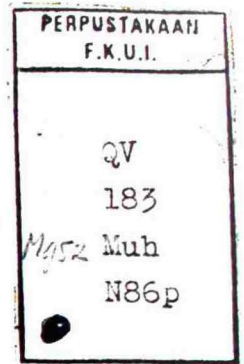




UNIVERSITAS INDONESIA



**PENGARUH DESFERIOKSAMIN TUNGGAL
TERHADAP KADAR BESI SERUM
PENDERITA THALASSEMIA**



oleh
MUHIDIN

FAKULTAS PASCASARJANA

1986



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH DESFERIOKSAMIN TUNGGAL
TERHADAP KADAR BESI SERUM
PENDERITA THALASSEMIA**

Laporan ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai sebutan

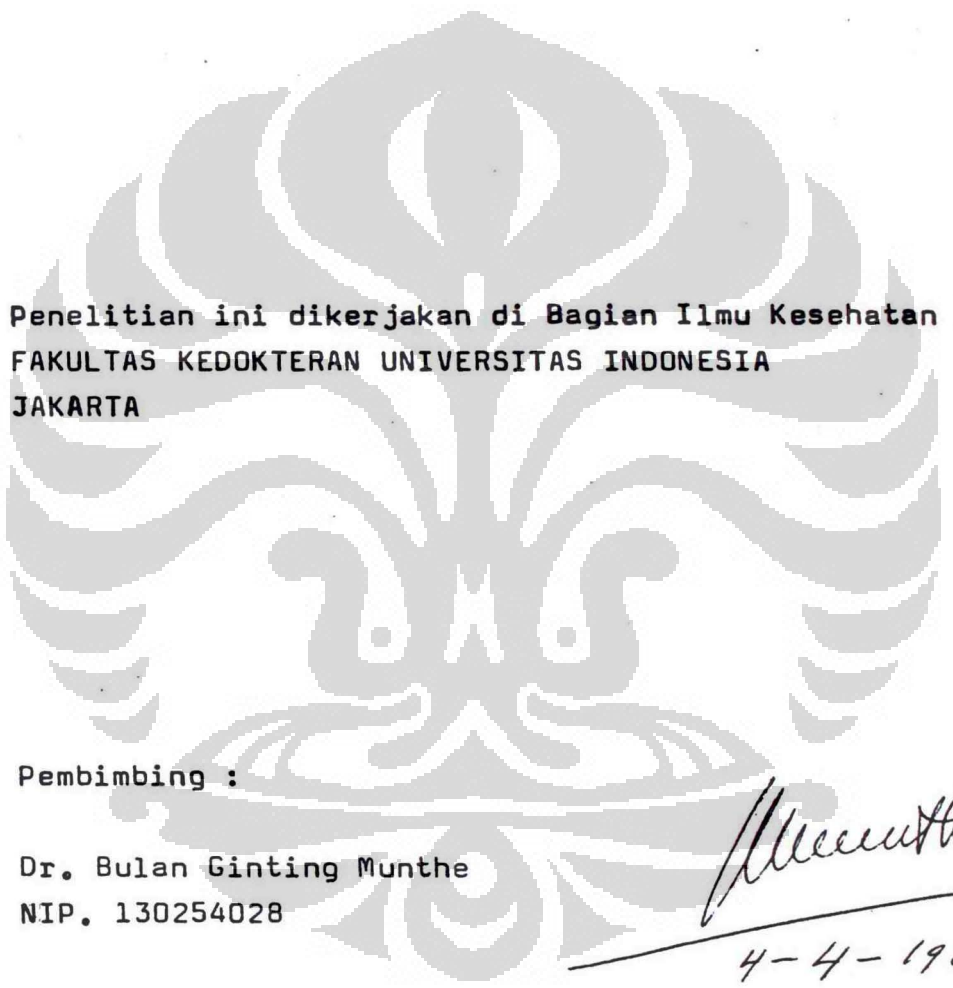
SPECIALIS I

ILMU KESEHATAN ANAK

**oleh
MUHIDIN**

FAKULTAS PASCASARJANA

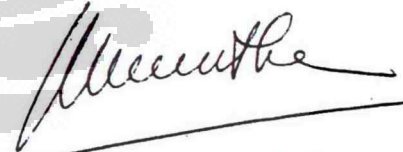
1986



Penelitian ini dikerjakan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA

Pembimbing :

Dr. Bulan Ginting Munthe
NIP. 130254028

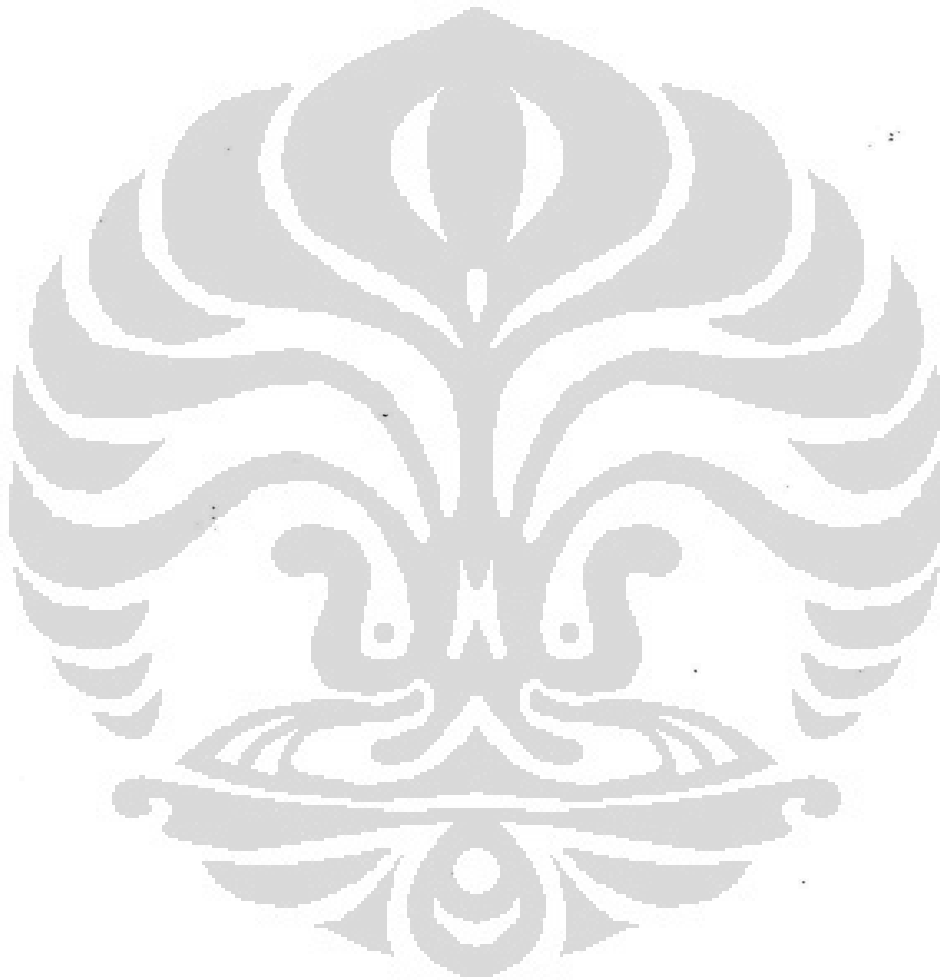


4-4-1986

DAFTAR ISI

Bab	Halaman
DAFTAR GAMBAR DAN LAMPIRAN	iv
DAFTAR TABEL	v
KATA PENGANTAR	vii
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN	5
A. Metabolisme besi	5
B. Metabolisme besi pada thalassemia	14
C. Akibat penimbunan besi di dalam tubuh	19
D. Efek pemberian 'Iron chelating agent'	21
III. BAHAN DAN CARA KERJA	26
A. Bahan	26
B. Cara kerja	27
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
A. Kesetaraan sebaran penderita kedua kelompok	34
1. Umur	34
2. Jenis kelamin	35
3. Status gizi	35
4. Jumlah transfusi darah	36
5. Keadaan klinis penderita	37
6. Nilai rata-rata hasil peme- riksaan laboratorium pra- transfusi	39
7. Nilai rata-rata hasil peme- riksaan laboratorium pasca transfusi	40
B. Perbandingan kedua kelompok pada akhir penelitian	42
1. Kadar Hb	42
2. Kadar SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin	44

Bab	Halaman
3. Efek samping desferioksamin ..	48
V. RINGKASAN DAN KESIMPULAN	49
DAFTAR PUSTAKA ACUAN	53
LAMPIRAN	60



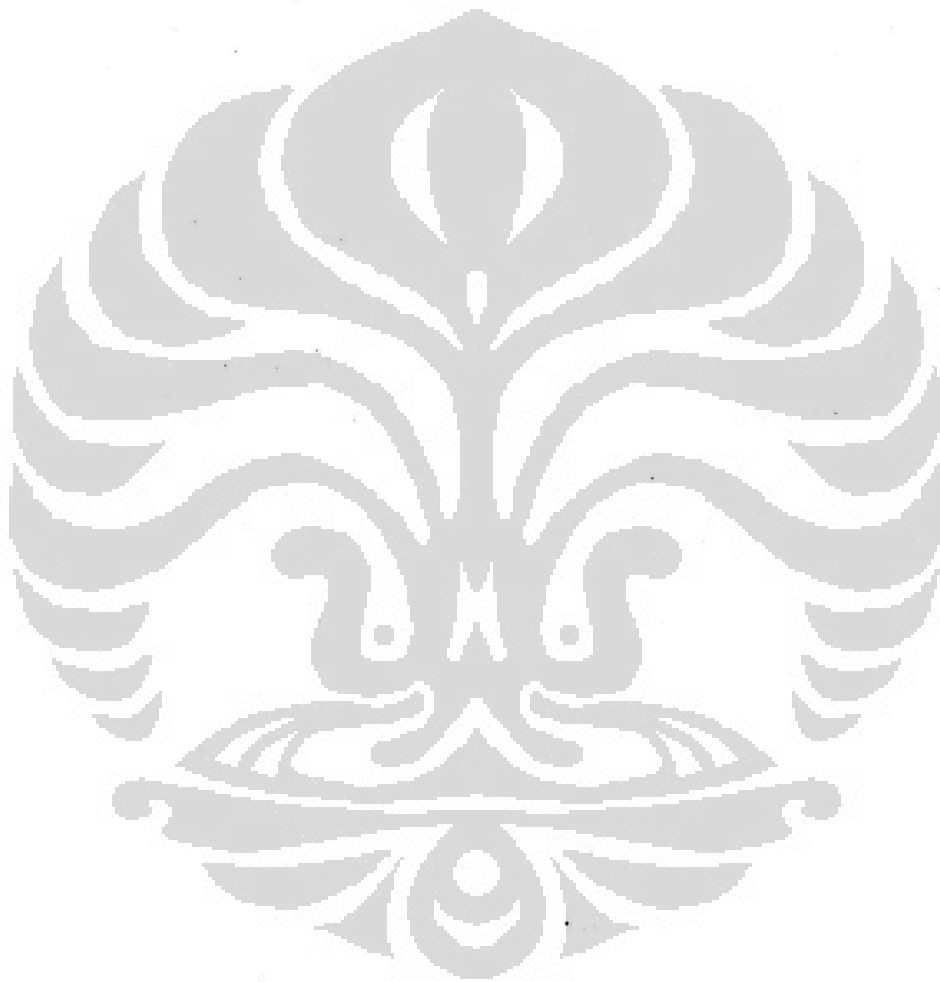
DAFTAR GAMBAR DAN LAMPIRAN

Gambar	Halaman
1. Kebutuhan besi setiap hari pada berbagai usia	7
2. Jalur metabolisme besi dan persentase setiap proses dari pergantian besi plasma (PIT) dalam 1 hari	12
3. Perbandingan kadar feritin serum dengan jumlah transfusi darah pada 23 anak penderita thalassemia	18
4. Hubungan kadar feritin serum dengan kadar besi hati dari 18 anak penderita thalassemia major.....	18
Lampiran	
1. Formulir data penderita penelitian pengaruh desferioksamin tunggal terhadap kadar besi serum penderita thalassemia	60
2. Protokol penelitian pengaruh desferioksamin tunggal terhadap kadar besi serum penderita thalassemia ...	61
3. Formulir koding penelitian pengaruh desferioksamin tunggal terhadap kadar besi serum penderita thalassemia	62
4. Tabel induk penelitian pengaruh desferioksamin tunggal terhadap kadar besi serum penderita thalassemia	64

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
I.	Nilai rata-rata umur penderita thalassemia (dalam bulan) menurut kelompok	34
II.	Sebaran penderita thalassemia menurut kelompok dan jenis kelamin	35
III.	Sebaran penderita thalassemia menurut kelompok dan status gizi	36
IV.	Nilai rata-rata jumlah transfusi darah (dalam liter) yang telah diterima sebelum penelitian menurut kelompok	37
V.	Nilai rata-rata jumlah masukan besi (dalam gram) sebelum penelitian menurut kelompok	37
VI.	Sebaran penderita menurut kelompok dan kulit berwarna kelabu	38
VII.	Sebaran penderita menurut kelompok dan pembesaran hati	38
VIII.	Sebaran penderita menurut kelompok dan pembesaran limpa	39
IX.	Nilai rata-rata kadar Hb, SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin pra transfusi menurut kelompok	40
X.	Nilai rata-rata jumlah transfusi darah (dalam ml) yang diterima oleh kedua kelompok pada awal penelitian	41
XI.	Nilai rata-rata kadar Hb, SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin pasca transfusi menurut kelompok	42
XII.	Nilai rata-rata kadar Hb pada akhir penelitian menurut kelompok	43
XIII.	Nilai rata-rata perubahan kadar Hb selama penelitian	44

Tabel	Halaman
XIV. Nilai rata-rata kadar SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin pada akhir penelitian menurut kelompok	44
XV. Nilai rata-rata perubahan kadar SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin selama penelitian menurut kelompok	46



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.

Sembah sujud dan terima kasih yang tak terhingga saya haturkan kepada kedua orangtua saya yang telah membesarkan, membimbing dan mendidik saya dengan segala kesabaran dan pengorbanan dalam menjalani kehidupan ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada Dr. Bulan Ginting Munthe yang telah bersedia menjadi pembimbing saya untuk menyelesaikan skripsi ini.

Kepada Dr. H. Moeslichan MZ, Kepala Sub-bagian Hematologi Bagian IKA FKUI-RSCM, saya sampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya atas petunjuk dan saran yang diberikan dalam pembuatan skripsi ini.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan pula kepada seluruh staf dan paramedis pada Sub-bagian Hematologi Bagian IKA FKUI-RSCM atas pelaksanaan pembuatan skripsi ini.

Kepada Prof. Dr. W. A. F. J. Tumbelaka, Guru Besar yang saya hormati, saya sampaikan pula rasa terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan keahlian di Bagian IKA FKUI-RSCM.

Kepada Prof. DR. H. A. H. Markum, Guru Besar yang saya hormati, yang telah menggantikan Prof. Dr. W. A. F. J. Tumbelaka se

laku Kepala Bagian IKA FKUI-RSCM, saya sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya pula.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada Prof.DR. H. Iskandar Wahidiat, yang telah menggantikan Prof.DR. H.A.H. Markum selaku Kepala Bagian IKA FKUI-RSCM, Yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan keahlian serta pengajuan skripsi ini.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan pula kepada Dr. H. Widhodho T. Karjomanggolo, Ketua Program Studi Pasca-sarjana IKA FKUI, atas nasehat dan bimbingan yang beliau berikan kepada saya selama ini.

Kepada Prof.DR. S.H.Pudjiadi, Dr. I.G.N. Wila Wirya M.Sc. dan Dr. I. Suharti Agusman S. saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas petunjuk yang diberikan dalam pembuatan skripsi ini.

Terima kasih yang sebesar-besarnya saya ucapkan kepada Dr. Joedo Prihartono MPH dan Saudara Sudjadi Purwosaputro Bsc dari Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Pencegahan FKUI, atas saran-saran dan kesediaannya membantu dalam pengolahan data secara statistik.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada seluruh staf pengajar di Bagian IKA FKUI-RSCM, yang telah mendidik dan membimbing saya selama ini.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada para sejawat peserta program studi pasca-sarjana di Bagian IKA FKUI-RSCM dan demikian pula kepada segenap paramedis dan karyawan di Bagian IKA FKUI-RSCM, atas bantuan dan kerja sama yang diberikan kepada saya selama ini.

Akhirnya saya sampaikan rasa terima kasih setinggi-tingginya kepada isteri dan anak-anak saya yang dengan penuh kesabaran dan pengertian telah mendorong dan memberi bantuan moral serta tenaga yang tidak ternilai hingga skripsi ini selesai.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayang selalu melimpahkan karunia dan rahmatNya kepada semua mereka yang telah membantu saya sehingga skripsi ini selesai.



BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit thalassemia merupakan salah satu masalah hematologis yang penting di Indonesia. Angka kejadian dari anak-anak yang menderita thalassemia di Indonesia setiap tahun meningkat. Di Sub-bagian Hematologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, setiap tahun ditemukan tidak kurang dari 20 penderita baru (Wahidiyat, 1979).

