
Pengaruh Kadar Feritin Serum terhadap Fungsi Ventrikel Kiri pada Thalassemia Mayor yang Mendapat Transfusi Multipel

Renny Suwarniaty, Teddy Ontoseno*, Bambang Permono*, Sudigdo Sastroasmoro**

* Divisi Kardiologi Lab/ Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR RS Dr Sutomo Surabaya

* Divisi Hemato-Onkologi Lab/ Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR RS Dr Sutomo Surabaya

** Divisi Kardiologi Lab/ Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UI RS Dr Ciptomangunkusumo Jakarta

Latar belakang. Thalassemia adalah penyakit darah yang bersifat diturunkan, transfusi darah secara teratur merupakan satu-satunya cara untuk memperpanjang hidup.

Tujuan. Untuk mengetahui pengaruh kadar feritin serum terhadap fungsi ventrikel kiri pada pasien thalassemia mayor yang mendapatkan transfusi multipel.

Metode. Penelitian dengan rancang bangun *cross sectional*. Dilakukan di Divisi Hematologi - Onkologi RS Dr Sutomo Surabaya dari bulan Agustus-November 2006. Pengambilan sampel secara konsekutif, dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan jumlah transfusi darah yang telah diterima.

Hasil. Subjek penelitian 61 anak rerata kadar serum feritin pada kelompok 1: 768,7, kelompok 2: 2338,8, kelompok 3: 5207,3. Hasil ekokardiografi EF < 64% kelompok 1: 3 dari 18 anak (16,7%), kelompok 2: 2 dari 15 anak (13,3%), kelompok 3: 8 dari 28 anak (28,6%). Rasio E/A < 1,5 kelompok 1: 6 dari 18 anak (33,3%), kelompok 2: 3 dari 15 anak (20,0%), kelompok 3: 12 dari 28 anak (42,9%). Rasio E/A > 2,5 kelompok 1: 1 dari 18 anak (5,6%), kelompok 2: 1 dari 15 anak (6,7%), kelompok 3: 4 dari 28 anak (9,8%). Dengan analisis regresi logistik, ternyata tidak ada hubungan bermakna antara kadar feritin serum dengan gangguan fungsi ventrikel kiri pada subyek penelitian. ($p > 0,05$)

Kesimpulan. Terdapat hubungan antara lama transfusi dengan rasio E/A yang > 2,5, namun tidak didapatkan hubungan antara kadar serum feritin dengan gangguan fungsi ventrikel kiri pada pasien thalassemia mayor yang mendapatkan transfusi secara multipel. (*Sari Pediatri* 2007; 9(3):178-184).

Kata kunci: Thalassemia mayor, transfusi multipel, feritin, fungsi ventrikel kiri

Alamat korespondensi

Dr Renny Suwarniaty, Sp A.

Divisi Kardiologi Lab/ SMF Ilmu Kesehatan Anak, FK UNIBRAW -
RS Dr Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto no 2, Malang. 65111
Telepon / Fax : 0341-369393 e-mail : renny_nus@yahoo.co.id

Thalassemia pertama kali diperkenalkan oleh Thomas B Cooley dan Pearl Lee pada tahun 1925, dijumpai pada populasi anak-anak yang berasal dari daerah Mediteranian. Berdasarkan manifestasi klinis maka thalassemia dibagi

menjadi dua kelompok, yang pertama disebut thalassemia mayor, yaitu apabila seseorang memerlukan transfusi secara teratur dalam sepanjang hidupnya. Kelompok thalassemia kedua dengan gejala yang lebih ringan atau bahkan sangat ringan yaitu apabila seorang pasien thalassemia dapat hidup tanpa transfusi darah semasa hidupnya, kelompok ini dinamakan thalassemia intermedia.^{1,2,3}

Program transfusi yang baik dan teratur telah memberikan dampak positif yaitu meningkatkan harapan hidup pasien thalassemia, namun kenyataannya di sisi lain akan menimbulkan masalah baru dan dampak yang kurang menguntungkan, yaitu terjadinya penumpukan zat besi di dalam jaringan tubuh (hemosiderosis).^{2,3,4} Deposit besi dapat terjadi pada organ-organ tubuh terutama di hati, jantung, dan sistem endokrin. Deposit besi pada miokardium selanjutnya akan berperan menimbulkan gangguan fungsi ventrikel, dan akhirnya dapat menimbulkan kardiomiopati yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien thalassemia mayor.^{4,5}

