

Biografi Penulis



Penulis, dengan nama lengkap Dr.dr. Lantip Rujito, M.Si.Med, adalah salah satu staf akademik di Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto. Penulis lahir di Ayah, Kebumen 1978 dengan mengenyam pendidikan dasar dan menengah di Candirenggo, Ayah, dan Gombong. Penulis mendalami ilmu kedokteran di FK UNS

Surakarta serta mengambil peminatan Konseling Genetik di FK UNDIP pada tingkat Master. Pada masa belajar pernah menjalani *sandwich program* di Erasmus MC Rotterdam untuk melengkapi gelar Master di bidang Konseling Genetik. Studi doctoral diselesaikan dengan baik di FK UGM dengan mempublikasikan karya ilmiah di berbagai jurnal internasional maupun nasional. Saat ini selain aktif sebagai pengajar di FK Unsoed, baik program studi S1 maupun S2, penulis juga aktif menjadi penguji disertasi di beberapa Fakultas Kedokteran. Dalam organisasi kemasyarakatan, penulis aktif dalam kegiatan di Yayasan Talasemia Indonesia di wilayah Banyumas pada divisi Litbang.



UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN
G.d. UNSOED Press
Jalan Prof. Dr. H.R. Boenyamin 708 Purwokerto
Kode Pos 53122 Kotak Pos 115
Telepon (0281) 626070
Email: unsoedpress@unsoed.ac.id

ISBN 978-623-7144-41-0



9 786237 144410

Buku Referensi



TALASEMIA : GENETIK DASAR DAN PENGELOLAAN TERKINI

Untuk Mahasiswa Kedokteran dan Kesehatan

Lantip Rujito

Talasemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini

LANTIP RUJITO

Buku Referensi

Talasemia :
Genetik Dasar dan
Pengelolaan Terkini

Lantip Rujito



Penerbit
Universitas Jenderal Soedirman
2019

Buku Referensi

**TALASEMIA :
GENETIK DASAR DAN PENGELOLAAN TERKINI**

© 2019 Universitas Jenderal Soedirman

Cetakan Kesatu, Oktober 2019
Hak Cipta dilindungi Undang-undang
All Right Reserved

Penulis:

Lantip Rujito

Editor Isi:

Dr. dr. Wahyu Siswandari, SpPK, M.Si., Med

Editor Bahasa:

RR. Diyah Woro Dwi Lestari, S.Psi., M.A

Diterbitkan oleh:

UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN
Gd. BPU Percetakan dan Penerbitan (UNSOED Press)
Telp. (0281) 626070
Email: unsoedpress@unsoed.ac.id



Anggota

Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia

Nomor : 003.027.1.03.2018

vii + 90 hal., 15,5 x 23 cm

ISBN : 978-623-7144-41-0

*Dilarang mengutip dan memperbanyak tanpa izin tertulis dari penerbit,
sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak,
photoprint, microfilm dan sebagainya.*

Prakata

Alhamdulillah penulis sampaikan kepada Allah SWT yang telah memberikan segala nikmatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan Buku Referensi Talasemia ini dengan baik. Buku ini merupakan salah satu buku referensi dalam pembahasan tentang penyakit genetik Talasemia. Isi dari buku ini membahas tentang ilmu dasar Talasemia, penyebab dan akibat yang ditimbulkan, sampai penanganan terkini terkait pengelolaan Talasemia dari sisi kemajuan medik modern.

Setelah membaca buku ini mahasiswa dan dokter diharapkan dapat memperkaya keilmuan dengan membaca jurnal-jurnal terkini terkait dengan sisi molekuler terkini dan perkembangan terapi genom di bidang Talasemia.

Akhirnya penulis memohon dengan hormat agar pembaca dapat memberikan kritik yang membangun untuk perbaikan buku di masa-masa mendatang. Semoga buku ini memberi manfaat.

Lantip Rujito

Persembahan

“Teruntuk para pejuang transfusi di seluruh Indonesia....

Semangatmu mendedah dalam buku ini....

Semoga bermanfaat untuk semua...”

Ucapan Terima Kasih

Buku ini tidak akan terbit tanpa motivasi, peran serta dan inspirasi dari semua pihak. *Thaller* : pejuang tanpa kenal lelah sampai ujung waktu yang digariskan. Istriku Aini, anak-anakku Ilmi dan Ifa, terima kasih atas waktunya. Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi atas kesempatan dalam biaya untuk berkarya.

Daftar Isi

Prakata	
Daftar isi	
Bab I. Definisi dan Epidemiologi Talasemia	
a. Definisi Talasemia	1
b. Penyebaran Talasemia	1
c. Permasalahan sosial ekonomi Talasemia	3
Bab II. Klasifikasi Talasemia	
a. Klasifikasi klinis	5
b. Klasifikasi genetik dan dasar molekuler Talasemia	8
c. Produksi dan pengalihan hemoglobin	24
d. Faktor transkripsi pengalihan HbF ke HbA	27
e. Pemodelifikasi tersier Talasemia β	30
f. Pemodelifikasi sekunder Talasemia β	35
Bab III. Diagnosis Talasemia	
a. Diagnosis klinis	39
b. Diagnosis hematologi	40
c. Diagnosis DNA	47
Bab IV. Manajemen Talasemia	
a. Terapi suportif	55
b. Terapi definitif	61
Bab V. Aspek Pencegahan dan Konseling	
a. Pola penurunan sifat	67
b. Skrining Talasemia	73
c. Konseling Talasemia	74
Penutup	
Daftar Pustaka	
Glosarium	
Halaman Index	
Biografi penulis	

Bab I. Definisi dan Epidemiologi Talasemia

a. Definisi Talasemia

Talasemia merupakan penyakit hemolitik hereditas yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin di dalam sel darah merah. Penyakit ini ditandai dengan menurunnya atau tidak adanya sintesis salah satu rantai α , β dan atau rantai globin lain yang membentuk struktur normal molekul hemoglobin utama pada orang dewasa. Talasemia merupakan salah satu penyakit yang mengenai sistem hematologi dan seringkali dibahas bersamaan dengan rumpun Hemoglobinopati. Hemoglobinopati sendiri adalah kelainan struktur hemoglobin yang dapat mempengaruhi fungsi dan kelangsungan hidup sel darah merah. Secara ringkas dapat disampaikan bahwa Talasemia terkait dengan kelainan jumlah penyusun hemoglobin, sedangkan hemoglobinopati adalah kondisi yang terkait dengan perubahan struktur hemoglobin. Dua abnormalitas ini menyebabkan kondisi klinis anemia kronis dengan semua gejala dan tanda klinis, serta komplikasi yang menyertainya.

b. Penyebaran Talasemia

Talasemia menjadi penyakit hemolitik hereditas dengan prevalensi dan insidensi paling tinggi di seluruh dunia. Penyakit ini menjadi salah satu masalah kesehatan yang sangat serius mengingat ratusan ribu anak meninggal setiap tahunnya. Prevalensi Talasemia terbanyak dijumpai di daerah-daerah yang disebut sebagai sabuk Talasemia yaitu Mediterania, Timur Tengah, Asia Selatan, Semenanjung Cina, Asia Tenggara, serta Kepulauan Pasifik. Saat ini insidensi Talasemia menyebar secara cepat ke berbagai daratan termasuk Amerika, Eropa, dan Australia. Hal ini akibat migrasi penduduk yang semakin meluas dan perkawinan antara kelompok-kelompok etnis yang berbeda. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 7 % dari populasi global (80 sampai 90 juta orang) adalah pembawa Talasemia β , dengan sebagian besar terdapat di negara berkembang. Data di Indonesia menyebutkan bahwa penyakit genetik ini paling sering ditemukan

diantara penyakit genetik lainnya, dengan prevalensi pembawa gen Talasemia tersebar antara 3-10 % di berbagai daerah.

Secara epidemiologi, kelainan genetik ini dikenal sebagai penyakit monogen yang paling umum di populasi dunia. Talasemia β tersebar di negara sabuk Talasemia dengan frekuensi karier tertinggi adalah Siprus (14 %), Sardinia (10,3 %), dan Asia Tenggara. Tingginya frekuensi Talasemia di regio ini berhubungan kuat dengan penyebaran *Plasmodium falcifarum*. Populasi yang endemik dengan penyakit malaria, 3 sampai 40 % penduduknya membawa hemoglobin varian, dengan prevalensi penyakit ini sebesar 0,3 sampai 25 per 1000 kelahiran hidup. Literatur menyebutkan bahwa dari jumlah tersebut, hanya sekitar 200.000 pasien dengan gejala klinis Talasemia mayor yang teregistrasi dan memperoleh tatalaksana regular.

Pada populasi Asia Tenggara dilaporkan bahwa frekuensi karier Hemoglobinopati dan Talasemia adalah 45,5 % dengan 1,34 anak dari 1000 kelahiran terlahir dengan kondisi klinis. Thailand memiliki frekuensi karier Talasemia α sebesar sebesar 30-40%, Talasemia β sebesar 1-9 %, dan tertinggi adalah HbE sebesar 50-60%. Skrining pada populasi wanita yang melakukan perawatan selama kehamilan di Laos menemukan bahwa 2,3 % populasi adalah karier Talasemia β dan 30,1 % memiliki alel HbE. Pembawa sifat Talasemia di Malaysia tercatat 3,5-5 % dengan pasien yang melakukan transfusi rutin sebesar 40 %.

Frekuensi pembawa sifat Talasemia di Indonesia yang dilaporkan adalah sebagai berikut: Medan dengan pembawa sifat Talasemia β sebesar 4,07 %, Yogyakarta sebesar 6 %, Banyumas 8 %, Ambon sebesar 6,5 %, Jakarta sebesar 7% , Ujung Pandang sebesar 8 %, Banjarmasin sebesar 3 %, Maumere dan Bangka sebesar 6 %, dan beberapa daerah memiliki prevalensi hingga 10 %, dengan rata-rata frekuensi secara keseluruhan adalah 3-10 %. Dari gambaran tersebut mengindikasikan bahwa tiap-tiap daerah memiliki jumlah pembawa sifat yang berbeda-beda.