Meskipun telah banyak dilakukan usaha dan penelitian dalam mengatasi penyakit thalassemia, tetapi hingga saat sekarang belum dapat ditemukan obat yang dapat menyembuhkan penyakit yang berdasarkan kelainan genetik ini. Hingga saat ini transfusi darah masih merupakan pengobatan utama untuk menanggulangi anemia pada thalassemia. Tetapi sangat disayangkan bahwa pemberian transfusi darah ini dapat menimbulkan berbagai komplikasi. Salah satu komplikasi yang penting ialah penimbunan besi yang berlebihan di dalam jaringan/organ tubuh yang disebut hemosiderosis. Penimbunan besi yang berlebihan (hemosiderosis) ini dapat mengakibatkan kerusakan jaringan/organ yang terkena, sehingga terjadi gangguan fungsi organ tersebut yang disebut hemokromatosis (Ellis dkk., 1954; Bothwell dkk., 1979). Gangguan fungsi organ yang sering dijumpai ialah gangguan fungsi jantung berupa dekompensasi jantung, perikarditis, aritmia, fibrilasi dan pembesaran jan-

tung (Engle, 1964). Gangguan jantung ini merupakan penyebab kematian utama pada thalassemia (Pearson dan O'Brien, 1975; Modell, 1977; Wahidiyat, 1979).

Usaha untuk mengeluarkan besi yang tertimbun dalam jaringan/organ tubuh akibat transfusi darah ini, telah dilakukan oleh beberapa peneliti yaitu dengan memberikan obat 'iron chelating agent' yang dapat mengikat besi dari jaringan tubuh dan mengeluarkannya melalui urin. Obat yang banyak dipakai ialah desferioksamin.

Desferioksamin (selanjutnya disebut DF) pertama kali dikenal pada tahun 1960 yaitu suatu asam hidroksamin derivat Streptomyces pilosus yang mengandung gugusan hidroksil (OH). Mekanisme kerja dari DF ialah mengikat besi bervalensi 3 (Fe^{3+}) yang berasal dari sel-sel parenkim dan retikulo endotelial (RE), sedangkan besi dari hemoglobin (Hb) dan transferin tidak diikat (Keberle, 1964; Lipschitz dkk., 1971). Bahwa hanya cadangan besi yang berlebihan saja yang dapat dimobilisasi dan dikeluarkan dari dalam tubuh oleh 'iron chelating agent' ini telah dibuktikan oleh Smith (1962) dan Markum dkk. (1969), yaitu sebagian terbesar penderita thalassemia dengan indeks saturasi transferin yang lebih dari 80% rata-rata mengeluarkan besi lebih banyak dibanding dengan indeks saturasi transferin yang lebih rendah. Desferioksamin merupakan bahan yang tidak berwarna, setelah mengikat besi menjadi perenyawaan ferioksamin berwarna merah coklat yang kemudian dikeluarkan melalui urin sebanyak 70 - 80% dan melalui feses sebanyak 20 - 30% (Hershko dan Rachmilewitz, 1979). Telah dibuktikan pula oleh Summers dkk. (1979), bahwa setelah pembe

rian DF pada kelompok penderita dengan kelebihan besi ('iron overload') ditemukan kadar ferioksamin yang tinggi di dalam plasmanya. Sedangkan pada kelompok sehat (dengan 'normal iron load') sebagai kelola, kadar yang tinggi di dalam plasma ialah kadar DF. Desferioksamin diberikan secara parenteral. Pemberian secara intra vena menimbulkan pengeluaran besi 3 kali lebih besar dibanding secara intra muskular dengan dosis yang sama (Propper dkk., 1976). Sedangkan secara subkutan efektifitasnya 90% dibanding secara intra vena dengan dosis yang sama (Propper dkk., 1977). Pemberian DF secara infus subkutan dengan dosis 1 g selama 12 jam, setiap hari berturut-turut 5 - 6 hari/minggu, telah menjadi pengobatan baku (Pippard dan Callender, 1983).

Sampai saat ini obat tersebut masih mahal harganya yaitu Rp 10.650,-/vial (1 vial = 500 mg). Hal ini mengakibatkan pemakaian obat oleh penderita jadi kurang teratur, sehingga dalam pelaksanaannya lebih diarahkan pada pemakaian tunggal yaitu obat diberikan setelah pemberian transfusi darah.

Telah diketahui bahwa besi di dalam plasma sebagian terbesar yaitu kira-kira 95% ~~diikat~~ oleh transferin. Sedangkan sisanya dalam jumlah kecil yaitu 2% berasal dari hemolisis intra vaskular dalam bentuk persenyawaan Hb-haptoglobin, dan kurang dari 1% dalam bentuk feritin (Bothwell dkk., 1979). Transferin mengangkut besi yang berasal dari sel-sel RE (merupakan persentase terbanyak), jaringan non-eritroid dan penyerapan usus (persentase terkecil). Oleh transferin persentase terbanyak besi tersebut diangkut menuju sumsum eritroid untuk pembentukan Hb, dan sisanya menuju jaringan non-eritroid

disimpan untuk persediaan/cadangan. Kadar transferin plasma normal bervariasi antara 180 - 260 mg/dl, dan ini mampu mengikat besi total ('Total Iron Binding Capacity' = TIBC) kira-kira 250 - 400 ug/dl (Morgan, 1976). Sedangkan jumlah besi yang diikat oleh transferin dalam keadaan normal pada bayi dan anak berkisar antara 50 - 100 ug/dl. Jumlah besi yang diikat oleh transferin dalam plasma tadi menunjukkan/disebut kadar besi serum ('Serum Iron' = SI). Sisa dari transferin yang tidak mengikat besi disebut daya mampu ikat besi laten (latent 'Iron Binding Capacity' = latent IBC). Jadi TIBC = SI + latent IBC, sedangkan indeks saturasi transferin ialah $\frac{SI}{TIBC} \times 100\%$ dengan harga normal berkisar antara 20 - 50%.

Saat ini pemeriksaan kadar besi dalam plasma yang dapat di lakukan di FKUI ialah besi yang terikat oleh transferin (SI). Sedangkan besi yang diikat oleh DF yang disebut ferioksamin, tidak dapat diukur kadarnya.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar SI dengan tujuan untuk melihat pengaruh DF tunggal dalam mengeluarkan besi. Telah dikatakan tadi bahwa besi yang diikat oleh transferin persentase terbanyak berasal dari sel-sel RE, sedangkan yang diikat oleh DF berasal dari sel-sel parenkim dan RE. Dengan demikian akan terjadi 2 kemungkinan nilai kadar SI akibat pengaruh DF yaitu :

1. Terjadi penurunan kadar SI oleh karena besi yang berasal dari sel-sel parenkim dan RE diikat oleh DF menjadi persenyawaan ferioksamin di dalam plasma.
2. Terjadi peningkatan kadar SI oleh karena besi yang berasal dari sel-sel parenkim dan RE tadi, sebelum diikat oleh DF diikat lebih dahulu oleh transferin.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

A. Metabolisme besi

Besi merupakan unsur vital yang diperlukan untuk berbagai macam proses metabolisme di dalam tubuh, dan jumlah terbanyak digunakan untuk pembentukan hemoglobin (Jacobs, 1977; Harper dkk., 1977; Bothwell dkk., 1979). Dalam tubuh orang dewasa jumlah besi total kira-kira 4 - 5 g atau antara 34 - 50 mg/kgBB, dan pada bayi kira-kira 80 mg/kgBB (Harper dkk., 1977; Bothwell dkk., 1979).

A.1. Distribusi besi

Distribusi besi di dalam tubuh terbagi dalam 2 kelompok yaitu:

1. Besi hem (persenyawaan Fe-porfirin) yang merupakan komponen penting dari hemoglobin, mioglobin, enzim katalase, sitokrom dan peroksidase.

Hemoglobin (selanjutnya disebut Hb) mengandung besi antara 2,5 - 3 g atau kira-kira 60 - 70% dari jumlah besi total, dan setiap 1 g Hb mengandung besi kira-kira 3,38 mg (Simon dkk., 1966).

Mioglobin mengandung besi antara 130 - 200 mg atau 3 - 5% dari jumlah besi total, sedangkan enzim hem mengandung besi antara 8 - 10 mg atau 0,2 - 0,3% dari jumlah besi

total (Harper dkk., 1977; Bothwell dkk., 1979). Kelompok ini berfungsi dalam pengangkutan oksigen dan respirasi seluler.

2. Besi non-hem yang hampir seluruhnya berikatan dengan protein yaitu transferin, feritin, hemosiderin dan enzim non-hem seperti suksinat dehidrogenase dan Nicotinamide Adenine Dinucleotide dehidrogenase.

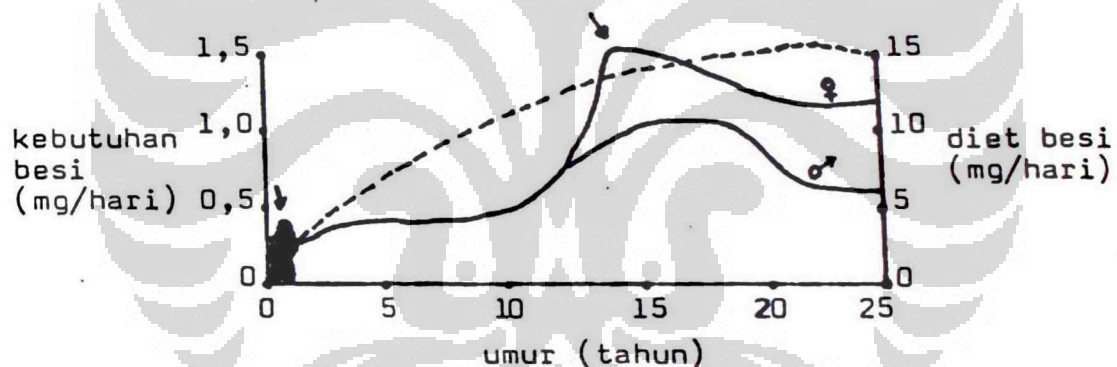
Transferin mengandung besi kira-kira 3 - 4 mg atau 0,1% dari jumlah besi total (Harper dkk., 1977; Bothwell dkk., 1979). Fungsi transferin terutama mengangkut besi ke seluruh tubuh.

Feritin mengandung besi kira-kira 400 - 800 mg atau 15% dari jumlah besi total. Feritin merupakan fraksi yang mobil, mudah larut, dan tersebar dapat dijumpai pada usus, hati, limpa, sumsum tulang, ginjal dan lain-lain (Bothwell dkk., 1979). Dalam keadaan normal feritin terdapat di dalam plasma dengan kadar antara 10 - 200 ug/l (Jacobs dkk., 1972), dan setiap 1 ug/l menggambarkan jumlah cadangan besi sebanyak 8 mg (Walters dkk., 1973).

Hemosiderin merupakan fraksi yang mengumpul, mengendap dan sukar larut. Pada orang dewasa kadar hemosiderin kira-kira 4 mg/kgBB (Bothwell dkk., 1979). Feritin dan hemosiderin berfungsi menyimpan besi untuk persediaan. Jika pada seseorang diberikan zat besi secara parenteral yang melebihi kemampuan dari tubuh untuk disimpan sebagai feritin, maka akan terjadi akumulasi besi di dalam hati dan pada pemeriksaan mikroskopis akan terlihat hemosiderin (Harper dkk., 1977).

A.2. Kebutuhan besi

Kebutuhan terhadap besi bervariasi tergantung pada berbagai faktor yaitu umur, jenis kelamin, keadaan kehamilan, laktasi dan masa haid. Besi dibutuhkan untuk berbagai keperluan yaitu untuk pertumbuhan dan perkembangan jaringan tubuh, pembentukan Hb, mioglobin, enzim-enzim dan mengganti besi yang keluar atau ikut hilang terbuang melalui urin, feses, kuku, rambut, kulit dan keringat. Selain itu pada wanita kehilangan besi dapat terjadi karena haid. Kebutuhan seseorang terhadap besi setiap hari diperlihatkan pada gambar 1.



Gambar 1. Kebutuhan besi setiap hari pada berbagai usia.

Sumber: Bothwell dkk., 1979.

Disini terlihat bahwa kebutuhan besi setiap hari pada anak laki-laki dan perempuan sampai umur 12 tahun adalah sama, setelah itu pada perempuan kebutuhannya lebih tinggi dibanding laki-laki (kurva polos). Daerah hitam pada gambar, menunjukkan keseimbangan besi yang negatif di dalam tahun pertama kehidupan jika bayi hanya menggunakan besi dari cadangan saja. Tanda panah merupakan 2 masa krisis jika masu-

kan besi dengan besi yang keluar atau hilang jumlahnya sama. Kurva putus-putus pada gambar, menunjukkan jumlah besi yang terdapat dalam diet normal pada berbagai usia. Rata-rata kebutuhan besi dalam 1 hari pada anak 0,5 - 0,8 mg, dewasa 1,6 mg dan pada wanita hamil 2,6 - 4 mg (Bothwell dkk., 1979).

Secara fisiologis pengeluaran/hilangnya besi dari dalam tubuh terjadi melalui:

1. Kulit yaitu akibat pengelupasan/pergantian epitel permukaan, rambut yang lepas, kuku dan keringat.
2. Saluran kemih.
3. Saluran pencernaan yaitu akibat pergantian epitel permukaannya dan sekresi empedu.

Di samping itu pada wanita terjadi karena haid. Rata-rata besi yang keluar atau hilang terbuang dalam 1 hari berkisar antara 0,9 - 1 mg yaitu melalui saluran cerna (feses) 0,6 mg, saluran kemih (urin) kurang dari 0,1 mg dan melalui kulit 0,2 - 0,3 mg (Green dkk., 1968). Sedangkan pada wanita selama haid kehilangan besi berkisar antara 16 - 32 mg.

Jadi kebutuhan besi untuk mempertahankan keseimbangan di dalam tubuh, sesuai dengan jumlah yang keluar atau hilang setiap hari dan bertambah/meningkat pada masa pertumbuhan, kehamilan, laktasi dan haid (Harper dkk., 1977; Bothwell dkk., 1979).

A.3. Penyerapan besi

Jumlah besi yang diserap dari makanan di dalam usus dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:

1. Jumlah dan bentuk kimiawi besi yaitu besi hem lebih mu-

dah diserap dibanding besi non-hem. Menurut Cook dkk. (1972), penyerapan besi non-hem dipengaruhi oleh adanya unsur-unsur dalam makanan yang dapat menghambat atau meningkatkan penyerapan besi sedangkan besi hem tidak dipengaruhi oleh unsur-unsur tersebut. Unsur yang menghambat penyerapan besi antara lain ialah fitat, fosfat, oksalat, tanat (teh), karbonat dan makanan berserat. Sedangkan unsur yang meningkatkan penyerapan besi ialah asam askorbat, asam-asam amino, sitrat, asam trikarboksilik, gula, daging dan ikan (Schade dkk., 1968).

2. Sekresi saluran pencernaan yaitu asam lambung memudahkan penyerapan besi oleh karena terjadi reduksi dan larutnya zat besi, sedangkan getah pankreas menghambat penyerapan karena memberikan suasana alkali yang menyebabkan kelarutan menurun (Wintrobe, 1974).

3. Pengaturan oleh mukosa usus.

Jumlah besi yang diserap dari dalam usus diatur oleh mukosa usus yang disebut "mucosal block" yaitu suatu hipotesis (Hahn dkk., 1943); yang menerangkan bahwa jumlah besi yang diserap tergantung dari jumlah cadangan/persediaan besi di dalam tubuh. Bila cadangan besi cukup atau banyak maka jumlah besi yang diserap sedikit dan sebaliknya. Akseptor di dalam mukosa usus yang mengatur penyerapan besi ini adalah apoferitin, yaitu bila telah jenuh oleh zat besi akan mencegah terjadinya penyerapan dan sebaliknya. Hal ini untuk mencegah terjadinya akumulasi besi yang berlebihan dalam jaringan sehingga dapat mengganggu/merusak fungsi organ yang terkena. Tetapi mekanisme yang pasti dari pengaturan penyerapan besi ini

belum diketahui dengan jelas (Harper dkk., 1977).

Dalam keadaan normal jumlah besi yang diserap dari diet setiap hari kira-kira 5 - 10% (Schultz dan Smith, 1958; Mendel, 1964). Hal ini sesuai dengan hasil penyelidikan Björn-Rasmussen dkk.(1974), terhadap 1 kelompok pemuda selama periode 6 minggu yang masing-masing mendapat 17,4 mg besi dalam diet/hari, dan ternyata rata-rata jumlah besi yang diserap 1,16 mg (kurang dari 10%).

Kegagalan penyerapan besi dapat terjadi pada keadaan aklorhidria atau telah dilakukan gastrektomi, sindrom malabsorpsi dan sebagainya. Sedangkan penyerapan besi meningkat pada keadaan anemia defisiensi besi, cadangan besi yang kurang dan aktifitas eritropoetik yang meningkat (Mendel dkk., 1963).

A.4. Mekanisme penyerapan besi

Penyerapan besi terutama melalui mukosa duodenum sampai jejunum bagian atas. Zat besi dalam makanan terbanyak dijumpai dalam bentuk besi non-hem berupa kompleks senyawa anorganik ($\text{Fe}=\text{Fe}^{3+}$), oleh asam lambung senyawa ini dipecah menjadi Fe^{3+} yang bebas dan selanjutnya mengalami reduksi menjadi bentuk ferro (Fe^{2+}) oleh zat seperti asam askorbat, asam-asam amino dan sebagainya. Kemudian diserap oleh mukosa usus, dan mengalami oksidasi menjadi bentuk Fe^{3+} yang selanjutnya berikatan dengan apoferritin menjadi ferritin. Kemudian besi dari ferritin dilepaskan ke dalam peredaran darah setelah di reduksi menjadi bentuk Fe^{2+} dan di dalam plasma di oksidasi kembali menjadi bentuk Fe^{3+} yang kemudian berikatan dengan protein yang disebut transferrin. Selanjutnya bersama-sama

dengan besi yang berasal dari pemecahan eritrosit (dari sel sel Retikulo Endotelial=RE) dan cadangan (dari jaringan non eritroid), diangkut ke berbagai jaringan di seluruh tubuh. Sebagian terbesar menuju sumsum tulang digunakan untuk pembentukan Hb, sisanya disimpan di pool cadangan atau masuk ke dalam pool plasma kembali untuk sirkulasi yang sama dan seterusnya (Wintrobe, 1974; Bothwell dkk., 1979).

