

Evaluasi Fungsi Ginjal pada Penyandang Talasemia- β Mayor Anak

Berton Juniper, Susi Susanah, Dida A. Gurnida

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Informasi keterlibatan ginjal pada penyandang talasemia- β mayor anak masih sedikit. Disfungsi ginjal dipengaruhi berbagai faktor seperti anemia kronis, hipoksia kronis, dan hemosiderosis. *Neutrophil gelatinase associated lipocaline* urin (NGALu) merupakan penanda biologis dini yang sensitif dan spesifik terhadap gangguan ginjal.

Tujuan. Menilai disfungsi ginjal pada penyandang talasemia- β mayor anak menggunakan NGALu.

Metode. Penelitian dengan rancang potong lintang dilaksanakan Oktober–November 2018. Subjek adalah penyandang talasemia- β mayor anak di RS. Hasan Sadikin yang menggunakan kelasi besi deferipron dan dipilih secara *consecutive sampling*. Heteroanamnesis pada orang tua mengenai riwayat penyakit dan frekuensi transfusi. Terhadap subjek penelitian dilakukan pemeriksaan feritin serum, kreatinin serum, dan NGALu. Uji statistik menggunakan uji korelasi *rank Spearman* dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil. Sebanyak 71 subjek yang memenuhi kriteria penelitian, terdiri dari 46 laki-laki dan 25 perempuan. Kadar rerata kreatinin serum $0,38 \pm 0,08$ mg/dL, median feritin 2897,1 ng/mL, median NGALu 13,8 ng/mL. Peningkatan kadar NGALu ditemukan 11 (15%) subjek. Didapatkan korelasi negatif antara frekuensi transfusi dan kadar NGALu ($r = -0,294$, $p = 0,006$). Tidak terdapat korelasi baik antara feritin serum dengan kreatinin serum maupun feritin serum dan NGALu

Kesimpulan. Disfungsi ginjal sudah terindikasi terjadi pada penyandang talasemia- β mayor anak. **Sari Pediatri** 2019;21(2):89-95

Kata kunci: feritin, kreatinin, NGALu, talasemia- β mayor

Renal Function Evaluation in Children With β -Thalassemia Major

Berton Juniper, Susi Susanah, Dida A. Gurnida

Background. Information about renal dysfunction in children with thalassemia major is still limited. Renal dysfunction is influenced by many factors including chronic anemia, chronic hypoxia, and hemosiderosis. Urine neutrophil gelatinase associated lipocaline (uNGAL) is an early biological marker that is sensitive and specific to renal disorder.

Objective. To Assess renal dysfunction in children with beta thalassemia major using uNGAL.

Methods. A cross-sectional study design was conducted in October–November 2018. The subjects were children with β -thalassemia major in Hasan Sadikin Hospital who used deferiprone as chelating agent, selected by consecutive sampling. History taking was performed regarding the disease and transfusion frequency. We examined serum ferritin, creatinine, and uNGAL. The Spearman rank correlation test was used to analyze with the significant value of $p < 0.05$.

Result. There were 71 subjects consisted of 46 males and 25 females. Serum creatinine levels were 0.38 ± 0.08 mg/dL, ferritin levels were 2897.1 ng/mL, median NGAL levels were 13.8 ng/mL. The increased uNGAL level was found in (11) 15% of subjects. There was negative correlation between transfusion frequency and uNGAL level ($r = -0.294$, $p = 0.006$). There was no correlation between ferritin with creatinine and uNGAL.

Conclusion. Renal dysfunction was likely to occur in children with β -thalassemia major. **Sari Pediatri** 2019;21(2):89-95

Keywords: β -thalassemia major, creatinine, ferritin, uNGAL

Talasemia-β mayor memiliki profil morbiditas luas yang memengaruhi hampir setiap sistem organ.¹ Patofisiologi talasemia mayor mencakup 3 faktor utama, yaitu anemia kronis dan hemolisis, eritropoiesis yang tidak efektif, kelebihan besi, dan toksisitas kelasi besi.²

