

---

# Pengaruh Deferasirox Terhadap Kadar T4 dan TSH pada $\beta$ -Thalassemia Mayor dengan Kadar Ferritin Tinggi

Dewi Ratih P, Rudy Susanto, Bambang Sudarmanto

Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Latar belakang.** *Iron overload* pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor terjadi akibat transfusi berulang. Pengendapan besi terjadi terutama di jantung, hati dan kelenjar endokrin. Prevalensi hipotiroid akibat toksisitas besi pada pasien  $\beta$ -thalassemia berkisar 0-35%. Terapi kelasi besi seperti deferasiox sangat efektif menurunkan kandungan besi. Diharapkan timbunan besi pada kelenjar tiroid berkurang, sehingga disfungsi tiroid tidak terjadi.

**Tujuan.** Membuktikan dan menganalisis pemberian deferasiox pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor dengan kadar ferritin yang tinggi akan menaikkan kadar T4 dan menurunkan kadar TSH serum.

**Metode.** Penelitian pre dan *post test* desain dilakukan antara bulan September 2009-Maret 2010 terhadap pasien  $\beta$ -thalassemia mayor yang mendapat transfusi berulang di bangsal thalassemia anak RS Dr. Kariadi Semarang. Kadar ferritin, T4 dan TSH diperiksa pada awal penelitian dan 6 bulan setelah pemberian deferasiox. Pemeriksaan ferritin, T4 dan TSH menggunakan alat Vidas<sup>®</sup> dengan metode ELFA. Analisis statistik yang digunakan adalah uji t-berpasangan.

**Hasil.** Subyek penelitian 20 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Hipotiroidisme ditemukan sekitar 20%. Rerata kadar ferritin setelah 6 bulan lebih rendah dibanding awal penelitian, namun perbedaan tersebut tidak bermakna (I :  $1182,7 \pm 53,64$  dan II :  $1182,3 \pm 48,42$ ;  $p=1,0$ ). Rerata kadar T4 tidak berbeda bermakna setelah 6 bulan pemberian deferasiox (I :  $91,8 \pm 22,37$  dan II :  $88,6 \pm 20,46$  ;  $p=0,5$ ). Dua pasien dengan kadar TSH yang awalnya tinggi menjadi normal, namun penurunan tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik ( $p=0,2$ ).

**Kesimpulan.** Tidak ada perubahan kadar T4 dan TSH pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor dengan ferritin tinggi yang mendapat deferasiox per oral. **Sari Pediatri** 2011;12(6):433-9

**Kata kunci:** thalassemia major, hipotiroidisme, deferasiox

---

## Alamat korespondensi:

Dr. Dewi Ratih P. Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS.Dr.Kariadi Semarang,  
Jl. Dr.Sutomo no.18 Semarang. E-mail: [dr\\_dewi07@yahoo.com](mailto:dr_dewi07@yahoo.com)

**T**halassemia merupakan suatu kelompok anemia hemolitik kongenital hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif, yaitu terjadi defek pada sintesis rantai polipeptid yang menyusun molekul globin dalam hemoglobin

(Hb).<sup>1</sup> Kasus ini banyak didapatkan di India, Asia Selatan, Cina, dan Indonesia.<sup>2-5</sup> Prevalensi penyakit thalassemia di Indonesia pada tahun 1997 sekitar 5% yang artinya setiap 100 orang terdapat 5 pasien thalassemia. Kota Semarang dengan jumlah penduduk mencapai 1.419.478 dan angka rata-rata kelahiran 37%, diperkirakan akan lahir 29 bayi pembawa gen thalassemia tiap tahunnya.<sup>6,7</sup>

Berdasarkan rantai yang terganggu, dikenal beberapa jenis thalassemia dan yang penting yaitu thalassemia  $\alpha$  dan  $\beta$ .<sup>3</sup> Di Indonesia yang paling sering ditemukan adalah thalassemia  $\beta$ . Berdasarkan berat ringannya gambaran klinik, thalassemia diklasifikasikan menjadi (1) thalassemia mayor, sangat tergantung pada transfuse, (2) thalassemia minor/karier pada umumnya tanpa gejala, dan (3) thalassemia intermedia.<sup>1</sup>