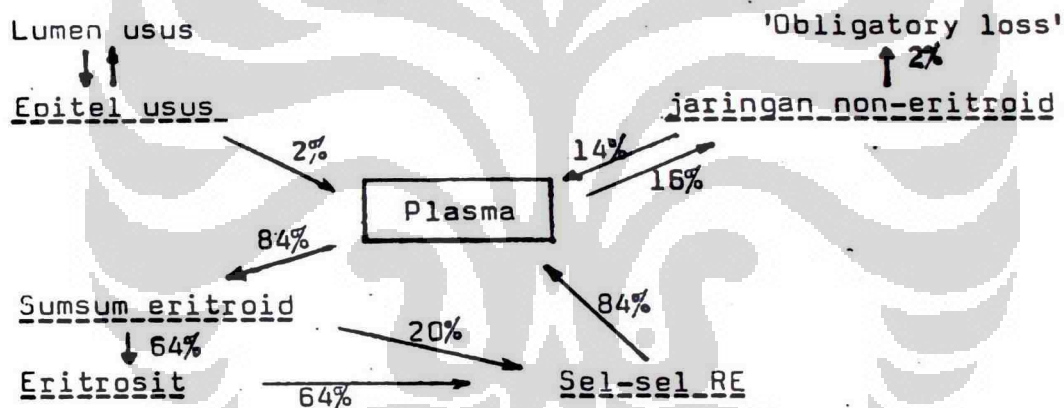
Besi hem diserap langsung oleh mukosa usus, kemudian cincin porfirin dipecah oleh enzim yang diduga xantin oksidase (Dawson dkk., 1970), dan selanjutnya proses berjalan seperti di atas.

A.5. Pengangkutan besi

Besi di dalam plasma diangkut oleh transferin. Normal kadar transferin plasma bervariasi antara 180 - 260 mg/dl, dan ini mampu mengikat besi (Total Iron Binding Capacity = TIBC) kira-kira 250 - 400 ug/dl (Morgan, 1976). Sedangkan kadar besi serum (Serum Iron = SI) pada bayi dan anak berkisar antara 50 - 100 ug/dl, pada orang dewasa laki-laki antara 115 ± 31 ug/dl, dan wanita antara 115 ± 40 ug/dl (Sturgeon, 1954; Bothwell dkk., 1979). Indeks saturasi transferin terhadap besi adalah $\frac{SI}{TIBC} \times 100\%$ dengan nilai normal berkisar antara 20 - 50% (Giorgio, 1970; Bothwell dkk., 1979).

Jumlah besi yang terikat di dalam plasma kira-kira 3 - 4 mg, sedangkan pergantian besi plasma setiap hari (Plasma Iron Turnover = PIT) atau besi yang melintasi plasma setiap hari kira-kira 30 - 35 mg (Huff dkk., 1951; Pollycove dkk., 1961; Cook dkk., 1970). Jalur metabolisme besi dan persentase setiap proses dari pergantian besi plasma (PIT) dalam

1 hari diperlihatkan pada gambar 2. Disini terlihat bahwa besi yang melintasi plasma persentase terbanyak (84%) berasal dari sel-sel RE yang diperoleh dari pemecahan eritrosit eritrosit tua, dan yang lain berasal dari jaringan non-eritroid (14%), serta penyerapan usus (2%). Selanjutnya oleh transferin persentase terbanyak (84%) diangkut menuju sumsum eritroid digunakan untuk pembentukan Hb, dan sisanya (16%) menuju jaringan non-eritroid disimpan untuk cadangan/persediaan.



Gambar 2. Jalur metabolisme besi dan persentase setiap proses dari pergantian besi plasma (PIT) dalam 1 hari. Sumber: Jacobs (1980).

A.6. Penyimpanan besi

Di dalam tubuh zat besi disimpan untuk cadangan dalam 2 bentuk persenyawaan yaitu feritin dan hemosiderin yang struktur dan fungsinya berhubungan erat (Bothwell dkk., 1979). Feritin merupakan fraksi yang mobil, tersebar dan mudah larut dalam air. Sedangkan hemosiderin merupakan fraksi yang

mengumpul, sukar larut, dan jika dilihat di bawah mikroskop dengan pewarnaan khusus biru prusian akan tampak butir-butir berwarna coklat emas (Smith dkk., 1955; Bothwell dkk., 1979). Tempat-tempat penyimpanan besi terbanyak ialah di dalam sel-sel sistem RE dan parenkim hati. Terutama sel-sel RE hati, sumsum tulang, limpa dan otot kerangka (Bothwell dkk., 1979). Cadangan besi tersebut dapat di mobilisasi dan di distribusikan melalui transferin ke tempat-tempat yang memerlukannya.

Feritin ditemukan beredar dalam plasma dengan kadar normal pada orang dewasa antara 10 - 200 ug/dl (Jacobs dkk., 1972), pada bayi dan anak antara 7 - 142 ug/dl dengan nilai rata-rata 30 ug/l (Siimes dkk., 1974). Menurut Walters dkk. (1973), feritin plasma mencerminkan jumlah cadangan besi tubuh individu normal, yaitu setiap 1 ug/l feritin kira-kira sama dengan 8 mg besi cadangan. Jumlah cadangan besi pada orang dewasa laki-laki berkisar antara 600 - 1000 mg dan pada wanita kira-kira 200 - 300 mg (Haskins dkk., 1952; Walters dkk., 1973; Bothwell dkk., 1979). Sedangkan pada bayi dan anak bervariasi tergantung umur yaitu antara 85 - 480 mg (Burman, 1980).

Menurut Bothwell dkk. (1979), regulasi (pengaturan) cadangan besi bervariasi antara 0 - 2000 mg. Jumlah cadangan besi yang berkurang dapat terjadi oleh karena perdarahan, kehamilan yang sering, diet besi yang kurang atau kegagalan penyerapan besi. Bertambahnya jumlah cadangan besi dapat terjadi oleh karena penyerapan besi dari diet yang tinggi, pergeseran besi eritrosit (Hb) ke dalam penyimpanan (cadangan)

yang dapat terjadi pada anemia yang tidak disebabkan oleh perdarahan atau kekurangan besi. Pada kedua keadaan ini menurut Bothwell dkk.(1979), peningkatan cadangan besi biasanya tidak melebihi 1 - 2 g. Peningkatan yang berlebihan terjadi pada kelainan di dalam regulasi penyerapan besi misalnya pada hemokromatosis idiopatik, dan pemberian transfusi darah yang berulang-ulang pada anemia refrakter.

B. Metabolisme besi pada thalassemia

Patogenesis yang penting dari thalassemia ialah suatu kelainan genetik yang menunjukkan gangguan dalam pembentukan Hb (Grinstein dkk., 1960; Marks, 1966). Gangguan ini terjadi akibat ketidak seimbangan pembentukan globin. Seperti telah diketahui bahwa globin adalah suatu protein yang terdiri dari rantai-rantai polipeptid. Rantai-rantai polipeptid tersebut merupakan 2 pasang rantai yang dinamai pasangan rantai alfa (α) dan pasangan rantai beta (β). Rantai polipeptid yang berlebihan dan tidak berpasangan akan mengendap membentuk 'inclusion bodies' yang menempel pada dinding sel dan merusaknya, sehingga mengakibatkan terjadi gangguan permeabilitas sel, regenerasi adenosin trifosfat (ATP) dan pembentukan hem (Nathan dkk., 1969; Weatherall dkk., 1969).

Hemoglobin terutama dibuat dalam eritrosit berinti (normoblas) yang terdapat di dalam sumsum tulang. Pada thalassemia β 'inclusion bodies' dibentuk oleh rantai α , dan pada thalassemia α dibentuk oleh rantai β . Rantai α yang bebas pada thalassemia β lebih tidak stabil dibanding rantai β , sehingga mudah sekali membentuk "inclusion bodies" pa

da sistem eritropoesis penderita. Penimbunan rantai α ini banyak ditemukan pada sel-sel normoblas sehingga sel-sel tersebut banyak yang sudah rusak dalam sumsum tulang sebelum mencapai tingkat retikulosit (Nathan dkk., 1969). Sturgeon dan Finch (1957) dan Malamos dkk.(1961), berdasarkan hasil penelitiannya mengemukakan bahwa walaupun aktifitas sistem eritropoesis meningkat tetapi sumsum tulang tidak dapat mengeluarkan eritrosit ke dalam sirkulasi darah dengan sempurna. Banyak sel-sel yang gagal menjadi matang di dalam sumsum tulang, sedangkan eritrosit yang dikeluarkan umurnya pendek dan cepat dihilangkan dari peredaran darah oleh limpa. Umur eritrosit yang pendek pada penderita thalassemia ini telah dilaporkan pula oleh Hamilton dkk.(1950), dan Erlandson dkk. (1958). Umur eritrosit pada keadaan normal rata-rata 120 hari (Ashby, 1948), sedangkan umur eritrosit penderita thalassemia antara 10,3 - 39 hari (Erlandson dkk., 1958). Di sini jelas bahwa anemia pada thalassemia terjadi oleh karena gangguan dalam pembentukan Hb, produksi eritrosit dan meningkatnya penghancuran eritrosit dalam sirkulasi darah.

B.1. Penyerapan besi

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Erlandson dkk. (1962), dan Shahid dkk.(1967), didapatkan bahwa penyerapan besi pada penderita thalassemia major meningkat, sedangkan pada penderita thalassemia minor tidak berbeda dibanding dengan kelompok kelola. Hal ini terjadi mungkin oleh karena anemia yang berat pada thalassemia major merangsang aktifitas sistem eritropoetik untuk menghasilkan eritrosit dalam jumlah yang cukup dan 'viable'. Tetapi eritrosit yang diha

silkan banyak yang gagal menjadi matang dan rusak sebelum meninggalkan sumsum tulang. Sedangkan eritrosit yang masuk ke dalam peredaran darah tidak 'viable' (Sturgeon dkk., 1957; Malamos dkk., 1961). Selanjutnya setelah penderita diberi transfusi darah dan kadar Hb mencapai lebih dari 8 g/dl, ternyata penyerapan besi jadi berkurang atau sama dengan kelompok kelola.

B.2. Pengaruh transfusi darah

Transfusi darah merupakan pengobatan utama untuk menanggulangi anemia pada thalassemia. Setiap 1 unit darah segar atau sebanyak 450 ml, mengandung 200 - 250 mg besi (Fink, 1964; Hoffbrand, 1980). Dengan pemberian transfusi darah yang berulang, maka jumlah besi di dalam tubuh akan bertambah oleh karena kemampuan tubuh untuk mengeluarkan besi terbatas.

Beberapa peneliti memberikan transfusi darah untuk mempertahankan kadar Hb sekitar 9 - 10 g/dl (Wolman, 1964; Piomelli dkk., 1974; Modell, 1977). Pada penderita tersebut pertumbuhan, perkembangan dan kesehatannya lebih baik dibanding penderita dengan kadar Hb yang lebih rendah.

Pemberian transfusi darah yang berulang-ulang mengakibatkan terjadinya penimbunan besi di berbagai jaringan atau organ tubuh seperti kulit, sel-sel RE, hati, limpa, sumsum tulang, otot jantung, ginjal, tiroid dan lain-lain. Bila penimbunan ini banyak maka akan mengganggu fungsi organ yang terkena (Fink, 1964).

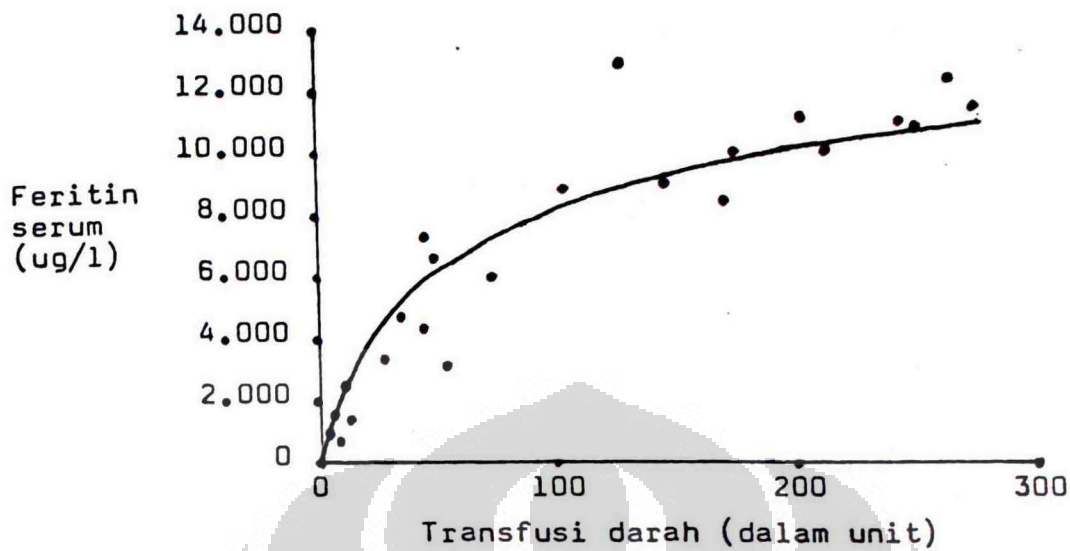
B.3. Transferin, kadar besi serum dan feritin serum

Dalam keadaan normal, besi yang diperoleh dari sel-sel

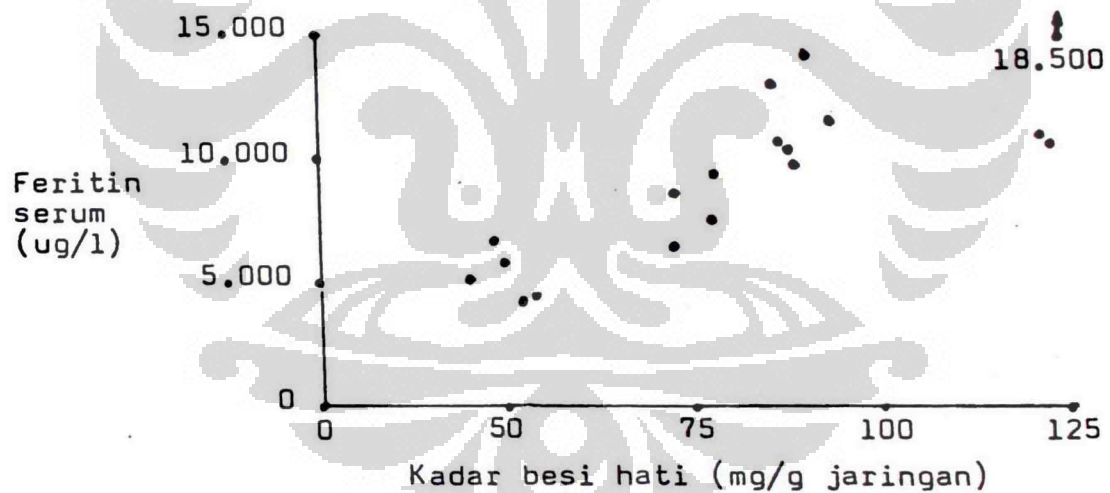
RE, penyerapan usus dan jaringan non-eritroid diangkut oleh transferin. Pada penderita thalassemia, besi hasil dari pemecahan/penghancuran eritrosit disimpan dalam sel-sel RE yang makin lama semakin banyak sehingga kesanggupan sel-sel RE untuk menyimpan besi berkurang dan besi dilepaskan ke dalam plasma yang kemudian diangkut oleh transferin ke seluruh tubuh (Bothwell dkk., 1979). Akibatnya kadar besi serum (Serum Iron = SI) meningkat dan saturasi transferin juga meningkat. Hal ini sesuai dengan penelitian Wahidiyat (1979), yaitu kadar besi serum pada 64 penderita thalassemia yang diperiksa semua meninggi dan 25 di antara mereka nilai saturasi transferin mencapai 100%.

Kadar feritin serum pada penderita thalassemia meningkat, dan ini mencerminkan jumlah kadar cadangan besi pada penderita tersebut (Letzky dkk., 1974). Menurut Siimes dkk. (1974), dan De Virgiliis dkk. (1980), kadar feritin serum penderita thalassemia dapat mencerminkan jumlah kadar cadangan besi penderita tersebut jika tidak disertai hepatitis atau infeksi akut. Oleh karena pada keadaan-keadaan tersebut kadar feritin serum meningkat tanpa disertai peningkatan jumlah cadangan besi tubuh. Hal ini terjadi karena sel-sel hati yang rusak banyak mengeluarkan feritin ke dalam plasma.

Perbandingan antara kadar feritin serum dengan jumlah transfusi darah yang diberikan kepada 23 anak penderita thalassemia diperlihatkan dalam gambar 3. Sedangkan hubungan antara kadar feritin serum dengan kadar besi hati dari 18 anak penderita thalassemia major diperlihatkan dalam gambar 4.



Gambar 3. Perbandingan kadar feritin serum dengan jumlah transfusi darah pada 23 anak penderita thalassemia. Sumber. Letsky dkk.(1974).



Gambar 4. Hubungan kadar feritin serum dengan kadar besi hati dari 18 anak penderita thalassemia major. Sumber. Letsky dkk.(1974).

Kadar besi jaringan hati normal antara 0,025 - 0,25 mg/g jaringan (Butt dkk., 1956).

