

Hubungan Kadar Feritin Serum dengan Fungsi Kognitif Berdasarkan Pemeriksaan Status Mini-Mental (MMSE) pada Penyandang *Thalassemia* Anak

Fathiyah Ma'ani, Eddy Fadlyana, Sri Endah Rahayuningsih
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Penyandang *thalassemia* yang mendapat transfusi rutin tanpa kelasi besi yang optimal dapat menyebabkan kelebihan besi yang memicu stres oksidatif dan dapat mempercepat proses degenerasi di otak.

Tujuan. Menentukan hubungan kadar feritin serum dengan fungsi kognitif.

Metode. Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang terhadap 95 penyandang *thalassemia* anak berusia di atas 10 tahun pada bulan April sampai Mei 2015. Pemilihan subjek dilakukan secara *consecutive sampling*. Fungsi kognitif dinilai berdasarkan tes *mini mental state examination* (MMSE). Kadar feritin serum dan faktor lain yang berhubungan dengan fungsi kognitif dianalisis menggunakan multipel regresi.

Hasil. Subjek penelitian terdiri dari 95 anak, anak laki-laki 46 orang (48,4%) dan anak perempuan 49 orang 51,6%. Rerata(SB) kadar feritin serum 4355,9 (2149) µg/L. Berdasarkan pemeriksaan MMSE didapatkan rerata(sb) skor 29,6 (3,9). Terdapat hubungan antara feritin serum dan fungsi kognitif ($p=0,040$). Faktor lain yang berhubungan adalah pendidikan anak, pendidikan ibu dan frekuensi transfusi.

Kesimpulan. Kadar feritin serum berhubungan dengan skor MMSE. **Sari Pediatri** 2015;17(3):163-8.

Kata kunci: *thalassemia*, anak, feritin, fungsi kognitif, MMSE

The Assosiation between Ferritin Serum Level and Cognitive Function based on Mini-mental State Examination (MMSE) in Thalassemia children

Fathiyah Ma'ani, Eddy Fadlyana, Sri Endah Rahayuningsih

Background. Repeated blood transfusions without optimal iron chelator causing iron overload that trigger oxidative stress and accelerate degeneration process in brain.

Objective. To determine cognitive function and its relationship with ferritin serum level.

Methods. An analytical cross-sectional study design of the 95 children aged over 10 years old from April to May 2015. Cognitive function was assessed by Mini-Mental State Examination (MMSE). Ferritin serum level and counfounding factors were analyzed using multivariat regression.

Result. Subjects were consisted of 95 children, 46 male (48.4%) and 49 female (51.6%). We performed MMSE test on subjects. Mean ferritin serum level (SD) was 4355,9(2149) µg/L, with the range of 698–9440 µg/L. Mean MMSE score(sd) was 29.6 (3.9) with the range of 17–35.. Ferritn serum level have relationship with cognitive function ($P=0,040$). Child education level, the frequency of transfusion, and mother education had relationship with cognitive function.

Conclusion. Ferritin serum level have relationship with MMSE score. **Sari Pediatri** 2015;17(3):163-8.

Keywords: thalassemia, children, ferritin, cognitive functions, MMSE

Alamat korespondensi:

Dr. Fathiyah Ma'ani, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Jl. Pasteur No.38 Bandung 40163, Indonesia, Tel. +62-22-3035957. E-mail: fathiyah.arioseno@gmail.com

Transfusi rutin dan peningkatan absorpsi besi intestinal pada penyandang *thalassemia* dapat menyebabkan kelebihan besi diberbagai organ termasuk otak.¹⁻³ Kelator besi yang tidak adekuat akan semakin memperberat kelebihan besi.⁴ Besi bebas atau *non transferrin bound iron* (NTBI) bersifat toksik terhadap organ tubuh melalui reaksi fenton menghasilkan radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan mempercepat degenerasi sel.⁵⁻⁷

