

Skrining Talasemia Beta Minor pada Pelajar SMK di Kecamatan Ciamis

Doni Setiawan¹, Atun Farihatun², Ary Nurmalasari³

^{1,2,3}Program Studi Teknologi Laboratorium Medik, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Ciamis, Jawa Barat

donisetiawan@stikesmucis.ac.id¹, atunfarihatun@stikesmucis.ac.id²,

arynurmalasari3@stikesmucis.ac.id³

Diajukan 6 Juli 2020 *Diperbaiki* 27 Agustus 2020 *Diterima* 28 Agustus 2020

ABSTRAK

Latar Belakang: Frekuensi talasemia beta minor di Indonesia mencapai 6–10%. Talasemia beta minor bersifat asimtomatik sehingga peran deteksi dini perlu dilakukan untuk mencegah kelahiran talasemia mayor. Pemeriksaan hematologi telah diketahui dan teruji dapat digunakan untuk skrining talasemia beta minor pada populasi beresiko. Meningkatnya penderita talasemia beta mayor di Kabupaten Ciamis dikarenakan belum maksimalnya skrining dilakukan.

Tujuan: Mengetahui frekuensi talasemia beta minor pada pelajar SMK di Kecamatan Ciamis.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode deskriptif kuantitatif, dengan teknik *cross-sectional*, yang telah dilakukan sejak bulan Maret-Juni 2020. Subjek penelitian adalah pelajar SMK di Kecamatan Ciamis. Parameter pemeriksaan yang digunakan untuk skrining talasemia beta minor adalah MCV, Indeks *Mentzer*, Indeks RDW, dan OTOFT.

Hasil: Dari seluruh pelajar yang mengisi kuesioner sebanyak 238 pelajar, hanya 60 pelajar yang bersedia dan memenuhi kriteria penelitian. Hasil pemeriksaan parameter skrining talasemia beta minor didapatkan 5 (8,3%) pelajar MCV < 80 fL, 3 (5%) pelajar Indeks *Mentzer* <13, Indeks RDW < 220 6 (10%) pelajar dan 9 (15%) pelajar dengan OTOFT positif.

Kesimpulan: Pada penelitian ini ditemukan 3 (5%) pelajar sebagai talasemia beta minor.

Kata kunci: talasemia; skrining pembawa sifat; pemeriksaan hematologi; indeks eritrosit

ABSTRACT

Background: The frequency of beta thalassemia trait in Indonesia reaches 6-10%. Beta thalassemia trait is asymptomatic so that the role of early detection needs to be done to prevent the birth of thalassemia major. Beta thalassemia trait screening with haematological examination has been known and tested to determine thalassemia suspects. The increase in patients with beta thalassemia trait in Ciamis is because screening has not been maximized.

Objective: The aim of the study is to determine the frequency of beta thalassemia trait in vocational high school students in Ciamis.

Methods: A quantitative descriptive study with cross-sectional data collection had been done during March-June 2020. The research subjects were vocational students in Ciamis District. The examination parameters used for screening beta thalassemia trait are MCV, *Mentzer* Index, RDW Index and OTOFT.

Results: The all students who filled out the questionnaire were 238 students, only 60 students who were willing and met the research criteria. The results of examination of beta thalassemia trait screening parameters found 5 (8.3%) MCV students <80 fL, 3 (5%) *Mentzer* Index students <13, RDW Index <220 6 (10%) students and 9 (15%) students with OTOFT is positive.

Conclusion: In this study found 3 (5%) students as beta thalassemia trait.

Keywords: thalassaemia; carrier screening; hematological test; red cell indice

PENDAHULUAN

Talasemia merupakan salah satu penyakit yang disebabkan karena adanya kelainan hemoglobin (hemoglobinopati) (Sumantri *et al.*, 2017). Penyakit ini ditandai dengan berkurangnya atau tidak adanya rantai alfa atau beta globin, dua subunit protein dari molekul hemoglobin (Hb) (Atlanta *et al.*, 2017). Talasemia merupakan jenis anemia kronis, mikrositik, yang terkait dengan kerusakan sintesis Hb dan pengurangan umur eritrosit. Penyakit ini terdistribusi di Mediterania, Timur Tengah, Asia Selatan dan Asia Tenggara (Pour *et al.*, 2015).