C. Akibat penimbunan besi di dalam tubuh

Telah dijelaskan bahwa zat besi di dalam tubuh disimpan sebagai cadangan dalam bentuk persenyawaan feritin dan hemosiderin. Kadarnya dapat diukur dengan cara analisa kimia, sedangkan yang lebih mudah adalah secara histologis melihat kumpulan hemosiderin dalam jaringan. Suatu keadaan yang menunjukkan terjadinya peningkatan penimbunan besi di dalam jaringan tubuh disebut hemosiderosis. Bila keadaan hemosiderosis ini disertai dengan kerusakan jaringan dan mengganggu fungsi dari organ yang terkena maka disebut hemokromatosis (Bothwell dkk., 1979). Mengenai berapa banyak jumlah besi yang masuk ke dalam tubuh hingga hemosiderosis itu timbul belum diketahui dengan pasti. Menurut Buja dan Roberts (1971), penimbunan besi di dalam otot jantung terjadi setelah pemberian darah sebanyak 100 unit (kira-kira mengandung besi sebanyak 20 - 25 g), tetapi lama sebelum hal ini terjadi besi telah banyak ditimbun di dalam hati dan limpa.

Manifestasi klinis yang ditimbulkan akibat penimbunan besi yang berlebihan di dalam berbagai jaringan/organ tubuh adalah sebagai berikut:

1. Pada kulit terjadi pigmentasi kulit.

Kulit tampak berwarna hitam kelabu (Fink, 1964; Wahidiyat, 1979; Hoffbrand, 1980). Pada pemeriksaan histologis tampak banyak pigmen melanin, sedangkan besi terlihat mengelilingi kelenjar keringat. Mekanisme terjadinya pigmentasi melanin ini tidak diketahui dengan jelas (Hoffbrand, 1980).

2. Pada kelenjar endokrin terjadi gangguan fungsi endokrin.

Gangguan fungsi endokrin menyebabkan pertumbuhan dan masa pubertas yang terlambat (Canale dkk., 1974; Johnson dkk., 1974; Wahidiyat, 1979). Pada wanita terjadi gangguan dari pertumbuhan buah dada, haid pertama yang terlambat, oligomenore atau amenore. Pada laki-laki terjadi gangguan fungsi seksual dan testis yang kecil.

3. Pada jantung terjadi gangguan faal jantung.

Gangguan ini biasanya timbul pada dekade kedua yaitu berupa dekompensasi jantung, perikarditis, aritmia, fibrilasi dan pembesaran jantung (Engle, 1964; Buja dan Roberts, 1971). Gangguan jantung ini merupakan penyebab kematian utama pada thalassemia major (Pearson dan O'Brien, 1975; Wahidiyat, 1979). Wahidiyat (1979), mendapatkan bahwa dekompensasi jantung yang merupakan sebab kematian utama dari penderita thalassemia yang diselidikinya didahului dengan radang paru berat. Penderita yang meninggal tersebut selama hidupnya rata-rata telah mendapat transfusi darah lebih dari 40 liter atau mendapat masukan besi lebih dari 20 g.

4. Pada pankreas dapat terjadi gangguan faal pankreas, tetapi gangguan faal pankreas ini sangat jarang dijumpai. Gangguan faal pankreas biasanya ditemukan pada penderita thalassemia dewasa atau yang berumur lebih dari 20 tahun. Gangguan dari faal pankreas dapat menimbulkan diabetes melitus (Ellis dkk., 1954; Engle, 1964; Necheles dkk., 1974; Wahidiyat, 1979). Wahidiyat (1979) di dalam penelitiannya menemukan gejala diabetes melitus pada seorang penderita thalassemia (perempuan) berumur

13 tahun.

5. Pada hati akan terjadi pembesaran hati (hepatomegali) disertai sirosis atau fibrosis. Hal ini biasanya terjadi pada dekade pertama, terutama penderita thalassemia ma-yor yang mendapat banyak transfusi darah (Ellis dkk., 1954; Witzleben dan Wyatt, 1961; Fink, 1964; Wahidiyat, 1979). Wahidiyat (1979), menemukan sirosis pada penderita thalassemia yang telah mendapat transfusi darah sebanyak 43.175 ml atau masukan besi sebanyak 21.587,5 mg.

D. Efek pemberian 'Iron chelating agent'

'Iron chelating agent' adalah obat yang dapat mengikat besi yang tertimbun di dalam tubuh dan mengeluarkannya melalui urin. Dikenal beberapa macam 'iron chelating agent' seperti Etilen diamin tetra asetat (EDTA), dimerkaprol, dietilen triamin penta asetat (DTPA) dan desferioksamin. Namun yang banyak digunakan adalah desferioksamin oleh karena EDTA dan dimerkaprol merupakan "iron chelating agent" yang lemah. Sedangkan DTPA walaupun dapat mengeluarkan besi cukup banyak dari jaringan tubuh, sering terjadi efek samping dan mengeluarkan 'trace elements' lain yaitu Magnesium (Fairbanks dkk., 1963; Müller-Eberhard dkk., 1963). Beberapa macam "iron chelating agent" lain yang masih dalam penelitian yaitu 2,3-dihydroxybenzoic acid (2,3-DHB), cholyhydroxamic acid (CHA) dan rhodotorulic acid (Jacobs, 1979).

Desferioksamin (selanjutnya disebut DF), pertama kali dikenal pada tahun 1960 yaitu suatu asam hidroksamin derivat *Streptomyces pilosus* yang mengandung gugusan OH. Kerja dari

DF adalah mengikat besi bervalensi 3 (Fe^{3+}) yang berasal dari sel-sel RE dan parenkim hati, sedangkan besi dari Hb dan transferin tidak diikat (Keberle, 1964; Lipschitz dkk., 1971). Setelah berikatan dengan besi, DF menjadi persenyawaan ferioksamin yang kemudian dikeluarkan melalui urin kira-kira sebanyak 70 - 80% dan melalui feses sebanyak 20 - 30% (Hershko dan Rachmilewitz, 1979). Bahwa hanya besi cadangan yang berlebihan saja yang dapat di mobilisasi dan dikeluarkan dari dalam tubuh telah dibuktikan oleh Smith (1962) dan Markum dkk. (1969), yaitu sebagian terbesar penderita thalassemia dengan indeks saturasi transferin yang lebih dari 80%, rata-rata mengeluarkan besi lebih banyak dibanding dengan saturasi transferin yang lebih rendah. Telah dibuktikan pula oleh Summers dkk. (1979), bahwa setelah pemberian DF pada kelompok penderita dengan kelebihan besi ('iron overload') terdapat peninggian kadar ferioksamin di dalam plasmanya. Sedangkan pada kelompok sehat (dengan 'normal iron load') sebagai kelola, kadar yang tinggi dalam plasma adalah kadar desferioksamin.

Desferioksamin dapat diberikan secara oral maupun parenteral (intra muskular, subkutan dan intra vena). Namun pemberian secara oral tidak efektif karena penyerapan oleh usus kurang baik. Pemberian DF secara intra vena menimbulkan pengeluaran besi 3 kali lebih besar dibanding secara intra muskular dengan dosis yang sama (Propper dkk., 1976). Sedangkan secara subkutan efektifitasnya 90% dibanding secara intra vena dengan dosis yang sama (Propper dkk., 1977). Dosis DF pada anak yang berusia di bawah 6 tahun bervariasi antara

250 - 1000 mg/kali/hari, sedangkan pada anak yang lebih besar dapat sampai 2000 mg/kali/hari (Pippard dkk., 1978a). Untuk mencapai keseimbangan antara masukan besi dari transfusi darah dengan pengeluaran besi melalui urin, DF harus diberikan dalam jangka waktu yang panjang/lama (Pippard dkk., 1978a; Weiner dkk., 1978).

Cara pemberian dan dosis DF untuk mengeluarkan besi agar tercapai keseimbangan dengan jumlah masukan besi dari transfusi darah, sehingga dapat menghindari/memperbaiki akibat kelebihan besi pada penderita thalassemia telah dilakukan oleh beberapa peneliti yaitu :

1. Secara intra muskular (im).

Bannerman dkk.(1962), melaporkan bahwa pemberian DF im dengan dosis 1 g/hari pada penderita hemokromatosis dapat mengeluarkan besi sebanyak 8 - 33 mg/hari. Sedangkan Markum dkk.(1969), dengan cara yang sama pada penderita thalassemia major yang diselidikinya, pengeluaran besi dalam 1 hari berkisar antara 0,84 - 2,90 mg. Walaupun demikian hasilnya dibanding sebelum mendapat DF pengeluaran 1,4 - 11,6 kali lebih besar. Tetapi rasio antara pengeluaran besi dengan jumlah masukan besi dari transfusi dalam 1 tahun kecil yaitu $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{29}$.

Seshadri dkk.(1974), melaporkan bahwa pada penderita thalassemia major yang mendapat DF im selama 5 - 8 tahun terjadi pengecilan hati dan perbaikan fungsi jantung. Pada penderita tersebut DF diberikan setiap hari berturut-turut 6 hari/minggu dengan dosis 1 g/kali/hari, dan dosis tambahan diberikan 0,5 g setiap mendapat transfusi.

2. Secara intra vena (iv).

Propper dkk.(1976), memberikan DF secara infus iv dengan dosis 750 mg dalam waktu 24 jam. Ternyata pengeluaran besi meningkat sampai 3 kali lipat dibanding dengan pemberian secara im dengan dosis yang sama, yaitu 44,9 mg berbanding 14,5 mg. Bahkan dengan dosis tinggi sebanyak 16.000 mg yang diberikan dalam waktu lebih dari 24 jam, pengeluaran besi melalui urin mencapai 180 mg. Jumlah ini hampir sama dengan jumlah besi dalam 1 unit darah.

3. Secara subkutan (sk).

Pemberian DF secara infus sk efektifitas pengeluaran besinya dibanding dengan cara infus iv memberi hasil 90% (Propper dkk., 1977). Dengan ditambah vitamin C setiap hari, pengeluaran besi jadi bertambah banyak. Dalam waktu 1 bulan diperhitungkan bahwa pengeluaran besi dikurangi jumlah masukan besi dari transfusi melebihi 1 g. Penambahan vitamin C pada pemberian DF ini meningkatkan pengeluaran besi sebanyak 49 - 224% (Hussain dkk., 1977; Propper dkk., 1977). Mekanisme dari vitamin C dalam meningkatkan pengeluaran besi pada pemberian DF ini belum diketahui dengan jelas. Penelitian yang dilakukan oleh Lipschitz dkk.(1971), memperlihatkan bahwa vitamin C menimbulkan mobilisasi besi dari sel-sel RE dari bentuk Fe^{3+} jadi Fe^{2+} . Telah diketahui bahwa DF mengikat besi bervalensi 3 (Fe^{3+}), jadi diduga bahwa besi yang di mobilisasi tadi (Fe^{2+}) akan dirubah kembali menjadi bentuk Fe^{3+} sebelum di ikat oleh DF (Wapnick dkk., 1969).

Weiner dkk.(1978), memberikan DF pada penderita thalas-

semia dengan dosis 20 mg/kgBB/hari dan kadar Hb dipertahankan di atas 9,5 g/dl dengan pemberian transfusi darah. Ternyata pengamatan selama 3 - 13 tahun, pengeluaran besi banyak, anak dapat hidup normal, aktif tanpa hipersplenisme dan gangguan fungsi jantung.

Cohen dan Schwartz (1980), memberikan DF selama lebih dari 1½ tahun pada 2 orang anak yang menderita thalassemia major masing-masing berumur 10 tahun dan telah mendapat transfusi darah sejak umur 1 tahun. Pada penderita tersebut terjadi perbaikan fungsi hati dan penurunan jumlah cadangan besi dengan menilai kadar feritin serum. Menurut Cohen dkk.(1981), pemberian DF dapat memperbaiki fungsi organ yang sebelumnya sudah terganggu. Tetapi hal ini ditentukan oleh umur penderita, jumlah akumulasi besi yang telah terjadi dan kerusakan dari organ yang terkena.

Pemberian DF yang dini pada anak setelah diagnosis thalassemia ditegakkan, ternyata hasilnya lebih baik dibanding dengan orang dewasa (Pippard dkk., 1978a; Weiner., 1978).

Efek samping dari DF yang pernah dilaporkan adalah berupa eritem, nyeri lokal pada daerah suntikan, pembengkakan dan pruritus. Reaksi anafilaksis sangat jarang terjadi tapi pernah dilaporkan oleh Miller dkk.(1981). Efek samping terhadap mata telah dilaporkan terjadi gangguan visus adaptasi gelap pada beberapa penderita dan pada binatang percobaan terjadi katarak (Hoffbrand, 1980; Pippard dan Callender, 1983).

BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini dilaksanakan mulai tanggal 1 April 1985 sampai dengan 31 Juli 1985 di poliklinik Hematologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta. Penelitian ini menggunakan disain percobaan secara analisis tanpa pendekatan buta ('blind approach'). Pengambilan bahan penelitian dan cara pelaksanaan mengikuti protokol yang telah disusun sebagai berikut.

A. Bahan

Bahan penelitian adalah para penderita thalassemia yang berobat jalan di poliklinik Hematologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM dan memenuhi persyaratan sebagai berikut :

- kooperatif, bersedia dipasang alat 'portable syringe driver' pada badannya dan bersedia diambil darah untuk keperluan pemeriksaan. Untuk ini usia penderita dibatasi mulai umur 4 tahun ke atas.
- tidak menderita infeksi atau penyakit lain seperti infeksi saluran nafas atau saluran kemih.

Berdasarkan pertimbangan biaya dan kepekaan pengujian statistik, telah diperiksa sejumlah 30 penderita yang diberi desferioksamin (DF) sebagai kelompok studi dan 30 penderita tanpa diberi DF sebagai kelompok kelola. Penentuan kelompok

studi dan kelola dilakukan secara acak sederhana.

Obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah desferi oksamin buatan pabrik farmasi CIBA dengan nama dagang Desferal.

B. Cara kerja

1. Cara mendapatkan penderita

Cara mendapatkan penderita adalah memeriksa setiap penderita thalassemia yang datang berobat untuk memperoleh transfusi darah di poliklinik Hematologi. Penderita yang memenuhi syarat penelitian dimasukkan dalam kelompok studi dan kelompok kelola secara acak sederhana.

2. Cara pengumpulan data

Data penderita diambil dari catatan medis penderita selama berobat di poliklinik Hematologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta. Data tersebut terdiri dari identitas penderita, umur, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, diagnosis, umur saat diagnosis ditegakkan, jumlah transfusi darah yang telah diterima selama ini, sudah atau belum dilakukan splenektomi dan keadaan klinis penderita termasuk komplikasi akibat kelebihan besi.

Dalam rangka penilaian kesetaraan kedua kelompok penelitian telah dikumpulkan data dari 'variable-variable' sebagai berikut :

- umur
- jenis kelamin
- status gizi
- jumlah transfusi darah yang telah diterima atau perkiraan

jumlah masukan besi dari transfusi darah selama ini.

- keadaan klinis penderita yaitu adanya 'facies Cooley', pucat, ikterus, kulit berwarna kelabu, pembesaran hati, pembesaran limpa dan sudah atau belum dilakukan splenektomi.
- keadaan awal hasil pemeriksaan kadar Hb, kadar besi serum ('Serum Iron' = SI), kadar daya ikat besi serum ('Iron Binding Capacity' = IBC), kadar daya ikat besi serum total ('Total Iron Binding Capacity' = TIBC) dan indeks saturasi transferin.

Penilaian pengaruh pemberian DF hanya terhadap perubahan kadar Hb, SI, IBC, TIBC dan indeks saturasi transferin. Di samping itu dinilai pula efek samping dari pemakaian obat.

3. Cara pemeriksaan

Waktu untuk melakukan pemeriksaan dan memberikan obat pada penderita adalah sebagai berikut :

- Semua penderita baik kelompok studi maupun kelola, sebelum mendapat serial transfusi darah dilakukan pemeriksaan kadar Hb, SI, IBC, TIBC dan indeks saturasi transferin.
- Setelah pemberian serial transfusi darah selesai, pemeriksaan tersebut diulang kembali. Selanjutnya kelompok studi diberi desferioksamin (Desferal), sedangkan kelompok kelola tidak diberi apa-apa. Desferioksamin diberikan dengan dosis 50 mg/kgBB secara infus subkutan perlahan-lahan selama 12 jam memakai alat 'portable syringe driver' tipe MS 18 buatan Graseby Medical USA dengan kecepatan 5 mm/jam. Jarum yang digunakan adalah jarum bersayap ('wing needle') nomor 25 G. Sebagai pelarut obat adalah aquadest steril.

- Delapan belas sampai 20 jam kemudian, pemeriksaan seperti di atas tadi diulang kembali baik terhadap kelompok studi maupun kelola. Penetapan waktu pemeriksaan ulang 18 - 20 jam setelah pemberian DF adalah berdasarkan hasil penelitian Pippard dkk.(1978), yaitu jumlah pengeluaran besi terbanyak pada pemeriksaan urin sewaktu adalah antara 3 - 18 jam setelah obat diberikan yang kemudian menurun kembali seperti semula setelah 24 - 30 jam. Di samping itu juga berdasarkan hasil penelitian Summers dkk.(1979), yaitu tingginya kadar besi yang diikat oleh DF dalam plasma mempunyai korelasi dengan jumlah pengeluaran besi dalam urin pada pemeriksaan sewaktu dalam jangka waktu sampai 48 jam setelah pemberian DF.

