

Jurnal Riview : Hubungan Hemoglobinopati dengan resistensi Insulin

Lampiran

Mochammad Mirza Arif Pranata 2022. Studi Literatur : Hubungan Hemoglobinopati dengan Resistensi Insulin. Skripsi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Pembimbing: Budiono Rahardjo, Anggrainy yudistin, dan Dorta Simamora

ABSTRAK

Pada pasien hemoglobinopati ada beberapa yang juga mengalami resistensi insulin. Salah satu komplikasi dari hemoglobinopati adalah resistensi insulin atau diabetes melitus . Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah ada hubungan antara hemoglobinopati dengan resistensi insulin. Jenis penelitian ini kualitatif dengan pendekatan studi *litteratur review*. Studi literatur review dengan melakukan penelusuran jurnal penelitian yang dipublikasikan di internet menggunakan *search engine Google Scholar, PubMed, Elsevier dan Web resmi WHO dan KEMENKES RI*, dengan menetapkan istilah pencarian sebagai berikut :“*Correlation of hemoglobinopathy with insulin resistant*”. Dari 35 jurnal yang ditentukan kemudian dilakukan metode screening dengan kriteria jurnal berbahasa Inggris kurang dari 10 tahun dan dalam bentuk full text, sehingga didapatkan 12 jurnal yang dilakukan review. Analisis data menggunakan teknik naratif (metasintesis). Hasil review dari 12 menunjukkan bahwa ada hubungan antara hemoglobinopati dengan resistensi insulin. Pasien yang mengalami hemoglobinopati dengan resistensi insulin rata-rata penderita hemoglobinopati yang sudah kronis yang membutuhkan transfuse darah. Transfusi darah adalah salah satu penyebab peningkatan signifikan zat besi pada tubuh. Penumpukan zat besi dalam tubuh adalah salah satu factor yang menyebabkan resistensi insulin. Jika zat besi menumpuk dalam tubuh dan tidak di keluarkan akan mengalami pengendapan dan akan menyebabkan sel imun di pancreas aktif dan menyerang sel beta pancreas dan menyebabkan resistensi insulin.

ABSTRAK

In hemoglobinopathy patients there are some who also have insulin resistance. One of the complications of hemoglobinopathy is insulin resistance or diabetes mellitus. The purpose of this study was to determine whether there is a correlation between hemoglobinopathy and insulin resistance. This type of study is qualitative with a study approach literature *review*. Literature review studies by searching research journals published on the internet using search engine *Google Scholar, PubMed, Elsevier and the official website of WHO and the RI Ministry of Health*, by setting the search terms as follows:“*Correlation of hemoglobinopathy with insulin resistance*”. Of the 35 selected journals, a screening method was carried out with the criteria for journals in English less than 10 years old and in full text form, so that 12 journals were reviewed. Data analysis used narrative technique (metasynthesis). The results of a review of 12 showed that there was a correlation between hemoglobinopathy and insulin resistance. Patients with hemoglobinopathy with insulin resistance are generally chronic hemoglobinopathy patients who require blood transfusions. Blood transfusion is one of the

causes of a significant increase in iron in the body. Iron buildup in the body is one of the factors that cause insulin resistance. If iron accumulates in the body and is not excreted, it will precipitate and will cause immune cells in the pancreas to activate and attack pancreatic beta cells and cause insulin resistance.