Untuk kepentingan klinis praktis, kadar feritin serum dapat dipakai untuk mengetahui kadar besi di dalam tubuh, serta efektivitas terapi kelasi besi pada pasien thalassemia.^{5,6} Pemeriksaan jantung dengan menggunakan ekokardiografi M-mode yaitu dengan mengukur secara tepat fungsi ventrikel kiri, dapat dipakai untuk memantau kelebihan besi di dalam miokardium pada tahap awal.^{6,7}

Metode

Desain penelitian observasional analitik dengan rancang bangun cross sectional untuk mengetahui pengaruh kadar feritin serum terhadap fungsi ventrikel kiri pada pasien thalassemia mayor.

Penelitian dilakukan di RS Dr. Sutomo, merupakan kerjasama antara subdivisi Hematologi dan subdivisi Kardiologi Anak FK UNAIR RS Dr. Sutomo, mulai awal bulan Agustus - awal bulan November 2006. Subjek penelitian adalah pasien thalassemia mayor yang menjalankan pemeriksaan secara rutin di poliklinik rawat jalan RS Dr Sutomo Surabaya.

Sampel penelitian diambil secara konsekutif, dalam penelitian ini sampel dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan jumlah (volume) darah yang sudah ditransfusikan, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar feritin serum dan ekokardiografi pada tiap-tiap kelompok.

Kriteria Inklusi ialah subjek penelitian adalah pasien thalassemia mayor yang menjalani pemeriksaan dan transfusi secara teratur di poliklinik rawat jalan RS Dr. Sutomo Surabaya dan mendapat ijin dari orangtua dan bersedia ikut dalam penelitian ini.

Kriteria eksklusi ialah menderita kelainan atau sindrom bawaan yang lain, memakai obat-obatan jantung, menderita gangguan endokrin seperti diabetes atau hipotiroid, dan sudah menjalani splenektomi.

Pemeriksaan kadar feritin serum dilakukan di laboratorium Prodia Surabaya, dengan menggunakan metode *Immunochemiluminescence*. Bahan yang diperiksa serum darah 1 ml dengan menggunakan reagen DPC Immulite 2000 dan alat immulite. Bila darah tidak bisa segera dikirim, harus disimpan pada suhu dingin 2^o-8^oC. Gangguan fungsi ventrikel kiri diukur dengan menggunakan mesin ultrasonografi jantung (ekokardiografi) merek GE tipe LOGIC 3. Penilaian fungsi sistolik ventrikel kiri dilakukan dengan menghitung *fraction shortening* (FS)= fraksi pemendekan dan *ejection fraction* (EF) = fraksi ejeksi. Nilai normal FS 28-44% , dan EF 56-78%.

Fungsi diastolik ventrikel kiri yang dinilai adalah puncak kecepatan aliran diastolik awal (the peak early diastolic flow felocity)= E, puncak kecepatan pengisian atrium (the peak atrial feeling velocity) = A, perbandingan E/A.8,9,10 Nilai normal: E/A = 2,0/0,5.

Berdasarkan jumlah volume darah yang sudah ditransfusikan, subjek dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1 menerima transfusi < 2500 ml, kelompok 2 menerima transfusi 2501-10.000 ml, dan kelompok 3 menerima transfusi > 10.000 ml.

Data yang berskala rasio dilakukan uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov satu sampel. Bila data berdistribusi normal, maka analisis data menggunakan uji statistik parametrik. Untuk mengetahui pengaruh kadar feritin serum terhadap gangguan fungsi ventrikel jantung kiri, masing-masing indikator menggunakan uji regresi linier. Tingkat kemaknaan yang dipergunakan dalam penelitian ini sebesar 0,05.