Berdasarkan data *World Bank*, bahwa 7% dari populasi dunia merupakan talasemia minor atau pembawa sifat talasemia. Asia Tenggara menyumbang sekitar 50% pembawa talasemia dunia. Frekuensi pembawa talasemia beta di Indonesia sekitar 6–10% (Alyumnah *et al.*, 2016). Provinsi Jawa Barat merupakan wilayah dengan prevalensi talasemia tinggi di Indonesia (Qazi *et al.*, 2014). Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Aliyumnah, Ghozali dan Dalimoenthe pada tahun 2016 ditemukan talasemia beta minor pada siswa-siswi SMA di Kecamatan Jatinangor yaitu 12 (9,3%) orang. Kabupaten Ciamis merupakan salah satu Kabupaten di Jawa Barat dimana banyak ditemukan penderita talasemia.

Berdasarkan data dari Rumah Sakit Umum Daerah Ciamis (RSUD) dan POPTI (Persatuan Orang tua Penderita Talasemia Indonesia) Kabupaten Ciamis, penderita talasemia beta mayor di Kabupaten Ciamis meningkat lebih dari 100% dalam kurun waktu lima tahun terakhir, pada tahun 2019 menjadi 184 pasien (RSUD Ciamis, 2019). Hal ini disebabkan karena belum maksimalnya deteksi dini talasemia di Kabupaten Ciamis (Rahayu *et al.*, 2016).

Talasemia beta minor merupakan bentuk heterozigot, yaitu adanya satu gen normal masih memungkinkan sintesis rantai beta globin, sehingga penderita

umumnya secara klinis asimtomatik. Akan menjadi masalah apabila sesama talasemia minor menikah, dimana kemungkinan 25% anaknya menderita talasemia mayor. Gen talasemia pada talasemia minor akan tetap ada di sepanjang hidupnya, tetapi tidak memerlukan transfusi darah (Bain, 2014; Galanello & Origa, 2010).

Sebagai upaya untuk mencegah lahirnya penderita talasemia mayor yang berasal dari kedua orang tua dengan talasemia minor, maka penting dilakukannya skrining dan edukasi pada pembawa gen talasemia (Maharani & Astuti, 2014). Hal tersebut dapat dilakukan dengan pemeriksaan hematologi sederhana seperti pemeriksaan Hb, jumlah sel eritrosit (*Red Blood Cell Count/RBC*), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), Indeks *Mentzer*, Indeks RDW dan *OTOFT (One Tube Osmotic Fragility Test)* untuk mengetahui dan menguji penderita talasemia (Qazi *et al.*, 2014; Salim *et al.*, 2018).

Skrining talasemia pada pelajar SMK sangat efektif dilakukan untuk menekan kejadian talasemia baru. Pelajar SMK lebih mudah dijaring melalui edukasi, karena saat usia tersebut individu bisa dikatakan sudah memiliki pemikiran yang mandiri dan sudah siap menikah, kegiatan edukasi bermanfaat untuk memutus rantai talasemia di Kecamatan Ciamis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui frekuensi talasemia beta minor pada pelajar SMK di Kecamatan Ciamis.

METODE

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian deskriptif kuantitatif dengan teknik *cross-sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pelajar dari delapan SMK di Kecamatan Ciamis yang teregister pada tahun akademik 2019/2020, dengan besar populasi 4.986 subjek. Pengambilan sampel dilakukan sesuai dengan kriteria. Kriteria inklusi pelajar kelas 10, 11 atau 12,

belum diketahui sebagai penyandang talasemia minor dan bersedia mengikuti penelitian secara tertulis atau *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu penderita talasemia dan spesimen darah lisis.

Penelitian dilakukan pada bulan Maret sampai dengan Juni 2020. Penelitian dimulai dengan tahapan pengisian kuesioner dan penyampaian informasi talasemia melalui pembagian *leaflet* informasi talasemia, dengan menggunakan *google form*. Sebanyak 238 pelajar yang mengisi kuisisioner dan 60 pelajar termasuk dalam kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian.

