

# DEFEROKSAMIN UNTUK PENCEGAHAN HEMOKROMATOSIS PADA PENDERITA THALASSEMIA

Sumadiono, Sutaryo, Sunarto  
Lab. IKA FK-UGM/UPF Kes. Anak RSUP Dr. Sardjito

Thalassemia major is an inherited disorder of globin synthesis characterized by ineffective erythropoiesis, shortened red blood cell survival, and severe anemia. Repeated transfusions are the basis of therapy for this disease. Although such therapy alleviates the anemia and its sequelae, it leads to massive iron deposition to the body tissue or hemochromatosis. These patients undergo progressive deterioration in pancreatic, hepatic and cardiac function and usually succumb to life-threatening arrhythmias or intractable heart failure.

In the last decade, children with thalassemia major have been treated with an intensive transfusion regimen combined with continuous iron chelation with deferoxamine. Excretion of iron in response to intramuscular deferoxamine, however, is less than that achieved in response to continuous subcutaneous or intravenous infusions. Subcutaneous administration of deferoxamine is nearly (79%-90%) as effective as the intravenous route, and appears to be the method of choice. The recommended dose of deferoxamine was 20-60 mg/kg body weight. Vitamin C supplementation augments excretion of iron in response to deferoxamine in many patients. Treatment with deferoxamine has proved to delay cardiac complication, prevent hepatic fibrosis, improve growth hormone secretion and survival time for patients with thalassemia major.

*Key words:* thalassemia, hemochromatosis, deferoxamine, Vit. C, survival time

## Pendahuluan

Anemia pada thalassemia mayor terjadi karena 3 hal: 1. eritropoiesis yang inefektif; 2. hemolisis sel darah merah; 3. reduksi sintesis hemoglobin. Defek primer thalassemia beta adalah kurangnya sintesis rantai globin beta, sehingga sintesis rantai gamma atau HbF meningkat. Afinitas HbF terhadap oksigen tinggi, menyebabkan hipoksia jaringan yang berat dengan segala akibat dan kompensasinya (Pearson & Benz, 1984; Weatherall, 1991). Kombinasi antara thalassemia dengan hemoglobin abnormal terutama HbE banyak didapatkan. Thalassemia beta-HbE mempunyai bentuk klinik seperti pada thalassemia mayor. (Nienhuis & Wolf, 1987).

Pengobatan suportif untuk semua bentuk thalassemia simptomatik adalah dengan transfusi darah, digabung dengan perawatan medis umum, splenektomi, pemberian *iron chelating agent* dan pengelolaan terhadap komplikasi terutama infeksi

(Weatherall & Clegg, 1981). Prognosis thalassemia mayor tanpa terapi buruk, rata-rata meninggal pada usia kurang dari 4 tahun, 80% meninggal pada 5 tahun pertama kehidupannya. Penderita dengan pengobatan transfusi konvensional tanpa pemberian *iron chelating agent* mempunyai harapan hidup antara 15-20 tahun, meninggal akibat hemokromatosis karena penumpukan besi dan menyebabkan disfungsi berbagai sistem organ (Pearsons & Benz, 1984). Usia penderita dapat lebih panjang dengan pemberian transfusi disertai *iron chelating agent*, sampai usia produktif (Sunarto, 1993), Ehler, *et al.* (1991) mendapatkan sampai usia 31 tahun. Khan, *et al.* (1990) melaporkan di Vietnam kejadian penderita thalassemia dengan hemokromatosis ini banyak terjadi di Vietnam dan mereka perlu pengobatan dengan *iron chelating agent*.

*Iron chelating agent* yang ideal harus memenuhi beberapa kriteria: 1. afinitasnya terhadap ion ferri tinggi; 2. selektif; 3. efek toksik minimal; 4. segera mengekskresi besi lewat urine; 5. tidak ada efek sekunder redistribusi besi dari penyimpanan ke jaringan; 6. cara pemberian mudah; 7. murah. Dalam 20 tahun terakhir ada beberapa bahan yang dipergunakan, pada saat sekarang hanya deferoksamin yang sering dipergunakan. Tiga bahan yang lain: *diethylene triamine penta-acetic acid (DTP-A)*; *alfa-ketohydroxy pyridine* dan *pyridoxal isonicotinoyl hydrazone* sedang dalam penelitian (Fucharoen, 1987). Propper *et al.* (1977) menjelaskan penelitian klinik *iron chelating agent* yang luas saat ini hanya pada deferoksamin dan *diethylenetriaminepenta-acetic acid* yang efektif dan spesifik untuk besi.