Kata kunci : Hemoglobinopati, Resistensi Insulin, Mutasi Kromosom, Transfusi

PENDAHULUAN

Kelainan bawaan dari hemoglobin atau hemoglobinopati ada anemia sel sabit, Hemoglobin varian dan thalassemia. Thalassemia adalah kelainan hemoglobin yang paling umum yang kita temui. Terdapat dua bentuk utama dari thalassemia yaitu thalassemia α dan thalassemia β . Thalassemia alpha disebabkan oleh terjadinya penghapusan gen α globin yang terjadi di kromosom 16. Thalassemia beta terjadi karena adanya mutasi dari gen β globin yang disintesis di kromosom 11. Pada negara yang kaya mereka sudah memiliki kemajuan untuk mencegah dan mengelola thalassemia, tetapi pada negara miskin belum memiliki kemajuan untuk mencegah thalassemia. Thalassemia α^+ memiliki penyebaran sangat tinggi pada daerah di seberang sabuk tropis dari afrika sub sahara melalui timur tengah, asia selatan dan asia tenggara. sedangkan α^0 thalassemia kurang umum terjadi pada daerah mediterania khususnya pada daerah asia tenggara. β thalassemia kurang umum terjadi pada daerah seberang Sub sahara Afrika dan lebih umum menyebar pada daerah tropis dengan frekuensi yang bervariasi. setiap daerah memiliki mutasi thalassemia β tersendiri, seperti varian Hb E yang sangat umum ditemui atau terjadi di Asia selatan dan Asia tenggara dan dapat mencapai frekuensi sangat tinggi di beberapa bagian di Asia tenggara contohnya Thailand utara dan Kamboja. (Weatherall, 2018)

Pada pasien thalassemia β mayor terapi yang diberikan biasanya adalah transfusi darah secara rutin, Tetapi jika melakukan transfusi darah rutin secara terus menerus pasien bisa mengalami kelebihan besi, yang dapat menyebabkan beberapa komplikasi endokrin. Ada dua komplikasi yang menonjol yaitu retardasi pertumbuhan dan hypogonadism dengan presentasi mencapai 70 dan 67%. Diikuti juga oleh komplikasi dari hypothyroidism yaitu diabetes melitus dan para hyperthyroidism dengan presentasi 8,8 dan 7%. (Al-Akhras, A. Badr, Mohamed, El-Safy, Usama, Kohne, Elisabeth et al 2016)

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian yang dipakai adalah metode Studi Literatur dengan jenis Narrative Literature Review (LR). Literatur Review berarti mengkaji berbagai jenis literatur baik jurnal nasional maupun jurnal internasional yang didapatkan dari pencarian pada *Google Scholar*, *PubMed*, *Elsevier* dan web resmi WHO dan KEMENKES RI dengan kata kunci "*Correlation of hemoglobinopathy and insulin resistance*".

Jenis data yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah data sekunder yang didapatkan dari hasil menyaring setiap jurnal nasional maupun internasional yang berasal dari *Google Scholar*, *PubMed*, *Elsevier* dan web resmi WHO dan KEMENKES RI berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusinya antara lain adalah (1) Jurnal ilmiah yang membahas tentang hubungan hemoglobinopati dengan resistensi insulin, (2) Jurnal yang digunakan yaitu jurnal original research, (3) Jurnal dengan Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia, dan (4) Jurnal yang dapat diakses / download. Sedangkan untuk kriteria eksklusinya adalah (1) Jurnal yang

membahas tentang penyebab resistensi insulin selain hemoglobinopati, (2) Jurnal memiliki tahun terbit lebih dari 10 tahun terakhir, dan (3) Jurnal yang bukan fulltext.

HASIL

Data didapatkan dari tiga belas jurnal penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Data gabungan dari 13 penelitian menunjukkan hubungan hemoglobinopati dengan resistensi insulin. Pernyataan tersebut didapatkan dari uraian hasil analisis jurnal penelitian yang digambarkan pada table 1.

Tabel 1. Hasil Review Jurnal tentang Analisis Hubungan hemoglobinopati dengan resistensi insulin

