

ASPEK KLINIS DAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM TALASEMIA β

Hesty Rhauda Ashan¹, Dian Eka Putri²

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu¹

Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi²

*Corresponding Author : hesty.ashan@unib.ac.id

ABSTRAK

Talasemia β merupakan suatu kelainan genetik yang ditandai oleh gangguan dalam sintesis hemoglobin, yaitu protein pembawa oksigen dalam darah. Kelainan ini dapat menyebabkan anemia yang berat dan memerlukan perhatian medis yang serius. Pemeriksaan klinis dan laboratorium memiliki peran penting dalam diagnosis dan pemantauan talasemia β . Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi aspek klinis dan pemeriksaan laboratorium pada talasemia β . Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki karakteristik klinis yang muncul pada pasien dengan talasemia β , serta menganalisis hasil pemeriksaan laboratorium yang terkait dengan kondisi ini. Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional retrospektif. Data dikumpulkan melalui peninjauan catatan medis pasien talasemia β yang ada di rumah sakit. Data yang terkumpul dianalisis secara deskriptif untuk mendapatkan gambaran tentang karakteristik klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien talasemia β . Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat berbagai aspek klinis yang sering terjadi pada pasien talasemia β , seperti gejala anemia, pertumbuhan terhambat, dan gangguan pada organ-organ tubuh tertentu. Selain itu, hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan karakteristik spesifik, seperti penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar zat besi, dan perubahan dalam distribusi sel darah merah. Analisis data juga mengungkapkan adanya hubungan signifikan antara tingkat keparahan talasemia β dengan hasil pemeriksaan laboratorium tertentu, yang dapat memberikan petunjuk dalam pemantauan dan penanganan pasien.

Kata kunci : Pemeriksaan Laboratorium, Talasemia β

ABSTRACT

Thalassemia β is a genetic disorder characterized by a disruption in the synthesis of hemoglobin, the oxygen-carrying protein in the blood. It can cause severe anemia and requires serious medical attention. Clinical and laboratory examinations have an important role in the diagnosis and monitoring of β -thalassemia. Therefore, this study aimed to explore the clinical aspects and laboratory examinations in β -thalassemia. The purpose of this study was to investigate the clinical characteristics that appear in patients with β -thalassemia, as well as analyze the results of laboratory examinations associated with this condition. This study used a retrospective observational research design. Data were collected through reviewing the medical records of patients with β -thalassemia in the hospital. The collected data were analyzed descriptively to obtain an overview of the clinical characteristics and laboratory examination results in thalassemia β patients. The results of this study show that there are various clinical aspects that often occur in thalassemia β patients, such as symptoms of anemia, stunted growth, and disorders in certain organs. In addition, laboratory examination results showed specific characteristics, such as decreased hemoglobin levels, increased iron levels, and changes in red blood cell distribution. Data analysis also revealed a significant relationship between the severity of thalassemia β and certain laboratory examination results, which may provide clues for patient monitoring and treatment.

Keywords : Laboratory Examination, β Thalassemia

PENDAHULUAN

Talasemia merupakan defek genetik yang mengakibatkan penurunan atau tidak adanya sintesis satu atau lebih rantai globin yang merupakan polipeptida penting molekul hemoglobin. Talasemia disebabkan penurunan kecepatan sintesis atau kemampuan produksi rantai globin

tertentu yang dapat menimbulkan defisiensi produksi sebagian (parsial) atau menyeluruh (komplit) rantai globin tersebut. Hal ini menyebabkan terjadinya talasemia yang jenisnya sesuai dengan rantai globin yang terganggu produksinya. Jika rantai globin β tidak cukup diproduksi, maka akan terjadi akumulasi rantai globin α yang disebut dengan talasemia β (Atmakusuma & Setyaningsih, 2014) (Rodiani & Anggoro, 2017).

