

HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DAN FERITIN DENGAN GAMBARAN KONDUKSI SARAF PADA ANAK TALASEMIA BETA MAYOR

CORRELATION BETWEEN HAEMOGLOBINE AND FERRITIN LEVEL WITH NERVE CONDUCTION STUDY IN CHILDREN WITH BETA THALASSEMIA MAJOR

Windy Krisanti Kusuma Dewi,* Uni Gamayani,* Nushrotul Lailiyya,* Lelani Reniarti,** Nanan Sekarwana**

ABSTRACT

Introduction: Beta thalassemia major is inherited hemoglobin synthesis disorder found in thalassemia belt, including Indonesia. Peripheral neuropathy is one of its underdiagnosed neurological complications results in poor management of the patients.

Aims: To identify correlation between hemoglobin and ferritin serum with Nerve conduction study (NCS) in Beta thalassemia major patients.

Methods: This was a cross-sectional study involving children with beta thalassemia major aged 8-14 years, who regularly underwent blood transfusions in Hasan Sadikin Hospital, Bandung. Nerve conduction study of motor and sensory nerves of all limbs were conducted to the patients. Data was analyzed using Spearman's correlation analysis.

Results: Fifty subjects were included in this study with the mean hemoglobin level (SD) of 6.99 (0.87)g/dL and the mean blood ferritin level (SD) of 3.925 (1.993) μ g/L. Based on NCS, most of the subjects had polyneuropathy and 46.94% had axonal demyelinating lesions in sensory and motor nerves. Among patients with neuropathy, there was a statistically significant negative correlation between mean hemoglobin level and the numbers of the abnormal nerves and also a statistically significant positive correlation between mean blood ferritin level and the numbers of the abnormal nerves.

Discussion: The lower ferritin serum level, the less nerve involved based on NCS.

Keyword: Beta thalassemia, ferritin, hemoglobin, nerve conduction study, neuropathy

ABSTRAK

Pendahuluan: Talasemia beta mayor merupakan suatu kelainan sintesis hemoglobin yang hereditas yang banyak ditemukan di wilayah tropis, termasuk Indonesia. Salah satu komplikasinya adalah neuropati perifer yang sering tidak terdiagnosis, sehingga penyandanginya tidak mendapatkan tata laksana yang adekuat.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar hemoglobin dan ferritin serum dengan gambaran konduksi saraf (*nerve conduction study/NCS*) pada penyandang talasemia beta mayor.

Metode: Studi potong lintang terhadap penyandang talasemia berusia 8-14 tahun yang rutin menjalani transfusi darah di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Dilakukan pemeriksaan NCS motorik dan sensorik pada keempat ekstremitas. Data dianalisis menggunakan uji korelasi Spearman.

Hasil: Diperoleh 50 subjek dengan rerata kadar hemoglobin 6,99 \pm 0,87g/dL dan kadar ferritin serum 3.925 \pm 1.993 μ g/L. Berdasarkan pemeriksaan NCS, sebagian besar subjek mengalami polineuropati yang 46,94% di antaranya berupa gambaran demielinasi aksonal sensorik motorik. Pada subjek dengan neuropati perifer didapatkan korelasi negatif yang bermakna antara kadar hemoglobin dengan jumlah keterlibatan saraf pada NCS dan korelasi positif yang bermakna antara kadar ferritin serum dengan jumlah keterlibatan saraf pada NCS.

Diskusi: Semakin rendah kadar ferritin serum, maka semakin sedikit jumlah saraf yang terlibat pada NCS, dan sebaliknya.

Kata kunci: Ferritin, hemoglobin, *nerve conduction study*, neuropati, talasemia beta mayor

*Departemen Neurologi FK Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. **Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. **Korespondensi:** windy_krisanti@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Talasemia beta merupakan suatu kelainan darah hereditas, yaitu gangguan pada sintesis dan struktur rantai globin beta.¹ Kelainan ini banyak ditemukan di wilayah tropis dan subtropis yang disebut sebagai sabuk talasemia, termasuk Indonesia yang memiliki karier talasemia beta sebanyak 10%.²⁻³