Data tentang mutasi Talasemia di Indonesia dilaporkan pertama kali dari penelitian Lie Enjio, 1989 yang menemukan jenis mutasi yang ditemukan tersering adalah (kodon 26 (GAG>AAG), IVS-1-5 (G>C), IVS-1-1 (G>T), IVS-1-1 (G>A). Penelitian lebih lanjut dengan jumlah populasi

yang lebih luas menunjukkan jenis mutasi terbanyak adalah Cd 26 (GAG>AAG), IVS-1-5 (G>C), dan Cd 35 (-C)/delesi C. Saat ini karakterisasi mutasi Talasemia di Indonesia terus dilakukan dengan lebih dari 30 jenis mutan yang ditemukan, dari 300 an varian di gen globin β . Sementara untuk mutasi gen α sudah lebih dari 10 yang dilaporkan dalam berbagai literatur.

c. Permasalahan sosial ekonomi pasien Talasemia

Sampai saat ini diketahui bahwa pengobatan definitif yang menyembuhkan secara total terhadap penyakit Talasemia belum ditemukan. Terapi suportif dengan transfusi rutin masih menjadi kendala bagi sebagian besar pasien Talasemia di negara-negara dengan keterbatasan ekonomi. Penelitian di Iran menemukan bahwa terapi standard pasien Talasemia adalah €146.621,49 untuk biaya langsung dan € 26.430,22 untuk biaya tidak langsung pertahun per 100 pasien. Biaya tersebut terdiri dari biaya transfusi (33,38%), biaya kelasi besi (6,32%), serta biaya perawatan rumah sakit (19,29%). Sisa anggaran digunakan untuk biaya rawat jalan, biaya operasi, biaya laboratorium, biaya jasa konsultasi dan biaya lainnya menyedot anggaran

Manajemen penyakit Talasemia di Indonesia mulai dilandaskan pada pencegahan penyakit untuk mengurangi laju penambahan pasien serta peningkatan kualitas hidup dengan melakukan pengelolaan kuratif. Indonesia telah memiliki rancangan program pencegahan melalui usulan *Health Technology Assesment* (HTA) tahun 2010 pada tingkat populasi serta pengelolaan pasien Talasemia melalui Jaminan Pelayanan Pengobatan Talasemia. Besaran dana yang dikeluarkan berkisar 1,7 sampai 2 juta rupiah per pasien perbulan pada tahun 2011, dan pada tahun 2018 meningkat sampai 5-10 juta peranak. Asumsi bahwa rata-rata umur hidup pasien Talasemia adalah 30 tahun maka total dana yang dikeluarkan adalah 720-1400 juta per pasien, dengan asumsi besaran biaya adalah tetap. Biaya besar ini memberatkan beban biaya kesehatan bagi pemerintah ataupun keluarga pasien.

Masalah ekonomi Talasemia ini menjadi tanggungan negara dan masyarakat dalam hal ini asuransi BPJS, serta tanggungan keluarga.

Klaim BPJS untuk penyakit Talasemia tahun 2018 ada pada posisi 5 besar se-Indonesia. Besaran ini diyakini akan berkembang lebih besar lagi jika program pencegahan tidak segera dilaksanakan dalam skala nasional. Biaya sosial yang ditanggung oleh keluarga pasien Talasemia juga tidak sedikit. Tercatat pengeluaran untuk kegiatan transfusi oleh pasien berkisar 100 ribu-1 juta perbulan hanya untuk transportasi dan akomodasi, serta biaya lain seperti halnya biaya piknik serta biaya sosial lainnya. Uraian tersebut mengindikasikan bahwa Talasemia adalah salah satu masalah kesehatan nasional yang perlu ditanggulangi dengan perencanaan terstruktur dan sistemik.

Bahan Rujukan

1. Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A (2010) Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders, *Expert Review of Hematology*, 3:1, 103-117, DOI: 10.1586/ehm.09.74
2. Wheatherall DJ, Clegg JB . (2001) *The thalassemia syndromes*. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Science Ltd,
3. Lie-Injo LE, Cai SP, Wahidijat I, Moeslichan S, Lim ML, Evangelista L, Doherty M, Kan YW. B-thalassemia mutations in Indonesia and their linkage to β haplotypes. *American journal of human genetics*. 1989;45(6):971-975.
4. Sofro AS, (1995). Molecular pathology of β -thalassemia in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 26 Suppl 1:221-4
5. Rujito L, Basalamah M, Mulatsih S, Abdul Salam M. Sofro (2015) Molecular Scanning of β -Thalassemia in the Southern Region of Central Java, Indonesia; a Step Towards a Local Prevention Program, *Hemoglobin*, 39:5, 330-333, DOI: 10.3109/03630269.2015.1065420
6. Setianingsih I., Harahap A., Nainggolan I.M. (2003) Alpha Thalassaemia in Indonesia: Phenotypes and Molecular Defects. In: Marzuki S., Verhoef J., Snippe H. (eds) *Tropical Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 531. Springer, Boston, MA
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Pencegahan Talasemia (Hasil Kajian Health Technology Assesment tahun 2009)*. Jakarta.
8. Anonim. (2018). *Thalasemia Jadi Beban BPJS Kesehatan Nomor 5*. Diunduh melalui : <https://www.viva.co.id/gaya-hidup/kesehatan-intim/1098375-thalasemia-jadi-beban-bpjs-kesehatan-nomor-5>

Bab II. Klasifikasi dan Aspek Molekuler Talasemia

a. Klasifikasi Klinis

Berdasarkan kelainan klinis, Talasemia terbagi atas tiga (3) pembagian utama yaitu : Talasemia mayor, Talasemia intermedia, dan Talasemia minor. Kriteria utama untuk membagi 3 bagian itu berdasar atas gejala dan tanda klinis, onset awitan, dan kebutuhan transfusi darah yang digunakan untuk terapi suportif pasien Talasemia.

1) Talasemia mayor

Talasemia mayor adalah keadaan klinis Talasemia yang paling berat. Kondisi Talasemia mayor terjadi karena gen penyandi hemoglobin pada 2 alel kromosom mengalami kelainan. Pasien membutuhkan transfusi darah sejak tahun pertama pertumbuhan pada rentang usia 6-24 bulan dan kontinyu sampai seumur hidupnya. Rutinitas transfusi Talasemia mayor berkisar antara 2 minggu sekali sampai 4 minggu sekali.

Gejala Talasemia mayor secara umum muncul pada usia 7 bulan awal pertumbuhan bayi atau setidaknya pada bawah tiga tahun (batita). Gejala awal adalah keadaan pucat pada kulitnya terlihat pada bagian telapak tangan, mata bagian kelopak mata sebelah dalam, daerah perut, dan semua permukaan kulit. Lambat laun bayi akan terlihat lebih lemas, tidak begitu aktif, dan tidak bergairah menyusu. Bayi akan mengalami kegagalan untuk berkembang secara normal dan menjadi semakin pucat. Beberapa masalah seperti diare, lemah, serangan demam berulang, dan pembesaran perut progresif yang disebabkan oleh pembesaran limpa dan hati dapat menjadi alasan pasien untuk datang ke pelayanan kesehatan.

Di beberapa negara berkembang, disebabkan kurangnya sumber daya yang ada, gambaran klinis Talasemia ditandai dengan keterlambatan pertumbuhan, pucat, ikterus, hipotrofi otot, genu valgum, hepatosplenomegali, ulkus kaki, dan perubahan tulang yang disebabkan oleh perluasan sumsum tulang. Tulang rangka akan mengalami perubahan struktur terutama pada tulang panjang, perubahan khas daerah kraniofasial, dahi yang menonjol, depresi dari jembatan hidung,

kecenderungan untuk kenampakan mata mongoloid, dan hipertrofi maxillae yang cenderung mengekspos gigi atas (tonggos).

Gangguan pertumbuhan dan malnutrisi sering dialami oleh pasien Talasemia mayor. Secara umum berat badan dan tinggi badan menurut umur berada dibawah persentil ke-50, dengan frekuensi gizi kurang dan buruk mencapai 64,1% dan 13, 2 %. Penyebab gangguan pertumbuhan belum jelas diketahui dan masih kontroversial, namun data terkini menunjukkan terjadinya gangguan fungsi hypothalamicpituitary gonad yang menyebabkan gangguan sintesa somatomedin, hipoksia jaringan oleh karena anemia, maupun efek yang berhubungan dengan pemberian deferoksamin. Pada tahap ini transfusi darah harus mulai masuk untuk menghindari keadaan klinis yang lebih berat.

Gambaran di atas adalah keadaan anak yang tidak menjalani transfusi, atau menjalani transfusi akan tetapi tidak rutin. Individu atau anak yang menjalani transfusi darah secara rutin dan mengkonsumsi obat kelasi besi secara teratur sejak dini dapat mengurangi gejala dan tanda tersebut di atas, serta menampakkan pertumbuhan dan perkembangan yang baik.

Komplikasi merupakan penyebab kematian para pasien Talasemia mayor. Sistem organ yang paling sering menyebabkan gangguan berturut-turut adalah organ endokrin meliputi gangguan pertumbuhan akibat supresi *growth hormon*, pubertas terlambat dan hipogonadism, gangguan fertilitas, Diabetes Melitus (DM), sampai dislipidemia. Penyebab kematian paling tinggi pada pasien Talasemia adalah gangguan jantung termasuk didalamnya adalah kardiomiopati. Tercatat bahwa 70% kematian pasien Talasemia disebabkan karena defek pada otot dan gangguan irama jantung, *heart dysfunction*, aritmia, atau gabungan keduanya. Komplikasi organ lain seperti gangguan sistem skeletal, gangguan syaraf, gangguan epidermis, dan gangguan gastrointestinal menempati kelainan yang tidak terlalu dianggap berbahaya.

Kelainan DM merupakan bagian komplikasi Talasemia lainnya yang mempunyai morbiditas dan mortalitas paling tinggi diantara

hendaya endokrin lainnya. Penyebab utama terjadinya kelainan DM pada pasien Talasemia adalah efek samping dari kegiatan transfusi rutin. Deposit iron setiap transfusi dapat memasuki komponen besi ke dalam tubuh 250 ng pada setiap periode. Penumpukan besi terus menerus dan ketidakmampuan tubuh untuk membuang besi menjadi faktor utama *iron overload* dalam pasien Talasemia. Kelasi besi rutin adalah satu-satunya usaha aktif untuk mengekskresikan besi dalam tubuh pasien. Administrasi Deferoksamin, Deferipron, dan Deferasirox; jenis kelator yang tersedia; menjadi kebutuhan wajib pasien Talasemia. Ketidakpatuhan konsumsi obat ini menjadikan banyak pasien Talasemia jatuh pada kondisi *iron overload* yang berat. Penumpukan besi berlebih akan didistribusikan pada semua organ, salah satunya sistem endokrin. Pankreas, sebagai salah satu organ endokrin penting dalam tubuh menjadi target deposit besi dengan akibat terganggunya sistem homeostatis dan biosintesis insulin pada pulau-pulau langerhans.

