

Marker Biokimia Penyakit Talasemia- β : Tinjauan Sistematis tentang Diagnosis, Pemantauan, Anemia, Ferritin, Hepsidin, MCV, dan MCHC

Assha Luthfianie Alifah^{1*}, Lantip Rujito²

¹ STIKes Mitra Keluarga, Indonesia

² Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia

Email : ^{1*} assha.luthfianie@stikesmitrakeluarga.ac.id, ² l.rujito@unsoed.ac.id

Alamat: Jl. Pengasinan, RT.004/RW.012, Margahayu, Kec. Bekasi Tim., Kota Bks, Jawa Barat 17113

Korespondensi penulis: assha.luthfianie@stikesmitrakeluarga.ac.id^{1*}

Abstract. *Thalassemia is a genetic disorder characterized by impaired hemoglobin synthesis. This disease is caused by mutations in the globin gene, leading to disrupted production of globin chains. As a result, the red blood cells produced are dysfunctional and have a shorter lifespan, causing anemia. This condition requires proper medical management, including blood transfusions and other treatments. One way to detect and monitor the progression of thalassemia is by using biochemical markers that can identify changes in the patient's body. Therefore, the aim of this systematic literature review is to identify biochemical markers that can be used for the diagnosis and monitoring of thalassemia. The literature used in this study includes articles on human thalassemia research published in the last 10 years. Literature searches were conducted in several academic databases using relevant keywords such as "biochemical markers for thalassemia," "diagnosis of thalassemia," and "thalassemia monitoring." Based on the search results, several biochemical markers related to thalassemia were identified, including hepcidin, ferritin, and lipid profile. Ferritin plays a role in monitoring iron levels, which are often elevated in thalassemia patients, while hepcidin regulates iron homeostasis in the body. Additionally, other components involved in thalassemia diagnosis and monitoring include Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC), and hemoglobin levels. The findings of this systematic literature review are expected to provide a comprehensive overview of biochemical markers that can be used in the diagnosis and monitoring of thalassemia. By identifying relevant markers, it is hoped that more accurate and effective diagnostic methods will be developed in the future, leading to better monitoring of thalassemia patients.*

Keywords: *Biochemistry, Diagnosis, Marker, Monitoring, Thalassemia- β .*

Abstrak. Talasemia merupakan penyakit kelainan genetik yang ditandai dengan gangguan sintesis hemoglobin. Penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada gen globin, yang mengakibatkan terganggunya produksi rantai globin. Akibatnya, sel darah merah yang diproduksi menjadi tidak berfungsi dengan baik dan memiliki umur yang lebih pendek, yang menyebabkan anemia. Kondisi ini memerlukan penanganan medis yang tepat, termasuk terapi transfusi darah dan pengobatan lainnya. Salah satu cara untuk mendeteksi dan memantau perkembangan penyakit talasemia adalah dengan menggunakan marker biokimia yang dapat mengidentifikasi adanya perubahan pada tubuh pasien. Oleh karena itu, tujuan dari systematic literature review ini adalah untuk mengidentifikasi marker biokimia yang dapat digunakan untuk diagnosis dan monitoring talasemia. Literatur yang digunakan dalam penelitian ini mencakup artikel-artikel penelitian talasemia pada manusia yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan beberapa database akademik dengan kata kunci yang relevan, seperti "biochemical markers for thalassemia," "diagnosis of thalassemia," dan "thalassemia monitoring." Berdasarkan hasil pencarian, ditemukan beberapa marker biokimia yang terkait dengan talasemia, antara lain hepcidin, ferritin, dan profil lipid. Ferritin berperan dalam memantau kadar zat besi yang sering kali meningkat pada penderita talasemia, sementara hepcidin berfungsi untuk mengatur homeostasis besi dalam tubuh. Selain itu, komponen lain yang berperan dalam diagnosis dan monitoring talasemia adalah Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC), dan kadar hemoglobin. Hasil dari systematic literature review ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang marker biokimia yang dapat digunakan dalam diagnosis dan monitoring talasemia. Dengan mengetahui marker yang relevan, diharapkan dapat dikembangkan metode diagnosis yang lebih akurat dan efektif di masa depan, serta memberikan panduan dalam pemantauan kondisi pasien talasemia secara lebih baik dan lebih terarah.

