



## SEBUAH TINJUAN PUSTAKA: PENATALAKSANAAN BETA THALASEMIA

Muhammad Nooradi Praramdana<sup>1\*</sup>, Muhammad Ammar Rusydi<sup>1</sup>, Mohammad Rizky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

<sup>2</sup> Departemen Patologi Klinis, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

**Corresponding Author:** Muhammad Nooradi Praramdana, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

E-Mail: nooradiaksel8@gmail.com

**Received** 03 Desember 2022; **Accepted** 05 Desember 2022; **Online Published** 17 Januari 2023

### Abstrak

Thalasemia adalah kelompok kelainan genetik heterogen yang dihasilkan dari penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb). Thalasemia adalah penyakit keturunan, artinya setidaknya salah satu dari orang tua harus menjadi pembawa penyakit tersebut. Thalasemia merupakan bagian dari anemia hereditas yang dipicu oleh menurunnya sintesis salah satu rantai globin yang menggabungkan hemoglobin (HbA,  $\alpha_2 \beta_2$ ). Pengelompokan klinis Thalasemia- $\beta$ . Bersumber pada tingkatan keparahan anemia, dengan memandang defek genetik ( $\beta^+$  ataupun  $\beta^0$ ) dan jumlah gen (homozigot ataupun heterozigot). Beta Thalasemia disebabkan oleh sejumlah mutasi yang memengaruhi berbagai aspek produksi globin beta, seperti transkripsi, translasi, atau stabilitas produk beta-globin. Ini akhirnya menyebabkan hemoglobin yang rusak, yang rentan terhadap kehancuran. Talasemia mayor diobati dengan transfusi sel darah merah. Transfusi rutin menempatkan pasien pada risiko kelebihan zat besi, reaksi transfusi, dan juga mengembangkan antibodi sel darah merah, yang membuat pencarian darah donor yang cocok untuk transfusi berikutnya menjadi sulit.

**Keywords:** *Beta thalassemia, tatalaksana, tinjauan pustaka*

### PENDAHULUAN

Thalasemia adalah kelompok kelainan genetik heterogen yang dihasilkan dari penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb).<sup>1</sup> Thalasemia adalah penyakit keturunan, artinya setidaknya salah satu dari orang tua harus menjadi pembawa penyakit tersebut. Ini disebabkan oleh mutasi genetik atau penghapusan fragmen gen kunci tertentu. Thalasemia alfa disebabkan oleh

delesi gen alfa-globin yang mengakibatkan berkurangnya atau tidak adanya produksi rantai alfa-globin. Sedangkan Thalasemia beta terjadi akibat mutasi titik pada gen beta-globin. Mutasi heterozigot (*beta-plus Thalasemia*) menghasilkan beta-Thalasemia minor di mana rantai beta kurang diproduksi. Beta Thalasemia mayor disebabkan oleh mutasi homozigot (*beta-zero Thalasemia*) dari

gen beta-globin, mengakibatkan tidak adanya rantai beta sama sekali.<sup>1,5</sup>

Kelebihan rantai alfa-globin yang tidak berpasangan dalam beta-Thalasemia beragregasi dan membentuk endapan yang merusak membran sel darah merah dan mengakibatkan hemolisis intravascular. *Coinheritance* dari alfa Thalasemia: Pasien beta-Thalasemia dengan *coinheritance* dari alpha Thalasemia memiliki perjalanan klinis yang lebih ringan karena ketidakseimbangan rantai alpha-beta yang kurang parah.<sup>2</sup> Koeksistensi sifat sel sabit: Kehadiran sifat sel sabit dengan beta-Thalasemia adalah hemoglobinopati utama dan mengakibatkan manifestasi penyakit sel sabit. Secara khusus penderita Thalasemia banyak yang berasal dari area Laut Tengah, Timur Tengah, ataupun Asia. Lebih dari 200 mutasi penyebab Thalasemia yang berbeda telah diidentifikasi pada gen beta-globin, menyebabkan variabilitas genotipik dan fenotipik penyakit yang luas. Jumlah gen Thalasemia di Indonesia sendiri berkisar 3-10%. Berdasarkan data ini, diperkirakan lebih 2000 pengidap terkini dilahirkan tiap tahunnya di Indonesia.<sup>1-3</sup>

