

**ANALISIS KORELASI KADAR HEMOGLOBIN A2 DENGAN INDEKS
ERITROSIT PADA PASIEN BETA-THALASSEMIA DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

(Skripsi)

**Oleh:
FATHAN QORIBA
2118011070**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**ANALISIS KORELASI KADAR HEMOGLOBIN A2 DENGAN INDEKS
ERITROSIT PADA PASIEN BETA-THALASSEMIA DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

Oleh

FATHAN QORIBA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

ABSTRACT

CORRELATION ANALYSIS OF HEMOGLOBIN A2 LEVELS AND ERYTHROCYTE INDICES IN BETA-THALASSEMIA PATIENTS AT DR. H. ABDUL MOELOEK REGIONAL GENERAL HOSPITAL, LAMPUNG PROVINCE, 2023

By

FATHAN QORIBA

Introduction: Thalassemia is a genetic disorder that disrupts hemoglobin production. Hemoglobin undergoes destruction due to abnormalities in the synthesis of hemoglobin or globin chains. This study aims to explore the correlation between hemoglobin A2 (HbA2) levels and erythrocyte indices in thalassemia patients at Dr. H. Abdul Moeloek Regional General Hospital, Lampung Province, in 2023.

Methods: This research employed an analytical observational study with a cross-sectional approach using a total sampling technique. The sample consisted of 39 beta-thalassemia patients who met the inclusion and exclusion criteria. The study was conducted from September to November 2024 in the Medical Records Department of Dr. H. Abdul Moeloek Regional General Hospital, Lampung Province. Data were analyzed using univariate and bivariate methods, with Spearman's correlation test used to determine the relationship between HbA2 levels and each erythrocyte index.

Results: The majority of subjects showed elevated HbA2 levels (66.7%) and decreased MCV (97.4%) and MCH (92.3%) levels. A significant correlation was found between HbA2 levels and MCV ($p = 0.001$; $r = -0.525$) as well as between HbA2 levels and MCH ($p = 0.001$; $r = -0.508$).

Conclusion: This study demonstrates that elevated HbA2 levels correlate with decreased MCV and MCH values in beta-thalassemia patients, while no significant correlation was observed with MCHC.

Keywords: Erythrocyte index, HbA, thalassemia.

ABSTRAK

ANALISIS KORELASI KADAR HEMOGLOBIN A2 DENGAN INDEKS ERITROSIT PADA PASIEN BETA-THALASSEMIA DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023

Oleh

FATHAN QORIBA

Pendahuluan: Thalassemia adalah kelainan genetik yang menyebabkan gangguan pada produksi hemoglobin. Hemoglobin mengalami penghancuran karena adanya gangguan sintesis rantai hemoglobin atau rantai globin. Tujuan dari penelitian ini adalah mengeksplorasi korelasi antara kadar hemoglobin A2 (HbA2) dan Indeks eritrosit pada pasien thalassemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung tahun 2023.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik pendekatan *cross-sectional* dengan teknik *total sampling*. Jumlah sampel adalah 39 pasien beta-thalassemia yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian dilakukan pada bulan September-November 2024 di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Data dianalisis secara univariat dan bivariat dengan uji korelasi Spearman untuk menentukan hubungan antara HbA2 dan masing-masing indeks eritrosit.

Hasil: Ditemukan mayoritas subjek mengalami peningkatan kadar HbA2 (66,7%) dan penurunan kadar MCV (97,4%) dan MCH (92,3%). Ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar HbA2 dengan MCV ($p = 0,001$; $r = -0,525$) dan HbA2 dengan MCH ($p = 0,001$; $r = -0,508$).

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar HbA2 berkorelasi dengan penurunan nilai MCV dan MCH pada pasien beta-thalassemia, sedangkan tidak ada korelasi signifikan dengan MCHC.

Kata Kunci: HbA2, indeks eritrosit, beta-thalassemia.

Judul Skripsi : **ANALISIS KORELASI KADAR HEMOGLOBIN A2 DENGAN INDEKS ERITROSIT PADA PASIEN BETA-THALASSEMIA DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

Nama Mahasiswa : **Fathan Qoriba**

Nomor Induk Mahasiswa : 2118011070

Jurusan : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

**dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, M.Kes.,
Sp. PK, Sub. Sp. H.K (K).**
NIP. 231401760222201

dr. Muhammad Maulana, Sp. M.
NIP. 231804920605101

2. Dekan Fakultas Kedokteran

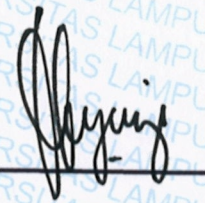


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 19760120 2003122001

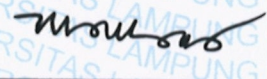
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji


Ketua : dr. Putu Ristyning Ayu Sangging
M. Kes., Sp. PK. Sub. Sp. H.K (K)



Sekretaris : dr. Muhammad Maulana, Sp. M.



Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Rika Lisiswanti, M.Med.Ed.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 19760120 2003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 09 Desember 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Skripsi dengan judul **"ANALISIS KORELASI KADAR HEMOGLOBIN A2 DENGAN INDEKS ERITROSIT PADA PASIEN BETA-THALASSEMIA DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023"** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 9 Desember 2024
Pembuat pernyataan,



Fathan Qoriba
NPM. 2118011070

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Palembang pada tanggal 18 Mei 2003 merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari Eko Oktavian dan Farohma.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK Harapan Mulia Kota Palembang pada tahun 2009, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Palembang Harapan pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Palembang Harapan pada tahun 2018, Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Palembang Harapan pada tahun 2021.

Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2021 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2022-2024 dan pernah menjadi wakil kepala dinas Eksternal Minat Bakat pada tahun 2024,

SANWACANA

Alhamdulillahirrabil'alamin, puji syukur penulis panjatkan Kehadirat Allah SWT atas segala nikmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Skripsi yang berjudul “Analisis Korelasi Kadar Hemoglobin A2 dengan Indeks Eritrosit Pada Pasien Beta-Thalassemia Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2023” ini merupakan salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, saran, masukan, bantuan, dan kritik dari berbagai pihak. Penulis ingin menyampaikan penghargaan dan rasa terima kasih kepada pihak-pihak berikut :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Intanri Kurniati, Sp. PK. Selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung;
4. dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, M.Kes., Sp. PK. Sub.Sp. H.K (K). selaku Pembimbing I yang merangkap menjadi orang tua kedua penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan dorongan kepada penulis. Terima kasih atas dukungan, arahan, dan nasihat yang selalu membersamai penulis selama proses penyusunan skripsi ini;

5. dr. Muhammad Maulana Sp. M., selaku Pembimbing II atas kesediaan dalam meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran kepada penulis. Terima kasih atas ilmu, arahan, dan motivasi selama proses penyusunan skripsi ini;
6. dr. Rika Lisiswanti, M.Med.Ed., selaku Pembahas yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara banyaknya kesibukan, bersedia memberikan kritik, saran, ilmu, dan arahan yang tidak akan pernah saya lupakan;
7. Seluruh dosen dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, tenaga, dan bantuan yang diberikan selama proses pendidikan;
8. Kepada kedua orang tua penulis, Ayah Eko dan Ibu Farohma yang telah menjadi *support system* penulis sejak hari pertama. Ayah dan Ibu merupakan salah satu alasan penulis dapat bertahan dan menjalani seluruh proses hidupnya sampai saat ini. Berkat perjuangan dan pengorbanan serta doa dari Ayah dan Ibu memberikan penulis keyakinan untuk terus berusaha. Terima kasih atas nasihat, dukungan dan kepercayaan yang selama ini diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan studi ini. Semoga dengan ini dapat membuat Ayah dan Ibu bangga;
9. Kepada kedua adik penulis Ghina dan Fadhlil. Terima kasih telah menjadi penghibur dan penyemangat penulis selama ini sampai sekarang;
10. Keluarga “JOSS” Ainul, Fareel, Meilani, Disti, Cella, Shervia, Niya, Dea, Najwa, Irma yang sudah menjadi keluarga, sahabat dan *support system* penulis sejak memulai perjalanan dari semester 1 hingga sekarang. Terima kasih untuk hari-hari menyenangkan, diskusi, belajar malam yang tak akan pernah penulis lupakan. Bersama kalian, penulis dapat melalui proses studi ini jauh lebih mudah dan menyenangkan;
11. Saudara-saudara “Aliansikat Dua Mei” Dafa, Haidar, Galih, Raka, Nanda, Irsyad, Alip, Byan, Malta yang sudah kebersamai penulis selama menjalani dinamika studi ini di kota orang. Terima kasih untuk hari-hari yang sangat menyenangkan dan tak akan penulis lupakan;

12. Keluarga Dinas Eksternal Minat dan Bakat BEM FK UNILA, terutama *partner* kerja saya Cecil, yang senantiasa membantu dalam menjalani tanggung jawab penulis selama menjadi pengurus organisasi ini;
13. Seluruh teman angkatanku, Purin-Pirimidin, terima kasih untuk tahun-tahun sulit yang sudah dilalui bersama;
14. Semua pihak dan seluruh responden yang turut serta membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua.

