

Hubungan Kadar Ferritin Serum dengan Fungsi Tiroid pada Anak dengan Thalassemia β Mayor

Melisha Lisman Gaya, Eka Agustia Rini, Amirah Zatil Izzah

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang

Latar belakang. Thalassemia β mayor merupakan penyakit yang ditandai dengan anemia kronik, hipoksia kronik jaringan, dan pemberian transfusi darah seumur hidup. Penumpukan besi akibat pemberian transfusi berulang berefek toksik pada berbagai organ, termasuk kelenjar tiroid.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara kelebihan beban besi dengan kejadian hipotiroid pada anak yang menderita thalassemia β mayor.

Metode. Penelitian *cross-sectional* terhadap 43 subjek dengan thalassemia β mayor dan mendapat transfusi darah rutin pada periode April 2018-Februari 2019. Subjek dipilih secara *total sampling* dan dikelompokkan berdasarkan kadar ferritin serum $<2500 \mu\text{g/L}$ dan $\geq 2500 \mu\text{g/L}$. Hasil kadar tiroksin dan *thyroid stimulating hormone* dikelompokkan menjadi eutiroid dan hipotiroid. Hasil analisis statistik bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil. Kadar ferritin serum $<2500 \mu\text{g/L}$ dan $\geq 2500 \mu\text{g/L}$ terdapat pada masing-masing 19 (44,2%) dan 24 (55,8%) subjek. Hipotiroid terjadi pada 13 (38,1%) subjek dengan kadar ferritin $\geq 2500 \mu\text{g/L}$ dan delapan (38,1%) subjek dengan kadar ferritin $<2500 \mu\text{g/L}$. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara ferritin serum dengan fungsi tiroid pada subjek ($p=0,432$).

Kesimpulan. Persentase hipotiroid meningkat seiring peningkatan kadar ferritin serum, tetapi tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar ferritin serum dengan fungsi tiroid pada anak dengan thalassemia β mayor. **Sari Pediatri** 2023;25(1):27-31

Kata kunci: thalassemia, anak, ferritin, tiroid

Association between Serum Ferritin Level and Thyroid Function in Children with β -Thalassemia Major

Melisha Lisman Gaya, Eka Agustia Rini, Amirah Zatil Izzah

Background. β -thalassemia major is characterized by chronic anemia, chronic tissue hypoxia, and long-life blood transfusions. Iron accumulation due to repeated blood transfusions has toxic effects on various organs, including the thyroid gland.

Objective. To evaluate the relationship between iron overload and hypothyroidism incidence in children with β -thalassemia major.

Methods. A cross-sectional study of 43 subjects with β -thalassemia major and receiving routine blood transfusions from April 2018-February 2019. Subjects were selected by total sampling and grouped based on serum ferritin levels $<2,500 \mu\text{g/L}$ and $\geq 2,500 \mu\text{g/L}$. Results of thyroxine and *thyroid stimulating hormone* levels were grouped into euthyroid and hypothyroid. Statistical analysis was considered significant if $p < 0.05$.

Result. Serum ferritin levels $<2,500 \mu\text{g/L}$ and $\geq 2,500 \mu\text{g/L}$ were present in 19(44.2%) and 24(55.8%) subjects, respectively. Hypothyroidism occurred in 13(38.1%) subjects with ferritin levels $\geq 2,500 \mu\text{g/L}$ and eight (38.1%) subjects with ferritin levels $<2,500 \mu\text{g/L}$. There was no significant relationship between serum ferritin and thyroid function in subjects ($p=0.432$).

Conclusion. The percentage of hypothyroidism increased with the increase in serum ferritin levels. However, there was no significant relationship between serum ferritin levels and thyroid function in children with β -thalassemia major. **Sari Pediatri** 2023;25(1):27-31

Keywords: thalassemia, children, ferritin, thyroid

Alamat korespondensi: Eka Agustia Rini. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Jl. Perintis Kemerdekaan, Padang, Sumatera Barat 25171. Email: ika_andalas@yahoo.com.

