

Kelebihan besi sekunder pada thalassemia intermedia

Pencegahan dan tatalaksana hemosiderosis sekunder akibat terapi
transfusi berulang



Penyusun

Dr. Stevent Sumantri

0806484742

Daftar isi

Pendahuluan	3
Ilustrasi kasus	5
Diskusi	8
Genetik thalassemia.....	8
Manifestasi klinis dan diagnosis thalassemia	10
Dampak kelebihan beban besi akibat transfusi	12
Tatalaksana dan pencegahan terkini hemosiderosis sekunder	16
Prognosis dan Pencegahan	22
Kesimpulan.....	23
Referensi	24

Pendahuluan

Thalassemia, yang merupakan kelainan monogenik paling sering ditemukan, adalah suatu kelompok kelainan bawaan sintesis hemoglobin dengan karakteristik penurunan produksi satu atau lebih rantai globin pada hemoglobin dewasa. Thalassemia dikelompokkan, sesuai dengan rantai globin yang tidak terbentuk secara efektif, sebagai thalassemia alfa (α), beta (β), delta beta ($\delta\beta$) dan gamma delta beta ($\gamma\delta\beta$). Namun dari kesemuanya, thalassemia alfa dan beta adalah yang paling penting. Pada banyak populasi di mana thalassemia sering ditemukan, gen untuk variasi hemoglobin struktural seperti S, C dan E juga sering ditemukan, jadi tidak jarang akan ditemukan individu-individu yang mewarisi gen thalassemia dari satu orangtua dan gen variasi hemoglobin dari yang lainnya. Kelainan tipe ini yang paling penting adalah thalassemia sel sabit dan thalassemia hemoglobin E. Sebagian besar tipe thalassemia yang penting diwariskan dengan cara Mendelian resesif, orangtua pembawa sifat tanpa gejala mempunyai satu diantara empat kesempatan mempunyai anak dengan kelainan berat.(1)

Thalassemia didistribusikan secara luas pada daerah Mediterania, Timur Tengah, subkontinen India dan Asia Tenggara mulai dari Cina selatan melewati semenanjung Malaya sampai ke Indonesia (gambar 1). Pada banyak negara ini frekuensi gen untuk thalassemia yang berbeda dan variasi-variasi struktur hemoglobin sangat tinggi. Seiring dengan perbaikan kondisi sosial pada negara-negara berkembang dan penurunan mortalitas oleh karena infeksi dan malnutrisi, anak-anak dengan thalassemia yang sebelumnya akan meninggal muda sekarang bertahan cukup lama untuk memerlukan perawatan. Pada daerah-daerah ini juga ditemukan penyebab dari tingginya frekuensi thalassemia, yaitu kelainan ini akan melindungi pembawa sifat dari infeksi malaria falsiparum. (1)



Gambar 1. Peta penyebaran thalassemia di dunia, perhatikan bahwa penyebaran ini nampaknya sesuai dengan penyebaran malaria falsiparum. (1)

Kurang lebih 72.000 pasien dengan thalassemia mayor atau thalassemia hemoglobin E menerima transfusi darah secara rutin di seluruh dunia. Oleh karena deferoxamine mahal dan sulit untuk diberikan, sekitar 42.000 orang tidak mendapatkan terapi kelasi, kurang lebih 25.000 mendapatkan deferoxamine dan 5.000 orang (terutama di India) mendapatkan deferiprone. Kurang lebih 2.000-4.000 pasien thalassemia meninggal tiap tahunnya dan kekurangan terapi kelasi besi oral yang murah merupakan alasan utama mengapa terapi kelasi besi tidak dipertimbangkan untuk pasien-pasien ini di negara-negara miskin. Pada banyak negara ini, transfusi darah rutin, yang tanpa adanya terapi kelasi besi akan menyebabkan kematian oleh karena kelebihan beban besi, bahkan tidak dipertimbangkan. Bahkan data terakhir menunjukkan bahwa hanya sekitar 3.500 dari 27.000 anak yang tergantung transfusi mendapatkannya setiap tahun. (2) (3)

Bila dibiarkan tidak diterapi, kelebihan beban besi akan menyebabkan morbiditas berat (seperti penyakit jantung, diabetes, kegagalan perkembangan seksual, osteoporosis, kerusakan hati) dan kematian usia muda. Meskipun demikian, tanda-tanda kelebihan beban besi tidak akan timbul sampai terjadinya kegagalan organ dan endokrinopati. Oleh karena kelebihan beban besi timbul secara bertahap, sangat mungkin dampaknya terhadap kualitas hidup tidak akan teramati sampai pada masa remaja atau dewasa muda pada pasien dengan thalassemia dan penyakit sel sabit. (2)(4)

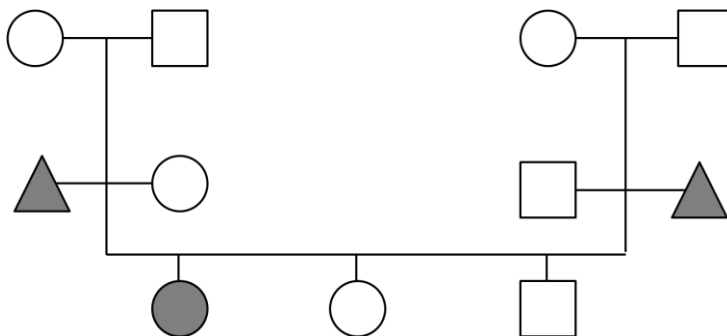
Berdasarkan fakta-fakta yang telah diuraikan di atas, menimbang bahwa sangat diperlukan pemahaman menyeluruh mengenai dampak dari kelebihan beban besi pada pasien dengan thalassemia yang menerima transfusi darah rutin maka kasus ini diajukan. Kasus ini akan membahas mengenai patofisiologi, manifestasi klinis, penapisan, penatalaksanaan dan terpenting pencegahan kelebihan beban besi pada pasien thalassemia yang menerima transfusi darah rutin dengan harapan banyak morbiditas dan mortalitas terkait dapat dihindari dan dicegah.

Ilustrasi kasus

Pasien wanita usia 16 tahun datang dengan keluhan utama lemas yang memberat sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit, pasien merasakan lemas di seluruh tubuh, tidak ada kelemahan sesisi. Lemas dirasakan terutama pada saat beraktivitas, dirasakan seperti tidak ada tenaga, lemas timbul perlahan-lahan sejak 1 bulan SMRS semakin lama semakin memberat. Pasien mengaku pandangan kunang-kunang apabila pasien berubah posisi dari jongkok ke berdiri, pasien juga nampak pucat. Keluhan perdarahan disangkal. Pasien juga mengeluh cepat kenyang bila makan, makan hanya sekitar setengah piring sudah membuat pasien kenyang.

Pasien sebelumnya sudah dirawat sekitar 5 kali untuk menerima transfusi darah, transfusi yang pertama diterima pasien pada tahun 2006 bulan Oktober. Pada saat itu pasien dirawat selama seminggu di bangsal anak RS Fatmawati dan dikatakan menderita thalassemia. Pasien selama ini sudah mendapatkan transfusi sebanyak 15 kantong, setiap tahun biasanya mendapatkan dua sampai tiga kali transfusi. Pasien mengaku belum pernah mendapatkan haid, payudara juga belum membesar, ukuran dan tinggi tubuh pasien lebih kecil dari teman sebaya. Pasien menyangkal ada keluhan sesak nafas saat tidur, terbangun saat tidur karena sesak dan pasien tidur dengan satu bantal. Keluhan buang air besar berminyak dan cair disangkal.

Pada riwayat penyakit keluarga ditemukan adanya anggota keluarga yang meninggal pada saat dilahirkan yakni dari pihak ibu, namun tidak diketahui penyebab meninggalnya. Sedangkan dari pihak ayah diketahui ada saudaranya yang menderita kuning dan meninggal pada usia muda. Ayah dan ibu pasien relatif sehat dan tidak memiliki kelainan darah, begitu pula dengan kedua adik pasien tumbuh sesuai dengan usia dan adik perempuan pasien sudah mengalami menstruasi.