Hasil

Selama 3 bulan (Agustus-November 2006) telah diperoleh sebanyak 61 subjek penelitian, terdiri atas anak lelaki (72,1%) lebih banyak dibanding perempuan (27,9%) (Tabel 1), namun hasil uji Chi-square didapatkan sebaran jenis kelamin merata pada ketiga

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Kelompok			Total n=61 (%)
	I n=18 (%)	II n=15 (%)	III n=28 (%)	
Jenis kelamin				
Laki-laki	12 (66,7)	11 (73,3)	21 (75,0)	44 (72,1)
Perempuan	6 (33,3)	4 (26,7)	7 (25,0)	17 (27,9)
Umur (tahun)	6,0 ± 3,4	8,7 ± 4,2	11,7 ± 3,5	9,3 ± 4,4
Lama transfusi (bulan)	13,3 ± 15,9	42,3 ± 26,1	93,6 ± 36,2	57,3 ± 45,5
Frekuensi transfusi	6,1 ± 4,2	25,3 ± 12,0	79,4 ± 32,1	44,4 ± 40,1
Volume darah transfusi total (ml)	1317,2 ± 877,2	6154,3 ± 2334,5	25384,9 ± 12943,3	13554,1 ± 14170,6
Kadar feritin (ng/ml)	768,7 ± 391,3	2338,8 ± 1469,0	5207,3 ± 3071,4	3192,2 ± 2937,8

kelompok ($\chi^2 = 0,393$, $p = 0,822$).

Rerata umur berkisar antara 1-18 tahun dengan rerata 9,3 (SD 4,4) tahun.

Lama transfusi yaitu waktu antara pemberian transfusi pertama sampai waktu pengumpulan data berkisar antara 1 bulan -16 tahun dengan rerata 57,3 (SD 45,5) bulan. Frekuensi transfusi berkisar antara 1-161 kali dengan rerata 44,4 (SD 40,1) kali. Volume darah total yang sudah diberikan berkisar antara 190-63.785 ml dengan rerata 13554,1 (SD 14170,6) ml. Hasil pemeriksaan kadar feritin berkisar antara 205-12.169 ng/ml dengan rerata 3192,2 (SD 2937,8) ng/ml.

Pada Tabel 2 tertera bahwa sebagian besar subjek penelitian (77%) mempunyai EF antara 64-83% yang berarti masih dalam batas normal, 13 anak (21%) dengan nilai EF <64%. Pada kelompok 3 anak yang

Tabel 2. Hasil pemeriksaan ekokardiografi

Ekokardiografi	Kelompok			
	I n=18 (%)	II n=15 (%)	III n=28 (%)	Total n=61 (%)
EF (%)				
<64	3 (17)	2 (13)	8 (29)	13 (21)
64-83	14 (78)	13 (89)	20 (71)	47 (77)
>83	1 (6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2)
FS (%)				
28-44	16 (89)	12 (80)	18 (64)	46 (76)
>44	2 (11)	3 (20)	10 (36)	24 (25)
Rasio E/A				
< 1,5	6 (33)	3 (20)	12 (43)	21 (34)
1,5 – 2,5	11 (61)	11 (73)	12 (43)	34 (78)
> 2,5	1 (6)	1 (7)	4 (14)	6 (10)

mempunyai nilai EF < 64% lebih banyak dibanding pada kelompok 1 dan 2. Terdapat 46 anak (76%) mempunyai FS antara 28-44%, 24 anak (25%) mempunyai FS > 44% dan tidak ditemukan anak dengan FS < 28%.

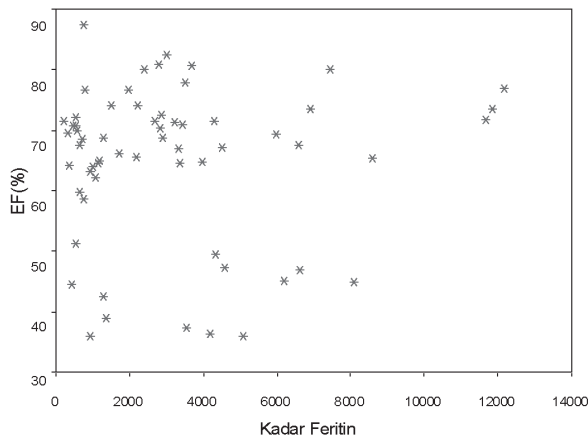
Hasil pengukuran rasio E/A pada sampel penelitian didapatkan 34 anak (78%) normal dengan rasio E/A antara 1,5-2,5. Rasio E/A kurang dari 1,5 ditemukan pada 21 anak (34%). Rasio E/A <1,5 lebih banyak didapatkan pada kelompok 3 dibanding kelompok 1 dan 2. Rasio E/A >2,5 dialami oleh 6 anak (10%). Rasio E/A > 2,5 lebih banyak didapatkan pada kelompok 3 dibanding kelompok 1 dan 2.