## ISI

### Definisi

Thalasemia adalah bagian dari anemia hereditas yang dipicu oleh menurunnya sintesis salah satu rantai globin yang menggabungkan hemoglobin (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ).<sup>1,4</sup> Secara garis besar kelainan genetik ini dibagi dalam dua kelas yaitu: talasemia  $\alpha$ , dimana produksi rantai  $\alpha$  terganggu, dan talasemia  $\beta$  yang disebabkan karena gangguan produksi rantai  $\beta$ . Beta-Thalasemia adalah kelainan

bawaan yang dihasilkan dari berbagai mutasi (lebih dari 200 mutasi penyebab penyakit telah diidentifikasi) atau, jarang, penghapusan gen beta-globin (HbB) pada kromosom 11. Mutasi ini terutama merupakan mutasi titik yang memengaruhi kontrol transkripsi, translasi, dan penyambungan gen HbB dan produk gen.<sup>3</sup>

### Klasifikasi

Pengelompokan klinis *Thalasemia- $\beta$* . Bersumber pada tingkatan keparahan anemia, dengan memandang defek genetik ( $\beta^+$  ataupun  $\beta^0$ ) dan jumlah gen (homozigot ataupun heterozigot).<sup>1,3,5</sup>

#### 1. Thalasemia mayor

Penyakit ini sangat sering dijumpai di Negeri Mediterania serta di sebagian bagian Afrika dan Asia Tenggara. Kondisi ini memunculkan salah satu dari 2 sindrom; 1) ditandai dengan anemia berat umumnya muncul antara bulan kedua serta keduabelas dari kehidupan (*Thalasemia- $\beta$  mayor*) serta 2) ditandai dengan anemia berimbang yang muncul sehabis umur 1-2 tahun (*Thalasemia- $\beta$  intermedia*). Anemia berat ini diakibatkan karena kekurangan Hb A( $\alpha_2\beta_2$ ).<sup>5</sup> Ketidakmampuan buat memproduksi rantai  $\beta$  menimbulkan terdapatnya rantai  $\alpha$  yang kelewatan dalam langkah dini serta akhir dari eritroblas polikromatik. Rantai  $\alpha$  mengendap pada sel serta menyebabkan tampaknya kendala kepada bermacam fungsi sel, dan terjalinkan fagositosis serta demosi dari sebagian eritroblas yang memiliki sedimen itu oleh

makrofag sumsum tulang. Perjalanan penyakit talasemia utama umumnya pendek sebab apabila pengidap tidak dibantu dengan transfusi, kematian terjalin dalam umur dini dampak anemia yang berat. Transfusi darah membenarkan anemia serta pula memencet pertanda inferior (deformitas tulang) sebab eritropoiesis kelewatan. Pengidap yang kerap ditransfusi hendak hadapi henti jantung akibat kelebihan besi yang progresif, serta hemokromatosis inferior ialah pemicu morbiditas serta mortalitas yang berarti.<sup>3,5</sup>

## 2. Talasemia minor

Terdapatnya satu gen normal dalam individu heterozigot memungkinkan campuran rantai  $\beta$  globin yang mencukupi sehingga pengidap umumnya secara klinis asimtomatik. Pengecekan apusan darah tepi kerapkali membuktikan anemia ringan dengan tingkatan bermacam-macam. Umumnya ditemukan abnormalitas yang khas dari morfologi sel darah merah. Biasanya hemoglobin yang ditemui merupakan Hb A, serta yang khas proporsi Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) bertambah dengan angka kurang lebih 4-7% dari keseluruhan hemoglobin, tidak seperti perihalnya dengan nilai normal, sekitar 2-3%. Identifikasi karakteristik Talasemia- $\beta$  berarti buat pengarahan genetik. Tidak hanya itu pula butuh didiagnosis banding dengan anemia mikrositik hipokromik akibat defisiensi besi.<sup>3,5</sup>

## 3. Talasemia intermedia

Ditandai oleh gejala klinis serta tingkat keparahan yang ada di antara klasifikasi mayor serta minor. Pengidap ini secara genetik bersifat heterogen. Biasanya pengidap dengan keanehan ini lumayan sehat serta hanya membutuhkan transfusi darah dalam dikala munculnya peradangan.<sup>1,5</sup>

