

Diagnosis dan tatalaksana kardiomiopati thalasemia

Agung Rizka Pratama, Masrul Syafri
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang
Email : doktertama@yahoo.com

Abstract. Thalassemia is a autosomal recessive inherited conditions characterized by decreased or absent polypeptide chain synthesis resulting in reduced hemoglobin in red blood cells and anemia. Synthesis disorders are characterized by ineffective formation of erythropoiesis which causes the need for lifelong transfusions, this will lead to increased intestinal iron absorption and leading to iron accumulation in vital organs, accumulation of iron in the heart can cause myocardial dysfunction including serious complications such as cardiomyopathy of the heart, where thalassemic cardiomyopathy is a the main cause of morbidity was 63.6% and the main cause of death was 71% of thalassemia patients. It is necessary to early detection for thalassemia cardiomyopathy, such as periodic electrocardiography and echocardiography examinations to assess diastolic and systolic functions so that they do not develop into cardiomyopathy. The proper management of heart failure due to thalassemia cardiomyopathy must be optimally given to patients including chelation therapy which can be used as cardioprotective in thalassemic patients.

Keyword: thalassemia, cardiomyopathy, chelation

Absrtak. Thalassemia merupakan sekelompok kondisi bawaan autosom resesif yang ditandai dengan penurunan atau tidak adanya sintesis rantai polipeptida yang berakibat berkurang hemoglobin dalam sel darah merah dan anemia. Gangguan sintesis ditandai dengan ketidakefektifan pembentukan eritropoiesis sehingga menyebabkan kebutuhan transfusi seumur hidup hal ini akan menyebabkan peningkatan penyerapan zat besi usus, sehingga menimbulkan akumulasi zat besi, akumulasi zat besi di jantung dapat menyebabkan disfungsi miokard dimana termasuk komplikasi serius seperti komplikasi kardiomiopati pada jantung, dimana kardiomiopati thalasemia merupakan penyebab utama morbiditas yaitu sebesar 63,6% dan penyebab kematian utama dengan prosentase sebesar 71% pasien thalasemia. Sehingga perlu dilakukan deteksi dini kelainan jantung seperti pemeriksaan berkala elektrokardiografi maupun echocardiografi untuk menilai fungsi diastolik dan sistolik agar tidak berkembang menjadi kelainan kardiomiopati. Tatalaksana yang tepat dari gagal jantung akibat kardiomiopati thalasemia harus secara optimal diberikan pada pasien termasuk juga pemberian terapi khelasi yang dapat digunakan sebagai kardioprotektif pada pasien thalasemia.

Kata Kunci: thalasemia, kardiomiopati, khelasi

Pendahuluan

Thalassemia merupakan sekelompok kondisi bawaan autosom resesif yang ditandai dengan penurunan atau tidak adanya sintesis salah satu dari dua rantai polipeptida (α atau β) yang membentuk molekul hemoglobin sehingga mengakibatkan berkurangnya kadar hemoglobin dalam sel darah merah dan anemia.¹ Berdasarkan data Yayasan Talasemia Indonesia/Perhimpunan Orang Tua Penderita (YTI/POPTI) dan Riset Kesehatan Dasar 2007 diketahui bahwa penyandang talasemia di Indonesia mengalami peningkatan dari 4.896 penyandang di tahun 2012 menjadi 9.028 penyandang pada tahun 2018. jumlah pasien thalassemia diprediksi dapat mencapai 25 ribu pasien pada 2020.²

Secara molekuler thalassemia dibedakan atas thalassemia alfa dan beta sedangkan secara klinis dibedakan atas thalassemia mayor dan minor. Beta thalassemia mayor merupakan kelainan genetik umum yang sering terjadi dimana diperkirakan 90 juta penduduk dunia yang menderita beta thalassemia. Gangguan sintesis rantai globin beta ditandai dengan ketidakefektifan pembentukan eritropoiesis sehingga menyebabkan kebutuhan transfusi seumur hidup hal ini akan menyebabkan peningkatan penyerapan zat besi usus, sehingga menimbulkan akumulasi zat besi dalam tubuh yang disebut