Jawa Barat adalah daerah dengan jumlah penyandang talasemia terbanyak di Indonesia, yaitu mencapai 2.000 orang berdasarkan data dari Klinik Talasemia RSUP Dr. Hasan Sadikin (RSHS), Bandung. Di klinik tersebut tercatat sekitar 450 anak penyandang talasemia yang menjalani transfusi rutin pada tahun 2013.⁴

Talasemia beta mayor merupakan bentuk klinis talasemia yang paling berat. Dengan adanya kombinasi transfusi darah dan terapi kelasi besi yang rutin, angka harapan hidup penyandang talasemia beta mayor secara dramatis telah meningkat. Namun perjalanan penyakit yang menjadi kronis menyebabkan timbulnya berbagai komplikasi, salah satunya berupa komplikasi neurologis pada susunan saraf perifer, yaitu neuropati perifer. Kelainan ini umumnya bersifat subklinis dan baru diketahui melalui evaluasi dengan pemeriksaan klinis neurologis dan elektrofisiologis.⁵⁻⁷

Komplikasi neuropati perifer pada penyandang talasemia beta pertama kali dikemukakan oleh Papanastasiou pada tahun 1991 yang melaporkan adanya komplikasi neuropati perifer (22%) yang meningkat seiring dengan bertambahnya usia.² Gambaran konduksi saraf yang abnormal lebih banyak didapatkan pada penyandang dengan kadar hemoglobin (Hb) rata-rata yang rendah, kadar feritin serum yang tinggi, usia yang lebih tua, dan yang tidak mendapatkan transfusi darah dan kelasi besi yang rutin. Hal ini menunjang anemia kronis dan deposisi besi sebagai faktor risiko utama neuropati perifer pada penyandang talasemia.⁸⁻⁹ Neuropati yang ditemukan sebagian besar merupakan polineuropati. Keadaan yang makin memberat akan menyebabkan gangguan saraf lebih lanjut pada ekstremitas bagian proksimal, sehingga semakin banyak saraf yang mengalami kerusakan.¹⁰⁻¹¹

Pemeriksaan konduksi saraf atau *nerve conduction study* (NCS) merupakan suatu pemeriksaan elektrofisiologis yang dapat mendeteksi adanya gangguan pada saraf perifer, baik saraf motorik maupun sensorik, sehingga dapat membantu penegakan diagnosis.^{9,12-14} Gambaran NCS yang abnormal dapat ditemukan juga pada penyandang yang belum menunjukkan gejala dan atau tanda neuropati, sehingga dapat digunakan untuk deteksi dini adanya neuropati pada penyandang talasemia beta mayor.^{9,15} Penyandang talasemia yang menerima transfusi darah dan kelasi besi yang rutin dilaporkan memiliki gambaran NCS yang lebih baik, berupa latensi distal yang lebih pendek dan amplitudo yang lebih tinggi dibandingkan yang tidak menerima transfusi darah atau kelasi besi. Hal ini menunjukkan

bahwa terapi yang adekuat dapat memberikan gambaran fungsi saraf yang lebih baik.¹⁵

Neuropati perifer merupakan komplikasi neurologis dengan insidens yang cukup tinggi, namun gejalanya sering tidak dirasakan oleh penyandang, terutama yang masih anak-anak. Saat ini neuropati juga belum menjadi fokus dalam tata laksana anak penyandang talasemia. Seiring dengan bertambahnya usia, neuropati perifer dapat memberikan gejala yang bertambah berat, mengganggu aktivitas harian dan mengurangi kualitas hidup penyandang, terutama bila disertai dengan nyeri neuropatik. Dengan demikian, perlu dilakukan evaluasi saraf perifer pada penyandang talasemia dengan harapan dapat dilakukan intervensi yang tepat, sehingga kualitas hidup penyandang talasemia dapat dipertahankan.^{6,8,15}

TUJUAN

Mengetahui hubungan antara kadar hemoglobin dan kadar feritin serum dengan gambaran konduksi saraf pada anak dengan talasemia beta mayor.