Thalassemia mayor membutuhkan transfusi darah secara rutin disertai pemberian kelator besi yang optimal untuk mempertahankan kualitas hidupnya.<sup>2,8</sup> Pasien harus mendapatkan transfusi darah seumur hidup untuk mengatasi anemia dan mempertahankan kadar Hb 9-10 gr%. Pemberian transfusi berulang ini mempunyai dampak yang kurang baik bagi pasien, yaitu terjadinya penimbunan besi yang berlebihan pada berbagai organ tubuh dan akan memacu timbulnya *reactive oxygen spesies* (ROS) bebas. Radikal superoksida mengoksidasi lipid membran sel dan protein begitu juga membran organel, yang menyebabkan kerusakan sel dan kematian.<sup>8,9</sup>

Kelebihan besi menyebabkan mortalitas dan morbiditas pada pasien thalassemia dan pengendapan besi terjadi di organ penting (terutama jantung, hati dan kelenjar endokrin). Serum ferritin walaupun bukan penanda yang terbaik untuk menggambarkan cadangan besi serum, akan tetapi kadar serum ferritin merupakan petanda yang paling sering digunakan.<sup>8,10,11</sup> Manusia tidak memiliki mekanisme untuk mengekskresi kelebihan besi, sehingga diperlukan terapi kelasi.<sup>8,12</sup> Tujuan kelasi adalah mengurangi toksisitas simpanan besi dalam jaringan, mencegah organ kelebihan besi, dan keuntungan lain adalah memindahkan besi dari membran sel darah merah.<sup>12,13</sup>

Sampai saat ini sudah ada tiga jenis kelasi besi yang berada di pasaran, yaitu (1) *desferoxamin* (*desferal*, *DFO*), merupakan terapi standar kelasi besi pilihan pertama untuk penimbunan besi karena transfusi berulang, (2) *Deferiprone* (*ferriprox*, *DFP*), terapi kelasi pilihan kedua yang diberikan secara oral untuk terapi

penimbunan besi pada pasien thalassemia mayor bila terdapat kontraindikasi terhadap *DFO* atau tidak adekuat, (3) *Deferasirox* (*exjade*), merupakan oral kelasi besi baru yang diberikan sekali sehari. Preparat kelasi bekerja dengan cara mengeliminasi atau mengurangi ikatan serum non transferin besi.<sup>14,15,16</sup> Capellini dkk,<sup>17</sup> dalam penelitiannya yang memberikan deferasirox per oral satu kali sehari pada pasien  $\beta$ -thalassemia mendapatkan penurunan kadar ferritin terjadi setelah duabelas minggu terapi.

Pengendapan besi pada organ endokrin terutama kelenjar tiroid perlu mendapat perhatian, karena apabila toksisitas besi terjadi pada kelenjar tiroid yang berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan maka pertumbuhan linier anak akan terganggu.<sup>18,19,20</sup> Pada penelitian sebelumnya, prevalensi terjadinya disfungsi organ tiroid yaitu hipotiroidisme akibat toksisitas besi pada pasien  $\beta$ -thalassemia berkisar mulai dari 0%-35%.<sup>21-27</sup>

Penelitian terdahulu mengenai dampak pemberian kelator besi terhadap organ tiroid pada pasien  $\beta$ -Thalassemia mayor sangat sedikit dan umumnya mereka menggunakan desferoksamin sebagai kelator besi pada penelitian mereka.

Penelitian bertujuan untuk mengetahui dampak pemberian deferasirox terhadap fungsi tiroid yaitu kadar T4 dan TSH pada pasien  $\beta$ -Thalassemia mayor.