2) Talasemia intermedia

Sama seperti halnya Talasemia mayor, individu dengan Talasemia intermedia terjadi akibat kelainan pada 2 kromosom yang menurun dari ayah dan ibunya. Perbedaan ada pada jenis gen mutan yang menurun. Individu Talasemia mayor menurun 2 gen mutan bertipe mutan berat, sedangkan pada Talasemia intermedia 2 gen tersebut merupakan kombinasi mutan berat dan ringan, atau mutan ringan dan mutan ringan. Onset awitan atau kenampakan klinis dari Talasemia intermedia tidak se awal Talasemia mayor. Diagnosis awal bisa terjadi pada usia belasan tahun, atau bahkan pada usia dewasa. Secara klinis Talasemia intermedia menunjukkan gejala dan tanda yang sama dengan Talasemia mayor, namun lebih ringan dari gambaran Talasemia mayor. Pasien intermedia tidak rutin dalam memenuhi transfusi darahnya, terkadang hanya 3 bulan sekali, 6 bulan sekali atau bahkan 1 tahun sekali. Namun pada keadaan tertentu, keadaan intermedia dapat jatuh ke keadaan mayor jika tubuh mengeluarkan darah yang cukup banyak, atau tubuh memerlukan metabolisme yang tinggi seperti keadaan infeksi yang menahun, kanker atau keadaan klinis lain yang melemahkan

sistem fisiologis hematologi atau sistem darah. Pasien Talasemia intermedia ini dapat cenderung menjadi mayor ketika anemia kronis tidak tertangani dengan baik dan sudah menyebabkan gangguan organ-organ seperti hati, ginjal, pankreas, dan limpa.

3) Talasemia minor

Talasemia minor bisa juga disebut sebagai pembawa sifat, traits, pembawa mutan, atau karier Talasemia. Karier Talasemia tidak menunjukkan gejala klinis semasa hidupnya. Hal ini bisa dipahami karena abnormalitas gen yang terjadi hanya melibatkan salah satu dari dua kromosom yang dikandungnya, bisa dari ayah atau dari ibu. Satu gen yang normal masih mampu memberikan kontribusi untuk proses sistem hematopoiesis yang cukup baik. Beberapa penelitian bahkan menyebut bahwa diantara pendonor darah rutin pada unit-unit transfusi darah adalah karier Talasemia.

b. Klasifikasi genetik dan dasar molekuler Talasemia

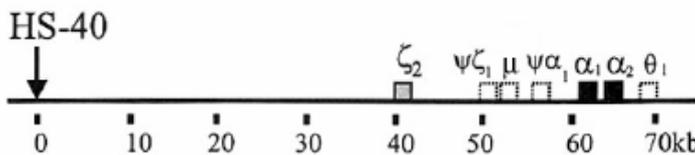
Patogenesis kelainan Talasemia terjadi akibat dari ketiadaan atau berkurangnya rantai globin penyusun struktur hemoglobin, protein yang bertugas sebagai alat transport oksigen dalam tubuh. Klasifikasi Talasemia secara genetik didasarkan pada kelainan subunit rantai globin yang terkena, yaitu Talasemia α , Talasemia β , Talasemia $\alpha\beta$, Talasemia $\delta\beta$, dan Talasemia $\delta\gamma\beta$. Diantara jenis tersebut, spektrum Talasemia β merupakan kelainan yang paling banyak jenis mutasinya. Tercatat 300 lebih varian mutan yang dapat terjadi pada gen β . Talasemia juga seringkali bersamaan dengan jenis kelainan hemoglobin lainnya yang disebut dengan Hemoglobinopati. Jenis Hemoglobinopati yang ada misalnya adalah Hemoglobin (Hb) E, Hb S, HbD, Hb Malay, Hb Filipino, dan lain sebagainya. Talasemia juga dapat bersamaan dengan kelainan hemoglobin fetus hereditas yang menetap atau HPFH (*Hereditary Persisten Fetus Hemoglobin*). Indonesia memiliki frekuensi Hemoglobinopati E yang paling banyak diantara Hemoglobinopati yang lain. Maka dapat dikenal istilah diagnosis HbE/Talasemia β , HbS/Talasemia β , HbE/Talasemia α , dan kombinasi-kombinasi lainnya.

Penyebaran Malaria di Indonesia juga membawa konsekuensi beberapa kelainan genetik darah lain yang juga endemik seperti G6PD dan ovalositosis, walaupun dalam jumlah yang relatif lebih sedikit.

1) Talasemia α

a) Struktur Molekul dan Kontrol Gen Globin- α

Sintesis rantai globin manusia disandi oleh 2 kelompok gen utama, yaitu kelompok gen globin α dan kelompok gen globin β . Kedua gen penyandi ini masing-masing membentuk suatu gugus gen yang terletak pada kromosom yang berbeda. Rantai globin- α mengandung 141 asam amino, sedangkan rantai globin- β tersusun atas 146 asam amino. Kelompok gen globin α terletak pada kromosom 16 dengan urutan seperti pada Gambar 2.1



Gambar 2.1. Dua gen fungsional utama adalah ζ dan dua α , diantaranya adalah *pseudogene* dengan elemen regulator HS-40 di bagian upstream

Fungsi utama gen globin α diperankan oleh 2 gen globin α yang terdapat pada setiap kromosom 16 p.13.3. Dengan demikian, pada setiap individu terdapat 4 Gen α fungsional yang mensuplai kebutuhan rantai polipeptida globin α untuk membentuk hemoglobin.

Struktur gen ini membentang sepanjang 25 kb, terdiri atas 2 struktur gen globin- α yang identik (α_1 dan α_2), 3 pseudogene ($\psi\zeta$, $\psi\alpha_1$, $\psi\alpha_2$) pada ujung 5' dari gen globin α . Selain itu satu gen globin-theta (θ) yang belum diketahui fungsinya, terletak pada daerah 3' dari gen globin- α . Secara lengkap susunan kelompok gen globin α adalah : 5'- ζ - $\psi\zeta$ - $\psi\alpha_1$, $\alpha_1\alpha_2$ - θ -3'. Regulasi kelompok gen ini diperantarai oleh elemen regulator HS-40 yang terletak 40 kb hulu dari gen ζ .

b) Patologi Molekuler Talasemia α

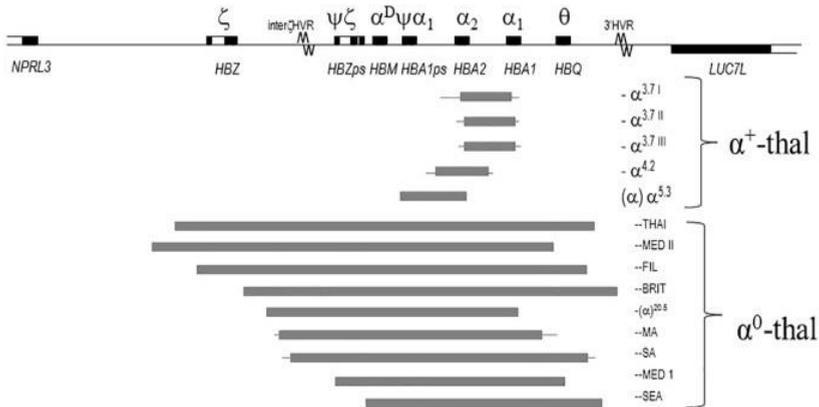
Talasemia α terjadi akibat berkurangnya atau tiakadanya rantai globin α pada susunan hemoglobin. Status Talasemia α terbagi atas jumlah gen globin α yang mengalami abnormalitas. Abnormalitas utama pada gen α adalah tipe mutasi delesi (-), hanya sebagian kecil bertipe mutasi titik (*point mutation*). Tipe delesi disematkan pada jumlah basepair gen yang mengalami delesi. Nama delesi juga disematkan pada asal mutan dan frekuensi di suatu daerah. Dikenal beberapa nama tipe delesi Talasemia α yang umum yaitu : $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, α^{--SEA} , α^{--THAI} , α^{--FIL} . Mutasi non delesi adalah jenis mutasi titik dan juga framesift, dikenal beberapa jenis yang umum yaitu : HbConstant Spring, HBA2:c.2T>C, HBA2:c.95+2_95+6delTGAGG, HBA2:c.94_95delAG, dan HBA2:c.339C>G. Masih ada beberapa tipe mutasi delesi dan non delesi yang dapat dipelajari lebih lanjut di berbagai literatur. Dengan mengetahui jenis mutasi tersebut di atas, dapat ditemukan dua kelainan gen α berbeda pada satu individu seperti misalnya Talasemia ($-\alpha^{4.2} - \alpha^{4.2}/\alpha, \alpha^{--SEA}$), namun dari berbagai kombinasi, dikenal dasar patologi Talasemia α dan korespondensinya dengan klinis dasar seperti tercantum dalam Table 2.1.

Tabel 2.1 memperlihatkan dua kategori utama yaitu karier thalasssemia α yang tidak menunjukkan gejala klinis (asimptomatik) dan Talasemia mayor α . Kelainan molekuler karier Talasemia α dapat dikategorikan sebagai bentuk α^+ -Talasemia (*silent carrier*) atau α^0 -Talasemia (*carrier Talasemia/traits*). Karier α^0 -Talasemia dapat dalam bentuk struktur *cis* ($--/aa$) atau *trans* ($\alpha-/-\alpha$).

Tabel 2.1. Korespondensi kelainan genetik α dan kondisi klinis

No.	Varian	Delesi gen α	Genotip	Simptomatik
1	<i>Silent carrier</i>	Delesi 1 dari 4 gen α	$(\alpha-/aa)$	asimptomatik
2	Karier Talasemia	Delesi 2 dari 4 gen α	$(--/aa) / (\alpha-/-\alpha)$	asimptomatik
3	Penyakit HbH	Delesi 3 dari 4 gen α	$(\alpha-/--)$	Talasemia intermedia/mayor
4	Sindrom Hb Bart	Delesi 4 gen α	$(--/--)$	hidrops fetalis, biasanya letal

Gambar 2.2 memberikan gambaran tempat mutasi paling sering pada gen rantai alpha. Notasi α^+ Talasemia adalah ketika satu gen α di satu alel kromosom masih berfungsi. Delesi tidak sampai membuat 2 gen α yang ada dalam setiap alel kromosom yang sama menjadi non fungsi. Hal ini menjadikan satu gen α di alel tersebut masih berperan aktif. Notasi α^0 Talasemia adalah ketika dua gen α dalam satu alel yang sama terdelesi sehingga tidak memungkinkan untuk memproduksi protein.

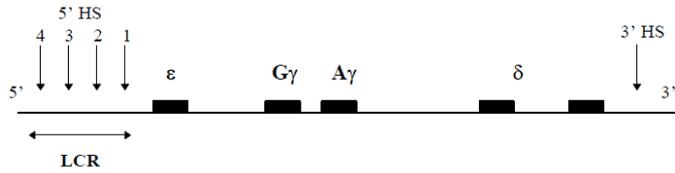


Gambar 2.2 Mutasi Talasemia α dan lokus-lokus yang sering terjadi delesi. α^+ melibatkan satu gen α , sedangkan α^0 melibatkan 2 gen α .

