



**HUBUNGAN ANTARA BESI SERUM DAN SATURASI
TRANSFERIN DENGAN KADAR HEPsidIN
PADA *CARRIER* TALASEMIA-**

*THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM IRON AND TRANSFERRIN SATURATION
WITH HEPcidIN LEVEL IN THALASSEMIA- β CARRIERS*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat sarjana
strata-1 kedokteran umum**

**KOMARIA
G2A 007 112**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2011**

HUBUNGAN ANTARA BESI SERUM DAN SATURASI TRANSFERIN DENGAN KADAR HEPSIDIN PADA *CARRIER* TALASEMIA- β

Komaria¹, Nyoman Suci Widyastiti².

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit genetik anemia hemolitik seperti talasemia terutama *carrier* talasemia umumnya jarang diketahui oleh masyarakat awam, namun tingkat prevalensinya cukup tinggi dalam penyebab mortalitas dan morbiditas. Hal tersebut terjadi dikarenakan penggunaan suplementasi besi yang berlebih sehingga terjadi *iron overload*. *Iron load* diatur oleh hepsidin.

Hepsidin mempunyai peran dalam regulasi homeostasis besi dan aktivitas eritropoiesis dalam tubuh manusia. Oleh sebab itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar hepsidin dengan besi serum dan saturasi transferin pada *carrier* talasemia- β .

Metode: Desain penelitian ini adalah *cross sectional* dengan pendekatan observasional analitik. Pengambilan sampel dengan cara *consecutive sampling* dari data primer yang dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr.Kariadi dan PMI kota Semarang. 26 responden dilakukan pengambilan darah sebanyak 6 ml. Kemudian dilakukan pengukuran kadar hepsidin menggunakan ELISA *reader* berdasarkan gelombang spektrofotometri, sedangkan untuk pengukuran status besi dan saturasi transferin menggunakan alat *automatic analyzer*. Analisa data diolah menggunakan program komputer dengan taraf signifikansi diterima bila $p > 0,05$ dan perhitungan data numerik.

Hasil: Sampel penelitian melibatkan 26 responden. Hasil uji *Spearman* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara besi serum dengan kadar hepsidin ($p = 0,071$, $r = 0,077$), dan saturasi transferin dengan kadar hepsidin ($p = 0,211$, $r = 0,373$) pada *carrier* talasemia- β .

Simpulan: Kadar hepsidin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan besi serum dan saturasi transferin pada *carrier* talasemia- β .

Kata kunci: *Carrier* talasemia- β , kadar hepsidin, besi serum dan saturasi transferin

¹) Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²) Staf pengajar Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

THE ASSOCIATION BETWEEN IRON SERUM AND TRANSFERRIN SATURATION WITH HEPCIDIN LEVEL IN β - THALASSEMIA CARRIERS

ABSTRACT

Background: Genetic disease such as hemolytic anemia, especially thalassemia carriers with thalassemia generally less known by the common people, but prevalence rate high enough in the cause of mortality and morbidity. Thus, the use of excessive iron supplementation leading to iron overload. Iron load is governed by hepcidin. Hepcidin have a role in regulation of iron homeostasis and erythropoiesis activity in the human body. Therefore this study aims to determine the association between iron serum and transferrin saturation with hepcidin levels in thalassemia beta carriers.

Methods: The study design was cross sectional analytic observational approach. Sampling by consecutive sampling from primary data in the laboratory departement of clinical pathology in RSUP.Dr. kariadi and PMI city of Semarang. 26 respondents do as much as 6 ml of blood sampling. Measurement hepcidin levels using an ELISA reader based on the wave spectrophotometry, for the measurement of status while iron and transferrin saturation using automatic analyzer. Analysis of the data is processed using a computer program with level of significance accepted when $p > 0,05$ and the calculation of numerical data.