Bandar Lampung, Desember 2024
Penulis,

Fathan Qoriba

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| DAFTAR TABEL | viii |
| DAFTAR GAMBAR | ix |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 Thalassemia | 6 |
| 2.2 Hemoglobin | 21 |
| 2.3 Indeks Eritrosit | 24 |
| 2.4 Korelasi Kadar Hba2 Dengan Indeks Eritrosit Pada Pasien Thalassemia | 25 |
| 2.5 Kerangka Penelitian | 28 |
| 2.6 Hipotesis | 29 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 30 |
| 3.1 Desain Penelitian | 30 |
| 3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian | 30 |
| 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian | 30 |
| 3.4 Kriteria Penelitian | 31 |
| 3.5 Variabel Penelitian | 31 |
| 3.6 Definisi Operasional | 32 |
| 3.7 Metode Pengumpulan Data | 32 |
| 3.8 Instrumen Penelitian | 33 |
| 3.9 Alur Penelitian | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 3.10 Teknik Analisis Data..... | 34 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 36 |
| 4.1 Gambaran Penelitian | 36 |
| 4.2 Hasil Penelitian | 36 |
| 4.3 Pembahasan..... | 39 |
| 4.4 Keterbatasan Penelitian | 43 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 44 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 44 |
| 5.2 Saran..... | 44 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 44 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|----------------------------------|---------|
| 1. Kadar Hemoglobin..... | 24 |
| 2. Definisi Operasional..... | 31 |
| 3. Karakteristik Penelitian..... | 38 |
| 4. Analisis Univariat..... | 39 |
| 5. Analisis Bivariat..... | 40 |
| 6. Analisis Bivariat..... | 40 |
| 7. Analisis Bivariat..... | 40 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1. Patofisiologi Thalassemia..... | 12 |
| 2. Alur Diagnosis..... | 17 |
| 3. Struktur Hemoglobin..... | 20 |
| 4. Kelainan Genetik..... | 21 |
| 5. Kerangka Teori..... | 27 |
| 6. Kerangka Konsep..... | 28 |
| 7. Alur Penelitian..... | 33 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia merupakan penyakit genetik yang mengganggu produksi hemoglobin (Hb) dalam tubuh. Hemoglobin merupakan protein dalam sel darah merah yang berfungsi mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh (Sardar *et al.*, 2021). Pada pasien thalassemia, produksi hemoglobin tidak normal, sehingga menyebabkan anemia dan berbagai komplikasi lainnya. Thalassemia dibagi menjadi beberapa jenis, salah satunya adalah thalassemia beta, di mana terdapat penurunan produksi rantai beta globin. Berkurangnya pembentukan sel darah merah, hemolisis, kurangnya komponen pembentuk sel darah merah, kelainan genetik, kekurangan hormon eritropoietin, dan penyakit kronis lainnya adalah beberapa penyebab anemia. Ini dapat menggambarkan bentuk sel darah merah. Anemia mikrositik hipokromik, anemia normokosis normokromik, dan anemia makrositik adalah tiga jenis utama anemia (Suryani *et al.*, 2016).

Di Indonesia, thalassemia merupakan salah satu penyakit genetik yang cukup banyak ditemui. Menurut data dari Kementerian Kesehatan, prevalensi thalassemia di Indonesia cukup tinggi dan memerlukan perhatian khusus dalam penanganannya. Pasien dengan thalassemia memerlukan transfusi darah secara rutin dan pengobatan lain untuk mengelola gejala dan komplikasi yang muncul. Menurut *World Health Organization* (WHO) (2022), lebih dari 8 juta bayi lahir dengan kelainan bawaan setiap tahun di seluruh dunia, dan 11,3% dari 2,68 juta bayi yang meninggal disebabkan oleh kelainan bawaan. Pengobatan kelainan bawaan yang berkaitan dengan fungsi organ seperti thalassemia, kelainan sel sabit, dan hipotiroid dapat dimulai sejak dini (Kemenkes RI, 2018).

Prevalensi pasien thalassemia mayor mengalami peningkatan pada setiap periodenya, di Indonesia tahun 2011 sekitar 5.000 pasien dan meningkat di tahun 2017 sebanyak 9.121 pasien yang tersebar di seluruh Indonesia (Kemenkes, 2020). Pada Provinsi Lampung sendiri, prevalensi thalassemia menunjukkan bahwa kondisi ini masih menjadi perhatian kesehatan yang signifikan. Pada tahun 2021, terdapat 147 anak pengidap thalassemia yang menerima transfusi darah secara rutin di Bandar Lampung, dengan rincian 68 laki-laki dan 79 perempuan. Angka ini mencakup anak-anak dari berbagai daerah di Lampung (Puput, 2018).

Berdasarkan pedoman pelayanan medis Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada pemeriksaan penunjang yang digunakan dalam mendiagnosis thalassemia adalah hasil dari pemeriksaan hematologi lengkap termasuk penurunan Hb, penurunan indeks eritrosit (MCV, MCH, dan MCHC, peningkatan RDW), sediaan apus darah tepi (mikrositer, hipokrom, anisositosis, poikilositosis, sel eritrosit muda/normoblas, fragmentosit, dan sel target), dan elektroforesis Hb (HbA2 meningkat) (Kemenkes RI, 2018). Dua rantai alfa dan dua delta membentuk hemoglobin A2 (HbA2), komponen kecil hemoglobin dewasa. Kadar HbA2 pada orang sehat turun antara 2 dan 3 persen. Kadar HbA2, di sisi lain, sering meningkat pada pasien beta thalassemia sebagai reaksi kompensasi terhadap kurangnya sintesis rantai beta globin. Akibatnya, kadar HbA2 sering digunakan sebagai indikator diagnostik beta thalassemia (Susanto, 2019).

Parameter lain yang penting didalam mengevaluasi hematologis pada pasien thalassemia Indeks eritrosit, seperti *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Red Cell Distribution Width* (RDW). MCV mengukur rata-rata volume sel darah merah (Susanto dan Susanti, 2019), MCH mengukur rata-rata jumlah hemoglobin dalam setiap sel darah merah, dan RDW mengukur variasi ukuran sel darah merah. Pada pasien thalassemia, perubahan dalam indeks eritrosit dapat mengindikasikan tingkat keparahan anemia dan efikasi terapi yang diberikan (Hieronymus dan Titah, 2018).

Penelitian mengenai korelasi antara kadar HbA2 dan indeks eritrosit pada pasien thalassemia penting dilakukan untuk memahami lebih lanjut hubungan antara kedua parameter ini. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai korelasi ini dapat membantu dalam meningkatkan akurasi diagnosis dan pengelolaan thalassemia. Selain itu, dengan mengetahui hubungan antara kadar HbA2 dan indeks eritrosit, klinisi dapat lebih tepat dalam menentukan strategi terapi yang sesuai untuk setiap pasien. Salah satu alat skrining penting untuk mengidentifikasi jenis thalassemia adalah indeks eritrosit. Pada pasien dengan thalassemia yang mayor, nilai MCV adalah 50-60 fL, dan nilai MCH adalah 12-18 pg (Kemenkes, 2018).

Adanya variasi dalam kadar HbA2 dan indeks eritrosit pada pasien thalassemia dengan derajat keparahan yang berbeda masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengonfirmasi temuan tersebut dan menggali lebih dalam mengenai mekanisme yang mendasari hubungan ini. Hal ini akan memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan pedoman klinis yang lebih baik untuk penanganan thalassemia di Indonesia. Perkembangan teknologi dalam analisis hematologi juga memberikan peluang untuk melakukan penelitian yang lebih komprehensif (Brancaleo *et al* 2016). Dengan menggunakan alat-alat diagnostik yang lebih canggih dan metode analisis statistik yang tepat, diharapkan penelitian ini dapat memberikan hasil yang lebih akurat dan dapat diandalkan. Tetapi pada beberapa daerah terpencil dimana sumber daya laboratorium yang belum canggih secara luas membuat dibutuhkan metode sederhana, murah dan cepat untuk membantu menegakkan diagnosis sehingga, informasi yang diperoleh dapat langsung diterapkan dalam praktik klinis untuk meningkatkan kualitas hidup pasien thalassemia (Kemenkes, 2018).

Diharapkan penelitian ini menjadi dasar bagi penelitian lanjutan yang lebih mendalam mengenai thalassemia. Dengan demikian, pengetahuan mengenai thalassemia dapat terus berkembang dan memberikan manfaat yang lebih besar bagi pasien serta masyarakat luas. Berdasarkan latar belakang tersebut

peneliti memiliki ketertarikan untuk meneliti korelasi antara kadar HbA2 dengan Indeks Eritrosit pada pasien beta-thalassemia.

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah terdapat korelasi antara kadar HbA2 dengan indeks eritrosit pada pasien beta-thalassemia?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar HbA2 dengan Indeks Eritrosit pada pasien beta-thalassemia

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar HbA2 pada pasien beta-thalassemia
2. Mengetahui Indeks Eritrosit (MCV, MCH dan MCHC) pada pasien beta-thalassemia

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Peneliti dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai dasar untuk studi lebih lanjut dan membantu memperdalam pemahaman tentang mekanisme fisiologis dan biokimia yang mendasari perubahan kadar HbA2 dan indeks eritrosit pada pasien beta-thalassemia, yang pada gilirannya dapat mengarahkan pada penemuan biomarker baru untuk diagnosis atau prognosis penyakit.

2. Bagi Instansi Kesehatan

Penelitian ini dapat membantu meningkatkan akurasi dalam mendiagnosis thalassemia, khususnya beta-thalassemia. Dengan mengetahui kadar HbA2 yang tinggi dan pola indeks eritrosit yang khas (mikrositik hipokromik), tenaga medis dapat lebih cepat dan tepat dalam mengidentifikasi pasien beta-thalassemia, sehingga dapat segera dilakukan intervensi yang sesuai.

3. Bagi Masyarakat

Pengetahuan tentang korelasi antara HbA2 dan indeks eritrosit dapat digunakan untuk edukasi. Informasi ini dapat membantu untuk memahami kondisi penyakit dengan lebih baik, pentingnya kepatuhan terhadap pengobatan, dan bagaimana perubahan dalam hasil laboratorium dapat mencerminkan kondisi kesehatan.

4. Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan yang lebih mendalam tentang mekanisme molekuler dan genetika thalassemia. Temuan tentang korelasi HbA2 dan indeks eritrosit dapat memicu penelitian baru yang berfokus pada intervensi terapeutik yang lebih inovatif dan efektif.

5. Manfaat Klinis

Penelitian ini dapat memberikan wawasan klinis yang lebih mendalam mengenai hubungan kadar hemoglobin A2 dengan indeks eritrosit pada pasien thalassemia, yang dapat membantu dalam pengelolaan dan perawatan pasien secara lebih efektif.

6. Manfaat Diagnostik

Hasil penelitian ini dapat berkontribusi pada pengembangan metode diagnostik yang lebih akurat untuk mendeteksi dan memantau pasien beta-thalassemia berdasarkan analisis kadar Hemoglobin A2 dan indeks eritrosit

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Thalassemia

2.1.1 Definisi

Thalassemia merupakan salah satu jenis hemoglobinopati. Hemoglobinopati adalah sekelompok penyakit yang disebabkan oleh gangguan dalam sintesis hemoglobin (Hb). Sementara thalassemia merujuk pada perubahan dalam kemampuan untuk memproduksi rantai globin tertentu, hemoglobinopati struktural merujuk pada perubahan dalam struktur rantai asam amino. Mutasi di dalam dan sekitar gen globin adalah penyebab dari kedua jenis perubahan tersebut. Dua pasang rantai globin identik yang berasal dari kromosom yang terpisah membentuk setiap molekul hemoglobin (Setiati *et al.*, 2014).