Penurunan produksi rantai globin- β pada Thalassemia β mayor berdampak pada organ tubuh dengan tingkat mortalitas serta morbiditas yang signifikan.¹ Thalassemia menghasilkan hematopoiesis yang tidak efektif dan hemolisis, menyebabkan anemia kronis yang membutuhkan transfusi darah seumur hidup. Transfusi darah berulang berpotensi menyebabkan akumulasi besi berlebihan dan komplikasi yang serius.^{2,3} Indonesia termasuk salah satu negara dengan angka kejadian thalassemia yang tinggi. Berdasarkan data dari Lembaga Eijkman, angka kejadian thalassemia- β di Indonesia adalah sekitar 3-10%.⁴

Selain dari transfusi darah, kelebihan beban besi juga disebabkan oleh absorpsi yang berlebihan melalui usus, yang terus terjadi meskipun kadar besi dalam tubuh telah meningkat.⁵ Hal ini merupakan kompensasi terhadap eritropoiesis yang tidak efektif dan anemia kronis.⁶ Kadar besi yang melampaui kapasitas pengikatan transferin mengakibatkan peningkatan kadar besi bebas dalam tubuh.⁷ Kadar ferritin serum berkorelasi dengan simpanan besi tubuh,^{8,9} dan saat ini merupakan pemeriksaan laboratorium terbaik untuk memperkirakan simpanan besi tubuh.¹⁰

Intoksikasi besi secara umum merusak seluruh organ.¹¹ Kelainan endokrin merupakan salah satu komplikasi thalassemia β mayor yang sering menyebabkan morbiditas bermakna.^{7,10,12} Kelebihan beban besi pada kelenjar tiroid memengaruhi produksi hormon tiroid dan menyebabkan hipotiroidisme dengan tingkat keparahan yang bervariasi.¹³ Hipotiroid subklinis sering terjadi pada banyak pasien thalassemia mayor, meskipun tanpa gejala klinis yang jelas.¹³

Frekuensi hipotiroid dengan thalassemia β mayor adalah 6,9-26,8%.^{2,11,14-21} (Print Penelitian oleh Rindang dkk¹⁴ di Jakarta terhadap 179 pasien thalassemia mayor usia 0-18 tahun mendapatkan kejadian hipotiroid 26,8%. Sementara Ratih dkk²² di Semarang, dari 20 anak dengan thalassemia β mayor, mendapatkan 20%.

Tanda klinis hipotiroid pada pasien thalassemia sering sulit terdeteksi karena gejala yang sebagian besar tidak spesifik dan sering terkait dengan anemia atau penyakit penyerta lainnya.¹⁰ Pengenalan dan pengobatan dini terhadap hipotiroidisme dapat meningkatkan usia tulang, merangsang pubertas pada remaja, dan mendukung pertumbuhan yang tertinggal.²³ Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi hubungan antara kadar ferritin dengan gangguan fungsi tiroid pada anak dengan thalassemia β mayor di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah uji analitik observasional dengan desain potong lintang terhadap 43 anak dengan thalassemia β mayor yang mendapatkan transfusi darah rutin di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada April 2018 - Februari 2019. Penelitian dilakukan setelah mendapat izin dari orangtua dan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang. Kriteria eksklusi mencakup sedang mengalami infeksi akut, keganasan, serta penggunaan terapi hormon tiroid.

Pengambilan data berupa usia, durasi diagnosis, dan jenis kelamin diambil dari rekam medis. Sampel darah vena digunakan untuk pemeriksaan ferritin, FT₄ (*free thyroxine*), dan TSH (*thyroid stimulating hormone*) menggunakan metode *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA). Kadar ferritin dikelompokkan menjadi <2500 dan \geq 2500 μ g/L. Fungsi tiroid dikelompokkan menjadi eutiroid bila kadar TSH dan FT₄ normal, hipotiroid subklinis bila kadar TSH meningkat dan FT₄ normal, dan hipotiroid bila kadar TSH meningkat atau normal dan FT₄ menurun. Rentang nilai normal TSH dan FT₄ merujuk pada hasil penelitian oleh Verburg dkk²⁴ (Jerman, 2011). Analisis statistik dilakukan menggunakan *software* SPSS versi 23.0. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Hasil

