
Profil Pertumbuhan, Hemoglobin Pre-transfusi, Kadar Feritin, dan Usia Tulang Anak pada Thalassemia Mayor

Arimbawa Made, Ariawati Ketut

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar

Latar belakang. Thalassemia adalah kelainan bawaan sintesis hemoglobin, dan salah satu penyakit monogenetik paling banyak dijumpai. Di Indonesia diperkirakan akan lahir 2500 anak dengan thalassemia mayor setiap tahunnya. Berkat kemajuan penanganan medis, sebagian besar pasien akan mengalami pertumbuhan normal pada masa anak-anak namun selanjutnya akan terjadi gangguan pertumbuhan dan keterlambatan pubertas secara signifikan.

Tujuan. Mengetahui gambaran tinggi badan, kecepatan tumbuh, usia tulang, kadar hemoglobin pretransfusi, dan kadar feritin serum pasien thalassemia.

Metode. Laporan serial kasus pada anak yang menjalani rawat inap di Sub-bagian Hematologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar dari bulan Desember 2010-Februari 2011. Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel.

Hasil. Limabelas subyek thalassemia mayor, berumur antara 1,9 tahun – 13,5 tahun, 7 laki-laki dan 8 perempuan. Dua anak berumur kurang dari 3 tahun dan 7 anak telah memasuki usia pubertas. Semua pasien telah menjalani terapi kelasi besi deferrioksamin namun kualitasnya tidak memadai. Perawakan pendek ditemukan pada 4 anak (26%), semua subjek mempunyai kecepatan tumbuh <5 cm/tahun. Secara klinis satu orang dikategorikan sebagai pubertas terlambat. Kadar hemoglobin rata-rata pre-transfusi dapat dipertahankan ≥ 8 mg/dl (10), sisanya (5) memiliki hemoglobin rata-rata di bawah 8 mg/dl. Empat anak dengan feritin serum di atas 3000 ng/ml, dan semua subjek mempunyai perawakan pendek. Pada evaluasi radiologi manus sinistra 5 anak memiliki usia tulang terlambat.

Kesimpulan. Perawakan pendek didapatkan pada 26% kasus dan semua subjek telah memasuki usia pubertas. Semua subjek mempunyai perawakan pendek dan memiliki kadar feritin serum >3000 ng/ml.

Sari Pediatri 2011;13(4):299-304.

Kata kunci: thalassemia, pertumbuhan terhambat, ferritin, kelasi deferrioksamin

Alamat korespondensi:

Dr. I Made Arimbawa, Sp.A, Sub-bagian Endokrinologi, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNUD, RSUP Sanglah Denpasar, Jl Pulau Nias 80114. Telp/Fax: 0361-244038. E-mail: de_awa@yahoo.co.id

Thalassemia adalah kelainan bawaan sintesis, dan salah satu penyakit monogenetik paling banyak di dunia. Pada tahun 1994 *World Health Organization* (WHO) menyatakan

4,5% dari total penduduk dunia adalah pembawa sifat thalassemia dan meningkat menjadi 7% pada tahun 2001.¹ Diperkirakan 300-400 ribu bayi thalassemia mayor lahir pertahun di seluruh dunia. Di Indonesia angka pembawa sifat thalassemia- β , thalassemia- α dan HbE berturut-turut 3-10%, 1,2-11%, dan 1,5-36%.²