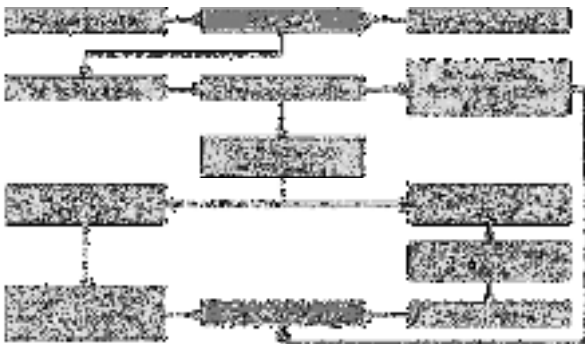
hemochromatosis. Akumulasi zat besi dapat terjadi di hati, limpa, sumsum tulang, hipofisis, pankreas, sistem saraf pusat serta jantung yang dapat menyebabkan kerusakan pada organ-organ ini. Akumulasi zat besi dapat menyebabkan disfungsi organ termasuk komplikasi serius seperti komplikasi kardiomiopati pada jantung. Kelebihan zat besi jantung pada pasien dengan thalassemia mayor dapat menyebabkan penurunan kontraktilitas dan dilatasi kardiomiopati. Banyak pasien tanpa gejala hingga dekomposisi terjadi. Di antara komplikasi tersebut, kardiomiopati adalah penyebab utama morbiditas yaitu sebesar 63,6% dan penyebab kematian utama dengan prosentase sebesar 71%.³⁻⁵

Patogenesis Kardiomiopati Thalasemia

Di era terapi transfusi, kelebihan zat besi pada miokard dianggap sebagai penyebab utama kardiomiopati thalasemia. Meskipun kelebihan zat besi pada pasien dengan thalassemia juga hasil dari erythropoiesis yang tidak efektif, hemolisis perifer, dan peningkatan penyerapan zat besi usus, namun penyebab utamanya adalah transfusi darah berulang. Toksisitas zat besi telah dikaitkan dengan produksi radikal oksigen bebas, sebagai hasil dari reaksi Fenton dan Haber-Weiss, sehingga muncul zat besi bebas, yang merupakan bentuk besi paling beracun.⁶

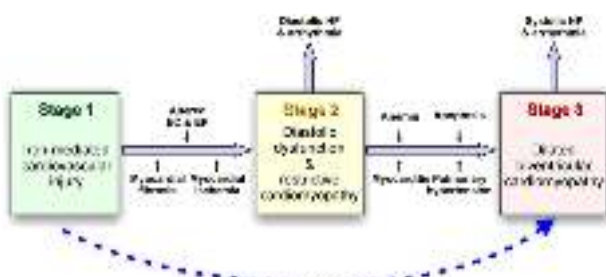
Dalam sirkulasi, zat besi biasanya diangkut dengan transferrin sehingga toksisitasnya masih terbatas. Namun, dalam kondisi dengan kelebihan zat besi, transferin menjadi sepenuhnya jenuh, dan terdapat sejumlah zat besi bebas, yang juga disebut besi plasma labil, terdapat dalam sirkulasi dan memasuki kardiomiosit terutama melalui saluran Ca^{2+} tipe-L dalam bentuk Fe^{2+} (*ferrous iron*). Di dalam kardiomiosit, besi disimpan dalam 3 bentuk berbeda, ferritin, hemosiderin, dan besi seluler labil. Besi seluler labil adalah yang paling mudah diakses oleh khelators besi tetapi juga merupakan bentuk yang paling beracun, menginduksi pembentukan oksigen reaktif dimana besi seluler labil menjadi reaksi tipe fenton, menyebabkan perubahan Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} menghasilkan radikal bebas termasuk radikal hidroksil yang sangat reaktif. Sehingga menyebabkan kerusakan peroksidatif pada struktur seluler menyebabkan kerusakan pada lipid, protein, dan asam nukleat, yang memicu kerusakan sel dan menipisnya antioksidan dan menyebabkan apoptosis kardiomiosit dan fibrosis miokard, sehingga pada akhirnya menyebabkan disfungsi jantung.⁶

Terdapat 2 jenis kondisi pada kardiomiopati thalassemia, yaitu kardiomiopati dilatasi dan kardiomiopati restriktif, dimana hal ini menunjukkan kompleksitas mendasar dari patofisiologi kardiomiopati thalassemia.⁶



