



**HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN SERUM DENGAN
KADAR HEP SIDIN PADA *CARRIER* TALASEMIA β**

*CORRELATION BETWEEN SERUM FERRITIN LEVEL AND HEP CIDIN
LEVEL IN β THALASSEMIA CARRIERS*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

**VANIA PETRINA
G2A 007 177**

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

HUBUNGAN ANTARA KADAR FERITIN SERUM DENGAN KADAR HEPSIDIN PADA *CARRIER* TALASEMIA β

Vania Petrina¹, Nyoman Suci Widyastiti²

ABSTRAK

Latar Belakang: Populasi *carrier* talasemia β di Indonesia cukup besar, mencapai 3-5%, bahkan 10% di beberapa daerah. Adanya peningkatan absorpsi besi dan eritropoiesis inefektif menyebabkan *carrier* talasemia β mempunyai risiko mengalami *iron overload* bila asupan besi berlebihan atau mendapat suplementasi besi. Feritin serum, salah satu petanda adanya *iron overload*, berguna dalam memonitor perubahan besi tubuh. Hepsidin, hormon yang disekresi oleh hepatosit, bersirkulasi di dalam plasma darah, dan diekskresikan melalui urin, terlibat dalam terjadinya gangguan homeostasis besi pada talasemia. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β .

Metode: Desain penelitian ini adalah observasional *cross sectional*. Jumlah sampel sebanyak 26 *carrier* talasemia β yang datang ke laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi dan Palang Merah Indonesia Kota Semarang, didapat dengan cara *consecutive sampling*. Pemeriksaan kadar feritin serum menggunakan pemeriksaan kuantitatif otomatis VIDAS[®] Feritin berdasar teknik ELFA. Pemeriksaan kadar hepsidin menggunakan ELISA kit. Analisis data menggunakan program komputer dengan uji taraf signifikansi diterima bila $p < 0,05$.

Hasil: Hasil uji korelasi *Spearman* antara kadar feritin serum dan kadar hepsidin didapatkan hasil $p = 0,215$, $r = 0,252$.

Simpulan: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β .

Kata Kunci: *carrier* talasemia β , feritin serum, hepsidin, *iron overload*

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²Staf pengajar bagian PK FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No.18 Semarang

CORRELATION BETWEEN SERUM FERRITIN LEVEL AND HEPCIDIN LEVEL IN β THALASSEMIA CARRIERS

ABSTRACT

Background: The frequency of β thalassemia carriers in Indonesia is quite large, approximately 3-5%, even in some areas may as high as 10%. Excess iron absorption and ineffective erythropoiesis increase the risk of iron overload in β thalassemia carriers, especially if they had excessive iron intake or iron supplementation. Serum ferritin, one of the markers of iron overload, is important to monitor the iron concentration in the body. Heparin, a hormone secreted by hepatocyte, circulated in plasma, and excreted through the urine, is involved in iron homeostasis in thalassemias. This research intended to explore the correlation of serum ferritin and hepcidin concentration in β thalassemia carriers.

Methods: This was observational cross-sectional research using 26 consecutive sample of β thalassemia carriers who examined themselves in Clinical Pathology laboratory of dr.Kariadi Hospital or Indonesian Red Cross in Semarang. Serum ferritin concentration level was measured using VIDAS[®] Ferritin automatic quantitative examination with ELFA technique. Heparin level was measured using ELISA kit. The data analyzed using computer program with $p < 0,05$ considered as significant.

Results: Spearman correlation test between serum ferritin level and hepcidin level was $r=0,252$; $p=0,215$.

Conclusion: There is no correlation between serum ferritin level and hepcidin level in β thalassemia carriers.

Keywords: β thalassemia carrier, serum ferritin, hepcidin, iron overload

PENDAHULUAN

Talasemia merupakan kelainan genetik yang paling sering dijumpai di dunia maupun di Indonesia. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2006 sekitar 7% penduduk dunia diduga merupakan *carrier* talasemia, dan sekitar 300.000-500.000 bayi lahir dengan kelainan ini setiap tahunnya.¹ Di Indonesia, angka *carrier* talasemia β mencapai 3-5%, bahkan di beberapa daerah mencapai 10%, artinya 3-5 dari 100 orang adalah *carrier* talasemia. Dengan angka *carrier* talasemia sebesar 5%, angka kelahiran sebesar 20%, dan jumlah penduduk sebesar 200 juta orang, diperkirakan akan lahir 2.500 bayi talasemia mayor per tahun.²

