

Efektivitas dari Deferasirox pada Pasien Thalasemia Mayor: Artikel Review

Efficacy of Deferasirox for Thalassemia Mayor: Review Article

Naksa Garnida Arfie^{1,*}, Bambang Subakti Zulkarnaen², Sudarmanto³

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

³Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Harjono Ponorogo, Indonesia

*Email Korespondensi: naksagarnida@gmail.com

Abstrak

Thalasemia adalah pengelompokan heterogen dari kelainan genetik yang dihasilkan dari penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin. Anemia dan kelebihan zat besi merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat penyakit thalasemia. Kelasi besi telah meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien dengan thalassemia mayor. Deferasirox (DFX) dikembangkan sebagai monoterapi untuk pengobatan kelebihan zat besi transfusi. Pencarian data dalam studi literatur ini dengan menggunakan database elektronik yaitu Science Direct, Pubmed dengan kata kunci *thalassemia*, *deferasirox* dan *efficacy*. Hasil penelusuran didapatkan 1015 artikel dan didapatkan 5 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Total pasien dalam penelitian ini 410 orang dari 5 negara. Hasil review artikel didapatkan deferasiox efektif dalam menurunkan zat besi dalam tubuh dilihat dari LIC (Liver Iron Concentration), T2* Jantung dan serum feritin pada pasien dengan thalasemia mayor.

Kata Kunci: thalasemia, deferasiox, efektivitas

Abstract

Thalassemia is a heterogeneous grouping of genetic disorders resulting from decreased synthesis of the alpha or beta chains of hemoglobin. Anemia and iron overload are the main causes of morbidity and mortality due to thalassemia disease. Iron chelation has improved the survival and quality of life of patients with thalassemia major. Deferasirox (DFX) was developed as monotherapy for the treatment of transfusion iron overload. Search data in this literature study using an electronic database, namely Science Direct, Pubmed with the keywords *thalassemia*, *deferasirox* and *efficacy*. The search results obtained 1015 articles and 5 articles that matched the inclusion and exclusion

criteria. The total patients in this study were 410 people from 5 countries. The results of the review article found that deferasirox was effective in reducing iron in the body as seen from the LIC (Liver Iron Concentration), T2* heart and serum ferritin in patients with thalassemia major.

Keywords: thalassemia, deferasirox, efficacy

Submitted: 27 Maret 2022

Accepted: 28 Juni 2022

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i3.1159>

1 Pendahuluan

Talasemia adalah penyakit keturunan, salah satu dari orang tua menjadi pembawa penyakit. Talasemia adalah pengelompokan heterogen dari kelainan genetik yang dihasilkan dari penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb). Hemoglobin berfungsi sebagai komponen pembawa oksigen dari sel darah merah. Hemoglobin terdiri dari dua protein yaitu alfa, dan beta. Jika tubuh tidak cukup memproduksi satu atau yang lain dari kedua protein ini, sel darah merah tidak terbentuk dengan benar dan tidak dapat membawa oksigen yang cukup, hal ini menyebabkan anemia yang dimulai pada masa kanak-kanak dan berlangsung sepanjang hidup. Talasemia beta terjadi akibat mutasi titik pada gen beta-globin. Talasemia beta dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan zigositas mutasi gen beta. Mutasi heterozigot (talasemia beta-plus) menghasilkan beta-talasemia minor, beta talasemia mayor dan kondisi di antara kedua jenis ini disebut beta-talasemia intermedia [1].

Talasemia mayor merupakan masalah di bidang hematologi karena tingginya angka kejadian yang ditimbulkan oleh penyakit ini. Gen pembawa sifat talasemia mayor di negara-negara mediterania seperti Italia, Yunani, Malta, Sardinia, dan Cyprus berkisar antara 10-16%. Sedangkan di Asia seperti China, Malaysia dan Indonesia berkisar antara 3-10%. Pada populasi dunia diperkirakan 3% (150 juta orang) pembawa gen β talasemia [2]. Sekitar 7% dari populasi global adalah pembawa gangguan tersebut, dan 300.000–400.000 bayi dengan bentuk parah dari penyakit ini lahir setiap tahun [3]. Beta talasemia mayor disebabkan oleh mutasi homozigot (beta-zero talasemia) dari gen beta-globin, yang mengakibatkan tidak

adanya rantai beta sama sekali. Ini bermanifestasi secara klinis sebagai penyakit kuning, retardasi pertumbuhan, hepatosplenomegali, kelainan endokrin, dan anemia berat yang membutuhkan transfusi darah seumur hidup [1].

Penggantian sel hematopoietik melalui penggunaan Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) adalah satu-satunya terapi kuratif yang tersedia untuk pasien dengan talasemia mayor (TM) yang bergantung pada transfusi [4]. Penyebab kematian yang mendasari pada pasien dengan TM adalah kelebihan zat besi dan kelebihan serum ferritin [5]. Hal ini menyebabkan penyakit jantung, gangguan hati dan endokrin, infeksi, trombotik, anemia, keganasan, dan akhirnya kematian [6]. Anemia dan kelebihan zat besi merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat penyakit tersebut [7].