Berdasarkan data tersebut dan dengan memperhitungkan angka kelahiran serta jumlah penduduk Indonesia saat ini, diperkirakan akan lahir 2500 anak thalassemia mayor setiap tahun.² Pada thalassemia- β , mutasi gen globin β mengakibatkan gangguan produksi rantai β dalam berbagai tingkatan, dan terjadi ketidakseimbangan sintesis rantai globin sehingga menimbulkan eritropoiesis yang tidak efektif.^{1,3,4} Pasien thalassemia mayor secara klinis ditandai dengan anemia berat, dan memerlukan perhatian medis di tahun pertama kehidupan. Transfusi darah berulang, pemberian terapi kelasi besi subkutan meningkatkan prognosis jangka panjang, namun akan timbul masalah yang berhubungan dengan hemosiderosis sekunder yang berimbas pada kerusakan beberapa organ, terutama jantung, hati, dan kelenjar endokrin.⁵⁻⁸ Dengan kemajuan medis dalam tata laksana thalassemia, sebagian besar pasien akan mengalami pertumbuhan normal pada masa anak-anak namun pada pengamatan selanjutnya gangguan pertumbuhan dan pubertas terlambat yang signifikan.^{5,6,9-11} Penelitian potong lintang mengenai pertumbuhan dan maturasi seksual anak-anak thalassemia- β mayor di Cina, melaporkan 75% anak perempuan dan 62% anak laki-laki berumur lebih dari 12 tahun mengalami pertumbuhan terhambat dan 50% anak laki-laki serta 37,5% perempuan mengalami pubertas terlambat.¹²

Penyebab gangguan pertumbuhan pada thalassemia mayor adalah multifaktorial, patogenesis pasti belum dapat dijelaskan. Di antara faktor yang berpengaruh adalah pemberian transfusi darah suboptimal, kelebihan besi, toksisitas deferrioksamin (DFO), pubertas terlambat, dan gangguan aksis hormon pertumbuhan-*insulin like growth-factor* (IGF-I).^{7,9,13-15} Kadar feritin serum dilaporkan memiliki hubungan langsung dengan tingkat gangguan pertumbuhan atau penurunan kecepatan tumbuh pada pasien thalassemia.¹⁶

Tujuan penelitian untuk mengetahui gambaran tinggi badan, kecepatan tumbuh, usia tulang (*bone age*), kadar hemoglobin pretransfusi dan feritin serum pasien thalassemia.

Metode

Laporan serial kasus pada anak dengan diagnosis thalassemia mayor yang dirawat inap di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar dari bulan Desember 2010-Februari 2011. Kriteria inklusi adalah pasien thalassemia mayor yang mendapat transfusi berulang dan memiliki catatan medis lengkap. Sedangkan pasien dieksklusi apabila menderita penyakit lain seperti diabetes melitus, hipertensi atau kelainan jantung pada pemeriksaan ekokardiografi, kegagalan adrenal dan lain-lain. Semua pasien mendapat transfusi secara teratur untuk menjaga kadar hemoglobin pretransfusi ≥ 8 gr/dl diikuti terapi kelasi besi dengan DFO subkutan dosis 30-40 mg/kg/hari.

Untuk mengetahui parameter pertumbuhan fisik, dilakukan pengukuran tinggi dengan *Harpender Stadiometer* pada semua pasien. Kecepatan tumbuh dihitung dengan menentukan peningkatan tinggi badan di antara dua kunjungan dalam 6 bulan terakhir. Pasien menderita perawakan pendek apabila tinggi badan $<P3$ atau <-2 SD menurut *Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts (CDC) 2000* disertai penurunan kecepatan tumbuh (*growth velocity*) di bawah persentil 25.^{17,18} Kecepatan tumbuh <5 cm/tahun pada anak usia antara 3 tahun dan pubertas perlu mendapat perhatian.¹⁸ Usia mulai pubertas adalah 8-13 tahun pada anak perempuan, sedangkan anak laki-laki pada usia 9-14 tahun.¹⁹ Penilaian status pubertas kurang dari stadium 2 menurut metoda *Tanner* disebut prepubertas.¹⁹ Pubertas terlambat apabila belum di jumpai perkembangan payudara (M2) pada anak perempuan usia 13 tahun atau lebih dan pembesaran testis ≥ 4 ml (G2) pada anak laki-laki usia 14 tahun atau lebih.¹⁹