No	Author	Tahun	Lokasi	Judul	Metode	Sampel	Hasil
1.	Wankanit, et.al.	2018	Thailand	Acute Effects of Blood Transfusion on Insulin Sensitivity and Pancreatic β -Cell Function in Children with β -Thalassemia/Hemoglobin E Disease	Cohort study	50 orang	peningkatan akut dalam serum feritin dan Hb setelah transfusi darah pada pasien dengan thalassemia dapat berkontribusi pada peningkatan sekresi insulin dan cenderung ke arah peningkatan resistensi insulin.
2.	Abdulmoenin, et.al	2020	Arab Saudi	Endocrinopathies complicating transfusion-dependent hemoglobinopathy	retrospective study	119 orang	Endokrinopati yang ditemukan signifikan secara statistik dalam hubungannya dengan hemoglobinopati adalah diabetes mellitus $p = 0,013$
3.	Li et.al.	2014	Taiwan	Diabetes Mellitus in Patients With Thalassemia Major	Cohort study	71 orang	Diabetes pada thalassemia mayor terbukti berhubungan dengan usia, akadr feritin, hipogonadisme, infeksi hepatitis C, dan volume pankreas
4.	Noetzli et.al.	2011	California	Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major	Cross sectional study	59 Orang	Resistensi insulin dipengaruhi oleh kelebihan zat besi yang membuat peradangan dan membuat sel kekebalan sel aktif dan menyerang sel pancreas yang mengakibatkan sel pancreas rusak.

5.	Setoodeh et.al.	2020	Iran	The effects of iron overload, insulin resistance and oxidative stress on metabolic disorders in patients with β -thalassemia major	Case control study	81 Orang	Penelitian ini menunjukkan bahwa kelebihan zat besi bisa menyebabkan dislipidemia, resistensi insulin, disfungsi hati, dan stres oksidatif.
6.	Matar BMA, et al.	2020	Mesir	Evaluation of Serum Insulin, Glucose and Liver Function in β -Thalassemia Major and Their Correlation with Iron Overload	Case control study	88 Orang	Anak-anak dengan β -thalassemia memiliki tingkat kejadian gangguan glikemik yang tinggi, kemungkinan dikarenakan oleh resistensi insulin akibat beban besi yang meningkat.
7.	Gomber et.al.	2018	India	Glucose Homeostasis and Effect of Chelation on β Cell Function in Children With β -Thalassemia Major	Prospective cohort study	67 Orang	Pada pasien β -thalassemia yang membutuhkan transfusi akan dilakukan terapi kelasi agar kadar feritin dalam tubuh tidak berlebihan. Deferiprone adalah chelator paling berpengaruh untuk meningkatkan resiko resistensi insulin.
8.	Ansari et.al.	2017	India	Study of Insulin Resistance in Patients With β Thalassemia Major and Validity of Triglyceride Glucose (TYG) Index	Cross-sectional study	73 Orang	Kelebihan zat besi yang mengakibatkan diabetes melitus adalah salah satu komplikasi dari β -thalassemia mayor yang bergantung pada transfusi kronis.

9.	Al-Akhras et.al.	2016	Mesir	Impact of genotype on endocrinal complications in β -thalassemia patients	Cross sectional	100 orang	Pasien dengan genotip IVS-11-745/IVS-11-745 memiliki prevalensi tinggi mengalami diabetes.
10.	Diab et. Al.	2021	Mesir	Evaluation of glycemic abnormalities in children and adolescents with β -thalassemia major	Case Control	40 Orang	Kerusakan sel β pankreas dan kekurangan insulin yang selanjutnya berkembang sebagai akibat krusakan dari racun endapan besi

PEMBAHASAN

Berdasarkan 10 jurnal yang peneliti temukan, 10 jurnal tersebut mendukung bahwa tidak ditemukan adanya hubungan hemoglobinopati dengan resistensi insulin. Peristiwa yang terjadi adalah resistensi insulin merupakan komplikasi dari pengobatan hemoglobinopati dan disini hemoglobinopati yang diteliti adalah thalassemia. Ada beberapa penyebab dari komplikasi dari pengobatan thalassemia. Contoh pengobatan dari thalassemia yang menyebabkan komplikasi resistensi insulin adalah :

Transfusi Darah

Hemoglobinopati dengan resistensi insulin biasa terjadi pada penderita thalassemia dan anemia sel sabit yang sudah parah. Pasien dengan thalassemia yang parah pasti akan menjalani transfusi darah. Transfusi darah yang dilakukan secara terus menerus dalam waktu yang lama akan menyebabkan penumpukan zat besi pada tubuh. Perbedaan total besi dalam tubuh dan anemia berpotensi mempengaruhi sensitifitas insulin dan fungsi sel. Pada penelitian M Diab et.al resistensi insulin mempunyai korelasi dengan thalassemia mayor yang bergantung pada transfusi khususnya yang mempunyai serum ferritin tinggi ($P < 0,001$) dan menurut setoodeh et.al juga menyatakan bahwa resistensi insulin mempunyai korelasi dengan serum ferritin ($P = 0,036$).