Eritrosit, juga dikenal sebagai sel darah merah, memiliki jumlah sel yang paling banyak dibandingkan dengan sel-sel darah lainnya, dan dalam keadaan normal, mereka dapat hidup rata-rata 120 hari. Protein khusus dalam eritrosit ini adalah hemoglobin. Orang normal memiliki beberapa bentuk hemoglobin: Rantai globin alfa dan beta ($\alpha 2\beta 2$) membentuk dua pasang HbA, rantai globin alfa dan delta ($\alpha 2\delta 2$) membentuk dua pasang HbA₂, dan rantai globin alfa dan gamma ($\alpha 2\gamma 2$) membentuk dua pasang HbF. Dengan persentase 97%, HbA memiliki komposisi terbesar dalam aliran darah, diikuti oleh HbA₂ (2–3%) dan HbF. Dua fungsi hemoglobin adalah mengembalikan karbon dioksida ke paru-paru dan mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh (Setiati *et al.*, 2014).

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi ini dilakukan berdasarkan kelainan rantai globin.

1. Thalassemia Alfa

Thalassemia alfa merupakan gangguan genetik yang ditandai dengan berkurangnya atau terhambatnya produksi rantai globin alfa. Gen globin alfa $\alpha 1$ dan $\alpha 2$ adalah bagian dari gen thalassemia alfa, yang ditemukan pada kromosom 16. Penghapusan rantai globin alfa menyumbang sekitar 90% dari mutasi yang menyebabkannya (Li, 2017).

2. Thalassemia Beta

Sintesis rantai globin beta menurun pada thalassemia beta karena mutasi. Ada peningkatan HbF dan HbA₂, dan lebih sedikit mutasi thalassemia yang disebabkan oleh delesi. Kelebihan rantai globin terjadi karena sintesis globin yang berkurang. Dalam rentang usia 6 hingga 24 bulan, orang dengan beta-thalassemia mayor biasanya dirawat di rumah sakit. Setelah itu, anak-anak mendapatkan transfusi darah secara rutin untuk menjamin kelangsungan hidup mereka. Pasien sering mengalami gagal tumbuh, diare, nyeri, episode demam berulang, dan pembesaran perut yang semakin meningkat akibat splenomegali. Perlambatan pertumbuhan, ikterus dan pucat, perubahan warna kulit, ulkus kaki, peningkatan massa hematopoiesis ekstraspluler, dan perubahan tulang akibat ekspansi sumsum tulang adalah semua komplikasi bagi pasien yang tidak menerima transfusi darah (Rujito, 2019).

Pasien beta-thalassemia intermedia biasanya tidak memerlukan transfusi dan memiliki anemia ringan. Hingga mereka mencapai usia dewasa, pasien mungkin tidak menunjukkan gejala apa pun. Luka kaki, kolesistitis, hepatosplenomegali, ikterus, dan massa eritroid ekstraspluler hiperplastik adalah beberapa gejala klinis utama. Meskipun anemia ringan kadang-kadang terlihat pada pasien dengan

sifat beta-thalassemia, mereka tidak menunjukkan gejala klinis (Origa, 2017).

Mutasi thalassemia beta terjadi di berbagai tempat di dunia, dengan prevalensi tertinggi di Mediterania, Timur Tengah, Asia Tenggara, dan Asia Tengah. Sekitar 68.000 anak terlahir dengan thalassemia beta, dan ada 80 hingga 90 juta pembawa sifat, sekitar 1,5% dari populasi global. Pembawa sifat yang ditemukan di Siprus adalah Yunani dan Turki (Origa, 2017).

Thalassemia mayor ditatalaksana dengan transfusi sel darah merah. Tujuan transfusi terutama adalah untuk menekan ekspansi eritroid. Transfusi juga berfungsi untuk mengurangi gejala anemia dan menghambat penyerapan zat besi melalui saluran cerna. Transfusi dianjurkan dalam kasus anemia berat, keterlambatan pertumbuhan, dan bukti klinis pembesaran eritroid, termasuk splenomegali, pembesaran tulang, dan kelainan wajah. Sebagian besar rejimen transfusi memerlukan hemoglobin pratretransfusi sebesar 9–10 g/dL dan hemoglobin pascatretransfusi sebesar 13–14 g/dL. Penerima transfusi reguler rentan terpapar reaksi transfusi, kelebihan zat besi, dan perkembangan antibodi sel darah merah. Akibatnya, sangat sulit untuk mendapatkan donor darah yang tepat untuk transfusi berikutnya (Karimi *et al.* 2014).

Transplantasi menawarkan satu-satunya pengobatan potensial untuk thalassemia beta. Transplantasi darah tali pusat mungkin menjadi pilihan bagi orang tua yang memiliki anak dengan beta thalassemia dan kemudian menemukan janin yang kompatibel HLA selama kehamilan kedua. Pasien yang tidak mengalami masalah pra-transplantasi dari perjalanan klinis penyakit ini memiliki tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit lebih dari 90% setelah menerima

transplantasi sel punca dari saudara kandung yang identik HLA (Karimi *et al.* 2014).

3. Hemoglobin Barts

Hemoglobin Bart adalah tetramer rantai globin gamma (janin) yang terlihat selama periode bayi baru lahir. Kehadirannya menunjukkan bahwa satu atau lebih dari empat gen yang menghasilkan rantai globin alfa tidak berfungsi, yang menyebabkan thalassemia alfa. Semakin banyak gen alfa yang terpengaruh, semakin signifikan thalassemia dan gejala klinisnya. Thalassemia alfa adalah salah satu penyakit genetik yang paling umum di dunia dan terjadi pada orang-orang dari semua latar belakang etnis. Namun, bentuk yang signifikan secara klinis (penyakit Hemoglobin H, Hemoglobin H Constant Spring, dan Thalassemia Alfa Mayor) terjadi terutama di antara orang Asia Tenggara (Farashi dan Harteveld, 2018).

Hidrops fetalis adalah tanda sindrom Hb Bart. Hasilnya, sebagian besar bayi dengan kondisi ini meninggal saat dalam kandungan atau segera setelah dilahirkan. Pada wanita hamil, sindrom Hb Bart juga dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti preeklamsia, kelahiran prematur, dan perdarahan abnormal. Dengan volume eritrosit yang rendah dan feritin yang normal, carrier dicurigai. Jika ada badan HbH pada apusan darah, itu menunjukkan status carrier α thalassemia. Namun, jika mikrositosis ditemukan, kedua orangtuanya harus diperiksa secara molekular. Untuk mengantisipasi α -thalassemia, Doppler middle cerebral arterial (MCA) harus dilakukan (King dan Higgs, 2018).

Untuk memulai prosedur transfusi intrauterin, sampel darah janin segera diperiksa untuk memastikan bahwa janin tidak mengalami anemia. Penilaian deoxyribonucleic acid (DNA) janin melalui amniosentesis atau biopsi janin memastikan diagnosis. HbBart dapat

diidentifikasi jika darah janin diambil melalui kordosentesis. Jika ditemukan, orang tua harus segera diberitahu tentang hasil yang tidak menguntungkan dan kemungkinan rekurensi dan diagnosis prenatal invasif untuk kehamilan berikutnya (Chan *et al.*, 2018).

Klasifikasi ini dilakukan berdasarkan klinis:

1. **Thalassemia Mayor**

Thalassemia mayor adalah bentuk thalassemia yang paling parah secara klinis. Orang dengan thalassemia berat memerlukan transfusi darah sejak mereka berusia 6 hingga 24 bulan, yang merupakan tahun pertama pertumbuhan, dan mereka akan membutuhkannya sepanjang hidup mereka. Gejala thalassemia mayor mulai muncul pada usia 7 bulan, selama pertumbuhan awal bayi, atau sebelum usia 3 tahun (Lantip, 2019).

2. **Thalassemia Intermediet**

Thalassemia intermedia adalah kombinasi muatan berat dan ringan, atau muatan ringan dan ringan. Gejala thalassemia intermedia sebanding dengan thalassemia mayor, tetapi mereka lebih ringan. Pada usia belasan tahun, diagnosis awal dapat dilakukan. Transfusi darah untuk pasien dengan thalassemia intermedia tidak selalu diberikan; terkadang, hanya tiga bulan sekali, enam bulan sekali, atau satu tahun sekali. (Setiawan *et al.*, 2020).

3. **Thalassemia Minor**

Thalassemia minor tidak menunjukkan gejala klinis. Hal ini dikarenakan gen normal mungkin masih dapat mengkompensasi proses hematopoiesis karena kelainan gen hanya mempengaruhi salah satu dari dua kromosom (Rujito, 2019).

2.1.3 Epidemiologi

Thalassemia dianggap sebagai penyakit genetik dengan frekuensi tertinggi di dunia. Di wilayah seperti Mediterania, Timur Tengah, subkontinen India, Asia Tenggara, dan Cina Selatan, ada banyak kasus

pembawa thalassemia. Thalassemia mayor menyebabkan sekitar 56.000 kelahiran setiap tahun (Li, 2017). Di Indonesia, prevalensi pembawa sifat Thalassemia adalah sebagai berikut: Medan dengan pembawa sifat Thalassemia 4,07 persen, Yogyakarta 6 persen, Banyumas 8 persen, Ambon 6,5 persen, Jakarta 7%, Ujung Pandang 8%, Banjarmasin 3 persen, Maumere dan Bangka 6%, dan di beberapa wilayah hingga 10 persen. (Rujito, 2019).

Pada Provinsi Lampung sendiri, prevalensi thalassemia menunjukkan bahwa kondisi ini masih menjadi perhatian kesehatan yang signifikan. Pada tahun 2021, terdapat 147 anak pengidap thalassemia yang menerima transfusi darah secara rutin di Bandar Lampung, dengan rincian 68 laki-laki dan 79 perempuan. Angka ini mencakup anak-anak dari berbagai daerah di Lampung (Puput, 2018).