Talasemia beta (β) merupakan kelainan darah dimana terjadi penurunan sintesis hemoglobin subunit beta (rantai beta hemoglobin). Berdasarkan manifestasi klinisnya, talasemia β dibedakan menjadi talasemia β mayor, talasemia β intermedia, dan talasemia β minor (*carrier* talasemia β). Penderita talasemia β mayor mengalami anemia berat sehingga membutuhkan transfusi darah yang rutin sedangkan penderita talasemia β intermedia mengalami anemia moderat dan jarang membutuhkan transfusi darah.³ *Carrier* talasemia β umumnya tidak mengalami gejala, hanya pada beberapa orang dapat terjadi anemia mikrositik hipokromik ringan.⁴

Hepcidin, yang ditemukan pada tahun 2000, memperluas pemahaman para ilmuwan mengenai gangguan homeostasis besi pada anemia *iron-load*, termasuk talasemia. Hepcidin merupakan hormon yang disekresi oleh hepatosit, bersirkulasi di dalam plasma darah, dan diekskresikan melalui urin. Hepcidin berperan dalam mengatur konsentrasi besi dalam plasma dan distribusi besi ke jaringan-jaringan. Regulasi hepcidin secara homeostatis diregulasi oleh besi dan aktivitas eritropoiesis.⁵⁻⁸

Penelitian tentang hepcidin baru dilakukan oleh Rafaella Origa dan peneliti dari *Università di Cagliari* dan *University of California* pada tahun 2007, yaitu mengenai kadar besi hepar dan hepcidin urin pada penderita talasemia β mayor dan talasemia β intermedia. Kadar hepcidin pada talasemia β intermedia menurun oleh karena eritropoiesis inefektif. Sebaliknya, kadar hepcidin pada talasemia β

mayor meningkat karena transfusi darah yang rutin akan menginduksi akumulasi besi di jaringan, tetapi menghambat aktivitas eritropoiesis. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya *iron overload* pada talasemia β intermedia dan mayor.⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zimmermann, dkk pada tahun 2008, pada *carrier* talasemia β terjadi peningkatan absorpsi besi yang diikuti peningkatan jumlah cadangan besi yang digambarkan dengan meningkatnya kadar feritin serum. Hal tersebut menyebabkan *carrier* talasemia β juga mempunyai risiko mengalami *iron overload* bila asupan besi berlebihan atau mendapat suplementasi besi.⁹

Feritin serum merupakan salah satu petanda adanya *iron overload*. Feritin serum berguna dalam memonitor perubahan besi tubuh, meskipun kadar absolutnya merupakan ukuran yang tidak presisi dari total besi tubuh.¹⁰ Akan tetapi, karena feritin juga merupakan reaktan fase akut, sering terjadi peningkatan kadarnya pada penyakit-penyakit inflamasi sehingga kadar CRP digunakan untuk mengeksklusi peningkatan feritin yang disebabkan reaksi fase akut.¹⁰

Sampai saat ini belum ditemukan publikasi mengenai hubungan kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β . Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β .

Hasil penelitian diharapkan dapat memberi informasi mengenai peranan hepsidin dalam patogenesis terjadinya *iron overload* sehingga dapat melakukan penatalaksanaan pada *carrier* talasemia β dengan cepat dan tepat sebelum terjadi komplikasi akibat *iron overload*, serta menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya.

METODE

Penelitian mengenai hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar hepsidin ini dilakukan pada *carrier* talasemia β yang datang ke laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi dan Palang Merah Indonesia Kota Semarang. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli 2011 yang melingkupi Ilmu Patologi Klinik.

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan cross sectional. Variabel yang diteliti terdiri dari variabel bebas, yaitu kadar feritin serum, sedangkan variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar hepsidin. Pemeriksaan kadar feritin serum dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr.Kariadi. Pemeriksaan kadar hepsidin dilakukan di laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* berdasarkan kriteria penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu penderita carrier talasemia β , usia antara 18-50 tahun, tidak sedang hamil, tidak sedang menstruasi, tidak mendapat transfusi darah dalam jangka waktu 3 bulan terakhir, suhu tubuh normal ($36 - 37^{\circ} C$), tidak sedang mengonsumsi obat tablet besi, fungsi hepar normal ((SGPT: laki-laki 0-50 U/L, perempuan 0-35 U/L), serta bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Besar sampel ditetapkan berdasarkan rumus uji korelasi dan didapatkan sampel minimal sebanyak 10 orang. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat pengukur kadar feritin, yaitu *automatic clinical chemistry analyzer* (VIDAS[®] Feritin), dan alat pengukur kadar hepsidin, yaitu ELISA kit. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serum darah *carrier* talasemia β , reagen yang diperlukan untuk memeriksa kadar feritin serum, serta reagen yang diperlukan untuk memeriksa kadar hepsidin.