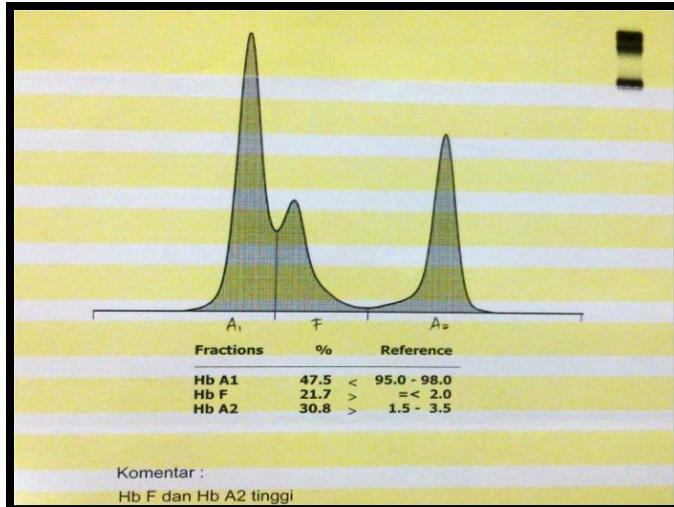
Gambar 2. Pohon genetik keluarga pasien, kedua belah pihak menunjukkan adanya tanda-tanda kelainan darah walaupun tidak dapat dipastikan, kedua saudara pasien tumbuh sesuai usia.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan wanita usia 16 tahun dengan perawakan kecil dibandingkan usianya, tampak sakit ringan dan kompos mentis. Pasien dengan hemodinamik stabil (TD = 110/60; Nadi=94 kali/menit; Suhu afebris; Pernapasan=18 kali/menit). Pada pemeriksaan mata didapatkan konjungtiva anemis, sklera ikterik. Tekanan vena jugularis tidak meningkat (5-2 cmH₂O). Pemeriksaan jantung tidak didapatkan pembesaran, bunyi jantung I dan II reguler, terdapat murmur sistolik 3/6 pada semua katup tanpa penjarangan, dan tidak didapatkan gallop. Pemeriksaan paru didapatkan pergerakan simetris, sonor, bunyi nafas vesikular tanpa bunyi nafas tambahan.

Pemeriksaan abdomen didapatkan datar, supel, tanpa nyeri tekan, hepar teraba membesar 2 jari di bawah arkus kosta, tumpul, kenyal, tepi rata dan tanpa nyeri tekan, lien teraba Schufner 4, bising usus normal dan tidak ada *shifting dullness*. Pemeriksaan ekstremitas didapatkan pergerakan bebas sesuai sumbu gerak, akral hangat, *capillary refill time* <3 detik dan tidak ada edema.

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan data sebagai berikut: Hb 4,7 g/dL; Ht 15%; leukosit 5400 sel/ μ L; trombosit 368rb sel/ μ L dan eritrosit 2,55 juta sel/ μ L . MCV 59,2 fl; MCH 18,0 pg; MCHC 30,5 g/dL; RDW 30,8% dan *reticulocyte count* 0,9%. APTT 47,8/35,7 (1,36x); PT 14,3/11,9 (1,3X); INR 1,21; SGOT 24; SGPT 8; protein total 7,03; albumin 4,28; globulin 2,75; bilirubin total 3,72; bilirubin direk 0,65; bilirubin indirek 3,07; asam urat darah 6,2; ureum 17 dan kreatinin 0,2. Glukosa darah sewaktu 85; natrium 139; kalium 3,75 dan klorida 106.

Pada pemeriksaan gambaran darah tepi didapatkan anemia hipokrom mikrositik, anisopoikilositosis, polikromasi, sel pensil dan fragmentosit. Leukosit didapatkan jumlah dan bentuk normal. Trombosit jumlah dan morfologi normal. Pemeriksaan gambaran darah tepi didapatkan kesan hemoglobinopati di diagnosis banding dengan defisiensi besi dan penyakit kronis. Pemeriksaan elektroforesis hemoglobin pada 12 februari 2006 didapatkan peningkatan fragmen HbF dan HbA₂ (lihat gambar 3). Pemeriksaan ferritin pada 1 februari 2009 didapatkan kadar 744 ng/dL setelah transfusi sebanyak 8 unit PRC dan pada 11 januari 2010 setelah mendapatkan transfusi sebanyak 15 unit PRC pasien diperiksa kembali kadar ferritin dan didapatkan kadar 1.502 ng/dL.



Gambar 3. Hasil pemeriksaan elektroforesis hemoglobin, nampak peningkatan fraksi hemoglobin F dan A2 menandakan adanya kekurangan rantai beta.

Selama perawatan pasien ditegakkan masalah anemia hipokrom mikrositik gravis ec. thalassemia beta intermedia dan iron overload ec. transfusi PRC berulang. Pasien diberikan terapi dengan transfusi PRC bertahap sampai target Hb $\geq 10,0$ g/dL; asam folat 1 x 3 tab; B6 3 x 1 tab dan B12 3 x 1 tab. Pasien direncanakan untuk mendapatkan terapi desferal 20 mg/kgBB dalam D5% syringe pump subcutaneous drip habis dalam 12 jam dan vitamin C 1 x 200mg, juga direncanakan untuk menjalani splenektomi namun pasien masih belum bersedia. Pasien dipulangkan pada hari ke-3 perawatan dengan kadar Hb terakhir 10,6 g/dL.

Diskusi

Sebelumnya distribusi thalassemia terutama terbatas pada daerah Mediterania sepanjang Timur Tengah sampai Asia selatan dan Asia Tenggara, yang disebut sebagai sabuk thalassemia. Meskipun demikian, dengan adanya migrasi dan globalisasi telah terjadi penyebaran gen thalassemia ke seluruh dunia. Lebih jauh lagi, telah terdapat perubahan besar demografi penyakit umum dalam beberapa tahun terakhir. Perubahan ini termasuk penurunan mortalitas anak secara signifikan oleh karena infeksi dan malnutrisi pada beberapa daerah. Sebagai hasilnya, banyak bayi dengan penyakit genetik berat seperti thalassemia dapat bertahan sampai masa dewasa sehingga membutuhkan terapi untuk kelainan hematologi mereka. Oleh karena adanya pergeseran populasi demografik ini, thalassemia kini dianggap sebagai permasalahan kesehatan dunia. (1) (5) (6)

Thalassemia banyak ditemukan di negara-negara Asia Tenggara, suatu studi di Thailand menunjukkan frekuensi thalassemia alfa sebesar 20% di Bangkok dan 30% di utara Thailand, sedangkan thalassemia beta dapat ditemukan antara 3-9%. Hemoglobin E, yang merupakan ciri khas hemoglobinopati di Asia Tenggara dapat ditemukan dengan rata-rata 13%. Sindrom thalassemia yang paling banyak ditemukan di Thailand termasuk Hidrops Fetalis Hb Bart, penyakit Hb H, thalassemia beta homozigot dan thalassemia HbE. Jumlah kelahiran tahunan di Thailand dan pasien nyata yang dihitung berdasarkan pasangan berisiko ditunjukkan pada tabel 1. (6)

Tabel 1. Gambaran prevalensi kelahiran dengan thalassemia pada populasi di Thailand. (6)

Disease	No. of couples at risk/yr	No. of births/yr	No. of existing patients
Hb Bart's hydrops fetalis	5,000	1,250	0
Hb H disease	28,000	7,000	420,000
Homozygous β -thalassemia	2,500	625	6,250
Hb E β -thalassemia	13,000	3,250	97,500
Total	48,500	12,125	523,750