Kata kunci: Biokimia, Diagnosis, Marker, Pemantauan, Talasemia- β .

1. LATAR BELAKANG

Talasemia- β (beta) merupakan penyakit kelainan genetik yang paling umum terjadi di dunia. Diperkirakan 1,5% populasi dunia merupakan *carriers* untuk talasemia- β dengan prevalensi tertinggi di daerah seperti Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara termasuk Indonesia^[1]. *World Health Organization (WHO)* melaporkan bahwa paling sedikit sebesar 5,2% individu di seluruh dunia adalah pembawa talasemia, dan bahwa sekitar 1,1% pasangan di seluruh dunia berisiko memiliki anak dengan kelainan hemoglobin^[2]. Li *et al*^[3] melaporkan bahwa setiap tahun ada sekitar 56.000 bayi lahir dengan talasemia mayor dan sebagian besar anak yang lahir dengan talasemia di negara maju dapat memiliki kemampuan *survive* hidup yang lebih baik, namun terdapat kelainan kronis, sedangkan, pada anak-anak di negara berkembang meninggal sebelum usia 5 tahun^[4].

Talasemia- β disebabkan mutasi pada gen pengkode rantai beta globin yang menyebabkan produksi hemoglobin (Hb) abnormal. Akibatnya terjadi anemia hemolitik kronis yang berat karena ketidakseimbangan rantai globin alfa dan beta^[5]. Selain itu, talasemia- β juga dilaporkan banyak marker biokimia yang telah diketahui berkaitan dengan beratnya penyakit talasemia^[6]. Marker-marker ini dapat membantu memonitor perjalanan penyakit dan respons terhadap terapi^[7]. Namun, data mengenai pemeriksaan dan nilai rujukan spesifik populasi di Indonesia masih terbatas.

Oleh karena itu, *systematic literature review* ini bertujuan untuk merangkum marker biokimia yang berperan pada talasemia- β berdasarkan publikasi dan bukti ilmiah terbaru. Hasil review diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai potensi pemeriksaan marker biokimia yang dapat diterapkan untuk penatalaksanaan pasien talasemia beta di Indonesia.

2. METODE PENELITIAN

Systematic literature review ini dilakukan dengan metode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA). Pencarian artikel didasarkan pada database “Pubmed”, “Science Direct”, dan “Taylor and Francis” penggunaan kata kunci dalam pencarian artikel bersumber dalam *medical subject heading (MeSH)* dengan penggunaan Boolean operator “AND”, dan “OR”. Adapun kata kunci yang digunakan adalah *Biochemistry, Marker AND Thalassemia- β* . Artikel yang telah didapatkan dilakukan penilaian kualitas jurnal berdasarkan pada *Scimago journal rank* dengan quartile minimum adalah 1 sampai 3 (Q1-Q3). Selain itu juga dilakukan penilaian kualitas studi berdasarkan metode CRAAP (*Currency, Relevance, Authority, Accuracy, dan Purpose*).

Kriteria inklusi dari artikel penelitian yang digunakan adalah a) merupakan riset artikel, b) rentang waktu penerbitan 2019-2023, c) dapat diakses secara penuh, d) sampel penelitian adalah manusia.