Analisis korelasi antara kadar feritin dengan EF (%), FS (%) dan rasio E/A memperlihatkan nilai r yang kecil yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar feritin dengan variabel-variabel tersebut. (Gambar 1,2,3).

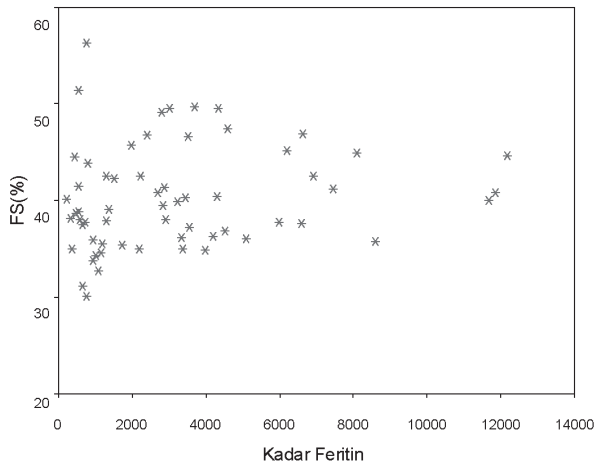
Hasil analisis regresi logistik sederhana terhadap umur, lama transfusi, volume darah transfusi total dan kadar feritin terhadap EF (%) < 64% menunjukkan tidak ada satupun faktor risiko tersebut yang bermakna (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis regresi logistik sederhana faktor yang berhubungan dengan EF (%) < 64%

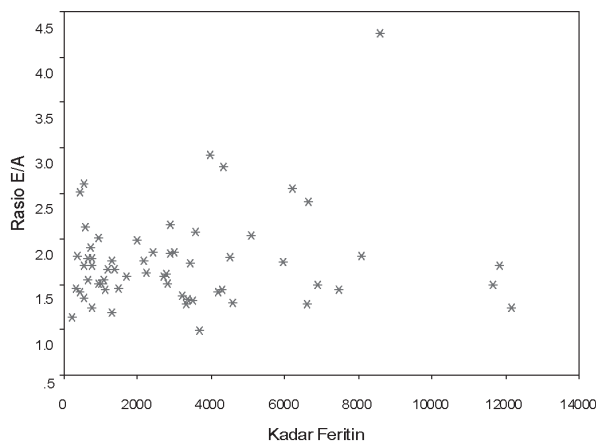
Parameter	B	Nilai p	Kofisien korelasi
Umur	0,1054	0,1512	0,0302
Kadar feritin	0,00004	0,7278	0,0001
Lama transfusi	0,0091	0,1701	0,0001
Volume darah transfusi total	0,00003	0,1817	0,0001



Gambar 1. Hubungan antara Kadar feritin dengan EF (%)



Gambar 2. Hubungan antara kadar feritin dengan FS (%)



Gambar 3. Hubungan kadar feritin dengan rasio E/A

Tabel 4. Analisis regresi logistik sederhana faktor yang berhubungan dengan rasio E/A <1,5

Parameter	B	Nilai p	Kofisien korelasi
Volume darah transfusi total	0,00005	0,0264*	0,2002
Lama transfusi	0,0142	0,0398*	0,1744
Kadar feritin	0,0001	0,1394	0,0502
Umur	0,0543	0,4262	0,0001

Tabel 5. Analisis regresi logistik sederhana faktor yang berhubungan dengan rasio E/A >2,5

Parameter	B	Nilai p	Kofisien korelasi
Lama transfusi	0,0142	0,0398*	0,1744
Volume darah transfusi total	0,00006	0,0942	0,1539
Kadar feritin	0,0002	0,2437	0,0001
Umur	0,1419	0,19142	0,0001