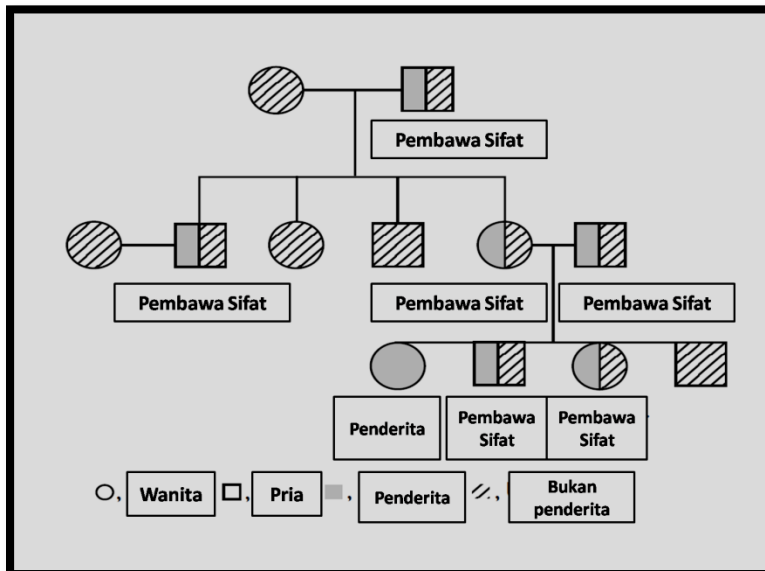
Genetik thalassemia

Darah manusia dewasa merupakan campuran dari beberapa tipe hemoglobin. Hemoglobin yang terbanyak (HbA) terdiri dari dua rantai alfa dan beta, rantai-rantai ini dikodekan oleh 4 lokus gen alfa dan 2 beta. Hemoglobinopati merupakan kelainan autosomal resesif dari gen-gen ini. Lebih dari 600 variasi yang berbeda telah digambarkan dan mereka dapat memengaruhi baik struktur Hb (kelainan

varian seperti sel sabit) atau mengurangi kuantitas rantai beta atau alfa hemoglobin (thalassemia). (1)
(5)

Thalassemia dinamakan sesuai dengan rantai yang mengalami defisiensi, yakni alfa atau beta. Kelainan rantai alfa disebabkan oleh karena delesi gen, sedangkan rantai beta disebabkan oleh alel nondelesional dan sudah ditemukan lebih dari 100 kelainan. Secara klinis, keadaan yang berat timbul bila terjadi kelainan pada kedua gen atau pada 3 sampai 4 rantai alfa. Darah manusia dewasa umumnya mengandung 2,6% HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) yang merupakan hemoglobin residual dan juga sejumlah Hb fetal (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) pada tiga bulan pertama kehidupan. Kedua hemoglobin ini tidak mengandung rantai beta, sehingga keberadaan mereka pada usia yang lebih tua dapat membantu diagnosis adanya hemoglobinopati. (5)

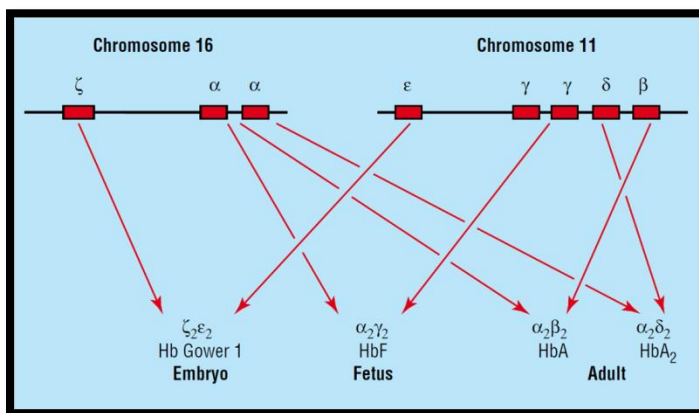
Perbedaan harus dibuat antara pembawa sifat (hanya memiliki sebuah lokus globin yang terkena dan terus sehat selama hidup, namun mempunyai risiko menurunkan penyakit ke anak-anaknya) dan orang-orang dengan kelainan homozigot atau heterozigot ganda sehingga mengalami kelainan. Kelainan-kelainan ini diturunkan secara resesif menurut genetika Mendelian, orang tua mempunyai satu diantara empat kesempatan untuk melahirkan anak penderita hemofilia apabila mereka berdua merupakan pembawa sifat (gambar 4). (5)



Gambar 4. Pewarisan sifat thalassemia mengikuti pola pewarisan sifat Mendelian, sehingga orang tua pembawa sifat akan mempunyai kesempatan mewariskan satu dari empat keturunannya.

Pasien kami baru mengalami timbulnya gejala thalassemia pada saat berusia akhir kanak-kanak, yakni pada usia 13 tahun, sesuai dengan pergeseran usia para penderita thalassemia. Ini dimungkinkan oleh beberapa hal, pertama kemungkinan besar pasien ini menderita thalassemia beta heterozigot, sehingga manifestasi klinisnya tidak terlalu berat dan juga didukung oleh perawatan kesehatan yang semakin membaik sehingga ia dapat bertahan melewati masa kanak-kanaknya. Hal ini penting untuk digaris bawahi dalam konteks bidang ilmu penyakit dalam, karena akan semakin banyak penderita thalassemia yang akan datang kepada seorang internis. Kedatangan mereka bisa saja untuk yang pertamakalinya terdiagnosis sebagai thalassemia atau bisa juga oleh karena terapi transfusi berulang yang dijalani mereka datang dengan komplikasi kelebihan beban besi. Oleh karena itu penting bagi seorang internis untuk memahami dasar-dasar diagnosis dan manifestasi klinis thalassemia terutama pada dewasa dan juga pengenalan akan komplikasi kelebihan beban besi dan tatalaksananya.

Manifestasi klinis dan diagnosis thalassemia



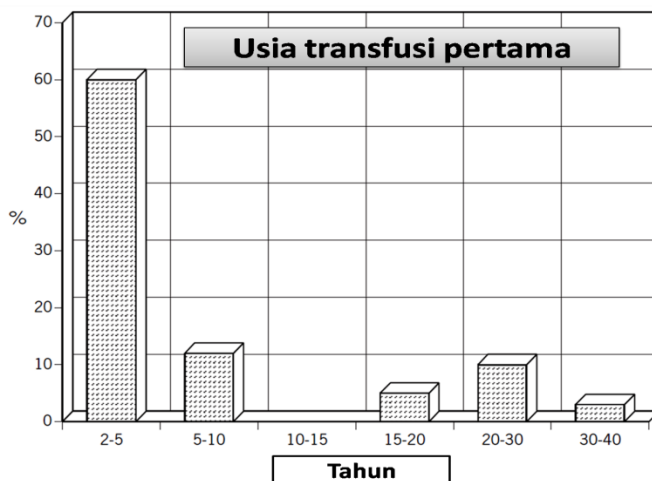
Gambar 5. Pola kontrol genetik dari hemoglobin, oleh karena rantai alfa dikandung oleh janin dan juga dewasa maka kelainan pada rantai alfa akan memengaruhi janin dan dewasa, sedangkan kelainan rantai beta baru akan timbul setelah lahir yakni saat HbF digantikan oleh HbA.

Thalassemia beta

Thalassemia beta heterozigot merupakan kelainan asimtomatik, mempunyai anemia hipokrom mikrositik dengan MCH dan MCV rendah serta memiliki kadar HbA₂ dua kali normal. Thalassemia beta homozigot, atau mereka yang mewarisi gen thalassemia beta yang berbeda dari kedua orang tua, biasanya mengalami anemia berat dalam tahun pertama kehidupan (gambar 5). Keadaan ini dihasilkan dari kekurangan rantai globin beta, kelebihan rantai alfa yang dipresipitasi ke dalam prekursor sel darah merah menyebabkan kerusakan sel tersebut, baik dalam sumsum tulang ataupun pembuluh darah

perifer. Hipertrofi dari sumsum tulang yang tidak efektif menyebabkan perubahan skeletal dan juga hepatosplenomegali yang bervariasi. Kadar HbF selalu meningkat. Pada saat anak-anak ini diberikan transfusi, sumsum tulang dapat dihentikan produksinya, sehingga terjadi pertumbuhan dan perkembangan yang normal. Meskipun demikian, mereka dapat mengakumulasi besi dan dapat meninggal kemudian oleh karena kerusakan miokardium, pankreas atau hati. Mereka juga mengalami kerentanan terhadap infeksi dan menderita defisiensi asam folat. Bentuk-bentuk thalassemia beta yang lebih ringan (thalassemia intermedia), walaupun tidak selalu tergantung pada transfusi, terkadang juga dikaitkan dengan perubahan tulang, anemia, ulkus tungkai bawah dan gangguan pertumbuhan yang sama. (7)

Variasi klinis dari thalassemia beta yang dinamakan thalassemia intermedia berada diantara spektrum thalassemia mayor dan pembawa sifat asimtomatik. Sindrom ini meliputi kelainan-kelainan dengan spektrum disabilitas yang luas, pada sisi yang berat pasien dapat datang dengan anemia lebih lambat dibandingkan dengan thalassemia beta tergantung transfusi dan hanya mampu memertahankan hemoglobin kurang lebih 6 g/dL tanpa transfusi. Gambar 6 memperlihatkan suatu hasil studi mengenai thalassemia intermedia terkait dengan waktu transfusi darah pertama. Meskipun demikian pasien-pasien ini akan memiliki gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Sedangkan pada sisi lain spektrum pasien-pasien ini mampu memertahankan keadaan asimtomatik sampai usia dewasa dan tidak membutuhkan transfusi, dengan kadar hemoglobin dapat setinggi 10 – 12 g/dL. Semua variasi derajat keberatan intermedia dapat diamati, beberapa pasien bahkan dapat hanya terganggu oleh karena hipersplenisme. (8) (9)



Gambar 6. Sebaran usia transfusi pertama kali pada 165 pasien dengan thalassemia intermedia.