## Etiologi

Thalasemia adalah resesif autosom, yang berarti kedua orang tua harus terpengaruh atau pembawa penyakit untuk mentransfernya ke generasi berikutnya. Hal ini disebabkan oleh mutasi atau delesi gen Hb, yang mengakibatkan produksi kurang atau tidak adanya rantai alfa atau beta. Ada lebih dari 200 mutasi yang diidentifikasi sebagai penyebab Talasemia. Talasemia alfa disebabkan oleh delesi gen alfa-globin, dan talasemia beta disebabkan oleh mutasi titik pada situs sambatan dan daerah promotor gen beta-globin pada kromosom.<sup>4-6</sup>

Beta Talasemia disebabkan oleh sejumlah mutasi yang memengaruhi berbagai aspek produksi globin beta, seperti transkripsi, translasi, atau stabilitas produk beta-globin. Ini akhirnya menyebabkan hemoglobin yang rusak, yang rentan terhadap kehancuran. halasemia beta adalah kelainan resesif autosomal yang disebabkan oleh mutasi gen Hb B yang terletak pada kromosom nomor 11, yang bertanggung jawab untuk sintesis beta-globin. Presentasi klinis bergantung pada efek kelainan genetik pada tingkat molekuler dan kombinasi faktor genetik dan lingkungan lainnya. Beta Talasemia dibagi menjadi beberapa jenis. Ini bisa berupa Talasemia beta, tanpa protein HBB

yang dihasilkan dari gen bermutasi (B0), atau Thalasemia beta, yang mengakibatkan penurunan jumlah protein yang diproduksi (B+).<sup>5,6</sup>

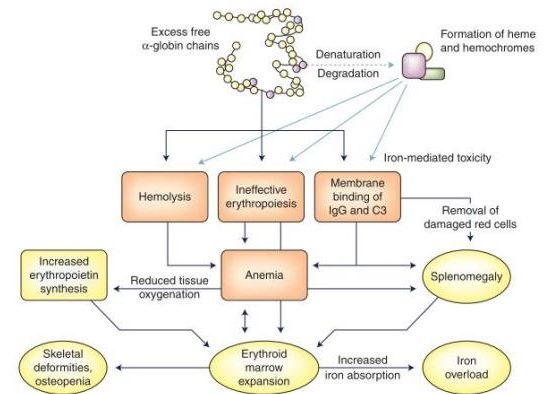
**Patofisiologi**

Hemoglobin adalah tetramer dari dua rantai globin alfa yang digabungkan dengan dua rantai globin non-alfa. Fetal hemoglobin (HbF) adalah hemoglobin primer sampai usia enam bulan dan terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai gamma. Hemoglobin dewasa terutama hemoglobin A (HbA), terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai beta. Komponen hemoglobin dewasa yang lebih kecil adalah hemoglobin A2 (HbA2), yang terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai delta.<sup>3,4</sup>

Mutasi genetik menghasilkan defisiensi rantai beta-globin. Kelebihan alpha globin yang tidak berpasangan menyebabkan hemolisis sel darah merah di sumsum tulang dan hematopoiesis ekstrameduler, menyebabkan anemia kronis. Ketika tubuh mencoba untuk mengkompensasi, hal itu menyebabkan hematopoiesis ekstrameduler, yang dapat bermanifestasi sebagai kelainan tulang pada wajah dan tulang panjang, hepatosplenomegali, gangguan pertumbuhan, dan pembesaran ginjal.<sup>2,4</sup>

Patogenesis beta-Thalasemia adalah dua kali lipat. Pertama, terjadi penurunan sintesis hemoglobin yang menyebabkan anemia dan peningkatan HbF dan HbA2 karena penurunan rantai beta untuk pembentukan HbA. Kedua, dan yang paling signifikan secara patologis pada beta-Thalasemia mayor dan intermedia, kelebihan rantai alfa relatif membentuk inklusi rantai alfa yang tidak larut yang menyebabkan hemolisis intramedullary. Eritropoiesis yang tidak efektif ini