Rentang usia subjek adalah 1,9-17,8 tahun, 16 berusia <10 dan 27 berusia \geq 10 tahun. Sembilan subjek di kelompok usia <10 tahun adalah eutiroid, tetapi pada kelompok usia >10 tahun ditemukan proporsi eutiroid dan hipotiroid yang hampir sama banyak. Dari seluruh subjek, kadar FT₄ terendah 9,78 pmol/L, tertinggi 25,06 pmol/L, adapun kadar TSH terendah 0,78 μ IU/L dan tertinggi 7,24 μ IU/L. Hampir separuh subjek memiliki fungsi tiroid yang terganggu. Tidak ada kadar TSH yang lebih rendah dari normal. Sebanyak 24 subjek memiliki kadar ferritin \geq 2500 μ g/L. Karakteristik subjek tertera pada Tabel 1.

Rerata kadar ferritin pada kelompok usia >10 tahun (4.372,99 \pm 3.081,25 μ g/L) lebih tinggi dibandingkan \leq 10 tahun (2.514,94 \pm 663,16 μ g/L) dengan $p = 0,051$. Kadar ferritin tertinggi didapatkan pada kelompok dengan rerata durasi diagnosis yang lebih lama (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik subjek

Variabel	n(%)
Jenis kelamin,	
Laki-laki	19 (44,2)
Perempuan	24 (55,8)
Usia diagnosis (tahun)	
Med (min-max)	2,4 (0,2-12,4)
Durasi diagn (tahun), mean±SD	7,90±4,16
Perawakan pendek	
Ya	25 (58,1)
Tidak	18 (41,9)
<i>Bone age</i>	
<i>Retarded</i>	17 (39,5)
<i>Average</i>	26 (60,5)
Status pubertas	
Normal	8 (57,1)
Terlambat	6 (42,9)
Kadar TSH	
Rendah	0 (0)
Normal	35 (81,4)
Tinggi	8 (18,6)
Kadar FT ₄	
Rendah	14 (32,6)
Normal	29 (67,4)
Tinggi	0 (0)
Fungsi tiroid	
Eutiroid	22 (51,2)
Hipotiroid subklinis	7 (16,3)
Hipotiroid	14 (32,5)
Ferritin (µg/L), mean±SD	3.681,62±3.003,55

Kadar ferritin tertinggi juga didapatkan pada kelompok dengan hipotiroid (Tabel 3). Proporsi hipotiroid cenderung lebih banyak terjadi pada kelompok ferritin ≥ 2500 µg/L, namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar ferritin serum dengan fungsi tiroid pada subjek (Tabel 4).

Pembahasan

Thalassemia β mayor menyebabkan anemia kronik dan membutuhkan transfusi darah berulang. Defek perfusi akibat hipoksia pada jaringan meningkatkan efek toksik dari penumpukan besi, termasuk pada kelenjar tiroid.

Subjek terdiagnosis thalassemia β mayor sebelum usia 24 bulan adalah 41,8%. Berdasarkan data dari Thalassemia International Federation tahun 2014 diketahui bahwa manifestasi klinis thalassemia β mayor biasanya muncul saat usia 6-24 bulan.²⁵

Peningkatan absorpsi besi akibat eritropoiesis yang tidak efektif, anemia kronis, dan transfusi darah berulang menyebabkan munculnya kelebihan beban besi setelah satu hingga dua tahun atau setelah 10 hingga 20 kali transfusi.^{6,12,26} Fibrosis parenkim kelenjar tiroid dan disfungsi tiroid umumnya muncul pada usia remaja akibat penumpukan besi di kelenjar tersebut.²⁷ Pada penderita thalassemia, kelebihan beban besi yang muncul menyebabkan gangguan tiroid primer yang terjadi sebelum terjadinya kerusakan pada aksis TRH-TSH. Oleh karena itu, hipotiroid sekunder