METODE

Penelitian observasi analitik secara potong lintang terhadap pasien anak dengan talasemia beta mayor dan rutin menjalani transfusi di Klinik Talasemia RSHS, Bandung pada bulan Januari sampai Mei 2017. Kriteria inklusi adalah berusia 8-14 tahun, rerata kadar Hb pra-transfusi <10g/dL dan rerata kadar feritin serum $\geq 1.000\mu\text{g/L}$ dalam 6 bulan terakhir, status gizi normal sesuai indeks massa tubuh menurut WHO, serta anak dan orang tua bersedia untuk mengikuti penelitian. Adapun kriteria eksklusi adalah subjek yang sedang atau pernah menggunakan obat-obatan yang dapat menyebabkan neuropati perifer (obat kemoterapi atau antituberkulosis), diabetes melitus, gangguan liver, dan gangguan ginjal.

Dilakukan anamnesis terhadap subjek dan orang tuanya, pencatatan hasil laboratorium 6 bulan terakhir dari rekam medis, serta pemeriksaan fisik neurologis, termasuk pemeriksaan sensorik, motorik, dan refleks fisiologis. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan konduksi saraf pada saraf sensorik (N. Medianus, N. Ulnaris, N. Suralis) dan saraf motorik (N. Medianus, N. Ulnaris, N. Peroneus, N. Tibialis) pada kedua sisi ekstremitas. Berdasarkan hasil

pemeriksaan konduksi saraf, subjek dikelompokkan menjadi normal (tanpa neuropati), mononeuropati, mononeuropati multipleks, dan polineuropati. Mononeuropati jika terdapat gangguan konduksi hanya pada satu saraf, sedangkan mononeuropati multipleks berdasarkan gangguan pada lebih dari satu saraf yang bersifat asimetris dan berasal dari trunkus saraf yang berbeda. Adapun polineuropati jika gangguan konduksi terjadi pada saraf di area yang sama di kedua sisi tubuh secara simetris.^{17-18,3}

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=50)

Karakteristik	Rerata (SD)	n(%)
Usia (tahun)	11,03 (1,69)	
Jenis Kelamin		
• Laki-laki		29 (58)
• Perempuan		21 (42)
Lama diagnosis (tahun)	9,73 (1,72)	
Kadar Hb (g/dL)	6,99 (0,87)	
Kadar feritin (µg/L)	3.925 (1.993)	
Penggunaan Kelasi Besi		
• Ya		50 (100)
o Deferoksamin (DFO)		1 (2)
o Deferipron (DFP)		40 (80)
o Deferasiroks (DFX)		9 (18)
• Tidak		0 (0)
Gejala sensorik		
• Ada		27 (54)
• Tidak ada		23 (46)
Gejala motorik		
• Ada		3 (6)
• Tidak ada		47 (94)
Defisit neurologis sensorik		
• Ada		13 (26)
• Tidak ada		37 (74)
Defisit neurologis motorik		
• Ada		0 (0)
• Tidak ada		50 (100)
Refleks fisiologis		
• Normal		35 (70)
• Menurun		15 (30)

SD: standar deviasi; Hb: Hemoglobin.

Normalitas data diuji menggunakan uji Shapiro-Wilk. Semua data dianalisis melalui uji korelasi Pearson, dan jika distribusi data tidak normal dilakukan dengan uji korelasi Spearman. Kekuatan korelasi (r) menurut Guilford adalah 0,0-<0,2 sangat lemah, 0,2-<0,4 lemah, 0,4<0,7 sedang, 0,7-<0,9 kuat, dan 0,9-1 sangat kuat. Nilai p<0,05 dinyatakan bermakna secara statistik, sedangkan analisis statistik menggunakan SPSS 20 for Windows.

HASIL

Didapatkan 50 subjek dengan distribusi laki-laki lebih banyak dibanding perempuan (58% vs 42%) dan semuanya mendapatkan terapi kelasi besi, mayoritas berupa deferipron oral (80%). Pada anamnesis didapatkan sebanyak 54% subjek melaporkan keluhan sensorik berupa baal, nyeri, atau kesemutan, dan 6% subjek melaporkan keluhan motorik berupa kram atau kelemahan otot. Namun dari hasil pemeriksaan fisik hanya 26% subjek yang mengalami defisit sensorik, yang semuanya berupa hipestesi *gloves and stocking*, tidak didapatkan subjek yang mengalami defisit motorik, dan sebanyak 30% subjek mengalami penurunan refleks fisiologis.