Cara pemeriksaan dan alat yang digunakan adalah sebagai berikut :

- Pemeriksaan kadar Hb memakai metode sianmethemoglobin yang dibaca dengan kolorimeter foto-elektrik Klett-Summerson.
- Pemeriksaan kadar besi serum (SI) memakai zat pereaksi ('reagens') 'Iron FZ Test' yang di proses dengan alat 'Diagnostica Cobas Bio' (buatan Roche). Zat pereaksi 'Iron FZ Test' terdiri dari guanidine hydrochloride, asam askorbat dan Ferro-Zine. Prinsip dari cara pemeriksaan yaitu besi di dalam serum atau plasma diikat oleh transferin, kemudian oleh guanidine hydrochloride besi tersebut dipisahkan dan di reduksi oleh asam askorbat menjadi Fe^{2+} . Oleh Ferro-Zine, Fe^{2+} tadi diikat dan membentuk warna merah. Intensitas dari warna tadi secara langsung menunjukkan kadar besi yang diukur dengan fotometrik. Nilai normal kadar besi se

rum dengan alat tersebut pada laki-laki 53 - 167 ug/dl, dan pada perempuan 49 - 151 ug/dl.

- Pemeriksaan kadar daya ikat besi serum (IBC) memakai zat pereaksi 'IBC Test' (buatan Roche). Zat pereaksi 'IBC Test' terdiri dari Ferri chloride (FeCl_3) dan Magnesium hydroxide carbonate. Prinsip dari cara pemeriksaan yaitu transferin di dalam serum tidak seluruhnya berikatan dengan besi. Transferin yang tidak berikatan dengan besi tadi disebut daya ikat besi laten (latent IBC). Kadar besi serum (SI) ditambah latent IBC sama dengan TIBC. Supaya transferin seluruhnya jenuh mengikat besi, maka ke dalam serum ditam_u bahkan senyawa FeCl_3 . Kelebihan besi yang tidak diikat transferin karena telah jenuh, diendapkan dengan menambah Magnesium hydroxide carbonate. Transferin yang telah jenuh mengikat besi tadi terdapat dalam supernatan, dan kadar be_sinya merupakan daya ikat besi serum total (TIBC) yang dapat diukur dengan cara pemeriksaan memakai 'Iron FZ Test' tadi. Kadar TIBC pada laki-laki dan perempuan adalah sama yaitu 280 - 400 ug/dl. Kadar IBC = TIBC - SI. Indeks saturasi transferin adalah $\frac{\text{SI}}{\text{TIBC}} \times 100\%$.
 - Pengukuran berat badan dan tinggi badan memakai alat ukur tinggi dan berat badan merk 'Detecto Medic'.
- Penentuan status gizi penderita untuk golongan umur di_bawah 5 tahun sesuai dengan rekomendasi Lokakarya Antropomet_ri Gizi Departemen Kesehatan RI (1975). Untuk golongan umur 6 - 12 tahun memakai baku hasil penelitian Jumadias (1964).
- Cara memperoleh jumlah darah yang diperlukan untuk menaik-

kan kadar Hb penderita adalah memakai rumus Walsh dan Ward (1969) yang telah dirubah berat badannya dari lb menjadi kilogram (Moeslichan, 1980). Rumus tersebut adalah sebagai berikut :

$$\begin{array}{l} \text{Jumlah darah yang} \\ \text{diperlukan (ml)} \end{array} = 6 \times \text{BB (kg)} \times \begin{array}{l} \text{selisih kadar Hb} \\ \text{yang diinginkan} \end{array}$$

Jenis sediaan darah yang diberikan adalah sel darah merah padat ('packed cells') dengan antikoagulan Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution (CPDA-1).

4. Cara pengolahan data

Data yang dicatat pada formulir penelitian setelah diperiksa kelengkapannya, dipindahkan pada formulir koding berdasarkan protokol.

Pengolahan data dilakukan secara elektronik dengan komputer mikro ke dalam bentuk tabel silang sesuai dengan tujuan penelitian. Pengolahan data dilakukan di Laboratorium Analisa Data Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Pencegahan FKUI Jakarta. Bagi data yang bersifat kuantitatif telah dihitung nilai rata-rata hitung dan penyimpangan bakunya. Formula penghitungan nilai-nilai tersebut adalah :

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{N}$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{N}}{N - 1}}$$

Keterangan : \bar{X} = nilai rata-rata hitung
SD = 'Standard Deviasi' (simpang baku)

- $\sum Xi$ = jumlah nilai-nilai pengamatan
 $\sum Xi^2$ = jumlah kuadrat nilai-nilai pengamatan
 N = jumlah sampel

Untuk pengujian komparabilitas kelompok maupun perubahan yang terjadi pada waktu penelitian, telah dipergunakan uji statistik sebagai berikut :

- Uji Chi Square untuk data yang telah disusun dalam tabel silang dengan formula :

$$\chi^2 = \sum \frac{\{[\text{Observed} - \text{Expected}] - \frac{1}{2}\}^2}{\text{Expected}}$$

dengan 'degree of freedom' (df) = (b-1) (k-1)

- Uji mutlak Fisher untuk tabel 2 x 2 dengan nilai harapan kurang dari 5.

Formula Uji mutlak Fisher :

$$P \text{ observed} = \frac{(a + b)!(a + c)!(b + d)!(c + d)!}{a! b! c! d! N!}$$

P expected dihitung pada konfigurasi ekstrem terdekat

$$p = P \text{ observed} + P \text{ expected}$$

Keterangan : a = nilai pengamatan pada kolom 1 baris 1

b = nilai pengamatan pada kolom 2 baris 1

c = nilai pengamatan pada kolom 1 baris 2

d = nilai pengamatan pada kolom 2 baris 2

N = jumlah seluruh sampel

- Uji perbedaan nilai rata-rata untuk data yang bersifat kuantitatif dengan formula :

$$Z = \frac{|\bar{x} - \bar{y}|}{\sqrt{\frac{S_x^2}{n_x} + \frac{S_y^2}{n_y}}}$$

Keterangan : \bar{x} = nilai rata-rata kelompok pertama
 \bar{y} = nilai rata-rata kelompok kedua
 S_x = 'Standard deviasi' kelompok pertama
 S_y = 'Standard deviasi' kelompok kedua
 n_x = besar sampel kelompok pertama
 n_y = besar sampel kelompok kedua

Mengingat jumlah sampel penelitian yang tidak besar (60 kasus), maka dalam pengambilan penafsiran statistik telah diambil suatu batas kemaknaan sebesar 5% dengan perincian sebagai berikut :

- sangat bermakna bila $p \leq 0,01$
- bermakna bila $0,01 < p \leq 0,05$
- tidak bermakna bila $p > 0,05$

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan pengamatan terhadap 30 penderita thalassemia sebagai kelompok studi dan 30 penderita thalassemia sebagai kelompok kelola. Untuk memudahkan penulisan, pemeriksaan laboratorium sebelum pemberian desferrioksamin disebut awal penelitian sedangkan sesudah pemberian desferrioksamin disebut akhir penelitian.

A. Kesetaraan sebaran penderita kedua kelompok

1. Umur

Di dalam penelitian ini umur penderita dinyatakan dalam bulan. Adapun nilai rata-rata umur penderita pada kelompok studi adalah $93,83 \pm 22,41$ bulan, sedangkan pada kelompok ke

TABEL I

NILAI RATA-RATA UMUR PENDERITA THALASSEMIA
(DALAM BULAN) MENURUT KELOMPOK

Kelompok	N	\bar{X}	SD
Studi	30	93,83	22,41
Kelola	30	84,57	25,63
Jumlah	60	89,20	24,32

$$Z = 1,49 ; p > 0,05$$

lola adalah $84,57 \pm 25,63$ bulan (tabel I). Nilai rata-rata umur penderita antara kedua kelompok penelitian ini, tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$). Penderita termuda berumur 49 bulan dan yang tertua berumur 144 bulan.

2. Jenis kelamin

Suatu hal yang jarang terjadi bahwa jenis kelamin penderita pada kelompok studi maupun kelompok kelola masing-masing jumlahnya sama (tabel II). Pada tiap kelompok jumlah jenis kelamin laki-laki 15 dan jenis kelamin perempuan 15. Jelas bahwa menurut jenis kelamin antara kedua kelompok penelitian tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna.

TABEL II
SEBARAN PENDERITA THALASSEMIA MENURUT KELOMPOK DAN
JENIS KELAMIN

Kelompok	Jenis kelamin		Jumlah
	Laki-laki	Perempuan	
Studi	15	15	30
Kelola	15	15	30
Jumlah	30	30	60

3. Status gizi

Pada kelompok studi terdapat 29 penderita dengan status gizi baik dan 1 penderita dengan status gizi kurang, sedangkan pada kelompok kelola 25 penderita status gizi baik dan 5 penderita status gizi kurang (tabel III). Sebaran penderita pada kedua kelompok menurut status gizi tidak menunjukkan

perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

TABEL III

SEBARAN PENDERITA THALASSEMIA MENURUT KELOMPOK DAN STATUS GIZI

Kelompok	Status gizi			Jumlah
	Baik	Kurang	Buruk	
Studi	29	1	0	30
Kelola	25	5	0	30
Jumlah	54	6	0	60

Uji mutlak Fisher $p > 0,05$

4. Jumlah transfusi darah

Nilai rata-rata jumlah transfusi darah yang telah diterima selama penderita sakit pada kelompok studi adalah $14,34 \pm 8,25$ liter, sedangkan pada kelompok kelola $11,68 \pm 7,17$ liter (tabel IV). Dari jumlah transfusi tersebut dapat diperkirakan nilai rata-rata jumlah masukan besi pada kelompok studi adalah $7,18 \pm 4,17$ g, sedangkan pada kelompok kelola $5,84 \pm 3,60$ g (tabel V). Pada kedua kelompok penelitian ini nilai rata-rata jumlah transfusi darah atau perkiraan jumlah masukan besi yang telah diterima, tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

TABEL IV

NILAI RATA-RATA JUMLAH TRANSFUSI DARAH (DALAM LITER) YANG TELAH DITERIMA SEBELUM PENELITIAN MENURUT KELOMPOK

Kelompok	N	\bar{X}	SD
Studi	30	14,34	8,25
Kelola	30	11,68	7,17
Jumlah	60	13,01	7,78

$$Z = 1,3329 ; p > 0,05$$

TABEL V

NILAI RATA-RATA JUMLAH MASUKAN BESI (DALAM GRAM) SEBELUM PENELITIAN MENURUT KELOMPOK

Kelompok	N	\bar{X}	SD
Studi	30	7,18	4,17
Kelola	30	5,84	3,60
Jumlah	60	6,51	3,92

$$Z = 1,3329 ; p > 0,05$$

5. Keadaan klinis penderita

Semua penderita baik kelompok studi maupun kelompok kelola pada awal pemeriksaan tampak pucat, tidak ikterus dan tidak terdapat tanda-tanda gagal jantung. Kulit berwarna kelabu ditemukan ada 25 penderita pada kelompok studi dan 23 penderita pada kelompok kelola (tabel VI). Pembesaran hati (hepatomegali), pada kelompok studi ada 28 penderita dan kelompok kelola 26 penderita (tabel VII). Pembesaran limpa

(splenomegali), ditemukan 18 penderita pada kelompok studi dan 24 penderita pada kelompok kelola (tabel VIII). Sedangkan yang telah dilakukan splenektomi ada 12 penderita pada kelompok studi dan 3 penderita pada kelompok kelola (tabel VIII). Menurut keadaan klinis penderita pada kedua kelompok penelitian ini, tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

TABEL VI
SEBARAN PENDERITA MENURUT KELOMPOK DAN KULIT
BERWARNA KELABU

Kelompok	Kulit berwarna kelabu		
	Ada	Tidak	Jumlah
Studi	25	5	30
Kelola	23	7	30
Jumlah	48	12	60

$$\chi^2 = 0,10467 ; p > 0,05$$

TABEL VII
SEBARAN PENDERITA MENURUT KELOMPOK DAN
PEMBESARAN HATI

Kelompok	Pembesaran hati		
	Ada	Tidak	Jumlah
Studi	28	2	30
Kelola	26	4	30
Jumlah	54	6	60

Uji mutlak Fisher $p > 0,05$

TABEL VIII
SEBARAN PENDERITA MENURUT KELOMPOK DAN
PEMBESARAN LIMPA

Kelompok	Pembesaran limpa			Jumlah
	Ada	Tidak	Splenektomi	
Studi	18	0	12	30
Kelola	24	3	3	30
Jumlah	42	3	15	60

Uji mutlak fisher $p > 0,05$

Keterangan : Splenektomi tidak diikuti sertakan
dalam pengujian statistik

6. Nilai rata-rata hasil pemeriksaan laboratorium pra transfusi.

Nilai rata-rata hasil pemeriksaan kadar Hb pra transfusi pada kelompok studi adalah $6,67 \pm 1,22$ g/dl dan pada kelompok kelola $6,25 \pm 1,15$ g/dl (tabel IX). Secara berturut-turut nilai rata-rata hasil pemeriksaan pra transfusi terhadap kadar SI pada kelompok studi adalah $159,10 \pm 43,98$ ug/dl dan kelompok kelola $153,37 \pm 63,22$ ug/dl, kadar IBC pada kelompok studi $20,23 \pm 62,87$ ug/dl dan kelompok kelola $16,32 \pm 37,55$ ug/dl, kadar TIBC pada kelompok studi $179,33 \pm 68,26$ ug/dl dan kelompok kelola $169,69 \pm 57,77$ ug/dl sedangkan saturasi transferin pada kelompok studi $90,42 \pm 22,95$ % dan kelompok kelola $91,14 \pm 18,06$ % (tabel IX). Nilai rata-rata dari hasil pemeriksaan kadar Hb, SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin pra transfusi pada kedua kelompok penelitian ini, masing-masing tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna

($p > 0,05$).

TABEL IX

NILAI RATA-RATA KADAR Hb, SI, IBC, TIBC DAN SATURASI
TRANSFERIN PRA TRANSFUSI MENURUT KELOMPOK

	Studi			Kelola			Z
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
Hb	30	6,67	1,22	30	6,25	1,15	1,3721*
SI	30	159,10	43,98	30	153,37	63,22	0,4075*
IBC	30	20,23	62,87	30	16,32	37,55	0,292*
TIBC	30	179,33	68,26	30	169,69	57,77	0,59*
SAT.	30	90,42	22,95	30	91,14	18,06	0,135*

Keterangan : . * = $P > 0,05$

- . Nilai kadar Hb dalam g/dl
- . Nilai kadar SI, IBC dan TIBC dalam ug/dl
- . Nilai saturasi transferin dalam %

7. Nilai rata-rata hasil pemeriksaan laboratorium pasca transfusi.

Pemeriksaan terhadap kadar Hb, SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin pada kedua kelompok pasca transfusi darah, diulang kembali. Nilai rata-rata jumlah transfusi sel darah merah padat ('packed cells') yang diterima oleh kelompok studi adalah $493,67 \pm 120,62$ ml dan oleh kelompok kelola $470,83 \pm 105,88$ ml (tabel X). Pada kedua kelompok penelitian ini, nilai rata-rata dari jumlah darah yang diterima tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

Secara berturut-turut nilai rata-rata hasil pemeriksaan

TABEL X

NILAI RATA-RATA JUMLAH TRANSFUSI DARAH (DALAM ml) YANG DITERIMA OLEH KEDUA KELOMPOK PADA AWAL PENELITIAN

Kelompok	N	\bar{X}	SD
Studi	30	493,67 ml	120,62 ml
Kelola	30	470,83 ml	105,88 ml
Jumlah	60	482,25 ml	113,11 ml

$$Z = 0,779 ; p > 0,05$$

pasca transfusi terhadap kadar Hb pada kelompok studi adalah $12,43 \pm 0,99$ g/dl dan kelompok kelola $12,61 \pm 1,17$ g/dl, kadar SI pada kelompok studi $158,04 \pm 48,42$ ug/dl dan kelompok kelola $138,88 \pm 58,25$ ug/dl, kadar IBC pada kelompok studi $26,38 \pm 40,37$ ug/dl dan kelompok kelola $35,95 \pm 43,39$ ug/dl, kadar TIBC pada kelompok studi $181,09 \pm 36,15$ ug/dl dan kelompok kelola $178,16 \pm 44,09$ ug/dl sedangkan saturasi transferin pada kelompok studi $87,40 \pm 21,05$ % dan kelompok kelola $77,85 \pm 25,84$ % (tabel XI). Nilai rata-rata dari hasil pemeriksaan kadar Hb, SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin pasca transfusi pada kedua kelompok penelitian ini, masing-masing tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

TABEL XI

NILAI RATA-RATA KADAR Hb, SI, IBC, TIBC DAN SATURASI
TRANSFERIN PASCA TRANSFUSI MENURUT KELOMPOK

	Studi			Kelola			Z
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
Hb	30	12,43	0,99	30	12,61	1,17	0,643*
SI	30	158,04	48,42	30	138,88	58,25	1,385*
IBC	30	26,38	40,37	30	35,95	43,39	0,884*
TIBC	30	181,09	36,15	30	178,16	44,09	0,281*
SAT.	30	87,40	21,05	30	77,85	25,84	1,569*

Keterangan : . * = $p > 0,05$

. SAT.= Saturasi transferin (nilai dalam %)

. Nilai kadar Hb dalam g/dl

. Nilai kadar SI, IBC dan TIBC dalam ug/dl

Pengujian kesetaraan kelompok penelitian berdasarkan pembagian umur, jenis kelamin, status gizi, jumlah transfusi darah yang telah diterima, keadaan klinis penderita serta hasil pemeriksaan laboratorium sebelum dan sesudah mendapat serial transfusi darah, membuktikan bahwa kedua kelompok sudah setara. Oleh karena itu penilaian pengaruh desferioksamin pada kelompok studi yang dibandingkan dengan kelompok kelola (tidak mendapat desferioksamin) adalah sah.

