

HUBUNGAN DERAJAT KLINIS DENGAN KADAR FERITIN PENYANDANG *THALASSEMIA* β DI RSUD ARIFIN ACHMAD

Adriyan Satria

Elmi Ridar

Lucyana Tampubolon

Email: ad_riyan_nothing@yahoo.com

Abstract

Thalassemia is a genetic disorder which there is interference with the synthesis of hemoglobin that causes a decreased of synthesis of α or β chain, If the abnormalities are β chain called β thalassemia. People with thalassemia need transfusion of red blood in rest of their life to maintain sufficient hemoglobin level, but the result in increased level of iron overload in body which can cause complication. This study aims to see the description and the correlation between clinical severity with ferritin level of β thalassemia at Arifin Achmad Hospital in Riau province. The method used is analytic with cross sectional approach. Disease severity assessed by Thailand score whereas ferritin level through laboratory test. Of 59 people with thalassemia there are as many as 49 people (83.1%) with moderate disease severity and 10 people (16.9%) with severe disease severity, whereas ferritin levels <1000 ng/ml as many as 6 people (10.2%), 1000-2500 ng/ml as many as 14 people (23.7%) and >2500 ng/ml as many as 39 people (66.1%). After analysis, there is no correlation between disease severity with ferritin level ($p > 0.05$). The conclusion of this study, the highest data are thalassemia with moderate disease severity and ferritin level >2500 ng/ml, also there is no correlation between disease severity with ferritin level.

Keyword: *β thalassemia, disease severity, ferritin level.*

PENDAHULUAN

Hemoglobinopati merupakan gangguan genetik yang banyak dijumpai di Asia Tenggara. Secara global *thalassemia* merupakan gangguan monogenik yang biasa ditemukan.¹ Terdapat 4,83% dari populasi dunia membawa varian globin dengan 1,67% diantaranya pembawa sifat *thalassemia* α dan *thalassemia* β . Selain itu, 1,92% membawa hemoglobin sel sabit, 0,95% membawa hemoglobin E dan 0,29% membawa hemoglobin C. Dari jumlah

tersebut diperkirakan angka kelahiran dunia dari bentuk homozigot atau heterozigot pada gangguan hemoglobin termasuk *thalassemia* α dan *thalassemia* β adalah 2,4 per 1000 kelahiran dgn 1,96 memiliki penyakit sel sabit dan 0,44 memiliki *thalassemia*.² Sedangkan di Negara Indonesia, ditemukan pembawa sifat *thalassemia* β yakni 3%-10%, pembawa sifat *thalassemia* α 2,6%-11% dan pembawa sifat hemoglobin E 1,5%-33%.³

Thalassemia merupakan suatu keadaan pada hemoglobin dimana

terdapat gangguan genetik yang menyebabkan menurunnya kecepatan sintesis rantai α atau β .⁴ Gambaran klinis yang biasa ditemukan adalah anemia berat, pembesaran hati dan limpa, hemopoiesis ekstrasmedular dan adanya penimbunan zat besi yang akan berlangsung selama kehidupan penyandang.⁴ Semakin parah klinis yang ditemukan maka akan berdampak pada kualitas hidup penyandang. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sripichai dan kawan-kawan menghasilkan sebuah skoring yang menentukan bagaimana derajat kaparahan dari klinis penyandang *thalassemia* β apakah berupa derajat ringan, sedang atau berat yang dinilai dari beberapa parameter yang sudah ditentukan, sehingga dapat dinilai bagaimana penatalaksanaan yang sebaiknya diberikan.⁵