Manusia tidak memiliki mekanisme yang efektif dalam menghilangkan kelebihan zat besi, sehingga keseimbangan zat besi dalam tubuh diatur dengan mengontrol penyerapannya. Bila cadangan besi cukup maka absorpsinya menurun sebaliknya bila cadangan besi rendah maka absorpsinya akan meningkat [8]. Kelebihan zat besi merupakan komplikasi utama dari Transfusion Dependent Talasemia (TDT) dan memerlukan terapi kelasi besi [9]. Kelasi besi tidak hanya akan menghilangkan besi dari tubuh tetapi juga mengikat besi bebas dengan kuat untuk mencegah pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) [10].

Kelasi besi telah meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien dengan talasemia mayor [11]. Deferasirox (DFX) dikembangkan sebagai monoterapi untuk pengobatan kelebihan zat besi transfusi [12]. Obat ini telah dilisensikan sebagai

monoterapi lini pertama untuk talasemia mayor di lebih dari 100 negara di seluruh dunia. Oleh karena itu, artikel review ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas dari deferiasirox pada pasien talasemia mayor.

2 Metode Penelitian

Pencarian data dalam studi literatur ini dengan menggunakan database elektronik yaitu Science Direct, Pubmed dengan kata kunci *thalassemia*, *deferiasirox* dan *efficacy*. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu artikel research

yang mempunyai judul dan isi yang sesuai dengan tujuan penelitian, *full text*, berbahasa inggris, tahun publikasi 2012-2022. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu artikel yang tidak memiliki struktur yang lengkap, berbentuk review artikel.

3 Hasil dan Pembahasan

Hasil penelusuran didapatkan 1015 artikel dan didapatkan 5 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Total pasien dalam penelitian ini 410 orang dari 5 negara.

Table 1. Hasil Review Artikel

Desain	Negara	Sampel	Experiment intervention	Lama Experiment	Hasil	Referensi
Kohort	Amerika Serikat	27 pasien, usia 10-44 tahun	30-40 mg/hari deferiasirox	18 Bulan	LIC (Liver Iron Concentration) T2* Jantung	[13]
Kohort	Inggris	192 pasien, usia 10-<16 tahun	19-40,4 mg/hari deferiasirox	12 Bulan	Menghilangkan dan pencegahan penumpukan besi jantung	[14]
Kohort	Cina	68 pasien, usia 10 tahun	10-30 mg/hari deferiasirox	12 Bulan	LIC (Liver Iron Concentration)	[15]
Kohort	Turki	26 pasien, 2-18 tahun	10-20 mg/hari	12 Bulan	Kadar serum feritin	[4]
Case Control	Swiss	97 pasien, ≥10 tahun	5-10 mg/hari	12 Bulan	LIC Kadar serum feritin	[16]

Deferiasirox (DFX) baru-baru ini telah digunakan untuk mengobati talasemia dengan kelebihan zat besi [17]. Deferiasirox adalah chelator besi tridentat yang diserap secara oral, dengan dua molekul yang mengikat setiap atom besi. Tablet didispersikan (tidak dilarutkan) dalam air atau jus apel menggunakan pengaduk non-logam dan dikonsumsi sebagai minuman sekali sehari, sebaiknya sebelum makan. Obat ini cepat diserap, mencapai konsentrasi puncak 80µM pada 20 mg/kg dan waktu yang panjang dari obat bebas besi ini memungkinkan konsentrasi sekitar 20 M, memberikan perlindungan 24 jam dari besi labil plasma dengan sekitar 90% dalam bentuk obat bebas dan 10% sebagai kompleks besi. Kelarutan lipid memungkinkan masuk ke dalam sel, termasuk kardiomyosit. Sebagian besar obat diekskresikan dalam tinja, dan metabolisme terutama menjadi acyly-glucuronide yang mempertahankan kemampuannya untuk mengikat besi. Studi keseimbangan besi metabolik menunjukkan besi diekskresikan hampir seluruhnya dalam tinja, dengan kurang dari 0,1% obat dieliminasi dalam urin. Jalur

utama metabolisme deferiasirox melalui glukuronidasi menjadi asil glukuronida dan metabolit 2-O-glukuronida. Metabolisme oksidatif oleh enzim sitokrom 450 kecil (10% dari dosis). Efisiensi khelasi adalah 28% pada berbagai dosis dan tingkat muatan besi [18].