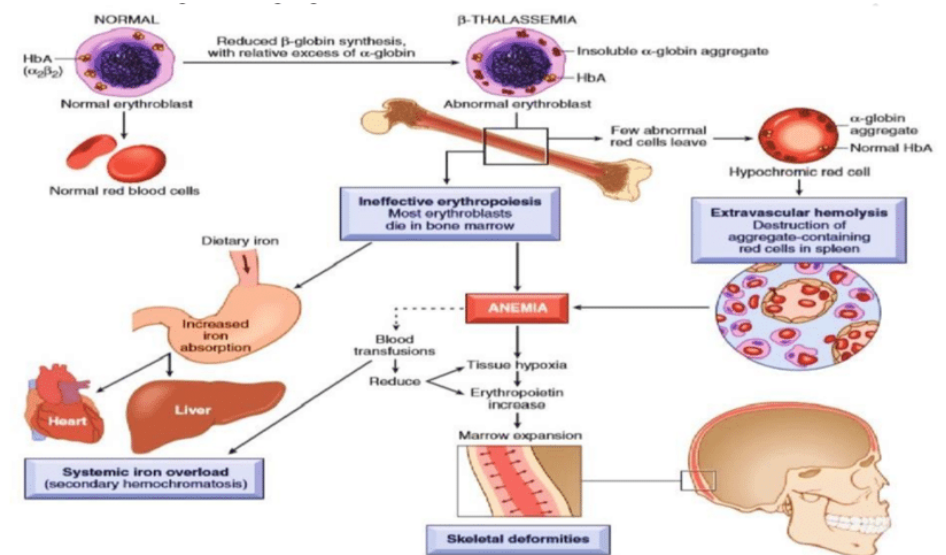
2.1.4 Etiologi

Thalassemia adalah penyakit yang diturunkan secara resesif dan diturunkan secara genetik, tetapi tidak dapat ditularkan (Kemenkes RI, 2018).

2.1.5 Patofisiologi

Dua rantai globin alfa dan dua rantai globin beta, yang juga dikenal sebagai polipeptida, membentuk empat rantai globin yang membentuk Hb A normal. Empat kompleks heme terbentuk ketika keempat rantai ini bergabung. Sintesis rantai globin beta rusak pada thalassemia beta, menyebabkan hematopoiesis tidak efektif dan anemia. Anemia berat terkait dengan beta thalassemia mayor, yang dapat memicu ginjal untuk melepaskan hormon eritropoietin, yang mendorong sumsum tulang untuk memproduksi banyak sel darah merah. Selain itu, dengan menginduksi jaringan hematopoietik ekstrameduler di hati dan limpa, eritropoiesis dapat mengakibatkan hepatosplenomegali. Anemia dapat mengakibatkan penumpukan 2–5 gram zat besi setiap tahun, yang

disebabkan oleh peningkatan penyerapan zat besi dari sistem pencernaan (Kumar, Abbas, dan Aster, 2015; Atmakusuma dan Setyaningsih, 2014).



Gambar 1. Patofisiologi Thalassemia (Kumar, Abbas, dan Aster, 2015)

2.1.6 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis thalassemia dapat dibedakan menjadi 3 yaitu thalassemia mayor, intermedia, minor (Lantip, 2019):

1. Thalassemia Mayor

Tanda-tanda awal thalassemia mayor termasuk wajah mongoloid, pertumbuhan tubuh yang abnormal, kelainan tulang dan patah tulang spontan, serta pembesaran hati dan limpa. Thalassemia mayor biasanya muncul antara usia 6 hingga 24 bulan dan ditandai dengan anemia berat.

2. Thalassemia Intermedia

Splenomegali biasanya tidak terjadi pada thalassemia intermedia dan anemia ringan yang disebabkan oleh umur eritrosit yang menurun.

3. Thalassemia Minor

Pada klien dengan thalassemia minor biasanya tidak menunjukkan gejala klinis yang khas.

2.1.7 Diagnosis

1. Anamnesis

Hal yang ditanyakan saat melakukan anamnesis, yaitu: (Kemenkes, 2016)

a. Pucat kronik

Pucat biasanya muncul pada usia awal pertumbuhan, dari 6 bulan hingga 2 tahun. Penderita thalassemia β /HbE biasanya lebih dewasa pada usia 3 hingga 10 tahun.

b. Riwayat transfusi berulang

Pasien yang menderita thalassemia mayor sering mengalami anemia dan memerlukan transfusi secara berkala.

c. Riwayat keluarga

Diagnosis akan sangat berbeda jika anggota keluarga terdekat juga menderita thalassemia dan menjalani terapi tranfusi darah berkala.

d. Perut buncit

Disebabkan oleh anemia yang tidak menerima tranfusi, yang menyebabkan hepatosplenomegali.

e. Riwayat pubertas dan tumbuh kembang terlambat

Disebabkan oleh gangguan hormon-hormon pertumbuhan (Kemenkes RI, 2018).

2. Pemeriksaan Fisik

Beberapa karakteristik dapat ditemukan pada pemeriksaan fisik pasien thalassemia yang menerima terapi transfusi darah, yaitu: Pucat, yang dapat dilihat saat pemeriksaan konjungtiva; Sklera ikterik, yang disebabkan oleh bilirubin yang menumpuk; Hepatosplenomegali, yang merupakan pembesaran perut karena kondisi ini; Gagal tumbuh, yang ditunjukkan dengan pengukuran TB dan BB penderita; Kekurangan nutrisi; Pubertas terlambat karena gangguan hormon; Hiperpigmentasi kulit (Kemenkes, 2018).

3. Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan laboratorium, dapat ditemukan beberapa karakteristik yaitu:

1. Darah Perifer Lengkap (DPL)

- a. Anemia berat pada thalassemia mayor, Hb <7 g/dL.
- b. Indeks eritrosit adalah langkah pertama dalam skrining pembawa sifat thalassemia (trait), thalassemia $\delta\beta$, dan hemoglobin fetal yang sangat persisten (HPFH).
- c. MCV rata-rata 80 fL (microcytic) dan MCH rata-rata 27 pg (hipokromik). Untuk thalassemia mayor, MCV rata-rata 50-60 fL dan MCH rata-rata 12–18 pg.
- d. Uji suplementasi besi sangat penting untuk menentukan apakah nilai MCV dan MCH disebabkan oleh thalassemia (minor) atau anemia defisiensi besi. Ini karena nilai MCH lebih dipercaya karena kurang dipengaruhi oleh perubahan cadangan besi (kurang rentan terhadap perubahan penyimpanan) (Kemenkes, 2018).

2. Gambaran Darah Tepi

- a. Kelainan eritrosit dapat ditemukan dalam hampir semua jenisnya. Anisositosis dan poikilositosis adalah perubahan bentuk dan ukuran sel darah. Mikrositik hipokrom, *target-cell*, *badan Pappenheimer*, *basophilic stippling* dan eritrosit berinti (yang menunjukkan gangguan hemoglobinisasi dan diseritropoiesis) dapat ditemukan dalam gambaran darah tepi.
- b. Neutrofil dan total hitung meningkat
- c. Leukopenia, trombositopenia dan neutropenia dapat ditemukan pada pasien dengan hipersplenisme, yang biasanya disertai dengan ketiga hal tersebut.
- d. HbH ditemukan terutama pada thalassemia α .

3. *Red Cell Distribution Width (RDW)*

Fluktuasi ukuran sel darah merah direpresentasikan oleh nilai RDW, yang ditentukan selama tes hematologi standar. Sementara sifat thalassemia terdiri dari eritrosit mikrositik homogen, hanya sebagian kecil yang ditandai dengan peningkatan RDW, sedangkan thalassemia mayor dan intermediet memiliki peningkatan RDW yang besar (Kemenkes, 2018).

4. Retikulosit

Pemeriksaan jumlah retikulosit dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas sumsum tulang. Pada penderita thalassemia, aktivitas sumsum tulang lebih tinggi, tetapi pada anemia defisiensi besi, hasilnya lebih rendah.

5. *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*

- a. Salah satu metode uji kuantitatif untuk HbA₂ dan HbF adalah *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*. Selain itu, varian hemoglobin potensial dapat ditemukan dan diukur menggunakan HPLC.
- b. HbF mendominasi hampir semua kasus thalassemia berat (lebih dari 90%). Pasien tidak menerima transfusi darah dalam jumlah besar dalam waktu singkat sebelum pemeriksaan. Pada thalassemia β^0 homozigot, nilai HbA sama sekali tidak ditemukan; sebaliknya, pada thalassemia β^+ , nilai HbA tetap ditemukan dalam jumlah kecil. Peningkatan HbA₂ dapat menunjukkan thalassemia trait.
- c. Diagnosis thalassemia tidak dapat dihilangkan secara instan dengan nilai HbA₂ normal.

6. Elektroforesis Hemoglobin

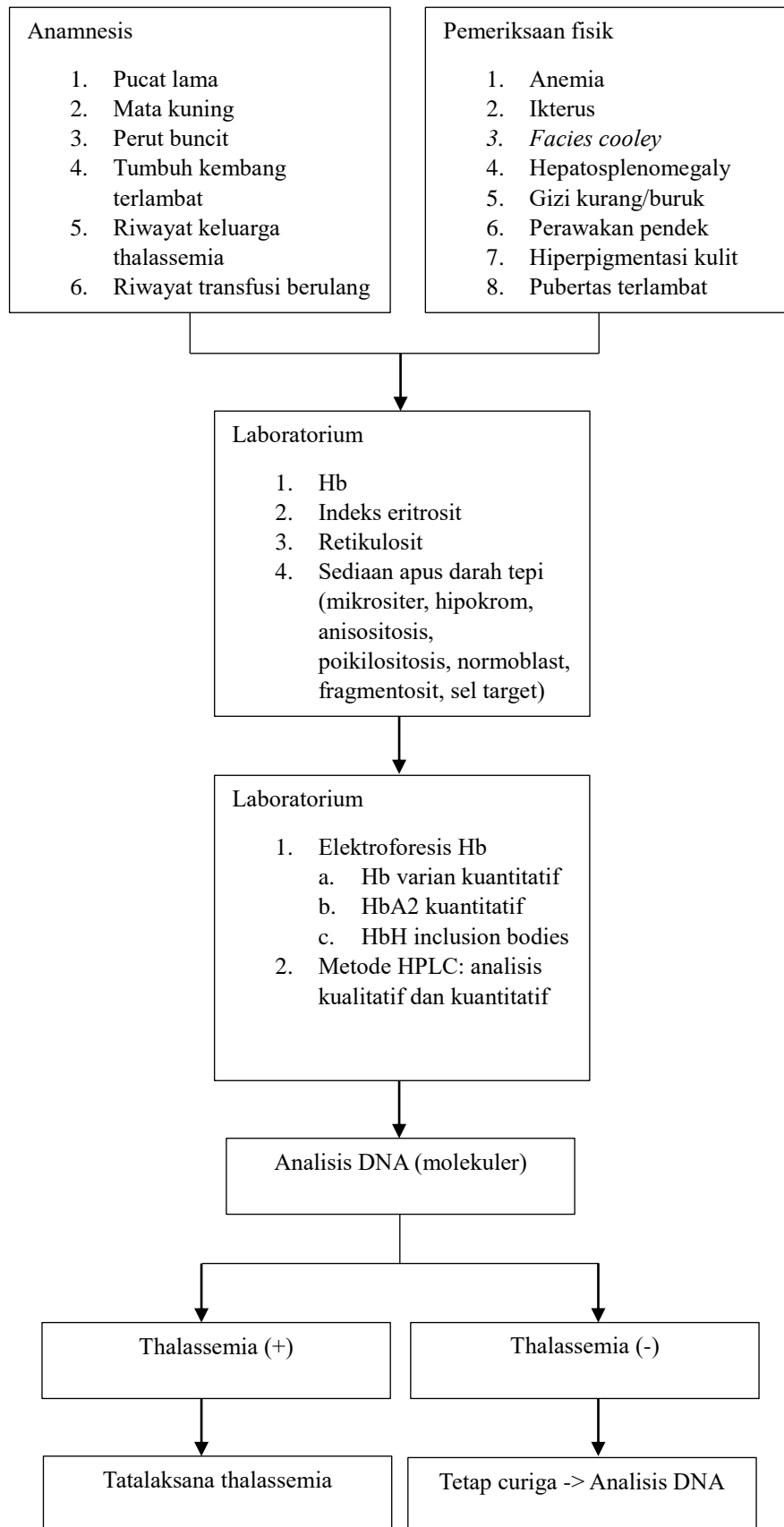
Ada beberapa metode untuk melakukan pengujian elektroforesis hemoglobin. Ini melibatkan penggunaan elektroforesis asetat selulosa membran untuk memeriksa variasi Hb secara kuantitatif dan modifikasi Betke alkali untuk memeriksa HbF secara kuantitatif selama dua menit; kuantitatif varians Hb dengan metode mikrokolom; atau elektroforesis elektroforesis menggunakan capillary hemoglobin.