Pada penelitian yang dilakukan Wankanit et.al. peningkatan serum ferritin dan hemoglobin setelah transfusi darah pasien dengan β -Thalassemia berkontribusi untuk meningkatkan sekresi insulin dan juga meningkatkan resistensi insulin. Pada penelitaian Niati et.al. intoleransi glukosa adalah komplikasi umum pada penderita thalassemia. Biasanya inteloransi glukosa terjadi pada stadium lanjut β -Thalassemia diakibatkan oleh kelebihan zat besi dan penyakit liver kronis. Perkembangan diabetes pada pasien thalassemia dikaitkan dengan gangguan eksresi insulin sekunder pada kelebihan zat besi kronis di pankreas, menyebabkan system kekebalan di sel pankreas aktif dan menyebabkan kerusakan sela tau kematian sel pancreas karena transformasi lemak. Menurut Noetzli et.al. resistensi insulin paling kuat

dipengaruhi oleh kelebihan zat besi hati, peradangan dan kebiasaan, lebih tepatnya beban besi pada pancreas dan jantung. Penelitian ini menyatakan bahwa hati yang beracun adalah mediator utama resistensi insulin pada thalassemia. Ada juga yang menyatakan bahwa infeksi hepatitis C juga merupakan factor risiko diabetes melitus pada thalassemia mayor, tetapi hanya satu mRNA virus yang terdeteksi. Awal mula diabetes pada pasien thalassemia dikaitkan dengan gangguan ekskresi insulin kronis dikarenakan kelebihan zat besi pada pancreas. Karena kelebihan zat besi system kekebalan pancreas aktif dan menyerang sel beta pancreas lalu menyebabkan sel beta pancreas rusak dan bisa terjadi kematian sel beta pancreas. Pada penelitian ini gangguan sensitivitas insulin juga dijadikan penanda untuk menunjukkan adanya peradangan dan kelebihan zat besi somatic.

Penelitian Li et.al. menyimpulkan bahwa diabetes pada pasien thalassemia mayor terbukti berhubungan dengan usia, kadar ferritin, hipogonadisme, infeksi hepatitis C dan volume pankreas. HOMA-IR (*Homeostatic model assessment*) menkaitkan infeksi hepatitis C, hipogonadisme, dan kadar glukosa puasa yang tinggi berhubungan dengan gagal jantung, kadar ferritin yang tinggi dan tingkat T2. Tingkat T2 jantung dan volume pancreas adalah prediktor diabetes yang signifikan.

Splenectomy

Pada penelitian yang dilakukan Abdulmoein, et.al menunjukkan bahwa pada pasien thalassemia yang melakukan *splenectomy* akan menambah prevalensi untuk terjadinya diabetes melitus hingga dua kali lipat. Hal ini dikarenakan jika limfa tidak ada akan terjadi peningkatan kadar feritin yang bersirkulasi dan mendukung pengendapan besi pada organ-organ diakibatkan penurunan kapasitas besi yang diikat.

Terapi Kelasi

Pada penelitian Gomer et.al pasien β -thalassemia dengan transfusi dependen akan menjalani transfusi darah yang berkelanjutan. Komplikasi dari transfusi darah yang berkelanjutan bisa mengakibatkan serum feritin yang berlebihan. Serum feritin berlebihan akan berbahaya bagi penderita atau pasien β -thalassemia sehingga dilakukan terapi kelasi untuk mengurangi serum feritin dalam tubuh. Salah satu obat dari terapi kelasi adalah deferiprone. Pada deferiprone meningkatkan potensi resistensi insulin.

