Semoga skripsi yang saya tulis ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Palembang, 18 November 2024



Kemas Muhammad Pratama Putra Wijaya

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	I
HALAMAN PENGESAHAN.....	III
HALAMAN PERSETUJUAN.....	IV
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	V
ABSTRAK	VI
ABSTRACT	VII
RINGKASAN	VIII
SUMMARY	IX
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	X
KATA PENGANTAR.....	XI
DAFTAR ISI.....	XII
DAFTAR TABEL.....	XV
DAFTAR GAMBAR.....	XVI
DAFTAR LAMPIRAN	XVII
DAFTAR SINGKATAN	XVIII
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Teoritis	4
1.5.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Thalassemia.....	5
2.1.1. Definisi Thalassemia	5
2.1.2. Etiologi Thalassemia	5
2.1.3. Epidemiologi Thalassemia	5
2.1.4. Klasifikasi Thalassemia.....	6

2.1.5.	Patofisiologi Thalassemia.....	10
2.1.6.	Manifestasi Klinis Thalassemia.....	11
2.1.7.	Diagnosis Thalassemia	12
2.1.8.	Tatalaksana Thalassemia	16
2.2.	Kelebihan Zat Besi.....	19
2.2.1.	Homeostasis Zat Besi	19
2.2.2.	Patofisiologi dan Manifestasi Kelebihan Zat Besi	21
2.2.3.	Indikator Kelebihan Zat Besi.....	23
2.3.	Pemeriksaan Fungsi Hati	25
2.4.	Hubungan Kelebihan Zat Besi dengan Fungsi Hati pada Pasien Anak Thalassemia Bergantung Transfusi.....	28
2.5.	Kerangka Teori	31
2.6.	Kerangka Konsep.....	32
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN		33
3.1.	Jenis Penelitian.....	33
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	33
3.3.	Populasi dan Sampel.....	33
3.3.1.	Cara Pengambilan Sampel.....	33
3.3.2.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
3.4.	Variabel Penelitian.....	34
3.4.1.	Variabel Bebas.....	34
3.4.2.	Variabel Terikat.....	34
3.4.3.	Variabel Sosiodemografi	34
3.5.	Definisi Operasional	35
3.6.	Pengumpulan Data	39
3.7.	Pengolahan dan Analisis Data	39
3.7.1.	Pengolahan Data	39
3.7.2.	Analisis Univariat.....	39
3.7.3.	Analisis Bivariat	39
3.8.	Alur Kerja Penelitian	41
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		42
4.1.	Hasil	42
4.1.1.	Analisis Univariat.....	43
4.1.2.	Analisis Bivariat	46

4.2.	Pembahasan.....	50
4.2.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	50
4.2.2.	Karakteristik Status Besi dan Fungsi Hati Subjek Penelitian.....	53
4.2.3.	Hubungan Ferritin Serum dengan Fungsi Hati Subjek Penelitian....	57
4.2.4.	Hubungan Saturasi Transferrin dengan Fungsi Hati Subjek Penelitian.....	60
4.3.	Keterbatasan Penelitian.....	63
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		64
5.1.	Kesimpulan	64
5.2.	Saran	65
DAFTAR PUSTAKA		66
LAMPIRAN.....		73
BIODATA		98