3.1 Patofisiologi

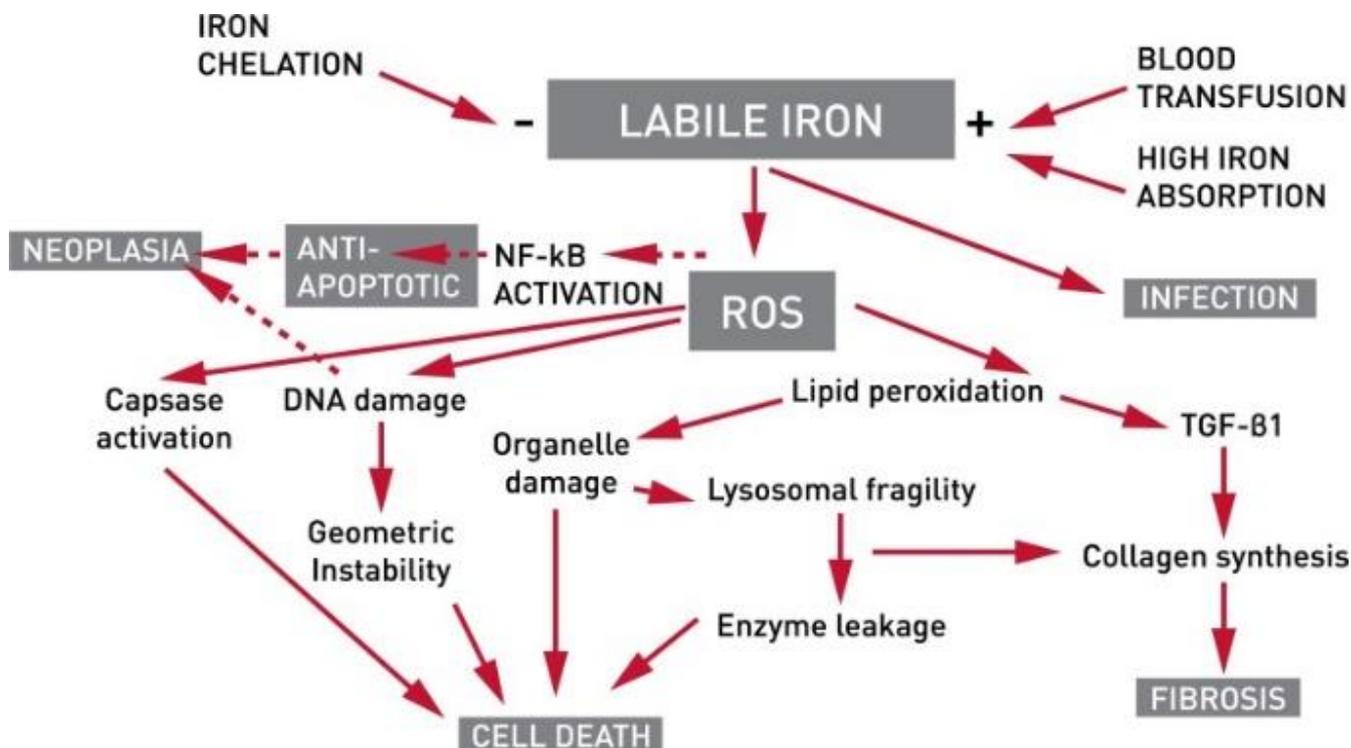
Patofisiologi dari kelebihan zat besi transfusi secara luas mengikuti jaringan di mana kelebihan zat besi didistribusikan dan disimpan sebagai feritin dan hemosiderin. Meskipun molekul-molekul ini memiliki pengaruh langsung yang terbatas toksisitasnya, mereka berada dalam keseimbangan dengan besi intraseluler labil yang dapat menghasilkan radikal bebas ketika hadir pada konsentrasi berlebih. Radikal bebas adalah spesies yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan dan karenanya sangat reaktif dengan molekul lain. Radikal hidroksil adalah kunci dari zat besi yang rantai jaringannya rusak, dan asal-usulnya dipercepat oleh reaksi Fenton melibatkan siklus redoks besi (II) dan besi (III). Radikal hidroksil telah terbukti

meningkatkan peroksidasi lipid, kerusakan organel ke lisosom dan ke mitokondria. Meskipun organel kerusakan dapat menyebabkan kematian sel apoptosis secara langsung, ini juga dapat mendorong fibrogenesis sebagai produk peroksidasi lipid aldehida yang diinduksi besi, seperti MDA dan 4-HNE, mempromosikan ekspresi gen kolagen. Fibrogenesis juga dikaitkan dengan produksi autokrin TGFb-1 di sel bintang [19].

Kondisi anemia dan hipoksia yang diakibatkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif mempengaruhi tingkat hepcidin protein serum, pengatur utama penyerapan zat besi usus. Hepcidin negatif mengatur penyerapan zat besi dengan mengurangi ferroportin, protein transmembran bertanggung jawab untuk mengeksport besi intraseluler ke dalam sirkulasi pada tingkat basolateral membran epitel usus, makrofag dan permukaan sinusoidal hepatosit. Kadar hepcidin menurun ketika besi penyerapan untuk eritropoiesis meningkat dan

menghasilkan ferroportin yang diregulasi yang menyebabkan peningkatan pelepasan zat besi dari sistem retikuloendotelial, yang mengarah ke penipisan zat besi makrofag [20].