Gambar 1 Patofisiologi Kardiomiopati Thalassemia

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kardiomiopati thalassemia bukan hanya akibat dari volume atau kelebihan zat besi tetapi hasil gabungan dari beberapa faktor yang masing-masing berkontribusi pada tingkat tertentu, tergantung pada kasusnya untuk menjadi jenis kardiomiopati tertentu.⁷ Namun, biasanya pada tahap awal ditandai dengan kardiomiopati restriktif dengan disfungsi diastolik yang lebih menonjol dan akan berlanjut menjadi kardiomiopati dilatasi pada tahap akhir (Gambar 2).⁸



Gambar 2 Perkembangan Penyakit Jantung Akibat Kelebihan Zat Besi

Diagnosis Kardiomiopati Thalassemia

Anamnesis riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, pemeriksaan elektrokardiografi standar, dan rontgen dada harus menjadi bagian dari evaluasi awal pasien dan merupakan bagian tindak lanjut dan skrining jantung reguler pasien dengan kardiomiopati thalassemia. Spektrum luas dari gejala jantung, keluhan dapat disertai dengan gejala lain yang terkait dengan penyakit yang mendasari atau kerusakan organ ekstrakardial yang diinduksi zat besi (disfungsi hati, diabetes mellitus, hipogonadisme, endokrin lainnya). Presentasi klinis thalassemia sangat bervariasi antara individu dan pada usia yang berbeda. Disfungsi miosit karena kelebihan zat besi adalah satu-satunya penyebab paling penting dari komplikasi jantung dan kematian dini pada thalassemia.⁹ Pada sebagian besar pasien thalassemia mayor, gagal jantung merupakan akibat dari gangguan fungsi sistolik kiri dengan dilatasi ventrikel. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada 52 pasien dengan thalassemia mayor dengan gagal jantung, ditemukan dilatasi ventrikel kiri dan penurunan kontraktilitas jantung (rata-rata fraksi ejeksi, $36 \pm 9\%$).¹⁰ Pada kardiomiopati thalassemia ditemukan gejala gagal jantung seperti pada umumnya. Dispnea atau kelelahan sering dilaporkan menjadi keluhan utama oleh pasien. Keluhan lain juga dapat ditemukan seperti ortopnoea, *paroxysmal nocturnal dyspnoea*, penurunan toleransi dalam beraktivitas, serta pembengkakan pergelangan kaki.⁶

Pemeriksaan fisik dapat melihat untuk menilai tanda-tanda gagal jantung kiri atau sisi kanan, bersama dengan temuan yang terkait dengan penyebab yang mendasari dari kelebihan zat besi.¹¹ Gagal jantung sendiri merupakan gejala yang kompleks dimana seorang pasien memiliki tampilan gejala khas yaitu sesak nafas saat istirahat atau aktifitas, kelelahan, edema tungkai dan ditemukan tanda khas gagal jantung seperti takikardia, takipnu, ronki paru, efusi pleura, peningkatan tekanan vena jugularis, edema perifer, hepatomegali dan ditemukan tanda objektif gangguan struktur atau fungsional jantung saat istirahat, kardiomegali, suara jantung ke tiga, murmur jantung, abnormalitas dalam gambaran ekokardiografi, kenaikan konsentrasi peptida natriuretic.¹²

Pemeriksaan laboratorium dasar meliputi serum ferritin dan saturasi transferrin untuk diagnosis kelebihan zat besi, bersamaan dengan pemeriksaan jumlah darah lengkap, elektroforesis hemoglobin, tes fungsi hati, tes endokrin (diabetes mellitus, tiroid, gonad, dll) untuk menilai gangguan lain.¹¹ Untuk mengidentifikasi pasien dengan kelebihan zat besi, dapat menilai kadar saturasi transferin plasma lebih besar dari 55% dan serum ferritin lebih besar dari 200 ng/ml untuk wanita atau 300 ng / ml untuk pria. Pemeriksaan serum besi merupakan alat yang berguna dalam skrining pasien untuk kelebihan zat besi total tubuh, tetapi pemeriksaan tersebut tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk mendeteksi kelebihan organ tertentu seperti kelebihan zat besi di jantung. Tingkat ferritin serum terhadap deposisi besi yang terdeteksi di jantung belum ditentukan.⁵

Elektrokardiografi standar memungkinkan untuk mengidentifikasi pembesaran jantung seperti melihat *left ventricular hypertrofi* (LVH), *right ventricular hypertrofi* (RVH). Kelainan irama jantung dapat dinilai seperti aritmia supraventrikel dan ventrikel dan kelainan sistem konduksi.