Talasemia dapat ditemukan hampir di seluruh dunia, akibat terjadinya migrasi populasi hingga ke Eropa, Amerika dan Australia. Distribusi talasemia terbanyak mengikuti pola 'sabuk talasemia' yang tersebar dari daerah Mediterania Timur sampai Timur Tengah dan India, sampai Asia Tenggara dan Selatan hingga Afrika Utara (Haddad et al., 2014). Genotipe talasemia dapat dibedakan berdasarkan penurunan sifatnya menjadi talasemia homozigot dan heterozigot. Kerusakan pada kedua gen globin β terjadi pada talasemia homozigot, sehingga didapatkan kehilangan rantai globin ganda. Rantai β tidak diproduksi sama sekali pada talasemia β sehingga hemoglobin A tidak dapat diproduksi (talasemia β^0). Talasemia heterozigot terjadi jika kerusakan terdapat pada salah satu gen globin β (talasemia β^+) (Rodiani & Anggoro, 2017).

Kelainan genetik berupa mutasi gen globin pada talasemia menyebabkan penurunan atau tidak ada produksi salah satu rantai globin. Setiap adanya pengurangan produksi dari salah satu rantai globin pada eritrosit akan menyebabkan akumulasi dari rantai yang diproduksi secara normal dan tidak akan dapat ditemukan jumlah seimbang untuk membentuk heterotetramer normal. Jika rantai globin α tidak diproduksi dalam jumlah yang cukup, maka akan terjadi akumulasi rantai globin β (talasemia α); dan jika rantai globin β tidak cukup diproduksi, maka akan terjadi akumulasi rantai globin α (talasemia β) (Angastiniotis & Lobitz, 2019).

Kelainan ini dapat menyebabkan anemia yang berat dan memerlukan perhatian medis yang serius. Anemia adalah kondisi di mana jumlah sel darah merah atau kadar hemoglobin dalam darah lebih rendah dari normal. Hal ini dapat menyebabkan gejala seperti kelelahan, kelemahan, pucat, sesak napas, dan penurunan daya tahan tubuh (Nurabaya et al., 2019).

Penelitian terdahulu dilakukan oleh (Regar, 2009) yang meneliti aspek genetik talasemia menunjukkan hasil gejala yang timbul tergantung tingkat keparahan penyakit ini, mulai dari anemia ringan hingga facies Cooley yang merupakan ciri khas pengidap talasemia. Diagnosis talasemia dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinik, asal etnis, riwayat keluarga, pemeriksaan keluarga, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan penunjang lainnya. Penatalaksanaan yang baik dapat memperpanjang masa hidup dari penderita talasemia. Penelitian lain dilakukan oleh (Haq et al., 2023) yang menguji talasemia beta pada laboratorium. Keterbatasan penelitian terdahulu adalah belum adanya penelitian yang secara spesifik membahas dari aspek klinis serta pemeriksaan laboratorium talasemia β menjadikannya kebaruan dalam penelitian ini. Pemeriksaan klinis dan laboratorium memiliki peran penting dalam diagnosis dan pemantauan talasemia β . Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki karakteristik klinis yang muncul pada pasien dengan talasemia β , serta menganalisis hasil pemeriksaan laboratorium yang terkait dengan kondisi ini.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional retrospektif. Lokasi penelitian ini adalah rumah sakit X di Kota Bengkulu. Penelitian dilakukan selama 2 minggu pada tanggal 1-14 juni 2023. Populasi penelitian ini adalah pasien rumah sakit X di Kota Bengkulu, sampel pada penelitian ini dipilih menggunakan teknik purposive sampling dengan kriteria pasien talasemia β , pasien berumur lebih dari 17 tahun, pasien dirawat di rumah sakit X di Kota Bengkulu. Data dikumpulkan melalui peninjauan catatan medis pasien talasemia β yang ada di

rumah sakit. Data yang terkumpul dianalisis secara deskriptif untuk mendapatkan gambaran tentang karakteristik klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien talasemia β .