Patofisiologi kerusakan jaringan Hemosiderosis pada talasemia adalah akibat dari transfusi yang sering dan peningkatan absorpsi besi yang berhubungan dengan eritropoiesis yang tidak efektif. Satu unit sel darah merah mengandung sekitar 250 mg zat besi, dan beberapa pasien menerima >100 unit sel darah merah. Karena tidak ada mekanisme untuk meningkatkan ekskresi zat besi (kecuali untuk proses mengeluarkan darah), pasien talasemia diatur untuk mengembangkan hemosiderosis. Deposisi besi ada di mana-mana dan terjadi di kulit, organ endokrin, hati, limpa, dan jantung. Toksisitas jantung dan kegagalan pompa sering menjadi penyebab kematian. Oleh karena itu, kelebihan zat besi menyebabkan sebagian besar mortalitas dan morbiditas yang terkait dengan talasemia [21].



Gambar 1. Mekanisme patologis dan konsekuensi Kelebihan zat besi [18]

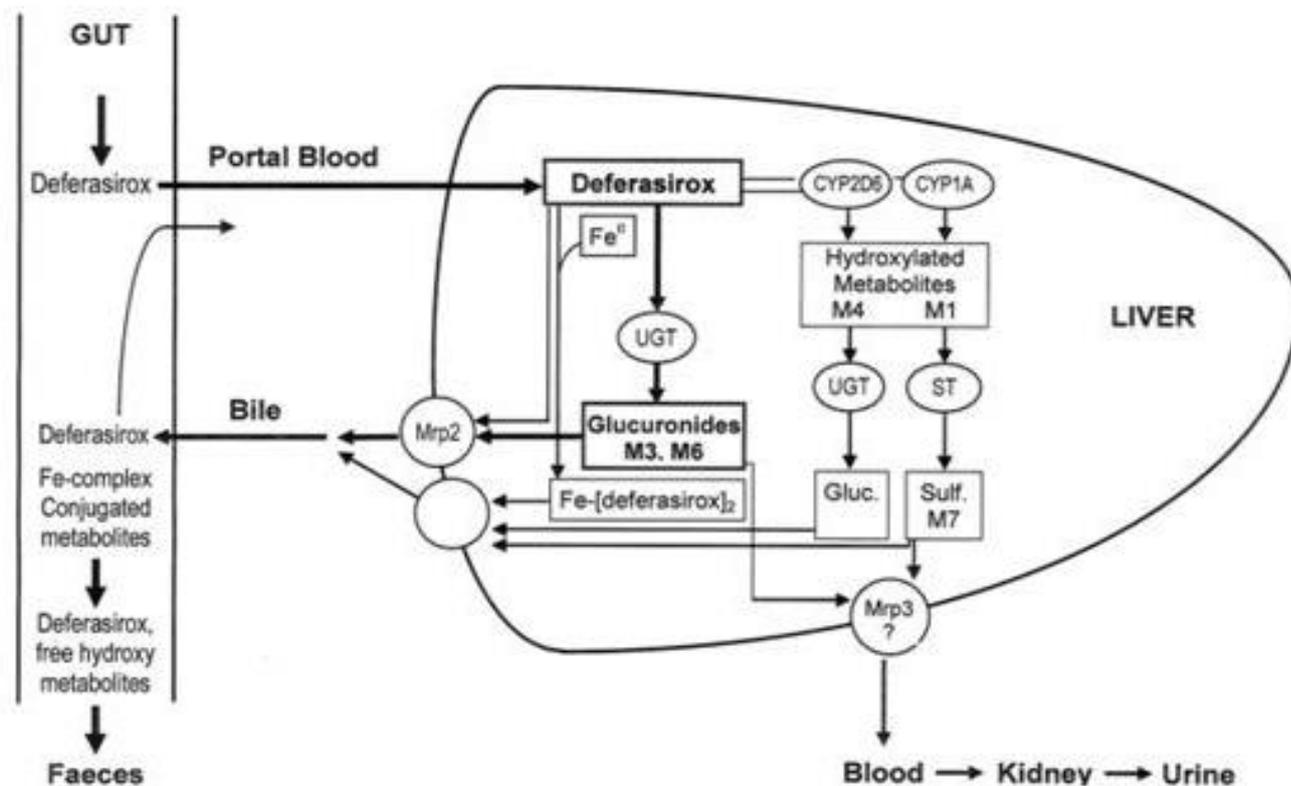
3.2 Farmakodinamik dan Metabolisme

Deferasirox (10, 20 dan 40 mg/kg/hari) mampu menginduksi rata-rata ekskresi besi

bersih 0,119, 0,329 dan 0,445 mg Fe/kg berat badan per hari, masing-masing, dalam batas klinis kisaran yang relevan (0,1-0,5

mg/kg/hari) [24]. Kotoran adalah yang utama rute ekskresi deferasirox dan metabolitnya (84%), sedangkan ekskresi ginjal hanya 8% dari dosis [24,32-34]. Skema dari yang diamati