Pengambilan darah dari subjek penelitian adalah darah EDTA (*Ethylenediaminetetraacetic acid*) sebanyak 3,0 mL, oleh tenaga ATLM (Ahli Teknologi Laboratorium Medik) yang terlatih sesuai Standar Operasional Prosedur yang telah ditetapkan. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Klinik Wilujeng Imbanagara, Ciamis, Jawa Barat. Pemeriksaan hematologi (Hb, jumlah eritrosit, Hematokrit, MCV, MCH, MCHC, dan RDW) menggunakan *hematology analyzer* (DIRUI BCC-3000B, DIRUI Industrial, China). MCV merupakan pengukuran ukuran atau volume rata-rata eritrosit, dan telah lama menjadi indeks eritrosit yang berguna untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi, dan juga merupakan tanda adanya gangguan disfungsi sumsum tulang (Hsieh *et al.*, 2017). Nilai MCV didapatkan dari hasil bagi hematokrit dengan jumlah sel eritrosit. Nilai batas MCV yang digunakan untuk menunjukkan talasemia beta minor adalah <80 fL (Brancaleoni *et al.*, 2016).

Indeks *Mentzer* dihitung dengan menggunakan rumus MCV/RBC. Indeks *mentzer* dapat digunakan untuk mendiagnosa talasemia beta minor, dimana nilai Indeks *Mentzer* kurang dari 13 terdiagnosa sebagai talasemia beta minor dan lebih dari 13 merupakan anemia defisiensi besi. Indeks *Mentzer*

memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas tertinggi sehingga dapat digunakan sebagai teknik skrining untuk mendiagnosis talasemia beta minor (Siswandari *et al.*, 2019).

Indeks RDW (*Red blood cell distribution width*) merupakan indeks yang menggambarkan variasi ukuran (anisositosis) dan bentuk (poikilositosis) sel darah merah. RDW digunakan untuk mendiagnosis penyebab anemia (Hu, 2016). Indeks RDW diperoleh dengan nilai MCV dikali dengan hasil bagi dari jumlah eritrosit (juta per mikroliter) dengan RDW. Indeks RDW merupakan parameter yang andal dan bermanfaat untuk skrining awal anemia hipokromik mikrositik dan digunakan untuk membedakan anemia defisiensi besi dengan talasemia beta minor (Jameel *et al.*, 2017). Nilai indeks RDW lebih dari 220 menunjukkan anemia defisiensi besi, sedangkan kurang dari 220 menunjukkan talasemia beta minor (Rahim & Keikhaei, 2009).

Pemeriksaan fragilitas osmotik sangat efektif dalam membedakan talasemia beta minor dengan anemia defisiensi besi, hasil positif OTOFT menunjukkan talasemia beta minor. OTOFT dapat mendeteksi 96-100% talasemia beta minor (Sumera *et al.*, 2012). Pemeriksaan OTOFT dilakukan dengan 0,02 mL (20 μ L) darah vena dimasukkan dalam tabung reaksi berisi 4,0 mL NaCl 0,36%, setelah itu tabung ditutup. Setelah 5 menit tabung di kocok, dengan membolak-balikan selama lima kali. Selanjutnya diamati secara visual. Interpretasi hasil, jika keruh berarti positif (hemolisis tidak sempurna) dan jika jernih berarti negatif (hemolisis sempurna) (Sumera *et al.*, 2012). Selanjutnya, penentuan subjek sebagai tersangka talasemia beta minor dengan memenuhi kriteria yaitu MCV <80 fL, Indeks *Mentzer* <13, Indeks RDW < 220 dan OTOFT positif (Alyumnah *et al.*, 2016; Ayu NP, 2015).