2) Talasemia β

a) Struktur Molekul dan Kontrol Gen Globin- β

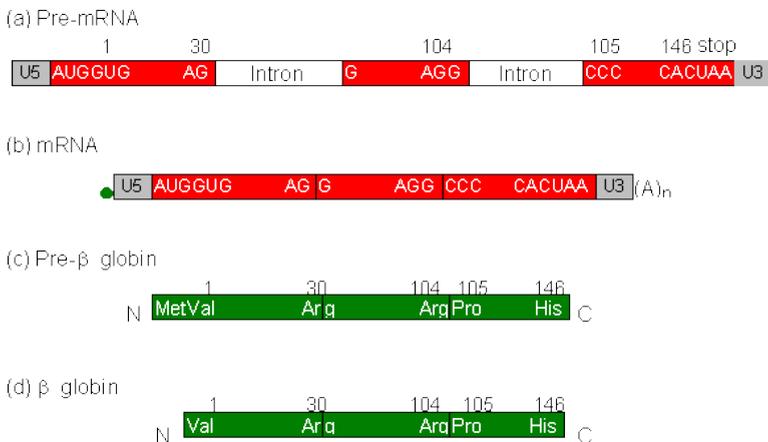
Kelompok gen globin β terletak pada lengan pendek kromosom 11 (11p.15.5) dengan ukuran kurang lebih 90 Kb, mengandung beberapa gen fungsional, yaitu Epsilon (ϵ) dua Gamma ($G\gamma$ dan $A\gamma$), Delta (δ) dan B (β). Satu pseudogen (ψB) juga terletak di antara gen $A\gamma$ dan δ yang tidak terekspresi. Secara berurutan kelompok gen β adalah : 5- ϵ - $G\gamma$ - $A\gamma$ - ψB - δ - β -3'. Di sebelah hulu gen globin- ϵ sejauh 6-18 kb terdapat elemen regulator *Locus Control Region* (LCR) yang bersifat *DNAse I hypersensitive sites* (HS1-5). Elemen regulasi di daerah hilir (3'HS1) terletak dalam jarak 20kb dari gen β . Ekspresi klaster gen ini dikontrol oleh interaksi yang kompleks antara daerah promoter pada masing-masing gen dengan LCR dan *downstream* regulator.



Gambar 2.3. Skema Susunan Kelompok Gen Globin β. Kluster gen globin β terdiri atas 5 gen fungsional ε, Gγ, Aγ,δ, dengan LCR di bagian upstream gen ε serta elemen regulator di downstream gen β

Gen globin-β membentang sepanjang ± 1,5 kb terdiri dari 3 ekson yang dipisahkan oleh 2 intron (IVS, Intervening sequence). Ekson satu merupakan ekson terpendek, tersusun atas 30 kodon. Ekson 2 membentang dari kodon 31-104 merupakan ekson terpanjang, sedangkan ekson 3 tersusun dari kodon 105-146. Intron pertama (IVS1) terletak di antara kodon 30 dan 31 dengan panjang 130 pb, sedangkan intron kedua (IVS2) terletak di antara kodon 104 dan 105 dengan ukuran 850 bp.

Struktur masing-masing gen tersebut sangat lestari (*highly conserved*); terdiri atas tiga ekson dan diintervensi oleh dua intron (intervening sequences/IVS). Pada ekson kesatu terdapat 5' Untranslated Region (UTR) dan sekuen kodon untuk translasi asam amino 1-31 (kelompok gen α) dan kodon 1-30 untuk (kelompok gen β).



Gambar 2.4 Susunan ekson dan intron serta hasil translasi gen β. Kodon ke 30 AAG dipisahkan oleh intron 1 dan bergabung pada proses splicing transkripsi mRNA.

Ekson kedua akan mentranslasikan asam amino 32-99 untuk rantai globin α dan 31-104 untuk globin β . Kodon 100-141 pada rantai globin α dan kodon 105-146 pada rantai globin β akan ditranslasikan dari ekson ketiga. Sekuen lainnya terdapat pada perbatasan antara ekson dan intron yaitu GT pada *splicing donor* 5' dan AG pada *splicing acceptor* 3'. Sekuen ATAAA terdapat pada ujung 3' gen yang berperan dalam proses terminasi transkripsi RNA dan poliadenilasi molekul mRNA.

b) Patologi molekuler Talasemia β .

Variabilitas klinis pasien Talasemia β berkorelasi dengan jenis mutasi yang terdapat pada gena globin β . Klasifikasi alel dibedakan menjadi dua kelas utama yaitu *severe allele* yang tidak memproduksi rantai globin, dan *mild allele* dengan produksi rantai globin yang menurun. Kedua alel tersebut dinotasikan sebagai β^0 dan β^+ . Mutasi-mutasi yang menyebabkan jenis ini sebagian besar adalah bertipe *point mutation* (mutasi titik). Jenis mutasi lainnya adalah delesi.

Saat ini lebih dari 300 jenis mutasi telah dikarakterisasi dengan baik. Dikenal 4 jenis mutan utama pada Talasemia β yaitu: mutan promotor, mutan *RNA splicing*, mutan *RNA capping/tailing*, dan mutan translasi. Bentuk cacat molekul lainnya adalah mutasi *frameshift* yang dapat mengubah kode baca dari kodon sehingga mengakibatkan polipeptida yang pendek dan tidak stabil atau terbentuknya stop kodon (*mutasi nonsense*) yang mengakibatkan terminasi prematur proses translasi..

Mutasi yang mengganggu proses transkripsi dapat terjadi pada daerah 5' *untranslated region* (5'UTR)-regio yang tidak ditranslasikan menjadi asam-asam amino-gena globin β seperti pada proksimal CACC box. Mutasi ini misalnya adalah -90 C>T, -88 C>T, -88 C>A. Selain itu mutasi juga dapat terjadi pada daerah TATA box seperti -31 A>G dan -30 T>A. Secara umum mutasi-mutasi tersebut mengganggu produksi rantai globin pada level minimal atau ringan sehingga menunjukkan gambaran klinis ringan (mild) β^+ atau bahkan tersembunyi (*silent*) β^{++} .

Mutasi yang melibatkan proses *RNA splicing* dapat terjadi pada nukleotida *splicing donor* seperti IVS2-2-T atau *splicing acceptor* IVS2-850

G>T yang mengakibatkan gambaran klinis Talasemia berat ($\beta 0$) karena RNA yang normal tidak terbentuk sama sekali. Mutasi yang terletak di antara daerah tersebut mengakibatkan penurunan jumlah RNA yang sangat bervariasi sehingga memunculkan fenotip Talasemia dari ringan sampai berat. Mutasi tersebut antara lain IVS2 -5 G>T. Struktural varian HbE (Cd26 GAG>AAG) merupakan bentuk sangat umum di populasi Asia Tenggara termasuk Indonesia yang dapat memunculkan fenotip Talasemia tipe ringan ($\beta +$) karena dapat mengaktifkan *cryptic splicing* donor GTGGTGAGG pada kodon 24-27 di ekson I. Aktivasi ini menyebabkan produksi normal HbE dapat tereduksi sehingga manifestasi klinis Talasemia dapat terjadi.

Mutasi yang melibatkan kodon permulaan (*start codon*) dapat mengintervensi inisiasi proses transkripsi mRNA dan memunculkan fenotip $\beta 0$, misalnya adalah mutasi ATG>AGG. Proses pemanjangan mRNA dapat diinterupsi oleh jenis nonsense mutation seperti Cd17 AAG>TAG ataupun mutasi framshift seperti Cd41/42 -TTCT. Mutasi-mutasi ini mengakibatkan terminasi prematur mRNA dan memunculkan fenotip Talasemia berat ($\beta 0$). Beberapa jenis mutan $\beta +$ dan $\beta ++$, disebabkan oleh mutasi pada daerah polyadenilasi (AATAAA) pada posisi 3' pada akhir gena globin β menyebabkan rantai mRNA yang tidak stabil. Mutasi ini contohnya adalah AATAAA>CATAAA.

Beberapa mutan menunjukkan sifat penurunan dominan. Pada mutan yang menghasilkan *premature termination codon* (PTC) atau terminasi dini mRNA yang disebabkan oleh mutasi *frameshift* atau *nonsense mutation*, mRNA ini akan didegradasi oleh *nonsense mediated mRNA decay* (NMD) sehingga PTC mRNA ini akan berada pada tingkat minimal. Jika mutasi PTC ini ada pada ekson 3 gena globin β , NMD tidak dapat bekerja dan mengabaikan rantai tersebut, sehingga mRNA ini dapat ditranslasikan menghasilkan protein globin varian yang dapat menyebabkan presipitasi di prekursor eritroid.

Distribusi mutasi Talasemia β di Indonesia terdapat sebagian besar terdapat pada mutasi ekson 1, intron 1 dan ekson 2. Mutasi tersebut paling banyak adalah sebagai berikut HbE/Cd26 (GAG>AAG) (29%), IVS1-nt5 (G>C) (19%), dan Cd 35 (8%) . Penelitian lain

memperlihatkan pola yang sama yaitu Cd26 dan IVS1-nt5 sebagai mutasi paling umum disusul dengan IVS1-nt1 (G>T). Jenis mutasi yang dikarakterisasi di literatur Indonesia, sesuai dengan jenis mutan utama menurut etnik adalah sebagai berikut ; Jawa-sunda: HbE (Cd26,GAG>AAG), IVS1-nt5 (G>C), IVS1-nt1 (G>T), Cd35 (-C); etnik melayu: Hb Malay (Cd19, AAC>AGC), HbE, IVS1-nt5; Makassar: HbE, Delesi Filipino Talasemia β , Hb Lepore Boston; dan etnis Cina: Cd 41-42 (-TCTT), IVS2-nt654 (T>C), -28. Beberapa mutasi yang jarang juga dapat ditemukan di populasi Indonesia seperti halnya IVS-1-2 (T>C), Cd8/9 +G, Cd123/124/125 (-ACCCCACC), dan CAP +1 (A>C).

Tabel 2.2 menunjukkan sebagian nama dan jenis alel pada mutasi Talasemia β menurut *database*. Keterangan lengkap database dapat diakses pada laman <http://globin.cse.psu.edu>.

Tabel.2.2 Nama mutasi yang umum dan jenis alel menurut jumlah rantai globin yang diproduksi.