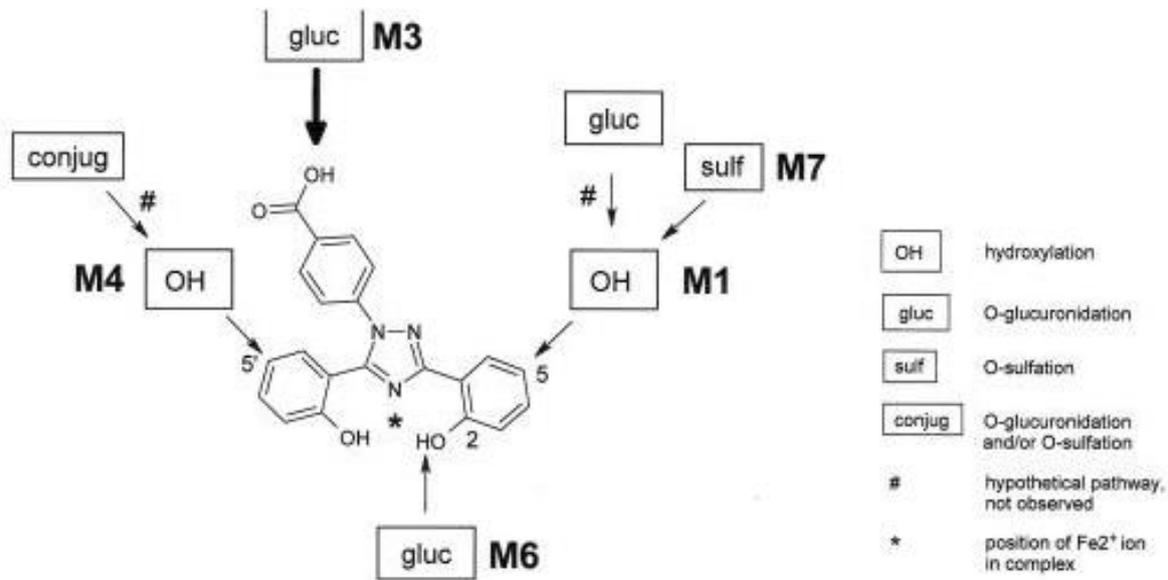
dan/atau diusulkan proses metabolisme dan eliminasi deferasirox di hati dan usus ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. Skema yang diusulkan untuk disposisi deferaxirox pada manusia setelah pemberian peroral [22]

Metabolisme oksidatif oleh enzim sitokrom P450 (CYP) menjadi metabolit M1 [5-hidroksi deferaxirox, mungkin oleh CYP1A] dan M4 (5'-hidroksi deferaxirox, oleh CYP2D6) adalah minor (6 dan 2% dari dosis, masing-masing). Bukti langsung dan tidak langsung menunjukkan bahwa jalur utama metabolisme deferaxirox adalah melalui glukuronidasi menjadi metabolit M3 (asil glukuronida) dan M6 (2-O-glukuronide) [22]. Struktur metabolit

dari deferaxirox dikarakterisasi dengan LC-MS dengan ionisasi elektropray dalam mode ion positif. Fragmentasi dalam sumber digunakan untuk menghasilkan ion fragmen. Spektrum massa M1 dan M4 dalam tinja menghasilkan sinyal ion molekuler pada m/z 390, dan peningkatan 16 unit massa dibandingkan dengan puncak [MH] di spektrum massa deferaxirox [23]. Penjelasan dapat dilihat pada gambar 3.

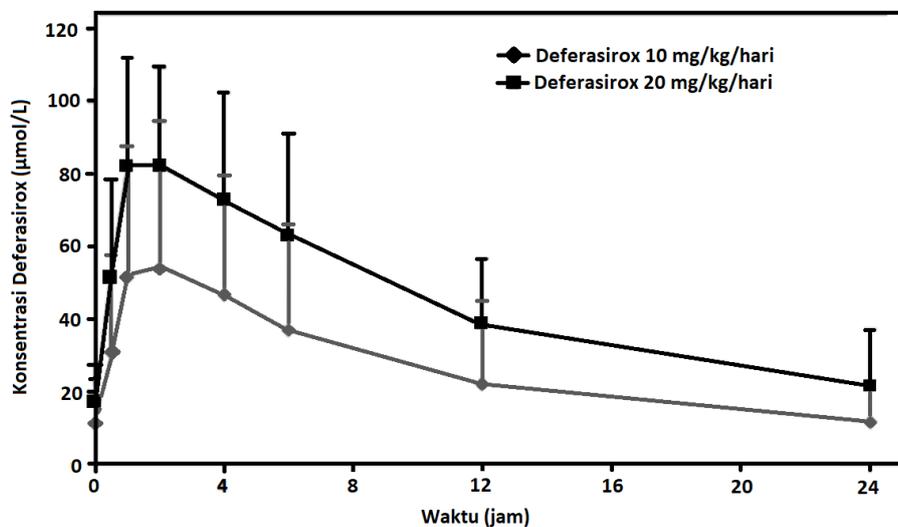


Gambar 3. Struktur kimia skema deferiasirox dan metabolitnya serta mengidentifikasi jalur metabolisme pada manusia [23]