HASIL

Pemeriksaan Darah Lengkap

Skrining talasemia dapat dilakukan dengan pemeriksaan darah rutin. Pada pemeriksaan pasien, diperoleh informasi hemoglobin dan hematokrit menurun, tetapi nilai hitung eritrosit relatif tinggi, tidak sesuai dengan derajat anemia, menghasilkan nilai MCV dan MCH yang rendah. Nilai MCHC (*mean cell hemoglobin concentration*) juga mengalami penurunan. Nilai RDW (*red blood cell distribution width*) mengalami peningkatan pada pasien talasemia. Hasil hitung retikulosit mengalami peningkatan akibat respons sumsum tulang terhadap proses hemolitik (CHAIN, 2020). Gambaran sediaan hapus darah tepi menunjukkan hasil mikrositik, hipokrom, poikilositosis, dan anisositosis, termasuk sel target, *tear drop cells*, dan eliptosit. Polikromasi dan eritrosit berinti juga dapat ditemukan. Badan inklusi eritrosit juga sering ditemukan seperti *basophilic stippling*, *Howell-jolly bodies* dan *Pappenheimer bodies* (Lee et al., 2019).

Pemeriksaan Status Besi

Berbagai parameter pemeriksaan status besi, seperti: *serum iron* (SI), *unsaturated iron binding capacity* (UIBC), *total iron binding capacity* (TIBC), ferritin, transferin, saturasi transferin, dan zink protoporfirin dapat digunakan untuk menyingkirkan kemungkinan anemia yang terjadi karena defisiensi besi. Pemeriksaan status besi ini dapat juga digunakan untuk memeriksa adanya *iron overload* pada pasien dengan talasemia (Saxena et al., 2017). Evaluasi status besi penting pada pasien talasemia, karena pasien talasemia sering mengalami *iron overload* akibat eritropoiesis inefektif dan akibat transfusi berulang. Pasien akan mengalami peningkatan kadar *serum iron* dan ferritin. Kelebihan besi ini akan terakumulasi di organ dan dapat menyebabkan gagal jantung, gangguan hepar, disfungsi endokrin (seperti: diabetes, hipogonadisme, disfungsi tiroid, dan retardasi pertumbuhan), sehingga evaluasi status besi serta fungsi organ yang rentan terhadap penumpukan zat besi merupakan bagian dari perawatan rutin pasien talasemia (Aliyeva et al., 2018).

Elektroforesis Hemoglobin

Metode yang sering digunakan untuk mengidentifikasi dan menentukan kuantitas hemoglobin normal dan varian adalah elektroforesis hemoglobin, HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), dan elektroforesis kapiler (CHAIN, 2020). Metode elektroforesis merupakan teknik pemisahan berdasarkan pergerakan ion dalam sebuah medan listrik. Molekul hemoglobin (HbA, HbA₂, HbF, dan Hb varian) dalam larutan memiliki muatan listrik pada pH tertentu. Hemoglobin dapat bermuatan positif atau negatif tergantung pada kelompok terionisasi (rantai asam atau basa) yang dimiliki. Total hemoglobin yang tercampur dalam molekul hemoglobin memiliki muatan bersih negatif, ketika diberikan potensial listrik yang berbeda, partikel akan bergerak masing-masing ke anoda atau katoda, tergantung pada muatan bersihnya dan molekul dengan muatan yang berbeda secara keseluruhan akan mulai terpisah.

Metode elektroforesis konvensional yang digunakan untuk melakukan pemisahan jenis hemoglobin berdasarkan rantai globin adalah metode elektroforesis pH alkali dengan media selulosa asetat dan elektroforesis pH asam dengan media agar. Metode lain yaitu: *isoelectric focusing*, *capillary zone* elektroforesis, dan HPLC. (CHAIN, 2020), (Sabath, 2017). Metode elektroforesis yang umum dipakai saat ini adalah metode *isoelectric focusing* yang sudah menggantikan peranan dari elektroforesis selulosa asetat. Metode ini dapat memisahkan hemoglobin normal seperti HbA, HbF, dan HbA₂, termasuk hemoglobin varian S dan C.