Data yang dikumpulkan berupa data primer yaitu hasil pemeriksaan kadar feritin serum dan kadar hepsidin. Data yang terkumpul akan dikoding, ditabulasi, dan dimasukkan sebagai data komputer. Data dasar diolah dengan uji Shapiro-wilk untuk menguji homogenitas/sebaran data yang ada. Sebaran data dianggap normal apabila didapatkan nilai $p > 0,05$. Bila sebaran data yang diambil tidak normal, maka dilakukan transformasi data terlebih dahulu sebelum dilakukan uji hipotesis. Uji hipotesis menggunakan uji Pearson (bila sebaran data normal) atau uji Spearman (bila sebaran data tidak normal) dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik dasar responden yang dilihat meliputi jenis kelamin dan umur dalam tahun.

Tabel 2. Karakteristik Subyek Penelitian

Jenis kelamin	Frekuensi	%
Laki-laki	8	30,8
Perempuan	18	69,2
Umur		
Median		35
Minimum		19
Maksimum		50

Sumber : data primer

Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar *carrier* talasemia β yang diteliti adalah perempuan sebanyak 18 subyek (69,2%), sedangkan subyek laki-laki yang dijumpai sebanyak 8 orang (30,8%). Median umur subyek penelitian adalah 35 tahun, dengan umur minimum 19 tahun dan umur maksimum 50 tahun.

Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium, kadar feritin serum dan kadar hepsidin dalam darah ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Kadar feritin serum dan kadar hepsidin dalam darah.

	N	%	Median (Nilai min-maks)
Kadar feritin serum wanita	18	100	44,37 (3,99-191,07)
Kadar feritin serum pria	8	100	70,73 (49,28-1081,69)
Kadar hepsidin	26	100	10,25 (0,21-49,20)

*Nilai normal kadar feritin serum : pria (70-435 ng/mL), wanita (10-160 ng/mL)

*Nilai normal kadar hepsidin : 13,3 ng/mL - 54,4 ng/mL

Sumber : data primer

Tabel 3 memperlihatkan bahwa median kadar feritin serum pada wanita berada dalam batas normal, yaitu 44,37 ng/mL, dengan nilai minimum 3,99 ng/mL dan nilai maksimum 191,07 ng/mL. Median kadar feritin serum pada pria

juga berada pada batas normal, yaitu 52,65 ng/mL, dengan kadar minimum 49,28 ng/mL dan kadar maksimum 1081,69 ng/mL. Median kadar hepsidin lebih rendah dari kadar normal, yaitu 10,25 ng/mL, dengan kadar minimum 0,21 ng/mL dan kadar maksimum 49,20 ng/mL.

Uji normalitas dengan metode *Shapiro-wilk* ($n < 50$) pada data kadar feritin serum dan data kadar hepsidin menghasilkan distribusi data kadar feritin serum tidak normal ($p = 0,000$) dan distribusi data kadar hepsidin juga tidak normal ($p = 0,009$) sehingga dilakukan transformasi pada kedua data tersebut. Hasil transformasi data kadar feritin serum menunjukkan distribusi data kadar feritin serum normal ($p = 0,067$). Hasil transformasi data kadar hepsidin menunjukkan distribusi data kadar hepsidin tetap tidak normal ($p = 0,010$).

Oleh karena distribusi data berupa distribusi data normal dan distribusi data tidak normal, maka uji analisis korelasi memakai uji nonparametrik, yaitu uji korelasi Spearman. Hasil uji korelasi Spearman antara kadar feritin serum dan kadar hepsidin didapatkan hasil $p = 0,215$, $r = 0,252$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β .

PEMBAHASAN

Talasemia β merupakan kelainan genetik yang paling sering terjadi di dunia dan dijumpai pada berbagai kelompok etnis. Populasi *carrier* talasemia β di Indonesia cukup besar, mencapai 3-5%, bahkan 10% di beberapa daerah.² Keparahan talasemia β pun sangat bervariasi, tergantung penurunan sintesis rantai globin β . Pada *carrier* talasemia β seringkali asimtomatik. Saat terjadi kehamilan dan infeksi ganda, pada *carrier* talasemia β akan timbul anemik dan kemungkinan membutuhkan transfusi darah.¹¹