Pada penelitian ini hanya 1 subjek yang memiliki hasil NCS normal (Tabel 2), sebagian besar (98%) menunjukkan neuropati perifer, dengan gambaran terbanyak polineuropati berupa demielinasi aksonal sensorik motorik (47%). Pada subjek yang mengalami mononeuropati, seluruhnya berupa lesi aksonal motorik. Pada subjek dengan mononeuropati multipleks terdapat sebagian subjek dengan lesi aksonal motorik dan sebagian dengan lesi demielinasi

Tabel 2. Jenis Neuropati berdasarkan Pemeriksaan Konduksi Saraf (n=49)

Neuropati Perifer	n (%)
Mononeuropati (n=4)	
• Aksonal motorik	4 (8,16)
Mononeuropati multipleks (n=4)	
• Aksonal motorik	2 (4,08)
• Demielinasi aksonal sensorik motorik	2 (4,08)
Polineuropati (n=41)	
• Aksonal motorik	14 (28,57)
• Aksonal sensorik motorik	3 (6,12)
• Demielinasi aksonal sensorik	1 (2,04)
• Demielinasi aksonal sensorik motorik	23 (46,94)

aksonal sensorik motorik.

Pada keadaan neuropati perifer, gambaran NCS pada masing-masing subjek penelitian memiliki variasi jumlah saraf yang terlibat. Dari uji korelasi Spearman (Tabel 2) terdapat korelasi yang bermakna dengan arah korelasi negatif dan kuat ($p < 0,05$; $r: -0,781$) antara kadar hemoglobin dengan jumlah saraf abnormal yang terlibat pada keadaan neuropati. Demikian pula terdapat korelasi yang bermakna dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi yang sedang ($p < 0,05$; $r: 0,412$) antara kadar feritin dengan jumlah saraf abnormal yang terlibat pada keadaan neuropati. Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah kadar feritin serum, maka semakin sedikit jumlah saraf yang terlibat, dan sebaliknya.

Tabel 3. Analisis Korelasi antara Kadar Hb dan Feritin dengan Keterlibatan Jumlah Saraf pada Neuropati Perifer (n=49)

Variabel	r	p
Kadar Hb	-0,781	<0,001**
Kadar Feritin	0,412	0,003**

**Uji korelasi Spearman ($p < 0,05$); r: koefisien korelasi.

PEMBAHASAN

Manifestasi klinis talasemia beta mayor adalah anemia kronis dan deposisi besi akibat transfusi rutin yang ditandai dengan rendahnya kadar Hb dan tingginya kadar feritin serum. Demikian pula subjek penelitian ini memiliki rerata kadar Hb, yaitu rerata 6,99 (5,4-8,5)g/dL yang bahkan lebih rendah dibandingkan Sawaya di Libanon, yaitu 9 (6,4-12,7) g/dL.¹⁵ Kadar feritin penelitian ini juga lebih tinggi, yaitu $3.925 \pm 1.993 \mu\text{g/L}$, dibandingkan Papanastasiou $3.714 \pm 2.588 \mu\text{g/L}$, Zafeirou $2.170 \pm 1.070.9 \mu\text{g/L}$, maupun Stamboulis di Yunani $2.426,5 \pm 2.355 \mu\text{g/L}$.⁷⁻⁹ Hal ini disebabkan karena subjek yang dipilih dalam penelitian ini semuanya adalah penyandang talasemia beta mayor, sedangkan penelitian sebelumnya juga melibatkan subjek dengan talasemia beta intermedia yang tentunya memiliki keadaan klinis yang lebih baik.^{7-9,15}

Keadaan anemia diduga dapat menyebabkan hipoksia kronis, sehingga terjadi gangguan pada vasa nervorum yang mengganggu aliran darah, suplai oksigen, dan pompa *Na-K ATPase* pada akson saraf perifer.^{12-15,17} Papanastasiou serta Stamboulis di Yunani menyatakan bahwa gambaran NCS yang

abnormal pada pasien talasemia berhubungan dengan berat dan lamanya anemia, dan tidak berhubungan dengan kadar feritin, pemberian kelasi besi, splenektomi maupun lamanya transfusi.⁸⁻⁹ Stamboulis menambahkan hasil pemeriksaan elektrofisiologis berupa degenerasi aksonal yang diakibatkan hipoksia yang kronis.⁹

