

**PENGARUH TALASEMIA BETA MAYOR TERHADAP  
BASIS KRANIAL ANTERIOR PADA ANALISIS  
SEFALOMETRI (*Systematic Literature Review*)**

**SKRIPSI**



Oleh:

**Firma Ayna Al Mardiyah**

**04031181823017**

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
PALEMBANG  
2022**

**PENGARUH TALASEMIA BETA MAYOR TERHADAP  
BASIS KRANIAL ANTERIOR PADA ANALISIS  
SEFALOMETRI (Systematic Literature Review)**

**Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar  
Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya**

**Oleh:**

**Firma Ayna Al Mardiyah**

**04031181823017**

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
PALEMBANG**

**2022**

**HALAMAN PERSETUJUAN**  
**DOSEN PEMBIMBING**

Skripsi yang berjudul:

**PENGARUH TALASEMIA BETA MAYOR TERHADAP BASIS  
KRANIAL ANTERIOR PADA ANALISIS SEFALOMETRI**  
*(Systematic Literature Review)*

Diajukan untuk memenuhi persyaratan memperoleh Gelar  
Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya

Palembang, Juli 2022

Menyetujui,

Pembimbing I,



drg. Arya Prsetya Beumaputra, Sp. Ort

NIP. 197406022005011001

Pembimbing II,



drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes, Sp. Pros

NIP. 196911302000122001

## HALAMAN PENGESAHAN

### SKRIPSI

# PENGARUH TALASEMIA BETA MAYOR TERHADAP BASIS KRANIAL ANTERIOR PADA ANALISIS SEFALOMETRI (*Systematic Literature Review*)

Disusun oleh:  
Firma Ayna Al Mardiyah  
04031181823017

Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji  
Program Studi Kedokteran Gigi  
Tanggal 28 Juli 2022  
Yang terdiri dari:

Pembimbing I,

drg. Arya Prsetya Beumaputra, Sp. Ort  
NIP. 197406022005011001

Pembimbing II,

drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes, Sp. Pros  
NIP. 196911302000122001

Penguji I,

drg. Shinta Amini Prativi, Sp. RKG  
NIP. 198808222015104201

Penguji II,

drg. Sekar Putri, Sp. Ort  
NIP. 881019022034201801



Mengetahui,  
Ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes, Sp. Pros  
NIP. 196911302000122001



## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (S.KG), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing dan masukan tim penguji.
3. Isi pada karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasi orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pelaksanaan prosedur penelitian yang dilakukan dalam proses pembuatan karya tulis ini adalah sesuai dengan prosedur penelitian yang tercantum.
5. Hasil penelitian yang dicantumkan pada karya tulis adalah benar hasil yang didapatkan pada saat penelitian, dan bukan hasil rekayasa.
6. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Juli 2022

Yang membuat pernyataan



Firma Ayna Al Mardiyah

04031181823017

## HALAMAN PERSEMBAHAN

*Surely, what you are promised will come to pass.*

**(The Quran 77:7)**

*Allah is sufficient as an aid for us,  
and Allah is the best protector.*

**(The Quran 3:173)**

***I present this paper for***

*My mom and dad, my family, and all of my friends...*

*I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for not giving up,  
I wanna thank me for everything i've done. I did my best!*

## KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah SWT yang maha pengasih lagi maha penyayang, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi yang berjudul “Pengaruh Talasemia Beta Mayor terhadap Basis Kranial Anterior pada Analisis Sefalometri (*Systematic Literature Review*)”, dapat diselesaikan sebagai syarat untuk menyelesaikan program sarjana (S1) pada program studi kedokteran gigi Universitas Sriwijaya.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang turut membantu penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi, khususnya kepada:

1. drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes, Sp.Pros selaku Ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan juga selaku dosen pembimbing kedua yang selalu meluangkan waktu serta perhatiannya untuk membimbing, memberikan masukan, nasihat, dan doa dari awal penulisan hingga tersusunnya skripsi ini.
2. drg. Arya Prasetya Beumaputra, Sp.Ort selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan motivasi bimbingan, saran, masukan, dukungan penuh, dan doa pada penulisan skripsi ini.
3. drg. Shinta Amini Prativi, Sp. RKG selaku dosen penguji pertama atas kesediannya untuk menguji, membimbing, memberikan ilmu, saran, masukan serta doa kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. drg. Sekar Putri, Sp. Ort selaku dosen penguji kedua atas kesediannya untuk menguji, membimbing, memberikan ilmu, saran, masukan serta doa kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Ayah dan Ibu tersayang, Muhammad Utama Firdaus dan Tugimah yang sudah membesarkan, menuntun, memberi dukungan moril dan materil, memberikan kasih sayang dan mendoakan penulis dari lahir sampai saat ini.
6. Bang Atung, Dedek Icha dan seluruh keluarga besar yang selalu memberikan motivasi, menyemangati, dan menghibur penulis selama perkuliahan.

7. Seluruh dosen dan staf tata usaha PSKG FK Unsri yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan.
8. Member elit “24/7 Drama Queen”, Tyas, Audina, Anggun, Nola dan Ragil yang telah bersedia memberi dukungan moril dan selalu ada disaat senang dan susah, dan menghibur penulis selama perkuliahan.
9. Makyun, Paula, Putri, Rika, Ejak, Mei, Dinda, Ekik, Khoris, Febi, Bahidal, dan Kak Febri yang telah mendengarkan penulis dan menemani selama suka maupun duka selama penyusunan skripsi ini.
10. Kak Majid yang telah menyemangati dan menemani saya begadang dan mendengarkan curhatan dan keluhan serta tangisan saya selama ini.
11. Teman satu angkatan yaitu “ORTHOGENZIA” yang telah berbagi suka dan duka dalam hari-hari menempuh pendidikan.
12. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah terlibat dalam proses penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi yang membutuhkan.

Palembang, Juli 2022

Firma Ayna Al Mardiyah



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xii</b>
<b>Abstrak</b> .....	<b>xiii</b>
<i>Abstract</i> .....	<b>xiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	3
1.4.2 Manfaat Praktis .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Talasemia .....	5
2.1.1 Talasemia Beta .....	6
2.1.2 Talasemia Beta Mayor .....	7
2.1.2.1 Patofisiologi Talasemia Beta Mayor .....	7
2.1.2.2 Gambaran Klinis Talasemia Beta Mayor .....	9
2.2 Radiografi Sefalometri .....	10
2.2.1 Indikasi Sefalometri Lateral .....	11
2.2.2 Definisi Penanda Pada Sefalometri Lateral .....	11
2.2.3 Gambaran Radiografi Sefalometri Talasemia Beta Mayor .....	15
2.2.4 Basis Kranial Anterior Sebagai Acuan pada Sefalometri.....	16
2.3 Tumbuh Kembang Kraniofasial .....	17
2.3.1 Pertumbuhan Basis Kranial Anterior .....	20
2.3.2 Faktor Yang Mempengaruhi Pertumbuhan Basis Kranial .....	22
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	<b>24</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	24
3.2 Waktu Penelitian .....	24
3.3 Variabel Penelitian .....	24
3.3.1 <i>Type Of Studies</i> .....	24
3.3.2 <i>Population</i> .....	24
3.3.3 <i>Comparison</i> .....	24
3.3.4 <i>Outcome</i> .....	24
3.3.5 <i>Setting</i> .....	25
3.3.6 Pertanyaan Penelitian .....	25
3.4 Kerangka Analisis .....	25

