

Perkembangan Strategi Pengobatan β -Thalassemia

Komang Ria Yuliana Santhi¹, Putu Ristyaning Ayu Sangging²,
Anisa Nuraisa Jausal³, Helmi Ismunandar⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian ilmu Orthopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

β -thalassemia adalah kelainan darah hereditas akibat mutasi gen β -globin yang mengakibatkan penurunan atau hilangnya sintesis rantai β hemoglobin, sehingga menimbulkan anemia hipokromik mikrositik. Penyakit ini umum di Asia Selatan, Asia Tenggara, Mediterania, Timur Tengah, India, dan Afrika, dengan sekitar 1,5% populasi global sebagai pembawa sifat. Komplikasi seperti iron overload, deformitas tulang, gagal jantung, dan kerusakan organ menjadikan β -thalassemia sebagai masalah kesehatan global yang serius. Artikel ini merupakan narrative literature review yang menyintesis berbagai studi dari database PubMed, Cochrane, dan Google Scholar mengenai strategi pengobatan β -thalassemia, baik konvensional maupun inovatif, serta perkembangan terapi gen terbaru. Terapi konvensional berupa transfusi darah rutin dan kelasi besi tetap menjadi standar, meski hanya bersifat suportif dan menimbulkan efek samping jangka panjang. HSCT masih merupakan terapi kuratif mapan, terutama pada anak dengan donor HLA identik, namun aksesnya terbatas. Terapi inovatif seperti luspatercept terbukti mengurangi kebutuhan transfusi, mitapivat meningkatkan produksi hemoglobin, sementara strategi induksi HbF dan modulasi metabolisme besi menunjukkan potensi klinis. Terobosan terbesar adalah terapi gen berbasis CRISPR, exagamglogene autotemcel (Casgevy), yang disetujui FDA dan EMA pada 2024. Uji klinis fase 3 menunjukkan >90% pasien mencapai bebas transfusi dengan peningkatan kualitas hidup signifikan. Kemajuan bioteknologi, khususnya terapi gen dan gene editing, menandai pergeseran paradigma pengobatan β -thalassemia dari manajemen suportif menuju terapi presisi dengan potensi kuratif permanen. Tantangan biaya, akses, serta keamanan jangka panjang masih menjadi hambatan, namun perkembangan ini membuka era baru dalam penatalaksanaan penyakit monogenik tersebut.

Kata kunci: β -thalassemia, gen, terapi

Innovation of β -Thalassemia Treatment Strategies

Abstract

β -thalassemia is an inherited blood disorder caused by mutations in the β -globin gene that reduce or eliminate β -globin chain synthesis, leading to hypochromic microcytic anemia and significant morbidity worldwide. The disorder is prevalent in South Asia, Southeast Asia, the Mediterranean, the Middle East, India, and Africa, with approximately 1.5% of the global population identified as carriers. Severe complications, including iron overload, skeletal deformities, heart failure, and multi-organ damage, contribute to its substantial global health burden. This narrative literature review synthesizes evidence from PubMed, Cochrane, and Google Scholar to examine conventional and emerging therapeutic strategies for β -thalassemia, with particular emphasis on recent advances in gene therapy. Standard management relies on regular blood transfusions and iron chelation, which remain supportive and are associated with long-term complications. Hematopoietic stem cell transplantation is the only established curative treatment, especially effective in pediatric patients with matched HLA donors, although its availability is limited. Novel pharmacologic agents, such as luspatercept and mitapivat, have demonstrated reductions in transfusion requirements and improvements in hemoglobin production. Additional approaches, including fetal hemoglobin induction and modulation of iron metabolism, show encouraging potential. A major breakthrough is CRISPR-based gene therapy using exagamglogene autotemcel (Casgevy), approved by the FDA and EMA in 2024, with phase 3 trials reporting transfusion independence in more than 90% of patients and significant quality-of-life improvements. Despite persistent challenges related to cost, access, and long-term safety, these advances indicate a paradigm shift toward precision medicine with curative potential for β -thalassemia.