## Metode

Penelitian dilakukan selama enam bulan (September 2009-Maret 2010) di RS.Dr.Kariadi Semarang. Desain penelitian adalah *pre and post test design* dengan subyek pasien  $\beta$ -thalassemia mayor yang dirawat di bangsal thalassemia sub bagian Hemato onkologi Bagian IKA FK UNDIP/RSDK dengan kriteria, anak berusia 6-14 tahun, mendapat transfusi berulang (10-20 kali transfusi/tahun), kadar feritin serum >1000  $\mu\text{g/L}$ , tidak ada reaksi alergi dan efek samping terhadap deferasirox, tidak menderita gangguan fungsi tiroid atau mengkonsumsi obat-obatan yang mempengaruhi tiroid, tidak didapatkan infeksi pada pemeriksaan fisik dan tidak menderita gizi buruk. Status gizi ditentukan dengan mengukur MAMC (*mid upper arm muscle circumference*), karena pada pasien thalassemia terdapat organomegali, sehingga dalam kondisi ini WHZ dan BMI tidak dapat digunakan.

Pengukuran MAMC dinyatakan dalam persentil yaitu persentil <5% untuk gizi buruk; persentil 5%-15% gizi kurang, dan persentil 15%-85% gizi baik. Sampel penelitian dipilih dengan metode non-random yaitu *consecutive sampling* berdasarkan kedatangan pasien  $\beta$ -thalassemia mayor di bangsal thalassemia C1L1 bagian anak RS Dr.Kariadi Semarang. Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis dengan rerata populasi tunggal. Nilai  $Z\alpha=1,96$  ( $\alpha=0,05$ ),  $Z\beta=0,842$  ( $\beta=0,2$ ; power penelitian 80%).

Tahapan penelitian dimulai dengan pengukuran kadar hemoglobin, ferritin, T4, TSH, SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin di awal penelitian dan pasien thalassemia yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian setelah sebelumnya menandatangani *informed consent* yang dilakukan. Subyek penelitian kemudian diberikan terapi kelasi besi setiap hari selama enam bulan selain tetap mendapatkan terapi baku thalassemia berupa pemberian transfusi darah *packed red cells* (PRC)/ *wash eritrocyt* (WE) dan kemudian dilakukan pengukuran kadar ferritin, T4 dan TSH setelah enam bulan untuk mengetahui efek pemberian kelasi besi yang diberikan terhadap fungsi tiroid. Kelasi besi yang digunakan adalah tablet deferasirox yang dikenal dengan nama dagang *exjade*<sup>®</sup>, tersedia dalam kemasan 125 mg, 250 mg, atau 500 mg. Deferasirox merupakan tablet dispersibel sehingga mudah diberikan pada anak, dengan dosis antara 10-40

mg/kgBB/hari. Dosis anjuran untuk memulai terapi deferasirox adalah 20 mg/kgBB/hari diberikan satu kali sehari secara oral 30 menit sebelum makan.

Variabel yang diteliti adalah kadar T4 dan TSH. Pengukuran kadar T4, TSH dan ferritin dilakukan dengan metode ELFA (*enzym linked fluorescent assay*) dari sampel darah vena. Nilai normal untuk kadar T4 adalah 60-120 nmol/l, sedangkan TSH 0,25-5,00  $\mu$ IU/ml. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Uji hipotesis yang dilakukan adalah uji t-berpasangan dan uji korelasi. Nilai p dianggap bermakna apabila  $p < 0,05$  dengan 95% interval kepercayaan. Analisis data menggunakan program *SPSS for Windows v. 15,0* (SPSS Inc., USA).

Penelitian telah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## Hasil

Penelitian melibatkan 20 orang anak pasien thalassemia  $\beta$  mayor yang mendapat transfusi darah secara teratur di RS Dr. Kariadi Semarang. Karakteristik subyek penelitian tertera pada Tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan dari 20 subyek penelitian sebagian besar adalah perempuan (60%). Rerata umur subyek penelitian laki-laki adalah sedikit lebih tua dibanding subyek penelitian perempuan. Status gizi