Pemeriksaan penunjang meliputi radiologi manus (pergelangan tangan dan radius distal kiri) untuk mengetahui usia tulang dan dibaca oleh seorang ahli radiologi menurut standar *Greulich* dan *Pyle*.²⁰ Usia tulang terlambat apabila ditemukan >2 tahun di bawah usia kronologis.¹⁸ Kadar hemoglobin rata-rata pretransfusi dihitung dari catatan medis, sedangkan kadar feritin serum diperiksa satu kali. Bila kadar feritin serum lebih dari batas normal pada laki-laki & perempuan maka disebut kelebihan besi (*iron overload*), laki-laki 40-340 ng/ml & perempuan 15-150 ng/ml.⁴

Hasil

Dilaporkan 15 subyek penelitian yang didiagnosis thalassemia mayor berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorium subjek berumur antara 1,9 tahun – 13,5 tahun, 8 laki-laki dan 7 perempuan. Umur, kadar feritin serum, hemoglobin rata-rata pre-transfusi, tinggi badan, usia tulang dan kecepatan tumbuh tertera

dipertahankan ≥ 8 mg/dl (10 anak), hanya 5 orang memiliki hemoglobin rata-rata < 8 mg/dl. Terdapat 4 anak yang memiliki kadar feritin serum diatas 3000 ng/ml. Pada evaluasi radiologi manus sinistra, kasus no. 7, 8, 10, 11 dan 15 memiliki usia tulang terlambat. Untuk kasus-kasus dengan usia tulang normal (10 anak) sebagian besar dengan kecepatan tumbuh normal (8 anak) dan hanya 2 orang dengan kecepatan tumbuh < 5 cm/tahun.

Tabel 1. Karakteristik klinis 15 pasien thalassemia mayor

No. kasus	Umur (tahun)	Jenis kelamin	Tinggi badan (%-til)	Kecepatan tumbuh (cm/tahun)	Hemoglobin rata-rata pretransfusi	Usia tulang (tahun)	Feritin serum (ng/ml)
1	1,91	L	75-90	13	9,1	2	1782,6
2	6,25	L	10-25	5	7,52	4,5	1612,0
3	9,10	L	<3	4	9,2	8	6383,3
4	12	L	50	5	8,2	11	1873,6
5	5	L	25-50	5	7,85	5	2702,8
6	7,17	P	25-50	6	8,4	5,75	2189,5
7	11,91	P	<3	5	7,8	8,83	3230,3
8	5,83	L	10-25	6,5	7,2	3	1668,8
9	10,25	L	3-10	4	8,6	9	2245,6
10	13,5	P	<3	4	8,24	11	3962,3
11	11	P	<3	4	7,5	7,83	5027,15
12	3,42	P	3-10	6	8,12	3,5	1180,0
13	1,91	P	90	12	9,5	2	2499,8
14	8	L	25-50	6	9,15	8	1500,0
15	13,23	P	3-10	4,5	8,5	11	2690,0

pada Tabel 1. Terdapat 2 anak berumur kurang dari 3 tahun dan 7 anak telah memasuki usia pubertas. Semua pasien telah menjalani terapi kelasi besi dengan DFO sesuai prosedur tetap yang berlaku di sub-bagian hematologi anak. Hasil evaluasi catatan medis menunjukkan sebagian besar anak menjalani terapi kelasi besi tidak memadai dan sebagian besar subjek berasal dari keluarga tidak mampu (data tidak terdapat dalam hasil). Tinggi badan pasien pada kasus no. 3, 7, 10, dan 11 termasuk kategori perawakan pendek dengan kecepatan tumbuh masing-masing < 5 cm/tahun. Perlu mendapat perhatian adalah kecepatan tumbuh anak pada kasus 9 dan 15 (< 5 cm/tahun). Untuk status pubertas, kasus no. 3, 4, 7, 9,10, dan 11 belum memasuki pubertas (*Tanner stadium* 1) sedangkan kasus 15 sudah memasuki pubertas (*Tanner stadium* 2). Kasus no. 10 secara klinis dikategorikan pubertas terlambat.