7. Analisis DNA

Analisis DNA dilakukan jika:

- a. Hemoglobinopati tidak dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan hematologi
- b. Konseling genetik dan diagnosis prenatal.

2.1.8 Alur Diagnosis



Gambar 2. Alur Diagnosis Thalassemia (Kemenkes, 2018).

2.1.9 Tatalaksana

Penatalaksanaan thalassemia beta berbeda dengan thalassemia alpha, thalassemia beta mayor membutuhkan penanganan yang terus menerus sepanjang hidupnya. Penatalaksanaan pada thalassemia beta mayor meliputi:

1. Transplantasi *stem cell*

Saat ini, satu-satunya metode kuratif untuk mengobati thalassemia mayor adalah transplantasi sumsum tulang hematopoietik (HSCT atau hematopoietic stem cell transplantation). Tiga faktor risiko utama yang mempengaruhi hasil transplantasi adalah pasien dengan fibrosis portal, hepatomegali, dan terapi khelasi besi yang tidak memadai. Ada kemungkinan 10% meninggal selama transplantasi. Karena anak-anak di bawah usia tiga tahun memiliki hasil terbaik, transplantasi dilakukan lebih awal untuk menghindari masalah terkait kelebihan zat besi bagi pasien. Dimungkinkan untuk memperburuk komplikasi yang sudah ada akibat penyakit dasarnya, sehingga berbagai kemungkinan komplikasi yang dapat muncul selama transplantasi harus dipertimbangkan secara menyeluruh (Kemenkes, 2018).

Menggunakan pendekatan pencocokan haplo identik, studi Hongeng et al. mendokumentasikan keberhasilan transplantasi sel punca dari donor yang tidak terkait. Jika tidak ada donor dengan donor yang sama atau terkait yang tersedia, tindakan ini dapat diambil. Setelah donor yang cocok telah diidentifikasi dan layanan pusat transplantasi tersedia, transplantasi harus dilakukan sesegera mungkin. Saat ini, hasil transplantasi jauh lebih baik dibandingkan dengan tahun 1980-an dan 1990-an. Harapan hidup bebas penyakit sekitar 80%, dan harapan hidup bisa mencapai 90% (Kemenkes, 2018).

2. Transfusi darah

Kadar Hb pasien harus dipertahankan antara 8 gr/dl dan 9 gr/dl, yang dapat memberikan supresi sumsum tulang yang cukup, yang merupakan tujuan dari transfusi darah. Tergantung pada kondisi anak, transfusi biasanya diberikan setiap dua hingga tiga minggu sekali.

3. Kelasi besi

Kelasi besi biasanya diberikan secara parenteral. Itu diberikan ketika kadar feritinin serum mencapai 1000 mg/dl atau 10-20 kali setelah transfusi (Dewanti *et al.*, 2020).

4. *Splenectomy*

Indikasi *splenectomy* adalah limpa yang terlalu besar, yang akan meningkatkan tekanan intra abdomen dan membatasi gerak pasien. *Splenectomy* juga menjadi pertimbangan untuk dilakukan karena dapat mengurangi hemolisis.

2.1.10 Komplikasi

Keterlambatan perkembangan kognitif, masalah komunikasi, kelainan motorik, gangguan adaptif, dan masalah bersosialisasi umum terjadi pada anak-anak dengan thalassemia. Transfusi dan terapi yang berkepanjangan dapat berdampak signifikan pada kesehatan mental pasien dan orang tua mereka. Thalassemia dapat menyebabkan masalah pertumbuhan, perawakan pendek, dan pubertas terlambat (Rujito, 2019).

Ada kemungkinan beberapa efek samping setelah melakukan transfusi darah. Akibat kontaminasi produk darah, reaksi hemolitik dapat menyebabkan demam. IgE dapat memicu reaksi alergi yang dimediasi oleh protein plasma. Apabila alerginya ringan, pasien mungkin mengalami urtikaria. Gejala alergi berat dapat mengakibatkan bronkospasme, hipotensi, dan bahkan respons anafilaksis. Selain itu, 5–14 hari setelah transfusi, konsekuensi buruk

dapat muncul. Terakhir, pasien mengalami malaise, jaundice, dan anemia. Sampel darah perlu segera dikirim ke PMI jika ini terjadi (Kemenkes, 2018).

Pasien yang memiliki thalassemia dapat mengalami infeksi berat post-splenektomi. Hal ini ditandai dengan demam mendadak tinggi yang disertai dengan menggigil, muntah, dan sakit kepala. Syok sepsis dan koagulasi intravaskular diseminata adalah akibat dari penanganan yang tidak tepat. Orang tua dan pasien harus dididik tentang gejala infeksi, yaitu episode bulan selama dua tahun setelah splenektomi (Kemenkes, 2018).

2.1.11 Genom Pada Thalassemia

Genom pada thalassemia memainkan peran penting dalam menentukan manifestasi klinis dari penyakit ini. Thalassemia adalah kelainan genetik yang disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengatur produksi hemoglobin, protein vital dalam sel darah merah yang bertanggung jawab untuk mengangkut oksigen. Mutasi ini terutama terjadi pada gen HBB (hemoglobin subunit beta) untuk beta-thalassemia, atau pada gen HBA1 dan HBA2 (hemoglobin subunit alpha 1 dan 2) untuk alpha-thalassemia. Mutasi ini menyebabkan produksi hemoglobin menjadi tidak normal atau berkurang, yang mengakibatkan terbentuknya eritrosit yang tidak sempurna atau rusak, dan pada akhirnya menyebabkan anemia. Pola pewarisan thalassemia bersifat autosomal resesif, yang berarti seseorang harus mewarisi dua salinan gen yang bermutasi dari kedua orang tuanya untuk menunjukkan gejala penyakit ini. Analisis genom pada penderita thalassemia sangat penting untuk diagnosis yang tepat, perencanaan terapi, dan dalam beberapa kasus, dapat digunakan untuk konseling genetik guna mencegah penularan penyakit ini ke generasi berikutnya (Handayani dan Onggo, 2014).

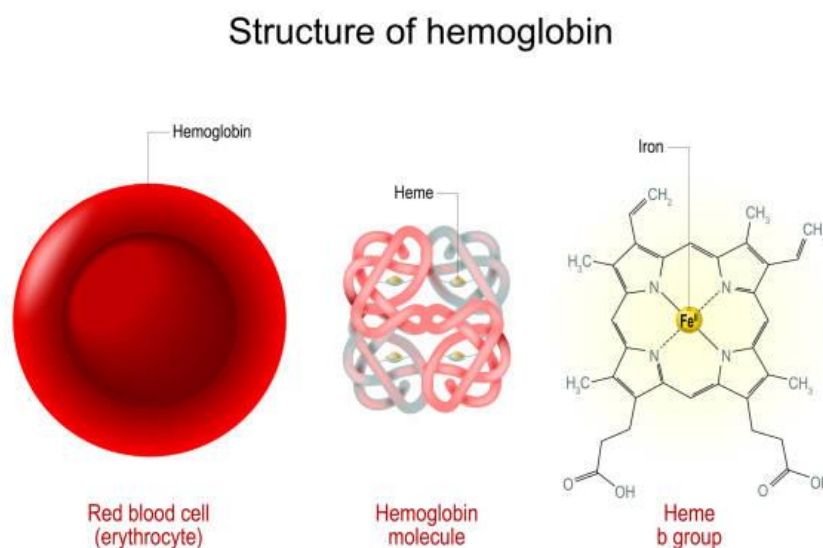
2.2 Hemoglobin

2.2.1 Definisi

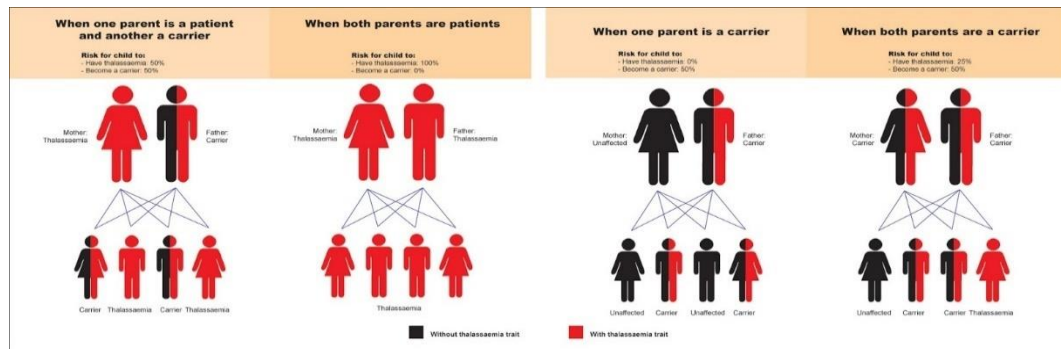
Sel darah merah, atau eritrosit, mengandung hemoglobin (Hb), sebuah protein terkonjugasi yang membawa karbon dioksida (CO₂) dan oksigen (O₂). Hemoglobin dapat mengikat 1,34 mililiter oksigen per gram. Selain itu, struktur hemoglobin dapat menghilangkan CO₂ dari jaringan dan menjaga keseimbangan pH darah tetap stabil. Dikarenakan difusi oksigen yang cepat di jaringan kapiler paru-paru, Hb dengan mudah berikatan dengan oksigen di alveoli paru-paru (Kiswari, 2014).