Penyandang *thalassemia* memiliki risiko tiga kali lipat untuk memiliki gangguan fungsi kognitif dan intelektual sehingga sering mengalami masalah dalam lingkungan sosial, pekerjaan dan komunikasi.⁸ Fungsi kognitif dipengaruhi oleh faktor biologis dan lingkungan.⁹ Faktor lingkungan yang diketahui berhubungan dengan fungsi kognitif adalah status sosialekonomi, status gizi. Keadaan ini dapat menyebabkan gangguan belajar. Malnutrisi kronis juga diketahui dapat menurunkan atensi anak.¹⁰ Faktor lain yang juga berhubungan dengan perkembangan fungsi kognitif anak adalah pendidikan orangtua terutama ibu.¹¹ Pengetahuan mengenai hubungan fungsi kognitif pada penyandang *thalassemia* dengan jenis kelamin, keadaan hipoksia kronik, onset transfusi, dan keadaan hemosiderosis sampai saat ini masih meragukan.^{12,13} Pemeriksaan fungsi kognitif pada penyandang *thalassemia* seharusnya dilakukan secara rutin sehingga apabila dicurigai atau didapatkan adanya gangguan kognitif, dapat segera diberikan intervensi.⁷ Penapisan fungsi kognitif dengan pemeriksaan status mini mental (MMSE) dapat digunakan klinik. Tes MMSE memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik dalam menapis gangguan fungsi kognitif.^{14,15}

Saat ini, kadar feritin serum penyandang *thalassemia* anak di RSUP Dr. Hasan Sadikin masih tinggi dan pemeriksaan fungsi kognitif belum rutin dilakukan. Penelitian mengenai hubungan kadar feritin serum dan fungsi kognitif sebelumnya masih memberikan hasil yang meragukan sehingga penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan kadar feritin serum dan fungsi kognitif pada penyandang *thalassemia* anak di RSUP Dr. Hasan Sadikin.

Metode

Penelitian dilakukan di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan April–Mei 2015. Persetujuan

tertulis (*informed consent*) diberikan orangtua atau wali setelah mendapat informasi secara lengkap dan mengerti untuk mengikutsertakan anaknya dalam penelitian. Kriteria inklusi adalah berusia >10 tahun, terdiagnosis *thalassemia* dan mendapat transfusi rutin, serta tidak memiliki gangguan dengar. Kriteria eksklusi adalah memiliki kelainan kongenital sindrom Down, menderita penyakit kronik lain selain *thalassemia* (seperti keganasan, tuberkulosis, hepatitis kronik, penyakit jantung bawaan, gagal ginjal kronik, epilepsi, diabetes melitus).

Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* pada semua penyandang *thalassemia* anak yang memenuhi kriteria inklusi yang kontrol rutin di Poliklinik *Thalassemia* Anak RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dicatat data dasar dari rekam medis, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pengukuran status antropometri. Subjek kemudian dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif dengan tes MMSE. Kadar Hb rata-rata sebelum transfusi dan kadar feritin 3 bulan terakhir dicatat berdasarkan data rekam medik atau data Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin. Karakteristik subjek penelitian disajikan secara deskriptif. Hubungan kadar feritin serum pada fungsi kognitif dianalisis menggunakan analisis bivariat dan analisis multivariat. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung dengan nomor: 258/UN6.C1.3.2/KEPK/PN/2015.

Hasil

Persentase subjek laki-laki dibanding perempuan 48,4% dan 51,6%. Status pendidikan orangtua Didapatkan status tingkat pendidikan ayah rendah 45,3%, pendidikan ibu rendah 39,5%, penghasilan orangtua rendah 18%, sedang 61%, dan tinggi 20%. Dengan demikian, subjek penelitian mayoritas dengan penghasilan menengah ke bawah. Berdasarkan *WHO Child Growth reference*, 62% tinggi badan menurut usia pada subjek penelitian *stunted* dan *severely stunted* dan lebih 90% indeks massa tubuh menurut usia subjek penelitian berada pada area median (Tabel 1). Kadar feritin serum pada penelitian didapatkan rerata(SB) 4355,9(2149) µg/L, median 3804 µg/L dengan rentang

698–9440 µg/L dengan skor MMSE rerata(SB) 29,6(3,9). Subjek penelitian dengan fungsi kognitif normal 81,1% dan 18,9% *probable* gangguan kognitif. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel penelitian dan skor MMSE (Tabel 2). Hubungan antara variabel bebas dengan terikat dapat diketahui dengan menggunakan analisis regresi linier. Variabel bebas yang dianalisis multivariat bila analisis bivariat mempunyai nilai $p < 0,25$.