Secara umum, gambaran klinis thalasemia beta intermedia mirip dengan thalassemia beta mayor. Pada spektrum yang berat, khususnya pada kasus-kasus gangguan pertumbuhan, pasien harus diterapi dengan transfusi rutin. Meskipun demikian, beberapa komplikasi penting seperti hipersplenisme progresif timbul pada pasien dengan bentuk-bentuk yang lebih ringan. Kelebihan beban besi klinis sebagai akibat peningkatan absorpsi bahkan dapat dilihat pada pasien dengan transfusi yang jarang. (9)

Pasien kami, seorang anak wanita berusia 16 tahun mendapatkan transfusi pertamanya pada usia 13 tahun dan pada saat itu didiagnosis menderita thalassemia. Berdasarkan hasil elektroforesis hemoglobinnya, di mana terdapat peningkatan persentase HbF 21,7% dan HbA2 (30,8%) serta penurunan kadar HbA (47,5%), maka diagnosis pasien ini ditegakkan sebagai thalassemia beta. Lebih lanjut lagi, berdasarkan fakta bahwa pasien ini baru mendapatkan transfusi pada usia 13 tahun menandakan bahwa pasien ini jatuh ke dalam variasi thalassemia beta intermedia dan ini didukung pula dengan hasil elektroforesis Hb yang memperlihatkan kadar HbA berada pada 47,5%. Gambaran manifestasi klinis pasien ini juga menunjukkan adanya perkembangan yang terhambat, terlambatnya pertumbuhan dalam hal ini pasien belum juga mendapatkan menstruasi walaupun usianya sudah 16 tahun serta adanya splenomegali, sesuai dengan gambaran thalassemia beta intermedia yang cukup berat.

Dampak kelebihan beban besi akibat transfusi

Besi merupakan logam yang penting untuk sintesis hemoglobin, reaksi oksidasi reduksi dan proliferasi sel, sedangkan kelebihan besi akan menyebabkan disfungsi organ lewat produksi spesies oksigen reaktif. Jumlah kadar besi di dalam tubuh berkisar antara 3-4 g, dua pertiga berada di dalam sel darah merah dan didaur ulang dengan penghancuran eritrosit; sisanya disimpan dalam bentuk ferritin/hemosiderin, sementara hanya 1-2 mg besi yang diserap lewat traktus gastrointestinal dan beredar di dalam darah. Metabolisme besi tubuh merupakan suatu sistem setengah tertutup, dan secara kritikal diregulasi oleh beberapa faktor termasuk hepcidin yang baru saja ditemukan. Dalam peredaran darah, besi biasanya terikat pada transferrin dan kebanyakan besi terikat transferrin digunakan oleh sumsum tulang untuk eritropoiesis. Oleh karena tidak adanya mekanisme aktif di dalam tubuh untuk mengekskresikan besi, suatu akumulasi progresif besi tubuh akan mudah terjadi sebagai akibat dari transfusi berkepanjangan pada pasien dengan thalassemia. (10)

Setiap unit eritrosit yang ditransfusi mengandung 200-250 mg besi sebagai bagian dari pigmen heme. Pada saat eritrosit dipecah oleh sistem makrofag, besi dilepaskan dari heme dan disimpan di

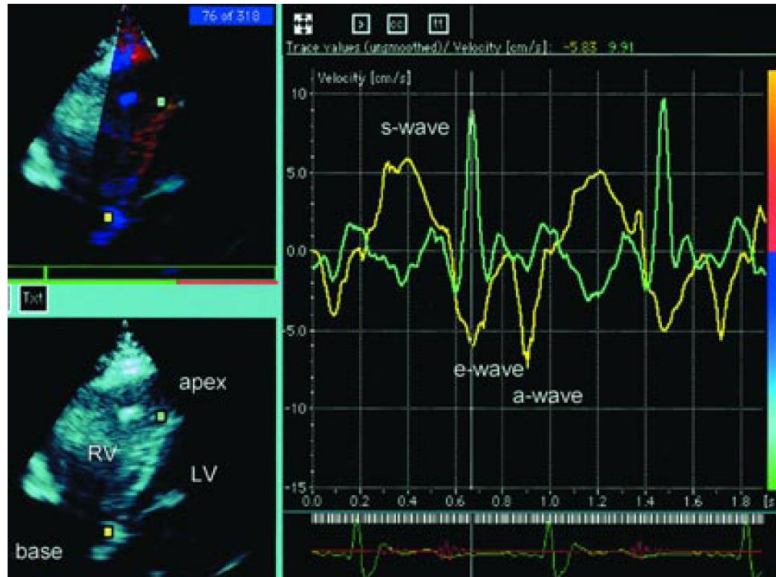
dalam tubuh. Oleh karena pengeluaran besi harian oleh tubuh dalam keringat dan pelepasan sel epitel hanya berkisar 1mg, maka pemberian satu unit PRC berhubungan dengan sekitar 200 hari siklus besi harian tubuh. Oleh karena kelebihan besi tidak dapat dieliminasi dari tubuh, maka transfusi kronik akan menyebabkan keseimbangan besi tubuh sangat jauh dari ekulibrium. Toksisitas besi dalam dosis tinggi disebabkan oleh karena kemampuannya bereaksi dengan molekul oksigen, memindahkan elektron ke dalamnya dan menghasilkan spesies oksigen antara, yang kemudian dengan adanya besi akan menyebabkan terbentuknya radikal-radikal yang lebih reaktif lagi. Radikal reaktif ini akan menyerang lipid, protein dan DNA, menyebabkan terjadinya kerusakan sel yang pada akhirnya akan timbul sebagai disfungsi organ. (10) (4)

Hati merupakan organ terpenting untuk penyimpanan besi dengan kapasitas terbesar untuk mensekuestrasi kelebihan besi. Perubahan periodik disfungsi organ telah dipelajari pada pasien dengan thalassemia beta homozigot. Biasanya dalam waktu 2 tahun transfusi, abnormalitas fungsi hati seperti peningkatan enzim transaminase tidak terlalu nyata dan biasanya berada dalam batas normal atau hanya sedikit meningkat. Selama periode ini, pemeriksaan biopsi hati akan menunjukkan fibrosis ringan dengan inflamasi ringan dan deposisi besi. Secara klinis, hati menjadi besar dan dapat dipalpasi dan pemeriksaan fungsi hati lainnya dalam rentang normal atau sedikit meningkat. Oleh karenanya penting untuk pasien-pasien tergantung transfusi dinilai secara menyeluruh untuk memastikan adanya kelainan hati fibrotik atau sirosis dengan pemeriksaan CT-Scan, MRI dan analisis biokimia termasuk pemeriksaan transaminase serum. (10)

Penyebab paling penting dari transfusi jangka panjang adalah kematian mendadak oleh karena gagal jantung. Dilaporkan kurang lebih 70% kematian pada pasien thalassemia beta disebabkan oleh sebab kardiogenik. Tanda-tanda disfungsi kardiak termasuk hipertrofi jantung, aritmia dan endokarditis yang pada akhirnya akan menyebabkan gagal jantung. Gangguan ventrikel kiri sangat menonjol dan digambarkan oleh penurunan fraksi ejeksi ventrikel lewat pemeriksaan echocardiogram. Oleh karena penurunan fraksi ejeksi ventrikel ini timbul sebelum tanda-tanda klinis gagal jantung dan juga sebelum pembesaran bayangan jantung pada rontgen dada, echocardiogram merupakan pemeriksaan paling berguna untuk pemantauan kerusakan miokardial oleh kelebihan beban besi. (10) (11)