Results: The study sample involved 26 respondents. Spearman test results showed no significant relationship exists between the levels of serum iron with hepcidin levels ($p = 0,071$, $r = 0,077$), and transferrin saturation with hepcidin levels ($p = 0,021$, $r = 0,373$) in thalassemia beta carriers.

Conclusions: The hepcidin levels not have a significant association with serum iron and transferrin saturation in beta thalassemia carriers.

Keywords: β -thalasemia carriers, hepcidin levels, iron serum and transferrin saturation.

PENDAHULUAN

Talasemia β termasuk dalam salah satu kelainan hereditas yang disebabkan penurunan tingkat sintesis rantai globin β sehingga kadar Hb menurun sedangkan sintesis HbA₂ dan HbF meningkat. Talasemia terjadi selain oleh karena penurunan laju sintesis dari satu atau lebih rantai globin alfa (α) dan beta (β) juga disebabkan oleh mutasi titik.¹⁻⁶ Prevalensi gen talasemia di Indonesia mencapai sekitar 3-10%, khususnya untuk *carrier* talasemia baik α maupun β terbilang masih cukup tinggi. Apabila tidak ada upaya tindakan preventif atau pengendalian dalam bentuk dan segi apapun maka angka tersebut akan semakin bertambah.⁷

Talasemia β secara garis besar ada tiga kelompok yaitu talasemia β mayor, talasemia β intermedia dan talasemia β minor (*carrier* talasemia β). *Carrier* talasemia β mempunyai gejala klinis yang bersifat asimtomatik dan hanya bisa terdeteksi dengan adanya peningkatan persentase HbA₂ pada pemeriksaan HPLC. Hasil pemeriksaan hematologi akan ditemukan kadar Hb yang normal atau agak menurun serta peningkatan jumlah eritrosit, penurunan *Mean Corpuscular Hematokrit* (MCH) dan *Mean Corpuscular Volume* (MCV). Gambaran preparat darah apus hanya dijumpai mikrositosis ringan, hipokromia dan poikilositosis.^{8,9}

Talasemia β intermedia dan mayor bisa terjadi modulasi hepsidin yang disebabkan eritropoiesis inefektif sendiri dan kombinasi keduanya, bisa juga kebalikan dari kedua efek eritropoiesis inefektif dan tranfusi darah yang berlebih. Kadar hepsidin pada penderita talasemia β intermedia akan berkurang karena prekursor eritroid dan akumulasi zat besi sistemik yang berlebih. Produksi hepsidin pada talasemia β mayor

akan berbanding terbalik dengan talasemia β intermedia. Nemeth tahun 2010 menyimpulkan bahwa hepsidin berperan dalam meregulasi homeostasis besi mulai dari absorpsi zat besi, konsentrasi besi plasma, dan distribusi besi ke jaringan dan aktifitas eritropoiesis pada tubuh manusia.¹⁰

Penelitian Zimmermann (2008) menyimpulkan bahwa pada *carrier* talasemia β serum TfR lebih rendah dibandingkan kadar serum feritin yang sama dengan atau lebih tinggi, jadi saturasi transferin akan menurun bersamaan dengan kondisi defisiensi besi begitu juga sebaliknya. Didapatkan pula bahwa penggabungan eritrosit dan besi 15% lebih rendah dibanding *Saturated Transferrin Receptor* (sTfR) atau konsentrasi eritropoietin (atau keduanya) jauh lebih tinggi, yang mengindikasikan eritropoiesis inefektif dan peningkatan pada prekursor eritroid. Saat yang sama absorpsi besi yang kurang diregulasi dengan baik oleh peningkatan simpanan besi dan sehingga sekitar dua kali pada hemoglobin orang normal. Hiperabsorpsi besi ini menyebabkan peningkatan dalam penyimpanan zat besi sebagai hasil dari tingginya konsentrasi kadar *serum ferritin* (SF) dan kadar besi serum (Bfe). Eritropoiesis inefektif dan hiperabsorpsi pada *carrier* talasemia β akan menyebabkan terjadi *iron-overload* apabila *carrier* talasemia β mendapatkan suplementasi besi.¹¹ Penyebab kematian pada penderita talasemia karena *iron-overload* yang berlebih pada jantung.¹⁰