Rontgen toraks dapat melihat kardiomegali akibat pembesaran *left ventricular* (LV), tanda-tanda kongesti paru pada kasus dengan gagal jantung akut atau dapat melihat tanda-tanda hipertensi pulmonal.¹¹

Ekokardiografi adalah modalitas utama yang digunakan dalam skrining pasien dengan kondisi kelebihan zat besi terhadap penyakit jantung sebagai bagian dari evaluasi tindak lanjut awal dan pemeriksaan regular dari talasemia. Kelainan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri dan kanan, serta keterlibatan perikardial dan katup, juga dapat dengan mudah terdeteksi. Gangguan fungsi diastolik yang menampilkan pola pengisian pseudonormalized atau restriktif, dengan atau tanpa pembesaran atrium kiri merupakan temuan awal. Pasien simptomatik dengan kondisi kelebihan zat besi akan menyebabkan disfungsi diastolik yang progresif dan pada tahap selanjutnya berkembang menjadi restriktif. Penyakit stadium lanjut ditandai dengan dilatasi ventrikel kiri dan kanan serta berkurangnya fraksi ejeksi. *Cardiac output* yang tinggi dengan dilatasi ruang, hipertrofi eksentrik ventrikel kiri dapat juga terlihat.⁸

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) adalah teknik noninvasif yang kuat untuk menilai kandungan besi pada miokard. CMR adalah teknik noninvasif yang menggunakan sifat magnetik proton yang dikirim ke *radiofrequency pulse* untuk mendapatkan gambaran statis dan cine. Resolusi spasial dan kontras jaringannya memungkinkan pengukuran volume jantung dan dijadikan standar emas yang diakui untuk penilaian volumetrik ventrikel kiri dan kanan. CMR memungkinkan menilai karakterisasi jaringan miokard atau memisahkan gambaran miokard dengan otot, cairan, lemak, dan fibrosis yang sehat. Pada pasien talasemia banyak upaya telah dilakukan untuk mengukur kandungan besi miokard untuk mencegah komplikasi terkait. Besi adalah elemen yang menghancurkan sinyal resonansi magnetik. Hal ini terutama mengubah relaksasi T2, karakteristik jaringan yang melekat, dengan menciptakan inhomogeneities medan magnet fokal yang menyebabkan dephasing proton cepat dan kerusakan sinyal. T2 miokard dapat langsung diukur dengan CMR dan mencerminkan konsentrasi besi.¹³ Nilai 20 ms dianggap sebagai ambang untuk siderosis miokard. Telah ditunjukkan pada pasien talasemia mayor dengan nilai $T2^* \geq 20$ ms berhubungan dengan fungsi jantung normal dengan nilai prediktif negatif yang tinggi. Nilai $T2^* < 20$ ms, menunjukkan siderosis miokard, nilai lebih rendah dari 10ms menunjukkan adanya kelebihan zat besi yang parah dengan risiko tinggi disfungsi jantung dalam 1 tahun.¹⁴

Tatalaksana Kardiomiopati Talasemia

Pada pasien kardiomiopati talasemia yang telah mengalami gagal jantung tujuan utama dari terapi gagal jantung yaitu untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. Morbiditas meliputi meringankan gejala dan tanda, memperbaiki kualitas hidup, menghilangkan edema dan retensi cairan, meningkatkan kapasitas aktifitas fisik mengurangi kelelahan dan sesak nafas mengurangi kebutuhan rawat inap. Sedangkan mortalitas meliputi timbulnya kerusakan miokard, perburukan kerusakan miokard, remodelling miokard, timbul kembali gejala dan akumulasi cairan, serta rawat inap.¹²

Pada pasien dengan ditemukan tanda kongesti dapat diberikan diuretik seperti golongan loop diuretic (Furosemide dan torasemide) untuk mengurangi gejala dan tanda kongesti. Selanjutnya pada pasien dengan penurunan fraksi ejeksi dan ditemukan gejala simptomatik (NYHA Kelas II-IV) dapat diberikan *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* (ACE-I) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) bila ditemukan kontraindikasi atau intoleransi dengan penggunaan ACE-I, ditambahkan β -blocker, serta pemberian *mineralocorticoid receptor* (MRA) dengan rekomendasi kelas IA.¹²