Kadar hemoglobin rata-rata pre-transfusi dapat

Pembahasan

Pertumbuhan terhambat sering terjadi pada pasien thalassemia mayor anak dan remaja, namun pada umumnya tidak segera terdeteksi pada sebagian besar pasien. Sebelum era hipertransfusi dan terapi kelasi besi, hipoksia jaringan dan toksisitas besi merupakan penyebab utama pertumbuhan terhambat.^{5,6,10} Faktor kelebihan besi berakibat terhadap gangguan produksi IGF-I (somatomedin) sehingga kadar di dalam darah rendah. Penurunan secara bermakna aktifitas IGF-I berdampak terutama pada pertumbuhan kartilago tulang. Penelitian Saenger dkk¹⁴ menyatakan kadar IGF-I pada 32 pasien thalassemia- β mayor $0,56 \pm 0,04$ U/ml, sesuai dengan kadar pasien defisiensi hormon pertumbuhan. Pada penelitian kami, di jumpai 4 (26%) anak perawakan pendek, semua subjek mempunyai kecepatan tumbuh < 5 cm/tahun dan telah memasuki usia pubertas. Perlu mendapat perhatian terhadap

2 anak dengan tinggi badan dalam rentang normal namun memiliki kecepatan tumbuh <5 cm/tahun. Penelitian Roth dkk¹⁰ mendapatkan, 14 dari 32 pasien thalassemia- β mayor berperawakan pendek, 4 yang lain tinggi badannya dalam kisaran normal, namun mengalami penurunan kecepatan tumbuh. Pada penelitian tersebut perawakan pendek hanya didapatkan pada 2 dari 12 pasien prepubertal, sementara 12 dari 21 pasien remaja dan dewasa mengalami usia tulang terlambat.⁹ Penelitian mengenai kecepatan tumbuh pada pasien thalassemia dilakukan oleh Hamidah dkk.²¹ Mereka melaporkan prevalensi gangguan kecepatan tumbuh pada thalassemia- mayor 57,7% dibandingkan 19,2% pada kelompok kontrol. Penelitian tersebut juga mencatat, kecepatan tinggi badan rata-rata berbeda nyata pada wanita subkelompok dibandingkan dengan kontrol (3,85 cm/tahun berbanding 4,54 cm/tahun, $p=0,03$).

Pertumbuhan normal anak thalassemia mayor selama 10 tahun pertama kehidupan tergantung pada kadar hemoglobin di atas 8,5 g/dl.¹⁰ Selama periode tersebut keadaan hipoksia anak dapat menjadi faktor utama pertumbuhan terhambat. Mempertahankan kadar hemoglobin di atas 10-11 g/dl diikuti terapi kelasi besi memadai membuat pasien thalassemia mayor tampak normal dan sulit dibedakan dari rekan-rekan seusianya.²² Gangguan pertumbuhan mulai tampak setelah usia 10 tahun, meskipun pada kenyataannya kadar hemoglobin memadai dapat dipertahankan. Pada kelompok umur setelah 10 tahun ditemukan pula pemendekan badan (tinggi duduk). Hal tersebut sesuai dengan penelitian lain yang menyebutkan perawakan pendek lebih banyak pada mereka yang berusia di atas 10 tahun (83,3%) dibandingkan dengan yang di bawah 10 tahun (16,7%).²³ Kondisi tersebut kemungkinan besar karena hipogonadisme sekunder. Pada penelitian kami 2 dari 10 anak dengan hemoglobin rata-rata pretransfusi ≥ 8 mg/dl dan 2 dari 5 anak dengan hemoglobin rata-rata <8 mg/dl memiliki perawakan pendek, dan 11 anak dengan tinggi badan normal, hanya 3 anak memiliki kadar hemoglobin pretransfusi <8 mg/dl. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pertumbuhan fisik pasien thalassemia mayor tidak berhubungan dengan kadar hemoglobin rata-rata pretransfusi.²⁴ Namun penelitian tersebut bertentangan dengan penelitian lain di India oleh Saxena⁸ yang menyatakan, terdapat hubungan signifikan antara kadar hemoglobin pretransfusi (rata-rata 8 mg/dl dan 7,4 mg/dl masing-

masing untuk anak laki dan perempuan) dengan tinggi dan panjang kaki saat 2 tahun (periode *catch up growth* dan saat mulai tranfusi) dan usia 12 dan 13 tahun ($p<0,01$). Temuan tersebut menunjukkan peningkatan hemoglobin pretransfusi menyebabkan peningkatan (*spurt*) segmen tubuh. Temuan dari penelitian lain juga menunjukkan hubungan antara pertumbuhan terhambat dan kadar hemoglobin pretransfusi yang rendah, sehingga menimbulkan hipoksia kronis sebagai penyebabnya.²⁵ Dengan demikian pertumbuhan terhambat pada pasien thalassemia memiliki etiologi multifaktorial.