Anemia yang terjadi pada penderita talasemia disebabkan karena hemolisis dan eritropoiesis inefektif yang terjadi secara bersamaan. Penyebab utama eritropoiesis inefektif adalah kelebihan rantai α deposisi prekursor eritroid. Pada eritropoiesis normal, mekanisme apoptosis memiliki peran dalam regulator dan untuk maturasi

eritroid. Produksi hepsidin oleh hepatosit secara tidak langsung diregulasi oleh infeksi dan besi. Keadaan patologis seperti anemia inflamasi, infeksi dan kanker, produksi hepsidin meningkat sampai 100 kali lipat dan ini menunjukkan peningkatan simpanan besi tubuh di makrofag yang mengikuti hiperabsorpsi besi. Aktifitas eritopoiesis inefektif dan peningkatan eritopoiesis memiliki efek yang besar terhadap produksi hepsidin.¹⁰

Hasil penelitian ini diharapkan dapat Memberikan informasi mengenai hubungan antara status dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β sehingga lebih cepat dalam penanganan penderita agar tidak terjadi *iron-overload* dan komplikasi, serta dapat dijadikan landasan untuk penelitian selanjutnya.

METODE

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi dan PMI kota Semarang pada bulan Juli 2011 yang melingkupi Ilmu Patologi Klinik. Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Variabel yang diteliti terdiri dari variabel bebas yaitu besi serum dan saturasi transferin. Sedangkan variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar hepsidin.

Populasi target adalah *carrier* talasemia- β , sedangkan populasi terjangkau adalah populasi target yang berada di Semarang dan sekitarnya. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling* berdasarkan kriteria penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu a) laki- laki dan perempuan berusia 18 – 50 tahun, b) penderita tidak sedang hamil, c) tidak sedang menstruasi, d) tidak mendapat tranfusi darah dalam 3 bulan terakhir, e) tidak sedang mengonsumsi suplementasi besi yang bisa

mempengaruhi kadar besi, f) suhu tubuh 36° sampai 37°C dan peserta bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Besar sampel ditetapkan berdasarkan rumus untuk desain uji korelasi dengan menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analitik korelatif numerik dan didapatkan sampel minimal sebanyak 26 orang.

Alur penelitian ini adalah *carrier* talasemia- β yang datang ke poliklinik hematologi RSUP.Dr.Kariadi dan PMI kota Semarang, apabila bersedia ikut berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent* maka akan dilakukan wawancara singkat dan pengambilan darah vena sebanyak 6 ml. Sampel akan di periksa di laboratorium Patologi Klinik RSUP.Dr. Kariadi dan Laboratorium GAKI FK UNDIP. Kemudian data yang terkumpul akan dikoding, ditabulasi, dan dimasukkan sebagai data komputer.

Analisis data meliputi analisis sampel, analisis deskriptif, dan uji hipotesis. Uji hipotesis yang digunakan untuk mengetahui hubungan variabel bebas dengan variabel tergantung adalah uji *korelasi Spearman*. Batas kemaknaan adalah $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Analisis data dilakukan dengan program komputer.

HASIL

Penelitian mengenai hubungan antara besi serum dan saturasi transferin dengan kadar hepsidin ini di lakukan pada *carrier* talasemia- β di Semarang yang datang ke poliklinik Hematologi RSUP Dr.Kariadi dan PMI kota Semarang, untuk pemeriksaan sampel dilakukan di bagian Patologi Klinik RSUP Dr.Kariadi. Jumlah responden

keseluruhan sebanyak 26 responden. Pengambilan sampel penelitian dilakukan pada bulan Juli 2011.