Echocardiogram yang disarankan untuk deteksi kegagalan jantung yang disebabkan oleh deposisi besi di miokardial adalah dengan Doppler jaringan. Pemindaian dilakukan lewat jendela akustik empat-bilik apikal. Laju miokardial kemudian diperiksa secara terus menerus dari basal ke apeks di

dalam dinding bebas ventrikel kiri dan kanan juga di septum interventrikular (gambar 7). Penelitian oleh Vogel menemukan bahwa sensitivitas echocardiogram Doppler untuk menemukan deposisi besi abnormal sebesar 88% dengan spesifisitas 65% (menggunakan T2* MRI sebagai baku emas). (11)



Gambar 7. Suatu pemeriksaan echocardiogram Doppler jaringan menunjukkan perubahan warna dari biru ke merah pada septum miokardial sebagai tanda adanya deposisi besi. Terbaliknya gelombang s dan e pada apeks menandakan adanya abnormalitas gerakan dinding pada sistolik dan diastolik. Keadaan ini dapat timbul bahkan pada pasien thalassemia dengan fraksi ejeksi dalam batas normal.

MRI juga merupakan pemeriksaan yang berguna untuk menilai fungsi ventrikular dan deposisi besi pada otot jantung dapat dideteksi dengan peningkatan intensitas sinyal. Lebih jauh lagi, perhitungan T2 dan R2 dengan MRI memungkinkan penilaian konsentrasi semi-kuantitatif pada otot jantung, bahkan pada kadar yang relatif rendah. Penelitian oleh Vogel juga menemukan nilai T2* yang normal berkisar antara 20 dan 83 ms, nilai T2* di bawah 20 ms menandakan adanya deposisi besi miokard abnormal (gambar 8). Anderson dan kawan-kawan juga menunjukkan bahwa MRI T2* dapat mendeteksi adanya deposisi besi miokardial bahkan sebelum tanda dan gejala gagal jantung timbul serta sebelum terapi kelasi secara umum dipertimbangkan. (11)



Gambar 8. Hasil pemindaian MRI T2* menunjukkan adanya diskordansi deposisi besi di hati dan jantung. Panel kiri menunjukkan pasien dengan deposisi jantung berat namun minimal di hati, sebaliknya panel kanan menunjukkan deposisi berat di hati dan normal di jantung.

Berdasarkan suatu studi kohort pasien dengan thalassemia beta, disfungsi organ oleh karena kelebihan beban besi timbul pertama kali di hati pada saat kadar ferritin melebihi 1.000 ng/dL dan keterlibatan organ lainnya termasuk jantung mengikuti seiring dengan peningkatan kadar besi lebih lanjut. Deposisi jantung signifikan biasanya dapat diamati pada saat kadar ferritin serum lebih dari 1.800-2.500 ng/dL. Secara klinis, untuk mendeteksi adanya disfungsi organ, pemeriksaan kadar ferritin harus dilakukan setiap 1-3 bulan sekali. Pada saat kadar ferritin serum lebih dari 1.500 ng/dL, maka pasien harus diperiksa untuk tanda dan gejala gagal jantung, aritmia serta pemeriksaan echocardiogram periodik dapat dipertimbangkan.

Selain deposisi besi di jantung dan hati, sel beta pankreas merupakan salah satu target penting untuk toksisitas besi, yang dapat menyebabkan intoleransi glukosa dan diabetes mellitus. Faktor tambahan yang menyebabkan intoleransi glukosa adalah gangguan utilisasi insulin oleh hati, yang mengakselerasi kerusakan sel beta oleh karena hiperinsulinemia. Ditinjau dari perspektif pemeriksaan serial gula darah, urin dan glikoalbumin berguna untuk memantau terjadinya diabetes mellitus, sedangkan pemeriksaan glikohemoglobin tidak berguna oleh karena dampak transfusi berulang.

Endokrinopati oleh karena transfusi jangka panjang dapat diamati termasuk gangguan pertumbuhan, pubertas inkomplit dan disfungsi tiroid. Pada pasien dengan thalassemia dan anemia sel

sabit, perhatian khusus harus diberikan kepada tanda dan gejala awal seperti gangguan pertumbuhan dan imaturitas seksual. (10) (11)

Pada pasien ini, yang sudah mendapatkan transfusi berulang kali sebanyak 12 unit, diperkirakan sudah mendapatkan beban besi sebanyak 4,8 gram atau lebih dari dua kali lipat kadar besi tubuh yang normal. Hasil pemeriksaan ferritin pada pasien ini secara konsisten menunjukkan adanya peningkatan kadar ferritin yang terus meningkat, 744 ng/dL pada awal 2009 dan 1502 ng/dL pada awal 2010. Temuan klinis pada pasien ini juga sesuai untuk deposisi besi, yakni ditemukan adanya pembesaran hati dan juga keterlambatan pertumbuhan dan pubertas. Namun untuk menentukan apakah kelainan ini disebabkan oleh karena thalassemia atau deposisi besi diperlukan pemeriksaan lanjut. (1)

Pemeriksaan yang sudah dilakukan seperti ultrasonogram dan elektrokardiogram tidak menunjukkan adanya kelainan organ akibat deposisi besi, namun kedua pemeriksaan ini memiliki keterbatasan. Pertama ultrasonogram tidak dapat memberikan gambaran deposisi besi awal, hanya jika telah terjadi fibrosis dan atau sirosis maka baru dapat terdeteksi oleh ultrasonogram. Kedua, elektrokardiogram menunjukkan tidak adanya aritmia, namun pemeriksaan ini juga terbatas karena tidak dapat mendeteksi adanya deposisi besi awal. Pada pasien ini disarankan dilakukan pemeriksaan echocardiogram Doppler jaringan, untuk menilai apakah ada deposisi besi awal di jaringan jantung. Echocardiogram dipilih oleh karena pertimbangan masalah biaya dan ketersediaan alat yang lebih luas, meskipun pemeriksaan dengan MRI T2* tetap merupakan baku emas. Sedangkan untuk hati dapat dinilai dari pemeriksaan fungsi hati, di mana pada pasien ini masih berada dalam batas normal sehingga tidak diperlukan eksplorasi lebih lanjut untuk penilaian fungsi hati. (1) (9) (11)

Tatalaksana dan pencegahan terkini hemosiderosis sekunder

Untuk meminimalisir beban besi, transfusi harus dilakukan secara lebih hati-hati sementara mampu menekan eritropoiesis secara adekuat. Sebuah protokol di mana transfusi tidak diberikan kecuali kadar hemoglobin kurang dari 9,5 g/dL telah menunjukkan mampu menghasilkan kebutuhan transfusi lebih rendah dan kendali beban besi tubuh yang lebih baik. Sebagai akibatnya maka deposisi besi di miokardium dan jaringan hati dapat lebih rendah. (4) (11)

Pasien-pasien thalassemia yang membutuhkan transfusi PRC lebih dari 200 ml/kgBB per tahun juga harus mempertimbangkan splenektomi untuk mengurangi kebutuhan sel darah merah serta akumulasi besi secara signifikan. (4) (11) Bukti-bukti juga menunjukkan anak-anak yang dipertahankan

kadar hemoglobin tinggi tidak mengalami hipersplenisme. Splenektomi juga harus dilakukan bila pembesaran lien menyebabkan nyeri yang hebat, namun oleh karena risiko infeksi pneumokokal berat maka splenektomi tidak boleh dilakukan pada anak berusia kurang dari 5 tahun. Sebelum dilakukan splenektomi, pasien harus mendapatkan vaksin pneumokokal dan kemudian diberikan terapi penisilin oral profilaktik setelah operasi. Pemberian vaksin *Hemofilus influenzae* dan meningokok juga direkomendasikan. (9)

Pada pasien kami, kebutuhan transfusi berkisar antara 3-4 unit per tahun, disebabkan oleh karena variasi thalassemia beta intermedia. Kebutuhan transfusi yang berkisar antara 600-800 ml ini tidak melebihi batasan 200 ml per kgBB per tahun sebagaimana disebutkan dalam literatur di atas, sehingga splenektomi dapat dipertimbangkan untuk ditunda pada pasien ini. Satu kekhawatiran adalah kemungkinan adanya ruptur limpa, oleh karena ukuran limpa yang sudah cukup besar (Schufner 4). Namun demikian, pada saat ini kemungkinan ruptur limpa masih lebih kecil dibandingkan risiko operasi dan infeksi yang mengikuti operasi splenektomi sehingga masih dapat ditunda sampai timbul indikasi splenektomi sebagaimana di atas.