menyebabkan anemia berat dan hiperplasia eritroid dengan ekspansi sumsum tulang dan hematopoiesis ekstrameduler. Ekspansi sumsum tulang menyebabkan kelainan bentuk tulang, karakteristik tulang wajah yang menyebabkan frontal bossing dan tonjolan rahang atas. Pensinyalan biokimia dari ekspansi sumsum yang melibatkan jalur bone morphogenetic protein (BMP) menghambat produksi hepcidin yang menyebabkan hiperabsorpsi besi. Pasien yang tidak dirawat dengan baik dan pasien yang bergantung pada transfusi berisiko mengalami kelebihan zat besi yang merusak organ akhir. Hepatosplenomegali dari hematopoiesis ekstrameduler dan hemolisis yang sedang berlangsung juga menyebabkan trombositopenia dan disfungsi hati.<sup>4,9</sup>



**Gambar 1.** Patofisiologi Thalasemia beta mayor<sup>9</sup>

**Gejala Klinis**

Deposisi besi kronis akibat transfusi berulang dapat menyebabkan kulit berwarna perunggu. Deposisi besi dalam miosit jantung akibat transfusi kronis dapat mengganggu irama jantung, dan hasilnya adalah berbagai aritmia. Karena anemia kronis, gagal jantung juga dapat terjadi. Hepatosplenomegali dapat terjadi akibat

deposisi besi kronis dan juga dari hematopoiesis ekstrameduler pada organ-organ ini. Gagal hati kronis atau sirosis dapat terjadi akibat deposisi besi kronis atau hepatitis virus terkait transfusi. Pengendapan besi di pankreas dapat menyebabkan diabetes melitus; di kelenjar tiroid atau paratiroid masing-masing dapat menyebabkan hipotiroidisme dan hipoparatiroidisme. Deposisi pada persendian menyebabkan artropati kronis.<sup>1,5</sup>

Umumnya awitan terjadi pada awal usia pertumbuhan yaitu 6 bulan sampai usia 2 tahunan. Hal ini sesuai dengan konsep Hemoglobin switching yang terjadi pada awal tahun pertumbuhan, mulai usia 6 bulan. Pada Talasemia mayor dengan tipe mutasi  $\beta$  yang moderat atau ringan, pada mutasi  $\beta$ /HbE, dan campuran mutasi tipe beratringan, usia awitan pucat umumnya didapatkan pada usia yang lebih dewasa seperti usia 3-10 tahunan. Fasilitas kesehatan perifer yang tidak lengkap, terkadang melewati diagnosis utama Talasemia mayor. Satu saudara lain yang terdiagnosis Talasemia dapat menjadi catatan penting rekam medis. Hal ini akibat distorsi hormon-hormon yang dibutuhkan untuk pertumbuhan.<sup>5-7</sup>

Pada pemeriksaan fisik didapatkan beberapa tanda tergantung pada transfusinya, seperti: pucat, sklera tampak ikterik akibat peningkatan bilirubin, *facies Cooley* seperti dahi menonjol, mata menyempit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, maloklusi gigi, dapat ditemukan juga hepatosplenomegaly, gagal tumbuh kembang, gizi kurang atau perawakan pendek, pubertas terlambat serta hiperpigmentasi kulit.<sup>3-4</sup>

## Tatalaksana

Talasemia mayor diobati dengan transfusi sel darah merah. Transfusi rutin menempatkan pasien pada risiko kelebihan zat besi, reaksi transfusi, dan juga mengembangkan antibodi sel darah merah, yang membuat pencarian darah donor yang cocok untuk transfusi berikutnya menjadi sulit. Anemia berat dan keterlambatan pertumbuhan merupakan indikasi untuk transfusi serta tanda klinis ekspansi eritroid, termasuk perubahan wajah, ekspansi tulang, dan splenomegali. Tingkat hemoglobin sasaran untuk sebagian besar rejimen transfusi adalah hemoglobin pratretransfusi 9 hingga 10 g/dL dan hemoglobin pascatretransfusi 13 hingga 14 g/dL. Transfusi rutin membuat pasien berisiko kelebihan zat besi, reaksi transfusi, dan juga mengembangkan antibodi sel darah merah, yang membuat pencarian darah donor yang cocok untuk transfusi berikutnya menjadi sulit. Transplantasi sumsum tulang dan transplantasi darah tali pusat menawarkan satu-satunya obat potensial untuk beta-Thalasemia. Pada pasien tanpa komplikasi pre-transplantasi dari perkembangan klinis penyakit, transplantasi sel punca dari saudara kandung yang identik dengan HLA memiliki tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit lebih dari 90%. Transplantasi darah tali pusat merupakan pertimbangan bagi orang tua yang sudah memiliki anak dengan beta-Thalasemia dan kemudian mengidentifikasi janin yang kompatibel dengan HLA pada kehamilan berikutnya.<sup>5-8</sup>