Jenis kelamin dalam penelitian ini didominasi 18 orang perempuan dan sisanya 8 orang laki-laki

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

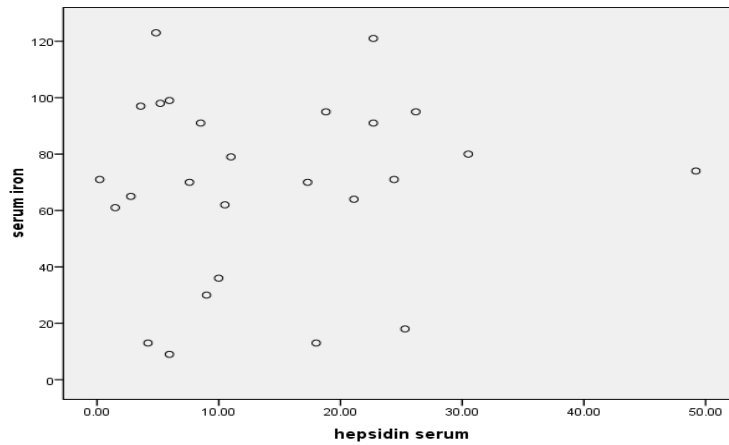
Karakteristik subyek penelitian	carrier talasemia-β (n= 26)
Jenis kelamin; n, (%)	
• Laki – laki	8 (30,8 %)
• Perempuan	18 (69,2 %)

Tabel 2. Analisis kadar besi serum, saturasi transferin dan hepsidin dalam darah

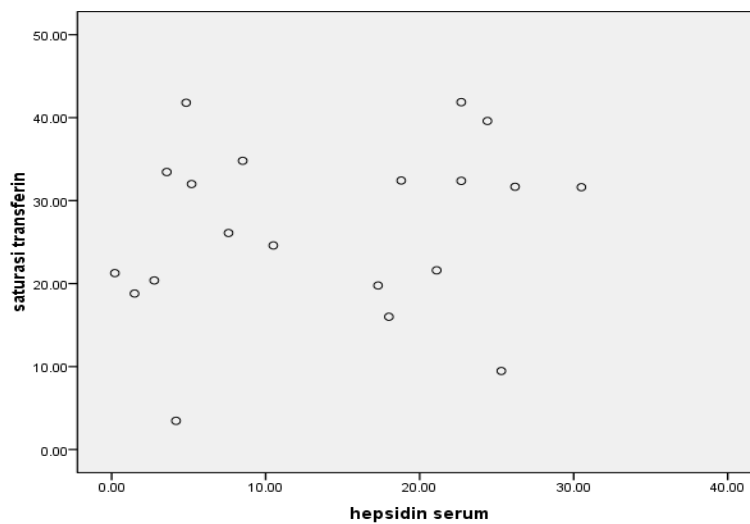
	N	%	Min \pm Maks (median)
Besi serum	20 \pm 6	76,9 % \pm 23,1 %	13,00 \pm 123,0 (71,00)
Saturasi transferin	20 \pm 6	76,9 % \pm 23,1 %	3,46 \pm 41,87 (28,86)
Hepsidin serum	20 \pm 6	76,9 % \pm 23,1 %	0,21 \pm 30,50 (13,90)

Sumber: data primer

Hasil uji analisis *Spearman* antara besi serum dan kadar hepsidin didapatkan hasil $p= 0,071$, $r= 0,077$. Hasil uji korelasi *Spearman* antara saturasi transferin dan kadar hepsidin didapatkan hasil $p= 0,211$, $r= 0,373$. Hal ini menunjukkan tidak terdapat korelasi yang bermakna korelasi antara besi serum dan saturasi transferin dengan kadar hepsidin.



Gambar 7. Hubungan antara besi serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia- β ($n = 26$).



Gambar 8. Hubungan antara saturasi transferin dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia- β ($n = 20$).

Berdasarkan gambar 7 dan gambar 8 diatas menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara besi serum dan saturasi transferin dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia- β .