Setiap anak yang dipertahankan dengan rejimen transfusi tinggi pada akhirnya akan mengalami kelebihan beban besi dan meninggal oleh karena siderosis miokardium. Oleh karena itu, pasien-pasien demikian harus mulai diberikan terapi kelasi besi sejak usia 2 – 3 tahun. Terapi kelasi harus dimulai pada saat kadar ferritin serum mencapai kurang lebih 1000 ng/dL. Pada praktiknya, level ferritin ini biasanya dicapai setelah transfusi ke 12 – 15. (9)

Pada pasien kami, pemeriksaan kadar ferritin pada awal tahun 2009 menunjukkan kadar 744 ng/dL dan setelah diulang selama setahun kemudian kadarnya meningkat menjadi 1502 ng/dL, kadar yang melebihi rekomendasi dimulainya terapi kelasi besi. Pemeriksaan kadar ferritin sebaiknya dilakukan setiap 3 bulan sekali atau setiap habis dilakukan transfusi PRC pada pasien-pasien dengan kebutuhan transfusi yang tidak terlalu sering. Hal ini penting dilakukan oleh karena mobilisasi besi yang sudah terdeposisi di dalam jaringan jauh lebih sulit dibandingkan memobilisasi besi dari ferritin.

Pemantauan derajat beban besi dengan pemeriksaan ferritin serum merupakan prosedur rutin, namun demikian hubungan antara konsentrasi besi hepatic dan ferritin serum tidak selalu sama dan semua pasien dengan transfusi reguler harus dipantau dengan pemeriksaan besi hepatic. Olivieri dkk menganjurkan inisiasi kelasi didasarkan pada konsentrasi besi hepatic yang diambil setahun setelah transfusi rutin. Untuk kadar besi hepatic 3,2mg/g berat kering atau lebih besar, rekomendasi mereka

adalah untuk memulai desferoxamine 25mg/kg setiap malam selama 5 minggu. Bila pemeriksaan tersebut tidak dimungkinkan maka kadar ferritin harus dipertahankan kurang dari 1500 ng/dL. Beberapa teknik noninvasif untuk menilai deposisi besi, seperti di hati dan miokardium sedang dikembangkan. Magnetometri *Superconducting Quantum Interference Device* (SQUID) merupakan pemeriksaan yang akurat namun sangat mahal, sedangkan pemeriksaan dengan menggunakan CT-scan dan MRI masih memerlukan evaluasi lebih lanjut. (12) (13) (9)

Tabel 2. Perbandingan antara 3 terapi kelasi besi yang telah tersedia (11)

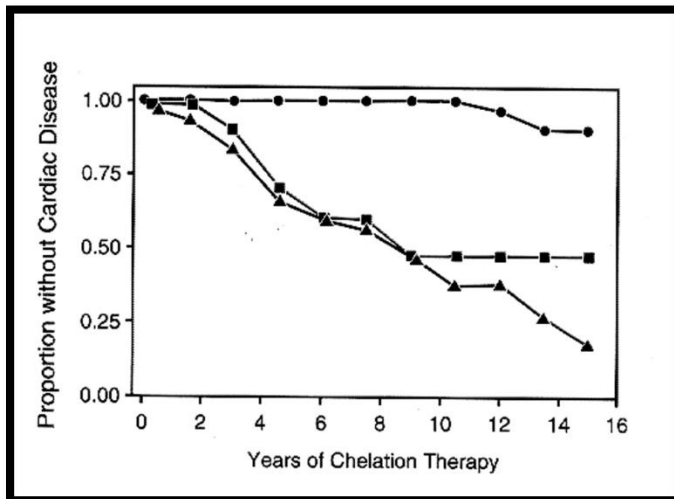
	Deferoxamine (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox (DFX)
Chelator molecule: iron atom	1:1	3:1	2:1
Usual dose	25–40(–50) mg/kg	75–90 mg/kg	(10–)20–30 mg/kg
Administration	Subcutaneous, intravenous (8–12 hrs.), 5 days per week	Oral, b.i.d.–t.i.d.	Oral, once daily
Plasma half-life	20–30 minutes	3–4 hours	12–16 hours
Elimination	Renal and biliary	Renal (biliary)	Biliary excretion
Side effects	Local inflammatory reactions, visual and auditory disturbances, disturbance of bone growth, allergic reactions, pulmonary, renal, and neurological manifestations (rare, usually only at high doses)	Gastrointestinal manifestations, agranulocytosis/neutropenia, arthralgia, elevated liver enzymes	Gastrointestinal manifestations, skin exanthem, rise in serum creatinine level, visual and auditory disturbances (rare)
Approval	Approved in thalassemia and other types of anemia requiring transfusion (SCA, DBA, PK deficiency, MDS, etc.)	Approved in thalassemia major if the use of DFO is contraindicated or inappropriate	Approved for all patients with thalassemia major over age 6 years, also for younger thalassemia major patients and patients with other types of anemia if deferoxamine therapy is contraindicated or inappropriate

Deferoxamine

Deferoxamine merupakan suatu asam trihidroksamat yang diproduksi oleh *Streptomyces pilosus*. Zat ini mempunyai spesifisitas untuk besi ferric (besi oksidat dalam kompleks protein ferritin). Deferoxamine sulit diabsorpsi per oral dan cepat dimetabolisme, sehingga kekurangan utamanya adalah kebutuhan untuk diberikan secara infus parenteral kontinyu. Pemberian deferoxamine dapat dilakukan setelah pemeriksaan kadar ferritin atau setelah satu tahun dan dilakukan pemeriksaan kadar besi hati dengan biopsi, dosis awal tidak melebihi 25-35 mg/kgBB/24 jam. Deferoxamine diberikan setiap hari selama 5 minggu. Efek samping termasuk kehilangan pendengaran frekuensi tinggi, abnormalitas retinal dan kelainan metafisis serta spinal yang dapat menyebabkan penurunan tinggi badan. (14)

Kadar vitamin C yang rendah juga telah ditemukan pada pasien-pasien thalassemia dengan kelebihan beban besi, suplementasi dapat meningkatkan ekskresi besi oleh deferoxamine dengan meluaskan cadangan besi yang dapat dikelasi. Namun terapi ini harus dilakukan secara hati-hati karena peluasan cadangan besi ini dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas dan memperberat toksisitas besi. Karena efek samping ini, maka pemberian asam askorbat hanya dianjurkan bila terdapat penurunan efisiensi pemberian deferoxamine dan diberikan dosis 100-200mg hanya pada saat diberikan terapi deferoxamine (30-60 menit sesudah terapi dimulai). (12) (2) (11)

Walaupun kepatuhan berobat dengan deferoxamine merupakan permasalahan utama, studi-studi telah menunjukkan bahwa pemberian deferoxamine menunjukkan keuntungan kardioprotektif pada pasien-pasien yang melanjutkan terapi secara teratur. Penelitian-penelitian terbaru juga menunjukkan, pemberian deferoxamine selama lebih dari 10 tahun pada pasien thalassemia dikaitkan dengan masa bebas komplikasi kelebihan beban besi yang panjang (gambar 9). (12) (14)



Gambar 9. Kesintasan tanpa penyakit jantung sesuai dengan proporsi serum ferritin lebih dari 2500 ng/dL. Lingkaran menunjukkan masa kesintasan bebas penyakit jantung pada pasien dengan <33% kadar ferritin lebih dari 2500 ng/dL, kotak menunjukkan kesintasan pada pasien dengan 33-67% kadar ferritin lebih dari 2500 ng/dL dan segitiga menunjukkan kesintasan pada pasien dengan lebih dari 67% kadar ferritin melewati 2500 ng/dL. (13) (14)

Deferiprone

Penelitian jangka panjang dari deferiprone pada thalassemia telah menunjukkan penurunan kadar ferritin serum secara signifikan, terutama pada pasien dengan kadar ferritin sebelum studi lebih dari 5000 ng/dL. Efek kardioprotektif juga telah diamati dengan pemberian deferiprone, pada sebuah

penelitian penting yang dipublikasikan Mei 2006, tidak ada kejadian kardial pada semua dari 157 pasien yang menerima deferiprone sampai 9 tahun (paparan setara dengan 750 tahun pasien, tabel 3). (15) Lebih jauh lagi, obat ini juga menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan deferoxamine dalam memindahkan besi miokardial pada pasien-pasien asimtomatik (gambar 10). (11) Sehingga dibandingkan dengan deferoxamine pemberian deferiprone dikaitkan dengan proteksi kardial yang lebih besar.