Transfusi merupakan penatalaksanaan yang dilakukan pada penyandang *thalassemia*. Selama hidupnya, seorang penyandang *thalassemia* akan dilakukan pemberian transfusi yang berguna untuk mempertahankan kadar hemoglobin pada kadar yang baik sehingga diharapkan tubuh dapat berfungsi sebagaimana mestinya.³ Namun, transfusi akhirnya menimbulkan dampak lain yakni peningkatan kadar zat besi di tubuh.⁴ Feritin merupakan salah satu pemeriksaan yang dilakukan pada penyandang *thalassemia* untuk memantau kadar besi di tubuh. Dari hasil sebuah penelitian didapatkan bahwa kadar feritin penyandang *thalassemia* β khususnya *thalassemia* β mayor yang bernilai >1000 ng/ml memiliki perubahan pada struktur jantung yaitu ventrikel kiri yang dapat

dilihat dari perubahan massa dan volumenya yang mengakibatkan adanya perubahan dalam kerja pompa jantung.⁶ Selain itu, pada penelitian lain didapatkan bahwa kadar feritin yang bernilai >2500 ng/ml memiliki resiko komplikasi berupa penyakit jantung yang tentu tidak diharapkan terjadi.⁷

Mengetahui bahwa *thalassemia* β merupakan kelainan genetik yang akan memberikan gangguan seumur hidup berupa gejala klinis pada penderitanya, ditambah perlunya mengetahui hasil laboratorium terutama kadar feritin. Untuk itu, diperlukan pengetahuan mendalam mengenai hubungan antara derajat gejala klinis yang ditimbulkan dengan kadar feritin, maka peneliti berniat untuk melakukan penelitian tersebut. Sehingga dapat diketahui bagaimana hubungan antara derajat gejala klinis yang ditimbulkan penyandang *thalassemia* β dengan kadar feritin terutama pada penyandang di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik dengan pendekatan cross sectional. Populasi penelitian ini adalah seluruh penyandang *thalassemia* β yang berobat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Pengambilan sampel penelitian dengan metode minimum sampling yaitu penyandang *thalassemia* β yang bersedia menjadi sampel penelitian. Data dikumpulkan melalui *informed consent* dan peneliti mengisi form yang telah disediakan. Data yang diperoleh kemudian dikelompokkan berdasarkan variabel penelitian dan

setelah data terkumpul dilakukan pengolahan data secara manual. Selanjutnya data akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini telah dilakukan di *Thalassemia Center* RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau terhadap penyandang *thalassemia* β yang dirawat di ruangan *Thalassemia* RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau selama kurang lebih satu setengah bulan, didapatkan total penyandang sebanyak 59 penyandang yang sudah memenuhi kriteria inklusi.

4.1 Distribusi penyandang *thalassemia* β berdasarkan derajat klinis

Distribusi frekuensi penyandang *thalassemia* β berdasarkan derajat klinis dapat dilihat pada Tabel 4.1 :

Tabel 4.1 Distribusi frekuensi berdasarkan derajat klinis *thalassemia* β

Derajat Klinis	Jumlah (n)	Frekuensi (%)
Ringan	0	0
Sedang	49	83,1
Berat	10	16,9
Total Responden	59	100%

Berdasarkan Tabel 4.1, pada hasil penelitian didapat jumlah penyandang *thalassemia* β sebanyak 59 penyandang yang terdiri dari derajat klinis ringan sebanyak 0 penyandang (0%), derajat klinis sedang merupakan yang terbanyak dari seluruh responden

sebanyak 49 penyandang (83,1%) dan derajat klinis berat sebanyak 10 penyandang (16,9%).

4.2 Distribusi penyandang *thalassemia* β berdasarkan kadar feritin

Distribusi frekuensi penyandang *thalassemia* β berdasarkan kadar feritin dapat dilihat pada Tabel 4.2 :

Tabel 4.2 Distribusi frekuensi berdasarkan kadar feritin serum

Kadar Feritin Serum (ng/ml)	Jumlah (n)	Frekuensi (%)
<1000	6	10,2
1000-2500	14	23,7
>2500	39	66,1
Total Responden	59	100%

Tabel 4.2 merupakan hasil penelitian mengenai distribusi frekuensi kadar feritin serum pada penyandang *thalassemia* β yang dibagi dalam 3 kategori. Pada kategori <1000 ng/ml terdapat sebanyak 6 penyandang (10,2%), kategori kedua yaitu 1000-2500 ng/ml terdapat sebanyak 14 penyandang (23,7%) dan kategori ketiga >2500 ng/ml merupakan yang terbanyak yaitu sebanyak 39 penyandang (66,1%). Penyandang *thalassemia* β dengan nilai rata-rata kadar feritin >2500 ng/ml adalah senilai 5394,4 ng/ml sementara seluruh penyandang meminum obat kelasi dengan tingkat kepatuhan meminum obat kelasi hanya 66,7%.