2.2.2 Struktur

Dua komponen utama dari struktur hemoglobin adalah heme dan globin, bersama dengan struktur tambahan yang terdiri dari empat rantai polipeptida yang terdiri dari asam amino yang disusun dalam urutan tertentu. Setiap molekul heme terdiri dari dua pasang rantai globin dan empat struktur heme yang mengandung besi di intinya. Dalam eritropoiesis, tahap normoblast polikromatik memulai sintesis hemoglobin (Kiswari, 2014).



Gambar 3. Struktur Hemoglobin (Chen X, Zhou H, dan Lu J, 2024)



Gambar 4. Kelainan Genetik Pada Thalassemia (Bhattacharya, 2012)

2.2.3 Jenis Hemoglobin

Ada 3 jenis hemoglobin, yaitu:

1. Hemoglobin A (Hb A) adalah salah satu hemoglobin yang paling banyak ditemukan pada orang dewasa dengan rantai globin 2α dan 2β .
2. Hemoglobin A2 (Hb A2) adalah salah satu hemoglobin yang hanya ditemukan pada orang dewasa dengan rantai globin 2α dan 2δ .
3. Hemoglobin F (Hb F) adalah hemoglobin Hb fetal dengan rantai globin 2α dan 2γ (Ratih, 2017).

2.2.4 Fungsi Hemoglobin

1. mengontrol bagaimana karbon dioksida dan oksigen dipertukarkan di jaringan tubuh;
2. mentransfer oksigen dari paru-paru ke semua jaringan tubuh untuk digunakan sebagai bahan bakar;
3. Mengangkut karbon dioksida dari paru-paru, yang dihasilkan selama metabolisme, ke jaringan tubuh untuk mendeteksi kekurangan darah atau ketidakmampuan untuk memantau kadar hemoglobin. Sebuah gangguan yang dikenal sebagai anemia terjadi ketika kadar hemoglobin berada di bawah normal. (Wakhidah, 2013).

2.2.5 Kadar Hemoglobin

Menurut Kemenkes batasan normal kadar Hb yaitu: (Ratih, 2017).

Tabel 1. Kadar Hemoglobin

| Kelompok Umur | Kadar Hb (g/dl) |
|-------------------|-----------------|
| Anak balita | 11 g/dl |
| Anak usia sekolah | 12 g/dl |
| Wanita dewasa | 12 g/dl |
| Pria dewasa | 13 g/dl |
| Ibu hamil | 11 g/dl |
| Ibu menyusui | 12 g/dl |

2.2.6 Hemoglobin A2

Hemoglobin (Hb) yang paling umum pada manusia, hemoglobin A (HbA) ($\alpha_2 \beta_2$), menyumbang 96% dari total hemoglobin (Hb). Kurang dari 3,5% dari total Hb disumbangkan oleh HbA2 ($\alpha_2 \beta_2$), dan kurang dari 1% disumbangkan oleh HbF ($\alpha_2 \beta_2$). Peningkatan moderat dalam eritrosit, penurunan volume korpuscular rata-rata (MCV), penurunan hemoglobin korpuscular rata-rata (MCH), dan indikasi peningkatan kadar HbA2 adalah karakteristik fenotipik dari pembawa thalassemia. Efek transkripsional dan kadang-kadang pasca-translasi dapat menyebabkan peningkatan HbA2 pada pembawa thalassemia. Sebagian besar laboratorium biasanya mengukur kadar HbA2 menggunakan metode kuantitatif seperti kromatografi cair bertekanan tinggi (HPLC) dan elektroforesis kapiler. "Tingkat batas HbA2," atau nilai HbA2 yang berada di antara batas atas rentang normal dan batas bawah yang khas dari pembawa thalassemia, dulunya dianggap sebagai indikasi sifat thalassemia oleh pembawa thalassemia, dengan tingkat HbA2 sebesar 4% (Colaco dan Nadkarni, 2021).

Kadar HbA2 dapat diukur dengan beberapa metode laboratorium, tetapi metode-metode ini memiliki perbedaan dalam akurasi. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *microcolumn chromatography* dan elektroforesis selulosa asetat dengan elusi dianggap sebagai metode yang dapat diterima untuk mendiagnosis BTT, sedangkan elektroforesis selulosa asetat yang diikuti oleh

densitometri pemindaian tidak.2 Akurasi elektroforesis selulosa asetat dengan elusi bergantung pada pelatihan dan pengalaman teknisi laboratorium yang melakukan pengujian, dan kromatografi mikrokolom dapat menimbulkan masalah dengan elusi bersama beberapa varian Hb (Figueredo *et al.*, 2015).

2.3 Indeks Eritrosit

Dalam mendukung diagnosis, salah satu parameter pemeriksaan darah rutin adalah pemeriksaan indeks eritrosit. Jumlah sel eritrosit, kadar hemoglobin, dan nilai hematokrit adalah data yang digunakan untuk menghitung indeks eritrosit. Ini memberikan konsentrasi hemoglobin rata-rata, kandungan hemoglobin rata-rata per eritrosit, dan volume hemoglobin rata-rata. Berdasarkan morfologi dan jenis anemia, prosedur pengujian ini dilakukan untuk menentukan apakah anemia ada (Nugraha dan Badrawi, 2018)

Indeks eritrosit digunakan untuk mengetahui jenis anemia serta mengevaluasi morfologi dari anemia. Nilai perhitungan yang dipakai yaitu (Aini, 2021):

1. *Mean Corpuscular Volume* (MCV), yaitu volume rerata sebuah eritrosit dengan satuan femtoliter.

$$\text{Perhitungan: } \frac{\text{Ht} \times 10}{\Sigma \text{ery}}$$

Nilai normal: 82-92 fl

2. *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), yaitu banyaknya hemoglobin per eritrosit dengan satuan pikogram.

$$\text{Perhitungan : } \frac{\text{Hb} \times 10}{\Sigma \text{ery}}$$

Nilai normal : 27-31pg

3. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), yaitu kadar hemoglobin yang didapat per eritrosit dan dinyatakan dalam persen. Namun satuan paling tepat MCHC adalah gram hemoglobin per eritrosit.

Perhitungan : $\frac{\text{Hb} \times 10}{\text{ht}}$

Nilai normal : 32-37%

(Saputra, 2017).

2.4 Korelasi Kadar Hba2 Dengan Indeks Eritrosit Pada Pasien Thalassemia

Thalassemia adalah kelainan darah yang diturunkan secara otosomal resesif yang disebabkan oleh kelainan dalam sintesis hemoglobin, yang terdiri dari salah satu atau lebih rantai globin yang tidak normal. Kondisi sel darah merah yang mudah rusak atau umurnya lebih pendek dari normal dikenal sebagai thalassemia. Thalassemia ditunjukkan oleh protein dalam sel darah merah yang dikenal sebagai hemoglobin (Kemenkes, 2018).

Sejumlah prosedur laboratorium skrining, seperti pemeriksaan darah tepi (CBC), nilai eritrosit rata-rata (MCHC, MCH, RDW, dan MCV), evaluasi sediaan darah tepi, hitung retikulosit, dan elektroforesis Hb (termasuk kadar HbA2). Selain itu, pengujian cadangan besi tubuh, seperti uji ferritin, besi serum (SI), dan kapasitas pengikatan total besi (TIBC) (Susanto dan Susanti, 2019).

Hb menurun, indeks eritrosit (MCV, MCH, dan MCHC menurun, RDW meningkat), sediaan darah tepi (mikrositik, hipokromik, anisositosis, poikilositosis, eritrosit muda/normoblas, skistosit, dan sel target), serta elektroforesis Hb (HbA2 meningkat) semuanya terungkap dalam pemeriksaan laboratorium hematologi lengkap yang dilakukan sesuai dengan pedoman layanan medis Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) (Susanto dan Susanti, 2019).

Serangkaian parameter yang dikenal sebagai indeks eritrosit digunakan untuk mengukur ukuran, volume, dan konsentrasi hemoglobin dalam sel darah merah. Kadar MCV, MCH, dan MCHC adalah parameter utama yang paling sering diperiksa. Kadar MCV menunjukkan volume rata-rata sel darah merah, MCH menunjukkan jumlah rata-rata hemoglobin per sel darah

merah, dan MCHC menunjukkan konsentrasi rata-rata hemoglobin dalam sel darah merah. Indeks eritrosit pada pasien thalassemia sering menunjukkan pola mikrocytic hypochromic. Kadar MCV biasanya rendah, yang menunjukkan ukuran sel darah merah yang lebih kecil dari normal. Kadar MCH juga biasanya rendah, yang menunjukkan jumlah hemoglobin yang lebih rendah per sel darah merah. Kadar MCHC yang rendah juga menunjukkan jumlah hemoglobin yang lebih rendah per sel darah merah. Pola ini merupakan ciri khas thalassemia dan membantu dalam diagnosis dan pengawasan penyakit. (Susanto dan Susanti, 2019).