3.5 Domain Penelitia .....	25
3.6 Strategi Pencarian Data .....	25
3.7 Rencana Penelitian Bias .....	27
3.8 Rencana Ekstraksi Data.....	28
3.9 Rencana Sintesis Data .....	28
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>29</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	29
4.2 Pembahasan .....	33
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>38</b>
5.1 Kesimpulan.....	38
5.2 Saran.....	38
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>43</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Deskripsi landmarks radiograf sefalometri .....	11
<b>Tabel 2.</b> Pengukuran sudut dan garis.....	14
<b>Tabel 3.</b> Strategi Pencarian Data .....	26
<b>Tabel 4.</b> Strategi Pencarian Berdasarkan Pangkalan Data.....	27
<b>Tabel 5.</b> Penilaian Analisis Bias <i>Critical Appraisal Skills Programme</i> .....	27
<b>Tabel 6.</b> Judul jurnal yang dianalisis .....	30
<b>Tabel 7.</b> Analisis Bias.....	31
<b>Tabel 8.</b> Rangkuman jurnal yang dianalisis .....	32

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Klasifikasi penyakit talasemia .....	5
<b>Gambar 2.</b> Gambaran klinis penderita talasemia beta mayor .....	9
<b>Gambar 3.</b> Posisi pasien saat pencitraan sefalometrik.....	10
<b>Gambar 4.</b> Penanda sefalometri.....	13
<b>Gambar 5.</b> Pengukuran Sudut dan Garis pada Radiograf Sefalometri .....	15
<b>Gambar 6.</b> Gambaran radiografis khas penderita talasemia beta mayor .....	16
<b>Gambar 7.</b> Permukaan Intrakranial Dan Eksokranial Basis Kranial .....	21
<b>Gambar 8.</b> Diagram Alur Prisma.....	29

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Protokol Penelitian Tinjauan Pustaka Sistematis .....	43
<b>Lampiran 2.</b> Lembar Bimbingan .....	45

# **PENGARUH TALASEMIA BETA MAYOR TERHADAP BASIS KRANIAL ANTERIOR PADA ANALISIS SEFALOMETRI (*Systematic Literature Review*)**

**Firma Ayna Al Mardiyah  
Program Studi Kedokteran Gigi  
Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

## **Abstrak**

**Latar belakang:** Talasemia adalah kelompok penyakit hemolitik dari kelainan genetik yang dihasilkan akibat penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb). Gambaran sefalometri kraniofasial yang khas ditemukan berupa manifestasi klinis skeletal kelas II ringan. Basis kranial anterior menjadi acuan atau bidang referensi dalam pengukuran struktur dentofasial pada radiografi sefalometri karena dianggap relatif stabil sepanjang pertumbuhan kraniofasial. **Tujuan:** Tujuan dari tinjauan pustaka sistematis ini adalah untuk mengetahui pengaruh penyakit talasemia beta mayor terhadap panjang basis kranial anterior yang diamati melalui sefalometri. **Metode:** Pustaka diseleksi dengan menggunakan pangkalan *data PubMed, Science Direct, dan Google Scholar* terbitan Januari 2007 sampai Desember 2021. Artikel lengkap yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dinilai dengan menggunakan penilaian bias *Critical Appraisal Skills Programme* dan dirangkum untuk mendapatkan data demografi dan panjang basis kranial anterior pasien pada jurnal tersebut. **Hasil:** Tinjauan pustaka sistematis ini berhasil menyintesis 6 jurnal yang terdiri dari penelitian *case-control* dengan hasil penilaian bias rendah pada 4 jurnal dan penilaian bias sedang pada 2 jurnal. Semua jurnal pada tinjauan pustaka sistematis ini menyatakan bahwa panjang basis kranial anterior pada penderita talasemia beta mayor tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol yang dilihat pada analisis sefalometri. **Kesimpulan:** Tidak terdapat pengaruh terhadap panjang basis kranial anterior pada penderita talasemia beta mayor berdasarkan pengukuran pada analisis sefalometri.