Tabel 3. Efektivitas deferoxamine vs deferiprone dalam menjegah kejadian kardial (15)

Year*	Deferoxamine		Deferiprone	
	No. patients at risk	No. cardiac events (% [95% CI])	No. patients at risk	No. cardiac events (% [95% CI])†
1995	516	3 (0.58 [0.12, 1.69])	0	0 (—)
1996	444	11 (2.48 [1.24, 4.39])	63	0 (0 [0, 5.69])
1997	420	4 (0.95 [0.26, 2.42])	75	0 (0 [0, 4.80])
1998	398	5 (1.26 [0.41, 2.91])	93	0 (0 [0, 3.85])
1999	396	3 (0.76 [0.16, 2.20])	89	0 (0 [0, 4.06])
2000	393	4 (1.02 [0.28, 2.59])	87	0 (0 [0, 4.15])
2001	387	6 (1.55 [0.57, 3.34])	89	0 (0 [0, 4.06])
2002	374	4 (1.07 [0.29, 2.72])	88	0 (0 [0, 4.30])
2003	358	12 (3.35 [1.74, 5.78])	92	0 (0 [0, 3.93])

Pemberian deferiprone dapat dimulai dengan dosis 25mg/kgBB diberikan 3 kali sehari dengan target terapi kadar ferritin di bawah 500 ng/dL. Walaupun studi-studi di atas telah menunjukkan efektivitas deferiprone yang baik, namun oleh karena pengalaman menggunakan deferoxamine jauh lebih besar dan adanya kontroversi di sekitar penggunaan deferiprone maka deferiprone sampai saat ini masih digunakan sebagai terapi pengganti deferoxamine. (16)



Gambar 10. Pencitraan MRI sebelum dan sesudah terapi dengan deferiprone.

Deferasirox

Terapi kelasi besi paling mutakhir yang telah disetujui oleh FDA (badan obat dan makanan AS) adalah deferasirox. Deferasirox diberikan sebagai dosis sekali sehari dilarutkan dalam segelas air, secara umum dapat ditoleransi baik; efek samping yang dilaporkan termasuk mual, muntah, diare, kram perut, kemerahan kulit dan peningkatan kadar kreatinin serum ringan. Kemampuan kelasi deferasirox dua kali lebih kuat dari deferoxamine, di mana 1 mg deferasirox akan memindahkan besi dua kali lebih banyak dari 1 mg deferoxamine. Efisiensi kelasi deferasirox bergantung kepada asupan besi, pada asupan kurang dari 0,3mg/kg maka efisiensi sebesar 22% dan akan meningkat menjadi 34% pada asupan lebih besar dari 0,5mg/kg. Sedangkan efisiensi kelasi deferoxamine secara rerata adalah 13%. (11)

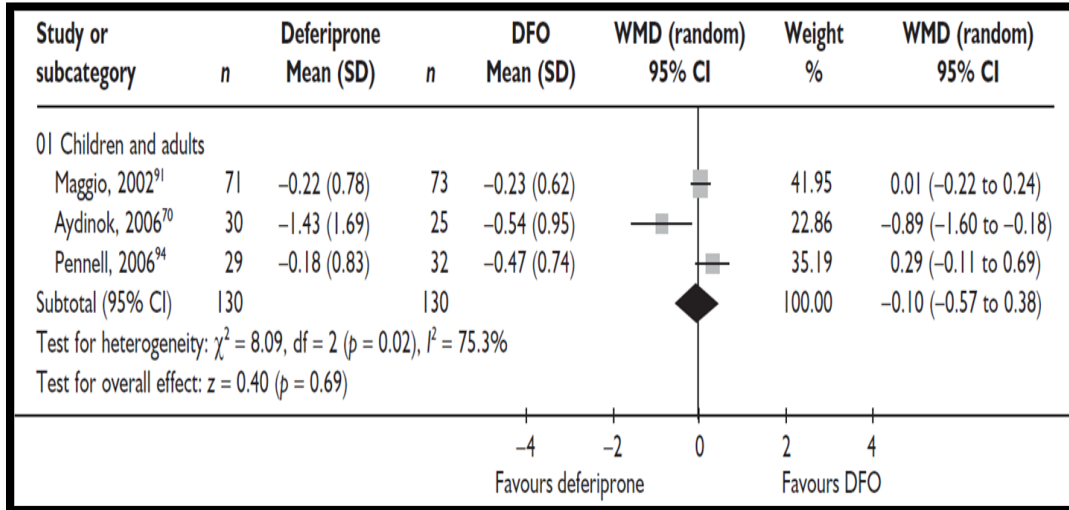
Deferasirox diberikan awalnya 20mg/kgBB per hari, pasien dengan transfusi lebih sering diberikan 30 mg/kgBB dan yang lebih jarang 10 mg/kgBB. Dosis dapat disesuaikan dengan 5-10 mg/kgBB dan disesuaikan dengan target terapi. (17)

Metanalisis terapi kelasi besi

Suatu metanalisis yang dilakukan oleh McLeod tahun 2009 untuk terapi kelasi besi pada pasien dengan kelebihan beban besi, membandingkan 14 studi klinis acak terkontrol antara deferasirox, deferoxamine, deferiprone dan terapi kombinasi (deferiprone dan deferoxamine) dengan cakupan 1480 pasien. Sebagian besar studi terdiri dari pasien-pasien dengan thalassemia beta mayor atau thalassemia alfa. Durasi setiap studi berkisar antara 5 hari sampai 2 tahun dengan rerata 12 bulan. Secara umum nampaknya tidak banyak perbedaan antara masing-masing terapi kelasi dalam kemampuan menurunkan kadar ferritin serum (gambar 11). Hanya satu studi yang menunjukkan kemaknaan statistik, yakni perbandingan antara kombinasi deferoxamine-deferiprone dibandingkan dengan deferoxamine tunggal selama pemantauan 12 bulan (gambar 12). Efek ini kemungkinan besar oleh karena deferoxamine dan deferiprone bekerja pada cadangan besi yang berbeda. (2) (12)

Pada pasien kami, walaupun sudah masuk ke dalam kategori untuk mendapatkan terapi kelasi besi dengan menggunakan deferoxamine, namun pasien masih menolak untuk diberikan terapi. Pemberian deferoxamine parenteral baik sub-kutan ataupun intravena seringkali menjadi hambatan dalam efisiensi terapi ini, sedangkan pemberian terapi kelasi oral dengan deferiprone dan deferasirox masih merupakan terapi yang sangat mahal. Deferoxamine sudah dijamin oleh pemerintah sedangkan untuk deferasirox dan deferiprone masih belum dijamin oleh pemerintah, sehingga terapi kelasi sampai

saat ini masih terbatas pada pemberian deferoxamine. Deferiprone, yang sudah diproduksi secara massal dan murah di India diharapkan dapat menjadi alternatif terapi yang baik, namun langkah ini masih menunggu realisasi dari pemerintah.