Deposisi besi diduga merupakan faktor risiko utama lain terjadinya neuropati perifer pada penyandang talasemia. Akumulasi besi yang berlebihan pada saraf perifer dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan menyebabkan kerusakan jaringan saraf, terutama pada mielin.¹⁸⁻¹⁹ Zafeiriou dan Sawaya menyatakan bahwa kejadian neuropati perifer yang terjadi pada penelitiannya berhubungan signifikan dengan beratnya deposisi besi yang kronik.⁷⁻¹⁵ Menurut Sawaya, pemberian terapi deferoksamin (DFO) subkutan dengan dosis di atas 10.000mg/tahun secara signifikan berhubungan dengan perbaikan amplitudo rata-rata beberapa saraf sensoris pada pemeriksaan elektrodagnostik, dan hal ini tidak berhubungan dengan kadar hemoglobin.¹⁵

Semua subjek pada penelitian ini menggunakan kelasi besi, terutama oral (98%) menggunakan kelasi besi oral. Keadaan ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang semuanya menggunakan DFO sebagai terapi kelasi. DFO diketahui sebagai jenis kelasi besi dengan efikasi terbaik, namun kelasi oral lebih disukai karena lebih mudah, praktis dan nyaman, sehingga berkaitan dengan kepatuhan yang lebih baik.²⁰

Pada penelitian ini, sebanyak 54% subjek mengeluhkan gejala sensorik berupa nyeri, kesemutan, atau baal pada ekstremitas, lebih banyak dibandingkan Papanastasiou (15%), Stamboulis (25%), maupun Sawaya (40%).^{8-9,15} Hal ini dapat disebabkan oleh karena gejala sensorik yang terbanyak adalah nyeri, yaitu suatu pengalaman emosional yang tidak menyenangkan dan bersifat sangat subjektif. Nyeri pada talasemia dapat disebabkan karena kelainan pada saraf, otot, maupun tulang.

Subjek pada penelitian ini juga lebih muda dibandingkan penelitian sebelumnya dengan usia rerata $11,03 \pm 1,69$ tahun, sehingga memengaruhi toleransi terhadap nyeri.⁶ Usia yang lebih muda

juga menjadi kendala dalam melakukan anamnesis terutama mengenai gejala yang dirasakan. Sering kali subjek kurang memahami dan sulit membedakan keluhan nyeri, baal, kesemutan, kram atau kelemahan, sehingga hal ini dapat menjadi bias dalam penelitian.⁶ Keluhan gejala klinis yang lebih banyak juga dapat disebabkan kondisi subjek yang terlibat lebih berat berdasarkan kadar hemoglobin dan feritin dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.^{4,6,15,21}

Pada pemeriksaan fisik, jumlah subjek yang mengalami defisit neurologis lebih sedikit dibandingkan yang mengeluhkan gejala klinis. Sebanyak 54% subjek mengeluhkan gejala sensorik seperti baal, nyeri atau kesemutan, dan sebanyak 6% keluhan motorik berupa kram atau kelemahan otot. Namun pemeriksaan fisik menunjukkan hanya 26% subjek yang mengalami defisit sensorik berupa *hipestesi glove and stocking*, setelah dilakukan pemeriksaan sensorik berupa sensasi raba halus, nyeri, suhu dan vibrasi.

Adapun pada pemeriksaan tonus dan kekuatan motorik tidak didapatkan subjek dengan defisit motorik. Pada pemeriksaan refleks fisiologis didapatkan 30% subjek yang memiliki refleks yang menurun. Stamboulis menyatakan hal ini kemungkinan disebabkan keadaan hipoksia pada jaringan saraf yang menyebabkan gejala seperti nyeri, baal, kesemutan atau kram tanpa menyebabkan kerusakan jaringan saraf yang nyata.⁹ Jumlah subjek yang mengalami keluhan dan defisit neurologis jauh lebih sedikit dibandingkan dengan kejadian neuropati yang dideteksi dengan konduksi saraf, yang berarti neuropati perifer merupakan kondisi yang bersifat subklinis.⁷⁻⁹