B. Perbandingan kedua kelompok pada akhir penelitian

1. Kadar Hb

Nilai rata-rata hasil pemeriksaan kadar Hb di akhir penelitian pada kelompok studi adalah $12,26 \pm 0,97$ g/dl dan ke

lompok kelola $12,30 \pm 0,99$ g/dl (tabel XII). Perbandingan nilai rata-rata kadar Hb pada akhir penelitian antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

TABEL XII
NILAI RATA-RATA KADAR Hb PADA AKHIR PENELITIAN
MENURUT KELOMPOK

Kelompok	N	\bar{X}	SD
Studi	30	12,26 g/dl	0,97 g/dl
Kelola	30	12,30 g/dl	0,99 g/dl
Jumlah	60	12,28 g/dl	0,97 g/dl

$$Z = 0,158 ; p > 0,05$$

Nilai rata-rata perubahan kadar Hb (selisih nilai rata-rata kadar Hb sebelum dengan sesudah pemberian DF) selama penelitian pada kelompok studi adalah $0,17 \pm 0,23$ g/dl dan pada kelompok kelola $0,31 \pm 0,35$ g/dl (tabel XIII). Perubahan nilai rata-rata kadar Hb selama penelitian antara kedua kelompok tadi tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa besi dari hemoglobin tidak dipengaruhi oleh DF. Sesuai dengan penelitian dari Keberle (1964) dan Lipschitz dkk.(1971), bahwa besi dari hemoglobin tidak dapat diikat oleh DF.

TABEL XIII

NILAI RATA-RATA PERUBAHAN KADAR Hb SELAMA
PENELITIAN MENURUT KELOMPOK

	Studi			Kelola			Z	p
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD		
Hb	30	0,17	0,23	30	0,31	0,35	1,831	>0,05

Keterangan : nilai Hb dalam g/dl

2. Kadar SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin

Nilai rata-rata hasil pemeriksaan kadar SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin kedua kelompok pada akhir penelitian dapat dilihat dalam tabel XIV. Secara berturut-turut nilai

TABEL XIV

NILAI RATA-RATA KADAR SI, IBC, TIBC DAN SATURASI
TRANSFERIN PADA AKHIR PENELITIAN
MENURUT KELOMPOK

	Studi			Kelola			Z
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
SI	30	138,74	56,53	30	119,61	59,77	1,273*
IBC	30	40,33	51,08	30	44,79	47,25	0,351*
TIBC	30	179,07	36,20	30	164,40	35,80	1,578*
SAT.	30	78,05%	26,86%	30	71,11%	26,99%	0,998*

Keterangan :
 . * = $p > 0,05$
 . Nilai kadar SI, IBC, TIBC dalam ug/dl
 . SAT. = saturasi transferin

rata-rata kadar SI pada kelompok studi $138,74 \pm 56,73$ ug/dl dan kelompok kelola $119,61 \pm 59,77$ ug/dl, kadar IBC pada kelompok studi $40,33 \pm 51,08$ ug/dl dan kelompok kelola $44,79 \pm 47,25$ ug/dl, kadar TIBC $179,07 \pm 36,20$ ug/dl dan kelompok kelola $164,40 \pm 35,80$ ug/dl sedangkan nilai rata-rata saturasi transferin pada kelompok studi $78,05 \pm 26,86\%$ dan kelompok kelola $71,11 \pm 26,99\%$. Dari hasil pemeriksaan tadi terlihat bahwa nilai rata-rata kadar SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

Perubahan nilai rata-rata kadar SI, IBC, TIBC dan saturasi transferin dapat diketahui dari selisih antara hasil pemeriksaan pada akhir penelitian dengan hasil pemeriksaan pasca transfusi. Hasilnya (pada tabel XV) secara berturut-turut perubahan nilai rata-rata kadar SI pada kelompok studi $-19,30 \pm 46,97$ ug/dl dan kelompok kelola $-19,27 \pm 65,63$ ug/dl, kadar IBC pada kelompok studi $13,95 \pm 47,39$ dan kelompok kelola $8,84 \pm 58,04$ ug/dl, kadar TIBC pada kelompok studi $-2,02 \pm 27,33$ ug/dl dan kelompok kelola $-13,76 \pm 33,48$ ug/dl sedangkan saturasi transferin pada kelompok studi $-9,35 \pm 20,16\%$ dan kelompok kelola $-6,75 \pm 32,60\%$. Bila dibandingkan hasil pemeriksaan antara kedua kelompok tadi, masing-masing tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

Dari hasil penelitian tadi terlihat penurunan nilai rata-rata kadar besi serum ('Serum Iron' = SI) pada kelompok studi sebesar $19,30 \pm 46,97$ ug/dl dan pada kelompok kelola sebesar $19,27 \pm 65,63$ ug/dl. Walaupun terjadi penurunan nilai rata-rata kadar besi serum (SI) pada kelompok studi, namun bila

TABEL XV

NILAI RATA-RATA PERUBAHAN KADAR SI, IBC, TIBC DAN
SATURASI TRANSFERIN SELAMA PENELITIAN
MENURUT KELOMPOK

	Studi			Kelola			Z	p
	N.	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD		
SI	30	-19,30	46,97	30	-19,27	65,63	0,002	>0,05
IBC	30	13,95	47,39	30	8,84	58,04	0,374	>0,05
TIBC	30	- 2,02	27,33	30	-13,76	33,48	1,488	>0,05
SAT.	30	- 9,35	20,16	30	- 6,75	32,60	0,372	>0,05

Keterangan : . Nilai kadar SI, IBC dan TIBC dalam ug/dl
. SAT. = saturasi transferin dalam %

dibandingkan dengan jumlah penurunan nilai rata-rata kadar SI pada kelompok kelola tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$). Dengan demikian perkiraan akan terjadi perubahan kadar SI pada kelompok studi tidak terlihat. Hal ini memberi kesan bahwa efek DF tunggal tidak terlihat pada pemeriksaan kadar SI sewaktu.

Telah diketahui bahwa besi di dalam plasma sebagian terbesar yaitu kira-kira 95% diikat oleh transferin. Sedangkan sisanya dalam jumlah kecil yaitu 2% berasal dari hemolisis intra vaskuler dalam bentuk persenyawaan hemoglobin-haptoglobin, dan kurang dari 1% dalam bentuk feritin (Bothwell dkk., 1979). Sumber besi yang di 'chelate' oleh DF adalah berasal dari sel-sel parenkim hati dan RE (Lipschitz dkk., 1971; Hershko dan Rachmilewitz, 1979), sedangkan besi yang diikat transfe-

rin telah dibuktikan secara *in vivo* tidak dapat di 'chelate' oleh DF (Hallberg dan Hedenberg, 1965; Balcerzak, 1966). Adanya penurunan nilai rata-rata kadar SI pada kedua kelompok penelitian dapat diperkirakan sebagai akibat pemberian transfusi darah hingga kadar Hb meningkat. Oleh karena keadaan anemia pada *thalassemia* menyebabkan meningkatnya penyerapan besi dari dalam usus (Erlandson dkk., 1962; Shahid dkk., 1967), dan meningkatnya aktifitas eritropoetik mencapai kira-kira 5 - 30 kali normal (Sturgeon dan Finch, 1957). Di samping itu jumlah besi yang dilepas dari tempat penyimpanan (cadangan) ke dalam plasma meningkat (Lipschitz dkk., 1971). Akibat keadaan tersebut di atas, kadar besi dalam plasma (serum) tinggi. Pemberian transfusi darah hingga kadar Hb mencapai lebih dari 8 g/dl mengakibatkan penyerapan besi dari dalam usus berkurang serta menurunnya aktifitas eritropoetik (Erlandson dkk., 1962; Cavili dkk., 1978). Di samping itu jumlah besi yang dilepas dari tempat penyimpanan ke dalam plasma berkurang (Lipschitz dkk., 1971). Akibatnya terjadi penurunan kadar besi di dalam serum seperti yang terjadi pada penelitian ini.

Mekanisme kerja dari DF adalah mengikat besi bervalensi 3 (Fe^3) yang berasal dari sel-sel parenkim hati dan RE (Lipschitz dkk., 1971; Hershko dan Rachmilewitz, 1979). Percobaan dengan memakai 'radio iron' memperlihatkan bahwa transfusi darah tidak mempengaruhi kerja DF (Lipschitz dkk., 1971). Radioaktivitas yang terdapat dalam organ hati dan limpa setelah pemberian ^{59}Fe , menurun secara bermakna jika diberi DF. Walaupun kerja dari DF tidak dipengaruhi oleh pemberian trans

fusi darah, pada penelitian ini nilai rata-rata hasil pemeriksaan kadar SI antara kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna. Dengan demikian pengaruh pemberian DF tunggal tidak tampak pada pemeriksaan kadar SI sewaktu. Perlu diketahui bahwa besi dari jaringan (dalam bentuk Fe^{3+}) sebelum diikat oleh DF, akan mengalami reduksi menjadi bentuk fero (Fe^{2+}) oleh vitamin C atau xantin oksidase. Oleh karena DF hanya mengikat besi dalam bentuk feri (Fe^{3+}), maka besi yang dilepas dalam bentuk fero tadi harus mengalami oksidasi kembali sebelum diikat oleh DF (Hedenberg, 1969; Wapnick dkk., 1969). Telah terbukti bahwa penghambatan xantin oksidase oleh alopurinol dan kekurangan vitamin C, keduanya mengurangi jumlah besi yang diikat oleh DF (Hedenberg, 1969; Wapnick dkk., 1969).

3. Efek samping desferioksamin

Efek samping DF yang ditemukan pada penelitian ini berupa eritema di daerah suntikan pada 2 penderita (6,66%), nyeri lokal di daerah suntikan pada 5 penderita (16,16%) dan pruritus pada 1 penderita (3,33%). Semuanya merupakan efek samping yang ringan dan mudah diatasi. Efek samping berupa eritema, nyeri lokal, pembengkakan dan pruritus merupakan efek samping DF yang pernah dilaporkan oleh beberapa peneliti (Pippard dan Callender, 1983).

BAB V

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

1. Ringkasan

Transfusi darah merupakan pengobatan utama untuk menanggulangi anemia pada thalassemia. Setiap 1 unit darah segar atau sebanyak 450 ml, mengandung 200 - 250 mg besi. Dengan pemberian transfusi darah yang berulang-ulang, maka jumlah besi di dalam tubuh akan bertambah oleh karena kemampuan tubuh untuk mengeluarkan besi terbatas. Akibatnya akan terjadi penimbunan besi di berbagai jaringan atau organ tubuh seperti sel-sel RE, hati, limpa, sumsum tulang, otot jantung, ginjal, kulit, tiroid dan lain-lain. Bila penimbunan besi banyak (berlebihan) maka akan mengganggu fungsi organ yang terkena.

Desferrioksamin adalah suatu 'iron chelating agent', yaitu obat yang dapat mengikat besi dari jaringan tubuh dan mengeluarkannya melalui urin dan feses. Mekanisme kerja dari DF adalah mengikat besi bervalensi 3 (Fe^{3+}) yang berasal dari sel-sel RE dan parenkim hati. Setelah pemberian DF pada kelompok penderita dengan kelebihan besi ('iron overload'), ditemukan kadar ferioksamin (ikatan besi dengan DF) yang tinggi di dalam plasmanya. Sedangkan pada kelompok sehat ('normal iron load') sebagai kelola, kadar yang tinggi dalam plasma adalah kadar DF. Pada pemeriksaan plasma dan urin

sewaktu selama 48 jam setelah pemberian DF pada penderita ke lebihan besi, ditemukan adanya korelasi antara tingginya kadar ferioksamin dalam plasma dengan jumlah besi yang keluar di dalam urin penderita. Obat tersebut di Indonesia harganya masih mahal sehingga pemakaian obat oleh penderita tidak teratur. Sebagian terbesar obat diberikan 1 kali (tunggal) setelah penderita mendapat serial transfusi darah. Sedangkan obat harus diberikan setiap hari berturut-turut 5 - 6 hari/minggu.

Saat ini pemeriksaan kadar besi dalam plasma yang dapat dilakukan di FKUI ialah besi yang terikat oleh transferin (SI). Sedangkan besi yang diikat oleh DF yang disebut ferioksamin, kadarnya tidak dapat diukur. Tujuan penelitian melakukan pemeriksaan kadar SI ialah untuk melihat pengaruh DF tunggal dalam mengeluarkan besi. Kemungkinan yang akan terjadi akibat pengaruh DF ialah nilai kadar SI akan meningkat atau menurun.

Pada penelitian ini telah dilakukan pengamatan terhadap 30 penderita thalassemia sebagai kelompok studi dan 30 penderita thalassemia sebagai kelompok kelola. Nilai rata-rata umur penderita pada kelompok studi ialah $93 \pm 22,41$ bulan dan pada kelompok kelola $84,57 \pm 25,63$ bulan. Nilai rata-rata umur penderita antara kedua kelompok penelitian tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$). Sebaran penderita menurut jenis kelamin, status gizi dan keadaan klinis pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$). Nilai rata-rata perkiraan jumlah masukan besi dari nilai rata-rata jumlah transfusi darah yang telah dite-

rima selama ini pada kelompok studi $7,18 \pm 4,17$ g dan pada kelompok kelola $5,84 \pm 3,60$ g. Antara kedua kelompok tersebut, nilai rata-rata jumlah masukan besi yang telah diterima selama ini tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

Nilai rata-rata kadar SI pratransfusi pada kelompok studi adalah $159,10 \pm 43,98$ ug/dl dan pada kelompok kelola $153,37 \pm 63,22$ ug/dl. Nilai rata-rata kadar SI antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

Nilai rata-rata kadar SI pasca transfusi pada kelompok studi adalah $158,04 \pm 48,42$ ug/dl dan pada kelompok kelola $138,88 \pm 58,25$ ug/dl. Nilai rata-rata kadar SI antara kedua kelompok tadi tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

Nilai rata-rata kadar SI pasca DF (akhir penelitian) pada kelompok studi adalah $138,74 \pm 56,53$ ug/dl, sedangkan kelompok kelola $119,61 \pm 59,77$ ug/dl. Nilai rata-rata kadar SI antara kedua kelompok tadi tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$).

Perubahan nilai rata-rata kadar SI (selisih nilai rata-rata kadar SI pasca DF dengan nilai rata-rata kadar SI pasca transfusi) pada kelompok studi adalah $-19,30 \pm 46,97$ ug/dl dan pada kelompok kelola $-19,27 \pm 65,63$ ug/dl. Disini terlihat adanya penurunan nilai rata-rata kadar SI baik pada kelompok studi maupun kelompok kelola. Tetapi jumlah penurunan nilai rata-rata kadar SI pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$). Dengan demikian perkiraan akan terjadi perubahan nilai kadar SI pada kelompok

studi yang dibandingkan dengan kelompok kelola tidak tampak.

2. Kesimpulan

Ternyata pengaruh pemberian DF tunggal tidak tampak pada pemeriksaan kadar SI.