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1. Perbandingan Indeks Eritrosit pada Kondisi Normal dan Thalassemia .	14
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	35
Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	43
Tabel 4.2. Rerata atau Median Hasil Pemeriksaan Status Besi dan Fungsi Hati Subjek Penelitian	44
Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Karakteristik Status Besi dan Fungsi Hati Subjek Penelitian	45
Tabel 4.4. Hubungan Ferritin Serum dengan Fungsi Hati Subjek Penelitian	47
Tabel 4.5. Hubungan Saturasi Transferrin dengan Fungsi Hati Subjek Penelitian .	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1. Alur Diagnosis Thalassemia.....	16
Gambar 2.2. Regulasi Ekspresi Hepsidin oleh Hepatosit.....	21
Gambar 2.3. Kerangka Teori.....	31
Gambar 2.4. Kerangka Konsep.....	32
Gambar 3.1. Alur Kerja Penelitian.....	41
Gambar 4.1. Alur Pengambilan Subjek Penelitian.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Lembar Konsultasi Skripsi.....	73
Lampiran 2. Sertifikat Kelayakan Etik.....	74
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	75
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian.....	76
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Kemiripan Naskah	77
Lampiran 6. Kurva Pertumbuhan Berat Badan Menurut Panjang Badan (BB/PB) atau Tinggi Badan (BB/TB) Anak Laki-laki 0-5 Tahun WHO	78
Lampiran 7. Kurva Pertumbuhan Berat Badan Menurut Panjang Badan (BB/PB) atau Tinggi Badan (BB/TB) Anak Perempuan 0-5 Tahun WHO.....	78
Lampiran 8. Kurva Pertumbuhan Berat Badan dan Tinggi Badan Menurut Usia (BB/U dan TB/U) Anak Laki-laki 2-20 Tahun CDC	79
Lampiran 9. Kurva Pertumbuhan Berat Badan dan Tinggi Badan Menurut Usia (BB/U dan TB/U) Anak Perempuan 2-20 Tahun CDC.....	80
Lampiran 10. Hasil Output SPSS	81

DAFTAR SINGKATAN

APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DFO	: <i>Deferoxamine</i>
DFP	: <i>Deferiprone</i>
DFX	: <i>Deferasirox</i>
HbF	: <i>Haemoglobin Fetal</i>
HbA	: <i>Haemoglobin Adult</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HSCT	: <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular Haemoglobin</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NDT	: <i>Non-transfusion-dependent Thalassemia</i>
NTBI	: <i>Non-transferrin bound Iron</i>
OPSI	: <i>Overwhelming Post-Splenectomy Infection</i>
PRC	: <i>Packed Red Cell</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
RDW	: <i>Red Cell Distribution Width</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
TDT	: <i>Transfusion-dependent Thalassemia</i>
TE	: <i>Transient Elastography</i>
TfR	: <i>Transferrin Receptor</i>
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WE	: <i>Washed Erythrocyte</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Thalassemia merupakan suatu kelainan sintesis hemoglobin akibat mutasi gen pengatur produksi rantai globin, bersifat herediter atau diturunkan oleh kedua orang tua ke anak secara autosomal resesif.^{1,2} Kelainan sintesis hemoglobin pada thalassemia mengakibatkan inefektivitas eritropoiesis sehingga produksi eritrosit berkurang secara signifikan. Selain itu, kelainan sintesis hemoglobin juga mengakibatkan ketidakseimbangan struktur tetramer hemoglobin sehingga eritrosit memiliki bentuk abnormal dan mudah mengalami hemolisis.^{2,3}

Menurut *World Health Organization*,⁴⁻⁶ sekitar 5-7% atau 80-90 juta populasi dunia merupakan pembawa sifat mutasi genetik thalassemia. Setiap tahunnya, sekitar 56.000 bayi lahir dengan thalassemia. Asia Tenggara menjadi wilayah dengan kelahiran pembawa sifat thalassemia- β tertinggi di dunia tiap tahunnya, mencapai 20.420 bayi dengan 9.983 (48,88%) bayi di antaranya menderita thalassemia bergantung transfusi atau thalassemia mayor. Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi thalassemia yang cukup tinggi.^{4,5,7} Pada tahun 2021, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memaparkan bahwa terdapat 10.971 jumlah kasus thalassemia di seluruh penjuru Indonesia.⁵ Menurut data dari Pusat Riset Biologi Molekular Eijkman, 3-10% penduduk Indonesia merupakan pembawa sifat thalassemia- β , sedangkan 2,6-11% penduduk Indonesia merupakan pembawa sifat thalassemia- α .^{5,6} Palembang menjadi salah satu kota di Indonesia dengan prevalensi thalassemia yang tinggi di angka 9%.