Keywords: β -thalassemia, gene, therapy

Korespondensi: Komang Ria Yuliana Santhi., alamat Jl. Udang No 6, Yosodadi, Metro Timur, Kota Metro, Lampung 34111, Hp 082183493767/0895384687095 e-mail: komangria64@gmail.com

Pendahuluan

β -Thalassemia merupakan kelainan darah turunan yang disebabkan oleh mutasi pada gen β -globin sehingga terjadi pengurangan atau

hilangnya sintesis rantai globin hemoglobin, mengakibatkan anemia hipokromik mikrositik. Kondisi ini umum dijumpai di wilayah Mediterania, Timur Tengah, Asia Selatan dan

Tenggara, India, serta Afrika, dengan perkiraan 1,5% populasi dunia sebagai pembawa sifat dan sekitar 60.000 bayi lahir dengan thalassemia mayor setiap tahunnya.¹

Urgensi penanganan thalassemia β semakin nyata karena komplikasi serius seperti kelebihan zat besi (*iron overload*), deformasi tulang akibat ekspansi sumsum, dan konsekuensi klinis berat yang meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas, termasuk gagal jantung dan kerusakan organ lainnya.¹

Transfusi darah rutin merupakan terapi utama yang meningkatkan kelangsungan hidup, tetapi menimbulkan kelebihan zat besi yang merusak organ vital. Kelasi besi dengan deferoksamin, deferasirox, atau deferiprone membantu mengurangi beban besi, namun mahal, membutuhkan kepatuhan jangka panjang, dan sering menimbulkan efek samping signifikan seperti gangguan ginjal, hati, atau gastrointestinal. Ketergantungan seumur hidup pada transfusi dan kelasi menurunkan kualitas hidup pasien serta menambah beban emosional, sosial, dan ekonomi.²

Perkembangan terapi modern telah mengubah lanskap pengobatan β -thalassemia. HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) masih menjadi terapi kuratif standar dengan tingkat keberhasilan tinggi. Obat baru seperti luspatercept telah terbukti mengurangi kebutuhan transfusi, sedangkan mitapivat meningkatkan produksi hemoglobin. Terobosan terbesar adalah terapi gen berbasis CRISPR, exagamglogene autotemcel (Casgevy), yang sejak 2024 disetujui FDA untuk pasien transfusion-dependent. Studi fase 3 menunjukkan >90% pasien bebas transfusi setelah terapi, dengan peningkatan kualitas hidup signifikan.³

Riset masa depan fokus pada terapi gen dengan pendekatan lentiviral vector (Zynteglo), gene editing CRISPR untuk reaktivasi hemoglobin fetal (HbF), serta pemanfaatan induced pluripotent stem cells (iPSCs). Selain itu, strategi adjuvan seperti inhibitor Tmprss6, minicheckicidin, dan kombinasi agen eritroid-modulator sedang diteliti untuk menurunkan beban besi dan meningkatkan eritropoiesis. Teknologi pengeditan RNA berbasis CRISPR generasi baru juga mulai dieksplorasi sebagai alternatif terapi sementara yang lebih aman.⁴

Artikel ini merupakan sebuah *narrative literature review* dari beberapa artikel dengan topik yang diambil dari beberapa *database* seperti PubMed, Cochrane, dan Google Scholar yang bertujuan untuk membahas perkembangan terbaru dari strategi pengobatan β thalassemia.