Mutasi	Tipe alel	Distribusi
I. Transcriptional mutations		
<i>Promoter regulatory elements</i>		
1) -101 (C → T)	β^{++} (silent)	Mediterrania
2) -101 (C → G)	β^{++} (silent)	Yahudi
3) -92 (C → T)	β^{++} (silent)	Mediterrania
4) -90 (C → T)	β^{+}	Portugis
5) -88 (C → T)	β^{++}	Negro AS, Asia India
6) -88 (C → A)	β^{+}	Kurdi
7) -87 (C → G)	β^{++}	Mediterrania
8) -87 (C → T)	β^{++}	Jerman, Italia
9) -87 (C → A)	β^{++}	Negro AS
10) -86 (C → G)	β^{+}	Thai, Libanon
11) -86 (C → A)	β^{++}	Italia
12) -73 (A → T)	β^{++}	Cina
13) -32 (C → A)	β^{+}	Taiwan
14) -32 (C → T)	β^{+}	Hispanic
15) -31 (A → G)	β^{+}	Jepang
16) -31 (A → C)	β^{+}	Italia

Mutasi	Tipe alel	Distribusi
17) -30 (T → A)	β+	Mediterania, Bulgaria
18) -30 (T → C)	β+	Cina
19) -29 (A → G)	β+	Negro AS, Cina
20) -29 (A → C)	β+	Yordania
21) -29 (G → A)	β+	Turkish
22) -28 (A → C)	β+	Kurdi
23) -28 (A → G)	β+	Kulit Hitam, Asian Tenggara
24) -27 (A → T)	β+	Corsican
25) -27 to -26 (-AA)	β+	Afrika Amerika
26) -25 (G → C)	β+	Afrika Amerika
5' UTR		
27) CAP +1 (A → C)	β++ (silent)	Asian Indian
28) CAP +8 (C → T)	β++ (silent)	Cina
29) CAP +10 (-T)	β++ (silent)	Yunani
30) CAP +20 (C → T)a	?	Bulgaria
31) CAP +22 (G → A)	β++	Mediterania, Bulgaria
32) CAP +33 (C → G)	β++ (silent)	Yunani
33) CAP +40 to +43 (-AAAC)	β+	Cina
34) CAP +45 (G → C)	β+	Italia
<i>II. RNA processing</i>		
<i>Splice junction</i>		
1) IVS1-(-2) CD30 (AGG → GGG)	β0	Yahudi
2) IVS1-(-2) CD30 (AGG → CGG)	β0	Italia Kanada
3) IVS1-(-1) CD30 (AGG → ACG) (Arg → Thr)	β0	Mediterania, Negro AS, Afrika utara, Kurdi, UAE
4) IVS1-(-1) CD30 (AGG → AAG)	β0	Bulgaria, UAE
5) IVS1-1 (G → A)	β0	Mediterania
6) IVS1-1 (G → T)	β0	Asia India, Asia Tenggara, Cina
7) IVS1-1 (G → C)	β0	Italia Canadian, Jepang
8) IVS1-2 (T → G)	β0	Tunisian

Mutasi	Tipe alel	Distribusi
9) IVS1-2 (T → C)	β0	Negro AS
10) IVS1-2 (T → A)	β0	Algerian, Italia
11) IVS2-1 (G → A)	β0	Mediterrania, Negro AS
12) IVS2-1 (G → C)	β0	Iranian
13) IVS2-2 (T → A)	? β0	Turki
14) IVS2-2 (-T)	β0	Cina
15) IVS1-3' del 17 bp	β0	Kuwait
16) IVS1-3' end del 25 bp	β0	Asia India, UAE
17) IVS1-3' end del 44 bp	β0	Mediterrania
18) IVS1-3' end duplication 22 bp	β0	Thailand
19) IVS1-130 (G → C)	β0	Italia, Jepang, UAE
20) IVS1-130 G → A	β0	Mesir
21) IVS1-130 (+1) CD30 (AGG → AGC) (Arg → Ser)	β0	Asia Tengah
22) IVS2-849 (A → G)	β0	Negro AS
23) IVS2-849 (A → C)	β0	Negro AS
24) IVS2-850 (G → C)	β0	Yugoslavia
25) IVS2-850 (G → A)	β0	Eropa Utara
26) IVS2-850 (G → T)	β0	Jepang
27) IVS2-850 (-G)	β0	Italia
<i>Consensus splice sites</i>		
28) IVS1-5 (G → C)	β0	Asia India, Asia Tenggara, Melanesia
29) IVS1-5 (G → T)	β+	Mediterrania, N. Eropa
30) IVS1-5 (G → A)b	β+	Mediterrania, Algeria
31) IVS1-6 (T → C)	β++	Mediterrania
32) IVS1- (-3) CD29 (GGC → GGT)	β+	Libanon
33) IVS1-128 (T → G)	β+	Saudi Arabian
34) IVS1-129 (A → G)		Jerman
35) IVS2-5 (G → C)	β+	Cina
36) IVS2-843 (T → G)	β+	Algeria
37) IVS2-844 (C → G)	β++ (silent)	Italia
38) IVS2-844 (C → A)	β++ (silent)	Ghana

Mutasi	Tipe alel	Distribusi
39) IVS2-848 (C → A)	β+	UB Kulit Hitam, Mesir, Iranian
40) IVS2-848 (C → G)	β+	Jepang
<i>Cryptic splice sites</i>		
41) IVS1-110 (G → A)	β+	Mediterrania
42) IVS1-116 (T → G)	β0	Mediterrania
43) IVS2-654 (C → T)	β0/β+	Cina, Asia Tenggara, Jepang
44) IVS2-705 (T → G)	β+	Mediterrania
45) IVS2-745 (C → G)	β+	Mediterrania
46) IVS2-837 (T → G)	?	Asia India
47) CD10 (GCC → GCA)		Asia India
48) CD19 (AAC → AGC) Hb Malay (Asn → Ser)	β++	Asia Tenggara
49) CD24 (GGT → GGA)	β++	US kulit hitam, Jepang
50) CD26 (GAG → AAG) (Glu → Lys, Hb E)	β+	Asia Tenggara, Eropa
51) CD26 (GAG → GCG) (Glu → Ala, Hb Tripoli)	β+	Libyan
52) CD27 (GCC → TCC) (Ala → Ser, Knossos)c	β+	Mediterrania
RNA cleavage—Poly A signal		
53) AATAAA → AACAAA	β++	Negro AS
54) AATAAA → AATGAA	β++	Mediterrania
55) AATAAA → AATAGA	β++	Malay
56) AATAAA → AATAAG	β++	Kurd
57) AATAAA → AA-AA	β+	French, Negro AS
58) AATAAA → A —	β+	Kurd, UAE
59) AATAAA → AAAAAA	β+	Tunisia
60) AATAAA → CATAAA	β++ (silent)	Cina
61) AATAAA → GATAAA	β+	Ceko, Mediterania Yugoslavian, Canadian
62) AATAAA → —	β+	Nigeria
Others in 3' UTR		
63) Term CD +6, C → G	β++ (silent)	Yunani
64) Term CD +90, del 13 bp	β++ (silent)	Turki, Persia

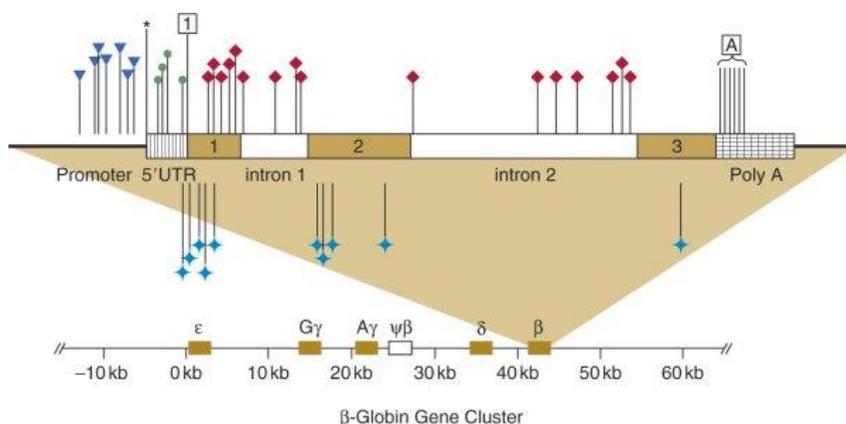
Mutasi	Tipe alel	Distribusi
65) Term CD +47 (C → G)	β ⁺⁺	Armenia
III. RNA translation		
<i>Initiation codon</i>		
1) ATG → GTG	β ₀	Jepang
2) ATG → CTG	β ₀	Irlandia Utara
3) ATG → ACG	β ₀	Yugoslavia
4) ATG → AGG	β ₀	Cina
5) ATG → AAG	β ₀	Eropa utara
6) ATG → ATC	β ₀	Jepang
7) ATG → ATA	β ₀	Italia, Swedia
8) ATG → ATT	β ₀	Iran
9) 45 bp insertion (-22 to +23)	?	Maori, Polinesia
<i>Nonsense codons</i>		
1) CD6 GAG → TAG	β ₀	Brazilian
2) CD7 GAG → TAG	β ₀	English
3) CD15 TGG → TAG	β ₀	Asian Indian, Jepang
4) CD15 TGG → TGA	β ₀	Portugis, Jepang
5) CD17 AAG → TAG	β ₀	Cina, Jepang
6) CD22 GAA → TAA	β ₀	Pulau Reuni
7) CD26 GAG → TAG	β ₀	Thailand
8) CD35 TAC → TAA	β ₀	Thailand
9) CD37 TGG → TGA	β ₀	Saudi Arabia
10) CD39 CAG → TAG	β ₀	Mediterrania
11) CD43 GAG → TAG	β ₀	Cina, Thailan
12) CD59 AAG → TAG	β ₀	Italia-Amerika
13) CD61 AAG → TAG	β ₀	Kulit hitam
14) CD90 GAG → TAG	β ₀	Jepang
15) CD112 TGT → TGA	β ₀	Slovenia
16) CD121 GAA → TAA	β ₀	Cekoslovakia
<i>Frameshift</i>		
1) CD1 -G	β ₀	Mediterrania
2) CD2/3/4 (-9 bp, +31 bp)	β ₀	Algeria
3) CD2-4, 5-9, 7, 10	β ₀	Algeria
4) CD5-CT	β ₀	Mediterrania