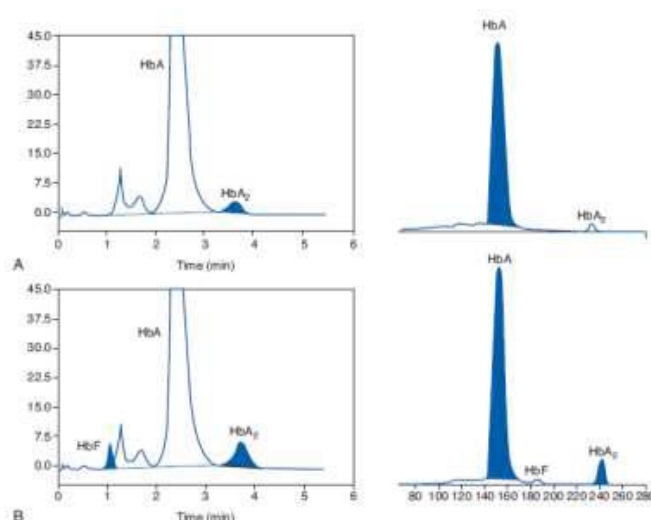
Peningkatan HbA₂ yang berhubungan dengan talasemia β dan kelebihan rantai β pada kasus HbH *disease* dapat diketahui melalui pemeriksaan ini. Kelemahannya yaitu pada metode ini belum bisa memisahkan hemoglobin varian yang berasal dari hemoglobin S (hemoglobin D atau G) dan hemoglobin C (hemoglobin E atau O) seperti pada pemeriksaan HPLC. Pemeriksaan terbaru dengan menggunakan *capillary zone* elektroforesis dapat memisahkan HbE dari HbA₂ yang belum bisa dilakukan menggunakan HPLC (Sabath, 2017).

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

High performance liquid chromatography (HPLC) dengan pertukaran kation merupakan metode pilihan skrining awal talasemia dan merupakan metode analisis hemoglobin yang paling sering digunakan pada laboratorium. Metode ini menjadi pilihan karena dapat melakukan identifikasi kualitatif pada hampir semua varian hemoglobin dan juga mampu melakukan kuantifikasi akurat terhadap fraksi hemoglobin. Prinsip kerjanya adalah pemisahan berbagai jenis hemoglobin akibat adanya perbedaan muatan antar molekul hemoglobin tersebut. Hemolisat yang mengandung berbagai jenis hemoglobin yang berbeda akan diabsorpsi pada fase padat yang bermuatan positif. Kecepatan elusi (*retention time*) dari hemoglobin yang berbeda jenis ditentukan oleh pH dan kekuatan ion larutan *buffer* pengelusi. (Wahed, 2019), (Tatu T, 2020)

Teknik HPLC dapat memisahkan dan mengukur secara kuantitatif kadar HbA₂ dan HbF, serta membantu identifikasi hemoglobin varian secara otomatis, tetapi keterbatasannya adalah belum dapat memisahkan fraksi HbE dan HbA₂. Komponen minor HbS juga dapat menyebabkan nilai persentase HbA₂ menjadi tinggi palsu. Kadar Hb Bart dan HbH juga tidak dapat dilaporkan secara kuantitatif oleh metode ini (Riadi W, 2011).

Nilai normal HbA₂ pada orang normal sekitar 2,4-3,2% sedangkan pada talasemia β *carrier* adalah 3,6-7%. Pemeriksaan yang paling akurat dan cepat adalah HPLC dengan pertukaran kation dan elektroforesis kapiler (Gambar 2.). Nilai HbA₂ antara 3,2-3,6% dinyatakan *borderline* dan memerlukan pemeriksaan lanjutan, terutama pada orang yang berusia muda atau pasangan yang beresiko pembawa gen talasemia. Nilai normal HbF pada orang dewasa normal sekitar <1,5% dari total hemoglobin (Brancaleoni et al., 2016). Kadar HbA₂ >4% dan HbF 10%-50% ditemukan pada talasemia β intermedia (Haddad et al., 2014).