Awitan pubertas dimulai dengan aktivasi kembali pelepasan *gonadotropin releasing hormone* (GnRH). Sekresi pulsatil gonadotropin LH (*leutinizing hormone*), FSH (*follicle stimulating hormone*) menstimulasi gonad sehingga tercapai keadaan homeostatik baru (*gonadarke*), selanjutnya memacu karakteristik perkembangan seksual sekunder. Sekresi pulsatil LH nokturnal dapat dideteksi dalam jumlah kecil 1-2 tahun sebelum muncul tanda-tanda pubertas secara klinis.¹⁹ Pasien talasemia mayor seringkali mengalami pubertas terlambat dan hipogonadism akibat deposisi besi pada sel-sel hipotalamus-hipofisis, gonad atau keduanya.⁵ Secara histologis hipogonadotropik hipogonadism ditemukan deposisi besi selektif pada sel-sel gonadotroph hipofisis.¹⁰ Pada penelitian kami 7 anak telah memasuki usia pubertas namun baru 1 anak yang sudah memasuki perkembangan pubertas Tanner 2, bahkan 1 pasien mengalami pubertas terlambat. Penelitian Al Rimawai dkk²⁶ melaporkan, dari 33 pasien thalassemia- berumur 14-21 tahun, 17 orang mengalami pubertas terlambat. Penelitian sebelumnya juga menyatakan 14 dari 18 pasien remaja dan dewasa mengalami pubertas terlambat dan hipogonadism.⁹ Pada pasien tersebut didapatkan kadar gonadotropin (LH, FSH) spontan dan stimulasi rendah.

Patogenesis penurunan pertumbuhan akhir dan kematangan seksual pada pasien thalassemia mayor diduga berkaitan langsung dengan toksisitas besi, khususnya terhadap kelenjar endokrin. Di sisi lain kadar feritin serum tinggi, menunjukkan terapi kelasi besi tidak memadai sebagai penyebab kemungkinan pertumbuhan terhambat. Penelitian tentang kadar serum feritin sebagai prediktor gangguan pertumbuhan dan pubertas pada pasien thalassemia mayor dilakukan oleh Shalitin dkk.¹⁶ Mereka melaporkan rerata kadar feritin 2500 ng/ml selama masa pubertas adalah *cut-off point* untuk hipogonadism, dan kadar feritin 3000 ng/

ml selama prepubertas adalah *cut-off* untuk perawakan pendek akhir.¹⁶ Laporan tersebut juga ditemukan dalam studi di India oleh *Gomber* dan *Dewan*,²⁴ ketika serum feritin meningkat lebih dari 3000 ng/ml maka gangguan pertumbuhan pasien thalassemia menjadi nyata. Pada penelitian kami semua anak dengan perawakan pendek memiliki kadar serum feritin lebih dari 3000 ng/ml, dan dari 11 anak dengan perawakan normal semua memiliki kadar feritin serum <3000 ng/ml.