Data hasil pemeriksaan dianalisis

dengan menggunakan program pengolahan data SPSS. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya (No:015/kepk-bth/V/2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari total 4.986 pelajar dari delapan SMK di Kecamatan Ciamis, sebanyak 238 (4,7%) pelajar berpartisipasi dalam penelitian dan mengisi *google form*. Karakteristik populasi penelitian ditunjukkan pada Tabel 1. Sebanyak 35,6% populasi dari penelitian memiliki pengetahuan terkait talasemia, dan hanya 3,4 % yang pernah mengikuti penyuluhan atau seminar talasemia. Hal ini menunjukkan rendahnya pengetahuan dan kurangnya penyuluhan talasemia pada pelajar SMK di Kecamatan Ciamis.

Edukasi dan penyuluhan talasemia pada pelajar di Kecamatan Ciamis diperlukan karena edukasi dan kampanye program preventif talasemia penting dilakukan untuk menyukseskan program pencegahan talasemia. Sekolah sebagai fasilitas penyuluhan merupakan tempat yang efektif karena institusi pendidikan seperti SMK merupakan tempat dilaksanakannya proses pembelajaran. Beberapa hasil penelitian membuktikan bahwa masyarakat yang teredukasi dengan baik akan meningkatkan kesadaran masyarakat tentang bahaya talasemia. Pengetahuan talasemia dan skrining talasemia pada orang muda yang belum menikah terbukti menurunkan kelahiran bayi dengan thalassemia (Ayu NP, 2015). Sebanyak 2,1% populasi merupakan anggota keluarga penderita talasemia dan 2,9% merupakan penderita talasemia. Hal ini menunjukkan bahwa banyaknya penderita talasemia di Ciamis sesuai data POPTI Kabupaten Ciamis tahun 2019 terdapat 184 penderita talasemia beta mayor (RSUD Ciamis, 2019).

Tabel 1. Karakteristik Populasi Pelajar SMK di Kecamatan Ciamis

Karakteristik	%	n	Me
Usia (tahun)			17
Jenis Kelamin			
Laki-laki		132	
Perempuan		106	
Memiliki pengetahuan terkait talasemia	35,6		
Pernah mengikuti penyuluhan/seminar talasemia	3,4		
Anggota keluarga penderita talasemia mayor	2,1		
Penderita talasemia mayor	17		
Sampel terinklusi		60	
Sampel tereksklusi		178	

n : jumlah; Me : Median

Sebanyak 60 (25,2%) pelajar yang mengisi *google form* dan masuk dalam kriteria melakukan skrining talasemia beta minor. Karakteristik sampel ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Status Eritrosit Pelajar SMK di Kecamatan Ciamis

Parameter	Mean (±SD)	Me	n
Hemoglobin (g/dL)	14,2±1,9		
Hematokrit (%)	43,7±5,5		
Jumlah Eritrosit (10 ⁶ /μL)		4,96	
MCV (fL)		90,5	
MCH (pg)		29,45	
MCHC (g/dL)		32,45	
RDW (%)		14,00	
Indeks Mentzer		18,41	
Indeks RDW		255,28	
OTOFT (n)			
Positif			9
Negatif			51

n : jumlah; Me : Median

Berdasarkan hasil pemeriksaan hematologi seperti pada tabel 2, kadar Hb pada pelajar cenderung memiliki nilai sesuai nilai rujukan (perempuan 12-15 g/dL dan laki-laki 13-17 g/dL) atau tidak mengalami anemia (Goodnough & Schrier, 2014). Hal ini karena orang dengan talasemia minor selalu memiliki nilai Hb sesuai dengan nilai rujukan atau anemia ringan (Nuinoon *et al.*, 2014).

Manifestasi klinis talasemia minor biasanya ringan dan signifikan, tidak selalu diikuti dengan anemia. Umumnya memiliki kualitas hidup yang baik dan tidak memerlukan perawatan khusus (Roth *et al.*, 2018). Orang dengan talasemia beta minor terlihat seperti orang normal pada umumnya sebab mereka tidak merasa sakit (asimptomatik).

Permasalahan talasemia akan muncul jika talasemia menikah dengan sesama talasemia minor sehingga 25% dari keturunannya akan mengalami talasemia mayor, 50% kemungkinan anaknya menderita talasemia minor dan hanya 25% kemungkinan anaknya mempunyai darah normal (Sarwani *et al.*, 2012). Hal inilah yang menyebabkan talasemia beta minor sulit untuk dideteksi dan karena itu skrining talasemia menjadi sangat penting dilakukan.

