

HUBUNGAN JUMLAH DARAH TRANSFUSI, PEMBERIAN DEFEROKSAMIN, DAN STATUS GIZI DENGAN KADAR SENG PLASMA PADA PENDERITA THALASSEMIA MAYOR ANAK

Ivan Rachmat B, R. M., Ryadi Fadil, Azhali M. S.

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

ABSTRAK

Seng banyak berperan dalam berbagai aktivitas biologik penting. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan kadar seng plasma yang rendah pada penderita *thalassemia* mayor anak. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan jumlah darah transfusi, pemberian deferoksamin, dan status gizi dengan kadar seng plasma penderita *thalassemia* mayor anak. Penelitian ini menggunakan rancangan *cross-sectional* dengan subjek penelitian penderita *thalassemia* mayor berusia kurang dari 14 tahun yang berobat jalan di Poliklinik *Thalassemia* Anak RS Hasan Sadikin Bandung selama bulan Mei-Juni 2008. Dilakukan penghitungan jumlah darah transfusi, pemberian deferoksamin dibedakan antara optimal-tidak optimal, status gizi dibedakan menjadi gizi baik-gizi kurang. Analisis statistik dilakukan dengan uji korelasi Pearson dan uji *Chi square*, dengan interval kepercayaan 95%. Didapatkan 57 subjek terdiri dari 29 anak laki-laki dan 28 anak perempuan berusia antara 2 tahun 1 bulan dan 13 tahun 9 bulan. Kadar seng plasma berkisar antara 42 dan 91 g/dL (68,65;11,68) dan jumlah darah transfusi berkisar antara 1.680 dan 45.700 mL (17.913,25;10.404,18). Uji korelasi Pearson menunjukkan hubungan antara jumlah darah transfusi dan kadar seng plasma dinyatakan dengan $r=-0,189$; $p=0,0795$. Uji *Chi square* tentang hubungan pemberian deferoksamin dan status gizi dengan kadar seng plasma dinyatakan dengan $\chi^2=0,073$; $p=0,786$ dan $\chi^2=0,468$; $p=0,494$. Kesimpulan: Jumlah darah transfusi, pemberian deferoksamin, dan status gizi tidak memiliki hubungan dengan kadar seng plasma pada penderita *thalassemia* mayor anak.

Kata kunci: *Thalassemia* mayor, darah tranfusi, deferoksamin, status gizi, seng plasma

CORRELATION THE AMOUNT OF BLOOD TRANSFUSION, DEFEROXAMINE USAGE, AND NUTRITIONAL STATUS WITH PLASMA ZINC LEVEL IN PEDIATRIC MAJOR THALASSEMIA

ABSTRACT

Roles of zinc have been known in many important biologic activities. Previous studies found that there were low plasma zinc level in children with major thalassemia. The aim of this study was to determinate correlation the amount of blood transfusion, deferoxamine usage and nutrition status with plasma zinc level in pediatric major thalassemia. The cross-sectional study was conducted from Mei to June 2008 at Clinic of Pediatric Thalassemia Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung with subjects below 14 years. The amount of blood transfusion was calculated, deferoxamine usage was divided into optimal and non-optimal, nutritional status was classified into well-nourished and undernourished. Statistical analysis were performed with Pearson correlation test and Chi square test, with 95% confidence interval. The amount of 57 subjects consisted of 29 boys and 28 girls, ages ranged from 2 years 1 month to 13 years 9 months. The plasma zinc levels ranged from 42 to 91 g/dL (68.65; 11.68) and the amount of blood transfusion ranged from 1,680 to 45,700 mL (17,913.25; 10,404.18). The Pearson correlation test which showed the correlation between plasma zinc level and the amount of blood transfusion was stated by $r=-0.189$; $p=0.0795$. Chi-square test showed the impact of deferoxamine usage and nutritional status on plasma zinc level were $\chi^2=0.073$; $p=0.786$ and $\chi^2=0.468$; $p=0.494$. We conclude that the amount of blood transfusion, deferoxamine usage, and nutritional status are not correlated with plasma zinc level in children with major thalassemia.

Key words: Major thalassemia, blood tranfusion, deferoxamine, nutritional status, plasma zinc

Alamat Korespondensi

dr. Ivan Rachmat B.