Tata laksana yang lebih baik bagi penyandang talasemia-β mayor berdampak peningkatan kelangsungan hidup, tetapi berisiko mengalami kelebihan besi pada berbagai organ, seperti hati, pankreas, dan jantung, terutama bila konsumsi kelasi besi tidak optimal. Pada keadaan ini, keterlibatan ginjal masih belum banyak diperhatikan. Penyebab pasti disfungsi ginjal pada talasemia-β mayor belum diketahui sepenuhnya, tetapi dipastikan bahwa penyebabnya bersifat multifaktorial.¹⁻³

Saat ini, penanda kerusakan ginjal yang digunakan adalah kadar kreatinin serum. Pemeriksaan kreatinin tidak dapat digunakan untuk mendeteksi gangguan fungsi ginjal secara dini karena peningkatan kadar kreatinin serum mulai muncul ketika telah terjadi penurunan fungsi ginjal yang signifikan.⁴ *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) merupakan suatu protein berukuran kecil (25 kd) dari suatu kelompok protein yang dinamakan *lipocalins*. Protein ini terdapat pada neutrofil aktif dan diekspresikan oleh sel epitel pada berbagai organ, seperti sumsum tulang, uterus, prostat, kelenjar saliva, paru, trakea, gaster, kolon, dan tubulus ginjal proksimal dan terutama pada sel-sel tubulus distal ginjal.⁵⁻⁷ *Neutrophil gelatinase associated lipocalin* juga merupakan penanda biologis dini yang sangat sensitif, spesifik, dan bersifat prediktif dalam berbagai proses penyakit.^{8,9} Untuk mengetahui adanya kerusakan ginjal, pemeriksaan yang lebih cepat dan spesifik adalah NGAL urin (NGALu) dibanding NGAL serum karena peningkatan kadar NGAL serum dipengaruhi oleh banyak faktor.¹⁰ Kadar NGAL normal pada serum dan urin adalah 20 ng/mL.¹¹

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya disfungsi ginjal pada penyandang talasemia-β mayor anak dengan menggunakan penanda NGALu.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan di Poliklinik Hematologi-Onkologi Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin

(RSHS) selama bulan Oktober–November 2018 setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian RSHS. Orangtua subjek telah bersedia anaknya diikutsertakan dalam penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan. Subjek penelitian adalah penyandang talasemia-β mayor anak usia 2–18 tahun dan menggunakan kelasi besi deferipron yang dipilih secara *consecutive sampling*. Jumlah sampel didapatkan 71 subjek. Kriteria eksklusi adalah penyandang talasemia-β mayor anak yang mengalami kelainan sistemik (gagal jantung, gangguan hati, atau diabetes melitus) dan yang telah terbukti secara klinis dan laboratoris memiliki kelainan ginjal sebelumnya serta menggunakan terapi kelasi besi deferoksamin atau desferoksamin.

Pada subjek penelitian dilakukan heteroanamnesis dan pemeriksaan fisis untuk menyingkirkan kelainan sistemik, pemeriksaan antropometri dengan menggunakan kurva *WHO Growth Chart Standards* (WCGS). Pengambilan sampel darah dilakukan dari vena perifer. Pemeriksaan feritin serum dengan menggunakan *Centaur XPT* (Siemens), kreatinin serum menggunakan metode *Jaffe* (Siemens), ditambahkan pemeriksaan kadar hemoglobin dengan *Sysmex complete blood count analyzer*. Untuk pemeriksaan NGALu dilakukan, dengan pengambilan urin diambil sebanyak 5-10 mL diperiksa dengan kit R&D menggunakan metode ELISA.

Data yang diperoleh kemudian dimasukkan ke dalam program perangkat lunak SPSS® for windows versi 25. Analisis data menggunakan analisis korelasi *rank Spearman*. Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Hasil

Selama penelitian diperoleh subjek 71 penyandang talasemia-β mayor anak yang memenuhi kriteria penelitian. Jumlah subjek laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan, yaitu 63% berbanding 37%. Kami menemukan peningkatan kadar NGALu pada 11 (15%) subjek penelitian dan ditemukan 23 subjek memiliki status malnutrisi (Tabel 1).