Berdasarkan Tabel 3, 31% variasi skor MMSE dipengaruhi oleh kadar feritin serum, pendidikan anak, pendidikan ibu, dan frekuensi transfusi. Faktor yang memiliki pengaruh paling bermakna adalah pendidikan anak dan frekuensi transfusi.

Tabel 1. Karakteristik pasien *thalassemia* anak (n=95)

| | Jumlah | % |
|--------------------------------|--------|------|
| Jenis kelamin | | |
| Laki-laki | 46 | 48,4 |
| Perempuan | 49 | 51,6 |
| Usia (tahun) | | |
| 10 – 12 | 69 | 72,6 |
| 12 – >14 | 26 | 27,4 |
| Pendidikan anak (tahun) | | |
| Rerata (SB) = 5 | | |
| Median = 5,3(1,6) | | |
| Rentang = 0–9 | | |
| Pendidikan ayah | | |
| SD | 24 | 25,3 |
| SMP | 19 | 20,0 |
| SMA | 45 | 47,3 |
| Diploma/Sarjana | 7 | 7,4 |
| Pendidikan ibu | | |
| SD | 18 | 19 |
| SMP | 29 | 30,5 |
| SMA | 38 | 40,0 |
| Diploma/Sarjana | 10 | 10,5 |
| Penghasilan orangtua | | |
| Rendah | 17 | 18,0 |
| Sedang | 58 | 61,0 |
| Tinggi | 20 | 21,0 |
| Status antropometri | | |
| TB menurut usia | | |
| Normal | 36 | 38,0 |
| Stunted | 33 | 34,7 |
| Severely stunted | 26 | 27,3 |
| Indek massa tubuh menurut usia | | |
| Median | 86 | 90,5 |
| <-2 SB | 9 | 9,5 |
| <-3 SB | 0 | 0 |

Pembahasan

Sampai saat ini *thalassemia* belum dapat disembuhkan, tetapi dengan tata laksana yang optimal maka kualitas dan kelangsungan hidup penyandang *thalassemia* dapat meningkat. Saat ini, di Jawa Barat, tercatat 2759 penyandang *thalassemia* berat (data POPTI Bandung, 2014). Data Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin didapatkan 656 pasien *thalassemia* yang mendapatkan pelayanan rutin dengan rentang usia 0–14 tahun berjumlah 381 orang. Salah satu masalah yang dihadapi dalam tatalaksana pasien *thalassemia* di RSUP Dr. Hasan Sadikin adalah perhatian yang kurang dalam mendeteksi komplikasi non klinis lain yang dapat terjadi, seperti gangguan fungsi kognitif. Penyandang *thalassemia* memiliki risiko tiga kali lipat untuk memiliki gangguan fungsi kognitif dan intelektual sehingga sering mengalami masalah dalam lingkungan sosial, pekerjaan, dan komunikasi.⁸ Penelitian kami merupakan penelitian pertama yang menapis gangguan fungsi kognitif pada pasien *thalassemia* dengan menggunakan tes MMSE di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin.

Kami mengikutsertakan 95 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dengan persentase laki-laki dibanding perempuan 48,4% dan 51,6%. Subjek penelitian berperawakan pendek 62%. Hampir seluruh subjek penelitian memiliki kadar feritin tinggi dan memerlukan kelasi besi. Rerata (SB) kadar feritin serum adalah 4355,9(2149) µg/L. Kadar feritin penelitian kami 2880,0(1504,1) µg/L lebih tinggi dari penelitian Monastero dkk.¹² Kadar feritin yang tinggi disebabkan lebih dari 50% subjek penelitian tidak mendapatkan kelasi besi optimal. Kadar hemoglobin pretransfusi rerata subjek penelitian berkisar 5–8 g/dL (83,2%). Hal tersebut disebabkan kepatuhan yang kurang untuk melakukan transfusi rutin. Sosial ekonomi keluarga yang rendah merupakan faktor yang berperan dalam kepatuhan ini.