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40163, Indonesia

Telp. 022-2035957, Hp. 022-70358649, Email: bachtiar_ivan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penderita *thalassemia* mayor membutuhkan transfusi darah berulang untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya. Penimbunan besi dalam tubuh merupakan komplikasi dari transfusi darah terus-menerus dan jangka lama, serta peningkatan absorpsi besi akibat eritropoesis yang tidak efektif. Kelator besi diberikan untuk mencapai keseimbangan besi negatif dan mencegah penimbunan besi pada berbagai organ tubuh. Penimbunan besi dapat diukur dengan menentukan kadar feritin serum. Kadar feritin serum yang tinggi mencerminkan kadar besi plasma yang tinggi pula.^{1,2} Dari penelitian sebelumnya diketahui bahwa kadar feritin serum berkorelasi negatif dengan kadar seng plasma pada penderita *thalassemia* mayor anak.³ Peningkatan besi dalam jaringan tubuh menurunkan absorpsi seng dalam saluran cerna, oleh karena terjadi inhibisi kompetitif antara besi dan seng pada pengikatan transferin sebagai alat angkut kedua jenis mineral tersebut dalam darah.⁴ Kelator besi seperti deferoksamin diketahui pula dapat mengkelasi beberapa mineral penting dalam tubuh termasuk seng, sehingga dapat mengganggu hemostasisnya.⁵⁻⁷ Status gizi akan menentukan ketersediaan albumin dan transferin sebagai alat transpor seng dalam darah, sehingga dapat mempengaruhi juga kadar seng dalam tubuh.⁸

Telah dibuktikan bahwa seng terlibat pada banyak aktivitas fisiologik termasuk fungsi imun, sensasi rasa, adaptasi terhadap gelap, penyembuhan luka, metabolisme lemak, serta fungsi seksual dan sistem saraf. Defisiensi seng yang berat pada *thalassemia* dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan, hambatan maturasi seksual, hipogonadisme, alopecia, defisiensi imun, serta hambatan pada proses penyembuhan luka.^{4,9-11}

Sejak akhir tahun 1960 sejumlah penelitian dilakukan untuk mempelajari defisiensi seng pada penderita *thalassemia* beta mayor. Sebagian besar penelitian ini menunjukkan kadar seng plasma yang rendah. Berbagai hal diduga menjadi penyebab defisiensi seng pada penderita *thalassemia*, antara lain: hemolisis kronik yang mengakibatkan ekskresi seng dalam urine, tubulopati renal, dan rendahnya seng dalam asupan makanan harian selain tingginya kadar besi plasma serta pemakaian deferoksamin.¹¹⁻¹⁴ Defisiensi seng dan penyebabnya pada penderita *thalassemia* mayor masih dalam perdebatan.¹⁴

Pada penderita *thalassemia* mayor, kualitas hidup yang baik seperti anak normal dioptimalkan antara lain dengan tercukupinya ketersediaan seng dalam tubuh. Para penderita penyakit ini, baik akibat penyakitnya sendiri maupun komplikasi transfusi, pemakaian kelator besi dan status gizi yang cenderung kurang baik,

memiliki risiko cukup besar untuk terjadinya defisiensi seng.¹⁰ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan jumlah darah transfusi, pemberian deferoksamin, dan status gizi dengan kadar seng plasma pada penderita *thalassemia* mayor di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *cross-sectional* yang dilakukan mulai bulan Mei–Juni 2008. Subjek dipilih secara konsekutif dari anak penderita *thalassemia* mayor berusia kurang dari 14 tahun, berobat jalan di Poliklinik *Thalassemia* Anak RS Hasan Sadikin Bandung setelah mendapat *informed consent* dari orangtua.

Sebagai kriteria inklusi adalah penderita *thalassemia* mayor berusia kurang dari 14 tahun yang mendapat tranfusi darah berulang dan memiliki catatan medis lengkap. Kriteria eksklusi: 1) Mengalami demam dalam 14 hari terakhir; 2) Mengalami diare akut/kronik; 3) Gizi buruk; 4) Didapatkan jumlah leukosit dan trombosit, serta urine abnormal pada pemeriksaan laboratorium. Dengan taraf kemaknaan 5% dan *power test* 80% didapatkan ukuran sampel minimal 56. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, penghitungan jumlah darah transfusi yang diterima, pencatatan pemberian deferoksamin, dan pemeriksaan kadar seng plasma. Subjek dikatakan memiliki kadar seng plasma rendah jika <70 g/dL, berdasarkan hasil pengukuran *atomic absorption spectroscopy* (AAS).¹⁵ Pemberian deferoksamin dibedakan menjadi optimal atau tidak optimal. Optimal bila penderita mendapat deferoksamin dengan dosis 30-50 mg/kgBB/hari secara subkutan delapan jam sehari, lima hari seminggu, dan terus-menerus. Status gizi dibagi menjadi gizi baik atau gizi kurang berdasarkan lingkaran lengan atas (LLA) menurut usia, gizi baik bila LLA/U 85-100%, gizi kurang bila LLA/U 70-<85%, dan gizi buruk bila LLA/U <70%.¹⁶