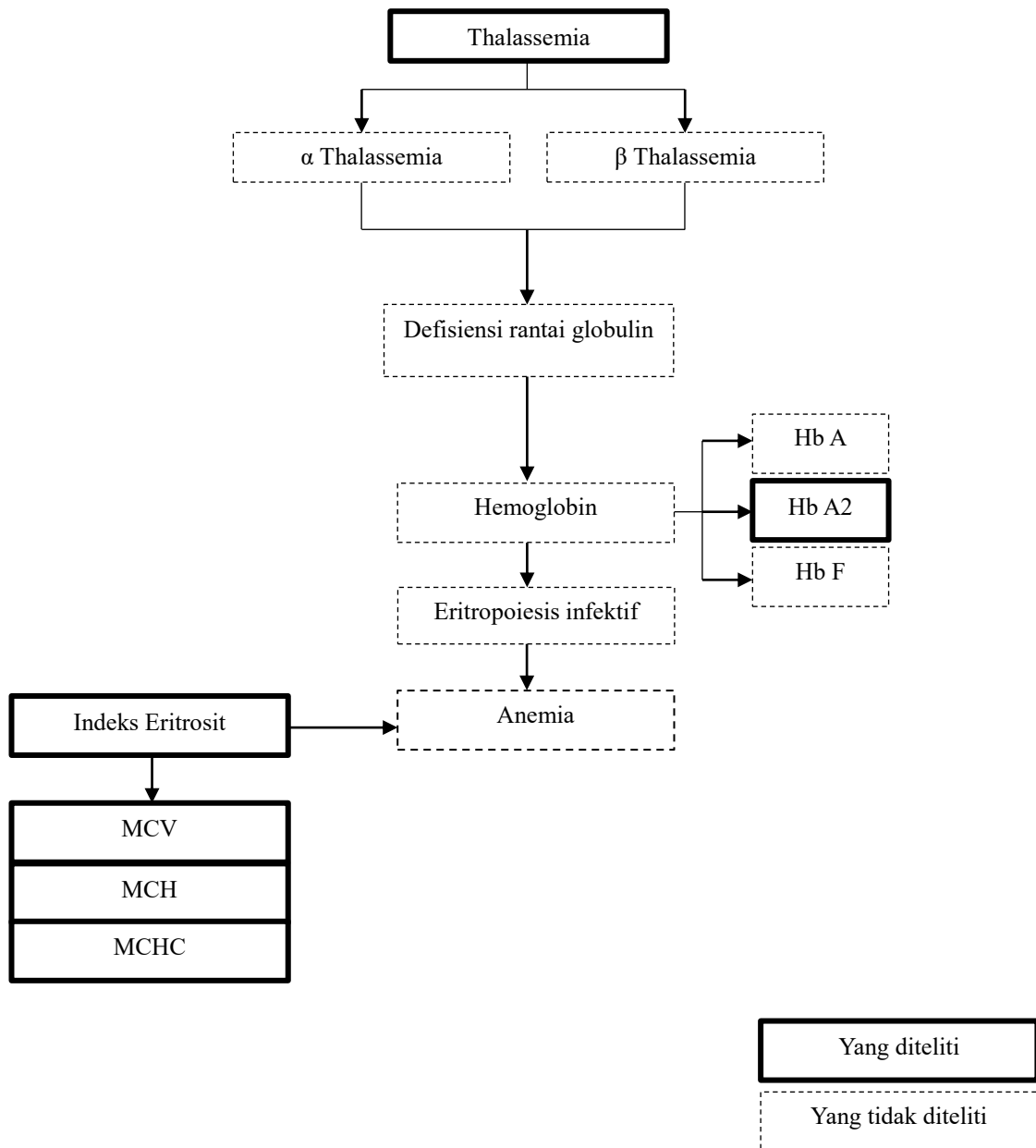
Hemoglobin A2 adalah jenis minor hemoglobin yang terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai delta. Pada orang sehat, kadar HbA2 biasanya berkisar antara 2-3% dari total hemoglobin. Namun, pada pasien dengan beta thalassemia, kadar HbA2 sering meningkat di atas 3,5%. Peningkatan ini terjadi karena produksi rantai beta globin terganggu, sehingga tubuh berusaha mengkompensasi dengan meningkatkan produksi rantai delta, yang merupakan komponen dari HbA2. Pengukuran kadar HbA2 merupakan salah satu tes diagnostik yang penting untuk thalassemia beta. Peningkatan kadar HbA2 dapat membantu dalam mengidentifikasi individu yang mungkin memiliki thalassemia beta, bahkan sebelum muncul gejala klinis yang jelas. Peningkatan kecil dalam eritrosit, penurunan MCV dan MCH, serta peningkatan khas dalam kadar HbA2 yang menjadi dasar diagnosis adalah manifestasi fenotipik dari pembawa thalassemia, yang menunjukkan bentuk penyakit yang sedang. Pembawa thalassemia mungkin memiliki kadar HbA2 yang meningkat karena efek transkripsi dan kadang-kadang efek pasca-translasi (Al-Amodi *et al.*, 2018).

Sebagian besar laboratorium menentukan kadar HbA2 dengan menggunakan metode kuantitatif seperti elektroforesis kapiler dan kromatografi cair bertekanan tinggi (HPLC). Tingkat HbA2 sebesar 4% dulunya dianggap menunjukkan adanya sifat thalassemia. Pembawa thalassemia yang memiliki "tingkat HbA2 batas," yaitu tingkat HbA2 yang berada di antara batas atas

rentang normal dan batas bawah yang biasa dari pembawa thalassemia. Menurut penelitian Marini (2023), nilai HbA2 terendah pada anemia defisiensi besi adalah 1,8%, sementara nilai tertinggiya mencapai 3,1%. Menurut data, kadar HbA2 normal pada 20 dari 20 pasien dengan anemia defisiensi besi. Nilai HbA2 terendah dan tertinggi pada thalassemia masing-masing adalah 3,3% dan 9,3% (Colaco dan Nadkarni, 2021).

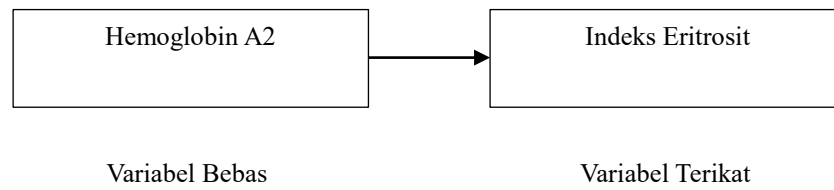
2.5 Kerangka Penelitian

2.5.1 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori (Atmakusuma dan Setyaningsih, 2014; Kemenkes RI, 2020)

2.5.2 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

H0: Tidak terdapat korelasi antara HbA2 dan indeks eritrosit pada pasien thalassemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023

H1: Terdapat korelasi antara HbA2 dan indeks eritrosit pada pasien thalassemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif korelasional yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar Hemoglobin A2 (HbA2) dengan indeks eritrosit pada pasien thalassemia. Penelitian ini menggunakan pendekatan cross-sectional, yang berarti peneliti melihat dinamika korelasi antara variabel bebas dan variabel terikat melalui observasi atau pengumpulan data sekaligus. Dengan menggunakan data sekunder, yaitu catatan rekam medis, peneliti akan mencoba menentukan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat.

3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan September-Desember 2024.

3.2.2 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di ruang Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Seluruh pasien beta-thalassemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel adalah sebagian atau jumlah dan karakteristik yang dimiliki oleh populasi tersebut. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*, dimana teknik ini mengambil semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi tanpa memasukkan

populasi dengan kriteria eksklusi. Pada penelitian ini, sampel berjumlah 39 pasien beta-thalassemia.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Terdapat data HbA2 dan indeks eritrosit pada rekam medis.
2. Pasien beta-thalassemia usia 0-18 tahun (*Cut off* usia berdasarkan IDAI).

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Rekam medis rusak atau sulit dibaca dan tidak lengkap.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah indeks eritrosit.

3.5.2 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah HbA2.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

| No | Variabel | Definisi Operasional | Cara Ukur | Alat Ukur | Hasil | Skala |
|----|------------------|--|-----------------------|------------------|--|-------|
| 1. | HbA2 | Susunan hemoglobin lain yaitu HbA2 yang terdiri dari dua rantai α dan dua rantai δ , menyumbang < 3,5 dari total Hb. | <i>Flow Cytometry</i> | Data Rekam Medis | Skor yang menunjukkan nilai HbA2 pada masing-masing subjek penelitian. | Rasio |
| 2. | Indeks eritrosit | Batasan untuk ukuran dan isi hemoglobin eritrosit | <i>Flow Cytometry</i> | Data Rekam Medis | Skor yang menunjukkan Kadar MCV, MCH, MCHC. | Rasio |
| | MCV | Volume rata-rata sebuah eritrosit yang dinyatakan dengan satuan femtoliter | <i>Flow Cytometry</i> | Data Rekam Medis | Skor yang menunjukkan nilai MCV pada masing-masing subjek penelitian. | Rasio |
| | MCH | Jumlah hemoglobin per-eritrosit yang dinyatakan dengan satuan pikogram | <i>Flow Cytometry</i> | Data Rekam Medis | Skor yang menunjukkan nilai MCH pada masing-masing subjek penelitian. | Rasio |
| | MCHC | Konsentrasi hemoglobin yang didapat per-eritrosit yang dinyatakan dengan satuan gram per desiliter | <i>Flow Cytometry</i> | Data Rekam Medis | Skor yang menunjukkan nilai MCHC pada masing-masing subjek penelitian. | Rasio |

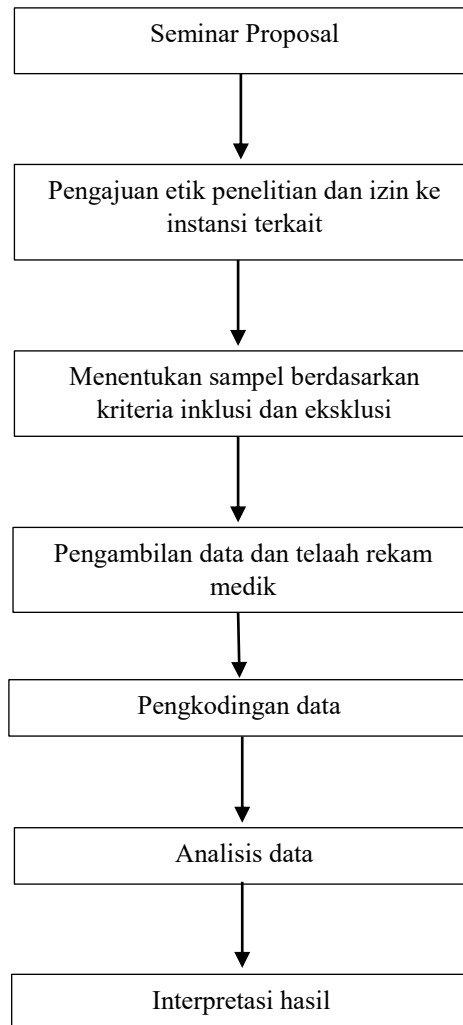
3.7 Metode Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data sekunder. Data diperoleh dari rekam medis yang memuat HbA2 dan Indeks Eritrosit pada pasien Thalassemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023.