Tabel 2. Hubungan rerata durasi diagnosis dengan kadar ferritin

Variabel	Kadar ferritin (µg/L)		p
	≤ 2.500 (n=19)	> 2.500 (n=24)	
Durasi diagnosis(tahun)*(mean±SD)	4,41±1,73	10,27±3,76	<0,001 [†]

**One-way ANOVA test*; [†]p<0,05 signifikan

Tabel 3. Kadar ferritin serum pada berbagai fungsi tiroid pada subjek

Variabel	Fungsi tiroid			p
	Eutiroid(n=22)	Hipotiroid subklinis (n=7)	Hipotiroid (n=14)	
Kadar ferritin serum (µg/L)*	2.541,68±1.363,94	4.448,05±3.857,98	5.089,76±3.913,35	0,034 [†]

**One-way ANOVA test*; [†]p<0,05 signifikan

Tabel 4. Hubungan ferritin serum dengan fungsi tiroid pada subjek

Kadar ferritin (µg/L)	Fungsi tiroid		p
	Eutiroid (n=22)	Hipotiroid (hipotiroid subklinis + hipotiroid) (n=21)	
<2500, n(%)*	11 (50)	8 (38,1)	0,432
≥ 2500 , n(%)*	11 (50)	13 (61,9)	

**Chi square test*

akibat hemosiderosis hipofisis jarang ditemukan pada penderita thalassemia.^{28,29}

Hipotiroid terjadi pada 21 (48,8%) subjek, tujuh di antaranya menderita hipotiroid subklinis. Persentase ini cukup tinggi jika dibandingkan dengan hasil penelitian lain dengan kisaran 6,9-26,8%.^{2,11,14-20} Perbedaan ini mungkin dipengaruhi oleh kadar Hb pre-transfusi, dosis, jenis, dan kepatuhan pasien terhadap kelasi besi, usia, durasi transfusi, dan perbedaan kadar ferritin.^{14,30} Frekuensi hipotiroid yang tinggi pada penelitian ini mungkin juga karena 62,8% subjek berusia >10 tahun.

Frekuensi hipotiroid lebih tinggi pada kelompok usia >10 tahun (44,4%) dibandingkan \leq 10 tahun (12,5%). Hal tersebut menandakan peningkatan risiko komplikasi seiring dengan bertambahnya usia. Di Perancis, Thuret dkk³¹ menemukan hasil serupa yang menunjukkan peningkatan kejadian hipotiroid seiring bertambahnya usia. Di India, Jaipuria dkk³² bahkan mendapatkan kejadian hipotiroid lima kali lebih banyak setelah usia 10 tahun.

Pemeriksaan ferritin serum merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk mengukur kadar kelebihan besi.³³ Kadar ferritin <2500 $\mu\text{g/L}$ dihubungkan dengan angka keselamatan yang lebih baik.^{34,35} Pada kedua kelompok usia, penelitian ini mendapatkan rerata kadar ferritin serum \geq 2500 $\mu\text{g/L}$ dengan rerata yang lebih tinggi pada kelompok usia >10 tahun. Di Jakarta, Rindang dkk¹⁴ melaporkan hasil serupa. Rerata kadar ferritin serum penelitian Rindang dkk pada semua kelompok usia adalah >2500 $\mu\text{g/L}$ dan lebih tinggi pada kelompok usia >10 tahun.