Pemeriksaan status mini mental (MMSE) merupakan tes penapisan fungsi kognitif yang digunakan secara luas dan merupakan alat pemeriksaan yang mudah, murah, dan sederhana. Tes ini dapat menjadi acuan untuk penilaian fungsi kognitif di klinik.¹⁶ Berdasarkan skor MMSE didapatkan rerata (SB) 29,6 (3,9); median 30 dengan rentang skor 17–35 dan bila dikelompokkan berdasarkan interpretasi skor didapatkan 18 subjek *probable* gangguan kognitif

Tabel 2. Skor MMSE berdasarkan karakteristik subjek penelitian

| Variabel | Skor MMSE | | | | Nilai p |
|--------------------------------|-----------|-------------|--------|---------|---------|
| | N | Rerata(SB) | Median | Rentang | |
| Pendidikan ayah | | | | | |
| SD | 24 | 28,75(4,55) | 29,00 | 19–35 | 0,129* |
| SMP | 19 | 28,95(3,24) | 29,00 | 22–34 | |
| SMA | 45 | 30,00(3,88) | 31,00 | 17–35 | |
| Diploma/Sarjana | 7 | 32,29(2,92) | 33,00 | 28–35 | |
| Pendidikan ibu | | | | | |
| SD | 18 | 27,89(3,46) | 28,00 | 22–34 | 0,049* |
| SMP | 29 | 29,24(4,16) | 29,00 | 19–35 | |
| SMA | 38 | 30,32(4,09) | 31,50 | 17–35 | |
| Diploma/Sarjana | 10 | 31,40(2,27) | 31,00 | 28–35 | |
| Penghasilan orangtua | | | | | |
| Rendah | 17 | 29,06(3,59) | 29,00 | 22–35 | 0,669* |
| Sedang | 58 | 29,55(4,38) | 30,50 | 17–35 | |
| Tinggi | 20 | 30,40(2,74) | 30,00 | 27–35 | |
| Status antropometri | | | | | |
| TB menurut usia | | | | | |
| <i>Stunted</i> | 33 | 29,58(3,50) | 29,00 | 22–35 | 0,840* |
| <i>Severely stunted</i> | 26 | 29,35(4,38) | 30,50 | 17–35 | |
| Normal | 36 | 29,92(4,08) | 31,00 | 19–35 | |
| Indek massa tubuh menurut usia | | | | | |
| Median | 86 | 29,58(3,93) | 30,00 | 17–35 | 0,692** |
| <-2 SB | 9 | 30,22(4,20) | 29,00 | 23–35 | |
| <-3 SB | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Kadar feritin (µg/L) | | | | | |
| Rerata(SB) = 4355,9(2149,3) | | | | | |
| Median = 3804 | | | | | |
| Rentang = 698–9440 | | | | | |
| <1000 | 2 | 29,00(2,82) | 29,00 | 27–31 | 0,063* |
| 1000-2500 | 20 | 31,35(3,61) | 32,50 | 24–35 | |
| >2500 | 73 | 29,19(3,96) | 29,00 | 17–35 | |
| Kadar Hb pretransfusi(g/dL) | | | | | |
| <5 | 1 | 26,00 | 26,00 | 26 | 0,237* |
| 5–8 | 79 | 29,44(4,07) | 30,00 | 17–35 | |
| 8–10 | 15 | 30,93(3,01) | 31,00 | 26–35 | |
| Frekuensi transfusi | | | | | |
| 2 minggu sekali | 14 | 27,36(4,53) | 27,50 | 19–35 | 0,002* |
| 3 minggu sekali | 18 | 27,72(3,92) | 28,50 | 17–35 | |
| 4 minggu sekali | 54 | 30,43(3,31) | 31,00 | 22–35 | |
| >1 bulan sekali | 9 | 32,33(3,77) | 34,00 | 25–35 | |
| Jenis kelator besi | | | | | |
| Desferoksamin | 5 | 31,00(2,45) | 31,00 | 29–35 | 0,860* |
| Deferipron | 59 | 29,59(4,19) | 30,00 | 19–35 | |
| Deferasiroks | 29 | 29,55(3,80) | 30,00 | 17–35 | |
| Tidak mendapat terapi | 2 | 29,00(2,83) | 29,00 | 27–31 | |

Ket: *Kruskal Wallis **Mann Whitney

Tabel 3. Analisis multivariat faktor yang berhubungan dengan skor MMSE

| Variabel | Koef β | SE | T _{hitung} | Nilai p |
|-------------------------|--------------|--------|---------------------|---------|
| Feritin | -0,0003 | 0,0002 | -2,082 | 0,040 |
| Pendidikan anak (tahun) | 0,722 | 0,233 | 3,10 | 0,003 |
| Pendidikan ibu | 0,809 | 0,351 | 2,304 | 0,024 |
| Frekuensi transfusi | 1,304 | 0,424 | 3,077 | 0,003 |
| Konstanta | 21,903 | | | |