Korelasi antara karakteristik subjek dengan kadar kreatinin serum tertera pada Tabel 2. Diperoleh hasil bahwa tidak terdapat korelasi antara jenis kelamin, kadar hemoglobin pratransfusi, status nutrisi dan frekuensi transfusi terhadap kadar kreatinin serum

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=71)

Karakteristik	n (%)	Rerata (SB) atau Median (Min-Maks)
Jenis kelamin		
Laki-laki	45 (63)	
Perempuan	26 (37)	
Usia (tahun)		
Rerata (SB)		9,3 (4,3)
Lama sakit (tahun) Rerata (SB)		8,8 (4,1)
Status nutrisi		
Malnutrisi	23 (32)	
Normal	48 (68)	
<i>Height-for-Age (Z-score)</i>		
Normal	14 (20)	
<i>Stunted</i>	27 (38)	
<i>Severely stunted</i>	30 (42)	
Frekuensi transfusi		
1 kali/bulan	29 (41)	
2 kali/bulan	35 (49)	
3 kali/bulan	3 (4)	
4 kali/bulan	4 (6)	
Kadar Hb pratretransfusi		
Rerata (SB)		7,0 (1,0)
Kadar Hb rata-rata pratretransfusi		
Rerata (SB)		6,4 (0,8)
Kadar NGAL urin		
Median (Min–Maks)		13,8 (1,6 – 28,5)
0-20 ng/mL	60 (85)	
>20 ng/mL	11 (15)	
Kadar kreatinin serum		
Rerata (SB)		0,38 (0,08)
Kadar feritin serum		
Median (Min–Maks)		2897,1 (1002,4 – 13105,9)

Keterangan: SB=Simpangan Baku

Tabel 2. Korelasi antara karakteristik subjek dengan kadar kreatinin serum

Variabel	Kreatinin	
	Koefisien korelasi r	Nilai p
Jenis kelamin (laki-laki)	-0,035 ^a	0,385
Usia	0,377 ^b	0,001
Lama sakit	0,362 ^b	0,001
Kadar Hb pratretransfusi	-0,089 ^b	0,231
Kadar Hb rata-rata pratretransfusi	0,082 ^b	0,247
Status nutrisi (malnutrisi)	0,063 ^a	0,063
Frekuensi transfusi	0,168 ^b	0,081

Keterangan: analisis menggunakan korelasi ^apoint biserial, ^brank Spearman

Tabel 3. Korelasi antara karakteristik subjek dengan kadar NGALu

Variabel	NGAL urin	
	Koefisien Korelasi r	Nilai p
Jenis kelamin (laki-laki)	-0,206 ^a	0,043
Usia	-0,108 ^b	0,185
Lama sakit	-0,191 ^b	0,055
Kadar Hb pratransfusi	0,064 ^b	0,298
Kadar Hb rata-rata pratransfusi	0,057 ^b	0,319
Status nutrisi (malnutrisi)	0,183 ^a	0,063
Frekuensi transfusi	-0,294 ^b	0,006

Keterangan: analisis menggunakan korelasi ^apoint biserial, ^brank Spearman

Tabel 4. Korelasi antara feritin serum, kreatinin serum, dan NGALu

Variabel	Koefisien korelasi	Nilai p
	r	
Kadar feritin serum dengan NGALu	-0,087	0,235
Kadar feritin serum dengan kreatinin serum	-0,027	0,412
Kadar NGALu dengan kreatinin serum	-0,262	0,014

Keterangan: analisis menggunakan korelasi *rank Spearman*

($p > 0,05$). Terdapat korelasi antara usia dengan kadar kreatinin serum ($r = 0,377$, $p = 0,001$). Semakin bertambah usia, kadar kreatinin serum semakin tinggi.

Tabel 3 menunjukkan korelasi antara karakteristik subjek dengan kadar NGALu. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat korelasi antara usia, lama sakit, kadar hemoglobin pratransfusi, dan status nutrisi terhadap kadar NGALu ($p > 0,05$). Terdapat korelasi negatif lemah antara frekuensi transfusi terhadap kadar NGALu ($r = -0,294$, $p = 0,006$). Frekuensi transfusi yang semakin sering menghasilkan kadar NGAL dalam urin yang semakin rendah.