Gambar 2. Pemisahan dan Kuantitas Fraksi Hemoglobin Pada HPLC (kiri) dan Elektroforesis Kapiler (kanan) (CHAIN, 2020)

A. Orang dewasa sehat dengan HbF <1% dan HbA₂ <3,5%, B. Orang dewasa dengan talasemia β minor, terjadi peningkatan HbF dan HbA₂.

Analisis DNA

Pemeriksaan DNA merupakan suatu teknik molekuler untuk mengidentifikasi mutasi gen globin. Metode yang sering digunakan adalah *Polimerase Chain Reaction* (PCR), yang dapat melakukan deteksi dan kuantifikasi empat hingga enam mutasi bila etnis individu diketahui (Keohane, 2020). Sebanyak lebih dari 200 mutasi pada talasemia β yang pada umumnya merupakan substitusi, insersi, atau delesi pendek dari satu nukleotida yang dapat diidentifikasi dengan metode *Gap-PCR*. (Brancaleoni et al., 2016), (Saxena et al., 2017). Diagnosis secara molekuler diperlukan untuk memprediksi kasus *severe transfusion-dependent* dan *intermediate-to-mild nontransfusion-dependent*. Analisis DNA pada villi korion merupakan pemeriksaan untuk diagnosis prenatal dan metode yang digunakan sama dengan yang digunakan untuk deteksi mutasi, tergantung kepada fasilitas laboratorium (Brancaleoni et al., 2016).

PEMBAHASAN

Pasien dengan talasemia β memiliki beberapa karakteristik klinis yang dapat diamati. Salah satu karakteristik yang paling umum adalah gejala anemia, yang meliputi kelelahan, kelemahan, pusing, dan sesak napas. Anemia pada talasemia β disebabkan oleh produksi sel darah merah yang tidak mencukupi dan degradasi cepat sel darah merah yang abnormal. Selain itu, pertumbuhan terhambat juga merupakan karakteristik yang sering terjadi pada pasien talasemia β . Kondisi ini disebabkan oleh gangguan dalam produksi hormon pertumbuhan yang terkait dengan anemia kronis dan komplikasi terkait talasemia.

Gangguan pada organ-organ tubuh tertentu juga terjadi pada pasien talasemia β . Misalnya, akumulasi besi berlebih di dalam tubuh akibat transfusi darah berulang dapat menyebabkan kerusakan pada organ hati, jantung, dan kelenjar endokrin. Selain itu, talasemia β juga dapat menyebabkan gangguan pada sistem tulang, seperti deformitas tulang dan osteoporosis. Selanjutnya, pasien talasemia β juga dapat mengalami komplikasi yang melibatkan organ-organ lain, seperti gangguan pada sistem pernapasan, sistem pencernaan, dan sistem reproduksi. Pemahaman tentang karakteristik klinis pada pasien talasemia β penting untuk pengenalan dini, diagnosis yang tepat, dan pengelolaan yang optimal terhadap kondisi ini. Dengan memahami karakteristik ini, para profesional medis dapat merencanakan intervensi yang sesuai dan memberikan perawatan yang komprehensif kepada pasien talasemia β . Hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien talasemia β di rumah sakit X di Kota Bengkulu sering kali menunjukkan karakteristik spesifik yang menggambarkan kondisi tersebut. Beberapa karakteristik tersebut antara lain:

Penurunan kadar hemoglobin (Hb)

Talasemia β ditandai oleh produksi hemoglobin yang tidak normal atau kurang sehingga pasien mengalami anemia. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan penurunan kadar hemoglobin dalam darah, yang merupakan tanda utama dari keadaan anemia.