Deferoksamin mulai dikenalkan oleh Sephton-Smith pada tahun 1962, dan mulai diteliti manfaatnya untuk pengobatan pada thalassemia oleh Waxman & Brown pada tahun 1969 (Weatherall & Clegg, 1981). Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk membahas pentingnya pemberian deferoksamin pada thalassemia dalam mencegah terjadinya hemokromatosis.

## Hemokromatosis pada Thalassemia

Hemokromatosis merupakan penyakit sistemik karena penumpukan hemosiderin pada sel parenkim, menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi pada hati, pankreas, jantung dan kelenjar hipofisa. Gejala klinisnya antara lain sirosis hati, hepato-splenomegali, hipogonadisme, dan kardiomiopati. Istilah hemosiderosis dipergunakan apabila terdapat penumpukan hemosiderin pada jaringan tetapi tanpa disertai kerusakan pada jaringan tersebut. (Luban, 1984; Finch, 1986; Anderson, 1988). Kelainan ini pertama kali dinamakan hemokromatosis oleh Von Recklinghausen pada tahun 1889. Pada tahun 1935 mulai dipergunakan istilah *bronze diabetes*. Tahun 1955 jalur patogenesis kelainan ini diketahui dan hemokromatosis disebut sebagai penyakit kelebihan besi (Finch, 1986; Fairbanks & Baldus, 1991).

Kelainan thalassemia semula berkaitan dengan keadaan tanpa transfusi tidak seperti sekarang yang penderitanya mengalami transfusi kronik dengan penumpukan besi. Kelebihan besi pada parenkim merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada thalassemia beta yang berat. Penumpukan besi tersebut disamping disebabkan oleh transfusi juga oleh peningkatan absorpsi besi pada saluran gastrointestinal. Hal ini berlawanan dengan regulasi absorpsi besi, yang apabila terjadi penumpukan besi

maka akan terjadi supresi pada absorpsi besi. Peningkatan absorpsi ini terjadi karena sumsum tulang membutuhkan banyak besi untuk membuat eritrosit baru, sehingga mengalami relatif kekurangan besi. Peningkatan ini bervariasi antara 2-40%. Pemberian transfusi secara modern (*hipertransfusi*) menurunkan absorpsi besi, tetapi meningkatkan penumpukan besi yang berasal dari sel darah merah yang ditransfusikan (Nienhuis & Wolfe, 1987; Weatherall, 1991). Fairbanks & Beutler (1991) menjelaskan faktor-faktor yang dapat meningkatkan absorpsi besi oleh usus antara lain: hipoksia, anemia, deplesi penyimpanan besi dan eritropoiesis yang meningkat.

Satu gram hemoglobin mengandung 3,4 mg besi dan 100 ml *transfused packed cell* memberikan 70 mg besi pada penderita. Pada anak simpanan besi normal sekitar 8,5-10,5 mg/kg berat badan. Pada penumpukan besi, kecuali lewat ekskresi normal 1 mg setiap harinya besi tidak dapat keluar dari tubuh kecuali dengan pengurangan darah (flebotomi). Waktu transfusi penderita talasemia mendapat tambahan besi sekitar 8-16 mg dari 250-500 ml eritrosit yang diberikan setiap bulan (Luban, 1984).

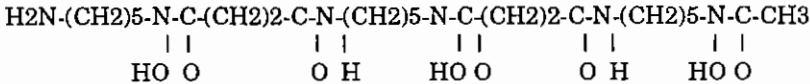
Penumpukan besi pada jantung pertama kali terdapat pada otot ventrikel. Atrium dan ventrikel mengalami dilatasi, lapisan otot menebal sehingga meningkatkan berat jantung. Kebanyakan penderita *thalassemia mayor* meninggal karena komplikasi pada jantung akibat kelebihan besi. Gejala awal terdapat perikarditis rekuren ditandai dengan nyeri, demam, dan *friction rub*. Akibat yang fatal bisa terjadi karena adanya takikardi ventrikuler dan fibrilasi atau kegagalan jantung kongesti. Gejala hemokromatosis pada jantung mulai nampak setelah transfusi lebih dari 100 unit (Nienhuis & Wolfe, 1987).