Mutasi gen

Pada penelitian Al-Akhras et al thalassemia dan diabetes melitus mempunyai letak mutasi kromosom yang sama yaitu pada IVS II-745/IVS II-745 yang mempunyai prevalensi tinggi yaitu 77% dari penderita thalassemia dengan diabetes melitus.

KESIMPULAN

Hemoglobinopati berhubungan dengan resistensi insulin dikarenakan menumpuknya besi pada tubuh sehingga merusak beta pancreas, terjadi resistensi insulin juga terjadinya mutasi kromosom akan tetapi prevalensinya rendah.

Hemoglobinopati dapat terjadi karena mutasi gen. selain itu juga dapat terjadi karena pembentukan hemoglobin yang tidak sempurna, sehingga sel darah merah tidak dapat terbentuk atau sel darah merah rusak sebelum masanya.

Insulin diproduksi oleh gen insulin yang terletak pada kromosom 11p15.5, gen

insulin manusia terdiri atas 3 ekson dan 2 intron. Gen insulin mengkode mRNA dan menghasilkan preproinsulin. *Signal recognition particle* (SRP) berinteraksi dengan retikulum endoplasma mengakibatkan penetrasi preproinsulin kedalam lumen RE yang diikuti pembelahan yang mengakibatkan preproinsulin menjadi proinsulin yang siap untuk dikeluarkan

SARAN

Perlu dilakukan screening lebih awal agar dapat mencegah komplikasi dari pengobatan atau terapi dari hemoglobinopati tersebut. Mencari terapi yang tepat untuk memperkecil kemungkinan terjadinya komplikasi akibat hemoglobinopati.

Peneliti harus menambah data-data lain seperti penambahan sampel untuk wilayah selain wilayah mediterania, dan penambahan variabel lain agar hasil penelitian lebih tepat dan akurat.

DAFTAR PUSTAKA

Abdulmoein E. Al-Agha, MBBS, DCH, Noor S. Bawahab, MBBS, Sarah A. Nagadi, MBBS, Shaimaa A. Alghamdi, MBBS, Dalia A. Felemban, MBBS, Asmaa A. Milyani, MBBS. 2020. Endocrinopathies complicating transfusion-dependent hemoglobinopathy. *Saudi Med J* 2020; Vol. 41 (2): 138-143

Adiwijaya, S. Airlangga, Airlangga., A Aritonang, Dor Valda., Mashud, Mustain (2018) 'Empowerment Pattern for Thalasemi Patients in Dr. Soetomo Hospital Surabaya (Study of the Association of Parents with Thalassemia Indonesia, Surabaya)', *Budapest International Research and Critics Institute (BIRCI-Journal) : Humanities and Social Sciences*, 1(4), pp. 289–298. doi: 10.33258/birci.v1i4.121.

Al-Akhras, A. Badr, Mohamed., El-Safy, Usama., Kohne, Elisabeth., Hassan, Tamer., Abdelrahman, Hadeel., Mourad, Mohamed., Brintrup, Joaquin., Zakaria, Marwa. (2016) 'Impact of genotype on endocrinal complications in β -thalassemia patients', *Biomedical Reports*, 4(6), pp. 728–736. doi: 10.3892/br.2016.646.

Alila medical media sutterstock :<https://www.shutterstock.com/id/image-vector/pancreatic-islet-normal-that-type-1-89144221>, diakses pada 17 september 2023

American Diabetes Association, 2020. *Standards of Medical Care in diabetes 2020*. s.l.:Christian S. Kohler.

American Society of Gene & Cell Therapy, 2017. *Gene and Cell Therapies for Beta-Globinopathies*. 1013 ed. New York: Springer Nature.

Ansari A.M.MD, Bhat K.G.MD, Dsa S.S.MD, Mahalingam S.MD, dan Joseph N.MD (2017) Study of Insulin Resistance in Patients With β Thalassemia Major and Validity of Triglyceride Glucose (TYG) Index, DOI :10.1097/MPH.0000000000001011.