Isi

β -Thalassemia adalah sekelompok anemia hereditas autosomal resesif yang ditandai dengan berkurangnya (β^+) atau tidak adanya (β^0) produksi rantai β hemoglobin. Penyakit ini termasuk salah satu kelainan monogenik paling sering di dunia. Setiap tahun diperkirakan 68.000 anak lahir dengan sindrom talasemia, sementara 80–90 juta orang (sekitar 1,5% populasi global) menjadi pembawa sifat. Distribusi geografis terutama ditemukan di Asia Tenggara, Asia Selatan, Timur Tengah, Mediterania, dan Afrika, tetapi kini juga banyak dijumpai di negara-negara Barat akibat migrasi populasi. Tingginya frekuensi talasemia berkaitan dengan seleksi alam karena pembawa sifat heterozigot relatif lebih resisten terhadap malaria *Plasmodium falciparum*.²

β -Thalassemia dibagi menjadi 3 bentuk utama. Bentuk pertama dan paling parah yaitu Thalassemia Mayor (TM). Gejala muncul pada usia 6–24 bulan, ditandai dengan anemia berat, gagal tumbuh, hepatosplenomegali, deformitas tulang wajah (“*facies cooley*”), dan membutuhkan transfusi rutin seumur hidup. Tanpa terapi, pasien mengalami komplikasi berupa gagal jantung, fibrosis hati, diabetes, gangguan endokrin, serta sering meninggal dini akibat gagal jantung. Selanjutnya thalassemia intermedia, yang merupakan thalassemia dengan gejala lebih ringan. Anemia lebih ringan, transfusi hanya sesekali atau tidak diperlukan, namun komplikasi jangka panjang tetap signifikan seperti hepatokarsinoma, hipertensi pulmonal, osteoporosis, trombosis, dan lesi kulit kronis. Bentuk ketiga yaitu thalassemia trait (minor) yang biasanya asimtomatik, hanya menunjukkan anemia ringan dan ditemukan secara insidental pada pemeriksaan hematologi.²

Patogenesis β -thalassemia disebabkan ketidakseimbangan rantai globin α /non- α . Kelebihan rantai α yang tidak berpasangan

mengendap dalam prekursor eritroid, menyebabkan kerusakan oksidatif membran, apoptosis, dan eritropoiesis tidak efektif. Hal ini menjelaskan anemia berat, ekspansi sumsum tulang, deformitas tulang, hingga pembentukan eritropoiesis ekstramedular. Lebih dari 200 mutasi gen HBB telah diidentifikasi, mayoritas berupa substitusi nukleotida tunggal, gangguan splicing, atau delesi kecil. Mutasi dapat dikategorikan sebagai β^0 (tidak ada produksi rantai β) atau β^+ (produksi berkurang). Variasi fenotip dipengaruhi juga oleh faktor genetik lain, seperti coinheritance α -thalassemia, varian promotornya, serta peningkatan produksi rantai γ (HbF) yang dapat memperbaiki derajat keparahan klinis.¹

Transfusi darah adalah terapi utama untuk thalassemia mayor, diberikan tiap 2–5 minggu untuk menjaga Hb pra-transfusi >9–10,5 g/dL. Terapi ini menekan eritropoiesis tidak efektif dan mendukung pertumbuhan normal anak. Namun, komplikasi utama adalah iron overload. Terapi kelasi besi sangat penting untuk mencegah hemosiderosis. Desferrioxamine diberikan melalui infus subkutan jangka panjang, efektif tetapi kurang nyaman. Deferiprone adalah kelator oral, lebih protektif terhadap jantung tetapi berisiko agranulositosis. Deferasirox adalah kelator oral sekali sehari, dengan efek samping gastrointestinal dan renal yang dapat ditangani dengan monitoring.⁵

Kombinasi kelator (misalnya deferiprone + desferrioxamine) terbukti sangat efektif mengurangi overload jantung dan meningkatkan survival. Splenektomi hanya dipertimbangkan pada kasus dengan kebutuhan transfusi tinggi atau hipersplenisme, tetapi meningkatkan risiko infeksi dan trombosis. Transplantasi sumsum tulang (HSCT/BMT) merupakan satu-satunya terapi kuratif mapan, dengan survival bebas penyakit >90% pada anak tanpa komplikasi berat, meskipun tingkat keberhasilan lebih rendah pada pasien dewasa.¹