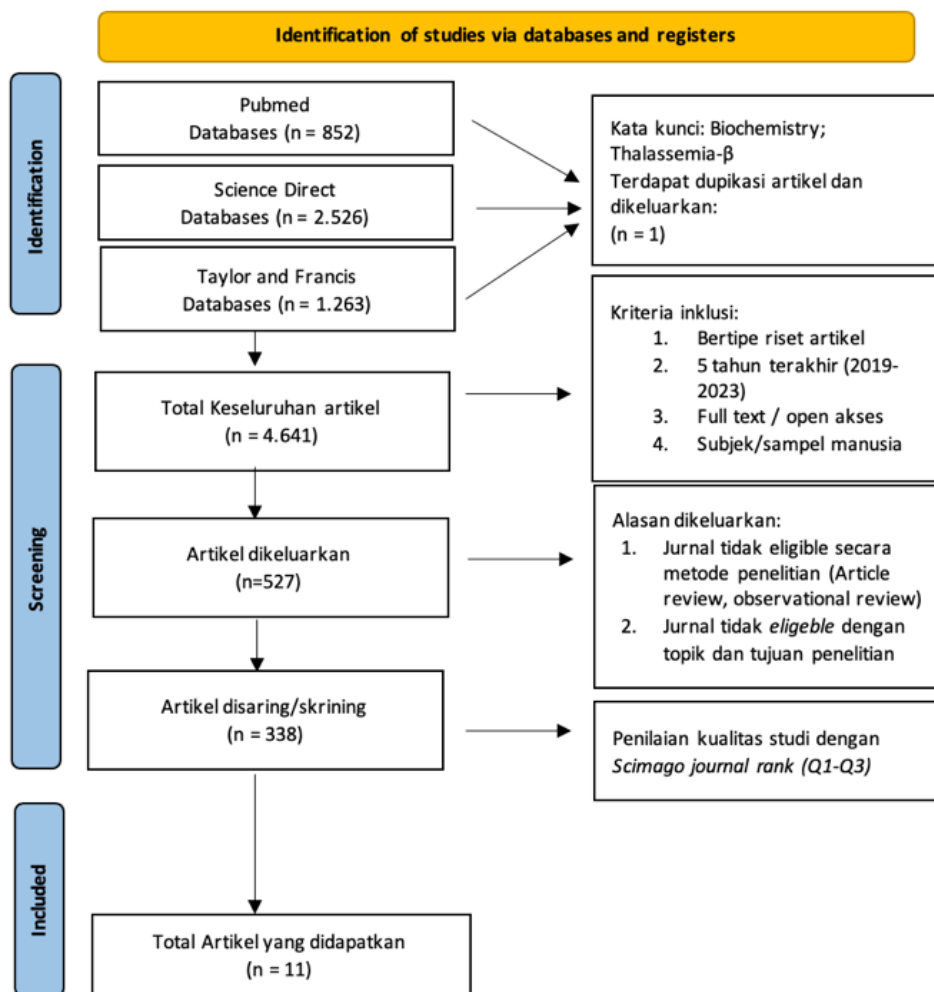


Figure 1. Alur diagram pencarian artikel jurnal berdasarkan PRISMA Flow Diagram.

Berdasarkan metode penelitian, didapatkan total sebanyak 4.641 artikel yang didapatkan dari database online, dengan menghilangkan 1 artikel terduplikasi. Kemudian, 527 artikel dikecualikan karena, metode penelitian, topik dan tujuan peneliti tidak relevan dengan penelitian. Total 338 artikel di analisis dengan menggunakan metode jurnal terakreditasi scopus dan metode CRAAP didapatkan total akhir adalah 6 artikel. Adapun Analisa (n=6) artikel dijelaskan pada Tabel 1.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hepcidin

Hepcidin adalah hormon peptida yang diproduksi oleh hepatosit merupakan pengatur metabolisme zat besi yang sistemik. Pada pasien talasemia, kadar hepcidin serum cenderung lebih rendah dibandingkan orang normal dan berkorelasi dengan kadar feritin serum. Kadar