Hasil analisis regresi logistik sederhana umur, lama transfusi, volume darah transfusi total dan kadar feritin terhadap dengan rasio E/A yang < 1,5 menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara lama transfusi dan volume darah transfusi total dengan rasio E/A yang < 1,5. (Tabel 4)

Hasil analisis regresi logistik sederhana umur, lama transfusi, volume darah transfusi total dan kadar feritin terhadap dengan rasio E/A yang > 2,5 menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara lama transfusi dengan rasio E/A yang > 2,5. (Tabel 5)

Diskusi

Pada penelitian ini diperoleh subjek berumur antara 1-18 tahun dengan rerata umur 9,3 (SD 4,4) tahun. Ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ali M⁸ (tahun 2005) di RSUPN dr Cipto Mangunkusumo, yang meneliti pasien thalassemia pada rentang usia 9-26 tahun dengan rerata umur 18,1 (SD 5,1 tahun),⁸ juga penelitian oleh Subroto F dkk⁹ (tahun 2001) di RSUPN dr Cipto Mangunkusumo meneliti subjek Thalassemia berumur 3,5-23 tahun dan rerata 11,5 (SD 5,2) tahun. Dari hasil penelitian terdahulu, ditemukan bahwa komplikasi pada jantung pada pasien thalassemia

mayor ditemukan pada dasawarsa kedua kehidupannya.^{3,10,11} Dengan mengambil rentang usia yang lebih muda, diharapkan dapat mendeteksi lebih dini gangguan fungsi ventrikel kiri yang mungkin sudah ada pada subjek penelitian yang secara klinis tampak sehat.

Volume darah total yang sudah ditransfusikan berkisar antara 190 - 63.785 ml dengan rerata 13.554,1 (SD 14.170,6) ml.⁹ Pada penelitian Subroto F dkk⁸, jumlah volume darah yang telah ditransfusikan antara 3150 - 94.985 ml. Pasien thalassemia mayor pada umumnya menderita anemia kronis, rata-rata kadar hemoglobin pre transfusi pada penelitian ini 7,2 g/dl. Hasil ini hampir sama dengan penelitian oleh Ali M⁹ yang menemukan rata-rata kadar hemoglobin 7,4 g/dl. Berbeda dengan penelitian oleh Lattanzi¹² yang menemukan nilai rata-rata hemoglobin pada talasemia mayor cukup tinggi, yaitu 10-13 g/dl. Keadaan ini kurang baik bagi pasien, karena pasien akan mengalami keadaan anemia kronis dengan segala akibatnya.¹³

Umur saat diagnosis pertama kali ditegakkan (6 bulan) agaknya berbeda dengan penelitian oleh Ali (1,4 tahun) dan Bosi (1,3 tahun). Hal ini menunjukkan bahwa penegakkan diagnosis thalassemia mayor di Indonesia sudah cukup baik, sehingga pasien bisa lebih cepat mendapat pengobatan.

Lima puluh persen subjek penelitian pada awalnya tidak mendapatkan terapi desferal secara teratur, karena harga desferal yang mahal dan pada umumnya mereka tidak mempunyai dana. Namun dalam kurun waktu satu tahun terakhir, semua subjek penelitian mendapatkan terapi desferal yang diberikan secara cuma-cuma dari RSUD dr Sutomo pada pasien thalassemia yang terdaftar dalam ASKES GAKIN.

Hasil pemeriksaan kadar feritin serum pada penelitian ini 205 - 12.169 ng/ml dengan rerata 3192,2 ng/ml. Hasil ini hampir sama dengan yang diperoleh dari penelitian Fajar yaitu 812,2 - 12.175 ng/ml. Sedang rerata yang ditemukan pada penelitian oleh Ali M⁸ jauh lebih tinggi yaitu 7301 ng/ml. Hal ini mungkin karena umur pada sampel penelitian oleh Ali pada anak yang lebih tua, remaja dan dewasa muda. Dibandingkan dengan hasil feritin serum pada penelitian oleh Bosi G dkk¹⁴ 1280, Vaccari M dkk¹⁵ 1131 dan Kremastinos DT dkk¹⁶ 2220, maka hasil pada penelitian ini masih lebih tinggi. Keadaan feritin serum yang tinggi ini mungkin karena 50% dari subjek

penelitian pada awalnya tidak memperoleh terapi dengan desferal secara teratur.