PEMBAHASAN

Talasemia merupakan penyakit anemia hemolitik yang diturunkan secara autosomal dari orangtua kepada anak-anaknya, dan memiliki hubungan dengan aktivitas eritropoiesis inefektif sehingga usia eritrosit jadi lebih pendek. Talasemia selain terjadi karena penurunan laju sintesis dari satu atau lebih rantai globin umumnya juga disebabkan oleh mutasi titik.^{23,26} *Carrier* talasemia- β bersifat asimtomatis yang hanya bisa terdeteksi melalui pemeriksaan HPLC yang didapatkan peningkatan kadar HbA₂ >3,5%, dan pada pemeriksaan hematologi ditemukan kadar Hb yang normal atau sedikit menurun, peningkatan jumlah eritrosit serta penurunan MCH dan MCV.^{3,5,23}

Morbiditas dan mortalitas pada *carrier* talasemia- β disebabkan karena *iron overload*.⁵ penelitian yang dilakukan Nemeth, dkk (2010), menyatakan bahwa terjadinya *iron overload* pada *carrier* talasemia- β dikarenakan adanya eritropoiesis inefektif dan peningkatan aktivitas eritropoietin. Aktivitas eritropoiesis memiliki pengaruh yang besar terhadap produksi hepsidin. Hepsidin merupakan suatu hormon peptida yang di sekresi oleh hepatosit, bersirkulasi dalam darah dan di ekskresi lewat urin. Hepsidin berperan dalam regulasi homeostasis besi, aktifitas eritropoiesis dan regulasi konsentrasi reseptor seluler ferroportin.¹⁰

Penelitian Zimmermann, dkk (2008), yang meneliti bahwa pada kondisi defisiensi hepsidin akan menyebabkan peningkatan absorpsi besi pada tubuh dan bisa terjadi *iron-overload* apabila diberikan suplementasi besi yang berlebih.¹¹ Sebagian penelitian lagi yang menyimpulkan bahwa pada *carrier* talasemia- β saturasi transferin akan menurun bersamaan dengan kondisi defisiensi besi begitupun sebaliknya, saat

yang sama absorpsi besi yang kurang diregulasi dengan baik oleh peningkatan simpanan besi sehingga menyebabkan kadar konsentrasi serum feritin dan besi serum meningkat.² McNeil memaparkan hal yang sama bahwa pada *carrier* talasemia- β kadar besi serum dan saturasi transferin meningkat hal ini dikarenakan oleh *iron overload*.²⁹

Penelitian yang dilakukan Lin L terhadap 6 orang defisiensi besi yang diberikan suplementasi besi berupa tablet besi sulfat sebanyak 65 mg, terdapat hubungan kadar hepsidin dengan saturasi transferin. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan dari kadar hepsidin terhadap besi serum dan saturasi transferin dimana ditemukan hepsidin meningkat dua kali lipat. *Iron load* menstimulasi hepsidin yang diproduksi di hepatosit melalui perubahan pada saturasi transferin dan perubahan yang dihasilkan dalam konsentrasi holotransferin. Akan tetapi kondisi tersebut tidak sama dengan talasemia- β yang kemungkinan mengalami eritropoiesis yang tidak efektif.³⁰

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa besi serum dan saturasi transferin tidak berhubungan dengan kadar hepsidin. Penelitian yang dilakukan oleh Kattamis, dkk (2006) mengenai ekspresi mRNA hepsidin yang memiliki korelasi positif dengan hemoglobin, berkorelasi terbalik dengan sTfR dan eritropoietin, tetapi tidak memiliki korelasi terhadap kadar besi hepar, feritin serum, besi serum dan saturasi transferin. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Camberlein, dkk (2008), menyimpulkan bahwa kadar hepsidin mRNA menurun pada talasemia intermedia dimana terdapat kadar kedua hemoglobin menurun dan kadar *soluble Transferin reseptor* yang meningkat.³² Hasil penelitian yang tidak bermakna ini mungkin diakibatkan karena metode penelitian

yang digunakan, perbandingan jumlah sampel, serta cara pengambilan sampel atau ada faktor lain yang lebih berpengaruh.