Sejumlah pendekatan kuratif masih terus dikembangkan, dengan fokus pada terapi gen, transplantasi sel punca hematopoietik, serta strategi farmakologis baru yang menarget eritropoiesis dan metabolisme besi. Kendati demikian, terapi-terapi tersebut masih menghadapi tantangan dari segi efektivitas

jangka panjang, biaya tinggi, serta keterbatasan akses di negara dengan prevalensi thalassemia tinggi. Oleh karena itu, meskipun perkembangan terkini telah memperpanjang usia harapan hidup dan memperbaiki kualitas hidup pasien, pencarian terapi yang benar-benar kuratif tetap menjadi prioritas utama dalam penelitian β -thalassemia.⁶

Salah satu strategi yang berkembang adalah induksi hemoglobin fetal (HbF) untuk mengurangi ketergantungan transfusi. Agen seperti hydroxyurea, 5-azacytidine, dan butirat digunakan untuk menstimulasi produksi HbF, sehingga dapat memperbaiki anemia dan menurunkan kebutuhan transfusi pada sebagian pasien. Walaupun hasilnya bervariasi antar individu, pendekatan ini menunjukkan potensi dalam meningkatkan kualitas hidup dan memperpanjang interval bebas transfusi, terutama pada thalassemia intermedia. Transplantasi sel punca hematopoietik (HSCT) saat ini masih dianggap sebagai satu-satunya terapi kuratif yang mapan. Keberhasilan HSCT tinggi pada anak-anak dengan donor HLA identik, dengan angka kelangsungan hidup bebas penyakit dapat mencapai >90%. Namun, keterbatasan akses donor dan risiko komplikasi pascatransplantasi seperti graft-versus-host disease (GVHD) membatasi penerapannya secara luas. Oleh sebab itu, upaya terapi gen berkembang untuk menghadirkan alternatif kuratif yang lebih luas.³

Dalam dekade terakhir, terapi gen menjadi fokus utama inovasi. Pendekatan gene addition menggunakan vektor lentivirusseperti betibeglogene autotemcel (Zynteglo) telah menunjukkan hasil klinis menjanjikan, di mana sebagian besar pasien mencapai independensi transfusi. Terapi yang menarget hepcidin atau jalur regulasi besi lain, dengan tujuan memperbaiki distribusi besi sekaligus mengurangi komplikasi overload. Lebih jauh, terapi gen menempati posisi kunci dalam pipeline penelitian. Pendekatan berbasis vektor lentivirus untuk menambahkan salinan gen β -globin fungsional maupun pendekatan gene editing untuk memperbaiki mutasi atau meningkatkan produksi HbF telah menunjukkan hasil klinis yang menjanjikan. Uji klinis awal melaporkan sejumlah pasien dapat mencapai independensi transfusi, yang menandai

pergeseran paradigma pengobatan dari terapi suportif menuju potensi kuratif.⁷

Selain itu, strategi gene editing menggunakan teknologi CRISPR-Cas9, TALENs, atau ZFNs dikembangkan untuk memperbaiki mutasi gen HBB atau menonaktifkan regulator seperti BCL11A guna meningkatkan produksi HbF. Pendekatan ini lebih presisi dan berpotensi memberikan efek kuratif jangka panjang.⁸ BCL11A berinteraksi dengan kompleks epigenetik, termasuk faktor KLF1 (Krüppel-like factor 1), yang meningkatkan ekspresinya di jalur eritroid. Protein ini mengikat ke locus control region (LCR) dari gen globin dan menekan transkripsi γ -globin. Mutasi alami atau polimorfisme genetik yang menurunkan ekspresi BCL11A terbukti meningkatkan kadar HbF, dan hal ini dikaitkan dengan fenotip klinis thalassemia yang lebih ringan. Temuan ini memberikan bukti biologis kuat bahwa BCL11A adalah target terapeutik yang valid.⁹