Pasien thalassemia bergantung transfusi membutuhkan transfusi darah rutin seumur hidup yang bertujuan untuk mencukupi kebutuhan eritrosit, menekan laju eritropoiesis ekstramedular, serta mendukung laju pertumbuhan dan perkembangan.⁸ Pasien thalassemia pertama kali diberikan transfusi darah apabila didapatkan nilai Hb <7g/dL setelah dilakukan 2 kali pengukuran dengan interval pengukuran lebih dari 2 minggu, tanpa ditemukan tanda-tanda infeksi dan penyakit

kronis lain. Pasien thalassemia kemudian mendapatkan transfusi darah lanjutan sesuai interval waktu yang telah ditentukan. Komponen darah yang diberikan melalui transfusi yakni *packed red cell leukodepleted* sebanyak 10-15 mL/KgBB/transfusi.^{5,8}

Salah satu komplikasi transfusi darah rutin adalah kelebihan zat besi yang mengakibatkan penumpukan zat besi bebas atau *non-transferrin bound iron* (NTBI) di organ-organ tubuh. Penumpukan zat besi bebas dapat memicu proses inflamasi dan stress oksidatif sehingga merusak integrasi jaringan tubuh.^{5,9} Hati merupakan salah satu organ yang paling terdampak kelebihan zat besi. Akumulasi zat besi bebas di jaringan hati dapat memicu pembentukan senyawa H₂O₂ dan gugus OH⁻ yang bersifat toksik terhadap sel-sel hati.¹⁰ Selain itu, akumulasi zat besi bebas juga dapat memicu respons inflamasi mengakibatkan fibrosis hati.^{9,11} Pada fibrosis hati, terjadi peningkatan produksi protein matriks ekstraseluler (kolagen) oleh myofibroblast. Protein matriks ekstraseluler kemudian menumpuk, mengakibatkan kerusakan irreversibel sel-sel hati.^{11,12} Fibrosis hati yang berlangsung kronis dan tidak ditata-laksana secara adekuat dapat bertransformasi menjadi sirosis hati atau bahkan karsinoma sel hati.⁹ Untuk mencegah komplikasi demikian, evaluasi rutin kerusakan fungsi hati dengan pemeriksaan kimia darah perlu dilakukan. Indikator laboratorium yang diperiksa antara lain SGOT, SGPT, PT, APTT, bilirubin total, protein total, serta albumin.⁸

Penelitian oleh Al-Moshary, *et al* di Khyber Medical University Pakistan pada tahun 2020 menunjukkan bahwa ferritin serum memiliki hubungan signifikan dengan SGOT, SGPT, dan bilirubin total (*p-value* < 0,001). Berdasarkan uji hipotesis dengan uji korelasi *Pearson*, didapatkan korelasi positif kuat antara ferritin serum dan SGOT ($r = +0,670$), korelasi positif lemah antara ferritin serum dan SGPT ($r = +0,315$), serta korelasi positif sedang antara ferritin serum dan bilirubin total ($r = +0,430$).¹³ Selain itu, penelitian oleh Agustina, *et al* di RSUD Abdoel Moeloek Bandar Lampung pada tahun 2020 menunjukkan bahwa ferritin serum memiliki hubungan signifikan dengan SGOT (*p-value* = 0,005) dan SGPT (*p-value* = 0,004). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pasien thalassemia

dengan ferritin serum $> 1000 \mu\text{g/L}$ memiliki risiko 5,610 (OR = 5,610) dan 5,903 (OR = 5,903) kali lebih besar untuk memiliki SGOT dan SGPT tinggi.¹⁴

Penelitian mengenai hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi penting dilakukan. Hanya saja, sampai saat ini belum ada publikasi penelitian yang membahas hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di Palembang, terutama di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang membahas hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi karakteristik sosiodemografi (jenis kelamin, usia saat terdiagnosis, usia saat ini, frekuensi transfusi darah, jumlah transfusi darah, jenis kelasi besi, serta status gizi) pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi kelebihan zat besi pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang melalui pemeriksaan ferritin serum dan saturasi transferrin.