Berdasarkan hasil penelitian Zimmermann, dkk, pada *carrier* talasemia β terjadi peningkatan absorpsi besi dan eritropoiesis inefektif. Adanya peningkatan absorpsi besi dan eritropoiesis inefektif menyebabkan *carrier* talasemia β juga mempunyai risiko mengalami *iron overload* bila asupan besi berlebihan atau mendapat suplementasi besi.⁹ Feritin serum, salah satu petanda adanya *iron*

overload, berguna dalam memonitor perubahan besi tubuh. Kelemahan feritin serum adalah kadar absolutnya tidak presisi dalam mewakili total besi tubuh. Parameter pengukuran *iron overload* yang lebih akurat adalah kadar besi hepar, yang diperoleh dari biopsi hepar yang bersifat invasif.¹⁰ Kadar besi hepar dapat menggambarkan kadar simpanan total besi tubuh.¹²

Hepcidin, hormon yang disekresi oleh hepatosit, bersirkulasi di dalam plasma darah, dan diekskresikan melalui urin, terlibat dalam terjadinya gangguan homeostasis besi pada anemia *iron-load*, termasuk talasemia. Hepcidin berperan dalam mengatur konsentrasi besi dalam plasma dan distribusi besi ke jaringan-jaringan. Regulasi hepsidin secara homeostatis diregulasi oleh besi dan aktivitas eritropoiesis.⁵⁻⁸

Hasil penelitian mengenai hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin serum dengan kadar hepsidin ($p = 0,215$, $r = 0,252$).

Hasil ini tidak sesuai dengan hipotesis penulis. Penulis menduga regulasi hepsidin oleh besi cukup signifikan sebab pada penelitian yang dilakukan Origa, dkk (2007) mengenai peranan hepsidin dalam patogenesis terjadinya *iron overload* pada talasemia β , menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar hepsidin urin dengan kadar feritin serum. Korelasi antara kadar hepsidin urin dengan kadar feritin serum pada talasemia β mayor yang mendapat transfusi menggambarkan adanya pengaruh *iron overload* terhadap kadar hepsidin urin. Peningkatan kadar hepsidin urin pada talasemia β mayor yang mendapat transfusi darah rutin akan menginduksi akumulasi besi di jaringan, tetapi menghambat aktivitas eritropoiesis. Namun, korelasi antara kadar hepsidin urin dengan kadar feritin pada talasemia β intermedia kurang akurat menggambarkan pengaruh *iron overload* terhadap kadar hepsidin. Kadar hepsidin urin pada talasemia β intermedia menurun karena eritropoiesis inefektif, sedangkan kadar feritin yang rendah pada talasemia β intermedia dikarenakan akumulasi besi yang lebih dominan di hepatosit dibanding makrofag.⁷

Berdasarkan hasil penelitian hubungan kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β dapat diketahui bahwa ternyata regulasi hepsidin pada *carrier* talasemia β terutama dipengaruhi oleh peningkatan aktivitas eritropoiesis dibanding pengaruh besi, oleh karena pada gangguan proliferasi eritroid yang besar dan eritropoiesis inefektif, terjadi pelepasan simpanan besi untuk menjaga homeostasis besi dalam tubuh dan peranan ini dimainkan oleh hepsidin.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Kattamis, dkk (2006) mengenai efek aktivitas eritropoiesis inefektif dan *iron overload* terhadap ekspresi hepsidin pada 19 pasien talasemia β mayor. Hasil dari penelitian tersebut adalah kadar mRNA hepsidin hepar berkorelasi dengan parameter eritropoiesis dan anemia, tetapi tidak mengindikasikan adanya *iron load*. Kadar mRNA hepsidin berkorelasi positif dengan hemoglobin dan berkorelasi terbalik dengan sTfR dan eritropoietin, tetapi tidak berkorelasi dengan kadar besi hepar, feritin serum, besi serum, maupun saturasi transferin. Ekspresi hepsidin diregulasi terutama oleh peningkatan aktivitas eritropoiesis daripada oleh *iron overload* dan hepsidin memainkan peranan penting dalam mengatur sirkulasi besi dan toksisitas besi pada pasien talasemia.¹³

Penelitian terbaru oleh Camberlein (2008) mengenai ekspresi mRNA hepsidin pada 10 pasien talasemia β mayor dan 13 pasien talasemia β intermedia juga mendukung hasil penelitian ini. Simpulan penelitian tersebut adalah tidak terdapat hubungan antara kadar mRNA hepsidin dengan parameter-parameter besi serum dan ada korelasi negatif antara kadar mRNA hepsidin dengan kadar besi hepar. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh aktivitas eritropoiesis yang lebih kuat dibanding *iron overload* dalam meregulasi ekspresi hepsidin.¹⁴