Terdapat hubungan yang bermakna antara rerata durasi diagnosis dengan kadar ferritin. Kadar ferritin \geq 2500 $\mu\text{g/L}$ memiliki durasi diagnosis thalassemia β mayor terlama. Semakin lama menderita thalassemia β mayor, semakin banyak jumlah transfusi darah yang dibutuhkan. Hal ini merupakan kejadian yang tidak dapat dihindari.³²

Rerata kadar ferritin pada kelompok hipotiroid lebih tinggi dibandingkan eutiroid dan hipotiroid subklinis. Di Iran, Pirinçcio-lu dkk³⁶ mendapatkan hasil serupa, yaitu kadar ferritin serum yang lebih tinggi pada kelompok hipotiroid dibanding eutiroid. Di Italia, Chirico dkk³⁰ melakukan penelitian kohort dan mendapatkan bahwa kadar ferritin pada thalassemia β mayor dapat berfungsi sebagai marker yang dapat memprediksi perkembangan disfungsi tiroid.

Hipotiroid subklinis dan hipotiroid terjadi pada 21 (48,8%) subjek, 13 di antaranya memiliki kadar ferritin

serum \geq 2500 $\mu\text{g/L}$. Penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna antara kadar ferritin serum dengan fungsi tiroid. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh pengaruh tidak hanya penumpukan besi terhadap kerusakan kelenjar tiroid, tetapi juga oleh faktor lain, seperti hipoksia kronis, distribusi besi yang berbeda pada organ-organ yang berbeda, dan sensitivitas yang berbeda dari organ-organ endokrin terhadap akumulasi besi.^{19,37} Hasil ini serupa dengan hasil penelitian oleh Rindang dkk¹⁴ di Jakarta dan Drema dkk³⁷ di India yang mendapatkan masing-masing 26,8% dan 26% penderita thalassemia β mayor mengalami hipotiroid yang tidak berkorelasi langsung dengan kadar ferritin serum.

Kesimpulan

Pada bagian anak RSUP Dr. M. Djamil Padang, penderita thalassemia β mayor terdiri dari 44,2% laki-laki dan 55,8% perempuan. Saat diagnosis, usia termuda adalah dua bulan dan tertua adalah 12 tahun empat bulan. Rerata kadar ferritin serum adalah 3.681,62 \pm 3.003,55 $\mu\text{g/L}$, dan cenderung lebih tinggi pada kelompok usia >10 tahun. Semakin lama menderita thalassemia β mayor dan menerima transfusi darah berulang, kadar ferritin akan semakin tinggi. Hipotiroid lebih sering terjadi pada subjek dengan kadar ferritin \geq 2500 $\mu\text{g/L}$.

Daftar pustaka

1. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood* 2004;104:34-9.
2. Agarwal MB. Advances in management of thalassemia (Editorial). *Indian Pediatrics* 2004;114:1457-66.
3. Higgs DR, Thein SL, Woods WG. The molecular pathology of the thalassaemias. Dalam: Weatherall DJ, Clegg B, penyunting. *The thalassaemia syndromes*. Edisi ke-4. England: Blackwell Sci; 2001.h.133-91.
4. Mengenal thalasemia [Internet]. Indonesia; 2016 [cited 2018 Jan 03]. Didapat dari: <http://www.idai.or.id/artikel/seputar-kesehatan-anak/mengenal-thalasemia>.
5. Rund D, Rachmilewitz E. Medical progress: β -thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353:1135-46.
6. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012;120:3657-69.
7. Vichinsky E, Levine L. Standards of care guidelines for thalassemia. Oakland: Children's hospital and research center; 2012.h.1-24.