3.3 Farmakokinetik

Dosis deferiasirox oral tunggal dengan cepat diserap dan didistribusikan ke seluruh tubuh dengan volume distribusi pada kondisi stabil $14,37 \pm 2,69$ l pada orang dewasa. Maksimum konsentrasi plasma (C_{max}) tercapai setelah median 1 - 4 jam pasca-dosis. C_{max} dan luas di bawah plasma konsentrasi-kurva waktu deferiasirox meningkat kira-kira secara linier

dengan dosis setelah kedua pemberian tunggal dan di bawah kondisi stabil, tetapi tidak menunjukkan bukti akumulasi obat dengan beberapa dosis. Dengan waktu eliminasi rata-rata 8 - 16 jam, deferiasirox kadar plasma dipertahankan dalam kisaran lebih dari 24 jam dengan pemberian sekali sehari. Berarti tingkat palung dapat dideteksi dalam plasma selama interval pemberian dosis dan sekitar 25% dari tingkat puncak, dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Rata-rata Konsentrasi Plasma dalam Keadaan Tetap [22]

Bioavailabilitas oral deferasirox pada manusia adalah sekitar 70% dan konsentrasi serum deferasirox telah terbukti sebanding dengan dosis. Deferasirox menunjukkan kapasitas pengikatan besi 22 - 33%. Dosis deferasirox dua kali sehari saat ini tidak disetujui. Namun, penyelidikan awal dari kelayakan dosis deferasirox dua kali sehari selama 6 bulan pada pasien dengan talasemia yang bergantung pada transfusi yang tidak responsif terhadap 11 orang atau tidak toleran terhadap 7 orang dengan dosis sekali sehari baru-baru ini telah dilaporkan. Serum feritin menurun secara signifikan pada pasien yang sebelumnya tidak responsif. Selama penelitian, tidak ada efek samping baru dibandingkan dengan rejimen deferasirox pasien sebelumnya dan tidak ada efek samping serius yang dilaporkan. Mayoritas intoleran pasien yang menerima dosis deferasirox total yang sama dua kali sehari seperti yang mereka terima sebelumnya dalam rejimen sekali sehari tidak ada efek samping terkait obat dengan kemanjuran yang sama seperti yang dicapai sebelumnya. Ada peningkatan median ringan namun signifikan dalam tingkat kreatinin serum, meskipun tingkat tetap dalam kisaran normal. Mengingat bahwa beberapa pasien tampaknya merespons deferasirox lebih baik daripada yang lain, sebuah studi skala kecil menunjukkan bahwa pasien dengan respons yang tidak memadai terhadap deferasirox (peningkatan feritin serum) atau zat besi hati dengan dosis > 30 mg/kg/hari; (n = 10) memiliki paparan obat sistemik yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (n = 5; p < 0,00001). Berbagai strategi telah diselidiki untuk meningkatkan kelasi besi pada pasien yang kurang responsif untuk deferasirox, termasuk splenektomi untuk mengurangi transfusi beban, peningkatan dosis (hingga 40 mg/kg/hari) dan kombinasi terapi (DFO + deferasirox) [22].

Deferasirox oral dengan dosis 20 mg/kg sekali sehari menyebabkan pemeliharaan LIC, menyeimbangkan zat besi, dan kadar feritin serum yang stabil. Dosis 30 mg/kg sekali sehari menyebabkan penurunan LIC yang signifikan dan penurunan kadar feritin serum. Dalam penelitian tersebut, dosis 20 mg/kg diperkirakan dapat menjaga keseimbangan besi yang stabil pada pasien yang ditransfusi secara

teratur. Gejala yang paling umum dilaporkan dengan hubungan yang dicurigai dengan pemberian deferasirox berulang adalah sakit perut, mual, muntah, diare, sembelit, dan ruam kulit. Gejala-gejala ini umumnya ringan sampai sedang dan sering hilang bahkan ketika obat dilanjutkan. Peningkatan ringan kreatinin serum yang tidak progresif, umumnya dalam batas normal. Peningkatan tersebut mungkin terkait dengan efek overchelation pada pasien yang menerima transfusi darah lebih jarang karena mereka paling sering diamati pada pasien yang memiliki penurunan terbesar dalam LIC dan feritin serum. Tidak ada agranulositosis atau efek samping pada pertumbuhan atau perkembangan pada pasien anak yang diamati. Karena efek deferasirox pada fungsi ginjal dan hati serta pertumbuhan dan perkembangan selama beberapa tahun belum diketahui [24].