Mutasi	Tipe alel	Distribusi
5) CD6 -A	$\beta 0$	Mediterania, Negro AS
6) CD8 -AA	$\beta 0$	Mediterania
7) CD8/9 +G	$\beta 0$	Asia India, Jepang
8) CD9 +TA	? $\beta 0$	Tunisia
9) CD9/10 +T	$\beta 0$	Yunani, Arab
10) CD11 -T	$\beta 0$	Mexican
11) CD14/15 +G	$\beta 0$	Cina
12) CD15 -T	$\beta 0$	Malay
13) CD15/16 -G	$\beta 0$	Jerman
14) CD15/16 +G	$\beta 0$	Cina
15) CD16 -C	$\beta 0$	Asia India
16) CD22/23/24 -7 bp (-AAGTTGG)	$\beta 0$	Turki
17) CD24 -G; +CAC	$\beta 0$	Mesir
18) CD24/25 -GGT	?	Tidak ada keterangan
19) CD25/26 +T	$\beta 0$	Tunisia
20) CD26 +T	$\beta 0$	Jepang
21) CD27/28 +C	$\beta 0$	Cina, Thailand
22) CD28 -C	$\beta 0$	Mesir
23) CD28/29 -G	$\beta 0$	Jepang, Mesir
24) CD31 -C	$\beta 0$	Cina
25) CD35 -C	$\beta 0$	Malaysia
26) CD36/37 -T	$\beta 0$	Kurd, Iran
27) CD37/38/39 del 7 bp (-GACCCAG)	$\beta 0$	Turki
28) CD38/39 -C	$\beta 0$	Cekoslovakia
29) CD38/39 -CC	$\beta 0$	Belgia
30) CD40 -G	$\beta 0$	Jepang
31) CD40/41 +T	$\beta 0$	Cina
32) CD41 -C	$\beta 0$	Tailand
33) CD41/42 -TTCT	$\beta 0$	Cina, Asia Tenggara, India
34) CD42/43 +T	$\beta 0$	Jepang
35) CD42/43 +G	$\beta 0$	Jepang
36) CD44 -C	$\beta 0$	Kurdi

Mutasi	Tipe alel	Distribusi
37) CD45 -T	$\beta 0$	Pakistan
38) CD45 +T	$\beta 0$	Turki
39) CD47 +A	$\beta 0$	Suriname
40) CD47/48 +ATCT	$\beta 0$	Asia India
41) CD49 -C	$\beta 0$	Yordania
42) CD51 -C	$\beta 0$	Hungaria
43) CD53/54 +G	$\beta 0$	Jepang
44) CD54 -T	$\beta 0$	Swedish
45) CD54/58 (-T ATG GGC AAC CCT)	$\beta 0$	Cina
46) CD55 -A	$\beta 0$	Asia India
47) CD54/55 +A	$\beta 0$	Asia India
48) CD56-60 +14 bp	$\beta 0$	Iran
49) CD57/58 +C	$\beta 0$	Asia India
50) CD59 -A	$\beta 0$	Italia
51) CD62/63/64 del 7 bp (-TCATGGC)	$\beta 0$	Asia India
52) CD64 -G	$\beta 0$	Swiss
53) CD67 -TG	$\beta 0$	Filipina
54) CD71/72 +T	$\beta 0$	Cina
55) CD71/72 +A	$\beta 0$	Cina
56) CD72/73 -AGTGA, +T	$\beta 0$	Inggris
57) CD74/75 -C	$\beta 0$	Turki
58) CD76 GCT \rightarrow -T	$\beta 0$	Afrika Utara
59) CD76 -C	$\beta 0$	Italia
60) CD82/83 -G	$\beta 0$	Cehnya, Azerbaijan
61) CD81-87 (-22 bp)	$\beta 0$	Asia India
62) CD83-86 del 8 bp (-CACCTTG)	$\beta 0$	Jepang
63) CD84/85 +C	$\beta 0$	Jepang
64) CD84/85/86 +T	$\beta 0$	Jepang
65) CD88 +T	$\beta 0$	Asia India
66) CD88 -TG	$\beta 0$	Jepang
67) CD89/90 -GT	$\beta 0$	Jepang
68) CD95 +A	$\beta 0$	Asia Tenggara

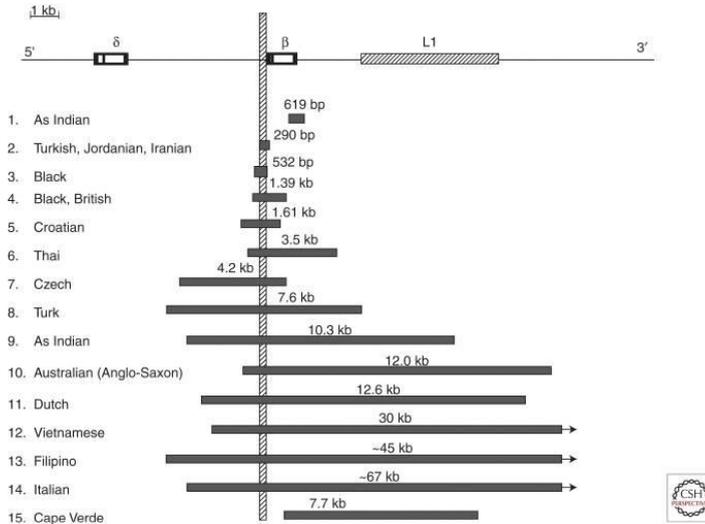
Mutasi	Tipe alel	Distribusi
69) CD106/107 +G	$\beta 0$	US Kulit hitam, Mesir
70) CD109 (GTG \rightarrow GT-)	?	Irlandia
71) CD120/121 +Ad	$\beta 0$	Filipina
72) CD130/131 +GCCT	? $\beta 0$	Jerman
73) CD142/143 (-CC)	?	French Caucasian

Mutasi-mutasi tersebut dapat digambarkan dalam rentang gen β seperti pada Gambar 2.4, mulai dari ujung promotor sampai di bagian terminal gen daerah politail A.



Gambar 2.5. Letak Mutasi Yang Umum Terjadi Pada Gena Globin β . Gen β -globin terletak di klaster gena globin. Mutasi titik dapat ditemukan di promotor, situs CAP, 5' UTR, kodon inisiasi ekson, intron, atau sinyal polyadenylation. ∇ : mutasi Promotor, $*$: CAP situs, \bullet : 5'UTR, 1 Kodon inisiasi, \blacklozenge , gangguan pada proses transkripsi mRNA, \blacklozenge , missense dan nonsense mutasi, A : Poli A.

Tidak seperti pada Talasemia α yang patomekanismenya sebagian besar adalah delesi, mutasi Talasemia β akibat delesi menunjukkan angka yang jauh lebih sedikit dibanding mutasi titik. Gambar 2.6 adalah database yang ada terkait dengan delesi gen β yang menyebabkan absensi rantai β hemoglobin.



Gambar 2.6. Letak mutasi akibat delesi gen globin β . Delesi dapat melibatkan bagian promotor maupun keseluruhan gen β .

Talasemia β terjadi karena hilangnya rantai β (Talasemia $\beta 0$) atau berkurangnya rantai β (Talasemia $\beta +$) pada susunan globin darah. Talasemia β menyebabkan ketidakseimbangan produksi antara rantai globin α dan rantai globin β yang membentuk hemoglobin A (*Adult*). Sintesis globin β yang rusak pada pasien Talasemia β menyebabkan kelebihan rantai globin α , sehingga terjadi presipitasi di dalam prekursor sel darah merah di sumsum tulang serta turunannya di sirkulasi perifer. Defek eritroid ini menginduksi eritropoiesis yang tidak efektif, terlihat dengan adanya proliferasi sel-sel sumsum tulang dan ekstraseluler eritropoiesis. Lebih lanjut produk seperti heme, hemin, hemichrome dan besi bebas menyebabkan perubahan patologis pada sel darah merah akibat kerusakan oksidatif membran sel, yang selanjutnya memicu apoptosis. Studi lanjutan menunjukkan bahwa prekursor eritroid pasien Talasemia memiliki tingkat apoptosis 3-4 kali lebih tinggi dari pada eritroid pada keadaan normal.

Fenotip klinis pasien Talasemia β bervariasi dari tidak membutuhkan transfusi sampai tergantung transfusi. Fenotip ini terkait dengan derajat ketidak-seimbangan dan kelebihan rantai globin α dan β .

Spektrum klinis ini melibatkan banyak faktor termasuk jenis mutasi pada gen β sebagai pemodifikasi primer, pemodifikasi sekunder yang mengakibatkan perbaikan rasio keseimbangan rantai globin, serta faktor tersier baik itu genetik maupun non genetik yang berkaitan dengan perjalanan dan komplikasi penyakit.

3) Hemoglobinopati/Talasemia

Hemoglobinopati/Talasemia yang paling sering dan bermanifestasi klinik adalah HbE/Talasemia dan HbS/Talasemia. HbE adalah kelainan struktur rantai globin β hemoglobin dimana kodon pada posisi 26 berubah dari CAG menjadi AAG (Asam glutamat>Lisin). HbS, nama lainnya adalah *Sickle Cells Disease* (SCD), atau anemia sel sabit adalah jenis Hemoglobinopati yang lain. HbS terjadi karena perubahan asam amino pada kodon enam gen β globin (Asam Glutamat > Valin). HbE dan HbS adalah dua jenis Hemoglobinopati yang endemik di Indonesia.

HbE/Talasemia adalah kombinasi mutasi yang dominan secara epidemiologi di Indonesia, umumnya adalah HbE/Talasemia β . Sementara HbS/Thalassemia prevalensi kejadiannya relatif lebih sedikit. Secara klinis kelainan kombinasi merentang dari ringan sampai berat, dengan kecenderungan di tingkat intermedia dan berat. HbE/IVS1-5 adalah jenis yang banyak ditemukan dalam deteksi mutan di berbagai wilayah Indonesia.

Beberapa jenis Hemoglobinopati lain seperti Hb D-Punjab, Hb O-Arab, Hb G-Philadelphia, Hb H, Hb Constant Spring, Hb Hasharon, Hb Korle-Bu, Hb Lepore, Hb M, dan beberapa yang lainnya frekuensi kejadian dan kombinasi dengan Talasemia di Indonesia relatif sangat sedikit. Efek klinis dari kombinasi mutan hemoglobinopati ini akan tergantung dari Talasemia tipe alel jenis apa yang menyertai kelainan tersebut.

c. Produksi dan pengalihan hemoglobin

Hemoglobin merupakan senyawa metaloprotein yang berisi protein globin di dalam sel darah merah yang berfungsi sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh. Produksi

hemoglobin diatur oleh serangkaian gen yang bertanggungjawab memproduksi globin yang berbeda dari kehidupan embrionik sampai kehidupan dewasa.