Status besi pasien yang ditransfusi secara rutin harus dipantau. Tanda-tanda klinis kelebihan zat besi dan feritin serum serial tetap menjadi metode yang paling dapat diandalkan untuk

mengevaluasi kelebihan zat besi. Terapi kelasi (**Tabel 1**) besi umumnya dimulai setelah pasien menerima 10 sampai 20 transfusi atau memiliki kadar feritin serum lebih dari 1000 ng/mL. Gejala sisa nutrisi lain dari Thalasemia termasuk defisiensi folat relatif, penipisan kalsium, dan defisiensi vitamin C. Hipersplenisme simtomatik sering terjadi pada talasemia intermedia dan mayor dan dapat diobati dengan splenektomi. Pasien pasca-splenektomi memiliki kerentanan yang meningkat terhadap infeksi yang ditularkan melalui darah dengan bakteri yang dienkapsulasi dan harus menerima imunisasi yang sesuai.<sup>5-8</sup>

Transplantasi sumsum tulang dan transplantasi darah tali pusat menawarkan satu-satunya obat potensial untuk beta-Thalasemia. Tanda-tanda klinis kelebihan zat besi dan feritin serum serial tetap menjadi metode yang paling dapat diandalkan untuk mengevaluasi kelebihan zat besi. Pada pasien dengan beta-Thalasemia mayor (TM), tindak lanjut wajib dilakukan untuk memantau respons terapi transfusi dan efek samping terapi kelasi. MRI hati dan jantung untuk mendeteksi kelebihan zat besi dan diulang sesuai dengan tingkat keparahan kelebihan zat besi. Disarankan pemeriksaan fisik dilakukan setiap bulan, penilaian tes fungsi hati setiap dua bulan, feritin serum setiap tiga bulan, pertumbuhan dan perkembangan setiap enam bulan pada pasien anak, pemeriksaan oftalmologi, dan audiologi. Pada pasien berusia 10 tahun ke atas, evaluasi jantung lengkap, tiroid, paratiroid, pankreas endokrin, evaluasi fungsi adrenal dan hipofisis, ultrasonografi hati, alfa-fetoprotein serum untuk deteksi dini hepatokarsinoma, dan densitometri tulang untuk osteoporosis direkomendasikan untuk

dilakukan. setiap tahun. MRI hati dan jantung untuk mendeteksi kelebihan zat besi dan diulang sesuai dengan tingkat keparahan kelebihan zat besi. Pada pasien dengan genotipe sindrom Gilbert, echography kandung empedu teratur untuk deteksi dini cholelithiasis dianjurkan.<sup>5,8</sup>

Ciri	Deforoxamine	Deferiprone	Defasirox
Kemampuan meningkatkan besi	1:1	3:1	2:1
Rute pemberian	Subkutan/intravena	Oral	Oral
Dosis umum	20-50 mg/kg per hari	75-100 mg/kg perhari	20-40 mg/kg per hari
Jadwal pemberian	Selama 8-10 jam, 5-7 hari per minggu	3x/hari	1x/sehari
Efek samping	Reaksi lokal Oftalmologi Auditori Pulmonal Neurologi Infeksi	Agranulositosis / neutropenia Arthralgia / arthritis	Gangguan gastrointestinal Insufisiensi ginjal
Keuntungan	Tersedianya data jangka panjang	Lebih baik dalam membuang besi pada jantung	Pemberian hanya 1x/hari
Kerugian	Toksisitas Masalah kepatuhan	Perlu sering memantau hitung darah	Kurangnya data jangka panjang