Ket: r^2 multipel=31,5%;P<0,001

(18,9%). Anak *thalassemia* memiliki risiko tiga kali lipat untuk memiliki gangguan fungsi kognitif dan intelektual sehingga sering mengalami masalah dalam lingkungan sosial, pekerjaan, dan dalam berkomunikasi.⁸

Kami mendapatkan hubungan antara kadar feritin serum dengan fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE. Berbeda dengan penelitian Monastero dkk¹² yang melaporkan tidak terdapat hubungan antara kadar feritin serum dan dengan skor MMSE. Hal tersebut mungkin disebabkan kadar feritin serum pada penelitian Monastero dkk lebih rendah dibandingkan pada penelitian kami.¹² Kadar feritin tinggi dapat mengganggu fungsi kognitif. Kelebihan besi, pada keadaan hemokromatosis, menyebabkan terjadinya peningkatan kadar tranferin serum dan transportasi besi melewati sawar darah otak. Besi yang masuk melalui sawar otak menyebabkan terjadinya akumulasi besi di otak.¹⁷ Kelebihan besi menyebabkan transferin tersaturasi penuh sehingga terbentuklah NTBI. Besi dapat mengatalisis pembentukan radikal bebas yang berbahaya dalam kondisi aerob. Toksisitas besi didasarkan pada reaksi kimia Fenton dan Haber-Weiss, besi dapat mengatalisis pembentukan radikal bebas *reactive oxygen species*(ROS), seperti radikal hidroksil dan pembentukan peroksidasi lipid melalui reaksi dengan hidrogen peroksidase (H_2O_2). *Reactive oxygen species* dapat mudah berikatan dengan berbagai molekul, seperti protein, DNA, lipid, dan antioksidan. Peningkatan kadar radikal bebas yang melebihi kapasitas antioksidan disebut stres oksidatif. Stres oksidatif akan mempercepat degenerasi jaringan.¹⁸ Hasil penelitian kami sesuai dengan penelitian *case-control* oleh Duman dkk¹⁹ yang melaporkan bahwa fungsi kognitif pada beta *thalassemia* diketahui lebih rendah secara signifikan.

Fungsi kognitif dipengaruhi oleh faktor biologis dan lingkungan.⁹ Pada penelitian kami, fungsi kognitif

berhubungan dengan pendidikan anak. Hal tersebut sesuai dengan Ouvrier¹⁴ yang melaporkan bahwa skor MMSE berhubungan dengan usia mental. Kesempatan mendapatkan pendidikan merupakan salah satu faktor lingkungan yang berperan dalam perkembangan fungsi kognitif.⁹

Frekuensi transfusi berhubungan dengan fungsi kognitif. Frekuensi transfusi berkaitan dengan keadaan anemia yang terjadi pada penyandang *thalassemia*. Keadaan anemia diketahui akan meningkatkan absorpsi besi intestinal sebagai kompensasi terhadap keadaan anemia. Pemberian transfusi rutin sebagai tata laksana untuk mengatasi keadaan anemia dapat menyebabkan kelebihan besi. Dua keadaan tersebut akan berperan pada kejadian kelebihan besi pada penyandang *thalassemia* dan akan menyebabkan akumulasi besi diberbagai organ termasuk otak.^{1,2} Keadaan anemia juga mengakibatkan perfusi jaringan terganggu. Penelitian mengenai hipoksia kronik pada penyakit paru menunjukkan adanya gangguan pada kognitif terutama pada domain memori, bahasa verbal, atensi, dan berpikir abstrak.²⁰ Armstrong dkk²¹ melaporkan keadaan anemia kronik dan berat berkaitan dengan fungsi kognitif dengan atau tanpa adanya gambaran *brain injury* pada otak secara MRI.

Tingkat pendidikan orangtua memiliki hubungan dengan fungsi kognitif anak. Tingkat pendidikan ibu berkaitan dengan stimulasi dini pada perkembangan kognitif seorang anak.²² Berkman dkk¹¹ menilai fungsi kognitif pada populasi anak yang terinfeksi parasit menunjukkan tingkat pendidikan ibu memiliki hubungan dengan kognitif anak.