hepcidin serum dapat menjadi indikator untuk anemia dengan kelebihan zat besi karena hepatosit merupakan tempat utama sintesis hepcidin dan penyimpanan zat besi. Hasil ini sesuai dengan penelitian Pagani *et al*^[8] menunjukkan kadar hepcidin serum lebih rendah dari yang diharapkan pada pasien dengan b-TM yang kelebihan zat besi karena eritropoiesis aktif. Jones *et al*^[9] juga mengamati 62 dari 69 pasien Sri Lanka dengan Hb E (HBB: c.79G > A)/b-thal dengan fenotip sedang atau berat, kadar hepcidin ditekan, sedangkan dalam penelitian mereka. Tantiworawit^[10] mengungkapkan penurunan kadar hepcidin pada pasien dengan b-TM. Di sisi lain, didapati bahwa 91,7% subjek Iran dengan talasemia- β memiliki kadar hepcidin serum di atas normal. Kadar hepcidin meningkat pada talasemia mayor, disebabkan oleh transfusi yang menurunkan dorongan eritropoietik dan memberikan beban besi yang besar. Hepsidin dan transferrin dalam penelitian Harrison-Fiddik^[11] dilaporkan tidak memiliki korelasi terhadap jenis kelamin. Hal ini bertentangan dengan penelitian Alkholy^[12] bahwa terdapat korelasi antara hepcidin dan feritin dengan jenis kelamin. Adapun hepcidin dan feritin juga dipengaruhi oleh parameter fukosa. Fukosa merupakan salah satu indikator malnutrisi atau defisiensi gizi.

Ferritin

Ferritin adalah protein penyimpanan zat besi yang terdapat di sel tubuh, terutama hati dan sumsum tulang. Pada pasien talasemia kadar feritin serum cenderung sangat tinggi, mencerminkan akumulasi zat besi berlebih dalam tubuh. Serum feritin berkorelasi positif secara signifikan dengan kadar hepcidin, yang cenderung meningkat sebesar 0,002 ng/mL dengan setiap kenaikan 1 ng/mL serum ferritin, dan juga menyebutkan bahwa secara keseluruhan prediktabilitas hepcidin serum pada kelebihan zat besi yang parah signifikan secara statistik jika dibandingkan rasio hepcidin dan feritin serum. Terapi kelasi besi dapat menurunkan kadar ferritin serum secara signifikan pada pasien talasemia. Pemantauan kadar feritin serum rutin dilakukan untuk memantau kelebihan zat besi dan efektivitas terapi kelasi besi pada pasien talasemia. Kadar ferritin serum tidak selalu akurat mencerminkan jumlah zat besi yang berlebih, terutama pada inflamasi atau infeksi. Oleh karena itu, pemeriksaan lain seperti MRI juga diperlukan untuk menilai beban zat besi pada pasien talasemia.

Profil Lipid

Profil lipid pasien talasemia yang ditemukan dari hasil analisa artikel didapatkan diantaranya kadar HDL, LDL, dan trigliserida. Profil lipid tersebut memiliki potensi patogen terhadap aspek klinis talasemia, ketika profil lipid berada pada kondisi abnormal berdampak terhadap ketebalan arteri intima dan atherosclerosis pada pasien talasemia^[13]. Penelitian

Jabbar^[14] ditemukan hubungan yang positif antara kolesterol dengan hemoglobin. Hubungan antara kolesterol dan hemoglobin dilaporkan berdampak terhadap produksi sel darah merah. Pauker *et al*^[15] juga melaporkan temuan yang sama di mana menjelaskan hasil peningkatan kolesterol mempengaruhi pembentukan membran sel. Namun, dari penelitian Davoudi *et al*^[16] dilaporkan bahwa pada kadar trigliserida memiliki hubungan yang negative signifikan dengan hemoglobin pada pasien talasemia anak. Trigliserida memiliki korelasi yang positif dengan feritin serum pada pasien talasemia anak, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh^[17] menunjukkan hasil yang mendukung hipotesis pada zat besi dan trigliserida yang terlibat dengan pathogenesis dari LDL-C oksidasi.