Pemberian deferoksamin dan status gizi merupakan variabel perancu pada penelitian ini. Uji *Chi square* digunakan untuk mengetahui hubungan pemberian deferoksamin optimal-tidak optimal dan status gizi baik-kurang dengan kadar seng plasma. Bila kedua variabel tersebut tidak berhubungan dengan kadar seng plasma, dilakukan analisis regresi linier untuk menilai hubungan dan memprediksi kadar seng plasma berdasarkan jumlah darah transfusi. Untuk menilai kekuatan hubungan yang terjadi digunakan uji korelasi Pearson.

HASIL

Selama kurun waktu penelitian didapatkan 57

anak yang memenuhi kriteria inklusi penelitian yang terdiri dari 29 anak laki-laki dan 28 anak perempuan dengan usia berkisar antara 2 tahun 1 bulan dan 13 tahun 9 bulan. Karakteristik umum subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Pemberian deferoksamin optimal didapatkan pada 10 anak dan yang tidak optimal didapatkan pada 47 anak. Berdasarkan status gizi didapatkan gizi baik 29 anak dan gizi kurang 28 anak. Dengan menggunakan uji *Chi square*,

dapat ditunjukkan bahwa pemberian deferok-samin dan status gizi tidak memiliki hubungan bermakna dengan kadar seng plasma ($p>0,05$).

Setelah diketahui bahwa baik pemberian deferoksamin dan status gizi tidak berhubungan dengan kadar seng plasma pada penderita *thalassemia* mayor anak, analisis dilanjutkan untuk mencari hubungan jumlah darah transfusi dengan kadar seng plasma.

Rata-rata jumlah darah transfusi pada

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

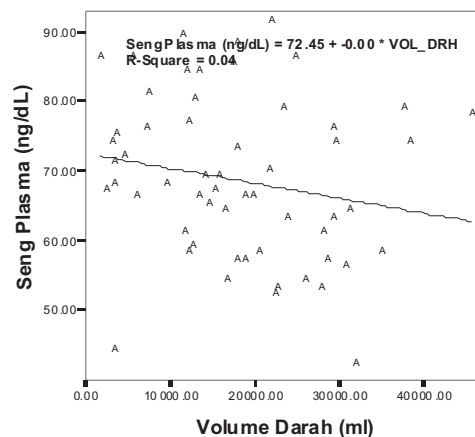
	N	Rata-rata ($\bar{X} \pm SB$)	Median	Rentang
Usia (bln)	57	102,33±38,09	102	25–167
Berat badan (kg)	57	20,59±4,70	21	11–28
Tinggi badan (cm)	57	114,22±13,21	117	72–134
Jenis kelamin				
Laki-laki	29 (50,9%)			
Perempuan	28 (49,1%)			

Tabel 2 Hubungan Cara Pemberian Deferoksamin dan Status Gizi dengan Kadar Seng Plasma Subjek Penelitian

	Kadar Seng Plasma		Kemaknaan
	Rendah	Normal	
Deferoksamin			
Optimal	6 (10,5%)	4 (7,1%)	$\chi^2=0,073$
Tidak Optimal	26 (45,6%)	21 (36,8%)	$p=0,786$
Status Gizi			
Baik	15 (26,3%)	14 (24,6%)	$\chi^2=0,468$
Kurang	17 (29,8%)	11 (19,3%)	$p=0,494$

Tabel 3 Sebaran Jumlah Darah Transfusi dan Kadar Seng Plasma

	N	Rata-rata	Median	Simpang Baku	Rentang
Jumlah darah transfusi (mL)	57	17.913,25	17.470	10.404,18	1.680-45.700
Kadar seng plasma (g/dL)	57	68,65	68	11,68	42-91



Gambar Bentuk Korelasi Antara Jumlah Darah Transfusi dan Kadar Seng Plasma Penderita

rentang nilai terendah 1.680 mL dan tertinggi 45.700 mL, sedangkan rata-rata kadar seng plasma adalah 68,65 g/dL, dengan rentang nilai terendah 42 g/dL dan tertinggi 91 g/dL.