Cambridge University Press, 2009. *Disorders of Hemoglobin*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press.

- Chatterjee R, 2009. Bajoria R. New concept in natural history and management of diabetes melitus in thalassemia major diabetes and thalassemia. *Hemoglobin* 2009; 33: 127-130.
- d'Arqom, A. (2020) 'Nucleic Acid Therapy for β -Thalassemia', *Biologics : targets & therapy*, 14, pp. 95–105. doi: 10.2147/BTT.S265767.
- de Assis RA, Ribeiro AA, Kay FU, Rosemberg LA, Nomura CH, Loggetto SR, et al. 2012. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassemic patients. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1465-1470
- Dewinda Candrarukmi, A. G. M. M. R., 2021. Glycated Albumin as Marker Early Hyperglycemia Detection in Adolescent with Beta- Thalassemia Major. *Indones Biomed J*, pp. 281-8.
- Diab A.M., Abdelmonteleb G.S, Eid K.A.A., Mostafa E.S.S., dan Ahmed E.S. (2021) Evaluation of glycemic abnormalities in children and adolescent with β -thalassemia major. DOI : <https://doi.org/10.1186/s43054-021-00052-4>
- Diana Glovaci, W. F. N. D. W., 2019. Epidemiology of Diabetes Melitus and Cardiovascular Disease. *Curent Cardiologi Report*, p. 21:21.
- Eugene Khandros, J. L. K., 2019. Beta Thalassemia Monitoring and New Treatment Approaches. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.01.003>
- Evi Dewiyanti, A. D. P. S., 2021. Serum ferritin levels and endocrine disorder in children with thalassemia major. *Paediatrica Indonesiana*, pp. 125-32
- Forouhi, N. G. and Wareham, N. J. (2019) 'Epidemiology of diabetes', *Medicine (United Kingdom)*, 47(1), pp. 22–27. doi: 10.1016/j.mpmed.2018.10.004.
- Frimat, M., Boudhabhay, I. and Roumenina, L. T. (2019) 'Hemolysis derived products toxicity and endothelium: Model of the second hit', *Toxins*, 11(11), pp. 1–34. doi: 10.3390/toxins11110660.
- Glovaci, D., Fan, W. and Wong, N. D. (2019) 'Epidemiology of Diabetes Melitus and Cardiovascular Disease', *Current Cardiology Reports*, 21(4), pp. 1–8. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
- Gomber, S.M.D., Dabas, A.M.D, Bagmar, S.M.D, dan Mandhu S.V.M. (2018) Glucose Homeostasis and Effect of Chelation on β Cell Function in Children With β -Thalassemia Major. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001043>
- John Wiley & Sons Ltd. (2015) '*International Textbook of Diabetes Melitus*' 4 ed. chichester: wiley blackwell.
- Joshi R, Phatarpekar 2013. A. Endocrine abnormalities in children with bethalassemia major. *Sri Lanka J. Child Health* 2013; 42: 81-86.
- Khandros, E., Huang, Peng., Peslak, Scott A., Sharma, Malini., Abdulmalik, Osheiza Giardine, Belinda M., Zhang, Zhe., Keller, Cheryl A., Hardison, Ross C., Blobel, Gerd A (2020) 'Understanding heterogeneity of fetal hemoglobin induction through comparative analysis of F and A erythroblasts.', *Blood*, 135(22), pp. 1957–1968. doi: 10.1182/blood.2020005058.
- Kluwer, W., 2019. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. philadelphia: S4Carlisle Publishing Service.
- Kweka B, Lyimo E, Jeremiah K, Filteau S, Rehman AM, Friis H, et al. (2020) Influence of hemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on diagnosis of diabetes by HbA1c among Tanzanian adults with and without HIV: A cross-sectional