3. Mengidentifikasi fungsi hati pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang melalui pemeriksaan fungsi hati meliputi SGOT, SGPT, PT, APTT, bilirubin total, protein total, serta albumin.
4. Menganalisis hubungan antara kelebihan zat besi dan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4. Hipotesis

Terdapat hubungan antara kelebihan zat besi dan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi baru dan ilmiah mengenai hubungan kelebihan zat besi dengan fungsi hati pada pasien anak thalassemia bergantung transfusi.
2. Penelitian ini diharapkan mampu menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

1.5.2. Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan kesadaran pasien dan orang tua pasien thalassemia bergantung transfusi tentang bahaya kelebihan zat besi terhadap fungsi hati.
2. Penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan kepatuhan terapi kelasi besi pasien anak thalassemia bergantung transfusi.
3. Penelitian ini diharapkan mampu menambah wawasan masyarakat umum mengenai thalassemia bergantung transfusi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marcadante K, Kliegman R, Schuh A. Nelson essentials of pediatrics. 9th edition. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 586-93.
2. Shafique F, Ali S, Almansouri T, Van Eeden F, Shafi N, Khalid M, et al. Thalassaemia, a human blood disorder. *Braz. J. Biol.*. 2023;83. Available from: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.246062>
3. Benz EJ, Sankaran VG. Thalassaemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am. W.B.* 2023;37(2):13–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(23\)00004-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(23)00004-7).
4. Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage [Internet]. 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
5. Eleftheriou A, Angastiniotis M. Global thalassaemia review [Internet]. Thalassaemia International Federation; 2024 [cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://thalassaemia.org.cy/what-we-do/global-thalassaemia-review/>
6. Rujito L. Buku referensi talasemia: genetik dasar dan pengelolaan terkini. Purwokerto: UNSOED Press; 2019. p. 2-15. Available from: <http://mbiomed.fk.unsoed.ac.id/wp-content/uploads/2020/01/Buku-Referensi-Talasemia-Genetik-Dasar-dan-Pengelolaan-Terkini.pdf>.
7. Wahidiyat PA, Sari TT, Rahmartani LD, Iskandar SD, Pratanata AM, Yapiy I, et al. Thalassaemia in Indonesia. *Hemoglobin.* 2022 Jan 2;46(1):39–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/03630269.2021.2023565>.
8. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassaemia. 2018. Available from: <https://www.kemkes.go.id/id/pnpk-2018---tata-laksana-thalasemia>.
9. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassaemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):265–71. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.265>.

10. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019 Dec 1;1866(12):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118535>.
11. Khanam A, Saleeb PG, Kottlil S. Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: can it be completely cured? *Cells.* 2021 May 4;10(5):1097–112. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells>.
12. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol. Aspects Med.* 2019 Feb;65:37–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>.
13. Al-Moshary M, Imtiaz N, Al-Mussaed E, Khan A, Ahmad S, Albqami S. Clinical and biochemical assessment of liver function test and its correlation with serum ferritin levels in transfusion-dependent thalassemia patients. *Cureus.* 2020 Apr 7;12(4):1–9. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.7574>.
14. Agustina R, Mandala Z, Indah RN. The relationship of serum ferritin levels with SGOT and SGPT enzyme levels in major β -thalassemia patients. *JIKSH.* 2020;11(1):252–7. Available from: <https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH>.
15. Farid Y, Bowman NS, Lecat P. Biochemistry, Hemoglobin Synthesis. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725597.
16. Domenica Cappellini M. The thalassemiias. In: *Goldman-Cecil Medicine.* 27th edition. Elsevier; 2023. p. 1102–9.
17. Farashi S, Harteveld C. Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018. p. 43–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.09.004>.
18. McPherson R, Pincus M. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 24th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 616-21.
19. Subahi EA, Ata F, Choudry H, Iqbal P, Hiyari MA, Soliman AT, et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent β -thalassaemia (TDT): a systematic review. *Ann. Med.* 2022 Dec 31;54(1)764–74. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2048065>.
20. Holstein S, Hohl R. Conn's current therapy. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 517-22.

21. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in laboratory diagnosis of thalassemia. *Front. Mol. Biosci.* 2020 May;7:74–9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00074>.
22. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A, Viprakasit V, Cappellini MD. Improving outcomes and quality of life for patients with transfusion-dependent β -thalassemia: recommendations for best clinical practice and the use of novel treatment strategies. *Expert Rev. Hematol.* 2021 Oct 3;14(10):897–909. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1977116>.
23. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2021 Dec;9(12):1788–803. Available from: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1788>.
24. Ganz T. Iron homeostasis and its disorders. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*. Eighth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 473–82.
25. Owusu-Ansah A, Letterio J, Ahuja SP. Human hematopoietic development. In: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Twelfth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 1545–6.
26. Sanchez-Villalobos M, Blanquer M, Moraleda JM, Salido EJ, Perez-Oliva AB. New insights into pathophysiology of β -thalassemia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:1–12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.880752>.
27. Kurban LA, Almarri BK, Alshamsi MH, Abdelrahman SS, Alwahshi SG, Alhorani Q, et al. Optimized serum ferritin prediction of iron overload in transfusion-dependent thalassemia: likelihood ratio and age-adjustment approach. *Ann. Saudi Med.* 2023 Mar;43(2):90–6. Available from: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2023.90>.
28. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin saturation: a body iron biomarker. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier; 2016. p. 71–97.
29. Liana P, Olivia, Fertilita S. Penetapan nilai rujukan parameter kimia klinik fungsi hati (AST dan ALT). Palembang: Unsri Press; 2022. p. 6-16.

30. Umar F, Pahlemy H, Andrajati R, Lestari S, Martiniani E, Rusiani D, et al. Pedoman interpretasi data klinik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011. Available from: <https://farmalkes.kemkes.go.id/pedoman-interpretasi-data-klinik>.
31. Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweeseedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: a review for clinicians. *World J Hepatol*. 2021 Nov 27;13(11):1688–98. Available from: <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1688>.
32. Yang R, Zubair M, Moosavi L. Prothrombin time. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544269/>.
33. Panigrahi A. Hemostasis. In: Miller's Basics of Anesthesia. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 414–36.
34. Vitek L, Hinds TD, Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends Mol Med*. 2023 Apr;29(4):315–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.01.007>.
35. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri Anak. 2020. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh_1660187306_961415.pdf.
36. Nuryadi, Astuti T, Utami E, Budiantara. Dasar-dasar statistik penelitian. Yogyakarta: Sibuku Media; 2017. p. 117-22.
37. Ayulinda CNF, Yusuf S, Herdata HN, Darnifayanti, Haris S, Bakhtiar. Correlation of increased serum ferritin with SGOT, SGPT, and albumin levels in children with β -thalassemia major. *APGHN*. 2022 Nov 25;1(3):1–7. Available from: <https://doi.org/10.58427/apghn.1.3.2022.1-7>.
38. Mardiaty, Millizia A, Azhari A. Tingkat kepatuhan transfusi darah pada pasien anak dengan diagnosis thalassemia di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara. 2023. Available from: <https://rama.unimal.ac.id/id/eprint/731/>.
39. Mardhiyah A, Panduragan SL, Mediani HS, Yosep I. Factors associated with quality of life among adolescent with beta thalassemia in Indonesia: a cross-sectional study. *SAGE Open Nurs*. 2024 Jun 17;10. Available from: <https://doi.org/10.1177/23779608241255638>.

40. Prasetya D. Hubungan kadar hemoglobin pre-transfusi dengan kualitas hidup penderita talasemia di RSUD Dr. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *MANUJU*. 2021;(4):600–7. Available from: <https://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/manuju/article/view/4376>.
41. Ulfah DT, Widjanegara HW, Yusroh YY. Hubungan antara kadar hemoglobin dan status gizi pada penderita thalassemia- β mayor di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat. *JIKS*. 2021 Jul 31;3(2):166-70. Available from: <https://ejournal.unisba.ac.id/index.php/jiks/article/view/7378>.
42. Irdawati, Ayu Syaiful A, Haryani A. Hubungan usia anak penderita talasemia dengan frekuensi transfusi. *JBIK*. 2021;14(2):73–9. Available from: <https://doi.org/10.23917/bik.v14i2.11424>.
43. Suman R, Sanadhya A, Meena P, Goyal S. Correlation of liver enzymes with serum ferritin levels in beta-thalassemia major. *Int. J. Res. Med. Sci*. 2016:3271–4. Available from: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1897_23.
44. Kumar S, Chauhan S. Splenectomy in thalassemia: the role of surgery as an adjunct to medical management. *Cureus*. 2024 Jun 21;16(6):2-11. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.62834>.
45. Atmakusuma TD, Saragih EYP, Rajabto W. Achievement of pre- and post-transfusion hemoglobin levels in adult transfusion-dependent beta thalassemia: associated factors and relationship to reduction of spleen enlargement. *Int J Gen Med*. 2021 Nov;14:7515–21. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S338114>.
46. Wahidiyat PA, Iskandar SD, Rahmartani LD, Sekarsari D. Liver iron overload and hepatic function in children with thalassemia major. *Paediatr. Indones*. 2018 Sep 27;58(5):233–7. Available from: <https://doi.org/10.14238/pi58.5.2018.233-7>.
47. Triwardhani ER, Reniarti L, Setiabudiawan B. Hubungan jenis dan tingkat kepatuhan pengobatan kelasi besi oral dengan kadar feritin serum pada penyandang talasemia beta mayor anak. *SP*. 2022 Jun 29;24(1):23-30. Available from: <https://saripediatri.org/index.php/sari-pediatri/article/view/1554>.