Dari *scatter plot* dapat dilihat bahwa terdapat hubungan yang lemah dengan $r=-0,189$ antara jumlah darah transfusi dan kadar seng plasma. Dari segi kemaknaan, hubungan yang terjadi tidak bermakna karena nilai signifikansinya $>0,05$ ($p=0,0795$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa 32 dari 57 (56%) penderita *thalassemia* mayor anak menderita defisiensi seng. Shamsirsaz dkk.¹³ menemukan 80% penderita *thalassemia* mayor memiliki kadar seng plasma yang rendah, sedangkan Arijanty dkk.³ menunjukkan 100% penderita *thalassemia* mayor yang diteliti menderita defisiensi seng. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan karena pada penelitian sebelumnya subjek yang diambil tidak membedakan status gizi dan mengambil batasan usia anak hingga 18 tahun. Subjek yang digunakan sebagai sampel dalam penelitian kami tidak memakai subjek dengan gizi buruk, sedangkan penelitian sebelumnya mengambil subjek tanpa memandang status gizi. Tanphaicitr dkk.¹⁴ membuktikan bahwa pada penderita *thalassemia* mayor terdapat korelasi positif antara kadar seng plasma dan status gizi yang diukur dengan parameter tinggi badan dan lingkaran lengan atas menurut usia. Dengan batasan usia yang lebih tinggi (18 tahun), kadar feritin serum yang didapat akan lebih tinggi sehingga akan semakin mempengaruhi kadar seng plasma.^{3,17}

Hasil penelitian kami juga menunjukkan bahwa jumlah darah transfusi tidak memiliki hubungan dengan kadar seng plasma pada penderita *thalassemia* mayor anak. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Nasr dkk.¹⁷ Walaupun pada penelitian tersebut yang diteliti adalah hubungan lama terapi transfusi dengan kadar seng plasma, bukan jumlah darah transfusi, namun dapat diasumsikan bahwa semakin lama penderita telah ditransfusi darah, jumlah darah transfusi yang telah diterima akan semakin banyak.¹⁷ Arijanty dkk.³ menemukan korelasi negatif antara kadar seng plasma dan kadar feritin serum pada penderita *thalassemia* mayor anak. Transfusi berulang menyebabkan penimbunan besi yang dapat diukur dengan menghitung kadar feritin serum. Hasil penelitian yang berbeda dengan yang diharapkan terjadi kemungkinan karena pengaruh terapi hipertransfusi yang mencegah terjadinya defisiensi seng pada penderita *thalassemia* mayor, seperti yang dihipotesiskan oleh Rea dkk.¹⁸ Mehdizadeh dkk.¹⁹ bahkan

menemukan kadar seng plasma yang lebih tinggi pada penderita *thalassemia* mayor anak dibandingkan dengan kontrol dan menyarankan agar suplementasi seng tidak rutin diberikan. Kemungkinan lain adalah pengaruh asupan seng dalam makanan sehari-hari yang dapat mempengaruhi metabolisme seng dalam tubuh.^{4,10} Selain itu mungkin akibat pemakaian deferoksamin tidak optimal yang banyak ditemukan pada subjek penelitian (83%). Schiliro dkk.⁶ menemukan pada penderita *thalassemia* mayor anak yang mendapat deferoksamin teratur memiliki kadar seng plasma yang lebih rendah daripada penderita *thalassemia* yang mendapat deferoksamin tetapi tidak teratur. Moghadam dkk.⁷ menemukan bahwa dosis dan durasi deferoksamin berkorelasi dengan kadar seng plasma, namun feritin tidak berkorelasi dengan kadar seng plasma. Pendapat yang menyebutkan bahwa deferoksamin akan mengikat seng setelah kadar besi dan feritin serum rendah tidak terbukti pada penelitian tersebut. Pada penelitian ini pemakaian deferoksamin optimal dan tidak optimal ternyata tidak memiliki hubungan bermakna terhadap kadar seng plasma ($\chi^2=0,073$; $p=0,786$).