Dalam studi klinis prospektif oleh Olivieri NF¹⁷ dkk pada tahun 1994 yang menemukan bahwa prognosis kardiovaskular pada pasien thalassemia mayor baik bila kadar feritin serum dapat dipertahankan di bawah 2500 ng/ml. Nilai ini telah ditetapkan sebagai batas konsentrasi yang aman, Bosi G dkk¹⁴ bahkan menganjurkan kadar feritin serum kurang dari 1000 ng/ml sebagai tujuan ideal tata laksana terapi pada pasien talasemia mayor. Di Indonesia keadaan ini masih sulit dicapai, karena ini berkaitan dengan kepatuhan pemakaian desferal yang merupakan satu-satunya terapi kelasi besi yang dipakai secara luas di Indonesia saat ini. Pada penelitian ini hanya separuh dari pasien thalassemia mayor yang patuh memakai desferal sesuai dengan aturan yang telah ditetapkan. Pada penelitian Ali M⁸ hanya sepertiga yang patuh memakai desferal, sedangkan penelitian oleh Olivieri NF dkk¹⁷ kepatuhan terhadap desferal 70%.

Pemeriksaan fungsi sistolik ventrikel kiri dilakukan dengan menggunakan alat ekokardiografi secara konvensional, yang selama ini telah digunakan secara luas dalam klinis praktis untuk menilai ukuran dan fungsi ventrikel kiri walaupun dijumpai beberapa kekurangan.¹⁵ Pemeriksaan EKG konvensional sangat bergantung pada orang yang melakukan pemeriksaan dan karena pemeriksaan penilaian fungsi sistolik ventrikel kiri ini dilakukan secara visual, maka sangat mungkin terjadi variabilitas antar pemeriksa.¹⁷ Fungsi sistolik ventrikel kiri merupakan faktor untuk menentukan prognosis pada penyakit jantung, karena itu penting untuk melakukan pemeriksaan fungsi ventrikel kiri secara serial.¹³

Pada penelitian ini ditemukan 13 anak (21,3%) dengan EF < 64%, dan 8 anak (28,6%) dari kelompok 3. Walaupun secara klinis belum ada gejala, namun sebagian anak terutama yang sudah mendapatkan transfusi dengan volume > 10.000 ml, sudah didapatkan penurunan EF. Pada penelitian Ali M dkk⁸ ditemukan EF dan FS pada pasien thalassemia mayor lebih kecil daripada kelompok kontrol. Namun ada beberapa penelitian yang mendapatkan hasil tidak ada perbedaan secara bermakna antara EF dan FS pada pasien talasemia mayor dengan kontrol.^{15,22} Henry WL dkk²⁰ menyatakan bahwa EF dan FS merupakan 2 indeks yang baik bagi fungsi miokardium, hanya akan abnormal jika gangguan miokardium pada talasemia sudah ekstrim.

Sebenarnya cara yang paling akurat untuk menilai fungsi diastolik ventrikel kiri adalah dengan melakukan pengukuran secara langsung tekanan diastolik ventrikel kiri pada saat kateterisasi jantung, namun cara ini sangat invasif, memakan waktu dan tidak praktis. Sehingga untuk kepentingan klinis praktis meskipun memiliki keterbatasan seperti yang sudah disebutkan terdahulu, pemeriksaan dengan alat ekokardiografi masih lebih bisa diterima dan berharga untuk mendeteksi adanya disfungsi diastolik. Beberapa peneliti mengatakan bahwa tekanan diastolik akhir ventrikel kiri dapat dihitung dari rasio gelombang E dan A. Dengan metode Doppler dapat ditentukan pola kecepatan pengisian ventrikel kiri di katup mitral. Terdapat 4 pola pengisian yaitu normal, relaksasi lambat, pseudonormal dan restriktif. Keempat pola tersebut merupakan informasi kualitatif fungsi diastolik ventrikel kiri.²⁰