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	
Umur (tahun, rerata $\pm$ SB, rentang)	9,2 $\pm$ 2,02; 7 – 13
Jenis kelamin, n(%)	
Laki-laki	8 (40,0)
Perempuan	12 (60,0)
Umur berdasarkan jenis kelamin (tahun, rerata, rentang)	
Laki-laki	9,4 $\pm$ 2,20; 7–13
Perempuan	9,2 $\pm$ 1,99; 7–12
Tinggi badan (cm, rerata $\pm$ SB, rentang)	125,07 $\pm$ 12,380; 108–158
Berat badan (kg, rerata $\pm$ SB, rentang)	23,70 $\pm$ 3,771; 21–37
Lingkar lengan atas (cm, rerata $\pm$ SB)	16,60 $\pm$ 1,698
<i>Mid arm muscle circumference</i> (MAMC)	163,61 $\pm$ 16,748
Status gizi, n(%)	
- Gizi baik	11 (55,0)
- Gizi kurang	9 (45,0)

berdasarkan persentil MAMC sebagian besar adalah tergolong status gizi baik. Nilai normal kadar ferritin untuk laki-laki 40-300  $\mu\text{g/L}$  dan 20-150  $\mu\text{g/L}$  pada wanita. Seluruh subyek penelitian memiliki kadar ferritin yang melebihi nilai normal. Penurunan kadar ferritin setelah 6 bulan pemberian deferasirox hanya didapatkan pada 2 (10%) pasien yaitu dari kadar >1200  $\mu\text{g/L}$  menjadi 1029,2  $\mu\text{g/L}$  dan >1200  $\mu\text{g/L}$  menjadi 1156,6  $\mu\text{g/L}$ . Rerata kadar ferritin serum saat awal penelitian dan bulan ke-6 setelah pemberian deferasirox tertera pada Tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar ferritin serum setelah pemberian deferasirox enam bulan sedikit lebih rendah dibanding saat awal penelitian, namun hasil uji statistik tidak bermakna ( $p=1,0$ ).

Parameter fungsi kelenjar tiroid dinilai dari kadar tiroksin (T4) dan TSH serum. Awal penelitian terdapat 2 pasien dengan kadar T4 di bawah nilai normal yaitu 51,7 nmol/L dan 56,06 nmol/L. Berdasarkan nilai normal kadar TSH, pada saat awal penelitian dijumpai 4 anak (20%) dengan kadar TSH serum melebihi nilai normal, sedangkan 16 anak lainnya masih dalam batas normal. Empat pasien (20%) dinyatakan hipotiroidisme subklinis dengan kadar T4 normal dan

TSH meningkat. Tidak terdapat peningkatan kadar T4 setelah pemberian deferasirox 6 bulan pada 2 pasien yang awalnya memiliki kadar T4 rendah. Rerata kadar T4 dan TSH saat awal dan bulan ke-6 setelah pemberian deferasirox tertera pada Tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata kadar T4 serum setelah pemberian deferasirox selama 6 bulan lebih rendah dibanding saat awal penelitian. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p=0,5$ ). Kadar TSH serum mengalami penurunan setelah pemberian deferasirox 6 bulan, namun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p=0,2$ ). Tabel 4 menampilkan kategori kadar TSH saat awal penelitian dan setelah mendapat pemberian deferasirox selama 6 bulan.

Enam bulan setelah pemberian deferasirox dijumpai 2 anak dengan kadar TSH yang awalnya tinggi menjadi normal, 2 anak tetap tinggi dan 1 anak yang awalnya normal terjadi peningkatan kadar TSH serum. Namun demikian hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kategori kadar TSH saat awal penelitian dengan setelah mendapat deferasirox selama 6 bulan (TSH bulan ke-6).

Tabel 2. Rerata kadar feritin awal dan bulan keenam penelitian

Pengukuran	Rerata $\pm$ SB ( $\mu\text{g/L}$ )	Minimum – Maximum ( $\mu\text{g/L}$ )	P
Awal penelitian	1182,7 $\pm$ 53,64	1009,00 – 1200,00	1,0 <sup>¥</sup>
Bulan ke-6	1182,3 $\pm$ 48,42	1029,23 – 1200,00	

¥ Uji Wilcoxon

Tabel 3. Rerata kadar parameter fungsi tiroid, pada awal dan bulan keenam penelitian