Pada penelitian ini status gizi baik didapatkan pada 29 (50,9%) anak dan gizi kurang pada 28 (49,1%) anak. Wahidiyat²⁰ mendapatkan 22,7% penderita *thalassemia* tergolong gizi baik, 64,1% gizi kurang, dan 13,2% gizi buruk. Walaupun pada penelitian ini tidak mengikutsertakan subjek dengan gizi buruk, namun tampak pada penelitian Wahidiyat²⁰ proporsi yang sangat berbeda antara subjek dengan status gizi baik dan gizi kurang. Hal ini mungkin disebabkan karena parameter antropometri untuk mengukur status gizi berbeda. Wahidiyat²⁰ melakukan pengukuran status gizi berdasarkan BB/U, sedangkan penelitian ini menggunakan LLA/U.

Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa status gizi tidak memiliki hubungan dengan kadar seng plasma ($\chi^2=0,468$ dan $p=0,464$). Tanphaicitr dkk.¹⁴ menemukan korelasi positif kadar seng plasma dengan tinggi badan dan lingkaran lengan atas menurut usia ($p<0,005$). Korelasi antara kadar seng plasma dan status gizi pada penelitian ini lebih rendah ($r=0,153$; $p=0,128$) daripada penelitian yang dilakukan oleh Tanphaicitr dkk. ($r=0,41$).

Dua puluh lima subjek (43%) yang tidak menderita defisiensi seng memiliki kadar seng plasma sebesar 70-91 g/dL. Secara fisiologis diketahui bahwa kadar seng plasma dalam tubuh berkisar 90-100 g/dL, sehingga penderita tersebut sangat rentan untuk mengalami defisiensi seng, mengingat dalam perjalanan penyakitnya akan mudah mengalami asupan nutrisi yang kurang oleh karena rendahnya nafsu makan, gangguan penggunaan nutrisi akibat hipoksia kronik, kebutuhan yang meningkat

akibat seringnya mengalami infeksi dan peningkatan pertumbuhan maupun berat badan, serta pemakaian kelator besi oral seperti deferipron yang kini mulai banyak dipakai.²¹ Para penderita tersebut tentunya dianjurkan untuk secara rutin memeriksakan kadar seng plasmanya, selain menjaga asupan nutrisi yang cukup mengandung seng.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa jumlah darah, pemberian deferoksamin, dan status gizi tidak memiliki hubungan bermakna dengan kadar seng plasma penderita *thalassemia* mayor anak, sehingga dipikirkan adanya penyebab lain yang berhubungan dengan rendahnya kadar seng plasma. Arcasoy dkk.¹² menunjukkan bahwa rendahnya kadar seng plasma mengikuti hipersenguria yang kemungkinan terjadi karena perubahan sirotik akibat hemakromatosis atau adanya peningkatan laju filtrasi seng di ginjal akibat hemolisis kronik. Tanphaichitr dkk.¹⁴ juga mengemukakan hal yang sama dengan hemolisis sel darah merah sebagai penyebab hipersenguria dan menunjukkan adanya korelasi negatif antara kadar seng urine dan seng eritrosit ($r=-0,70$; $p<0,001$). Penelitian-penelitian tersebut berbeda dengan yang ditemukan oleh Bartakke dkk.²² di India, yang menunjukkan bahwa kadar seng urine penderita *thalassemia* mayor yang mendapat transfusi berulang dan belum mendapat kelator besi tidak berbeda secara bermakna dengan kontrol. Hashemi dkk.⁹ di Iran menduga penyebab lain dari rendahnya kadar seng plasma adalah karena terjadinya tubulopati ginjal. Penelitian-penelitian lebih lanjut diperlukan untuk dapat mengetahui faktor-faktor lain yang berhubungan dengan rendahnya kadar seng plasma penderita *thalassemia* mayor anak.