Pembesaran hati pada *thalassemia* bukan karena hemopoiesis ekstraspluler, tetapi karena deposit hemosiderin. Akumulasi besi juga menginduksi fibrosis intralobuler. Bilirubin total meningkat > 2 mg/dl pada transfusi yang adekuat (Nienhuis & Wolfe, 1987). Berat hati mencapai 2500 gram. setelah terjadi sirosis, hati menjadi granular atau nodular. Hemosiderin didapatkan pada hepatosit, epitel kandung empedu, dan dalam jumlah lebih sedikit pada sel Kuffer dan sel mesenkim yang lain (Fairbanks & Baldus, 1991). Thakerngpol *et al.* (1992) pada pemeriksaan histologis penderita *thalassemia mayor* & HbE mendapatkan degenerasi pada hepatosit, jumlah lisosom meningkat, hemosiderin dan feritin terdapat pada hepatosit dan dinding sinusoid.

Kelainan endokrin berkembang perlahan dan tidak tampak sampai dekade kedua kehidupan (Nienhuis & Wolfe, 1987). Endokrinopati akibat hemokromatosis termasuk diabetes melitus, hipotiroidisme, dan hipogonadisme. Atropi testis, penurunan libido, dan impotensia merupakan manifestasi yang sering didapatkan, bisa juga terdapat azoospermia. Pada perempuan saat menstruasi pertama terlambat, bisa terjadi amenore sekunder karena akumulasi besi progresif (Fairbanks & Baldus, 1991). Kelainan endokrin pada *thalassemia* bisa diidentifikasi menjadi 4 abnormalitas: 1. kegagalan maturasi seks karena gangguan produksi LH dan FSH; 2. gangguan TSH release untuk menstimuli TRF; 3. tes toleransi glukosa abnormal; 4. disfungsi paratiroid (Nienhuis & Wolfe, 1987).

## Farmakologi Deferoksamin

Farmakologi deferoksamin dijelaskan secara terperinci oleh Keberle pada tahun 1964 dan oleh Waxman & Brown tahun 1969 (Weatherall & Clegg, 1981). Deferoksamin dengan struktur di bawah ini merupakan *hydroxamic acid* golongan kelat besi yang diisolasi dari *streptomyces pilosus* dan diproses secara kimiawi untuk memperoleh ligan yang bebas dari logam (Weatherall & Clegg, 1981; Pearson & Benz, 1984; Klaasen, 1985; Gan *et al.*, 1987).



## Deferoksamin

Deferoksamin memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap besi valensi 3 dan afinitas yang sangat rendah terhadap kalsium. *In vitro* deferoksamin mengikat besi dari hemosiderin, feritin dan transferin. Besi dalam hemoglobin atau sitokrom tidak diikat oleh deferoksamin. Deferoksamin sukar diabsorpsi setelah pemberian oral sehingga diperlukan pemberian secara parenteral, mengalami metabolisme dibawah pengaruh enzim plasma. Obat ini mudah diekskresi bersama urin (Klaasen, 1985; Gan *et al.*, 1987; Fucharoen, 1987).

Satu gram deferoksamin dapat mengikat 85 mg besi (Fucharoen, 1987). Cohen & Schwartz (1978) menyatakan 1 gr deferoksamin dapat mengikat 93 mg besi. Ekskresi besi setelah pemberian deferoksamin berkaitan dengan jumlah total darah yang ditransfusikan dan umur penderita. Pada usia di bawah 6 tahun respon terhadap pemberian obat ini kurang baik. Pada anak yang lebih tua pemberian obat ini dapat mencapai keseimbangan besi. Waktu paruh deferoksamin dalam sirkulasi hanya sekitar 75 menit. Walaupun pada penderita dengan *overload* besi terdapat banyak besi tetapi sebagian besar tidak tersedia untuk *chelation*. Periode pengisian besi kembali dari penyimpanan sangat pelan, digabung dengan pendeknya waktu paruh, maka respons terhadap pemberian secara intramuskular bolus kurang adekuat. Pada pemberian deferoksamin secara subkutan dan intravena, masa stabil ekskresi besi akan tercapai selama pemberian infus dan bertahan sampai infus dihentikan. Peningkatan efek pemberian deferoksamin secara infus diduga karena kontak yang konstan antara obat dengan *labile iron pool* (Weatherall & Clegg, 1981).