Parameter fungsi kelenjar tiroid	Awal penelitian (Rerata $\pm$ SB)	Bulan ke-6 (Rerata $\pm$ SB)	P
T4 (nmol/l)	91,8 $\pm$ 22,37	88,6 $\pm$ 20,46	0,5 <sup>¥</sup>
TSH ( $\mu\text{IU/ml}$ )	3,8 $\pm$ 1,85	3,5 $\pm$ 1,65	0,2 <sup>¥</sup>

¥ Uji t-berpasangan

Tabel 4. Kadar TSH pada awal penelitian dan enam bulan mendapat deferasirox

Kkadar TSH awal ( $\mu\text{IU/ml}$ )	Kadar TSH bulan ke-6, n(%)		Total	p
	$\leq 5,0$ $\mu\text{IU/ml}$	$> 5,0$ $\mu\text{IU/ml}$		
$\leq 5,0$	15 (93,8)	1 (6,3)	16 (100)	1,0 <sup>¥</sup>
$> 5,0$	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100)	
Total	17 (85,0)	3 (15,0)	20 (100)	

¥ Uji Mc Nemar

## Pembahasan

Angka kejadian hipotiroidisme primer pada pasien  $\beta$ -thalassemia dilaporkan cukup tinggi terutama pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor. Penelitian sebelumnya telah mengemukakan bahwa kelainan tiroid ditemukan pada thalassemia, walaupun pasien tersebut tidak menunjukkan kelainan tiroid yang nyata. Telah diteliti bahwa *iron overload*, anemia kronis dan kerusakan jaringan akibat hipoksia dapat menyebabkan kerusakan pada organ tiroid.<sup>23</sup>

Kelainan tiroid pada pasien  $\beta$ -thalassemia dilaporkan dalam prevalensi yang bervariasi, mulai dari prevalensi yang rendah 0%-12% hingga tinggi 16%-35%.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Grundy<sup>22</sup> mendapatkan angka kejadian hipotiroid primer pada pasien  $\beta$ -thalassemia sekitar 11%. Begitu pula dengan Agarwal<sup>23</sup> yang menemukan 19,4% kejadian hipotiroidisme pada pasien  $\beta$ -thalassemia. Aydinok<sup>24</sup> melaporkan sekitar 16%, sedangkan Jain<sup>25</sup> pada penelitian yang dilakukannya mendapatkan kejadian hipotiroid sekitar 32%.

Perbedaan prevalensi yang terjadi pada penelitian terdahulu ini dihubungkan dengan metode pemeriksaan fungsi tiroid yang digunakan dalam penelitian yang berbeda-beda (konsentrasi T4 dan TSH serum atau tes *thyrotropin-releasing hormone*), perbedaan usia pasien penelitian, desain penelitian, tempat penelitian, waktu penelitian, jumlah darah yang ditransfusi, dan dosis kelasi besi yang diberikan. Pemeriksaan TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) lebih sensitif daripada T4 dan TSH serum untuk mengevaluasi kelainan tiroid terutama hipotiroid.<sup>21</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Masala dkk,<sup>26</sup> melaporkan bahwa prevalensi hipotiroidisme yang didapat melalui pemeriksaan T4 dan TSH hanya 5% sedangkan dengan pemeriksaan TRH dapat mendiagnosis hipotiroidisme hingga 35%. Pemeriksaan fungsi tiroid pada penelitian kami menggunakan metode konvensional untuk pemeriksaan kadar T4 dan TSH didapatkan prevalensi hipotiroidisme 20%.

Semua pasien penelitian memiliki kadar ferritin yang tinggi pada awal penelitian yaitu >1000  $\mu\text{g/L}$ . Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pasien  $\beta$ -thalassemia mayor yang mendapatkan transfusi berulang akan menunjukkan kondisi kelebihan besi yang ditandai dengan kadar ferritin serum >1000  $\mu\text{g/L}$ .<sup>10</sup> Setiap 1 mililiter sel darah merah mengandung 1,1 mg besi.<sup>28</sup> Satu unit sel darah merah mengandung