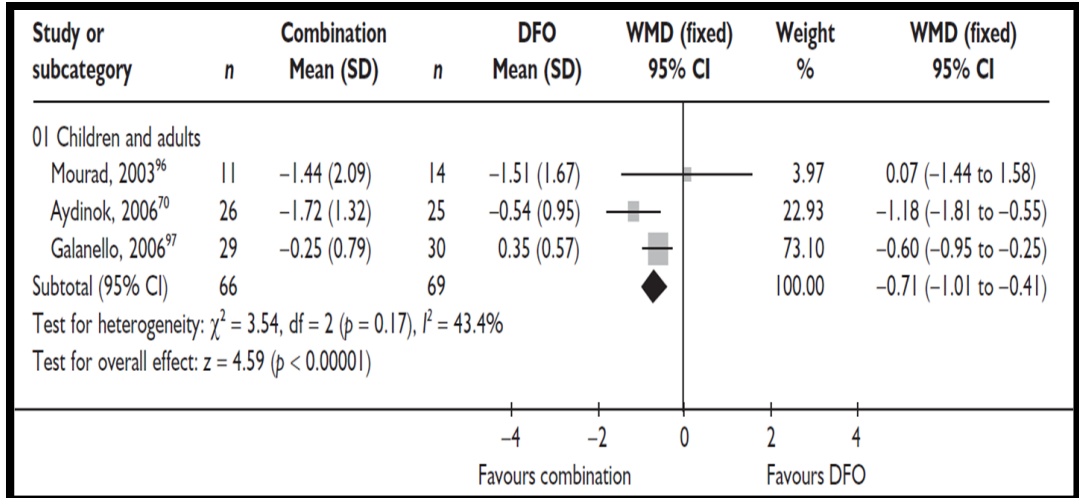


Gambar 11. Perubahan rerata kadar ferritin serum pada studi-studi yang membandingkan antara deferiprone dengan deferoxamine pada 12 bulan.

Prognosis dan Pencegahan

Prognosis untuk pasien-pasien dengan thalassemia beta berat, yang telah diterapi secara adekuat dengan transfusi dan kelasi telah membaik secara dramatis. Studi-studi sebagaimana telah disebut di atas mampu menurunkan angka komplikasi jantung dan hati secara signifikan pada pasien-pasien yang menerima terapi transfusi secara menahun. Studi-studi tersebut juga menunjukkan bukti-bukti nyata bahwa terapi transfusi dan kelasi adekuat dikaitkan dengan usia panjang dan kualitas kehidupan yang baik. Namun di sisi lain, kepatuhan berobat yang buruk dan ketiadaan obat kelasi tetap dikaitkan dengan prospek yang buruk bagi sebagian besar pasien, tidak banyak yang mampu hidup lebih dari dekade kedua. (9)

Pencegahan tetap merupakan metode terbaik untuk mengatasi thalassemia dan dapat dicapai melalui dua cara. Pertama adalah dengan melakukan konseling genetik secara prospektif, yakni dengan cara melakukan penapisan populasi umum pada anak-anak usia sekolah dan memperingatkan pembawa sifat mengenai risiko potensial pernikahan dengan pembawa sifat lainnya. Namun beberapa data awal menunjukkan bahwa strategi seperti ini sulit untuk berhasil, terutama pada populasi besar dan tersebar seperti Indonesia, sehingga upaya telah dialihkan kepada program-program diagnosis prenatal. (9)



Gambar 12. Perubahan rerata kadar ferritin serum pada studi-studi yang membandingkan antara terapi kombinasi (deferiprone dan deferoxamine) dengan deferoxamine tunggal pada 12 bulan.

Diagnosis prenatal untuk pencegahan thalassemia mewajibkan penapisan ibu pada saat kunjungan prenatal pertama, penapisan ayah pada keadaan-keadaan di mana ibu merupakan pembawa sifat thalassemia dan menawarkan kemungkinan diagnosis prenatal dan terminasi kehamilan bila kedua ayah dan ibu merupakan pembawa sifat thalassemia berat. Saat ini program ini ditujukan secara khusus kepada diagnosis prenatal untuk thalassemia beta mayor homozigot. (9)

Kesimpulan

Thalassemia saat ini merupakan permasalahan kesehatan yang semakin besar di negara-negara berkembang, seiring dengan perbaikan taraf kehidupan dan layanan kesehatan maka akan semakin banyak penderita thalassemia yang mencapai usia dewasa. Pemberian terapi transfusi secara menahun akan mengakibatkan penderita thalassemia menderita kelebihan beban besi dengan segala akibat dan komplikasinya. Terapi dengan kelasi besi baik secara oral maupun intravena telah menunjukkan manfaat yang baik dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas pasien dengan hemosiderosis sekunder. Tidak ada perbedaan bermakna antara efektivitas terapi kelasi besi yang berbeda, sehingga pemilihan didasarkan pada preferensi dan ketersediaan obat di masing-masing tempat. Terapi kelasi besi dan transfusi walaupun telah memberikan manfaat yang besar, namun oleh karena biaya dan ketersediaan yang masih terbatas tetap belum dapat diimplementasikan secara luas, sehingga pencegahan tetap merupakan modalitas utama dalam menurunkan risiko thalassemia.

Referensi

1. **Weatherall, DJ.** *The Thalassemias.* 1997, British Medical Journal, Vol. 314, pp. 1675-1678.
2. **McLeod, C, et al.** *Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional hemosiderosis) in patients suffering with chronic anemia: a systematic review and economical evaluation.* 1, 2009, Health Technology Assessment, Vol. 13.
3. **Abetz, L, Baladi JF, and Jones P, Rofail D.** *The impact of iron overload and its therapy on quality of life: result from a literature review.* 73, Health and Quality of Life Outcomes 2006, Vol. 4, pp. 1-6.
4. **Norbert, Gatterman.** *Treatment of Secondary Hemochromatosis.* 30, 2009, Deutsches Ärzteblatt International, Vol. 106, pp. 499-504.
5. **Davies, SC, et al.** *Screening for sickle cell disease and thalassemia: a systematic review with supplementary research.* 3, 2000, Health Technology Assessment, Vol. 4.
6. **Greenberg, PL, et al.** *Major hematologic disease in the developing world: New aspect of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia and acute leukaemia.* 2001, Hematology, pp. 479 - 498.
7. **Weatherall, DJ.** The hereditary anemias. [ed.] Drew Provan. *ABC of Clinical Hematology 2nd ed.* s.l. : BMJ Books, 2003, pp. 9-13.
8. **Camaschella D, Cappellini MD.** *Thalassemia Intermedia.* 1995, Hematologica, Vol. 80, pp. 58-68.
9. **Lichtman, MA.** Disorders of globin synthesis: the thalassemias. *William's Hematology 7th. ed.* 2007, 46.
10. **Kohgo, Y. et al.** *Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload.* 2008, International Journal of Hematology, Vol. 88, pp. 7-15.
11. **Jabbar, DA, Davison, G and AJ, Muslin.** *Getting the iron out: Preventing and treating heart failure in transfusion dependent thalassemia.* 11, 2007, Cleveland Clinic Journal of Medicine, Vol. 7, pp. 807-816.
12. **Aessopos, A, Berdoukas, V and M, Tsironi.** *The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today – prediction, prevention and management.* 2007, European Journal of Haematology, Vol. 80, pp. 93–106.
13. **Olivieri, Nancy F. and Brittenham, Gary M.** *Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia.* 3, 1997, Vol. 89, pp. 739-761.
14. **CMP Medica.** Desferal vial drug information. *www.mims.co.id.* [Online] CMP Medica, 2010. [Cited: February 21, 2010.]
15. **Nancy F. Olivieri, David G. Nathan, James H. MacMillan, et al.** *Survival in Medically Treated Patients with Homozygous β -Thalassemia.* 9, 1994, The New England Journal of Medicine, Vol. 331, pp. 574-578.
16. **Borgna-Pignatti, Caterina, et al.** *Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major.* 2006, Blood, Vol. 107, pp. 3733-3737.
17. **CMP Medica.** Ferriprox Drug Information. *www.mims.co.id.* [Online] CMP Medica, 2010. [Cited: February 21, 2010.]
18. **CMP Medica.** Exjade Drug Information. *www.mims.co.id.* [Online] CMP Medica, 2010. [Cited: February 21, 2010.]
19. **Cohen, Alan R.** *New Advances in Iron Chelation Therapy.* 2006, Hematology, pp. 42-47.