Komponen Lainnya

Talasemia memerlukan kombinasi pemeriksaan laboratorium termasuk pengukuran indeks sel darah merah dengan menganalisis hematologi, analisis hemoglobin dan komponen lainnya seperti MCV, MCH dan MCHC. Produksi globin yang terjadi lebih sedikit, membuat sel darah merah talasemia menunjukkan mikrositik dan hipokromik. Namun, *Hb mean corpuscular volume* (MCV), dan *mean corpuscular Hb* (MCH) tidak dapat membedakan antara sifat talasemia dan defisiensi besi. Analisis Hb diperlukan untuk menentukan pembawa penyakit dan penyakit talasemia- β ^[18].

Tabel 1. Analisis literatur

N O.	Penulis, Tahun, Nama Jurnal	Judul	Hasil
1.	Hayder Khaddim Jabbar/2022/Elsevier Journal: Hematology Transfusion and Cell Therapy DOI: https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.127 7	<i>Lipids Profile In Children and Adolescents With B-Thalassemia Major</i>	Dalam penelitian ini membahas mengenai profil lipid pada pasien talasemia- β . Penderita talasemia- β mayor (β -TM) berisiko mengalami profil lipid abnormal. Kelainan lipid mempunyai peran potensial dalam patogenesis beberapa marker biokimia talasemia. Penelitian ini dilakukan pada 79 pasien talasemia- β dari rentang usia 6-16 tahun dan 85 anak sehat sebagai kelompok kontrol. Didapatkan seluruh pasien talasemia- β yang melakukan transfusi darah

			sebanyak 45 pasien, mereka memiliki splenectomized, splenomegaly (43%) dan hepatomegaly (16,5%). Pasien talasemia-β dinyatakan nilai yang rendah terhadap hemoglobin, kolesterol total, LDL dan HDL. Menggunakan uji One Way ANOVA terhadap berbagai faktor dan tes biokimia yang dapat dikaitkan dengan profil lipid di antara pasien dengan TM dinilai dan mengungkapkan bahwa kolesterol total memiliki hubungan positif yang signifikan dengan Hb. Untuk trigliserida ditemukan hubungan negatif yang signifikan dengan Hb dan hubungan positif dengan ferritin serum. Selain itu, MDA (malondialdehyde) TG (trigliserida), TSB (total serum bilirubin), ALT (alanine aminotransferase) dan AST (aminotransferase) berkorelasi positif secara signifikan dengan serum ferritin, sedangkan VLDL (very low density liprotein), berkorelasi positif secara signifikan dengan Hb. Analisis bivariat terhadap berbagai faktor dan tes biokimia yang dapat dikaitkan dengan profil lipid di antara pasien dengan b-TM dinilai dan mengungkapkan bahwa TC (total kolesterol) memiliki hubungan positif yang signifikan dengan Hb ($p < 0,05$). Lipid profil pada anak-anak dan usia dewasa pada pasien talasemia beta mayor didapatkan perbedaan dengan kadar yang cukup jauh.
--	--	--	--

2.	Adisak Tantiworawit/2021/Bio science Reports DOI: https://doi.org/10.1042/BSR20203352	<i>Correlation Of Hepcidin and Serum Ferritin Levels in Thalassemia Patients at Chiang Mai University Hospital</i>	Pada penelitian ini membahas mengenai penyakit talasemia-β, merupakan penyakit yang sering terjadi di Thailand diakibatkan karena hereditas pada anemia hemolitik. Penelitian ini mengeksplorasi hubungan antara hepcidin dan ferritin serum pada 64 pasien, dalam penelitian ini terdapat 3 kelompok: BTM (Beta-Talasemia Mayor) 16 pasien, BE (Talasemia Hemoglobin) 31 pasien dan Hb H + αe Bart's disease 17 pasien. Hasil dari penelitian ini disajikan bahwa tidak terdapat korelasi antara hepcidin dengan ferritin analisis statistik berdasarkan korelasi spearman didapatkan nilai $r_s = -0.046$ dan $p=0,727$. Tidak hubungan hepcidin dan ferritin didapati karena aktivitas eritropoietin dan kondisi iron overload, studi ini menjelaskan pentingnya melakukan ukuran aktivitas eritropoietin.
3.	Na Li/2022/i-Science DOI: https://doi.org/10.1016/j.isci	<i>Plasma Proteome Profiling Combined with Clinical and Genetic Features Reveals The Pathophysiological Characteristics of β- Thalassemia</i>	Penelitian ini membahas mengenai plasma proteome profiling yang dikombinasikan dengan aspek klinis dan genetik. Talasemia-β memiliki tingkat keparahan penyakit yang berbeda-beda karena disebabkan oleh beberapa faktor yang berkontribusi terhadap keparahan klinis penyakit ini, seperti pengubah genetik yang terlibat dalam produksi hemoglobin janin (Hb F) dan hidup berdampingan dengan α-thalassemia. Terlebih lagi, komplikasi dari