4.3 Hubungan derajat klinis dengan kadar feritin pada penyandang *thalassemia* β

Analisis untuk melihat hubungan antara derajat klinis dan kadar feritin pada penyandang *thalassemia* β dapat dilihat pada Tabel 4.3 :

Tabel 4.3 Tabel analisis hubungan derajat klinis dan kadar feritin

	Derajat Klinis	Derajat Klinis		Total	Nilai p
		Sedang	Berat		
Kadar Feritin	<1000	4	2	6	1,000
	1000-2500	13	2	15	
	>2500	32	6	38	
Total		49	10	59	

Berdasarkan Tabel 4.3 didapat nilai signifikan setelah dilakukan analisis antara Derajat Klinis dan Kadar Feritin dengan menggunakan *Kolgomorov-Smirnov* sebesar 1,000. Nilai $p > 0,05$ menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara derajat klinis dengan kadar feritin serum dari penyandang *thalassemia* β .

PEMBAHASAN

5.1 Distribusi *thalassemia* β berdasarkan derajat klinis

Dari hasil penelitian ini didapatkan jumlah penyandang *thalassemia* β sebanyak 59 penyandang yang terdiri dari derajat

klinis ringan sebanyak 0%, derajat klinis sedang sebanyak 83,1% sebagai derajat terbanyak dari seluruh responden dan derajat klinis berat sebanyak 16,9%, ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Moedrik Tamam dan kawan-kawan di Unit Transfusi Darah (UTD) Palang Merah Indonesia (PMI) Kota Semarang (2006) dengan total sampel sebanyak 38 penyandang, dari penelitian tersebut didapatkan hasil penelitian derajat klinis penyandang *thalassemia* β dengan proporsi kategori sedang sebanyak 25 subyek (65,8%), sedangkan berat sebanyak 13 subyek (34,2%) dan tidak dijumpai subyek dengan derajat *thalassemia* ringan.⁸ Hasil penelitian ini hampir menyerupai yang dilakukan peneliti dimana tidak terdapat derajat ringan setelah dilakukan penilaian skor terhadap klinis penyandang dan kategori sedang adalah yang terbanyak dari seluruh sampel.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Pimlak dan kawan-kawan di Chiang Mai, Thailand mendapatkan dari 80 penyandang yang diteliti terdapat sebanyak 35 kasus (43,8%) dengan derajat klinis sedang, 27 kasus (33,8%) dengan derajat klinis ringan dan sebanyak 18 kasus (22,5%) dengan derajat klinis berat.⁹ Hasil penelitian ini sedikit berbeda dari yang peneliti dapatkan yang mana derajat klinis ringan pada penelitian Pimlak dan kawan-kawan ada, sedangkan pada penelitian yang peneliti lakukan tidak terdapat derajat klinis ringan. Namun, derajat klinis sedang adalah yang terbanyak dan ini hampir menyerupai hasil yang didapatkan oleh peneliti. Banyaknya derajat klinis

sedang pada penyandang *thalassemia* β dapat dikarenakan lamanya penyandang dibawa ke rumah sakit sehingga semakin ditunda dapat meningkatkan perburukan klinisnya.