Terobosan terbaru adalah exagamglogene autotemcel (Casgevy), terapi gen berbasis CRISPR pertama yang disetujui oleh FDA (2024) dan EMA (2024) untuk thalassemia transfusion-dependent. Dengan prosedur sekali seumur hidup, terapi ini melibatkan pengambilan sel punca pasien, penyuntingan gen untuk meningkatkan produksi HbF, diikuti dengan reinfusi setelah kondisioning.³ Terapi ini berfokus pada tiga jalur utama, yaitu perbaikan langsung mutasi gen HBB, reaktivasi ekspresi hemoglobin janin (HbF) melalui penonaktifan regulator seperti BCL11A, serta modifikasi gen α -globin untuk mengurangi ketidakseimbangan rantai globin. Pendekatan ini memungkinkan penggunaan sel punca autologus yang diedit secara genetik sehingga mengurangi risiko penolakan graft dan komplikasi graft-versus-host disease, menjadikannya alternatif potensial yang lebih aman dibanding transplantasi donor allogenik.⁴

Data uji klinis fase 3 menunjukkan mayoritas pasien yang menerima terapi ini bebas transfusi dalam jangka panjang, disertai peningkatan kualitas hidup yang signifikan. Meskipun tantangan terkait biaya dan akses masih besar, Casgevy menandai era baru terapi β -thalassemia—dari manajemen kronis menuju potensi kuratif permanen.³ Sejumlah tantangan masih perlu diatasi sebelum terapi ini dapat

diterapkan secara luas dalam praktik klinis. Hambatan tersebut mencakup efisiensi pengiriman sistem editing ke sel punca hematopoietik, pengendalian efek off-target, serta evaluasi keamanan jangka panjang.¹⁰ Oleh karena itu, meskipun CRISPR/Cas dan turunannya telah membuka era baru pengobatan presisi untuk β -thalassemia, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan jangka panjang dari pendekatan ini.⁴

Pendekatan terapeutik untuk thalassemia intermedia harus dipersonalisasi sesuai tingkat keparahan dan profil klinis pasien. Terapi yang tersedia meliputi induksi hemoglobin janin (HbF), transfusi sesekali bila diperlukan, kelasi besi untuk mencegah overload, dan transplantasi sel punca hematopoietik pada kasus terpilih. Terdapat sejumlah strategi baru yang tengah dikembangkan untuk β -thalassemia intermedia, dengan fokus pada terapi molekuler dan bioteknologi modern. Salah satu pendekatan utama adalah induksi hemoglobin janin (HbF), yang bertujuan mengimbangi kekurangan rantai β -globin dengan meningkatkan produksi rantai γ . Agen farmakologis seperti hydroxyurea, analog butirat, dan agen epigenetik (misalnya decitabine) telah diuji dengan hasil yang bervariasi, menunjukkan peningkatan kadar HbF dan perbaikan anemia pada sebagian pasien. Selain itu, penelitian juga diarahkan pada modulasi eritropoiesis, termasuk penggunaan molekul yang menarget jalur TGF- β seperti luspatercept, yang mampu meningkatkan maturasi eritroid dan menurunkan kebutuhan transfusi.¹¹

Pendekatan inovatif lainnya adalah manipulasi metabolisme besi, yang bertujuan mengontrol absorpsi dan distribusi besi untuk mencegah overload. Agen seperti hepcidin mimetics dan regulator homeostasis besi sedang dieksplorasi dalam uji praklinis untuk mengurangi komplikasi akibat akumulasi besi pada pasien non-transfusion dependent thalassemia (NTDT). Penelitian telah fokus pada pendekatan baru seperti mini-hepcidins, TMPRSS6 (serin-protease) inhibitors, dan modulasi sistem besi lain seperti ferroportin, dengan tujuan memperbaiki regulasi besi dalam tubuh dan mengurangi keuangan terapi kelasi.