Peningkatan kadar zat besi

Pasien talasemia β yang menjalani transfusi darah berulang berpotensi mengalami peningkatan kadar zat besi dalam tubuh. Hal ini disebabkan oleh transfusi darah yang mengandung zat besi tambahan. Pemeriksaan laboratorium dapat mengungkapkan peningkatan kadar zat besi serum.

Perubahan dalam distribusi sel darah merah

Pada pasien talasemia β , distribusi sel darah merah dalam darah dapat mengalami perubahan. Misalnya, terjadi peningkatan jumlah sel darah merah yang kecil (*microcytosis*)

dan perubahan bentuk sel darah merah (misalnya, sel darah merah yang lebih kecil dan lebih pucat). Pemeriksaan indeks eritrosit seperti Mean Corpuscular Volume (MCV) dan Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) dapat memberikan informasi tentang perubahan ini.

Selain karakteristik yang disebutkan di atas, hasil pemeriksaan laboratorium lainnya juga dapat menunjukkan perubahan yang khas pada pasien talasemia β , seperti peningkatan jumlah retikulosit, perubahan dalam parameter darah lainnya seperti jumlah sel darah putih dan trombosit, serta peningkatan ferritin sebagai indikator penimbunan zat besi.

Penelitian ini juga menunjukkan adanya korelasi antara keparahan talasemia β dan hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien talasemia β di rumah sakit di Kota Bengkulu. Salah satu hasil pemeriksaan laboratorium yang terkait dengan talasemia β adalah penurunan kadar hemoglobin. Talasemia β menyebabkan produksi hemoglobin yang tidak adekuat, sehingga kadar hemoglobin dalam darah menjadi rendah. Semakin berat keparahan talasemia β , maka penurunan kadar hemoglobin akan semakin signifikan. Selain itu, hasil pemeriksaan laboratorium juga menunjukkan peningkatan kadar zat besi dalam darah. Hal ini terjadi karena pasien talasemia β sering menjalani transfusi darah berulang untuk mengatasi anemia. Transfusi darah tersebut menyebabkan akumulasi besi dalam tubuh, yang dapat berdampak negatif pada organ-organ vital. Kemudian, terdapat perubahan dalam distribusi sel darah merah pada pasien talasemia β . Mereka cenderung memiliki jumlah sel darah merah yang lebih rendah, ukuran yang lebih kecil, dan bentuk yang tidak normal. Hal ini dapat terlihat melalui pemeriksaan indeks eritrosit, seperti volume sel darah merah rata-rata (mean corpuscular volume, MCV) dan kadar hemoglobin rata-rata per sel darah merah (mean corpuscular hemoglobin, MCH).

Analisis data menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan talasemia β dengan hasil pemeriksaan laboratorium tersebut. Semakin berat keparahan talasemia β , maka penurunan kadar hemoglobin akan semakin besar, peningkatan kadar zat besi lebih signifikan, dan perubahan dalam distribusi sel darah merah akan semakin jelas. Pemantauan dan pengelolaan pasien talasemia β berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium memiliki peran penting dalam memberikan perawatan yang optimal dan mencegah komplikasi yang mungkin terjadi. Pemahaman yang baik tentang hubungan antara aspek klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium membantu para profesional medis dalam mengembangkan strategi pengelolaan yang lebih efektif.