Efek samping obat ini antara lain: reaksi alergi seperti pruritus, edem, ruam kulit dan reaksi anafilaksis. Efek samping lainnya meliputi disuria, nyeri perut, diare, demam, kram, dan takikardi. Kadang-kadang dilaporkan adanya pembentukan katarak. Kontraindikasi penggunaan deferoksamin meliputi kehamilan, insufisiensi ginjal dan anuria (Klaasen, 1985; Gan *et al.*, 1987). Weatherall & Clegg (1981) menjelaskan efek samping pada pemberian intramuskular adalah rasa tertusuk, rasa dingin atau panas, bradikardia, hipertensi, kaku, nyeri kepala dan fotopobia. Keluhan ini mungkin

disebabkan oleh pengeluaran histamin. Pada pemberian subkutan dapat timbul keluhan kemerahan dan gatal disekitar tempat jarum dengan sedikit indurasi. Reaksi lokal ini bukan indikasi untuk menghentikan obat. Katarak dapat terjadi setelah pemberian intramuskular, dan dapat berkurang setelah obat ini dihentikan. Toksisitas pada jantung dapat terjadi setelah pemberian vitamin C 500-1000 mg per hari.

Untuk intoksikasi besi kronis seperti pada thalassemia dianjurkan menggunakan dosis 0,5-1,0 gram per hari secara intramuskular, meskipun pemberian subkutan yang terus menerus hampir sama efektifnya dengan pemberian intravena. Pada penderita thalassemia yang sedang mendapat transfusi darah perlu diberikan 2,0 gram deferoksamin secara infus dengan kecepatan tidak melebihi 15 mg/kg berat badan per jam pada vena lain (Klaasen, 1985; Gan *et al.*, 1987). Weatherall & Clegg (1981) menyatakan dosis 500 mg deferoksamin digabung dengan 2 gram deferoksamin secara intravena dapat mencegah fibrosis hati. Penumpukan besi pada penderita thalassemia yang tergantung pada transfusi dapat dicegah dengan pemberian deferoksamin yang dimulai pada masa awal kehidupan. Fairbanks & Beutler (1991) menganjurkan cara terbaik pemberian deferoksamin dengan infus subkutan selama 12 jam waktu malam hari pada dinding perut, mulai dengan dosis 0,5 mg dan dinaikkan sampai ekskresi besi maksimum dapat tercapai. Dosis ini bervariasi pada tiap anak. Apabila orang tua penderita tidak dapat melaksanakan pemberian secara subkutan, maka deferoksamin diberikan sebagai injeksi tunggal sekitar 25 mg/kg berat badan. Obat dilarutkan dalam 2-4 cc *aqua* kemudian diberikan secara intramuskular. Nienhuis & Wolfe (1987) menganjurkan pemberian deferoksamin subkutan dengan dosis 25-40 mg/kg berat badan dengan sebuah *infusion pump*. Fucharoen (1987) menganjurkan dosis 40-60 mg/kg berat badan dengan infus pelan (selama 10-12 jam) secara intravena atau subkutan.

Deferoksamin tes: penderita yang diduga mengalami *iron overload* diberi vitamin C sebanyak 200 mg setiap hari selama 1 minggu, kemudian ekskresi besi lewat *urine* selama 24 jam diperiksa setelah pemberian deferoksamin 10 mg/kg berat badan. Normal ekskresi besi kurang dari 2 mg, tetapi pada hemokromatosis bisa lebih dari 5 mg (Finch, 1986).