200-250 mg besi.<sup>17</sup>

Pemantauan enam bulan setelah pemberian deferasirox 20 mg/kg/hari, didapatkan kadar ferritin rata-rata tetap tinggi (1200  $\mu\text{g/L}$ ) pada pasien penelitian ini. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Capellini dkk,<sup>17</sup> dengan pemantauan kadar ferritin tiap bulan respon terhadap terapi deferasirox akan terlihat setelah 12 minggu dan dosis deferasirox dapat disesuaikan menurut perubahan kadar ferritin. Penelitian kami dengan enam bulan pemantauan belum terlihat adanya perubahan yang signifikan terhadap kadar ferritin. Penurunan kadar ferritin hanya didapatkan pada tiga pasien (15%). Hal ini kemungkinan disebabkan karena waktu penelitian yang terlalu singkat sehingga penurunan ferritin sebagai respon terhadap terapi deferasirox belum terlihat, selain itu alat yang digunakan untuk pemeriksaan ferritin hanya dapat mendeteksi kadar ferritin paling tinggi 1200  $\mu\text{g/L}$ , dan masih didatarkannya ketidakteraturan pasien dalam mengkonsumsi obat.

Sebagian besar pasien penelitian adalah berstatus gizi baik (55%). Teori menyatakan bahwa defisiensi nutrisi sering terjadi pada pasien thalassemia, yang disebabkan oleh anemia hemolitik.<sup>29</sup> Teori lain menyebutkan bahwa masalah gangguan nutrisi pada thalassemia dapat berlanjut ke dalam kondisi depleksi nutrisi antioksidan yang merespon munculnya stres oksidatif kronik yang dapat memicu terjadinya hemolisis.<sup>30</sup> Kondisi malnutrisi dihubungkan dengan defisiensi nutrisi baik mikro dan makronutrien termasuk di dalamnya defisiensi protein.<sup>31</sup> Kekurangan kadar protein dalam tubuh akan menyebabkan peningkatan kadar besi bebas dalam darah, yang ditandai dengan peningkatan kadar ferritin serum.<sup>32</sup> Status infeksi pada penelitian ini ditentukan dari demam (suhu >37,5°C) dan leukositosis. Kadar serum ferritin dapat juga meningkat pada keadaan demam, inflamasi kronik, dan infeksi akut.<sup>33</sup> Saat awal penelitian dijumpai empat orang pasien dengan leukositosis namun tidak didapatkan demam.

Empat dari 20 pasien penelitian menunjukkan kadar T4 normal dan TSH yang meningkat, disebut hipotiroidisme subklinis. Kadar T4 yang rendah ditemukan pada dua pasien di awal penelitian dan empat pasien menunjukkan TSH meningkat.

Diharapkan dengan pemberian deferasirox selama enam bulan pasien yang memiliki kadar T4 rendah dapat meningkat dan pasien dengan TSH yang tinggi dapat menurun. Sejauh yang peneliti ketahui, belum

ada penelitian yang meneliti mengenai hal ini. Tidak adanya pemeriksaan MRI T2 di tempat penelitian kami untuk melihat timbunan besi di jaringan, menyebabkan kami tidak dapat melihat timbunan besi di dalam tiroid akibat transfusi berulang pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor. Menurut teori dikatakan bahwa timbunan besi akan terjadi pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor akibat transfusi berulang yang ditunjukkan dengan meningkatnya kadar ferritin serum  $>1000 \mu\text{g/L}$ . Pengendapan besi tersebut terjadi di organ-organ penting (terutama jantung, hati dan kelenjar endokrin), menyebabkan kerusakan jaringan dan pada akhirnya disfungsi serta kegagalan organ.<sup>8</sup> Penyakit jantung dapat dihambat atau dicegah dan harapan hidup meningkat secara bermakna dengan terapi kelasi namun endokrinopati mungkin berkembang atau bahkan menetap.<sup>8</sup> Kami tidak mendapatkan perbedaan pada kadar T4 setelah pemberian deferasirox selama enam bulan. Didapatkan penurunan kadar TSH setelah pemberian deferasirox selama enam bulan namun tidak bermakna. Tidak adanya kepastiaan yang menyebutkan berapa kadar ferritin serta lama waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya disfungsi tiroid, merupakan keterbatasan pada penelitian kami.