Skrining terhadap talasemia beta minor pada penelitian ini menggunakan parameter pemeriksaan hematologi rutin yaitu kadar Hb, jumlah eritrosit, MCV, Indeks Mentzer, Indeks RDW dan OTOFT seperti yang telah dilakukan peneliti-peneliti sebelumnya (Qazi *et al.*, 2014; Salim *et al.*, 2018).

Tabel 3. Parameter Skrining Talasemia Beta Minor

Parameter	n	%
MCV < 80 fL	5	8,3
Indeks Mentzer <13	3	5
Indeks RDW <220	6	10
Positif OTOFT	9	15

n : jumlah

Tabel 3 menunjukkan terdapat lima pelajar (8,3%) yang memiliki nilai dibawah MCV <80 fL, dimana MCV merupakan parameter hematologi yang menunjukkan ukuran rata-rata sel darah merah yang menyebabkan anemia mikrositik, berkurang pada anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor (Noor *et al.*, 2020) Pada penelitian ini, nilai MCV kurang dari 80 fL digunakan sebagai nilai *cut-off* untuk mencurigai responden

sebagai talasemia beta minor, karena MCV merupakan parameter pemeriksaan Indeks eritrosit yang direkomendasikan untuk skrining (Tari *et al.*, 2018). Sensitivitas dan spesifisitas *cut-off* MCV kurang dari 80 fL adalah 81,3% dan 95,8% (Hapsari & Rujito, 2015).

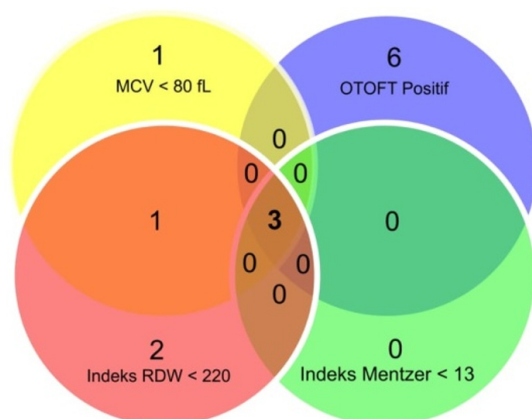
MCV tidak dapat membedakan talasemia beta minor dan anemia defisiensi besi, maka untuk selanjutnya harus dilakukan pengujian definitif meliputi deteksi kuantitatif HbA2 dan analisis mutasi DNA. Meskipun akurat, tes tersebut terlalu mahal dan memakan waktu untuk skrining massal. Berbagai formula perhitungan telah diusulkan sesuai dengan Indeks eritrosit, seperti Indeks *Mentzer* dan Indeks RDW. Formula tersebut telah diuji dengan nilai *cut-off* yang berbeda dan dapat digunakan untuk skrining talasemia beta minor, serta dapat digunakan untuk membedakan talasemia beta minor dan anemia defisiensi besi (Miri-Moghaddam & Sargolzaie, 2014). Maka dalam penelitian ini menggunakan Indeks *Mentzer* dan Indeks RDW, dimana nilai *cut-off* Indeks *Mentzer* <13, memiliki sensitivitas 98,7 %, spesifisitas 82,3%, *Positive Predictive Value* (PPV) 82,3%, dan *Negative Predictive Value* (NPV) 98,2%. Untuk *cut-off* Indeks RDW <220, memiliki sensitivitas 83,1%, spesifisitas 76,4%, PPV 80% dan NPV 80% (Vehapoglu *et al.*, 2014).

Hasil pada tabel 3 menunjukkan pelajar yang memiliki nilai Indeks *Mentzer* <13 dan Indeks RDW <220, masing-masing adalah 3 orang (5%) dan 6 orang pelajar (10%). Jumlah pelajar yang teridentifikasi talasemia beta minor oleh Indeks RDW lebih besar dibandingkan dengan Indeks *Mentzer*, hal ini karena nilai spesifisitas, PPV dan NPV Indeks *Mentzer* lebih baik dibandingkan dengan Indeks RDW.