Serum feritin (SF) umumnya berkorelasi dengan simpanan zat besi dalam tubuh, dan relatif mudah dan murah untuk ditentukan berulang kali. Feritin serum paling berguna dalam mengidentifikasi. Penurunan SF adalah bukti yang baik dari penurunan beban besi tubuh. Peningkatan SF menggambarkan peningkatan beban besi tetapi mungkin juga karena peradangan atau kerusakan jaringan, sehingga penilaian klinis harus digunakan untuk menafsirkan kadar serum feritin ini. Tingkat feritin secara luas digunakan untuk mengelola kelebihan zat besi dan menilai kemanjuran kelasi besi yang diresepkan pada pasien dengan pemuatan zat besi transfusi [25]. Ada penurunan yang terus menerus dan signifikan pada tingkat feritin serum dengan median dari 1718,0 g/L pada awal menjadi 845,3 g/L setelah 52 minggu terapi (P < 0,001); 9 pasien (33,3%) mencapai tingkat < 500 g/L. Ada juga penurunan yang signifikan dalam median LIC (dari 8,6 menjadi 4,1 mg/g; P < 0,001) dan peningkatan T2 jantung median (dari 26,0 menjadi 28,0 ms; P = 0,520) dari awal hingga minggu ke-52. temuan menunjukkan bahwa pengobatan deferasirox pada dosis hingga 20 mg/kg/hari mengurangi beban zat besi pada anak-anak dengan TM pasca-HSCT, dengan profil keamanan yang dapat dikelola [4].

LIC adalah indikator beban besi tubuh yang paling dapat diandalkan, yang dapat diturunkan dari rumus berikut: Total simpanan

besi tubuh dalam mg besi /kg berat badan=10,6 × LIC (dalam mg/g berat kering). Pengukuran LIC berurutan adalah cara terbaik untuk menentukan apakah zat besi tubuh meningkat atau menurun seiring waktu (keseimbangan zat besi). Kadar LIC (Liver Iron Concentration) tampaknya secara nyata meningkatkan pembersihan besi jantung dengan deferasiox. Fungsi jantung sebaliknya tetap stabil selama penelitian, meskipun probabilitas apriori tinggi untuk mengembangkan gagal jantung kongestif. Deferasiox memiliki profil toksisitas yang menguntungkan, bahkan pada dosis antara 30 dan 40 mg/mg per hari dan pada LIC rendah yang dialami oleh beberapa pasien [13]. Pada kelompok besar pasien kelebihan zat besi dengan terapi deferasiox selama 1 tahun dengan dosis rata-rata 32,6 mg/kg per hari menghilangkan zat besi dari jantung pada pasien dengan kelebihan zat besi jantung dan mencegah akumulasi zat besi miokard. Pada pasien dengan kadar besi jantung awal yang normal, ada peningkatan yang signifikan pada LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction). Efek pada terapi ini yaitu adanya penurunan yang signifikan secara bersamaan dalam beban besi hati dan tubuh [14].

4 Kesimpulan

Deferasiox efektif dalam menurunkan zat besi dalam tubuh dilihat dari LIC (Liver Iron Concentration), T2* Jantung dan serum feritin pada pasien dengan thalasemia mayor. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat efek samping dari deferasiox.

5 Kontribusi Penulis

Penulis pertama: mencetuskan ide, melakukan pencarian data, melakukan penulisan. Penulis kedua: memberikan masukan metodologi penelitian. Penulis ketiga: melakukan pengecekan artikel.

6 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

7 Daftar Pustaka

- [1] H. Bajwa and H. Basit, "Thalassemia," *Brenner's Encycl. Genet. Second Ed.*, pp. 60–62, Nov. 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-374984-0.01534-5.
- [2] H. Sawitri and C. A. Husna, "Karakteristik Pasien Thalasemia Mayor Di Blud Rsu Cut Meutia Aceh

Utara Tahun 2018," *AVERROUS J. Kedokt. dan Kesehatan. Malikussaleh*, vol. 4, no. 2, p. 62, 2018, doi: 10.29103/averrous.v4i2.1038.