48. Purbasari D, Fadila E, Imani M. Status nutrisi dan hemoglobin setelah pemberian transfusi pada penderita thalassemia. *Medika*. 2023;1(2):225–39. Available from: <https://doi.org/10.59680/medika.v1i2.427>
49. Tiwari D, Gupta S kumari, Thapa NB, Devkota K. High serum ferritin levels among blood transfused thalassemic patients admitted to the department of paediatrics in a tertiary care centre: A Descriptive Cross-Sectional Study. *J. Nepal Med. Assoc.* 2023 Jun 1;61(262):543–5. Available from: <https://doi.org/10.31729/jnma.8195>.
50. Faruqi A, Zafar T, Subuctageen S, Mughal IA. Iron overload and liver function in patients with beta thalassemia major: a cross sectional study. *Pak. J. Med. Sci.* 2024 Oct;40(9):2000–4. Available from: <https://doi.org/10.12669/pjms.40.9.8961>.
51. Ameli M, Besharati S, Nemati K, Zamani F. Relationship between elevated liver enzyme with iron overload and viral hepatitis in thalassemia major patients in Northern Iran. *Saudi Med. J.* 2016 Nov;29(11):1611–5.
52. Hussain G, Abdullah M, Hussein N. Association of the changes in hepatic enzymes, bilirubin, and plasma proteins with beta-thalassemia in iron overloaded-patients. *JABET*. 2023;6(2):429-35. Available from: <https://doi.org/10.5455/jabet.2023.d138>.
53. Wahidiyat PA, Iskandar SD, Chozie NA, Sekarsari D. Hemostatic abnormalities in children with thalassemia major and liver iron overload. *Paediatr. Indones.* 2018 Aug 13;58(4):175–9. Available from: <https://doi.org/10.14238/pi58.4.2018.175-9>.
54. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver function tests. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>.
55. Rabadiya SM, Yogesh M, Nagda J, Gandhi R, Makwana N. Association of serum ferritin trends with liver enzyme patterns in β -thalassemia major: A longitudinal correlational study. *J Family Med Prim Care*. 2024 Jul;13(7):2698–702. Available from: https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1897_23.

56. Faiq AB, Hamabor SO, Hama Salih MA. Assessment of liver, thyroid gland and growth hormone functions in beta thalassemia major. *Iraqi J. Sci.* 2022 Apr 30;63(4):1413–22. Available from: <https://doi.org/10.24996/ijs.2022.63.4.2>.
57. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, bilirubin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/>.
58. Shabbir A, Farhan S, Ur Rehman A, Mazhar N, Hareem S, Iqbal I. Coagulation abnormalities in pediatric patients with β -thalassemia, an experience at a tertiary care hospital. *PBMJ.* 2023 Sep 30;6(9):25–8. Available from: <https://doi.org/10.54393/pbmj.v6i09.915>.
59. Sharma S, Tikkas R, Uikey R, Kumar V. Clinico-pathological profile of paediatric patients with thalassemia major. *Ped. Rev.: Int. J. of Pediatric. Res.* 2020 Feb 29;7(2):49–55. Available from: <https://doi.org/10.17511/ijpr.2020.i02.01>.
60. WHO Child Growth Standards [Internet]. World Health Organization. 2006 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-length-height>.
61. CDC Clinical Growth Charts [Internet]. Central for Disease Control and Prevention. 2000 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-charts.htm>.