5.2 Distribusi penyandang *thalassemia* β berdasarkan kadar feritin

Distribusi berdasarkan kadar feritin dapat dilihat pada Tabel 4.2. Pada kategori pertama yaitu <1000 ng/ml terdapat sebanyak 10,2%, kategori kedua yaitu 1000-2500 ng/ml terdapat sebanyak 23,7% dan kategori ketiga yaitu >2500 ng/ml merupakan yang terbanyak yaitu sebanyak 66,1%. Nilai rata-rata kadar feritin kategori >2500 ng/ml adalah senilai 5394,4 ng/ml dengan tingkat kepatuhan meminum obat kelasi sebesar 66,7%. Kadar feritin yang masih tinggi disebabkan karena penyandang tidak patuh minum obat kelasi. Hasil tingkat kepatuhan minum obat didapatkan dari wawancara terhadap penyandang dan keluarganya, yang mana penyandang lupa untuk meminum obat dan keluarga juga tidak mengingatkan penyandang untuk minum obat. Faktor lain yang mempengaruhi kurang patuhnya penyandang meminum obat adalah seperti obat kelasi yang memberi efek samping pada penyandang berupa nyeri tulang sehingga obat tidak dilanjutkan. Lalu, terdapat penyandang yang sakit sehingga obat seperti deferiprox untuk sementara harus dihentikan karena obat ini dapat menurunkan imunitas. Jadi, kemungkinan tingginya kadar feritin dari penyandang yang peneliti

teliti adalah dari alasan – alasan tersebut.

Pengaturan diet bagi penyandang *thalassemia* sangat penting karena berhubungan dengan masuknya mikronutrien dalam hal ini zat besi. Zat besi yang terkandung pada makanan dan minuman yang dikonsumsi juga akan berpengaruh terhadap akumulasi zat besi di tubuh. Makanan yang mengandung banyak zat besi seperti daging khususnya ampela, ikan, telur, roti, sereal, sayur, kacang-kacangan harus diatur jumlah yang dikonsumsi oleh penyandang *thalassemia* supaya intake zat besi tidak terlalu berlebihan.¹⁰

Hasil penelitian yang dilakukan tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Nadeem Ikram dan kawan-kawan di *Thalassaemia Management Center, Holy Family Hospital, Rawalpindi* (2003) dengan jumlah sampel sebanyak 75 orang, ditemukan penyandang yang memiliki feritin serum <1000 ng/ml sebanyak 2 (2,67%) penyandang, kategori 1000-2500 ng/ml sebanyak 16 (21,34%) penyandang dan >2500 ng/ml sebanyak 57 (76%) penyandang.¹¹

Berdasarkan perbandingan penelitian di atas, feritin serum >2500 ng/ml adalah kategori terbanyak pada penyandang *thalassemia* β dibandingkan dengan kategori 1000-2500 ng/ml dan <1000 ng/ml.

Nilai feritin serum >2500 ng/ml memiliki risiko yang tinggi bagi penyandang *thalassemia*. Penelitian yang dilakukan oleh Olivieri dan kawan-kawan mendapati bahwa penyandang *thalassemia* β dengan nilai feritin serum >2500 ng/ml akan berisiko memiliki penyakit jantung.

Penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa keadaan yang baik bagi penyandang *thalassemia* β adalah mengatur supaya kadar feritin <2500 ng/ml yang dibantu oleh konsumsi obat kelasi, sehingga penyandang dapat bertahan hidup dengan risiko penyakit jantung yang rendah.⁷ Penelitian mengenai risiko ini belum dilakukan pada penyandang *thalassemia* β di RSUD Arifin Achmad, oleh karena itu belum diketahui risiko dari kadar feritin di atas 2500 ng/ml pada penyandang yang dijadikan sampel pada penelitian ini.

5.3 Hubungan derajat klinis dengan kadar feritin pada penyandang *thalassemia* β

Berdasarkan Tabel 4.3 didapat nilai P setelah dilakukan analisis antara Derajat Klinis dan Kadar Feritin dengan menggunakan *Kolgomorov-Smirnov* adalah $p > 0,05$. Nilai yang didapat menyatakan bahwa tidak ada hubungan di antara dua variabel tersebut.