8. Jacobs A, Beamish MR, Allison M. The measurement of circulating ferritin. *J Clin Pathol* 1972;25:1003.
9. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J* 1972;4:206-8.
10. DeSanctis V, Skordis N, Soliman A. Endocrine disease. Dalam: Cappellini MD, Cohen A, Taher JPA, Viprakasit V, penyunting. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT) 3rd ed. Nicosia: Thalassemia International Federation; 2014.h.146-56.
11. Shamsirasaz 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;3:23-34.
12. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, Thompson AA, Rogers ZR, Neufeld EJ, dkk. Guidelines for the standard monitoring of patients with thalassemia: report of the thalassemia longitudinal cohort. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:162-9.
13. Hashemizadeh H, Noori R. Assessment of hypothyroidism in children with beta-thalassemia major in North Eastern Iran. *Iranian Journal of Pediatric Hematol Oncol* 2012;2:123-7.
14. Rindang C, Batubara JRL, Amalia P, Satari H. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassemia major patients with severe iron overload. *Pediatr Indones* 2011;51:66-72.
15. Merchant RH, Shiroadkar A, Ahmed J. Evaluation of growth, puberty and endocrine dysfunctions in relation to iron overload in multi transfused Indian thalassemia patients. *Indian J Pediatr* 2011;78:679-83.
16. DeSanctis V. Multicenter study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. *Clin Endocrinol* 1995;42:581-6.
17. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, dkk. Assessment of Thyroid Function in Two Hundred Patients with β -Thalassemia Major. *Thyroid* 2002;12:3-6.
18. Roth C, Pekrun A, Bartz M, Jarry H, Eber S, Lakomek M, dkk. Short stature and failure of pubertal development in thalassaemia major: Evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *Eur J Pediatr* 1997;156:777-83.
19. Aydinok Y, Darcan S, Plat A, Kavakili K, Nisli G CM dkk. Endocrine complications in patients with β -thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002;48:50-4.
20. Grundy RG, Woods KA, Savage M, Evans JPM. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1994;71:128-32.
21. Panchal R, Patel A. Prevalence of hypothyroidism in children with thalassemia- β major in children coming to the New Civil Hospital, Surat, Gujarat. *Int J Med Sci Public Heal* 2016;5:2475-8.
22. Ratih D, Susanto R, Sudarmanto B. Pengaruh deferasirox terhadap kadar T4 dan TSH pada β -thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi. *Sari Pediatri* 2011;12:433-9.
23. Styne DM. *Pediatric endocrinology: A clinical handbook*. Switzerland: Springer; 2016.
24. Verburg FA, Hebestreit H, Steigerwald U, Lentjes EGWM, Ergezinger K, Grelle I, dkk. Reference ranges for analytes of thyroid function in children. *Horm Metab Res* 2011;43:422-6.
25. Viprakasit V, Origa R. Genetic basis, pathophysiology and diagnosis. Dalam: Cappellini M, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, Editors, redakteurs. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Nicosia: Thalassemia International Federation; 2014.h.14-25.
26. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011;118:3479-88.
27. DeSanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Italian working group of endocrine complications in non-endocrine diseases. Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:471-80.
28. DeSanctis V, Soliman A, Campisi S, M MY. Thyroid disorders in thalassaemia: An update. *Curr Trends Endocrinol* 2012;5:17-27.
29. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5:642-8.
30. Chirico V, Antonio L, Vincenzo S, Luca N, Valeria F, Basilia P, dkk. Thyroid dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *Eur J Endocrinol* 2013;169:785-93.
31. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, Bachir D, dkk. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the national registry. *Haematologica* 2010;95:724-9.
32. Jaipuria R, R.K. N, Malik R, Shrivastava A, Balani S, Tripathi A. Assessment of thyroid function in children with beta-thalassemia major and its correlation with serum ferritin and transfusion index. *J Evol Med Dent Sci* 2014;3:847-54.
33. Olivieri NF, Nathan DG, Macmillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, dkk. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-8.
34. Porter J, Viprakasit V. Iron overload and chelation. In: Cappellini MD, Cohen AR, Porter J, Taher A, Viprakasit V, penyunting. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed Nicosia: Thalassemia International Federation; 2014.h.42-75.
35. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003;102:17-24.
36. Pirinçcio-lu A euGözü, Deniz T, Gökalp D, Beyazit N, Haspolat K, Söker M. Assessment of thyroid function in children aged 1-13 years with beta-thalassemia major. *Iran J Pediatr* 2011;21:77-82.
37. Drema L, Singh P, Singh K, Pannu Ms, Kaur M, Neki Ns. Thyroid profile in multi transfused children of beta thalassemia major and its corelation with serum ferritin levels. *Int J Curr Res Med Sci* 2017;3:14-21.