Ruam kemerahan pada kulit ditemukan pada dua pasien (10%) di awal pemberian deferasirox. Ruam menghilang secara spontan setelah 1-2 hari dan pasien tetap meneruskan deferasirox. Kejadian neutropenia disertai demam kami temukan pada satu orang pasien setelah 1 bulan 23 hari pemberian deferasirox, tidak ditemukan infeksi bakteri maupun kelainan hematologi yang dapat mendasari terjadinya neutropenia saat itu. Dosis deferasirox diturunkan menjadi 10 mg/kg/hari dan dalam perjalanan penyakitnya pasien membaik dan kembali mendapatkan deferasirox 20 mg/kg/hari hingga akhir penelitian.

Hal-hal yang merupakan keterbatasan pada penelitian kami adalah,

- Tidak terdapatnya fasilitas pemeriksaan MRI T2 untuk mengukur kadar ferritin di jaringan.
- Kesulitan dalam mengontrol kepatuhan pasien minum obat
- Waktu pemantauan penelitian yang singkat (enam bulan) sehingga kemungkinan respon obat yang diharapkan belum terlihat.
- Keterbatasan alat yang digunakan dalam penelitian terutama alat pemeriksaan ferritin yang digunakan dalam penelitian ini hanya dapat mendeteksi

kadar tertinggi  $>1200 \mu\text{g/L}$ . Hal tersebut yang juga menyebabkan pengaruh obat terhadap kadar ferritin belum dapat dinilai secara akurat.

- Keterbatasan kepastiaan yang memberikan data berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk terjadi disfungsi tiroid pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor dengan ferritin tinggi.

## Kesimpulan

Dari penelitian kami ditemukan tidak ada kenaikan rerata kadar T4 pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat deferasirox per oral, dan tidak ada penurunan rerata kadar TSH pada pasien  $\beta$ -thalassemia mayor dengan kadar ferritin tinggi yang mendapat deferasirox per oral. Disarankan perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi kadar ferritin serum dan fungsi kelenjar tiroid setelah mendapat deferasirox dengan jangka waktu yang lebih panjang minimal satu tahun dan menaikkan dosis deferasirox yang diberikan menjadi 30 mg/kgBB/hari.

## Daftar pustaka

1. Oliveri NF. The Thalassemia. *N Engl J Med* 1999;341: 99-107.
2. Wahidiat I. Transfusi darah pada thalassemia. Dalam: Gatot D, Abdulsalam M, Windiastuti E, penyunting. Naskah lengkap PKB IKA XLI darah dan tumbuh kembang : aspek transfusi; 29-30 Maret 1998; Jakarta, Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1998. h. 41-6.
3. Wahidiat I. Thalassemia dan permasalahannya di Indonesia. Dalam: Firmansyah A, Sastroasmoro S, Trihono PD, Pujiadi A, Tridjaja B, Mulya GD, penyunting. Naskah Lengkap KONIKA XI; 4-7 Juli 1999; Jakarta, Indonesia. Jakarta: IDAI; 1999. h. 293-6.
4. Setianingsih I. Molecular basis of beta-thalassemia. Dalam: Symposium new horizon in thalassemia control from gene to the community; 25 Mei 2000; Jakarta, Indonesia. Jakarta: 2000.
5. Weatherall, DJ. The treatment of thalassemia-slow progress and new dilemmas. *N Engl J Med* 1993; 329: 877-9.