Pada penelitian ini ditemukan 21 anak (34,4%) dengan rasio E/A < 1,5, yang berarti mengalami gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri relaksasi lambat dan ada 6 anak (9,8%) mempunyai rasio E/A > 2,5 yang berarti ada gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri restriktif. Berbeda dengan hasil pada penelitian Ali M⁸ yang mendapatkan 17% subjek penelitian menunjukkan adanya gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri restriktif. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu, namun ada juga beberapa peneliti yang berbeda karena mereka tidak menemukan perubahan compliance ventrikel kiri pada tahap awal penyakit. Dari penelitian ini ditemukan bahwa walaupun belum ada gejala klinis, namun ada beberapa subjek pada penelitian ini yang sudah mengalami gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri. Studi oleh Henry memperlihatkan bahwa kelainan fungsi diastolik terjadi sebelum adanya kelainan fungsi sistolik. Fungsi diastolik ventrikel kiri yang abnormal dapat terjadi dengan atau tanpa disertai kelainan fungsi sistolik.¹⁹

Kesimpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara lama transfusi dengan rasio E/A yang > 2,5, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar feritin serum dengan gangguan fungsi ventrikel kiri pada pasien talasemia mayor yang mendapatkan transfusi multipel.

Daftar Pustaka

1. Vullo R, Modell B, Georganda E, penyunting. What is thalassemia? Penerbit: Thalassemia International Federation. Edisi ke-2;1995.
2. Rund D, Rachmilewitz E. β -thalassemia. N Engl J Med 2005; 353:1135-46.
3. Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, Wood WG. The β -thalassaemias. Dalam: Weatherall DJ, Clegg JB, penyunting. The thalassemia syndrome. Edisi ke-4 London: Blackwell Science;2001. h. 287-300.
4. Hendricks LK, MD. Cooley Anemia. Medicine. @ Copyright 2005, e Medicine. Com, Inc.
5. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. Haematology 2003; 2003:40-61.
6. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, dkk. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med 2000; 343:327-31.
7. Leon MB, Borer JS, Bacharach SL. Detection of early cardiac dysfunction in patients with severe β thalassemia and chronic iron overload. N Engl J Med 1979; 301:1143-8.
8. Ali M. Fungsi dan masa ventrikel kiri pada remaja dan dewasa muda pasien talasemia mayor: Sebuah studi ekokardiografi. Tesis. Program Spesialis-2 Jantung Anak FKUI. Jakarta 2005.
9. Subroto F, Munthe BG, Advani N, Firmansyah A. The correlation between ferritin level and cardiac dysfunction in patients with thalassemia. Paed Ind 2003; 43:24-27.
10. Walker JM. The heart in thalassemia. Eur Heart J 2002; 23:102-5.
11. Pennell DJ. Iron overload and the heart. Hematology 2004; 52:20-29.
12. Lattanzi F, Bellotti P, Picano E, Chiarella F, Mazzarisi A, Melevandi C, dkk. Quantitative ultrasonics analysis of myocardium in patients with thalassemia major and iron overload. Circulation 1993; 87:748-54.
13. Greaves SC. Assessment of left ventricular systolic function in research and in clinical practice. Heart 2000; 83:493-4
14. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, Fortini M, Scarcia S, Bonsante E, Pitscheider W, Vaccari M. Left ventricular remodeling, and systolic and diastolic function in young adults with thalassemia major: a doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. Heart 2003; 89:762-6.
15. Vaccari M, Crepaz R, Fortini M, Gamberini MR, Scarcia

- S, Pitscheider W, dkk. Left ventricular remodelling, systolic function, and diastolic function in young adults with β -thalassemia intermedia. *Chest* 2002; 121:506-12.
16. Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, Vrettou H, Tsiapras D. Association of heart failure in homozygous β -thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1999; 100:2074-8.
 17. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, Mcgee A, dkk. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574-8.
 18. Kremastinos DT, Rentoukaas E, Mavrogeni S, Left ventricular inflow pattern in β -thalassemia major: a doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993; 14:351-7.
 19. Anderson B. Doppler Assessment of left ventricular systolic and diastolic function. Dalam: Anderson B, penyunting. *Echocardiography: The normal examination and echocardiographic measurements*. Edisi ke-1. Australia: MGA Graphic; 2000. h. 189-227.
 20. Henry WL, Nienhuis WA, Wiener M, Miller R, Canale VC, Piomelli S. Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *Am J Med* 1998; 64:547-55.