Pada pasien kardiomiopati talasemia dengan presentasi klinis gejala gagal jantung perlu ditatalaksana dengan terapi kelasi agresif dan ditambahkan dengan obat gagal jantung standar seperti diuretic, ACE-I atau ARB, β -blocker serta MRA seperti yang telah disebutkan diatas. Masih harus dipantau dan dilakukan penelitian lebih lanjut apakah penambahan terapi khelasi akan menghentikan perkembangan perjalanan penyakit, atau meningkatkan disfungsi LV di luar apa yang mungkin dicapai dengan pengobatan gagal jantung standar yang agresif. Terapi khelasi besi adalah terapi utama yang tersedia yang menggunakan khelator besi parenteral seperti deferroxamine, atau khelators besi oral, deferiprone dan deferasirox. Khelasi telah terbukti meningkatkan fungsi ventrikel, mencegah aritmia ventrikel dan mengurangi kematian pada pasien dengan kelebihan zat besi. Khelator besi berperan dalam memblokir kemampuan ion besi untuk mengkatalisasi reaksi redoks dan untuk memungkinkan transportasi dan ekskresi yang efisien tanpa redistribusi besi. Khelator besi seharusnya dapat mengurangi kadar besi jaringan, mencegah akumulasi besi organ berlebihan, dan menetralkan zat besi labil yang beracun. Ada 3 khelator besi yang tersedia secara komersial, masing-masing dengan sifat yang sangat berbeda yaitu Deferoxamine, Deferiprone, serta Deferasirox.¹⁵

Deferoxamine adalah khelator besi pertama yang disetujui untuk diperkenalkan pada penggunaan klinis di tahun 1960-an. Ini adalah ligan heksadentat yang berikatan dengan besi dalam perbandingan molar 1: 1. Deferoxamine tidak diserap secara efektif oleh saluran pencernaan dan harus diberikan secara parenteral. Waktu paruh plasmanya sangat singkat yaitu ≈ 20 menit; oleh karena itu, obat biasanya diberikan sebagai larutan 10% secara subkutan dengan menggunakan pompa portabel kecil. Ketika khelasi intensif diperlukan, deferroxamine dapat diberikan sebagai infus intravena terus menerus. Pemberian deferroxamine secara parenteral tidak praktis, yang dapat mempengaruhi kepatuhan terhadap pengobatan. Efek samping deferroxamine yang paling umum adalah reaksi tempat infus lokal (indurasi, eritema, pembengkakan, dan gatal). Efek samping serius telah terjadi, terutama pada pasien yang menggunakan dosis deferroxamine yang lebih tinggi. Toksisitas ginjal dan sindrom gangguan pernapasan akut, terutama setelah dosis intravena terlalu tinggi dapat ditemukan.¹⁵

Deferiprone adalah ligan bidentat yang berikatan dengan zat besi dalam rasio molar 3: 1. Deferiprone diserap dengan cepat dari saluran pencernaan bagian atas, dan konsentrasi serum puncak terjadi 45 hingga 60 menit setelah konsumsi oral pada pasien yang berpuasa dan hingga 2 jam pada pasien yang sudah makan. Mengingat waktu paruh plasma yang relatif singkat yaitu 1,5 hingga 2,5 jam, obat ini

biasanya diberikan 3 kali sehari. Deferiprone bebas, metabolit glukuronide, dan kompleks besi-deferiprone umumnya diekskresikan secara ginjal. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet atau larutan oral. Efek samping yang paling umum terkait dengan deferiprone adalah gejala gastrointestinal (mual, muntah, sakit perut) dan peningkatan sementara enzim hati. Arthropati dapat terjadi, mulai dari nyeri ringan pada 1 sendi atau lebih (biasanya lutut) hingga artritis berat.¹⁵