Pada penelitian ini tidak ada hubungan bermakna antara berat ringan klinis dengan kadar feritin. Hal tersebut karena kadar feritin yang bernilai tinggi tidak memperlihatkan beratnya klinis ataupun sebaliknya rendahnya kadar feritin tidak memperlihatkan ringannya klinis. Adanya obat kelasi yang dikonsumsi oleh penyandang sebelumnya berkemungkinan menyebabkan untuk memiliki klinis yang berat tetapi memiliki kadar feritin yang rendah.

Ketika seseorang terkena gejala anemia, tubuh akan merespon dengan

melakukan pengaturan terhadap zat besi yang diprakarsai oleh hepsidin. Hepsidin adalah polipeptida berukuran besar yang berasal dari hati sebagai respon terhadap kadar besi atau inflamasi. Protein ini menekan penyerapan besi di usus dan pemindahannya di plasenta serta pembebasan besi dari makrofag. Apabila kadar besi di plasma dalam kondisi tinggi, sintesis hepsidin akan meningkat dan sebaliknya ketika besi di plasma rendah, sintesisnya akan berkurang.^{4,12} Namun, pada penyandang *thalassemia*, kadar hepsidin serum menjadi rendah karena pelepasan GDF 15 dan TWSG1 dari prekursor eritrosit dini yang meningkat karena eritropoiesis inefektif dan mengakibatkan tingginya absorpsi besi.⁴

Pengaturan diet yang berbeda pada setiap penyandang dapat memberikan hasil yang bervariasi pada kadar feritin di tubuh. Pada keadaan normal, tubuh menyerap zat besi sekitar 0,5 hingga 1 mg per hari pada pria dan lebih banyak pada wanita sebanyak 1 hingga 1,5 mg per hari dari jumlah asupan gizi zat besi sebanyak 15 sampai 20 mg per hari.¹³ Namun, pada kondisi anemia terutama pada *thalassemia* β , tubuh akan menyerap lebih banyak zat besi dengan tujuan membentuk sejumlah darah untuk mengembalikan kadar hemoglobin tubuh ke angka yang ideal. Pada *thalassemia* β , darah yang dibentuk dalam kondisi tidak sempurna sehingga darah yang beredar akan dihancurkan kembali dan tubuh akan merespon untuk membentuk darah yang dimulai dari proses penyerapan besi di usus dan begitu seterusnya.

Sehingga pengaturan diet dapat memberikan hasil yang berbeda terhadap cadangan besi di tubuh, tergantung bagaimana penyandang dan keluarga mengaturnya.⁴

Penyandang *thalassemia* khususnya *thalassemia* β memiliki kebutuhan transfusi darah setidaknya sebulan sekali. Setiap 450 sampai 500 ml darah normal terdapat sekitar 200 hingga 250 mg zat besi yang akan terus terakumulasi di tubuh.⁴ Kemampuan tubuh untuk mengeluarkan zat besi adalah sebanyak 1 mg per hari sehingga tidak adekuat untuk mengeluarkan zat besi yang mungkin dapat memberikan komplikasi pada organ-organ vital.¹²

Obat kelasi dapat membantu dalam pengeluaran zat besi. Di Indonesia dikenal beberapa jenis obat kelasi seperti deferoksamin, deferipron dan deferasirox.⁴ Obat-obatan ini memiliki daya untuk mengikat besi berlebih di tubuh dan mengeluarkannya melalui urin atau feses. Obat seperti deferasirox memiliki kemampuan mengekskresi besi hingga mencapai 0,445 mg Fe/kg berat badan per hari yang dominan dikeluarkan melalui feses.¹⁴ Sedangkan deferipron sebagai salah satu obat kelasi yang dikenal, masih belum terdapat studi klinis yang menyatakan bagaimana dan berapa jumlah yang diekskresikan apabila menggunakan obat jenis ini.¹⁵ Meskipun deferoksamin adalah obat yang lebih dulu dikenal selain deferipron dan deferasirox, obat ini juga belum ada studi klinis mengenai berapa jumlah besi yang dikeluarkan oleh obat ini.¹⁶ Namun, daya ikat masing-masing obat terhadap zat besi di tubuh sudah dapat dibuktikan.