Menurut hasil pemeriksaan OTOFT pada tabel 3, jumlah pelajar yang positif sebanyak 9 orang (15%). OTOFT merupakan metode sederhana dan murah,

yang digunakan untuk deteksi eritrosit mikrositik. Fragilitas osmotik eritrosit dipengaruhi ukuran dan bentuknya dimana semakin kecil selnya, semakin resisten (Penman *et al.*, 2015). Kelainan eritrosit berupa leptosit dapat ditemukan pada kasus yang memiliki MCV rendah dibandingkan dengan nilai rujukan dan lebih resisten terhadap lisis, seperti pada talasemia beta minor. Pemeriksaan ini diperlukan untuk menilai kemampuan membran eritrosit (Walski *et al.*, 2014). Namun, pada penelitian ini pemeriksaan OTOFT menunjukkan keterbatasan sebagai tes skrining untuk talasemia beta minor, hal ini telah dilaporkan dalam penelitian-penelitian sebelumnya. Hal ini karena spesifisitas yang buruk pada populasi dengan anemia defisiensi besi.

Pada penelitian sebelumnya, telah menunjukkan keberhasilan OTOFT dapat digunakan sebagai penyaringan awal yang efektif untuk mengidentifikasi talasemia beta minor (Patel *et al.*, 2015). Rendahnya spesifisitas dan PPV pemeriksaan OTOFT menyebabkan lebih banyak pelajar yang terjaring sebagai tersangka talasemia beta minor. Dimana sensitivitas pemeriksaan ini adalah 92,2%, spesifisitas 62,6%, PPV 60,5% dan NPV 89,0% (Patel *et al.*, 2015).



Gambar 1. Irisan Parameter Skrining Talasemia Beta Minor

Dari Gambar 1 dapat dilihat bahwa dari penelitian ini terdapat 3 pelajar (5%) merupakan penderita talasemia beta minor. Hasil dari penelitian ini menunjang penelitian epidemiologi di

Indonesia bahwa frekuensi gen Talasemia beta berkisar 3-8% (Rejeki *et al.*, 2014). Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak dilakukannya diagnosis pasti dengan pemeriksaan *gold standard*, karena penelitian ini merupakan skrining talasemia beta minor. Pemeriksaan *gold standard* untuk diagnosis talasemia beta minor adalah elektroforesis atau analisis Hb dengan HPLC. Namun, metode pemeriksaan hematologi otomatis yang andal dan murah secara signifikan dapat mendeteksi talasemia beta minor pada populasi berisiko. Subjek penderita tersebut dapat dirujuk untuk konseling genetik lebih lanjut dan melakukan pemeriksaan *gold standard* lebih lanjut untuk mengkonfirmasi diagnosis (Roth *et al.*, 2018).