Deferasirox adalah khelator tridentate aktif secara oral yang mengikat besi dalam perbandingan molar 2: 1. Dosis oral tunggal deferasirox diserap dengan cepat, mencapai kadar plasma puncak dalam 1 hingga 3 jam setelah pemberian; dengan waktu paruh eliminasi rata-rata 8 hingga 16 jam, kadar plasma dipertahankan dalam rentang terapeutik lebih dari 24 jam, yang mendukung pemberian sehari sekali. Feses adalah rute utama ekskresi dari deferasirox. Deferasirox tersedia sebagai tablet dispersible oral yang dilarutkan dalam air dan diberikan setidaknya 30 menit sebelum makan. Deferasirox memiliki profil keamanan yang baik secara klinis dengan pemantauan pasien yang tepat. Efek samping yang paling umum adalah gangguan gastrointestinal transien ringan sampai sedang (mual, muntah, diare, sakit perut), ruam kulit makulopapular difus, dan peningkatan alanine aminotransferase dan kadar kreatinin serum. Kejadian seperti itu jarang membutuhkan penghentian pengobatan tetapi, namun sering membaik baik secara spontan atau setelah penyesuaian dosis. Meskipun perubahan dalam kreatinin serum biasanya tidak progresif, deferasirox saat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan *creatinine clearance* <40 mL/menit atau serum kreatinin lebih besar dari dua kali ambang normal yang sesuai. Pemantauan pasien, termasuk tes fungsi ginjal dan hati, direkomendasikan untuk semua pasien yang menerima deferasirox.¹⁵

Kesimpulan

Penyakit jantung adalah penentu utama prognosis dan kelangsungan hidup pada pasien thalassemia. Endapan besi pada miokard tampaknya menjadi pemicu perkembangan kardiomiopati thalassemia. Zat besi tidak hanya dapat berperan dalam kerusakan kardiomiopati tetapi juga memengaruhi mekanisme yang mengarah pada perkembangan disfungsi jantung, karena ekspresi zat besi yang bergantung pada mediator inflamasi makrofag dapat mempengaruhi fibrosis serta faktor lain seperti imunogenetik akan berkembang menjadi kardiomiopati.

Pasien yang dikenal dengan thalassemia terutama thalassemia mayor harus dilakukan deteksi dini kelainan jantung seperti pemeriksaan berkala echocardiografi untuk menilai fungsi diastolik dan sistolik agar tidak berkembang menjadi kelainan kardiomiopati.

Manajemen kardiomiopati tergantung pada gejala pasien, bila sudah ditemukan gejala gagal jantung pasien dapat diberikan terapi standar gagal jantung seperti pemberian diuretik, ACE-I atau ARB, β -blocker serta MRA yang telah direkomendasikan, intensifikasi transfusi darah dan terapi khelasi besi dengan 3 khelator besi yang sering dijumpai yaitu Deferoxamine, Deferiprone, serta Deferasirox di samping sebagai pengobatan konvensional, dapat meningkatkan prognosis pasien terhadap kelangsungan hidup pada populasi pasien dengan kardiomiopati thalassemia.

Daftar pustaka

1. Peters M., Heijboer H., Smiers F. and Giordano P. C. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ*. 2012;344:e228.
2. Riset Kesehatan Dasar. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan*. 2007.
3. Koochi F., Kazemi T. and Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2019;98:1323-1331.
4. Koonrunsesomboon N., Tantiworawit A., Phrommintikul A., Saekho S., Srichairattanakool S. and Chattipakorn N. Heart Rate Variability for Early Detection of Iron Overload Cardiomyopathy in beta-Thalassemia Patients. *Hemoglobin*. 2015;39:281-6.
5. Gujja P., Rosing D. R., Tripodi D. J. and Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1001-12.
6. Kremastinos D. T., Farmakis D., Aessopos A., Hahalis G., Hamodraka E., Tsiapras D., et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 2010;3:451-8.
7. Kremastinos D. T., Toutouzas P. K., Vyssoulis G. P., Venetis C. A., Vretou H. P. and Avgoustakis D. G. Global and segmental left ventricular function in beta-thalassemia. *Cardiology*. 1985;72:129-39.
8. Murphy C. J. and Oudit G. Y. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail*. 2010;16:888-900.
9. Walker J. M. Thalassaemia major and the heart: a toxic cardiomyopathy tamed? *Heart*. 2013;99:827-34.
10. Kremastinos D. T., Tsetsos G. A., Tsiapras D. P., Karavolias G. K., Ladis V. A. and Kattamis C. A. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001;111:349-54.
11. Kremastinos D. T. and Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation*. 2011;124:2253-63.
12. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. F., Coats A. J. S., et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2016;69:1167.
13. Auger D. and Pennell D. J. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368:56-64.
14. Gammella E., Recalcatti S., Rybinska I., Buratti P. and Cairo G. Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:230182.

15. Pennell D. J., Udelson J. E., Arai A. E., Bozkurt B., Cohen A. R., Galanetto R., et al. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:281-308.