**Kata kunci:** basis kranial anterior, radiograf sefalometri, talasemia beta mayor.

***THE EFFECT OF BETA THALASSEMIA MAJOR ON  
ANTERIOR CRANIAL BASE IN CEPHALOMETRIC  
ANALYSIS (Systematic Literatur Review)***

**Firma Ayna Al Mardiyah  
Program Studi Kedokteran Gigi  
Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

***Abstract***

**Background:** *Thalassemia is a group of hemolytic diseases from genetic disorders resulting from a decrease in the synthesis of alpha or beta chains of hemoglobin (Hb). A particular craniofacial cephalometric picture is found in the form of mild skeletal class II clinical manifestations. The anterior cranial base becomes a benchmark or reference sector in the measurement of dentofacial structures on cephalometric radiographs because it is considered relatively stable throughout craniofacial growth.* **Objective:** *The purpose of this systematic literature review was to determine the effect of beta thalassemia major on the length of the anterior cranial base observed through cephalometric analysis.* **Methods:** *References were selected using the PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases published from January 2007 to December 2021. The complete articles that met the inclusion and exclusion criteria were then assessed using the Critical Appraisal Skills Program bias assessment and summarized to obtain demographic data and length of the patient's anterior cranial base in the journal.* **Results:** *This systematic literature review succeeded in synthesizing 6 journals consisting of case-control studies with low bias assessment results in 4 journals and moderate bias assessment in 2 journals. All journals in this systematic literature review stated that the length of the anterior cranial base in patients with beta thalassemia major was not much different from the control group seen in cephalometric analysis.* **Conclusion:** *There is no effect on the length of the anterior cranial base in patients with beta thalassemia major based on measurements on cephalometric analysis*

**Keywords:** *anterior cranial base, beta thalassemia major, cephalometric radiograph.*

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Talasemia adalah kelompok penyakit hemolitik dari kelainan genetik yang dihasilkan akibat penurunan sintesis rantai alfa atau beta hemoglobin (Hb).<sup>1</sup> Talasemia diketahui sangat lazim ditemukan mulai dari Afrika sub-Sahara, Mediterania dan Timur Tengah, India dan Asia timur sampai dengan Asia Tenggara.<sup>2</sup>

Penelitian Vincenzo De Sanctis *et al.* yang dilakukan di ceruk Mediterania, sebagian Afrika dan Asia Tenggara menunjukkan bahwa antara 300.000-400.000 bayi yang lahir dengan kelainan hemoglobin serius, setiap tahunnya sebanyak 23.000 bayi merupakan penderita talasemia beta mayor.<sup>3</sup> Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk talasemia dunia, yaitu negara dengan frekuensi gen (angka pembawa sifat) talasemia yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang dipaparkan dalam data KEMENKES 2018 mendapatkan bahwa frekuensi gen talasemia beta berkisar 3-10%.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis khas talasemia adalah anemia yang disebabkan oleh terjadinya hemolisis yang mengakibatkan umur sel darah merah menjadi pendek dan terjadi peningkatan hematopoiesis sehingga menyebabkan korteks menipis diikuti hiperplasia sumsum tulang.<sup>5</sup> Hiperplasia sumsum tulang juga dapat menyebabkan terjadinya kelainan bentuk tulang, osteoporosis, keterlambatan pertumbuhan dan hepatosplenomegali.<sup>6,7</sup> Perubahan panjang basis kranial, maksila



dan sumsum tulang belakang adalah struktur kraniofasial yang paling sering terkena yang mengarah ke wajah terlihat cembung.<sup>7-9.</sup>