Sebagai kesimpulan pada penelitian ini adalah jumlah darah transfusi, pemakaian deferoksamin optimal dan tidak optimal, maupun gizi baik dan gizi kurang tidak memiliki hubungan dengan kadar seng plasma pada penderita *thalassemia* mayor anak. Pada penderita *thalassemia* mayor anak yang mendapat transfusi darah berulang, sebaiknya diperiksa kadar seng plasmanya secara rutin dan bila ditemukan adanya defisiensi seng dianjurkan untuk mendapat suplementasi seng. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui kemungkinan penyebab lain rendahnya kadar seng plasma pada penderita *thalassemia* mayor anak yang berobat di RS Hasan Sadikin Bandung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weatheral DJ. The thalassemias. Dalam: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, penyunting. Williams hematology. Edisi ke-6. New York: McGraw-Hill; 2001. hlm. 547-80.
2. Giardina PJ, Hilgartner MW. Update on thalassemia. *Pediatr Rev.* 1992;13:55-62.
3. Arijanty, Nasar SS, Madiono B, Gatot D. Relationships between plasma zinc and ferritin with nutritional status in thalassemic children. *Paediatr Indones.* 2004;46(9-10):220-4.
4. Almatsier S. Mineral mikro. Prinsip dasar ilmu gizi. Edisi ke-1. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2001.
5. De Virgillis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr.* 1988;113:661-9.
6. Schiliro G, Russo A, Azzia N, Mancusso GR, Di Gregoria F, Romeo MA, dkk. Leukocyte alkaline phosphatase (LAP). A useful marker of zinc status in beta-thalassemic patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1987;9(2):149-52.
7. Moghadam A, Izadiar M, Samie S. Alterations of serum trace elements in beta thalassemia major patients under deferoxamine treatment. *Iranian J Blood Transfusion.* 1998;4:180-6.
8. Hallberg L, Sandstrom B, Aggett PJ. Iron, zinc and other trace elements. Dalam: Garrow JS, James WPT, Ralph A, penyunting. Human nutrition and dietetics. Edisi ke-9. New York: Churchill Livingstone; 1993. hlm. 174-207.
9. Hashemi FS, Abolhasani M, Hakimi SM. Serum and urine level of zinc in patients with minor beta thalassemic in Ali-asghar hospital during the years 2005-2006. *Iranian J Pathol.* 2007;2(2):54-8.
10. Arijanty L, Nasar SS. Masalah nutrisi pada thalassemia. *Sari Pediatri.* 2006;5(1):21-6.
11. Hashemipour M, Kelishadi R, Hovsepian S, Talaei M, Hourfar H, Sepahvand N, dkk. Zinc status in homozygous beta-thalassemic children. *J Ped Neonat.* 2005;2(4):45-8.
12. Arcasoy A, Dogru U, Cavdar O. Zinc deficiency in beta-thalassaemia. *J Royal Society Med.* 1982;75:671.
13. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, dkk. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders.* 2003;3:1-6.
14. Tanphaichitr VS, Visuthi B, Tanphaichitr V. Causes of inadequate protein-energy status in thalassemic children. *Asia Pacific J Clin Nutr.* 1995;4:133-5.
15. Smith JC, Butrimovitz GP, Boeckx RL, Chu R, McIntosh ME, Prasad AS, dkk. Direct measurement of zinc in plasma by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chemistry.*

1. Weatheral DJ. The thalassemias. Dalam: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T,

1979;25(8);1087-91.

16. Soetjiningsih. Penilaian pertumbuhan fisik anak. Dalam: Ranuh G, editor. Tumbuh kembang anak. Edisi ke-1. Jakarta: EGC; 1995. h. 37-53.
17. Nasr MR, Ali S, Shaker M, Elgabry E. Antioxidant micronutrients in children with thalassaemia in egypt. Eastern Mediterranean Health J. 2002;8(4):105-11.
18. Rea F, Perrone L, Mastrobuono A, Toscano G, D'Amico M. Zinc levels of serum, hair and urine in homozygous beta-thalassemic subjects under hypertransfusional treatment. Acta

Haematol. 1984;71(2):139-42.

19. Mehdizadeh M, Zamani G, Tabatabaee S. Zinc status in patients with major -thalassemia. Ped Hematol Oncol. 2008;25:49-54.
20. Wahidayat I. Penelitian thalassaemia di Jakarta. Tesis. Jakarta: Intermega; 1979.
21. Zinc. Comitte on nutrition. Pediatrics. 1978;62(3):408-11.
22. Bartakke S, Bavdekar SB, Kondurkar P, Muranjan MN, Manglani MV, Sharma R. Effect of deferiprone on urinary zinc excretion in multiply transfused children with thalassaemia major. Indian Pediatry. 2005;42:150-4.