Keterbatasan penelitian ini adalah waktu penelitian yang cukup singkat serta jumlah sampel yang sedikit sehingga bisa menyebabkan terjadinya *missing data*.

SIMPULAN DAN SARAN

Sesuai dengan uraian yang terdapat pada bab hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara besi serum dan saturasi transferin dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia- β .

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara aktivitas eritropoiesis inefektif dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia- β dengan waktu yang lebih lama dan jumlah sampel yang lebih besar lagi serta menggunakan parameter yang lebih akurat yaitu sTfR.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas kasih dan karuniaNya, laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah ini dapat selesai. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan.

2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program pendidikan dokter.
3. dr. Nyoman Suci Widyastiti, Mkes, Sp.PK sebagai dosen pembimbing karya tulis ilmiah yang telah meluangkan waktu untuk membimbing pembuatan karya tulis ini.
4. Kedua orang tua, kakak dan adik yang selalu memberi doa dan dukungan.
5. Semua pihak yang telah membantu saya sehingga laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran saya harapkan demi perbaikan karya akhir ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li D, Liao C, Li J, Xie X, Huang Y, Zhong H. Detection of α -Thalassemia in β -Thalassemia carriers and Prevention of Hb Bart's Hydrops Fetalis through Prenatal Screening. *Hematologica*. 2006; 91; p. 649-51.
2. Origa R, Galanello R, Ganz T, dkk. Liver Iron Concentrations and Urinary Hcpidin in Beta-Thalassemia. *Hematologica*. 2007; 92; p. 583 – 88.
3. Rund D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. New England: NEJM Books; 2005; 353; p. 1135 – 1146.

4. Aesopos A, Kati M, Farmakis D. Heart Disease in Thalassemia Intermedia : a Review of the Underlying pathophysiology. American: EHA Books; 2007; 92; p. 658 – 65.
5. Takhesita K. Thalassemia, Beta. (internet). 2010 (cited: 2010 december 01). Available from URL : <http://emedicine.medscape.com/article/206490>
6. Murru S, Loudianos G, dkk. A Beta Thalassemia Carrier with Normal sequence within the beta globin gene. 1990; 76; p. 2164 – 65.
7. Anonymous. Thalassemia. (internet) 2010 (cited in 2011 january 29). Available from URL : <http://www.docstoc.com/docs/54695221/thalassemia>
8. Bergamaschi G, Villani L. Serum Heparin: A Novel Diagnostic Tool in Disorders of Iron Metabolism. Hematologica. 2009; 94 (11). p.1631 – 33.
9. Li H, Ginzburg YZ. Crosstalk between Iron Metabolism and Erythropoiesis. New York : NCBI abstract; 2010.
10. Nemeth E. Advances in Hematology : Targeting the Heparin-Ferroportin Axis in the Diagnosis and Treatment of Anemia. Los Angeles : Hindawi publishing Corporation. 2010. p. 1-10.
11. Zimmerman MB, Fuchareon S, Winichagoon P, Sirankapracha P, Zeder C, Ghowacirapant S, et al. Iron metabolism in heterozygotes for hemoglobin E (HbE), α -thalassemia 1, or β -thalassemia and in compound heterozygotes for HbE/ β -thalassemia. USA: American Society for Nutrition. 2008; 88 ; p.1026 – 31.
12. Kroot JC, Kemna EH, Bansal SS, Busbridge M, Camprini N, Girelli D, et al. Disorder of iron metabolism. Hematologica. 2009; 94; p. 1748 – 52.