### Beberapa Penelitian Tentang Deferoksamin

Cohen & Schwartz (1978) melakukan penelitian dengan pemberian deferoksamin pada penderita thalassemia mayor usia 3-23 tahun dengan cara pemberian yang berbeda. Ekskresi besi tanpa deferoksamin: 0,1-2,5 mg/24 jam. Pada pemberian 0,75 gr deferoksamin secara intramuskular, ekskresi besi: 2,2-44,8 mg/24 jam. Ekskresi ini menjadi 7,5-73,1 mg/24 jam pada pemberian 1,5 gr deferoksamin secara subkutan selama 18 jam, dengan cara ini rata-rata ekskresi besi meningkat menjadi 2,4 kali dibanding pemberian secara intramuskular. Pada pemberian 1,5 gr deferoksamin secara intravenous, ekskresi besi 3,3-101,9 mg/24 jam atau rata-rata 4 kali lebih besar dibanding pemberian secara subkutan. Pada pemberian deferoksamin dengan dosis maksimum 7,5-16,0 gr/18 jam secara intravena, ekskresi menjadi 44,2-447,5 mg/24 jam, rata-rata 2,0-6,6 kali lebih besar dibanding pemberian dengan dosis 1,5 gr. Vitamin C dengan dosis 250 mg setiap hari secara oral selama 3 minggu meningkatkan respons ekskresi besi pada pemberian deferoksamin. Propper *et al.* (1977) dan Graziano *et al.*

(1978) menyatakan bahwa pemberian deferoksamin secara subkutan merupakan cara pilihan untuk mengeliminasi besi dengan efektifitas mendekati cara intravena (79%-90%), sedangkan Weiner *et al.* (1978) mendapatkan, dengan dosis deferoksamin 20 mg/kg berat badan secara subkutan atau intravena dapat dicapai keseimbangan besi walaupun penderita mendapat banyak transfusi.

Ehler *et al.* (1991), melakukan analisis dengan produk limit Kaplan Meier dan mendapatkan kelompok penderita thalassemia mayor yang mendapat *low transfusion* tanpa pemberian kelat besi maka nilai angka tengah usia kelangsungan hidup adalah 17,4 tahun. Pada kelompok penderita yang mendapat *hiper transfusion* dan deferoksamin 20-60 mg/kg berat badan per hari maka nilai angka tengah usia kelangsungan hidupnya menjadi 31 tahun.

Wolfe *et al.* (1985) mendapatkan, pemberian deferoksamin subkutan jangka panjang dapat mencegah kelainan jantung yang berkaitan dengan besi. Ehler *et al.* (1991) mendapatkan penderita thalassemia mayor meninggal walau mendapat terapi hipertransfusi dan deferoksamin, karena aritmia dan kegagalan jantung. Pada mereka yang meninggal ini ternyata kepatuhan pemberian deferoksamin kurang dan mulainya obat diberikan terlambat. Marcus *et al.* (1984) menganjurkan terapi kelat besi pada thalassemia mayor sampai fungsi jantung membaik atau sampai *chelate iron pool* habis diekskresikan lewat *urine*.

Graziano *et al.* (1981) menyatakan dengan pemberian deferoksamin 20 mg/kg berat badan dapat dicapai keseimbangan besi pada penderita thalassemia mayor pasca splenektomi. Limpa penderita disarankan untuk diambil bila telah melebihi 200 ml/kg berat badan per tahun, biasanya terdapat pada anak usia 6-8 tahun. Pada muda dosis tinggi deferoksamin dapat dipergunakan untuk mencegah hemokromatosis.

Barry *et al.* (1974) mendapatkan konsentrasi besi pada hati berkurang dengan pemberian kelat besi. Pada penderita thalassemia mayor yang mendapat kelat besi, maka gambaran fibrosis hati sedikit atau tidak ada, dibanding pada kontrol yang mengalami fibrosis progresif.

Sklar (1987) menganjurkan pemberian gabungan hipertransfusi dan kelat besi pada penderita thalassemia mayor, dan menyatakan pentingnya pendekatan alternatif untuk pengelolaan pertumbuhan fisik yang abnormal, perkembangan seksual yang terlambat, dan gangguan sekresi adrenal. Vannasaeng *et al.* (1991) dalam penelitian prospektif selama 18 bulan mendapatkan sekresi *growth hormon* meningkat setelah pemberian deferoksamin pada penderita thalassemia mayor.