Hasil pemeriksaan konduksi saraf menunjukkan bahwa 98% subjek mengalami neuropati perifer, dengan gambaran terbanyak adalah polineuropati. Hasil ini jauh lebih tinggi dibandingkan penelitian-penelitian sebelumnya; yaitu Papanastasiou (22%), Zaferiou (25%), Stamboulis (52,4%), dan Sawaya (78%) yang melaporkan adanya gangguan konduksi saraf.^{7-9,15} Polineuropati merupakan jenis neuropati perifer yang paling sering terjadi, umumnya disebabkan oleh gangguan sistemik dan metabolik, termasuk talasemia. Saraf yang terganggu terlebih dahulu adalah serabut saraf yang paling jauh dari

badan sel, sehingga terjadilah polineuropati yang umumnya dimulai dari ekstremitas bawah.^{15,23-25}

Dilihat dari jenis lesinya, maka jenis neuropati perifer yang terbanyak adalah polineuropati demielinasi aksonal sensorik motorik (46,94%), dengan dominasi lesi aksonal motorik. Hal ini sesuai dengan Papanastasiou bahwa 22% subjek dengan neuropati perifer berupa polineuropati yang didominasi gangguan saraf motorik, namun berbeda dengan Stamboulis dan Sawaya, yang mendapatkan subjek dengan polineuropati didominasi oleh gangguan saraf sensorik.^{8-9,20} Talasemia merupakan kelainan yang bersifat sistemik, sehingga keadaan hipoksia dan deposisi besi yang ditimbulkannya dapat mengenai saraf besar, baik sensorik maupun motorik.^{8-9,20}

Jenis lesi yang dominan pada penelitian ini adalah lesi aksonal (40,81%), sesuai dengan Stamboulis yang melaporkan 36,47% subjek dengan amplitudo saraf yang menurun dan Sawaya berupa penurunan amplitudo yang signifikan pada NCS terutama N. Suralis.^{8-9,15} Papanastasiou dan Stamboulis menyatakan bahwa terdapat hubungan antara rendahnya kadar hemoglobin dengan kejadian neuropati. Menurut Mayer dkk, keadaan hipoksia berhubungan dengan hiperplasia dan hipertrofi kapiler saraf, disertai penebalan perineum yang menyebabkan terhambatnya transpor nutrisi dan oksigen lebih lanjut ke saraf perifer, sehingga menyebabkan kerusakan akson.²⁶

Neuropati perifer yang terjadi pada subjek penelitian memiliki variasi dalam jumlah saraf yang terlibat. Dari analisis statistik korelasi dengan menggunakan uji Spearman dapat disimpulkan bahwa dengan kadar hemoglobin yang semakin rendah akan menyebabkan keadaan neuropati dengan keterlibatan saraf yang semakin banyak. Sebaliknya, kadar feritin serum yang semakin tinggi akan menyebabkan keadaan neuropati dengan keterlibatan saraf yang semakin banyak.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukannya pemeriksaan kadar mikronutrien, seperti kadar vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, niasin, vitamin E, dan tembaga yang dapat memengaruhi kejadian neuropati perifer pada penyandang talasemia, karena keterbatasan dana dan

teknis pemeriksaan. Selain itu, subjek penelitian ini adalah anak berusia 8-14 tahun, sehingga menjadi kendala dalam anamnesis dan dapat menjadi bias dalam penelitian.