			pengobatan standar (misalnya transfusi darah, dan terapi kelasi besi) juga berdampak pada tanda-tanda klinis. Korelasi yang buruk antara genotipe dan fenotipe menghambat stratifikasi klinis yang tepat. Oleh karena itu, eksplorasi hubungan genotipe-fenotipe dan identifikasi biomarker penyakit sangat penting untuk diagnosis dan pengobatan penyakit yang tepat. Dalam penelitian ini mengamati bahwa ferritin dalam S1 berkorelasi negatif dengan kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C). Oleh karena itu, menganalisis hubungan antara ferritin dan profil lipid pada 170 pasien penderita talasemia-β. HDL-C menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan ferritin setelah disesuaikan dengan usia dan indeks massa tubuh ($r = 0,64$), sedangkan tidak ada korelasi antara ferritin dan TG atau antara ferritin dan kolesterol total (T-CHO).
4.	Shaema Amin/2022/ Internal Journal of General Medicine DOI: https://doi.org/10.2147/IJGM.S277947	<i>Molecular Characterization and Disease-Related Morbidities of β-Thalassemia Patients from the Northeastern Part of Iraq</i>	Dalam penelitian ini membahas mengenai karakter molekuler dan penyakit terkait morbiditas pasien talasemia-b dari bagian timur laut irak. Talasemia-β mewakili sekelompok kelainan yang diturunkan secara resesif sintesis hemoglobin yang menimbulkan beban kesehatan yang signifikan di daerah sabuk tropis terutama di negara-negara yang kekurangan sumber daya, termasuk Irak. Penelitian bertujuan untuk

			mengidentifikasi karakterisasi pada talasemia dependen transfusi (TDT) dan talasemia dependen non-transfusi (NTDT) fenotipe di timur laut Irak. menggunakan studi cross-sectional pada 242 pasien talasemia-β dari 162 keluarga dilakukan di Talasemia Sulaymaniyah pusat antara Juli 2018-Agustus 2019. Hasil dari penelitian didapatkan bahwa sebanyak 242 pasien talasemia-β dari 162 keluarga yang dibagi 159 tidak mendapatkan transfusi (NTDT) dan 83 pasien mendapatkan transfusi. Analisis molekuler didapatkan bahwa dari keseluruhan pasien memiliki kondisi penyakit penyerta seperti hipotiroid (33), osteoporosis (37) penyakit bilier (48) abnormal LFT 31, dan hipertensi paru (24) dengan aspek molekuler antara lain, Hemoglobin, Feritin, MCV, MCH, menunjukkan beda bermakna signifikan ($p < 0,05$)
5.	Al-Zhuairy Salah/2021/Internal Journal of General Medicine DOI:https://doi.org/10.1080/03630269.2021.1898419	<i>Relation of Serum Ferritin Level with Serum Hepcidin and Fucose Levels in Children with β-Thalassemia Major</i>	Penelitian ini membahas mengenai Hubungan Tingkat Ferritin Serum dengan Serum Kadar Hepcidin dan Fucose pada Anak dengan talasemia mayor. Talasemia-β adalah kelompok kelainan darah hereditas yang ditandai dengan kegagalan dalam sintesis rantai β hemoglobin (Hb) yang menghasilkan variabel Fenotipe, mulai dari anemia berat hingga individu tanpa gejala klinis. Hasil penelitian ini berpotensi menjadi korelasi sebagai biomarker prediktif