KESIMPULAN

Pasien dengan talasemia β sering mengalami sejumlah aspek klinis yang mencakup gejala anemia, pertumbuhan terhambat, dan gangguan pada organ-organ tubuh tertentu. Gejala anemia meliputi kelelahan, pusing, dan sesak napas akibat rendahnya kadar hemoglobin dalam darah. Pertumbuhan terhambat dapat terjadi karena produksi sel darah merah yang tidak mencukupi. Gangguan pada organ-organ tubuh tertentu dapat terjadi, seperti hepatosplenomegali (pembesaran hati dan limpa), gangguan tulang, dan gangguan pada jantung. Hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien talasemia β juga menunjukkan karakteristik spesifik. Penurunan kadar hemoglobin adalah temuan umum, mengingat talasemia β merupakan gangguan produksi hemoglobin. Selain itu, kadar zat besi dalam tubuh dapat meningkat sebagai kompensasi dari kerusakan sel darah merah yang berlebihan. Pemeriksaan juga dapat mengungkapkan perubahan dalam distribusi sel darah merah, seperti peningkatan jumlah sel darah merah yang lebih kecil dan bentuk sel darah merah yang tidak normal. Analisis data penelitian juga mengungkapkan hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan talasemia β dengan hasil pemeriksaan laboratorium tertentu. Hal ini memberikan petunjuk penting dalam pemantauan dan penanganan pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih pada semua pihak yang telah berkontribusi dalam menyelesaikan penelitian ini, semoga penelitian ini bermanfaat.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliyeva, G., Asadov, C., Mammadova, T., Gafarova, S., & Abdulalimov, E. (2018). Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(2), 165–174.
- Angastiniotis, M., & Lobitz, S. (2019). Thalassemias: an overview. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(1), 16.
- Atmakusuma, D., & Setyaningsih, I. (2014). Dasar-dasar Thalassemia: Salah Satu Jenis Hemoglobinopati. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Edisi VI, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*.
- Brancaleoni, V., Di Pierro, E., Motta, I., & Cappellini, M. D. (2016). Laboratory diagnosis of thalassemia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38, 32–40.
- CHAIN, N. O. F. V. B. Y. G. (2020). Rodak's Hematology Clinical Principles and Applications. *Platelets*, 19, 11–15.
- Haddad, A., Tyan, P., Radwan, A., Mallat, N., & Taher, A. (2014). β -thalassemia intermedia: a bird's-eye view. *Turkish Journal of Hematology*, 31(1), 5.
- Haq, F. R., Mustofa, S., & Himayani, R. (2023). Talasemia Beta: Etiologi, Klasifikasi, Faktor Risiko, Diagnosis, dan Tatalaksana. *Jurnal Agromedicine*, 10(1), 159-166.
- Lee, Y. K., Kim, H.-J., Lee, K., Park, S. H., Song, S. H., Seong, M.-W., Kim, M., & Han, J. Y. (2019). Recent progress in laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathy: a study by the Korean Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology. *Blood Research*, 54(1), 17–22.
- Musallam, K. M., Taher, A. T., & Rachmilewitz, E. A. (2012). β -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(7), a013482.
- Nurbaya, S., Yusra, S., & Handayani, S. I. (2019). *Cerita Anemia*. Universitas Indonesia Publishing.
- Regar, J. (2009). Aspek genetik talasemia. *Jurnal Biomedik: JBM*, 1(3).
- Riadi W. (2011). 'Pemeriksaan Laboratorium Analisa Hemoglobin pada Thalassemia dan Hemoglobin Varian.' Dalam: *Analisa Hemoglobin dengan Cara Konvensional dan Mikropipiler Elektroforesis, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Halaman: 1-17*.
- Rodiani, R., & Anggoro, A. (2017). Talasemia pada kehamilan. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 1(3), 580–585.
- Sabath, D. E. (2017). Molecular diagnosis of thalassemias and hemoglobinopathies: an ACLPS critical review. *American Journal of Clinical Pathology*, 148(1), 6–15.
- Saxena, R., Banerjee, T., & Aniyery, R. B. (2017). Thalassemia and its Management during Pregnancy. *World J Anemia*, 1(1), 5–17.
- Tatu T. (2020). 'Laboratory Diagnosis of β -Thalassemia and HbE.' In: *Intech Open*, p 1-40.
- Wahed, A. (2019). Critical issues in hemoglobinopathy detection and serology testing for HIV and hepatitis infections. In *Accurate Results in the Clinical Laboratory* (pp. 321–327). Elsevier.
- Weatherall, D. J. (2010). The thalassemias: disorders of globin synthesis. *Williams Hematology*, 8, 675–707.