Riset ini membuka jalur bagi terapi kombinasi yang menarget beberapa jalur patofisiologi sekaligus, sekaligus berpotensi mengurangi beban komplikasi jangka panjang.¹²

Lebih jauh, terapi gen merupakan terobosan paling menjanjikan, baik melalui gene addition menggunakan vektor lentivirus untuk memperkenalkan salinan gen β -globin fungsional, maupun melalui gene editing (CRISPR/Cas9, TALENs, ZFN) yang menarget regulator ekspresi globin seperti BCL11A. Pendekatan ini tidak hanya berpotensi mengurangi ketergantungan pada transfusi, tetapi juga menawarkan kemungkinan kuratif dengan memperbaiki dasar molekuler penyakit.¹¹

Ringkasan

β -Thalassemia adalah kelainan darah hereditas akibat mutasi pada gen β -globin yang menyebabkan gangguan sintesis rantai β hemoglobin. Kondisi ini mengakibatkan anemia hipokromik mikrositik dan banyak ditemukan di wilayah Mediterania, Timur Tengah, Asia Selatan dan Tenggara, India, serta Afrika, dengan sekitar 1,5% populasi dunia sebagai pembawa sifat. Penyakit ini memiliki dampak klinis serius, termasuk kelebihan zat besi (iron overload), deformitas tulang, gagal jantung, dan kerusakan organ multipel yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas tinggi.

Terapi konvensional berupa transfusi darah rutin dan kelasi besi menjadi standar pengobatan, meskipun keduanya hanya bersifat suportif. Transfusi meningkatkan kelangsungan hidup tetapi menimbulkan komplikasi berupa kelebihan zat besi, yang memerlukan terapi kelasi menggunakan deferoksamin, deferiprone, atau deferasirox. Namun, terapi kelasi sering mahal, membutuhkan kepatuhan jangka panjang, serta berisiko menimbulkan efek samping serius. HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) masih menjadi satu-satunya terapi kuratif mapan dengan tingkat keberhasilan tinggi, terutama pada anak dengan donor HLA identik, meskipun penerapannya terbatas karena risiko komplikasi dan keterbatasan donor.

Dalam dekade terakhir, berbagai strategi terapi baru dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan terapi konvensional. Agen seperti

luspatercept terbukti menurunkan kebutuhan transfusi, sedangkan mitapivat mampu meningkatkan produksi hemoglobin. Induksi hemoglobin janin (HbF) menggunakan hydroxyurea atau agen epigenetik juga memperlihatkan manfaat pada sebagian pasien. Di sisi lain, terapi yang menarget metabolisme besi, seperti hepcidin mimetics, TMPRSS6 inhibitors, dan mini-hepcidins, sedang dieksplorasi untuk mengurangi komplikasi iron overload.

Perkembangan paling revolusioner adalah terapi gen. Pendekatan berbasis lentiviral vector, seperti betibeglogene autotemcel (Zynteglo), memungkinkan penambahan salinan gen β -globin fungsional dan telah menunjukkan keberhasilan klinis dengan banyak pasien mencapai kemandirian transfusi. Lebih jauh, teknologi gene editing (CRISPR/Cas9, TALENs, ZFNs) diarahkan untuk menarget regulator globin, terutama BCL11A, guna meningkatkan produksi HbF. Mutasi alami yang menurunkan ekspresi BCL11A terbukti memperbaiki fenotip klinis, sehingga menjadikannya target terapi potensial.