**Tabel 1.** Jenis obat kelasi besi<sup>5-8,10</sup>

### Prognosis

Prognosis sebelum tahun 2000 buruk. Di United Kingdom (UK), sekitar 50% pasien beta-Thalasemia mayor (TM) meninggal sebelum usia 35 tahun. Sekarang sejak tahun 2000, prognosis telah berubah secara dramatis; lebih dari 80% pasien hidup lebih lama dari 40 tahun di Inggris. Hal ini disebabkan munculnya metode non-invasif untuk mengukur zat besi organ sebelum munculnya gejala klinis, chelator baru, dan peningkatan tindakan pengamanan darah. Thalasemia minor

biasanya tanpa gejala dan memiliki prognosis yang baik. Biasanya tidak meningkatkan morbiditas atau mortalitas. Talasemia mayor adalah penyakit yang parah, dan prognosis jangka panjang tergantung pada kepatuhan pengobatan terhadap transfusi dan terapi khelasi besi.<sup>5,6,10</sup>

### **Komplikasi**

Komplikasi terkait dengan stimulasi berlebihan sumsum tulang, eritropoiesis yang tidak efektif, dan kelebihan zat besi dari transfusi darah. Zat besi menumpuk di jantung, menyebabkan gagal jantung, yang merupakan penyebab kematian paling umum pada beta-Talasemia mayor (TM) akibat penumpukan zat besi. Gejalanya berbeda dari pasien nonanemik karena adaptasi terhadap anemia kronis. Biasanya, pasien ini mengalami dispnea, dengan takikardia istirahat, tekanan darah rendah, fraksi ejeksi tinggi, dan curah jantung tinggi. Atrium fibrilasi adalah komplikasi jangka panjang lain dari stres oksidatif besi. Menurut beberapa penelitian, ini lebih umum pada pasien TM daripada populasi umum. Kejadian tromboemboli seperti trombosis vena dalam, emboli paru, dan oklusi arteri berulang lebih sering terjadi pada pasien talasemia dibandingkan pada populasi normal. Komplikasi ini disebabkan oleh keadaan hiperkoagulasi kronis, terutama pada Talasemia intermedia. Mereka memiliki kadar protein C dan protein S yang rendah, peningkatan kadar D-dimer. Komplikasi lainnya adalah hepatitis kronis (dari infeksi transfusi darah virus hepatitis B dan C), sirosis (kelebihan zat besi), hipersplenisme, infeksi HIV, dan osteoporosis.<sup>5,6,10</sup>

### **KESIMPULAN**

Talasemia beta terjadi akibat mutasi titik pada gen beta-globin. Mutasi heterozigot (*beta-plus Talasemia*) menghasilkan beta-Talasemia minor di mana rantai beta kurang diproduksi. Beta Talasemia mayor disebabkan oleh mutasi homozigot (*beta-zero Talasemia*) dari gen beta-globin, mengakibatkan tidak adanya rantai beta sama sekali. Talasemia mayor diobati dengan transfusi sel darah merah. Transfusi rutin menempatkan pasien pada risiko kelebihan zat besi, reaksi transfusi, dan juga mengembangkan antibodi sel darah merah, yang membuat pencarian darah donor yang cocok untuk transfusi berikutnya menjadi sulit. Anemia berat dan keterlambatan pertumbuhan merupakan indikasi untuk transfusi serta tanda klinis ekspansi eritroid, termasuk perubahan wajah, ekspansi tulang, dan splenomegali.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Tita Menawati Liansyah, Heru Noviat Herdata. Aspek Klinis dan Tatalaksana Talasemia. Jurnal Kedokteran Nasional Medika . 2018 Apr;1(1).
2. Rujito L. Buku Referensi Talasemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini. 2019.
3. Regar J. ASPEK GENETIK TALASEMIA. 2009 Nov;151–8. Available from: [www.usu.ac](http://www.usu.ac)
4. Suryoadji KA, Alfian IM. PATOFISIOLOGI GEJALA PENYAKIT THALASEMIA BETA: A NARRATIVE REVIEW.
5. Yuki Yunanda. Talasemia. 1st ed. Yuki Yunanda, editor. Sumatera Utara: USU e-Repository; 2008.
6. Bajwa H, Basit H. Thalassemia. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545151/>

7. Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531481/>
8. Khan A, Rehman AU. Laboratory Evaluation of Beta Thalassemia. [Updated 2022 Aug 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585044/>
9. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the  $\beta$ -Thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12)
10. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al., editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) [Internet]. 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>