3.8 Instrumen Penelitian

1. Catatan rekam medis
2. Alat tulis

3.9 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

3.10 Teknik Analisis Data

3.10.1 Teknik Pengolahan Data

Setelah pengumpulan data, program pemrosesan data statistik yang didukung oleh perangkat lunak komputer digunakan untuk memproses data tersebut. Prosedur ini mencakup langkah-langkah berikut:

a. Editing

Yaitu kegiatan pengecekan ulang data data yang diperoleh

b. Coding

Untuk mengkonversi data yang didapat selama penelitian kedalam simbol yang sesuai untuk keperluan analisis

c. Data entry

Memasukan data kedalam perangkat lunak di komputer

d. Cleaning

Pengecekan ulang data data yang diperoleh untuk melihat adanya kemungkinan adanya kesalahan saat memasukan data.

3.10.2 Analisis Data

3.10.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik dari subjek penelitian berupa usia, jenis kelamin, dan frekuensi transfusi dengan menghitung distribusi dan persentase. Analisis univariat dilakukan dengan cara melakukan analisis pada setiap variabel hasil penelitian.

3.10.2.1 Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan dua variabel yaitu variabel bebas yaitu HbA2 dan variabel terikat yaitu indeks eritrosit berupa MCV, MCH dan MCHC dengan menggunakan uji statistik. Data yang telah didapatkan selanjutnya dilakukan uji normalitas.

Uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel penelitian kurang dari 50.

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk melihat hubungan antara kedua variabel independen dan variabel dependen. Uji analisis yang dipakai dalam penelitian ini adalah uji analisis *Pearson*. Jika Sig >0,05 maka H0 diterima, jika Sig <0,05 maka H0 ditolak. Uji alternatif jika data tidak terdistribusi normal akan menggunakan uji analisis *Spearman*.

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dengan nomor: 347/KEPK-RSUDAM/X/2024.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

1. Terdapat korelasi negatif antara kadar HbA2 dengan MCV dan MCH, sedangkan tidak terdapat korelasi antara kadar HbA2 dengan MCHC pada pasien beta-thalassemia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023.
2. Mayoritas pasien dalam penelitian ini memiliki peningkatan kadar HbA2.
3. Mayoritas pasien dalam penelitian ini mengalami penurunan indeks eritrosit.

5.2 Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Peneliti selanjutnya dapat meneliti rekam medis dari beberapa rumah sakit di Bandar Lampung agar memperoleh jumlah sampel yang dapat merepresentasikan populasi.
2. Peneliti selanjutnya dapat melibatkan komunitas thalassemia untuk memperoleh data secara langsung (data primer).
3. Peneliti selanjutnya dapat melakukan pengambilan data primer melalui uji laboratorium darah langsung pada pasien thalassemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini. 2021. Indeks Eritrosit. Dalam Bahan Ajar: Hematologi 1. Banten: CV. AA. Rizky. hlm 5-7.
- Al-Amodi E, Ghanem S, Aldakeel. 2018. Hemoglobin A2 (HbA2) has a measure of unreliability in diagnosing β -thalassemia trait (β -TT), Current Medical Research and Opinion. 34(5):945–951
- Anggororini D, Fadlyana E, Idjradinata P. 2010. Korelasi kadar ferritin serum dengan kematangan seksual pada anak penyandang Thalassemia mayor. Majalah kedokteran indonesia. 60(10): 462-7.
- 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.
- Ayoub MD, Radi SA, Azab AM, Abulaban AA, Balkhoyor AH, Bedair SW *et al.* (2013). Quality of life among children with beta-thalassemia major treated in Western Saudi Arabia. Saudi medical journal. 34(12):1281–6.
- Bhattacharya S. 2012. Identification of β -Thalassemia Carriers and to Study Common, Prevalent Mutation in Certain High-Risk Communities of Gujarat Introduction. Hemoglobin. 36(1):57-63.
- Brancaleoni V, Pierro ED, Motta L, Cappellini MD. 2016. Laboratory diagnosis thalassemia. Journal of Laboratory Hematology. 38(1):32-40.
- Chan WY, Leung AW, Luk CW, Li RC, Ling AS, Ha SY. 2018. Outcomes and morbidities of patients who survive haemoglobin Bart's hydrops fetalis syndrome: 20-year retrospective review. Hong Kong Med J. 24(2);107-118. doi: 10.12809/hkmj176336. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29632273.
- Chen X, Zhou H, dan Lu J. 2024. The Importance of Hypoxia-Related to Hemoglobin Concentration in Breast Cancer. Cell Biochemistry and Biophysics. 82:1903.
- Colaco S, Nadkarni A. 2021. Borderline HbA2 levels: Dilemma in diagnosis of beta-thalassemia carriers, Mutation Research -Reviews in Mutation Research. 788(6):1083-87.

- Dewanti W, Irawati I, Halimah M. 2020. Implementasi Kebijakan Pnpk Tata Laksana Thalassemia Di Kabupaten Subang. *Natapraja*.7(2):139–52.
- Farashi S, Harteveld CL. 2018. Molecular Basis of α -Thalassemia. *Blood Cells, Molecules and Diseases*.70:43-53.
- Fatmasyithah V, Rahayu MS. 2014. Gambaran Penderita Thalassemia Di Ruang Rawat Anak Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara. *JESBIO*.3(5)
- Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, Pereira PPS, Da Mata FAF, Lyrio AO, et al. 2018. Maternal anemia and low birth weight: A systematic review and metaanalysis. *Nutrients*.10(5):1–17
- Figueiredo MS. 2015. The importance of hemoglobin A2 determination. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 37(5):287–9.
- Handayani NSN, Onggo AT. 2014. Identifikasi Mutasi Gen β Globin Ekson 1 Pada Pembawa Thalassemia. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*.2(1):63-9.
- Hieronimus RP, Titah DR. 2018. Gambaran Indeks Eritrosit Pada Anak Jalanan di Kota Yogyakarta. *Journal of Health*.6(1):12-15.
- Hidayat H, Fitriani D, Nur M, Randi Aldiansyah A. 2023. Korelasi Antara Kadar HbA2 dengan Nilai Indeks Mentzer pada Pasien Thalassemia di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2022. *Jurnal Kesehatan Terpadu*. 2(3):154–63
- Irdawati, Syaiful AA, Haryani A. 2021. Hubungan Usia Anak Penderita Thalassemia dengan Frekuensi Transfusi. *Jurnal Berita Ilmu Keperawatan*. 14(2): 73-9
- Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. 2014. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol*.31(7):583-96
- Kemendes RI. 2020. Thalassemia. [Online] [Diakses: 25 Agustus 2024] Tersedia dari: <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/informasi-p2ptm/thalassemia>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin: Kelainan Bawaan. 2018. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Keputusan Menteri Kesehatan republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia.
- King AJ, Higgs DR. 2018. Potential new approaches to the management of the Hb Bart's hydrops fetalis syndrome: the most severe form of α -thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2018(1):353-60. doi:10.1182/asheducation-2018.1.353
- Kiswari R. 2014. Hematologi dan Transfusi. Jakarta: Penerbit Erlangga.

- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2015. Red Blood Cell and Bleeding Disorders. Dalam Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease: Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm 635-38
- Lantip. 2019. Thalassemia: Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini. Universitas Jenderal Soedirman.
- Li CK. 2017. New trend in the epidemiology of thalassaemia. In Best Practice i arch: Clinical Obstetrics and Gynaecology.39: 16–26.
- Mariani D, Rustina Y, Yusran N. 2014. Analisis Faktor Yang Memengaruhi Kualitas Hidup Anak Thalassemia Beta Mayor. Jurnal Keperawatan Indonesia.17(1):1-10
- Muktiarti D, Wahidiat PA, Nainggolan IM, Setianingsih I. 2016. Thalassemia Alfa Mayor dengan Mutasi Non-Delesi Heterozigot Ganda. Sari Pediatri. 8(3):244-250
- Nugraha G, Badrawi I. 2021. Pedoman Teknik Pemeriksaan Laboratorium Klinik by Gilang Nugraha.57:1–173.
- Origa R. 2017. β -Thalassemia. Genet Med.19(6):609–19.
- Puput. 2018. Darurat Penyebaran Thalassemia di Jakarta.
- Ratih RH. 2017. Pengaruh pemberian zat besi (Fe) terhadap peningkatan Hemoglobin Ibu Hamil Anemia.1(2)
- Rujito L. 2019. Buku Referensi : Thalassemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini. Angewandte Chemie International Edition.6(11):951–2.
- Saputra TT. 2017. Hubungan Indeks Eritrosit dengan Kadar Reticulocyte hemoglobin (Ret-He) pada Pasien Gagal Ginjal Kronik dengan Anemia di Bangsal Hemodialisa RSUD Kabupaten Bekasi. Medula.8(2):114–120.
- Sardar S, Ali EA, Yassin MA. 2021. Thalassemia and Priapism: A Literature Review of a Rare Association. Cureus.13(4):143-35.
- Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K MS, Setiyonadi B, Syam AF. 2014. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam.
- Setiawan D, Farihatun A, Nurmalasari A. 2020. Skrining Thalassemia Beta Minor pada Pelajar SMK di Kecamatan Ciamis. Jurnal Kesehatan Vokasional.5(3):180-188
- Suryani E, Wiharto, Wahyudiani. 2018. Identifikasi Anemia Thalassemia Beta, Mayor Berdasarkan Morfologi Sel Darah Merah. Scientific Journal of Informatics. 2(1):15-28.
- Susanto H, Susanti D. 2019. Korelasi Kadar HBA2 dengan Indeks Mentzer Pada Pasien Thalassemia Di RS Hermina Depok, Anakes : Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan.5(1):53–64.

- Swandi M. 2018. Karakteristik Penderita Thalasemia yang di Rawat Inap di RSUP H . Adam malik Medan Tahun 2014 – 2017.
- Thavorncharoensap M, Torcharus K, Nuchprayoon I, Riewpaiboon A, Indaratna K, Ubol BO. 2010. Factors affecting health-related quality of life in Thai children with thalassemia. BMC blood disorders. 10(1).
- Wati M, Astuti TD. 2020. Systemic Review: Analisis Indeks Eritrosit pada Kasus Thalassemia. Skripsi.
- Wakhidah, 2013. Evaluasi Waktu Pemeriksaan Kadar Hemoglobin Pasca Transfusi Darah pada Pasien Anemia di Rumah Sakit Islam Kendal. [skripsi]. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- World Health Organization (WHO). 2022. Data and Statistics Prevalence Thalassemia in World Wide.