6. Fucharoen S, Winichagoon P. The heterogeneity of thalassemia in Southeast Asia. Dalam: San LP, Coral, punyunting. *Frontiers in human genetics diseases and technologicis*. Singapore: World Scientific; 2001.h.195-203.
7. Badan Pusat Statistik. Kota Semarang dalam angka 2007. Semarang: Badan Pusat Statistik Propinsi Jawa Tengah;2007.
8. Rund D, Rachmilewitz E.  $\beta$  thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1135-46.
9. Laksmiawati DR, Handayani S, Udyaningsih-Freisleben SK, Kurniati V, Adhiyanto C, Hidayat J, dkk penyunting. Iron status and oxidative stress in  $\beta$ -thalassemia patients in Jakarta. IOS Press; 2003.h.53-62.
10. Theil EC.Ferritin:at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J. Nutr* 2003;1549-53.
11. Thein SL.Genetic modifiers of  $\beta$ - thalassemia. *Haematologica* 2005;90:649-60.
12. Wahidiyat I. Masalah medikopsikososial thalassemia di masa mendatang di Indonesia. Dalam: Abdulsalam M, Windiastuti E, penyunting. *Kumpulan naskah KONAS X PHTDI; 29-30 Mei 2005; Denpasar, Indonesia*. Denpasar: IDAI; 2005.h.5.
13. Karamifar H, Shahriari M, Amirhakimi GH. Failure of puberty and linear growth in beta-thalassemia major. *Turk J Haematol* 2005;22: 65-9.
14. Weatherall DJ. The Thalassemias. Dalam: Betler E, Lichteran M, Coller B, Kipps T, penyunting. *Williams hematology*. Edisi ke-4. New York: Mc.Graw-Hill; 1995.h.581-615.
15. Vichinsky E. Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia. *Pediatrics* 2008;121:1253-6.
16. Nick HP, Acklin P, Faller B. A new, potent, orally active iron chelator. Dalam: Badman DG, Bergeron RJ, Brittenham GM, penyunting. *Iron chelators: new development strategies*. Ponte Verde Beach: The Saratoga Group. 2000: 311-33.
17. Capellini MD, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
18. Low LCK. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:175-84.
19. Low LCK. Growth of children with thalassemia major. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 159-64.
20. Styne D. Growth. Dalam: Greenspan FS, Gardner DG, penyunting. *Basic and clinical endocrinology*. Edisi ke-6. New York: Appleton & Lange; 1997.h.1427-507.
21. Jaruratanasirikul S, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Thyroid Function in  $\beta$ -Thalassemic Children Receiving Hypertransfusions with Suboptimal Iron-Chelating Therapy. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1798-802.
22. Grundy RG. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassemia major. *Arch Dis Child*1994;71:128-32.
23. Agarwal MB. Thyroid dysfunction in multitransfused iron loaded thalassemia patients. *Indian Pediatr* 1992;29:97-102. Djokomoeljanto R. Hormon tiroid : Transport dan efeknya. Dalam: Sumual AR, penyunting. *Bunga rampai tiroidologi*. Jakarta: Percetakan Budi Raya; 1992. h.12-26.
24. Aydinok Y. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr* 2002;48:50-4. Soemantri Ag. Patogenesis thalassemia. Dalam: *Kumpulan makalah seminar dan lokakarya thalassemia; 5-7 Januari 1992; Jogjakarta, Indonesia*. Jogjakarta: IDAI; 1992. h. 201-18.
25. Jain M, Sinha RSK, Ghellani H, Anand NK. Assessment of thyroid functions and its role in body growth in thalassemia major. *Indian pediatrics* 1995;32:213-9.
26. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal with homozygous beta-thalassemia. *Jcem.endojournals* 1984;58:667-70.
27. Djokomoeljanto R. Hormon tiroid: Transport dan efeknya. Dalam: Sumual AR, penyunting. *Bunga rampai tiroidologi*. Jakarta: Percetakan Budi Raya; 1992.h.12-26.
28. Hampton R, Balasa V, Bracey SEA. Emergencies in patients with inherited hemoglobin disorders-An emergency department perspective. *Clin Ped Emerg Med* 2005;6:138-48.
29. Vichinsky E. Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia. *Pediatrics* 2008;121:1253-56.
30. Chan AC, Chow CK, Chiu D. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia.*Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:274-82.
31. Cundiff DK, Haris W. Case report of 5 siblings: malnutrition? Rickets? DiGeorge syndrome? Developmental delay?. *nutritionj* 2006;5:1-8.
32. Branten AJW, Swinkels DW, Klasen IS, Wetzels JWM. Serum ferritin levels are increased in patient with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2754-60.
33. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol* 2007;00:1-5