- [3] L. De Franceschi *et al.*, "Oxidative stress and β -thalassemic erythroid cells behind the molecular defect," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013, doi: 10.1155/2013/985210.
- [4] M. A. Yesilipek *et al.*, "A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasiox after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with β -Thalassemia Major," *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 24, no. 3, pp. 613–618, Mar. 2018, doi: 10.1016/J.BBMT.2017.11.006.
- [5] A. Ansari-Moghaddam, H. A. Adineh, I. Zareban, M. Mohammadi, and M. Maghsoodlu, "The survival rate of patients with beta-thalassemia major and intermedia and its trends in recent years in Iran," *Epidemiol. Health*, vol. 40, p. e2018048, 2018, doi: 10.4178/EPIH.E2018048.
- [6] M. J. Cunningham, E. A. Macklin, E. J. Neufeld, and A. R. Cohen, "Complications of β -thalassemia major in North America," *Blood*, vol. 104, no. 1, pp. 34–39, Jul. 2004, doi: 10.1182/BLOOD-2003-09-3167.
- [7] M. R. Alipour, Z. Pezeshkpour, S. M. Namayandeh, and M. Sarebanhassanabadi, "Evaluation of ECG and echocardiographic findings in patients aged 2 to 18 years affected with thalassemia major," *Prog. Pediatr. Cardiol.*, vol. 63, p. 101454, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.PPEDCARD.2021.101454.
- [8] S. Susanah *et al.*, "Time to Start Delivering Iron Chelation Therapy in Newly Diagnosed Severe β -Thalassemia," *Biomed Res. Int.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/8185016.
- [9] C. Takpradit *et al.*, "Using of deferasiox and deferoxamine in refractory iron overload thalassemia," *Pediatr. Int.*, vol. 63, no. 4, pp. 404–409, Apr. 2021, doi: 10.1111/PED.14444.
- [10] O. E. Orisakwe, C. N. Amadi, and C. Frazzoli, "Management of Iron Overload in Resource Poor Nations: A Systematic Review of Phlebotomy and Natural Chelators," *J. Toxicol.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/4084538.
- [11] C. Borgna-Pignatti and M. Marsella, "Iron Chelation in Thalassemia Major," *Clin. Ther.*, vol. 37, no. 12, pp. 2866–2877, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.CLINTHERA.2015.10.001.
- [12] Y. Aydinok *et al.*, "Effects of deferasiox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload," *Blood*, vol. 125, no. 25, pp. 3868–3877, Jun. 2015, doi: 10.1182/BLOOD-2014-07-586677.
- [13] J. C. Wood *et al.*, "The effect of deferasiox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores," *Blood*, vol. 116, no. 4, pp.

- 537–543, Jul. 2010, doi: 10.1182/BLOOD-2009-11-250308.
- [14] D. J. Pennell *et al.*, “A Multicenter, Randomized, Open-Label Trial Evaluating Deferasirox Compared with Deferoxamine for the Removal of Cardiac Iron in Patients with β -Thalassemia Major and Iron Overload (CORDELIA).,” *Blood*, vol. 120, no. 21, p. 2124, Nov. 2012, doi: 10.1182/BLOOD.V120.21.2124.2124.
- [15] Y.-R. Lai *et al.*, “Efficacy and Safety of Deferasirox in Chinese Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: 1-Year Results from the Thetis Study,” *Blood*, vol. 126, no. 23, pp. 4570–4570, Dec. 2015, doi: 10.1182/BLOOD.V126.23.4570.4570.
- [16] A. T. Taher *et al.*, “Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Blood*, vol. 120, no. 5, pp. 970–977, Aug. 2012, doi: 10.1182/BLOOD-2012-02-412692.
- [17] H. Dou, Y. Qin, G. Chen, and Y. Zhao, “Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis,” *Acta Haematol.*, vol. 141, no. 1, pp. 32–42, Jan. 2019, doi: 10.1159/000494487.
- [18] “IRON OVERLOAD AND CHELATION - Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) - NCBI Bookshelf.”
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269373/> (accessed Mar. 26, 2022).
- [19] J. B. Porter, “Pathophysiology of transfusional iron overload: Contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease,” *Hemoglobin*, vol. 33, no. SUPPL. 1, pp. 1–2, 2009, doi: 10.3109/03630260903346627.
- [20] N. M. Moukalled, R. Bou-Fakhredin, and A. T. Taher, “Deferasirox: Over a decade of experience in thalassemia,” *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 10, no. 1, 2018, doi: 10.4084/MJHID.2018.066.
- [21] A. J. Marengo-Rowe, “The thalassemias and related disorders,” *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*, vol. 20, no. 1, p. 27, Jan. 2007, doi: 10.1080/08998280.2007.11928230.
- [22] R. Galanello, S. Campus, and R. Origa, “Deferasirox: Pharmacokinetics and clinical experience,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 8, no. 1, pp. 123–134, 2012, doi: 10.1517/17425255.2012.640674.
- [23] F. Waldmeier *et al.*, “Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of deferasirox in β -thalassemic patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 38, no. 5, pp. 808–816, May 2010, doi: 10.1124/DMD.109.030833.
- [24] M. D. Cappellini *et al.*, “A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia,” *Blood*, vol. 107, no. 9, pp. 3455–3462, May 2006, doi: 10.1182/BLOOD-2005-08-3430.
- [25] M. Puliyl *et al.*, “Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload,” *Am. J. Hematol.*, vol. 89, no. 4, pp. 391–394, 2014, doi: 10.1002/AJH.23650.