Pengobatan terkini thalassemia mayor termasuk pemberian transfusi darah untuk mempertahankan Hb pada kadar yang dapat diterima dan kelasi untuk membuang kelebihan zat besi akibat pemberian beberapa transfusi. Pada tahun 1988, *Virgiliis* dkk¹⁵ melaporkan, bahwa terjadi gangguan pertumbuhan yang berkaitan dengan perubahan radiologis metafise tulang panjang pada pasien thalassemia mayor yang diberikan hipertransfusi dan kelasi. Secara klinis dan gambaran radiologis berupa *ricketts-like syndrome*.²² Keadaan tersebut diduga sebelum ada kelebihan besi dari pemberian transfusi darah, DFO diperkirakan pula mengeluarkan mineral penting lainnya selain besi.¹⁵ Berdasarkan hal tersebut disimpulkan bahwa terjadi efek toksik langsung DFO terhadap pertumbuhan tulang atau hilangnya mineral selain besi, seperti seng dan tembaga atau kedua faktor tersebut. Mereka merekomendasikan sebaiknya terapi kelasi ditunda sampai setelah usia 3 tahun dan sampai pasien telah menerima 20 sampai 30 transfusi darah dan memiliki akumulasi besi tinggi yang dibuktikan dengan kadar feritin serum 800-1000 ng/ml.¹⁵ Pada pengamatan kami semua anak telah menjalani terapi kelasi besi DFO sesuai prosedur tetap yang berlaku dengan dosis 30-40 mg/kgBB/hari. Dari hasil evaluasi hampir semua anak tidak mendapat terapi kelasi memadai. Banyak faktor yang berpengaruh namun yang utama adalah masalah ekonomi karena sebagian besar mereka berasal dari keluarga tidak mampu. Hasil radiologi manus sinistra menunjukkan 5 pasien menunjukkan usia tulang terlambat, 3 diantaranya perawakan pendek, dan 1 orang dengan kecepatan tumbuh <5 cm/tahun. Pada kasus dengan usia tulang normal (10 anak) sebagian besar mempunyai kecepatan tumbuh normal (8 anak) dan hanya 2 orang dengan kecepatan tumbuh <5 cm/tahun.

Kami tidak dapat mengevaluasi lebih jauh pengaruh DFO terhadap gangguan tulang lainnya secara detail seperti disebutkan dalam penelitian sebelumnya. *Brill* dkk²⁷ melaporkan ketidakaturan metafise dan

abnormalitas vertebra menyerupai displasia tulang pada 2 dari 5 anak thalassemia mayor dengan rejimen hipertransfusi dan kelasi DFO sebelum usia 3 tahun. Perubahan serupa tidak terlihat pada 22 anak-anak lain yang memulai kelasi besi setelah usia 3 tahun. Penelitian lain melaporkan, dari 39 pasien thalassemia mayor berumur 2-28 tahun, 2 pasien diduga mengalami toksisitas DFO pada rontgen pergelangan tangan dan tulang belakang; hanya satu dari mereka berperawakan pendek.¹⁶ Tidak ada pasien yang mencapai prediksi tinggi akhir memiliki tanda-tanda toksisitas tulang akibat DFO. *Andayani* dkk²⁸ dari Bandung melaporkan 49 anak thalassemia mayor, semuanya memiliki defisit usia tulang. Terdapat hubungan signifikan antara umur anak dan defisit usia tulang ($p < 0,001$), dan bukan dengan kadar feritin serum.

Sebagai kesimpulan, perawakan pendek didapatkan pada 4 dari 15 (26%) kasus dan semuanya telah memasuki usia pubertas. Semua pasien perawakan pendek memiliki kadar feritin serum >3000 ng/ml.

Daftar pustaka

1. Run D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. N Engl J Med 2005;1135-46.
2. Wahidiyat PA. Komplikasi pada talasemia mayor. Dalam: Subanada IB, Kumara Wati KD, Sidiartha IGL, Lingga Utama IMGD, Supartha M, Setyorini A dkk, penyunting. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak X FK UNUD/RSUP Sanglah. Denpasar: Bagian IKA FK UNUD, 2010.h.119-32.
3. Muncie HL, Campbell JS. Alpha and beta thalassemia. Am Fam Physician 2009;80:339-44.
4. Permono B, Ugrasena IDG. Hemoglobin Abnormal. Dalam: Permono B, Sutaryo, Ugrasena, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak. Edisi ke-1. Jakarta: BP IDAI; 2006.h.64-84.
5. Alatzoglou KS, Dattani MT. Acquired disorders of the hypothalamo-pituitary axis. Dalam: Brook C, Clayton P, Brown R, penyunting. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Edisi ke-6. West Sussex UK: Wiley-Blackwell Publishing; 2009.h.106-23.
6. Low LCK. Growth of children with β -thalassemia major. Indian Pediatr 2005;72:159-63.
7. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR dkk. Growth and development in thalassemia major patients with severe bone lesions due