3. Saran

- a. Diperlukan cara-cara lain misalnya penentuan feriok samin dalam darah atau urin penderita untuk melihat efisiensi pemberian DF tunggal pada penderita thalas semia.
- b. Melakukan pemeriksaan kadar SI pada penderita thalas semia yang diberi DF selama 5 - 6 hari berturut-turut. Hasilnya dapat dibandingkan dengan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA ACUAN

- Ashby, W.: The span of life of the red blood cell. A re sume. *Blood* 3:486 (1948); dikutip dari Erlandson, M. E.; Schulman, I.; Stern, G.; Smith, C.H.: Studies of Congenital Hemolytic Syndromes. I. Rates of destruction and Production of Erythrocytes in Thalassemia. *Pediatrics* 22: 910 - 922 (1958).
- Balcerzak, S.P.; Jensen, W.N.; Pollack, S.: Mechanism of action of deferoxamine on iron absorption. *Scand. J.Haematol.* 3: 205 (1966); dikutip dari Lipschitz, D.A.; Dugard, J.; Simon, M.A.; Bothwell, T.M.; Charlton, R.W.: The Site of Action of Desferrioxamine. *Br.J.Haemat.* 20: 395 - 404 (1971).
- Bannerman, R.M.; Callender, S.T.; Williams, D.L.: Effect of desferrioxamine and DTPA in iron overload. *Br. med.J.* 11: 1573 - 1577 (1962).
- Björn-Rasmussen, E.; Hallberg, L.; Isaksson, B.; Arvidsson, B.: Food iron absorption in Man. Application of the two-pool extrinsic tag method to measure haem and non haem iron absorption from the whole diet. *J.clin.Invest.* 53: 247 - 255 (1977).
- Bothwell, T.H.; Charlton, R.W.; Cook, J.D.; Finch, C.A.: *Iron Metabolism in Man* (Blackwell, London 1979).
- Buja, L.M.; Roberts, W.C.: Iron in the heart. Etiology and Clinical Significance. *Am.J.Med.* 51: 209 - 221 (1971).
- Burman, D.: Iron Metabolism in Infancy and Childhood; in *Iron Biochemistry and Medicine*, pp. 543 - 562 (Academic Press, London and New York 1980).
- Butt, E.M.; Nusbaum, R.E.; Gilmour, T.C.; Didio, S.L.: Trace metal patterns in disease states. I. Hemochromatosis and refractory anemia. *Am.J.clin.Path.* 26: 225 - 242 (1956).
- Canale, V.C.; Steinherz, P.; New, M; Erlandson, M.: Endocrine function in thalassemia major. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 232: 333 - 345 (1974).
- Cavill, I.; Ricketts, C.; Jacobs, A.; Letsky, E.: Erythropoiesis and The Effect of Transfusion in Homozygous

- β-Thalassemia. *New Engl.J.Med.* 298: 776 - 778 (1978).
- Cohen, A.; Martin, M.; Schwartz, E.: Response to long-term deferoxamine therapy in thalassemia. *J.Pediat.* 99: 689 - 684 (1981).
 - Cohen, A.; Schwartz, E.: Decreasing iron stores during intensive chelation therapy. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 344: 405 - 408 (1980).
 - Cook, J.D.; Layrisse, M.; Martinez-Torres, C.; Walker, R.; Monsen, E.; Finch, C.A.: Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J.clin.Invest.* 51: 805 - 815 (1972).
 - Cook, J.D.; Marsaglia, G.; Esbach, J.W.; Funk, D.D.; Finch, C.A.: Ferrokinetics; a biologic model for plasma iron exchange in Man. *J.clin.Invest.* 49: 197 - 205 (1970).
 - Dawson, R.B.; Rafal, S.; Weintraub, L.: Absorption of hemoglobin iron: The role of xanthine-oxidase in the intestinal heme splitting reaction. *Blood* 35: 94 - 103 (1970).
 - De Virgiliis; Sanna, G.; Cornacchia, G.; Argioli, F.; Murgia, V.; Porcu, M.; Cao, A.: Serum ferritin, liver iron stores, and liver histology in children with thalassemia. *Archs Dis.Childh.* 55: 43 - 45 (1980).
 - Ellis, J.T.; Schulman, I.; Smith, C.H.: Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas in Cooley's (Mediterranean) anemia: with absorption on the pathogenesis of siderosis and fibrosis. *Am.J.Path.* 30: 287 (1954).
 - Engle, M.A.: Cardiac involvement in Cooley's anemia. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 119: 694 (1964).
 - Erlandson, M.E.; Schulman, I.; Stern, E.; Smith, C.H.: Studies of congenital hemolytic syndromes. I. Rates of destruction and production of erythrocytes in thalassemia. *Pediatrics* 22: 910 - 922 (1958).
 - Erlandson, M.E.; Walden, B.; Stern, G.; Hilgartner, M.W.; Wehman, J.; Smith, C.: Studies on congenital hemolytic syndromes. IV. Gastrointestinal absorption of iron. *Blood* 19: 359 - 378 (1962).
 - Fairbanks, V.F.; Warson, M.D.; Bentler, E.: Drugs for iron overload. *Br.med.J.* 1: 1414 (1963).
 - Fink, H.: Transfusional hemochromatosis in Cooley's anemia. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 119: 680 - 685 (1964).

- Giorgio, A.J.: Current Concepts of Iron Metabolism and Iron Deficiency anemias. *Med.Clin.N.Am.* 54: 1399 - 1412 (1970).
- Green, R.; Charlton, R.W.; Seftel, H.; Bothwell, T.; Mayet, F.; Adams, B.; Finch, C.; Layrisse, M.: Body iron excretion in Man. A collaborative study. *Am.J.Med.* 45: 336 - 353 (1968).
- Grinstein, M.; Bannerman, R.M.; Vavra, J.D.; Moore, C.V.: Hemoglobin metabolism in thalassemia. In vivo studies. *Am.J.Med.* 29: 18 - 23 (1960).
- Hahn, P.F.; Bole, W.F.; Roos, J.F.; Balfour, W.M.; Whipple, G.H.: Radioactive iron absorption by the gastrointestinal tract; influence of anemia, anoxia and antecedent feeding; distribution in growing dogs. *J. exp.Med.* 78: 169 - 188 (1943); dikutip dari Crosby, W.H.: The Control of Iron balance by the Intestinal Mucosa. *Blood* 22: 440 - 449 (1963).
- Hallberg, L.; Hedenberg, L.: The effect of desferrioxamine on iron metabolism in man. *Scand.J.Haematol.* 2: 67 (1965); dikutip dari Lipschitz, D.A.; Dugard, J.; Simon, M.A.; Bothwell, T.M.; Charlton, R.W.: The Site of Action of Desferrioxamine. *Br.J.Haemat.* 20: 395 - 404 (1971).
- Hamilton, H.E.; Sheets, R.F.; De Gowin, E.L.: Studies with inagglutinable erythrocyte counts. II. Analysis of mechanism of Cooley's anemia. *J.clin.Invest.* 29: 714 - 720 (1950).
- Harper, H.A.; Rodell, V.W.; Mayes, P.A.: Iron; in Review of Physiological Chemistry. 16th ed, pp. 531 - 534 (Lange/Maruzen, Los Altos, California 1977).
- Haskins, D.; Stevens, A.R.Jr.; Finch, S.C.; Finch, C.A.: Iron Metabolism. Iron Stores in Man as Measured by Phlebotomy. *J.clin.Invest.* 31: 543 - 547 (1952).
- Hedenberg, L.: Studies on iron metabolism with desferrioxamine in man. *Scand.J.Haematol. Suppl.6* (1969); dikutip dari Lipschitz, D.A.; Dugard, J.; Simon, M.A.; Bothwell, T.M.; Charlton, R.W.: The Site of Action of Desferrioxamine. *Br.J.Haemat.* 20: 395 (1971).
- Hershko, C.; Rachmilewitz, C.A.: Mechanism of desferrioxamine-induced iron excretion in thalassemia. *Br.J.Haemat.* 42: 125 (1979).
- Hoffbrand, A.V.: Transfusion Siderosis and Chelation Therapy; in *Iron Biochemistry and Medicine*, pp. 499 - 527 (Academic Press, London and New York 1980).

- Huff, R.C.; Elmlinger, P.J.; Garcia, J.F.; Oda, J.M.; Cockrell, M.C.; Lawrence, J.H.: Ferrokinetics in normal persons and in patients having various erythropoietic disorders. *J.clin.Invest.* 30: 1512 - 1526 (1951).
- Hussain, M.A.M.; Green, N.; Flynn, D.M.; Hoffbrand, A.V.: Effect of dose, and ascorbate on Iron excretion after subcutaneous desferrioxamine. *Lancet (i)*: 977 - 979 (1977).
- Jacobs, A.: Iron Overload. Clinical and Pathologic Aspects. *Semin.Hematol.* 14 (1): 89 - 113 (1977).
- Jacobs, A.: Annotation. Iron chelation therapy for iron loaded patients. *Br.J.Haemat.* 43: 1 - 5 (1979).
- Jacobs, A.: The Pathology of Iron Overload; in *Iron Biochemistry and Medicine*, pp. 428 - 456 (Academic Press, London and New York 1980).
- Jacobs, A.; Miller, E.; Worwood, M.; Beamish, M.R.; Wardrop, C.A.: Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br.med.J. (iv)*: 206 - 208 (1972).
- Johnson, F.E.; Krogman, W.M.: Pattern of growth in children with thalassemia major. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 232: 667 - 679 (1974).
- Jumadias, A.N.; Prawiranegara, D.P., Lubis, B.A.: Heights and Weight of Healthy Indonesian School Children and Youth (Dokumentasi Direktorat Gizi Depkes, 1964).
- Keberle, H.: The Biochemistry of Desferrioxamine and its relation to Iron Metabolism. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 119: 758 - 768 (1964).
- Letsky, E.A.; Miller, F.; Worwood, M.; Flynn, D.M.: Serum ferritin in children with thalassemia regularly transfused. *J.clin.Path.* 27: 652 - 655 (1974).
- Lipschitz, D.A.; Dugard, J.; Simon, M.A.; Bothwell, T.M.; Charlton, R.W.: The Site of Action of Desferrioxamine. *Br.J.Haemat.* 20: 395 - 404 (1971).
- Lokakarya Antropometri Gizi, Departemen Kesehatan RI, Jakarta 29 - 31 Mei 1975.
- Malamos, B.; Belcher, E.H.; Gyftaki, E.; Binopoulos, D.: Simultaneous Radioactive Tracer Studies of Erythropoiesis and Red Cell Destruction in Thalassemia. *Br. J.Haemat.* 7: 411 - 429 (1961).
- Marks, P.A.: Thalassemia Syndromes: Biochemical, Genetic and Clinical aspects. *New Engl.J.Med.* 275: 1363 - 1369 (1966).

- Markum, A.H.; Wahidiyat, I.; Kho Lien Keng; Odang, O.: Iron Excretion in Thalassemia After The Administration of Chelating Agent. Paediat.Indon. 9: 89 - 98 (1969).
- Mendel, G.A.: Iron Metabolism and Etiology of Iron-Storage Disease. J.Am.med.Ass. 189: 45 - 53 (1964).
- Mendel, G.A.; Weiler, R.J.; Mangalik, A.: The Absorption of Iron in experimental anemias of diverse etiology. Blood 22: 450 - 458 (1963).
- Miller, K.B.; Rosenwasser, L.J.; Bessete, J.A.M.; Deer, D. J.; Rocklin, R.E.: Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactic reaction. Lancet (i): 1069 (1981).
- Modell, B.: Total Management of Thalassemia Major. Archs Dis.Childh. 52: 489 - 500 (1977).
- Moeslichan, Mz.: Transfusi darah di bidang pediatri. Bull.Transfusi darah 85: 4 (1980).
- Morgan, E.H.: The Role of Transferrin in Iron Metabolism. Proceedings of a Symposium on Iron Metabolism. (Coppleson Post graduate Medical Institute, Sydney, Australia 1976).
- Müller-Eberhard, U.; Erlandson, M.E.; Ginn, H.E.; Smith, C.H.: Effect of trisodium calcium diethylen triamine penta acetate on bivalent cation in thalassemia major. Blood 22: 209 (1963).
- Nathan, D.G.; Stossel, T.P.; Gunn, R.B.; Zarkowsky, H.F.; Laforet, M.T.: Influence of hemoglobin precipitation on erythrocyte metabolism in alpha and beta thalassemia. J.clin.Invest. 48: 33 - 36 (1969).
- Necheles, T.F.; Chung, S.; Sabbah, R.; Whitten, D.: Intensive transfusion therapy in thalassemia major: an eight-year follow up. Ann.N.Y.Acad.Sci. 232: 179 - 185 (1974).
- Pearson, H.A.; O'Brien, R.T.: The Management of Thalassemia major. Semin.Hematol. 12: 255 (1975).
- Piomelli, S.; Karpatkur, M.H.; Arzaman, M.; Zamaini, M.; Becker, M.H.; Geneiser, N.; Danoff, S.J.; Kuhus, W. J.: Hypertransfusion Regimen in Patients with Cooley's Anemia. Ann.N.Y.Acad.Sci. 232: 186 - 190 (1974).
- Pippard, M.J.; Callender, S.T.: Clinical Annotation. The Management of Iron Chelation Therapy. Br.J.Haemat. 54: 503 - 507 (1983).

- Pippard, M.J.; Callender, S.T.; Letsky, E.A.; Weatherall, D.J.: Prevention of Iron Loading in Transfusion-Dependent Thalassemia. *Lancet* (i): 1178 - 1180 (1978a).
- Pippard, M.J.; Callender, S.T.; Weatherall, D.J.: Intensive iron-chelating therapy with desferrioxamine in iron-loading anaemias. *Clin.Sci.mol.Med.* 54: 99 - 106 (1978b).
- Pollycove, M.; Mortiener, R.: The qualitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects. *J.clin.Invest.* 40: 752 - 782 (1961).
- Propper, R.D.; Cooper, B.; Rufo, R.B.; Nienhuis, A.W.; Anderson, W.F.; Bunn, H.F.; Rosenthal, A.; Nathan, D.G.: Continuous Subcutaneous Administration of Desferrioxamine in Patients with Iron Overload. *New Engl. J.Med.* 297: 418 - 423 (1977).
- Propper, R.D.; Shurin, S.B.; Nathan, D.G.: Reassessment of The Use of Desferrioxamine B in Iron Overload. *New Engl.J.Med.* 294: 1421 - 1423 (1976).
- Schade, S.G.; Cohen, R.J.; Conrad, M.E.: Effect of hydrochloric acid on iron absorption. *New Engl.J.Med.* 279: 672 - 674 (1968).
- Schulz, J.; Smith, N.J.: A Quantitative Study of the Absorption of Iron Salts in Infants and Children. *Am. J.Dis.Child.* 95: 120 - 125 (1958).
- Seshadri, R.; Colebats, J.H.; Gordon, P.; Ekert, H.: Long term administration of desferrioxamine in Thalassemia Major. *Archs Dis.Childh.* 49: 621 - 626 (1974).
- Shahid, M.J.; Abu Haydar, N.: Absorption of inorganic iron in thalassemia. *Br.J.Haemat.* 13: 713 - 718 (1967).
- Siimes, M.A.; Addiego, J.E.; Dallman, P.R.: Ferritin in Serum: Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Overload in Infants and Children. *Blood* 43: 581 - 590 (1974).
- Simon, E.R.; Gilbert, E.R.; Finch, C.A.: *Red Cell Manual* (University of Washington, Seattle, Washington 1966).
- Smith, N.J.; Rosello, S.; Say, M.B.; Yeya, K.: Iron Storage in the first five years of life. *Pediatrics* 16: 166 - 171 (1955).
- Smith, R.S.: Iron excretion in thalassemia major after administration of chelating agents. *Br.med.J.* 11:

- Sturgeon, P.: Studies of Iron requirements in infants and children. I. Normal values for serum iron, Copper and free erythrocyte protoporphyrin. *Pediatrics* 13: 107 - 124 (1954).
- Sturgeon, P.; Finch, C.A.: Erythrokinetics in Cooley's Anemia. *Blood* 12: 64 - 73 (1957).
- Summers, M.R.; Jacobs, A.; Tudway, D.; Perera, P.; Ricketts, C.: Studies in Desferrioxamine and Ferrioxamine Metabolism in Normal and Iron-Loaded Subjects. *Br.J.Haemat.* 42: 547 - 555 (1979).
- Wahidiyat, I.: Penelitian thalassemia di Jakarta. Tesis (Inter Mega, Jakarta 1979).
- Walsh, R.J.; Ward, H.K.: A guide to blood transfusion. 3rd ed. (Australian Medical Publishing Co., Sydney 1969).
- Walters, G.O.; Miller, F.M.; Worwood, M.: Serum ferritin Concentration and iron stores in normal subject. *J. clin.Path.* 26: 770 - 772 (1973).
- Wapnick, A.A.; Lynch, S.R.; Charlton, R.W.; Seftel, H.C.; Bothwell, T.H.: The Effect of Ascorbic Acid Deficiency on Desferrioxamine-Induced Urinary Iron Excretion. *Br.J.Haemat.* 17: 563 - 568 (1969).
- Weatherall, D.J.; Clegg, J.B.; Na-Nakorn, S.; Wasi, P.: The Pattern of Disordered Haemoglobin Synthesis, in Homozygous and Heterozygous-thalassemia. *Br.med.J.* 16: 251 (1969).
- Weiner, M.; Karpatkin, M.; Hart, D.; Seaman, C.; Vora, S. K.; Henry, W.L.; Piomelli, S.: Cooley's anemia: High transfusion regimen and chelation therapy, results, and perspective. *J.Pediat.* 92: 653 - 658 (1978).
- Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. 7th ed. (Lea & Febiger, Philadelphia 1974).
- Witzleben, C.L.; Wyatt, J.P.: The Effect of long survival on pathology of thalassemia major. *J.Path.Bact.* 82: 1 - 12 (1961).
- Wolman, I.J.: Transfusion therapy in Cooley's anemia; growth and health a related to long-range hemoglobin levels. A progress report. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 119: 736 - 747 (1964).

Penelitian pengaruh desferioksamin tunggal terhadap kadar besi serum penderita thalassemia.

Kelompok :

Nomor :

DATA PENDERITA

Nama : _____
 Jenis kelamin : Laki-laki/Perempuan
 Umur : _____ Th. _____ Bl.; BB. _____ kg.; TB. _____ cm
 Alamat : _____
 Diagnosis : _____
 Umur saat diagnosis ditegakkan : _____
 Analisa Hb : _____
 Jumlah transfusi darah yang telah diterima selama ini : _____ ml.
 Perkiraan jumlah besi yang telah masuk dari transfusi : _____ mg.
 Frekuensi transfusi darah : _____ x/Bl. ; _____ x/Tahun.
 Splenektomi : sudah / belum.

KLINIS

- "Facies Cooley" : _____ + / -
 - Pucat : _____ + / - ; Ikterus : _____ + / -
 - Kulit berwarna kelabu : _____ + / -
 - Hati : _____
 - Limpa : _____
 - Lain-lain seperti, Dekompensasi Kordis, Diabetes Melitus dll : _____

Kadar Hb. sebelum transfusi : _____ g/dl ; sesudah transfusi : _____ g/dl

Jumlah serial transfusi yang diberikan :

_____ X _____ ml = _____ mg Besi.

Kadar Hb Pasca Desferioksamin : _____ g/dl

Kadar	Serial Transfusi		20 jam setelah serial transfusi	
	Sebelum	sesudah	Dengan Desferi-oksamin	Tanpa Desferi-oksamin
S.I.	-	-		
I.B.C.				
T.I.B.C.				
SATURASI				

Protokol Penelitian

Pengaruh Desferioksamin Tunggal Terhadap
Kadar Besi Serum Penderita Thalassemia
=====

Jumlah penderita Thalassemia yang diteliti sebanyak 60, yang dibagi 2 kelompok yaitu kelompok studi dan kelompok kelola. Masing-masing kelompok terdiri dari 30 penderita. Kelompok studi adalah kelompok yang diberi Desferioksamin secara infus subkutan perlahan-lahan selama 12 jam ('Slow Release'), dengan dosis 50 mg/kgBB (antara 1 - 2 gram). Sedangkan kelompok kelola tidak diberi apa-apa.