Tabel 4 menunjukkan korelasi antara feritin serum dengan kadar kreatinin serum dan NGALu. Dari hasil analisis diatas tidak ditemukan korelasi antara kadar feritin serum dengan kreatinin serum maupun NGALu ($p > 0,05$). Terdapat korelasi negatif antara kadar NGALu dengan kadar kreatinin serum ($r = -0,262$, $p = 0,014$).

Pembahasan

Angka kelangsungan hidup penyandang talasemia-β mayor yang meningkat berdampak pada efek kelebihan besi jangka panjang pada organ, di antaranya hati,

pankreas, jantung, dan ginjal. Gangguan fungsi ginjal dapat terjadi tanpa gejala dan sebelum timbul manifestasi yang berat sehingga dibutuhkan penanda dini untuk mendeteksi kerusakan ginjal. Disfungsi ginjal merupakan komplikasi jangka panjang yang harus diperhatikan pada penyandang talasemia, terutama dengan peningkatan rata-rata usia populasi ini.^{1,12,13} Beberapa penelitian mengenai keterlibatan ginjal pada penyandang talasemia-β mayor dewasa telah dilaporkan, tetapi data pada anak belum banyak didapatkan.³

Pada penelitian ditemukan kadar rata-rata kreatinin serum yang rendah 0,38 (0,08) mg/dL, dan didapatkan 32% subjek berstatus nutrisi kurang serta *stunted* sebanyak 80%. Hasil ini sesuai dengan penelitian di India tahun 2007 tentang pengaruh malnutrisi dan *stunted* terhadap kadar kreatinin serum. Keadaan malnutrisi menyebabkan massa otot berkurang sehingga terjadi penurunan produksi kreatinin serum.¹⁴ Hal ini serupa dengan penelitian di Kairo pada 40 penyandang talasemia-β mayor anak dengan status gizi kurang sebanyak 32,5% didapatkan kadar kreatinin serum berada dalam nilai yang sama.³ Sementara hasil penelitian di Iran melaporkan hanya 2% dari 208 penyandang talasemia dewasa yang menunjukkan peningkatan kadar kreatinin serum.¹⁵

Penurunan ekskresi kreatinin pada penyandang talasemia mayor terjadi akibat penurunan metabolisme otot. Pada penelitian ditemukan massa otot yang berkurang dan pada biopsi didapatkan adanya variasi dalam serat otot serta atrofi otot, tetapi tidak ditemukan deposisi besi dalam biopsi otot ini.¹⁶ Kadar kreatinin tidak dapat dijadikan sebagai penanda dini terjadinya kerusakan ginjal walaupun terdapat anemia berat dan kombinasi deposisi besi. Kadar kreatinin serum penelitian ini didapatkan dalam batas normal seperti penelitian yang dilakukan di Turki dan Israel.^{12,16}

Kadar kreatinin serum dan produksi kreatinin endogen sebanding dengan massa otot. Selama periode anak, penambahan massa otot melebihi peningkatan berat badan dan pada usia 11 hingga 13 tahun, 39% dari berat tubuh adalah otot, keadaan ini mendekati nilai 43% pada dewasa. Hal ini menjelaskan semakin bertambahnya usia maka kadar kreatinin didapatkan semakin meningkat.^{17,18} Pada penelitian ini ditemukan adanya korelasi positif kadar kreatinin serum dan usia. Kadar kreatinin didapatkan lebih tinggi pada anak dengan usia lebih besar.

Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi negatif yang bermakna antara frekuensi transfusi dan kadar NGALu. Transfusi yang semakin sering untuk memertahankan kadar hemoglobin dan oksigenasi jaringan menyebabkan kadar NGALu akan semakin rendah. Keadaan anemia kronis menyebabkan hipoksia tubulointerstitial, apoptosis atau transisi epitelial mesenkim yang menyebabkan cedera tubulointerstitial, glomerulosklerosis, dan fibrosis ginjal. Tingkat kelainan tubular berkorelasi dengan derajat beratnya anemia. Anemia menimbulkan stres oksidatif, yang mengarah ke peroksidasi lipid dan kerusakan DNA. Kerusakan tubulus proksimal ini akan menyebabkan peningkatan penanda biologis kerusakan tubulus seperti NGALu.¹⁵ Penelitian pada model tikus dengan keadaan anemia menunjukkan peningkatan regulasi gen LCN2 dan peningkatan kadar NGAL plasma. Kadar NGAL juga meningkat pada keadaan hipoksia yang mengindikasikan bahwa oksigenasi jaringan menjadi faktor regulasi NGAL pada keadaan anemia.¹⁹

Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi kadar feritin serum dan kadar NGALu dan kreatinin serum. Kadar NGALu didapatkan masih dalam batas kadar normal dengan kadar feritin yang tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian di Yunani pada 35 penyandang talasemia intermedia berusia

8–63 tahun tidak menunjukkan adanya korelasi kadar NGAL serum dan feritin.¹⁹ Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di Iran menunjukkan tidak didapatkan peningkatan kadar NGAL pada penyandang talasemia anak, tetapi ditemukan korelasi yang kuat antara kadar feritin dan kadar NGAL pada penyandang talasemia dewasa yang berusia di atas dekade ke dua.²⁰ Keadaan ini sesuai dengan penelitian di Italia pada 81 penyandang talasemia-β mayor bahwa disfungsi ginjal yang terjadi secara perlahan-lahan di mulai dari usia 20–30 tahun.²¹

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat 15% penyandang talasemia-β mayor anak dengan kadar NGALu di atas nilai normal. Hal ini menunjukkan telah terjadi gangguan pada ginjal, tetapi tidak disertai adanya gejala klinis dan peningkatan kadar kreatinin serum. Keadaan ini perlu menjadi perhatian pada penyandang talasemia untuk evaluasi fungsi ginjal secara berkala dan pemilihan terapi kelasi besi yang tidak memiliki efek samping nefrotoksik dengan ditemukannya peningkatan kadar NGALu. Sembilan penyandang talasemia-β mayor anak dengan kadar NGALu yang meningkat mengalami *short stature* sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui korelasi *short stature* pada anak dengan peningkatan kadar NGALu.

Mekanisme toksisitas besi pada ginjal terjadi akibat paparan heme pada nefron saat terdapat keadaan saturasi besi berlebih akibat hemolisis persisten. Transfusi darah menyebabkan ekskresi besi baik yang tidak terikat transferin maupun elemen heme pada nefron. Keadaan ini menyebabkan pembentukan radikal bebas *reactive oxygen species* yang menyebabkan kerusakan membran tubular ginjal. Endapan hemosiderin pada ginjal dapat menyebabkan nekrosis tubular, atrofi kortikal, dan fibrosis interstitial sehingga menimbulkan cedera ginjal akut dan kronis pada penyandang talasemia.^{1,13} Penelitian pada 228 penyandang talasemia-β mayor dewasa berusia rata-rata 30,1±9,4 tahun menunjukkan adanya hemosiderosis ginjal pada 77,7% subyek penelitian yang ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI).¹⁵

Kelasi besi yang digunakan saat ini, yaitu deferipron, deferoksamin, dan deferasiroks. Penyandang talasemia-β mayor anak pada penelitian ini menggunakan terapi kelasi besi deferipron. Kelasi besi diberikan untuk mengatasi penimbunan besi akibat transfusi berulang dan eritropoiesis inefektif. Deferipron merupakan kelator

oral yang telah banyak digunakan di dunia dan terbukti tidak menyebabkan efek samping kerusakan ginjal.^{13,22} Gangguan ginjal akut dan perubahan fungsi ginjal telah dilaporkan terjadi pada 40% penyandang talasemia yang mendapat terapi desferoksamin dosis tinggi. Beberapa kasus juga telah dilaporkan adanya gangguan ginjal akut pada pasien yang menggunakan kelasi besi deferasiroks. Literatur menunjukkan sebagian penyandang talasemia mengalami hemodialisa ginjal, walaupun keterlibatan ginjal yang signifikan bukan merupakan komplikasi yang sering terjadi pada anak dan dewasa muda.²³

Keterbatasan penelitian ini adalah metode penelitian yang digunakan adalah potong lintang sehingga pemantauan kadar NGALu hanya dilakukan sekali dan tidak melibatkan penyandang talasemia-β mayor anak yang menggunakan kelasi besi selain deferipron.