KESIMPULAN

Frekuensi talasemia beta minor pada pelajar SMK di Kecamatan Ciamis pada penelitian ini adalah tiga pelajar (5%) yang artinya lima dari seratus pelajar SMK di kecamatan Ciamis membawa sifat talasemia. Talasemia beta minor bersifat asimtomatik dimana para pelajar tidak pernah mengetahui bahwa dirinya adalah pembawa sifat talasemia sebelum dilakukan pemeriksaan. Perlunya peningkatan kesadaran masyarakat untuk memeriksakan diri, melalui edukasi atau penyuluhan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada pihak yang telah ikut berkontribusi dan mendukung penelitian ini diantaranya STIKes Muhammadiyah Ciamis, serta Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional atas bantuan dana untuk melaksanakan penelitian ini melalui Hibah Penelitian Dosen Pemula (PDP) Tahun 2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Alyumnah, P., Ghozali, M., & Dalimoenthe, N. Z. (2016). Suspected Beta Thalassemia Minor Screening in Jatinangor High School Students. *Jurnal Sistem Kesehatan*, 1(3), 133–138. http://jurnal.unpad.ac.id/jsk_ikm/article/download/10358/4731
- Atlanta, H., Drive, U., & Quinn, C. T. (2017). Gene and Cell Therapies for Beta-Globinopathies. In P. Malik & J. Tisdale (Eds.), *Adv Exp Med Biol* (Vol. 1013). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9>
- Ayu NP, R. (2015). Indeks RDW dan Mentzer sebagai Uji Skринing Diagnosis Thalassemia. *Majority*, 4(7), 7–12. <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1440>
- Bain, B. J. (2014). *Hematologi: Kurikulum Inti* (A. S. Y.Joko Suyono, Ferdy Sandra (ed.)). EGC.
- Brancaleoni, V., Di Pierro, E., Motta, I., & Cappellini, M. D. (2016). Laboratory diagnosis of thalassemia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38, 32–40. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12527>
- Galanello, R., & Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>
- Goodnough, L. T., & Schrier, S. L. (2014). Evaluation and management of anemia in the elderly. *American Journal of Hematology*, 89(1), 88–96. <https://doi.org/10.1002/ajh.23598>
- Hapsari, A. T., & Rujito, L. (2015). Uji Diagnostik Indeks Darah dan Identifikasi Molekuler Karier Talasemia β pada Pendonor Darah di Banyumas. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(3), 233–237. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2015.028.03.13>
- Hsieh, Y. P., Chang, C. C., Kor, C. T., Yang, Y., Wen, Y. K., & Chiu, P. F. (2017). Mean corpuscular volume and mortality in patients with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(2), 237–244. <https://doi.org/10.2215/CJN.00970116>
- Hu, Z. (2016). Red blood cell distribution width: a promising index for estimating activity of autoimmune disease. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 1(4), 4–4. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2016.10.02>
- Jameel, T., Baig, M., Ahmed, I., Hussain, M. B., & Alkhamaly, M. bin D. (2017). Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 33(3), 665–669. <https://doi.org/10.12669/pjms.333.12098>
- Maharani, E. A., & Astuti, D. (2014). Penghitungan Indeks Formula Eritrosit Pada Uji Saring Thalassemia Minor. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Kesehatan*, 2(1), 53–59. <http://ejurnal.poltekkesjakarta3.ac.id/index.php/jitek/article/download/124/92>
- Miri-Moghaddam, E., & Sargolzaie, N. (2014). Cut off determination of discrimination indices in differential diagnosis between iron deficiency anemia and β -thalassemia minor. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 8(2), 27–32.
- Noor, F. A., Sultana, N., Bhuyan, G. S., Islam, T., Hossain, M., Shekhar, H. U., Qadri, F., Qadri, S. S., & Mannoor, K. (2020). Nationwide carrier detection and molecular characterization of β -thalassemia and hemoglobin E variants in Bangladeshi population. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(15), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1294-z>
- Nuinoon, M., Kruachan, K., Sengking, W., Horpet, D., & Sungyuan, U. (2014). Thalassemia and Hemoglobin E in Southern Thai Blood Donors. *Advances in Hematology*, 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/932306>
- Patel, P., Sarda, N., Arora, R., & Gaikwad,