			untuk pasien yang berisiko lebih tinggi terkena kelebihan zat besi.⁵ Terdapat 50 sampel yang dilakukan penelitian terdapat 2 kelompok yaitu kontrol dan kelompok penderita talasemia-β. Didapatkan hasil bahwa kadar hepcidin ($3187,0 \pm 155,15 \text{ ng/mL}$), secara signifikan (nilai $p = 0,001$) lebih rendah pada pasien talasemia-β dibandingkan dengan kelompok kontrol ($17,29 \pm 1,57 \text{ kg/dL}$) M2, $12,2 \pm 0,41 \text{ g/dL}$, dan $36,6 \pm 19,0 \text{ ng/mL}$, masing-masing). Namun, rata-rata kadar ferritin serum ($3187,0 \pm 155,15 \text{ ng/mL}$), fukosa ($20,64 \pm 3,41 \text{ mg/dL}$) dan PBF ($14,06 \pm 3,45 \text{ mg/dL}$) secara signifikan (nilai $p > 0,0001$, $0,0001$ dan $0,001$, masing-masing) lebih tinggi pada kelompok pasien dibandingkan dengan kelompok kontrol (masing-masing $128 \pm 92 \text{ ng/mL}$, $10,01 \pm 3,27 \text{ mg/dL}$ dan $3,38 \pm 2,01 \text{ mg/dL}$). Maka dapat disimpulkan bahwa serum ferritin, fucose, dan PBF yang jauh lebih tinggi pada pasien talasemia-β, namun kadar hepcidin secara signifikan lebih rendah pada pasien dibandingkan dengan subjek kontrol dan kadarnya dipengaruhi oleh jenis kelamin pasien talasemia-β.
6.	Smesam Hasan/2020/Internal Journal of General Medicine DOI: https://doi.org/10.1080/	<i>Evaluation of Erythroferrone, Hepcidin, and Iron Overload Status in Iraqi Transfusion-Dependent β-</i>	Talasemia mayor (β-TM) adalah penyakit keturunan yang ditandai dengan tidak adanya atau berkurangnya produksi rantai b-globin yang mengarah pada peningkatan A-: B-Rasio globin. Penelitian ini bertujuan untuk

03630269.2020.179488 8		<i>Thalassemia Major Patients</i>	mengetahui korelasi antara hepcidin dan tingkat ERFE (hepcidin dan eritroferon) dengan parameter status besi pasien talasemia- β dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Penelitian ini melibatkan 60 pasien b-TM yang menerima transfusi darah secara teratur di Unit talasemia, Rumah Sakit Pendidikan AlZahra'a, Najaf, Irak. Sebanyak 30 orang sehat tanpa riwayat anemia atau gangguan hematologi digunakan sebagai populasi kontrol. Penelitian ini melaporkan terdapat perbedaan signifikan ($p<0,05$) hepcidin antara kelompok kontrol dan talasemia. Hubungan antara hepcidin dan ERFE didapatkan berkorelasi positif ($P<0,05$).
---------------------------	--	-----------------------------------	---

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat marker biokimia pada pasien talasemia- β . Beberapa marker biokimia dari hasil penelitian ini didapatkan hepcidin, feritin dan profil lipid serta komponen lainnya seperti hemoglobin, MCV, MCV dan MCHC. Pentingnya mengeksplorasi marker biokimia pada pasien talasemia- β guna menunjang pemeriksaan dan tatalaksana berkelanjutan pada pasien talasemia- β .