- to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996;155:368-72.
8. Saxena A. Growth Retardation in thalassemia major patients. *Int J Hum Genet* 2003;3:237-46.
 9. Roth C, Pekrun A, Bartz M, Jarry H, Eber S, Lakomek M, dkk. Short stature and failure pubertal development in thalassemia major: evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *Eur J Pediatrics* 1997;156:777-83.
 10. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985;106:150-5.
 11. Low LCK, Kwan EYW, Lim YJA, Lee CW, Tam CF, Lam KSL. Growth Hormone treatment of short Chinese children with β -thalassaemia major without GH deficiency. *Clinical Endocrinol* 1995;42:359-63.
 12. Kwan EYW, Lee ACW, Li AMC, Tam SCF, Chan CF, Lau YL, Low LCK. A Cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hongkong. *J Paediatr and Child Health* 1998; 34:47-52.
 13. Katzos G, Harsoulis F, Papadopoulou M, Athanasiou M, Sava K. Circadian growth hormone secretion in short multitransfused prepubertal children with thalassaemia major. *Eur J Pediatr* 1995;154:445-9.
 14. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL, Graziano JH, Levine LS, Lew MI. Depressed serum somatomedin activity in β -Thalassemia. *J Pediatr* 1980;96:214-8.
 15. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, dkk. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988;113:661-9.
 16. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, dkk. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2005;74:93-100.
 17. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, dkk. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.
 18. Batubara JRL, Susanto R, Aji Cahyono H. Pertumbuhan dan gangguan pertumbuhan. Dalam: Batubara JRL, Bambang Tridjaja AAP, Pulungan AB, penyunting. *Buku Ajar Endokrinologi Anak*. Edisi ke-1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2010.h.19-41.
 19. Pulungan AB. Pubertas dan gangguannya. Dalam: Batubara JRL, Bambang Tridjaja AAP, Pulungan AB, penyunting. *Buku Ajar Endokrinologi Anak*. Edisi ke-1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2010.h.85-123.
 20. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Edisi ke-2. Stanford University Press, Stanford, California 1959.
 21. Hamidah A, Arini MI, Zarina AL, Zulkifli SZ, Jamal R, dkk. Growth velocity in transfusion dependent prepubertal thalassemia patients: results from a thalassemia center in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;39:900-5.
 22. Spiliotis BE. β -Thalassemia and normal growth: are they compatible?. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:143-4.
 23. Hamidah A, Rahmah R, Azmi T, Aziz J, Jamal R. Short stature and truncal shortening in transfusion dependent thalassemia patients: results from a thalassemia center in Malaysia. *Southeast As J Trop Med Public Health* 2001;32:625-30.
 24. Gomber S, Dewan P. Physical growth patterns and dental caries in thalassemia. *Indian Pediatr* 2006;43:1064-9.
 25. Rodda CP, Reid ED, Johnson S, Doery J, Mathews R, Bowden DK. Short stature in homozygous beta-thalassemia is due to disproportionate truncal shortening. *Clin Endocrinol* 1995;42:587-92.
 26. Al-Rimawi HS, Jallad MF, Amarin ZO, Al Sakaan R. Pubertal evaluation of adolescent boys with β -thalassemia major and delayed puberty. *Fertility and Sterility* 2006;86:886-90.
 27. Brill PW, Winchester P, Giardina PJ, Cunningham-Rundles S. Deferoxamine-induced bone dysplasia in patients with thalassemia major. *AJR* 1991;156:561-5.
 28. Andayani SH, Sekarwana N, Fadil R. Association between age and serum ferritin level with bone age deficit in children with thalassemia major. *Paediatr Indones* 2008;48:33-6.