- study. PLoS ONE 15(12): e0244782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244782>
- Dean L, McEntyre J. (2004) The Genetic Landscape of Diabetes. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1662/>
- Li M.J., Peng S.S.F, Lu M.Y., Chang H.H., Yang Y.L., Jou S.T., Lin D.T., dan Lin K.H. (2014) Diabetes Melitus in Patient With Thalassemia Major DOI : 10.1002/abc.24754
- Lu J, Ma X, Zhou J, et al. 2018. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:2370-2376.
- Magliano, D. J. Harding, Jessica L., Cohen, Kerryn., Huxley, Rachel R., Davis, Wendy A., Shaw, Jonathan E (2015) 'Excess Risk of Dying From Infectious Causes in Those With Type 1 and Type 2 Diabetes.', *Diabetes care*, 38(7), pp. 1274–1280. doi: 10.2337/dc14-2820.
- Matar B.M.A., Sakr M.M.A., Elsehaimy L.A.E., dan El-Sameea H.S.A. (2020) Evaluation of Serum Insulin, Glucose and Liver Function in β -Thalassemia major and Their Correlation with Iron Overload. DOI :10.21608/ijma.2020.43776.1179
- NGSP. 2018. HbA1c methods: effects of hemoglobin variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and elevated fetal hemoglobin (HbF)—2018. Available at: <http://www.ngsp.org/interf.asp>. Accessed March 13, 2019.
- Noetzli L.J., Mittelman S.D., Watanabe R.M., Coates T.D., dan Wood J.C. (2011) Pancreatic Iron and Glucose Dysregulation in Thalassemia Major. DOI : <https://doi.org/10.1002/ajh.22223>
- Samaneh Farashi, C. L. H., 2018. Molecular basis of α -thalassemia. *Elsevier*, pp. 43-53.
- Setoodeh S., Khorsand M., dan Takhshid M.A. (2020) The effects of iron overload, insulin resistance and oxidative stress on metabolic disorders in patients with β - thalassemia major. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00560-x>
- Shadedesign shutterstock : <https://www.shutterstock.com/id/image-illustration/vector-science-medical-icon-blood-hemoglobin-1475525873>
- Sinaga, R. N., 2016. Diabetes Melitus dan Olahraga. pp. 21-29. DOI: <https://doi.org/10.24114/jik.v15i2.6136>
- Sposi, N. M., 2015. Interaction Between Erythropoiesis and Iron Metabolism in Human Beta-Thalassemia - Recent Advances and New Therapeutic Approaches. *Intech*.
- Støy, J. De Franco, Elisa., Ye, Honggang., Park, Soo Young., Bell, Graeme I., Hattersley, Andrew T. (2021) 'In celebration of a century with insulin – Update of insulin gene mutations in diabetes', *Molecular Metabolism*, 52 (June), p. 101280. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101280.
- Tangvarasittichai S, Pimanprom A, Choowet A, Tangvarasittichai O. 2013. Association of iron overload and oxidative stress with insulin resistance in transfusion-dependent beta-thalassemia major and beta-thalassemia/HbE patients. *Clin Lab* 2013;59:861-868.
- Tayyebbeh Chahkandi, S. N. M. F. F. G., 2017. Endocrine Disorders in Beta- thalassemia Major Patients. *International Journal of Pediatrics*, pp. 5531-5538.
- PB PERKENI (2019). *Pedoman Pengellolaan dan Pencegahan Diabetes Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019*.
- Underwood C. 2017. What is a hemoglobin electrophoresis test? Available at:

[https://www.healthline.com/health/hemoglobin -electrophoresis](https://www.healthline.com/health/hemoglobin-electrophoresis). Accessed March 13, 2019.

Wakanit S, Chuansumrit A, Poomthavorn P, Khlairit P, Pongratanakull S, Mahachoklertwattana P. 2018. Acute Effects of Blood Transfusion on Insulin Sensitivity and Pancreatic β -Cell Function in Children with β -Thalassemia/ Hemoglobin E Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10(1):1-7

Weatherall, D. J. (2018) 'The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia', *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(2), pp. 165–175. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.008.