Keterbatasan penelitian kami di antaranya adalah kadar feritin yang dianalisis bukan kadar feritin aktual pada saat dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif, tetapi menggunakan kadar feritin dalam 3 bulan terakhir. Penelitian ini belum melibatkan semua usia penyandang *thalassemia*.

Kesimpulan

Penapisan fungsi kognitif pada penyandang *thalassemia* dapat dilakukan dengan menggunakan tes MMSE. Terdapat hubungan bermakna antara kadar feritin serum dengan fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE. Faktor-faktor lain yang juga berhubungan dengan fungsi kognitif pada penyandang *thalassemia* adalah pendidikan anak, pendidikan ibu dan frekuensi transfusi.

Daftar pustaka

1. Youdim M. Deficiency and excess of iron in brain function and dysfunction. *Nutr Rev* 2001;59:S83-5.
2. Schenck J. JF Magnetic resonance imaging of brain iron. *J Neurol Sci* 2003;207:99-102.
3. Weatherall D, Clegg J. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79:704-12.
4. Hoffbrand A, Taher A, Cappellini M. How I treat transfusional iron overload. *Blood J Hematology* 2012;120:3657-69.
5. Sian-Hulsmann J, Mandel S, Youdim M, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011;118:939-57.
6. Weinreb O, Amit T, Mandel S, Kupersmidt L. Neuroprotective multifunctional iron chelators: from redox-sensitive process to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2010;919-49.
7. Raafat N, Safy UE, Khater N, Hassan T, Hassan B, Siam A, dkk. Assessment of cognitive function in children with beta thalassemia mayor: a cross-sectional study. *J Child Neurol* 2014;1-6.
8. Sabry N, Salama K. Cognitive abilities, mood changes and adaptive functioning in children with beta thalassemia. *Current Psychiatri* 2009;16:244-54.
9. Dutta J. What are the factors affecting cognitive development of children? Diakses 12 Maret 2015. Tersedia dari: <http://www.preservearticles.com/2011100714884/what-are-the-factors-affecting-cognitive-development-of-children.html>.
10. Mc Ardley JH, Ashworth JC. Micronutrients in fetal growth and development. *Brit Med Bull* 1999;55:499-510.
11. Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, Lopez SL, Black MM. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *The Lancet* 2002;359:564-71.
12. Monastero R, Monastero G, Ciaccio C. Cognitive deficits in beta-thalassemia major. *Acta Neurol Scand* 2000;102:162-8.
13. Sinniah D, Vignaendra V, Ahmad K. Neurological complications of b-thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1977;52:977-9.
14. Ouvrier R, Goldsmith R, Ouvrier S, Williams I. The value of the mini-mental state examination in childhood: a preliminary study. *J Child Neurol* 1993;8:145-8.
15. Sigit IA, Aminah S, Kurniani N. Validasi mini mental state examination (MMSE) modifikasi Ouvrier sebagai alat penapisan fungsi kognitif anak usia 8-11 tahun di tiga sekolah di kota Bandung (tesis). Bandung: Universitas Padjadjaran Bandung. 2005
16. Jain M, Passi G. Assessment of a modified mini-mental scale for cognitive functions in children. *Indian Pediatric* 2005;42:907-12.
17. Evan-Gelder W, Huijskes-Heins M, Cleton-Soeteman M. Iron uptake in blood-brain barrier endothelial cells cultured in iron-depleted and iron-enriched media. *J Neuroche* 1998;998:1134-40.
18. Sadzadeh SH, YasiSaffari. Iron and brain disorder. *Am J Clin Pathol*. 2004;21(Suppl 1):S64-S70.
19. Duman O, Arayci S, Fettahoglu E. Neurocognitive function in patient beta thalassaemia major. *Pediatr Int* 2011;53:519-23.
20. Areza-Fegyveres R, Kairalla RA, Carvalho CR, Nitrini R. Cognition and chronic hypoxia in pulmonary diseases. *Dement Neuropsychol* 2010;4:14-22.
21. Armstrong FD. Thalassemia And Learning Neurocognitive Functioning In Children. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:283-9.
22. Schady N. Parents' Education, Mothers' Vocabulary, and Cognitive Development in Early Childhood: Longitudinal Evidence From Ecuador. *American Journal of Public Health*. 2011 101:2299-307.