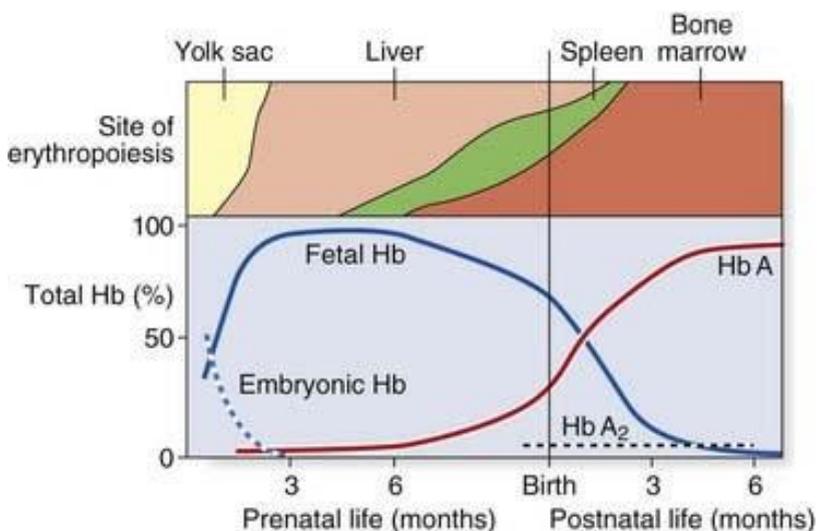
Pada manusia selama perkembangan embrionik dan fetal, sistem hemopoetik mengalami 3 fase perubahan yaitu : primitive embryonic erythropoiesis yang terjadi pada pulau darah pada daerah yolk sac atau kantong ketuban pada usia 7 hari masa embrionik. Pada fase ini proses eritropoiesis terjadi secara Epo-independency (tidak tergantung Epo), dimana eritroblas primitif berdeferensiasi di aliran darah. Sebagian besar sel masih memiliki inti pada akhir maturasinya dan memiliki ukuran yang besar (Megaloblas). Pada masa embrio sampai dengan 8 minggu kehidupan intra uterin terdapat 3 macam Hb embrionik yang disintesis. Mula-mula dibentuk Hb gower1 yang terdiri dari dua rantai globin- ζ dan dua rantai ϵ ($\zeta_2\epsilon_2$) selanjutnya akan diproduksi Hb Portland ($\zeta_2\beta_2$) dan Hb Gower2 ($\alpha_2\epsilon_2$).

Memasuki awal minggu kedelapan kehamilan sampai dengan lahir, hemoglobin embrio secara berangsur-angsur digantikan oleh hemoglobin fetus (HbF) yang dibentuk oleh sepasang rantai α dan sepanjang γ ($\alpha_2\gamma_2$). Ada dua macam rantai globin- γ yang berbeda yaitu G γ dan A γ . Perbedaan ini terletak pada asam amino ke-136 kedua rantai globin tersebut, yaitu glisin pada G γ dan alanin pada A γ . HbF mempunyai afinitas tinggi terhadap oksigen, dan berperan menangkap molekul tersebut dari darah ibu untuk didistribusikan pada janin. Hemoglobin ini merupakan Hb utama pada masa kehidupan janin sampai lahir. HbF mulai menurun pada minggu ke-30 kehamilan sampai kira-kira 48 minggu setelah kelahiran. Fase kedua ini disebut sebagai eritropoiesis definitif, dimulai pada usia sekitar 10 hari masa embrionik yang ditandai dengan proliferasi masa eritroid di daerah liver.

Tahap berikutnya, eritropoiesis bermigrasi ke sumsum tulang pada saat fase akhir kehidupan fetus menandai fase adult eritropoiesis. Pada saat ini produksi HbA mulai dominan, sedangkan HbF mulai menurun. Pada usia 2 tahun HbF mencapai level produksi usia dewasa yaitu 0,5-1 % dari total hemoglobin dan terbatas (3-7%) pada eritrosit yang disebut sebagai F-cells atau sel F. Dalam proses pertukaran (Hb

switching) tersebut terjadi perubahan dari Hb Gower, Hb Fetus, dan Hb Adult.

Kontrol utama perkembangan hemoglobin diperantari adanya *Locus Control Region* (LCR) dan promoter pada masing-masing gen globin. LCR adalah *cis acting enhancer* atau faktor pemacu yang mengatur ekspresi gen globin pada posisi yang sama dalam satu kromosom dan tersusun atas DNase Hypersensitive sites HS1-5. lokus HS1-5 adalah *enhancer* yang spesifik terhadap faktor transkripsi eritroid dan terdiri atas faktor aktivitas-aktivitas transkripsi yang terdiri atas komponen GATA-1 *binding sites*, *CACCC box*, dan MAREs (Maf-recognition elements; NF-E2 binding sites).



Gambar 2.7. Perubahan Hemoglobin pada Manusia

Produksi hemoglobin berurutan mulai dari yolksac embrio, liver dan limpa pada fetus serta sumsum tulang pada dewasa. Rantai α diproduksi maksimal mulai dari awal embrio. Rantai γ dominan pada masa fetus dan berangsur menurun sesaat sebelum lahir dan minimal pada usia 6 bulan pasca lahir, sedangkan rantai β diproduksi maksimal mulai 6 bulan pasca lahir.

Dalam regulasinya, LCR berikatan dengan promoter pada gen globin dengan mekanisme looping. Faktor transkripsi yang berikatan dengan LCR dan promoter gen globin diikatkan satu sama lainnya dengan protein non-DNA-binding facilitator, sehingga dengan model ini promotor juga bertindak sebagai elemen batas untuk memblokir

transkripsi di luar gen yang sedang aktif ditranskripsi, sehingga hanya satu gen globin diaktifkan pada satu waktu.

Kompetisi gen memberikan penjelasan mengenai model pengalihan hemoglobin. Disimpulkan dari pengamatan ini bahwa perkembangan spesifisitas ekspresi gen globin akan menghilang pada tikus transgenik yang hanya mengandung gen β atau γ terikat secara individual dengan LCR. Spesifisitas ini segera dipulihkan ketika gen β dan gen γ terikat bersamaan dengan konstruksi LCR. Model ini menunjukkan bahwa promotor gen-gen akan bersaing untuk berinteraksi dengan LCR selama tahap pengembangan. Kompetisi ini bergantung pada ketersediaan faktor trans-acting yang spesifik di setiap tahap, sehingga promoter dari masing-masing gen di kluster globin β mampu mengikat LCR tersebut. Penemuan *eritroid Krüppel-like factor* (EKLF), yang secara khusus berinteraksi dengan CACCC box dari gen globin β pada posisi -90 dan -110 cap site, tetapi tidak dengan promotor gen globin γ atau ϵ memperjelas aktivasi gen globin β pada tahap dewasa oleh model kompetisi ini.

Mekanisme lain dalam pengalihan hemoglobin ini adalah *autonomous silencing*. Tikus transgenik yang membawa gen ϵ (epsilon) embrio manusia gagal untuk mengekspresikan protein pada setiap tahap perkembangan. Ketika gen ϵ terikat dengan LCR, ekspresi gen ϵ tersebut terdeteksi melimpah tetapi terbatas pada yolk sac, dan tidak terdapat pada liver atau sumsum tulang. Tidak adanya ekspresi gen epsilon dalam sel eritroid definitif menunjukkan bahwa perkembangan regulasi gen epsilon hanya bergantung pada kehadiran LCR dan gen globin-epsilon itu sendiri (mekanisme kontrol otonom negatif).

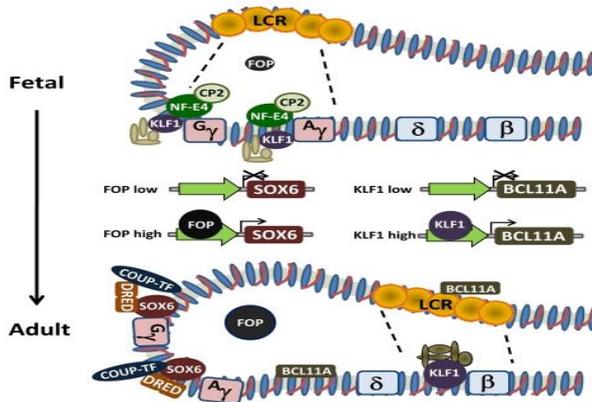
d. Faktor transkripsi pengalihan HbF ke HbA

Pengalihan dominasi hemoglobin fetus (HbF) menjadi hemoglobin dewasa (HbA) terjadi pada minggu akhir kehamilan dan lengkap seperti kadar dewasa pada usia 2 tahun. Peralihan ini diperantarai oleh beberapa faktor transkripsi yang menginduksi HbA dan menghambat HbF. Faktor-faktor transkripsi secara spesifik menghambat ekspresi gen γ sehingga terjadi downregulation produksi HbF. Studi pengalihan ini penting sebagai landasan terapi Talasemia dengan fakta bahwa

peningkatan produksi HbF dapat mengurangi penampakan klinis pasien Talasemia.

BCL11A merupakan salah satu mediator peralihan HbF yang didasarkan pada kemampuan sel-sel eritroblas untuk memproduksi HbF setelah intervensi *knockdown* shRNA BCL11A. Tingkat ekspresi BCL11A menunjukkan korelasi negatif dengan tingkat ekspresi protein gen γ . Pada tahap eritropoesis primitif di yolk sack dan - liver menunjukkan ekspresi BCL11A yang rendah, berlawanan dengan tingkat ekspresi pada tahap eritropoesis yang definitif. Dengan melakukan inaktivasi gen BCL11A menggunakan siRNA pada sel-sel progenitor eritroid dewasa dibuktikan bahwa peningkatan globin γ berkorelasi dengan derajat knockdown tersebut.

Mekanisme regulasi BCL11A dalam penghentian HbF masih belum dapat dijelaskan dengan baik. Studi terkini menunjukkan bahwa proses penghentian HbF ini dimediasi oleh faktor transkripsi - lain seperti SOX6, EKLF1, FOP, dan juga GATA1. BCL11A berikatan dengan LCR dan daerah intergenik antara gen globin $\alpha\gamma$ dan globin δ . Ekspresi protein BCL11A berkaitan dengan ekspresi protein SOX6. BCL11A tidak berikatan dengan promotor gen γ sendiri tetapi berikatan dengan daerah LCR, sedangkan SOX6 secara langsung berikatan dengan promotor gen γ . Penurunan sifat regulasi dua protein tersebut pada tingkat yang rendah secara bersamaan, mengakibatkan produksi globin γ yang meningkat.



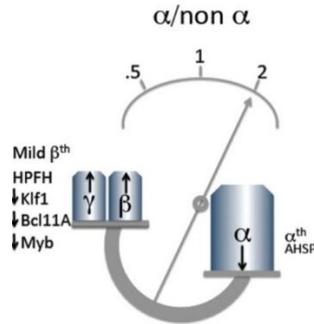
Gambar 2.8. Skema Peran Faktor Transkripsi Dalam Pengalihan Hemoglobin. Pada masa fetus FOP yang rendah menyebabkan SOX6 tidak mampu mengaktivasi KLF1 untuk menginisiasi BCL11A, akibatnya LCR akan berikatan dengan gen $G\gamma$ dan $A\gamma$ memproduksi rantai gamma. Pada masa dewasa produksi FOP yang masif mengaktifkan KLF1 dan BCL11A sehingga produksi rantai γ menjadi sangat minim, akibat LCR yang berikatan dengan gen β .