Cara KerjaI. Kelompok StudiPeriksa Kadar

- | | |
|--|--|
| - Sebelum mendapat serial transfusi darah ----- | Hb, SI, IBC, TIBC dan Saturasi Transferin. |
| - Setelah mendapat serial transfusi darah dan sebelum diberikan Desferioksamin ----- | -----" |
| - 20 jam setelah mendapat Desferioksamin-- | -----" |

II. Kelompok KelolaPeriksa Kadar

- | | |
|---|--|
| - Sebelum mendapat serial transfusi darah ----- | Hb, SI, IBC, TIBC dan Saturasi Transferin. |
| - Setelah mendapat serial transfusi darah ----- | -----" |
| - Tanpa diberi Desferioksamin 20 jam kemudian ----- | -----" |

FORMULIR KODING
PENGARUH DESFERIOKSAMIN TUNGGAL TERHADAP
KADAR BESI SERUM PENDERITA THALASSEMIA

Dr. MUHIDIN

=====

Nomor kasus 1 - 2

Kelompok : 1= Studi 3

2= Kontrol

IDENTITAS

1. Jenis kelamin 1= laki-laki 4
2= perempuan

2. Umur (dlm bulan) 5 - 7

KEADAAN AWAL

1. Berat badan (Kg) 8 - 10

2. Tinggi badan (Cm) 11 - 14

3. Hasil pemeriksaan jasmani 1= positif
2= negatif
3= N.A.

a. "Facies Cooley" 15

b. Pucat 16

c. Ikterus 17

d. Kulit kelabu 18

e. Pembesaran hati 19

f. Pembesaran limfa 20

g. Gagal jantung 21

h. Lain-lain 22

4. Riwayat penyakit

a. Jumlah transfusi yang telah diterima (liter) 23 - 25

b. Jumlah besi yang masuk (Gr) 26 - 28

c. Splenektomi 1= Ya 2= Tidak 29

d. Gagal jantung 1= Ya 2= Tidak 30

e. Lain-lain 1= Ya 2= Tidak 31

5. Pemeriksaan Laboratorium

- | | | | |
|----------------------------|--|--------------------------|---------|
| a. Hb (dalam g/dl) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , | <input type="checkbox"/> | 32 - 34 |
| b. S.I. (dalam ug/dl) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 35 - 38 |
| c. I.B.C. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 39 - 42 |
| d. T.I.B.C. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 43 - 46 |
| e. Saturasi Transferin (%) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 47 - 50 |

6. Warna Urin 1= merah 2= biasa

<input type="checkbox"/>	51
--------------------------	----

PEMBERIAN TRANSFUSI

- | | | |
|-------------------------------------|--|---------|
| 1. Jumlah darah (ml) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 52 - 54 |
| 2. Perkiraan jumlah besi masuk (mg) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 55 - 57 |

Keadaan pasca transfusi :

1. Pemeriksaan Laboratorium

- | | | | |
|-------------|--|--------------------------|---------|
| a. Hb | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , | <input type="checkbox"/> | 58 - 60 |
| b. S.I | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 61 - 64 |
| c. I.B.C | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 65 - 68 |
| d. T.I.B.C | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 69 - 72 |
| e. Saturasi | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 73 - 76 |

Keadaan pasca pengobatan

1. Pemeriksaan Laboratorium

- | | | | |
|-------------|--|--------------------------|---------|
| a. Hb | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , | <input type="checkbox"/> | 77 - 79 |
| b. S.I | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 80 - 83 |
| c. I.B.C | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 84 - 87 |
| d. T.I.B.C | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 88 - 91 |
| e. Saturasi | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 92 - 95 |

2. Warna Urin 1= merah 2= biasa

<input type="checkbox"/>	96
--------------------------	----

3. Akibat sampingan : 1= ada 2= tidak

- | | | |
|----------------|--------------------------|-----|
| a. Eritema | <input type="checkbox"/> | 97 |
| b. Nyeri lokal | <input type="checkbox"/> | 98 |
| c. Udem lokal | <input type="checkbox"/> | 99 |
| d. Pruritus | <input type="checkbox"/> | 100 |
| e. Anafilaksis | <input type="checkbox"/> | 101 |
| f. Lain-lain | <input type="checkbox"/> | 102 |

T A B E L I M O D U K

DAFTAR PENDEBITA THALASSEMIA KELCOK STUDI

No.	KELAMIN	UMUR	GIZI	Jumlah Transfusi dalam liter	Hepatosplenomegali	PRA TRANSFUSI			PASCAL TRANSFUSI			PASCAL DESFERIOKSAMIN			VITAMIN	PRURITUS							
						Hb	SI	IBC	TIBC	SAT	Hb	SI	IBC	TIBC			SAT	Hb	SI	IBC	TIBC	SAT	
1	2	120	1	19,7	+	1	3	6,8	67,7	101,7	169,4	39,9	600	12,8	80,7	103,4	184,1	44,0	12,6	50,4	133,4	183,8	27,0
2	2	84	1	20,5	+	1	1	4,3	208,8	0,0	208,8	100	600	12,3	172,1	31,5	203,6	85,0	11,8	182,3	34,2	216,5	84,0
3	2	126	1	9,1	+	2	3	8,9	148,5	0,0	148,5	100	250	12,0	163,5	5,7	169,2	97,0	12,1	159,3	22,8	182,1	88,0
4	2	84	1	6,5	-	1	1	6,2	159,0	6,2	165,2	76,3	600	12,6	44,9	158,4	203,3	22,0	12,1	45,2	129,7	174,9	26,0
5	2	96	1	10,8	-	1	1	6,8	142,1	12,2	154,3	12,1	660	12,2	60,3	69,3	129,6	47,0	12,4	69,5	51,9	121,4	57,0
6	1	58	1	8,1	+	1	1	5	187,3	5,0	192,3	37,4	400	11,5	203,5	5,2	208,7	98,0	11,2	213,3	20,5	233,8	91,0
7	1	124	1	14,5	+	1	3	5,7	208,1	0,0	204,1	130	500	11,4	187,9	0,0	187,9	100,0	11,2	80,6	98,7	179,3	45,0
8	1	50	1	6,9	-	1	1	8	197,1	0,0	197,1	130	400	12,5	155,9	33,5	169,4	92,0	12,6	167,5	17,5	185,0	91,0
9	2	97	1	20,8	-	1	1	6,8	124,8	30,1	154,9	30,6	500	11,5	180,2	0,0	180,2	100,0	11,1	179,9	0,0	179,9	100,0
10	1	74	1	12,9	+	1	1	8,0	169,2	0,0	169,2	130	250	11,5	120,5	8,0	128,5	94,0	11,1	116,6	12,7	129,3	90,0
11	1	84	2	18,7	+	1	3	6,2	122,6	0,0	122,6	130	500	12,0	104,4	0,0	104,4	100,0	11,9	126,5	0,0	126,5	100,0
12	1	84	1	4,7	+	1	3	6,2	168,9	0,0	168,9	100	450	11,5	180,9	0,0	180,9	100,0	11,3	167,8	0,0	167,8	100,0
13	2	84	1	7,7	+	1	1	5	157,3	0,0	157,3	130	600	12,1	154,5	21,0	175,5	88,0	12,2	143,4	1,4	144,8	99,0
14	2	87	1	16,8	+	1	1	5,6	119,7	10,4	130,1	92	500	11,3	61,7	91,7	153,4	40,0	11,0	29,8	152,0	181,9	16,0
15	1	84	1	19,2	+	1	3	6,8	143,4	0,0	143,4	100	400	13,5	235,5	0,0	235,5	100,0	13,2	159,5	25,7	185,2	86,0
16	2	102	1	2,3	-	2	3	7,1	254,0	0,0	254,0	100	600	12,1	206,4	52,7	259,1	80,0	11,9	98,8	86,9	185,7	53,0
17	2	94	1	8,9	+	1	3	7,7	174,6	10,3	184,9	94,4	500	15,1	191,8	0,0	191,8	100,0	14,8	211,9	1,5	213,4	99,0
18	2	138	1	33,4	+	1	3	7	163,6	328,8	492,4	33,2	600	13,9	183,1	1,2	194,3	99,0	13,5	249,7	0,0	249,7	100,0
19	1	144	1	21,7	+	1	3	7,1	136,8	0,0	136,8	100	500	12,8	136,2	0,0	136,2	100,0	12,6	122,3	0,0	122,3	100,0
20	1	96	1	10,7	+	1	3	7,1	190,2	0,0	190,2	100	450	12,2	209,9	0,0	209,9	100,0	12,0	178,6	24,1	202,7	88,0
21	2	96	1	15,8	+	1	1	4,7	156,0	0,0	156,0	100	450	14,9	157,5	43,8	201,3	78,0	14,6	149,4	46,1	195,5	76,0
22	1	106	1	8,4	-	1	1	7,5	137,7	0,0	137,7	100	500	12,8	162,8	10,6	173,4	94,0	12,5	121,8	39,3	161,1	76,0
23	2	70	1	5,5	+	1	1	7,1	80,1	20,7	100,8	79,4	400	11,7	178,9	3,5	182,4	94,0	12,9	152,2	0,0	152,2	100,0
24	1	96	1	27,1	+	1	1	5,4	155,0	0,0	155,0	100	600	11,7	178,9	3,5	182,4	94,0	11,3	116,0	70,7	146,7	42,0
25	1	90	1	3,7	-	1	1	8,3	73,1	81,8	154,9	47,2	350	12,5	166,9	36,7	201,6	83,0	12,3	181,3	0,0	181,3	100,0
26	2	102	1	21,9	+	1	1	7,5	140,0	0,0	140,0	100	600	13,4	145,4	0,0	145,4	100,0	13,6	141,7	0,0	141,7	100,0
27	1	84	1	17	+	1	1	8,5	156,0	0,0	156,0	100	400	13,2	148,5	0,0	148,5	100,0	12,8	130,8	0,0	130,8	100,0
28	2	78	1	13,9	+	1	1	5,7	223,4	0,0	223,4	100	600	11,8	213,7	37,3	231,0	85,0	12,0	251,2	0,0	251,2	100,0
29	1	60	1	8,8	+	1	1	7,9	205,1	0,0	205,1	100	300	11,0	197,3	0,0	197,3	100,0	11,3	64,2	171,7	235,9	27,0
30	1	123	1	34,1	+	1	1	5	221,0	0,0	221,0	100	750	12,0	206,7	0,0	206,7	100,0	12,0	100,7	69,1	169,8	59,0

KETERANGAN

- KETAMIN : 1 = LAKI-LAKI , 2 = PEREMPUAN
- UMUR DALAM BULAN
- GIZI : 1 = BAIK , 2 = KURANG , 3 = BURUK
- JUMLAH TRANSFUSI DALAM LITER
- HEPATOSPLENOMEGALI : 1 = ADA , 2 = TIDAK
- SPLENOMEGALI : 1 = ADA , 2 = TIDAK
- Hb DALAM g/dl ; SI, IIBC, TIBC DALAM ug/dl
- SAT. = SATURASI TRANSFERIN DALAM %
- TRANSFUSI DALAM ml

TABEL I N D U K
DAFTAR PENDEKITA THALASSEMIA KELOMPOK BELOLA

No.	KELAHIAN	UMUR	GENDER	JMLAH	JENIS	KULIT	MATA	SPL	PRA TRANSFUSI				PASCA TRANSFUSI				TAMPA DESFERIOKSAMIN				WAKTU			
									SI	IBC	TIBC	SAT.	Mb	SI	IBC	TIBC	SAT.	Mb	SI	IBC		TIBC	SAT.	Mb
1	2	111	1	17,0	+	1	4,7	129,3	0,0	129,3	100,0	600	11,0	128,2	0,0	128,2	100,0	1	11,1	114,2	14,6	128,8	89,0	1
2	1	124	1	15,1	+	1	6,8	154,7	0,0	154,7	100,0	600	11,9	161,2	0,0	161,2	100,0	1	11,4	169,4	29,5	198,9	85,0	1
3	1	92	1	19,6	+	1	5,4	195,9	0,0	195,9	100,0	600	11,2	200,7	0,0	200,7	32,0	1	11,0	54,4	132,2	186,6	29,0	1
4	2	94	1	4,0	+	1	5,7	106,9	5,7	112,6	94,9	400	11,2	112,3	58,8	271,1	41,0	1	11,0	108,5	93,7	202,2	54,0	1
5	2	102	1	4,0	+	1	3,6	183,2	15,9	119,1	92,1	675	13,2	164,9	42,8	207,7	73,0	1	12,8	203,7	0,0	203,7	100,0	1
6	2	144	1	11,1	-	2	5,2	103,2	0,0	103,2	100,0	600	11,9	23,0	93,9	116,9	20,0	1	11,6	17,6	104,9	122,5	14,0	1
7	1	82	1	5,8	-	2	6,4	103,2	0,0	103,2	100,0	525	12,5	113,0	0,0	113,0	100,0	1	12,1	46,5	0,7	147,2	32,0	1
8	2	54	2	4,9	+	2	5,4	184,8	0,0	184,8	100,0	525	14,5	193,5	8,0	201,5	94,0	1	13,9	116,9	49,4	166,3	70,0	1
9	2	72	1	11,6	+	1	5,0	141,8	24,5	166,3	85,3	600	12,4	83,4	94,7	178,1	47,0	1	12,1	99,6	76,3	175,9	57,0	1
10	1	49	1	7,6	+	2	4,7	164,8	16,5	181,3	90,9	450	14,5	260,2	0,0	260,2	100,0	1	14,1	194,6	0,0	194,6	100,0	1
11	2	64	1	14,0	+	1	6,1	146,4	0,0	146,4	100,0	450	12,4	137,2	0,0	137,2	100,0	1	12,0	88,2	58,7	146,9	66,0	1
12	1	58	2	9,8	+	1	6,4	209,5	0,0	209,5	100,0	350	14,6	251,7	0,0	251,7	100,0	1	14,0	185,0	20,2	205,2	90,0	1
13	1	90	2	16,7	+	1	4,7	178,8	0,0	178,8	100,0	450	12,7	189,6	0,0	189,6	100,0	1	12,1	154,1	16,2	170,3	90,0	1
14	2	60	1	6,0	+	1	5,4	409,2	0,0	409,2	100,0	350	12,8	254,6	0,0	254,6	100,0	1	12,1	177,7	0,0	177,7	100,0	1
15	2	96	1	9,6	+	1	7,3	137,0	0,0	137,0	100,0	400	13,7	71,2	61,1	132,3	54,0	1	13,2	120,7	24,9	145,6	83,0	1
16	1	66	1	7,4	+	1	7,6	163,6	0,0	163,6	100,0	350	11,6	107,4	17,2	124,6	86,0	1	11,8	79,8	53,2	133,9	60,0	1
17	1	72	1	9,4	-	1	6,1	101,3	85,4	186,7	54,2	525	13,0	96,1	84,0	180,1	53,0	1	12,6	97,9	81,0	178,9	55,0	1
18	1	96	1	18,1	+	1	7,1	138,9	43,8	182,7	76,0	500	12,8	158,0	23,3	181,3	87,0	1	12,1	131,1	0,0	131,1	100,0	1
19	1	93	2	25,3	+	1	7,5	175,5	0,0	175,5	100,0	400	11,7	93,5	75,2	188,7	55,0	1	11,3	138,9	0,0	138,9	100,0	1
20	2	98	2	11,8	+	1	7,5	117,1	0,0	117,1	100,0	300	12,8	136,6	0,0	136,6	100,0	1	12,4	81,0	44,5	125,5	65,0	1
21	1	72	1	11,3	+	1	6,4	77,3	48,8	126,1	61,3	525	12,0	103,9	50,9	154,8	67,0	1	12,2	48,3	68,8	117,1	41,0	1
22	2	72	1	1,5	-	1	6,1	141,4	12,4	153,8	91,9	350	14,2	77,0	64,4	141,4	54,0	1	14,0	88,0	55,8	143,8	61,0	1
23	2	66	1	11,5	+	1	5,7	124,7	0,0	124,7	100,0	400	14,2	182,2	0,0	182,2	100,0	1	13,8	139,9	16,8	156,7	89,0	1
24	1	112	1	30,6	+	3	6,1	243,3	0,0	243,3	100,0	600	12,0	113,5	91,6	205,1	55,0	1	12,1	272,4	0,0	272,4	100,0	1
25	1	136	1	27,2	+	3	7,5	122,3	48,6	170,9	71,7	600	11,0	81,5	113,9	195,4	42,0	1	11,4	203,6	0,0	203,6	100,0	1
26	1	57	1	3,5	-	1	6,8	174,5	0,0	174,5	100,0	400	12,8	212,2	0,0	212,2	100,0	1	12,2	41,6	110,7	152,3	27,0	1
27	1	87	1	5,1	-	2	8,2	125,5	0,0	125,5	100,0	400	14,9	184,8	0,0	184,8	100,0	1	13,8	135,3	21,3	156,6	84,0	1
28	2	118	1	11,0	-	3	8,2	46,9	183,3	236,2	20,4	500	11,7	127,2	48,7	175,9	72,0	1	11,2	168,7	0,0	168,7	100,0	1
29	2	57	1	5,9	-	1	7,7	176,4	0,0	176,4	100,0	300	11,7	127,2	48,7	175,9	72,0	1	11,2	62,1	34,5	96,6	64,0	1
30	2	63	1	14,1	+	1	6,3	124,1	5,3	129,4	95,9	400	11,0	126,9	0,0	126,9	100,0	1	11,2	62,1	34,5	96,6	64,0	1