Terobosan terbaru adalah exagamglogene autotemcel (Casgevy), terapi gen berbasis CRISPR pertama yang disetujui FDA dan EMA pada tahun 2024 untuk pasien β -thalassemia dependent transfusion. Data uji klinis fase 3 menunjukkan lebih dari 90% pasien bebas transfusi setelah terapi, dengan perbaikan kualitas hidup signifikan. Walaupun tantangan terkait biaya, akses, serta keamanan jangka panjang masih ada, Casgevy menandai awal era baru terapi presisi yang berpotensi memberikan kurasi permanen pada β -thalassemia.

Simpulan

β -thalassemia merupakan kelainan monogenik dengan morbiditas dan mortalitas tinggi, di mana terapi konvensional berupa transfusi darah dan kelasi besi masih menjadi standar penatalaksanaan namun bersifat suportif seumur hidup. Transplantasi sel punca hematopoietik (HSCT) tetap menjadi terapi kuratif yang mapan, meskipun penerapannya terbatas oleh ketersediaan donor dan risiko komplikasi. Perkembangan terbaru meliputi penggunaan agen farmakologis inovatif seperti

luspatercept dan mitapivat, strategi induksi hemoglobin janin (HbF), serta modulasi metabolisme besi. Terobosan paling signifikan adalah terapi gen dan gene editing berbasis CRISPR, seperti exagamglogene autotemcel (Casgevy), yang menunjukkan tingkat keberhasilan tinggi dalam mencapai bebas transfusi. Meskipun tantangan terkait biaya, akses, dan keamanan jangka panjang masih ada, perkembangan ini menandai pergeseran paradigma pengobatan β -thalassemia dari terapi suportif menuju potensi kuratif permanen. Perubahan paradigma ini memiliki implikasi penting bagi praktik klinis, khususnya dalam penentuan stratifikasi pasien dan rujukan dini ke pusat layanan terapi lanjut, serta bagi kebijakan kesehatan dalam perencanaan pembiayaan, pemerataan akses, dan pemantauan luaran jangka panjang di wilayah dengan prevalensi β -thalassemia yang tinggi.

Daftar Pustaka

1. Canis Paloma IDAN. Talasemia : sebuah Tinjauan Pustaka. *Biocity Journal of Pharmacy Bioscience and Clinical Community*. 2023;1(2):89-100. doi:10.30812/biocity.v1i2.2525
2. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*. Nature Publishing Group. 2017;19(6):609-619. doi:10.1038/gim.2016.173
3. Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(12). doi:10.1002/mgg3.1788
4. Zeng S, Lei S, Qu C, Wang Y, Teng S, Huang P. CRISPR/Cas-based gene editing in therapeutic strategies for beta-thalassemia. *Hum Genet*. 2023;142(12):1677-1703. doi:10.1007/s00439-023-02610-9
5. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassemia. *Am J Hematol*. 2021;96(11):1518-1531. doi:10.1002/ajh.26316
6. HODROJ MH, AKIKI N, BOU-FAKHREDIN R, TAHER AT. Beta-thalassemia: is cure still a dream? *Minerva Med*. 2024;114(6). doi:10.23736/S0026-4806.23.08501-4
7. Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):339-353. doi:10.1016/j.hoc.2019.01.003
8. Khiabani A, Kohansal MH, Keshavarzi A, et al. CRISPR/Cas9, a promising approach for the treatment of β -thalassemia: a systematic review. *Molecular Genetics and Genomics*. 2023;298(1):1-11. doi:10.1007/s00438-022-01978-z
9. Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;70:54-65. doi:10.1016/j.bcmd.2017.06.001
10. Hu J, Zhong Y, Xu P, et al. β -Thalassemia gene editing therapy: Advancements and difficulties. *Medicine*. 2024;103(18):e38036. doi:10.1097/MD.00000000000038036
11. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J. β -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol*. 2018;108(1):5-21. doi:10.1007/s12185-018-2411-9
12. Bou-Fakhredin R, Tabbikha R, Daadaa H, Taher AT. Emerging therapies in β -thalassemia: toward a new era in management. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(2):113-122. doi:10.1080/14728214.2020.1752180