Kesimpulan

Disfungsi ginjal terindikasi terjadi pada penyandang talasemia-β mayor anak.

Daftar pustaka

1. Sleiman J, Tarhini A, Taher AT. Renal complications in thalassemia. *Thalassemia Reports* 2018;8:41–9.
2. Bekhit OE, Dash HHE, Ahmed MS. Early detection of kidney dysfunction in Egyptian patients with beta-thalassemia major. *Egypt Pediatr Assoc Gazette* 2017;65:85–9.
3. Adly AAM, Toaima DN, Mohamed NR, Seoud KMAE. Subclinical renal abnormalities in young thalassemia major and intermedia patients and its relation to chelation therapy. *Egypt J Med Hum Genet* 2014;15:369–77.
4. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal Injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* 2012;159:277–89.
5. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, dkk. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008;52:595–605.
6. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, dkk. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Am Soc Nephrol* 2007;18:407–13.
7. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71:967–70.
8. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif* 2014;37:304–10.
9. Nurisya D, Nataprawira HM, Sekarwana N. Hubungan kadar albumin serum dengan neutrophil gelatinase-associated lipocalin urine pada penderita sindrom nefrotik anak. *MKB* 2014;46:130–3.
10. Chakraborty S, Kaur S, Tong Z, Batra SK, Guha S. Neutrophil gelatinase associated lipocalin: structure, function and role in human pathogenesis. Dalam: Veas F, penyunting. *Acute phase proteins-regulation and functions of acute phase proteins*. Rijeka: InTech; 2011.h.345–68.
11. Hooman N, Nakhaii S, Sharif MR. Update on acute kidney injury in pediatrics. *J Ped Nephrol* 2014;2:56–62.
12. Sen V, Ece A, Uluca U, Soker M, Gunes A, Kaplan I, dkk. Urinary early kidney injury molecules in children with beta-thalassemia major. *Ren Fail* 2015;37:607–13.
13. Bhandari S, Galanello R. Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm. *Eur J Haematol* 2012;89:187–97.
14. Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1757–61.
15. Hashemieh M, Radfar M, Azarkeivan A, Tabatabaei SMTH, Nikbakht S, Yaseri M, dkk. Renal hemosiderosis among Iranian transfusion dependent β-thalassemia major patients. *IJHOSCR* 2017;11:133–8.
16. Milo G, Nevo RFG, Pazgal I, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Gafter U, dkk. GFR in patients with β-thalassemia major. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1–7.
17. Ghasemi A, Azimzadeh I, Afghani M, Momenan AA, Bagheripour F. Pediatric reference values for serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in Iranians: Tehran lipid and glucose study. *Arch Iran Med* 2015;18:753–8.
18. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JME, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000;82:71–5.
19. Patsaoura A, Tatsi E, Margeli A, Kanavaki I, Delaporta P, Kyriakopoulou D, dkk. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are markedly increased in patients with non-transfusion-dependent thalassemia: Lack of association with markers of erythropoiesis, iron metabolism and renal function. *Clin Biochem* 2014;47:1060–4.
20. Roudkenar MH, Halabian R, Oodi A, Roushandeh AM, Yaghmai P, Najari MR, dkk. Upregulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL/Lcn2, in β-thalassemia patients. *Arch Med Res* 2008;39:402–7.
21. Lai ME, Spiga A, Vacquer S, Carta MP, Corrias C, Ponticelli C. Renal function in patients with β-thalassaemia major:

- a long-term follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3547–51.
22. Kementerian Kesehatan (Kemenkes). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Talasemia. Jakarta: Kemenkes; 2018.h.1–90.
23. Bakr A, Al-Tonbary Y, Osman G, El-Ashry R. Renal complications of beta-thalassemia major in children. *Am J Blood Res* 2014;4:1–6.