KESIMPULAN

Kadar hemoglobin dan feritin serum memiliki hubungan yang bermakna dengan gambaran konduksi saraf pada anak dengan talasemia beta mayor yang dinyatakan sebagai jumlah keterlibatan saraf pada neuropati perifer.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini mendapatkan Hibah *Academic Leadership Grant* (ALG) Program 1-1-6 dari Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran yang berjudul “Studi Kesehatan Ibu dan Anak untuk Memperkuat Pelayanan Kesehatan” pimpinan Nanan Sekarwana yang telah memberikan bantuan berupa fasilitas dan pendanaan, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012;379(9813):373–83.
2. Modella B, Darlisona M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization* [serial online]. 2008 [diunduh 15 September 2016];86. Tersedia dari: World Health Organization.
3. Wahidiyat I, Wahidiyat P. Genetic problems at present and their challenges in the future: thalassemia as a model. *Paediatrica Indonesiana*. 2006;46(5):189-94.
4. RSHS. WHO: 6-10% masyarakat Indonesia memiliki keturunan talasemia 2014. *Buletin RSHS*; 2014.
5. Khan F, Khan M, Ayub T, Shah S. Frequency of complications in beta thalassemia major. *Biomedica*. 2007;23(6):31-3.
6. Oliveros O, Trachtenberg F, Haines D, Gerstenberger E, Martin M, Carson S, dkk. Pain over time and its effects on life in thalassemia. *Am J Hematology*. 2013;88(11):939-43.
7. Zafeiriou D, Kousi A, Tsantali C, Kontopoulos E, Augoustidou-Savvopoulou P, Tsoubaris P, dkk. Neurophysiologic evaluation of long-term desferrioxamine therapy in beta-thalassemia patients. *Pediatric Neurol*. 1998;18(5):420-4.
8. Papanastasiou D, Papanicolaou D, Magiakou A, Beratis N, Tzebelikos E, Papapetropoulos T. Peripheral neuropathy in patients with b-thalassaemia. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1991;54(11):997-1000.
9. Stamboulis E, Vlachou N, Drossou-Servou M, Tsaftaridis P, Koutsis G, Katsaros N, dkk. Axonal sensorimotor neuropathy in patients with b-thalassaemia. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2004;75(10):1483–6.
10. Cohen H, Wee B. Peripheral neuropathy. Dalam: DiGregorio R, Singleton J, Green-Hernandez C, Slyer J, editor. *Primary care: an interprofessional perspective*. Edisi ke-2. New York: Springer; 2015. h. 765-70.
11. Donofrio P. Clinical approach to the patient with peripheral neuropathy. Dalam: Donofrio P, editor. *Textbook of peripheral neuropathy*. New York: Demos Medical Publishing; 2012. h. 1-5.
12. Nowak D, Broch I, Arnaud F, Fabel H, Kiessling D, Nolte D, dkk. Peripheral neuropathies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter prevalence study. *Lung*. 1990;168(1):43-51.
13. Elsayh K, Zahran A, El-Abaseri T, Mohamed A, El-Metwally T. Hypoxia biomarkers, oxidative stress, and circulating microparticles in pediatric patients with thalassemia in upper Egypt. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(5):536-45.
14. Michiels C, Arnould T, Remeacle J. Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;1497(1):1-10.
15. Sawaya R, Zahed L, Taher A. Peripheral neuropathy in thalassemia. *Ann Saudi Med*. 2006;26(5):358-63.
16. Scott K, Kothari M. Evaluating the patient with peripheral nervous system complaints. *J American Osteopathic Association*. 2005;105(2):71-83.
17. Teunissen L, Notermans N, Wokke J. Relationship between ischemia and neuropathy. *European Neurol*. 2000;44(1):1–7.
18. Heidari M, Gerami S, Bassett B, Graham R, Chua A, Aryal R, dkk. Pathological relationships involving iron and myelin may constitute a shared mechanism linking various rare and common brain diseases. *Rare Diseases*. 2016;4(1):e1198458.
19. Levi S, Taveggia C. Iron homeostasis in peripheral nervous system, still a black box? *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;1;21(4):634–48.
20. Cappellin MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editor. *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)*. Edisi ke-3. Thalassaemia International Federation. 2014. h. 42-68.
21. Lal A. Assessment and treatment of pain in thalassemia. *Annals of the New York Academy Sci*. 2016;1368(1):65-72.
22. Nemtsas P, Arnaoutoglou M, Perifanis V, Koutsouraki E, Orologa A. Neurological complications of beta-thalassemia. *Annals of Hematol*. 2015;94(8):1261–5.

23. Ambrosetti U, Dond'e E, Piatti G, Cappellini M. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. *Pharmacological Res.* 2000;42(5):485-7.
24. England J, Asbury A. Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004;363(9427):2151-61.
25. Shapiro BE, Preston DC. Polyneuropathy. Dalam: Shapiro BE, Preston DC, editor. *Electromyography and neuromuscular disorders, clinical-electrophysiologic correlations.* Edisi ke-3. Cleveland: Elsevier, 2013. h. 37-43.
26. Mayer P, Dematteis M, Pepin J, Wuyam B, Veale D, Vila A, dkk. Peripheral neuropathy in sleep apnea, a tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respiratory and Critical Care Med.* 2000;159(1):213-9.