Virgillis *et al.* (1988) menyatakan pemberian deferoksamin dosis tinggi dengan infus kontinu sebelum terjadinya kelebihan besi, dapat menimbulkan efek samping gangguan pertumbuhan. Hambatan pertumbuhan ini tidak terjadi bila pemberian deferoksamin dimulai pada usia 3 tahun, walaupun dengan dosis deferoksamin yang tinggi (sampai 100 mg/kg berat badan). Hambatan pertumbuhan ini berkaitan dengan kelat terhadap *trace element* lain termasuk *zinc*. Pemberian deferoksamin harus dimulai hanya setelah terdapat akumulasi besi, sekitar usia 3 tahun, setelah 20-30 kali transfusi dan berkaitan dengan kadar feritin antara 800-100 mg/ml.

## Kesimpulan dan Saran

Thalassemia bentuk berat menimbulkan masalah morbiditas dan mortalitas. Penderita yang mendapat pengobatan transfusi konvensional tanpa pemberian kelat besi usia harapan hidup antara 15-20 tahun, penderita meninggal karena hemokromatosis. Hemokromatosis pada thalassemia terjadi karena transfusi yang berulang-ulang, juga karena meningkatnya absorpsi besi. Penderita thalassemia mayor meninggal karena komplikasi pada jantung. Komplikasi lain adalah fibrosis hati, diabetes melitus, hambatan perkembangan seksual dan gangguan tumbuh kembang.

Deferoksamin merupakan bahan kelat besi yang efektif dan spesifik untuk besi. Cara pemberian yang banyak dianjurkan adalah secara subkutan selama 8-12 jam dengan dosis 20-60 mg/kg berat badan. Pemberian vitamin C dapat meningkatkan ekskresi besi, dengan dosis 100-200 mg/hari. Penderita thalassemia mayor yang mendapat hipertransfusi dan deferoksamin dapat mengalami peningkatan usia kelangsungan hidup. Pemberian deferoksamin juga dapat mencegah terjadinya kelainan jantung, fibrosis hati dan kelainan-kelainan lain akibat hemokromatosis.

## Kepustakaan

- Anderson, M. D. 1988 *Medical dictionary*. 27<sup>th</sup> ed. pp. 747-751. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Barry, M., Flynn, D. M., Letsky, E. A. & Ridson, R. A. 1974 Long-term chelation therapy in thalassemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and chemical progress. *British Medical Journal*. 2:16-20.
- Cohen, A. & Schwartz, E. 1978 Iron chelation therapy with deferoxamine in cooly anemia. *J. Pediatr*. 92(4): 643-647.
- Ehler, K. H., Giardina, P. J., Lesser, M. L., Engle, M. A. & Hilgartner, M. W. 1991 Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J. Pediatr*. 118: 540-544.
- Fairbanks, V. F. & Baldus, W. P. 1991 Disorders of iron metabolism. in W. J. Williams, E. B. Buetler, A. J. Erslev, A. Lichtman (eds.): *Hematology*. 4th ed. McGraw-Hill Publishing Company, New York.
- Fairbanks, V. F. & Beutler, E. 1991 Iron metabolism. in J. Williams, E. B. Buetler, A. J. Erslev, M. A. Lichtman (eds.): *Hematology*. 4th ed. McGraw-Hill Publishing Company, New York.
- Finch, C. A. 1986 Hemochromatosis. in W. J. Williams, E. *Hematology*. 3<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill Publishing Company, New York.
- Fucharoen, S. 1987 Iron chelating agent. *Inter. Med*. 3(1):29-31
- Gan, S., Setiabudy, R., Sjamsudin, U. & Bustani Z. S. 1987 *Farmakologi dan Terapi*. Bag. Farmakologi FKUI, Jakarta.
- Graziano, J. H., Markenson, A., Miller, D. R., Chang, H., Bstok, M., Meyers, P., Pisciotto, P. & Rofkind, A. 1978 Chelation therapy in beta-thalassemia major I. Intravenous and subcutaneous deferoxamine. *J. Pediatr*. 92(4): 648-652.
- Graziano, J., Pionelli, S., Hilgartner, M. Giardina, P., Karpatkin, M., Andrew, M., Lolocono, N. & Siaman, C. 1981 Chelation therapy in beta-thalassemia major III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J. Pediatr*. 99(5): 695-699.