DAFTAR REFERENSI

- Alkholy, U. M., Mohamed, S. A., Elhady, M., Attar, S. E., Abdalmonem, N., & Zaki, A. (2019). Vascular endothelial growth factor and pulmonary hypertension in children with beta thalassemia major. *J Pediatr (Rio J)*, 95(5), 593-599. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.003>
- Apidechkul, T., Yeemard, F., Chomchoei, C., Upala, P., & Tamornpark, R. (2021). Epidemiology of thalassemia among the hill tribe population in Thailand. *PLoS One*, 16(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246736>
- Bou-Fakhredin, R., Motta, I., & Cappellini, M. D. (2022). Advancing the care of β -thalassemia patients with novel therapies. *Blood Transfus*, 20(1), 78-88.

- Casu, C., Pettinato, M., Liu, A., Aghajan, M., Lo Presti, V., Lidonnici, M. R., et al. (2020). Correcting β -thalassemia by combined therapies that restrict iron and modulate erythropoietin activity. *Blood*, 136(17), 1968-1979. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004719>
- Davoudi-Kiakalayeh, A., Mohammadi, R., Pourfathollah, A. A., Siery, Z., & Davoudi-Kiakalayeh, S. (2017). Alloimmunization in thalassemia patients: New insight for healthcare. *Int J Prev Med*, 8, 1-7. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_246_16
- Duan, H., Song, P., Li, R., Su, H., & He, L. (2023). Attenuating lipid metabolism in atherosclerosis: The potential role of antioxidative effects on low-density lipoprotein of herbal medicines. *Front Pharmacol*, 14(March), 1-14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1161657>
- Harrison-Findik, D. D. (2010). Gender-related variations in iron metabolism and liver diseases. *World J Hepatol*, 2(8), 302-310. <https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i8.302>
- Jabbar, A., Akib, N. I., Parawansah, P., Yani, E., Fadilah, F., Irmawati, I., et al. (2023). Education dangers of anemia and use of blood add tablets (FE) to students at SMP Negeri 5 Kendari. *EJOIN J Pengabdian Masy*, 1(6), 543-548. <https://doi.org/10.55681/ejoin.v1i6.1046>
- Jabbar, H. K., Hassan, M. K., & Al-Naama, L. M. (2022). Lipids profile in children and adolescents with β -thalassemia major. *Hematol Transfus Cell Ther*, 45(4), 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1277>
- Jones, E., Pasricha, S. R., Allen, A., Evans, P., Fisher, C. A., Wray, K., et al. (2015). Hepcidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin ϵ β -thalassemia and β -thalassemia trait. *Blood*, 125(5), 873-880. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606491>
- Kattamis, A., Forni, G. L., Aydinok, Y., & Viprakasit, V. (2020). Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*, 1(1), 1-9. <https://doi.org/10.1111/ejh.13512>
- Li, C. K. (2017). New trend in the epidemiology of thalassaemia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 39, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.013>
- Munkongdee, T., Chen, P., Winichagoon, P., Fucharoen, S., & Paiboonsukwong, K. (2020). Update in laboratory diagnosis of thalassemia. *Front Mol Biosci*, 7(May), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00074>
- Pagani, A., Nai, A., Silvestri, L., & Camaschella, C. (2019). Hepcidin and anemia: A tight relationship. *Front Physiol*, 10(October), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>
- Sherief, L. M., Abd El-Salam, S. M., Kamal, N. M., El Safy, O., Almalky, M. A. A., Azab, S. F., et al. (2014). Nutritional biomarkers in children and adolescents with beta-thalassemia-major: An Egyptian center experience. *Biomed Res Int*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/261761>
- Paukner, K., Lesná, I. K., & Poledne, R. (2022). Cholesterol in the cell membrane—An emerging player in atherogenesis. *Int J Mol Sci*, 23(1). <https://doi.org/10.3390/ijms23010533>

Tantiworawit, A., Khemakapasiddhi, S., Rattanathammethee, T., Hantrakool, S., Chai Adisaksopha, C., Rattarittamrong, E., et al. (2021). Correlation of hepcidin and serum ferritin levels in thalassemia patients at Chiang Mai University Hospital. *Biosci Rep*, 41(2), 1-8. <https://doi.org/10.1042/BSR20203352>

World Health Organization. (2021). Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344889>.