13. Serum iron. MedlinePlus. 2010. Article. Available from URL :
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003488.htm>
14. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD. Postgraduated Haematology. In :
wordwood M, Hoffbrand AV, editor. Iron Metabolism, Iron Deficiency and
Disorders of Haem Synthesis. 5th ed. London : Blackwell publishing; 2005. p. 26-40.
15. Bandiara R. Penatalaksanaan Anemia Defisiensi pada Pasien yang Menjalani
Hemodialisa. Bandung : Registrasi Unit Dialisis seJabar PPGII Jabar. 25 februari
2003. p. 1-10.
16. Makalah Referat kedokteran. Anemia Defisiensi Besi. 2010.
17. Domenico ID, Zhang TY, Koenig CL, Branch RW, London N, Lo E, et al. Hepsidin
Mediates Transcriptional Change that Modulate Acute Cytokine- Induced
Inflammatory Response in Mice. USA : University of utah. 2010 ; 120 (7); p. 2395 –
2405.
18. Ganz T. Hepsidin, a Key Regulator of Iron Metabolism and Mediators Anemia of
Inflammation. American: The American Society of Hematology; 2003; 102; p. 783-
88.
19. Anonymous. DRG Hepsidin ELISA (EIA- 4075). USA : DRG international. 2010.
p.1- 9.
20. Peslova G, Petrak J, Kuzelova K, Hrdy I, Halada P, Kuchel PW, et al. Blood :
Hepsidin, the Hormone of Iron Metabolism, is bound Specifically to α -2-
macroglobulin in Blood. 11 june 2009.113(24) p.6225

21. Kemna EH, tjalsma H, willems HL, Swinkels DW. Heparin: from Discovery to Differential Diagnosis. *Hematologica*. 2008; 93(1); p. 90-97.
22. Valenti G, Girelli D, Valenti GF, Castagna A, Como G, Camprostrini N, et al. HFE Mutations Modulate the Effect of Iron on Serum Heparin 25 in Chronic Hemodialysis Patients. *American Journal of the American Society of Nephrology*; 2009. p. 1331 – 37.
23. Widyastiti NS. *Talasemia dan Hemoglobinopati*. Semarang : University of Diponegoro. 2010. p. 1-13.
24. Munoz M, Villar I, Garcia-erice JA. An Update on Iron Physiology. Spain: WJG press and Baishideng. 2009; 15; p. 4617 – 26.
25. Ganz T, Nemeth E. Iron Import. IV. Heparin and Regulation of Body Iron Metabolism. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology Books*; 2006; 290; p. 199 – 103.
26. Anonymous. *Thalassemia (Editorial)*. Julianti R. 2008;1.
27. Basic Iron Metabolism. Cornell University. Modules. Available from URL : <http://ahdc.vet.cornell.edu/sects/clinpath/modules/chem/femetb.htm>
28. Normal Iron Absorption and Storage. CDC : *Hemochromatosis for Health Care Professionals*. 2010;1.
29. McNeil AR, Emeritus JM. *Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Overload*. Australia: The Royal College of Pathologists of Australia. 2006; p. 1 – 7.
30. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, dan Ganz T. *Iron Transferrin Regulates Heparin Synthesis in Primary Hepatocyte Culture Through*

Hemojuvelin and BMP2/4. Los Angeles: The American Society of Hematology. 2007; 110 (6); p. 2182 – 88.

31. El-Beshlawy A, Kaddah N, Moustofa A, Mouktar G, dan Youssry I. Screening Thalassaemia Carriers in Egypt: Significance of the Osmotic Fragility Test. Kairo: Eastern Mediteranean Health Journal. 2007; 13 (4); p. 780 – 85.
32. Camberlein E, Zannenelli E, Lizzi AR, Sorrentino F, Vacquer S, Troadec M-B, dkk. Anemia in β - Thalassemia Patients Targets Hepatic Hepsidin Transcript Level Independently of Iron Metabolism Genes Controlling Hepsidin Expression. USA: Hematologica. 2008; 93 (1); p.111 – 115.