- H. (2015). Comparative evaluation of NESTROFT and RDW as screening tests for beta thalassemia trait in pregnancy. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 4(2), 424. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150427>
- Penman, B. S., Gupta, S., & Weatherall, D. J. (2015). Epistasis and the sensitivity of phenotypic screens for beta thalassaemia. *British Journal of Haematology*, 169(1), 117–128. <https://doi.org/10.1111/bjh.13241>
- Pour, M. N., Hagh, M. F., Akbari, A. A. M., Feyzi, A. A. H. P., & Malaki, M. (2015). Genetic Variation Impacts in Patients with Major Beta-Thalassemia. *Iranian Journal of Public Health*, 44(5), 722–723. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537638/>
- Qazi, R. A., Shams, R., Hassan, H., & Asif, N. (2014). Screening for Beta Thalassemia Trait. *Journal of Rawalpindi Medical College*, 18(1), 158–160. <https://pdfs.semanticscholar.org/b18d/dfcf8b46b38402fbd3c769c7114b9bb3f8f9.pdf>
- Rahayu, Y., Mulyadi, E., & Waluyo, J. (2016). Family Support in Compliance Therapy in Patients with Thalassemia in Ciamis District Hospital in 2015. *Mutiara Medika*, 16(2), 52–56. <https://journal.umy.ac.id/index.php/mm/article/download/4451/3515>
- Rahim, F., & Keikhaei, B. (2009). Better differential diagnosis of iron deficiency anemia from beta-thalassemia trait. *Turkish Journal of Hematology*, 26(3), 138–145. http://www.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH_26_3_138_145.pdf
- Rejeki, D. S. S., Pradani, P., Nurhayati, N., & Supriyanto, S. (2014). Model Prediksi Kebutuhan Darah untuk Penderita Talasemia Mayor. *Kesmas: National Public Health Journal*, 8(7), 295. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v0i0.368>
- Roth, I. L., Lachover, B., Koren, G., Levin, C., Zalman, L., & Koren, A. (2018). Detection of β -Thalassemia Carriers by Red Cell Parameters Obtained from Automatic Counters using Mathematical Formulas. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 10(December 2017), 1–10.
- RSUD Ciamis. (2019). *Data Kunjungan pasien Thalassemia Tahun 2018-2019*.
- Salim, Y., Sukartini, N., & Setiawati, A. (2018). Erythrocyte Indices To Differentiate Iron Deficiency Anemia From B Trait Thalassemia (Indeks Eritrosit untuk Membedakan Anemia Defisiensi Besi dengan Thalassemia β Trait). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 23(1), 50. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v23i1.1184>
- Sarwani, D., Rejeki, S., Pradani, P., Nurhayati, N., Kedokteran, F., Kesehatan, I., Jenderal, U., & Sains, F. (2012). Model Prediksi Kebutuhan Darah untuk Penderita Talasemia Mayor Blood Need Prediction Model for Mayor Thalassemia Patients. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional Vol.*, 8(7), 295–300.
- Siswandari, W., Rujito, L., Indriani, V., & Djatmiko, W. (2019). Mentzer Index Diagnostic Value in Predicting Thalassemia Diagnosis. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 255, 012004. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/255/1/012004>
- Sumantri, N. I., Setiawan, D., & Sazali, A. (2017). Exon globin mutation of β -thalassemia in Indonesian ethnic groups: A bioinformatics approach. In N. K. & S. F. Robert Hofstra (Ed.), *Advances in Biomolecular Medicine - Proceedings of the 4th BIBMC (Bandung International Biomolecular Medicine Conference) 2016 and the 2nd ACMM*

- (ASEAN Congress on Medical Biotechnology and Molecular Biosciences) 2016 (pp. 99–104). CRC Press Taylor & Francis Grup. <https://doi.org/10.1201/9781315208619-23>
- Sumera, A., Ahmed, S., Ali, S. A., & Khanani, R. (2012). Evaluation of NESTROFT as a marker of differentiation between β -thalassemia trait & iron deficiency anemia. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*, 4(8), 1560–1566. <https://internalmedicine.imedpub.com/evaluation-of-nestroft-as-a-marker-of-differentiationbetween--thalassemia-trait--iron-deficiency-anemia.php?aid=6331>
- Tari, K., Alikhani, S., Abbaszadehdibavar, M., Kianinodeh, F., Karam, F., & Atashi, A. (2018). Evaluation of the sensitivity and specificity of MCH and MCV for screening of Beta thalassemia minor. *International Journal of BioMedicine and Public Health*, 1(4), 184–187. <https://doi.org/10.22631/ijbmph.2018.119048.1021>
- Vehapoglu, A., Ozgurhan, G., Demir, A. D., Uzuner, S., Nursoy, M. A., Turkmen, S., & Kacan, A. (2014). Hematological indices for differential diagnosis of beta thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Anemia*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/576738>
- Walski, T., Chludzińska, L., Komorowska, M., & Witkiewicz, W. (2014). Individual Osmotic Fragility Distribution: A New Parameter for Determination of the Osmotic Properties of Human Red Blood Cells. *BioMed Research International*, 2014(January 2014), 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/162102>