Sebuah artikel review yang ditulis oleh Adamopoulos dan Petrocheilou (2020) menyebutkan bahwa gambaran sefalometri kraniofasial yang khas ditemukan pada anak dengan talasemia beta mayor berupa manifestasi klinis skeletal kelas II yaitu diskrepansi pembesaran intermaksila dan ditandai dengan pengurangan panjang basis kranial, mandibula yang lebih pendek yang menyebabkan maloklusi sehingga mengganggu fungsi pengunyahan, penurunan sudut basis kranial, dan peningkatan tinggi fasial anterior.<sup>8,9.</sup> Kondisi maloklusi yang diderita tentunya akan memerlukan perawatan ortodontik sebagai salah satu faktor yang penting untuk meningkatkan kualitas hidup dan kepercayaan diri.<sup>5</sup> Analisis radiografi sefalometri adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang diperlukan untuk mempelajari morfologi kraniofasial dalam perawatan ortodontik. Basis kranial anterior menjadi acuan atau bidang referensi dalam pengukuran struktur dentofasial pada radiografi sefalometri karena dianggap relatif stabil sepanjang pertumbuhan kraniofasial.<sup>10</sup>

Menurut penelitian Amid A Samba *et al*, menyebutkan bahwa manifestasi dentofasial akibat perubahan pada morfologi kraniofasial merupakan manifestasi umum yang ditemukan pada talasemia beta mayor.<sup>8</sup> Penelitian yang dilakukan di Al-Bashir Hospital terhadap 27 pasien menemukan ukuran panjang basis kranial anterior tidak ada banyak perbedaan pada penderita talasemia beta mayor dan kelompok kontrol,<sup>11</sup> sedangkan sebuah studi di India yang meneliti 31 anak penderita talasemia beta mayor dan dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan

status erupsi giginya mendapati anak pada kelompok 1 yaitu penderita talasemia beta mayor dengan erupsi gigi molar satu permanen dan gigi insisif memiliki hasil sefalometri basis kranial anterior yang lebih pendek daripada anak pada kontrol yaitu dengan angka  $68.40 \pm 2.93$  mm.<sup>8</sup>

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, terdapat perbedaan pendapat mengenai panjang basis kranial anterior pada penderita talasemia beta mayor. Maka dari itu peneliti tertarik untuk melakukan peninjauan lebih lanjut secara *Systematic literature review* mengenai “pengaruh talasemia beta mayor terhadap basis kranial anterior pada analisis sefalometri”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada pengaruh penyakit talasemia beta mayor terhadap panjang basis kranial anterior yang diamati melalui radiografi sefalometri?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penyakit talasemia beta mayor terhadap panjang basis kranial anterior yang diamati melalui sefalometri.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Dalam bidang teoritis penelitian ini bermanfaat untuk menambah wawasan, informasi, dan ilmu pengetahuan tentang pengaruh penyakit talasemia beta mayor terhadap panjang basis kranial anterior pada sefalometri.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Dalam bidang praktisi penelitian ini bermanfaat untuk memberi masukan mengenai pengaruh penyakit talasemia beta mayor terhadap panjang basis kranial anterior dalam menegakkan diagnosis dan rencana perawatan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bajwa H, Basit H. *Thalassemia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. p. 37.
2. Taher A T, Weather DJ, Cappellini MD. *Thalassemia*. *The Lancet*. 2011;391:155-67
3. Santics VD, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, Daar S et al.  $\beta$ -Thalassemia Distribution in the Old World: An Ancient Disease Seen from Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1): 1-14.
4. Kemenkes RI. Peraturan Menteri Kesehatan no. 01./07 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalassemia. *Berita Negara RI*. 2018. p. 4, 17.
5. Beumaputra A P, Sri S, Pinandi S, Sri M. Analisis Sefalometri Profil Muka Skeletal Penderita Thalassemia Beta Dengan Metode Ramos Dan Martinelli. *J Ked Gi FKG UGM*. 2011;2(1):1-6.
6. Rujito L. *Thalassemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini*. Penerbit Universitas Jenderal Soedirman. 2019. p. 5-8
7. Roussos P, Mitsea A, Halazonetis D, Sifakakis L. Craniofacial Shape In The Patients With Beta Thalassaemia A Geometric Morphometric Analysis. *Nature Research*. 2021;11(1686),1-12.
8. Samba AA, Bhoopathi PH, Sundaram RM, Patil AK, Gupta BV, Rao VT. Cephalometric Aspect of Thalassemia Children in the Indian Subcontinent. *Medline Journal*. 2018;29(3):286-90
9. Adamopoulos SG, Petrocheilou GM. Skletal Radiological Findings in Thalassemia Major. *Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System*. 2020;4(3):76-85
10. Camcı H, Salmanpour F. Cephalometric Evaluation of Anterior Cranial Base Slope in Patients with Skeletal Class I Malocclusion with Low or High SNA and SNB Angles. *Turk J Orthod*. 2020;33(3):171-6.
11. Al-Zaben, Juman Mohammad, et al. A Radiographic Study on Craniofacial Morphology and Dental Development In The Jordanian Patients With Beta Thalassemia Major. *International Journal of Orthodontic Rehabilitation*. 2019;10(3):105-11.
12. Porwit A, McCullough J, Erber WN. *Blood and bone marrow pathology e-book*. Elsevier Health Sciences. 2011. p. 134-6.
13. El Kababi S, El Khalfi B, El Maani K, Soukri A. Beta Thalassemia Major: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, Current and Novel Therapeutic Approaches. *International Blood Research & Reviews*. 2019;10(2):1-15.
14. Nienhuis A W, Nathan D G. Pathophysiology and clinical manifestations of the  $\beta$ -thalassemias. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 201;2(12):1-13.
15. Rachmilewitz E A, & Giardina P J. How I treat thalassemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(13):3479-88.