Perbandingan daya ikat masing-masing obat terhadap zat besi adalah deferoksamin (1:1), deferipron (3:1) dan deferasirox (2:1).¹⁷

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 59 penyandang *thalassemia* β yang melakukan pengobatan berulang di *Thalassemia Center* RSUD Arifin Achmad, dengan pengambilan data melalui pemeriksaan langsung dan status penyandang didapatkan simpulan sebagai berikut :

1. Derajat beratnya klinis penyandang *thalassemia* β terdiri dari derajat klinis sedang 83,1% dan derajat klinis berat sebanyak 16,9%.
2. Kadar feritin serum penyandang *thalassemia* β terdiri dari kategori <1000 ng/ml sebanyak 10,2%, 1000-2500 ng/ml sebanyak 23,7% dan >2500 ng/ml sebanyak 66,1%.
3. Tidak terdapat adanya hubungan signifikan antara derajat klinis dengan kadar feritin serum penyandang *thalassemia* β .

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad, dr. Elmi Ridar, Sp.A dan dr. Lucyana Tampubolon, Sp.PK selaku dosen pembimbing, dr. Deddy Satriya Putra, Sp.A(K) dan dr. Fatmawati, Sp.PK selaku dosen penguji, serta dr. Wiwit

Ade Fidiawati, M.Biomed Sp.PA selaku supervisi yang telah memberikan waktu, bimbingan, nasehat serta ilmu selama penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Daftar Pustaka

1. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in Southeast Asia. *Indian J Med Res.* 2011; 134: 498.
2. Rund D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353:1135-46.
3. Gatot D, Amalia P, Sari TT, Chozie NA. Pendekatan Mutakhir Kelasi Besi pada Thalassemia. *Sari Pediatri.* 2007;8:78-84.
4. Hoffbrand, A.V., Moss, P.A.H.. *Kapita Selekta Hematologi.* Edisi 6. Jakarta: EGC; 2013. 81-91.
5. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T et al. A scoring system for the classification of β -thalassemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol.* 2008: 482-484.
6. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with β thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart* 2003;89:762–766.
7. Olivieri NF, Nathan DG, Macmillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331(9):574-8.
8. Tamam M, Hadisaputro S, Sutaryo, Setianingsih I, Astuti R, Soemantri A. Hubungan antara Tipe Mutasi Gen Globin dan Manifestasi Klinis Penderita Talasemia. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2010;26:48-52.
9. Charoenkwan P, Teerachaimahit P, Sanguanserm Sri T. The Correlation of α -Globin Gene Mutations and the *XmnI* Polymorphism with Clinical Severity of Hb E/ β -Thalassemia. *Hemoglobin.* 2014;38(5):335-338.
10. Webster-Gandy J, Madden A, Holdsworth M. *Gizi dan Dietetika,* ed. 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014.
11. Ikram N, Hassan K, Younas M, Amanat S. Ferritin Levels in Patients of Beta Thalassaemia Major. *International Journal of Pathology.* 2004;2(2):71-74.
12. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biokimia Harper.* Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006.
13. Sherwood, L. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem,* ed. 6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2012.

14. Product Information: Exjade®. Novartis [internet]. 2015 [diakses 24 Mei 2016]. Available from: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/exjade.pdf>.
15. Product Information: Ferriprox ® Apo Pharma [internet]. 2015 [diakses 24 Mei 2016]. Available from: http://www.ferriprox.com/aboutferriprox/default_intl.asp.
16. Product Information: Desferal®. Novartis [internet]. 2011 [diakses 24 Mei 2016]. Available from: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/desferal.pdf>.
17. Algren DA. Review of Oral Iron Chelators (Deferiprone and Deferasirox) for the Treatment of Iron Overload in Pediatric Patients. WHO [internet]. [diakses 24 Mei 2016]. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/OralIronChelators.pdf.