- Khan, N. C., Thu, L. T., Truc, D. B., Hoa, D. P., Hoa, T. T. & Ha, T. H. 1990 Beta-thalassaemia/HbE disease in Vietnam. *J. Trop. Ped.* 36: 43-45.
- Klaassen, C. D. 1985 Heavy metals and heavy metal antagonists. in Goodman & Gilman (eds.): *Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7<sup>th</sup> ed. McMillan Publishing Company, New York.
- Luban, N. L. C. 1984 Blood groups and blood component transfusion. in D. R. Miller; P. L. Bohner, C. W. McMillan, (eds.): *Blood Disease of Infancy and Childhood*. 5<sup>th</sup> ed. The C. V. Mosby Company, St. Louis.
- Marcus, R.E., Davies, S.C., Bantock, H.M., Underwood, S.R., Walton, S. & Huchns, E. R. 1984 Deferoxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassaemia major. *Lancet*. 18: 392.
- Nienhuis, A. W. & Wolfe, L. 1987 The thalassaemia. in D. G. Nathan & F. A. Oski (eds.): *Hematology in Infancy and Childhood*. 3<sup>rd</sup> ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Pearson, H. A. & Benz, E. I. 1984 Thalassaemia syndrome in D. R. Miller; P. L. Bohner, C. W. McMillan, (eds.): *Blood Disease of Infancy and Childhood*. 5<sup>th</sup> ed. The C.V. Mosby Company, St. Louis.
- Propper, R. D., Cooper, B., Rufo., R. R., Nienhuis, A. W., Anderson, W. F., Bunn, H. F., Rosenthal, A. & Nathan, D. G. 1977 Continous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *N. Engl. J. Med.* 297: 418- 423.
- Sklar, C. A., Lew, L. Q., Yoon, D. J. & David, R. 1987 Adrenal function in thalassaemia major following long-term treatment with multiple transfusion and chelation therapy. *JAMA SEA Supplement*. (3): 42-45.
- Sunarto 1993 Thalassaemia dan permasalahannya di Indonesia. *Seminar Thalassaemia dan Permasalahannya di Asia Tenggara*. PAU Bioteknologi - FK UGM, Yogyakarta.
- Thakerngpol, K., Fucharoen, S., Sumiyoshi, A. & Stitnimankarn, T. 1992 Liver tissue injury secondary to iron overload in beta-thalassaemia/HbE disease. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 23(2): 110-115.
- Vannasaeng, S., Fucharoen, S., Pootrakul, P., Ploybutr, S. & Yansukon, P. 1991 Pituitary function in thalassaemia patients and the effect of chelation therapy. *Acta Endocrinologica*. 124: 23-40.
- Virgillis, Congio, M., Frau, F., Argiulov, F., Diana, G., Cucca, F., Varsi, A., Sanna, G., Podda, G., Fodde, M., Pirastu, G.F., & Lao, A. 1988 Deferoxamine induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *J. Pediatr*. 133: 611-669.
- Weatherall, D. J. 1991 The thalassaemia. in W. J. Williams, E. B. Buetler, A. J. Erslev, M. A. Lichtman (eds.): *Hematology*. 4th ed. McGraw-Hill Publishing Company, New York.
- Weatherall, D. J. & Clegg, J. B. 1981 *The Thalassaemia Syndrome*. 3<sup>rd</sup> ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Wiener, M., Karpathin, M., Hart, D., Seaman, C., Vora, S. K., Henry, W. L. & Pionelli, S. 1978 Cooley anemia: high transfusion regimen and chelation therapy, results and perspective. *J. Pediat*. 92 (4): 653-658.
- Wolfe, L., Olivieri, N., Sallan, D., Colan, S., Rose, V., Propper, R., Freedman, M. H. & Nathan, D. G. 1985 Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassaemia major. *N. Engl. J. Med.* 312: 1600-1603.