16. Amini F, Jafari A, Eslamian L, Sharifzadeh S. A cephalometric study on craniofacial morphology of Iranian children with beta-thalassemia major. *Orthodontics & craniofacial research*. 2007;10(1):36-44.
17. Mallya S, White L E. *Pharoah's oral radiology: principles and interpretation*. 2019. p. 328-33.
18. Whaites E, & Drage, N. *Essentials of dental radiography and radiology*. Elsevier Health Sciences. 2013. p. 371-7.
19. Brahmanta A. *Sefalometri analisis dasar*. Edisi 2. Surabaya: Penerbit Bintang Surabaya; 2016. p.1-20.
20. Premkumar S. *Textbook of cranofacial growth*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2011. p.105-88
21. Gosein M, Maharaj P, Balkaransingh P, Banfield R., Greene C, Latchman, S, & Sinanan, A. Imaging features of thalassaemia. *The British journal of radiology*. 2019;92(1096):1-5.
22. Papavasiliou C, Cambouris T, & Fessas P. *Radiology of thalassemia*. Springer Science & Business Media. 2012. p. 22,24,26.
23. Di Ieva A, Bruner E, Haider T, Rodella L F, Lee J M, Cusimano M D, & Tschabitscher M. Skull base embryology: a multidisciplinary review. *Child's Nervous System*. 2014;30(6):991-1000.
24. Čutović T, Jović N, Stojanović L, Radojičić J, Mladenović I, Matijević S, & Kozomara R. A cephalometric analysis of the cranial base and frontal part of the face in patients with mandibular prognathism. *Vojnosanitetski pregled*. 2014;71(6):534-41.
25. Cobourne M T, & DiBiase A T. *Handbook of Orthodontics E-Book*. Elsevier Health Sciences. 2010. p. 68-72.
26. Singh Gurkeerat. *Textbook of orthodontics*. JP Medical Ltd. 2007. p. 31-34
27. I Gusti Aju Wahju Ardani. *Pertumbuhan Kraniofasial setelah kelahiran*. Airlangga University Press. 2021: p 2-22.
28. Proffit W R, Fields H W, Larson B, & Sarver D M. *Contemporary orthodontics-e-book*. Elsevier Health Sciences. 2018. p. 32-36.
29. Richtsmeier J T, & Flaherty K. Hand in glove: brain and skull in development and dysmorphogenesis. *Acta neuropathologica*. 2014;125(4),469–489.
30. Enlow D H, & Hans M G. *Essentials of facial growth*. WB Saunders Company. 1996. p. 11, 99-101, 147.
31. Gajawelli N, Deoni S, Shi J, Linguraru M G, Porras A R, Nelson M D, & Lepore N. Neurocranium thickness mapping in early childhood. *Scientific reports*. 2020;10(1),1-9.
32. Budiardjo SB, Karim AF, Indriati S, Wahono NA, Suharsini M, Fauziah E, et al. Length of anterior cranial base and Frankfort horizontal plane: A lateral