Keterbatasan penelitian ini adalah kadar feritin serum kurang akurat menggambarkan total simpanan besi tubuh sehingga diperlukan penelitian lanjutan. Penelitian untuk membuktikan pengaruh *iron overload* terhadap hepsidin pada *carrier* talasemia β menggunakan parameter yang lebih akurat yaitu kadar besi hepar. Selain itu, perlu juga dilakukan penelitian mengenai hubungan eritropoiesis inefektif dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β

menggunakan parameter pengukuran eritropoiesis inefektif yang lebih akurat yaitu *soluble transferrin receptor* (sTfR).

SIMPULAN

Sesuai dengan uraian yang terdapat pada bab hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar feritin serum dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β ($p = 0,215$, $r = 0,252$).

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan *iron overload* dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β menggunakan parameter pengukuran *iron overload* yang lebih akurat yaitu kadar besi hepar.

Perlu juga dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan eritropoiesis inefektif dengan kadar hepsidin pada *carrier* talasemia β menggunakan parameter pengukuran eritropoiesis inefektif yang lebih akurat yaitu *soluble transferrin receptor* (sTfR).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada dr. Akhmad Ismail, Msi.Med dan dr. M.I. Tjahjati Djoko M., SpPK(K) selaku penguji laporan penelitian, serta dr. Nyoman Suci Widyastiti, Mkes, SpPK selaku dosen pembimbing.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cappelini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, editor. Guidelines for the clinical Management of Thalassaemia [monograph online]. 2nd ed. Cyprus : Thalassaemia International Federation; 2008 [cited 2010 Nov 26]. Available from: <http://www.thalassaemia.org.cy>.
2. I Wahidiyat, PA Wahidiyat. Genetic problems at present and their challenges in the future: Thalassemia as a model [serial online]. 2006 [cited 2010 Nov 22]. Available from: Paediatrica Indonesiana.

3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [serial online]. 2010 [cited 2011 Feb 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893117/?tool=pmcentrez>.
4. Cao A, Ganzanello R. Beta thalassemia [serial online]. 2010 [cited 2010 Jul 23]. Available from: Gene Review.
5. Nemeth E. Heparidin in β -thalassemia [serial online]. 2010 [cited 2010 Nov 16]. Available from : *Annals of the New York Academy of Sciences*.
6. Nemeth E, Ganz T. Heparidin and iron-loading anemias. *Haematologica/the Haematology Journal* [serial online]. 2006 [cited 2010 Nov 16]. Available from : <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/91/6/727.pdf>.
7. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, Nemeth E. Liver iron concentrations and urinary heparidin in beta-thalassemia. *Haematologica* [serial online]. 2007 [cited 2010 Sep 18]. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/content/full/92/5/583>.
8. Nemeth, E. Targetting the Heparidin-Ferroportin Axis in the Diagnosis and Treatment of Anemias [serial online]. 2010 [cited 2011 Feb 01]. Available from: *Advances in Hematology*.
9. Zimmermann M.B , dkk. Iron metabolism in heterozygotes for hemoglobin E (HbE), alpha-thalassemia 1, or b-thalassemia and in compound heterozygotes for HbE/b-thalassemia. *American Journal of Clinical Nutrition* [serial online]. 2008 [cited 2010 Nov 16]. Available from: <http://www.ajcn.org/content/88/4/1026.full.pdf>.
10. Hoffbrand A.V, Catovsky D, Tuddenham E.G.D. *Postgraduate Haematology*. Blackwell Publishing; 2005.
11. Setianingsih I. *DNA Mutation and clinical manifestation of thalassemias*. Jakarta : The Eijkman Institute for Molecular Biology; 1991.
12. Quddus F, Galili N, Raza A. Iron overload - screening and diagnosis. *US Oncological Disease* [serial online]. 2006 [cited 2011 Agt 4]. Available from : <http://www.touchbriefings.com/pdf/2460/raza.pdf>.

13. Kattamis A, dkk. The effects of erythropoetic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. 2006 [cited 2011 Agt 3]. Available from : www.haematologica.org/cgi/content/short/91/6/809.
14. Camberlein E, dkk. Anemia in b-thalassemia patients targets hepatic hepcidin transcript levels independently of iron metabolism genes controlling hepcidin expression. *Haematologica/the Hematology journal* [serial online]. 2008 [cited 2011 Feb 19]. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/content/full/93/1/11>.