- cephalometric study in 11-16-year-old children. *J Phys Conf Ser.* 2018;1073(2):11–6.
33. Dixon AD, Hoyte DAN, Ronning O. *Fundamentals of craniofacial growth.* Salem: CRC Press LLC; 1997. 7–9.
  34. Takriti M, & Dashash M. Craniofacial parameters of Syrian children with  $\beta$ -thalassemia major. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry.* 2011;2(2):135-143.
  35. Akkurta A, Dogru M, Dogru A G, & Keskin K. Skeletal dentoalveolar and soft tissue effects of  $\beta$  thalassemia major. *International Archives of Medical Research.* 2017;9(2):39-49.
  36. Tutanc M, Kazanc E G, & Colak T. Orofacial bone complications in thalassemic children associated with cephalometric. *J Oral Med Surg.* 2017;1(1):23-26.
  37. Shadlinskaya R dan Zaur N. The Efficiency of Orthodontic Treatment of Class II Malocclusion in Children With B-Thalassemia Major. *Archiv Euromedica.* 2021;11(1):143-46.
  38. Field A. *Discovering statistics using SPSS.* 3rd Ed. London: SAGE Publications; 2009. p.34.
  39. Bepalov A, Michel MC, Steckler T, editors. *Good research practice in non-clinical pharmacology and biomedicine.* Germany: EQIPD; 2020. p.101-17.
  40. Cossio L, López J, Rueda ZV, Botero-Mariaca P. Morphological configuration of the cranial base among children aged 8 to 12 years. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):1–8.
  41. Budiardjo SB, Karim AF, Indriati S, Wahono NA, Suharsini M, Fauziah E, et al. Length of anterior cranial base and Frankfort horizontal plane: A lateral cephalometric study in 11-16-year-old children. *J Phys Conf Ser.* 2018;1073(2):11–6.
  42. Zaidi ZF. Gender Differences in Human Brain: A Review. *Open Anat J.* 2010;2:37–55.
  43. Leonard CM, Towler S, Welcome S, et al. Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. *Cereb Cortex* 2008; 18(12): 2920-31.
  44. Kavitha L, Karthik K. Comparison of cephalometric norms of caucasian and non-caucasians: A forensic aid in ethnic determination. *J Forensic Dent Sci.* 2012;4:53–55.
  45. Alves PVM, Mazuchelli J, Patel PK, Bolognese AM. Cranial base angulation in Brazilian patients seeking orthodontic treatment. *J Craniofac Surg.* 2008;19(2):334–8.
  46. Hamizah L, Susanah S, & Rakhmilla L E. Clinical Manifestations Of Children With Thalassemia Major: Clinical Course One Year Later. *Asian Journal Of Biological And Medical Sciences,* 2017;3(1): 1-10
  47. Sattari M, Sheykhi D, Nikanfar A, Pourfeizi AH, Nazari M. The adverse effects of thalassemia treatments including blood transfusion and main pharmacological therapies. *J Pharm Sci.* 2013;18(4):199–204.

48. Keohane EM, Otto CN, Walenga JM. Rodak's hematology clinical principle and applications. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.424-44.
49. Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: an overview. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(16):1-11.
50. Karakas S, Tellioglu A M, Bilgin M, Omurlu I K, Caliskan S, & Coskun S (2016). Craniofacial characteristics of thalassemia major patients. *The Eurasian journal of medicine*, 2016;48(3): 204-208