Selain itu EKLF (KLF1) sebagai faktor eritropoesis juga berperan dalam regulasi hemoglobin dengan berikatan pada gen β pada daerah inisiasi, dan promotor gen BCL11A. Studi lanjut membuktikan bahwa ekspresi BCL11A tergantung pada KLF1 dan regulator eritroid lainnya seperti GATA1. Regulasi ini menunjukkan bahwa KLF1 berperan dalam dua hal yaitu ikut meredam produksi globin γ dan mengaktifkan produksi globin β melalui aktivasi promotor BCL11A sebagai repressor poten globin γ . FOP (Friend of Prmt1) berperan dalam proses switching dengan berikatan pada SOX6. Reduksi protein FOP mengakibatkan penurunan protein SOX6 tetapi tidak BCL11A. Aktivitas rumit dari kompleks protein dan molekul tersebut bertanggungjawab terhadap peralihan hemoglobin fetus. Ketidakseimbangan komponen protein akibat mutasi, variasi polimorfisme, dan proses epigenetik pada gen-gen yang mengkode protein tersebut dapat mengakibatkan perubahan kadar hemoglobin fetus yang pada akhirnya mempengaruhi presentasi klinis individu.

e. Pemoifikasi sekunder Talasemia β

Gambaran klinis Talasemia yang disebabkan oleh mutasi primer globin β dapat dimodifikasi oleh gena lain di luar gena globin β . Faktor genetik sekunder ini memodifikasi fenotip Talasemia dengan memperbaiki ketidakseimbangan rantai globin dan kelebihan rantai globin. HbF yang secara normal terekspresi pada masa fetus mampu memodifikasi gambaran klinis dengan mengikat kelebihan rantai α pada Talasemia β .

Kelebihan rantai α pada Talasemia β yang menyebabkan presipitasi membran eritrosit sebagai *hallmark* atau penanda utama penyakit ini dapat dimodifikasi oleh beberapa keadaan seperti *coinheritance* dengan mutasi α dan peningkatan HbF. Dilaporkan bahwa Talasemia β homozigot atau *compound heterozigot* yang membawa alel delesi gena α menunjukkan fenotip yang lebih ringan. Mekanisme efek modifikasi ini tergantung dari tingkat keparahan jenis alel mutasi pada gena β serta jumlah fungsional dari gena α . *Coinheritance* dari hanya satu delesi gena α pada Talasemia β^0 mempunyai efek yang minimal, sedangkan delesi dua gena α menunjukkan fenotip yang lebih ringan. Adanya delesi gena α ini menyebabkan keseimbangan rantai α dan β pada pasien Talasemia β menjadi lebih baik. Pada pasien Talasemia β heterozigot, delesi tunggal dari gena α menunjukkan ketidadaan gambaran darah hipokromik mikrositik, sedangkan penambahan (*extra copy*) dari gena α menyebabkan gambaran klinis pasien Talasemia β yang lebih berat. Beberapa pasien Talasemia β heterozigot dengan triplikasi gena α ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$) menunjukkan fenotip dari asimtomatik hingga Talasemia intermedia.



Gambar 2.9. Faktor Pemodifikasi Yang Memperbaiki Kesimbangan α /non α . Faktor genetik yang mempengaruhi kesetimbangan α /non α pada Talasemia β adalah adanya alel β^+ , coinheritance dengan HPFH, penurunan ekspresi gena KLF1, BCL11A, dan MYB. Pada sisi gena α , dipengaruhi oleh konstitusi ekspresi gena AHSP.

Kelainan dari keseimbangan rantai α dan β pada Talasemia β dapat dimodifikasi pula oleh peningkatan produksi HbF. Meskipun pada orang dewasa normal produksi HbF dihentikan pada waktu lahir, HbF tetap diproduksi dalam jumlah yang sangat minimal ($\pm 1\%$). Pada kasus Talasemia β , HbF meningkat secara relatif akibat survival selective dari precursor eritroid yang mensintesis rantai γ . Pada dewasa normal mengandung 0,5 -1 % HbF dan terkonsentrasi pada *F-Cells* (3-7% total eritrosit). Namun demikian, pasien Talasemia β memiliki kemampuan yang berbeda-beda dalam hal jumlah rantai γ yang disintesis.

Peningkatan HbF pada dewasa dapat terjadi pada kasus-kasus *Hereditary persistence of fetal hemoglobin* (HPFH) serta melalui *Quantitative Traits Locus* (QTL) yang menyebabkan peningkatan HbF. Delesi pada tujuh daerah pada lokus globin β telah dikarakterisasi berhubungan dengan HPFH. Delesi-delesi HPFH ini menunjukkan peningkatan HbF pada level 14-31 % dari total hemoglobin dan tereksresi pada semua eritrosit (pancellular HbF). Mekanisme dasar dari kelainan ini kemungkinan disebabkan oleh adanya ketidakmampuan pengalihan globin γ yang normal akibat *juxtaposition* dari elemen distal *enhancer* di daerah proksimal gena globin γ akibat delesi.

Berbeda dengan tipe HPFH delesi, di mana kedua gena globin $G\gamma$ dan $A\gamma$ mengalami over ekspresi, non delesi HPFH mengekspresikan

hanya satu gena globin γ yang terlibat. Identifikasi mutasi titik pada kasus non delesi HPFH adalah 5 jenis mutasi yang ditemukan pada GC rich -200 Gy, -202 C>T, -198T>C, -196C>T, -195 C>G dari gena Ay. Patomekanisme terjadinya peningkatan HbF pada non delesi HPFH masih kontroversial. Studi awal menunjukkan bahwa mutasi -202 C>G dan -198 T>C meningkatkan afinitas binding dari Sp1. Studi terkini selanjutnya menemukan bahwa mutasi ini merupakan de novo binding site dari Stage Selector Protein (SSP) yang merupakan kompleks protein yang menyebabkan perlekatan dengan proximal promoter, sedangkan -198T>C mengkreasi novel CACCC box di promoter globin Ay.

Selain HPFH, peningkatan produksi HbF melibatkan gena-gena yang tercakup dalam Quantitative Traits Locus (QTL) HbF Inducer. Setidaknya terdapat 3 lokus utama yang berhubungan dengan peningkatan produksi HbF dan mempengaruhi fenotip pasien Talasemia β . Tiga lokus tersebut adalah Gy Promoter, kromosom 6q, dan kromosom 2.

Mutasi titik -158 C>T pada promoter Gy diketahui berperan dalam over produksi relatif dari HbF. Pada populasi non anemic dari Eropa Utara, XmnI di lokus ini berkorelasi dengan peningkatan HbF pada level 13-32 % F cells. Literatur lain menemukan bahwa lokus XmnI berperan dalam menentukan prognosis fenotip dari penyakit SCd. Lebih detail, penelitian menunjukkan bahwa SNP rs7482144 (lokus XmnI) ini menjelaskan 2,2 % dari variasi produksi HbF pada kasus SCd. Pada beberapa kasus Talasemia β , SNP ini menunjukkan Linkage Disequilibrium dengan jenis mutasi seperti kodon 6 -A dan kodon 8-AA, yang secara konsisten berhubungan dengan peningkatan HbF, menghasilkan fenotip Talasemia intermedia. Penelitian lain menyebutkan bahwa genotip XmnI (+/+) dapat digunakan sebagai prediktor fenotip pada kasus Talasemia β . Namun demikian, peran SNP rs7482144 terhadap peningkatan relatif HbF ini tidak konsisten pada individu-individu dewasa normal dan Talasemia heterozigot.

Peran penting SNP rs7482144 ini telah dikonfirmasi pada studi GWAS (Genome wide association). Pada studi Eropa, Traits Variance dari lokus ini adalah 10,2 %. Lokus XmnI lebih lanjut dilaporkan berperan

dalam peningkatan HbF pada Talasemia intermedia. Di India genotip (+/+) menunjukkan korelasi bermakna terhadap kenampakan klinis pasien Talasemia β , sedangkan studi populasi pada Talasemia heterozigot di Cina, menunjukkan bahwa lokus XmnI berhubungan dengan peningkatan 9 % HbF dan 13 % pada F cell. Namun pada etnik Africa-American dengan SCd, SNP rs10128556 berkorelasi lebih kuat dari pada rs7482144/XmnI yang mengindikasikan bahwa lokus XmnI pada etnik ini bukan merupakan causal variant. Data di Indonesia menunjukkan bahwa genotip (-/-) dan (+/-) pada lokus XmnI tidak berhubungan dengan jumlah HbF absolut pada pasien HbE/Talasemia β .

Selain klaster gena β , studi genomewide linkage analysis pada pasien Asian-Indian dengan Talasemia β yang disertai dengan pemisahan sampel dengan HbF yang meninggi, didapatkan data bahwa lokus kromosom 6q23-q24 berkorelasi dengan peningkatan HbF. lokus ini menunjukkan asosiasi yang bermakna dengan fenotip Talasemia β yang ringan. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa daerah sepanjang 1,5 Mb 6q23-q24 merupakan daerah intergenic gen HBS1L dan MYB. Lokus ini berhubungan dengan ~ 19 % variasi sifat dari populasi di Eropa. Penelitian ini menemukan 3 SNP sebagai marker utama yang mempunyai korelasi paling tinggi terhadap kadar HbF dan F cells, yang secara berurutan yaitu : rs9399137, rs5209090, dan rs6929404. Studi populasi etnik Cina dan African-American menunjukkan bahwa 2 SNP utama yang berkorelasi adalah rs9399137 dan rs7775698.

Dengan marker dari BCL11A rs4671393, HBS1L-MYB rs9399137, rs28384513, dan rs4895441, serta lokus XmnI rs7482144, ditemukan data bahwa SNP-SNP tersebut bertanggungjawab terhadap variasi fenotip HbF sebesar >20 % dan berhubungan dengan penampakan klinis yang lebih baik. Variasi genetik di daerah HBS1L-MYB ini berbeda secara nyata antara individu dengan HbF tinggi dengan individu normal biasa. Mekanisme dasar dari keadaan ini dimungkinkan terkait peranan MYB dalam proses eritropoesis. Overekspresi gen MYB menghambat globin γ pada sel eritroleukemia. Lebih lanjut, data penelitian menunjukkan bahwa level protein MYB yang rendah pada awal eritropoesis berkorelasi dengan HbF yang meninggi.

Lokus BCL11A di kromosom 2 diketahui berhubungan dengan peningkatan HbF didasarkan pada temuan bahwa gena ini bertanggungjawab terhadap mekanisme peralihan Hb. Fine mapping pada lokus BCL11A pada populasi Afrika-Amerika dengan SCd menemukan tiga SNP independen yang terkait dengan HbF. Analisis haplotipe (didasarkan pada SNP), menunjukkan bahwa haplotipe pada lokus ini menjelaskan varians fenotipik yang lebih baik pada jumlah kumulatif daripada tiga SNP diambil secara individual (18,1 vs 14,7%).

Temuan ini dikonfirmasi di populasi normal pada keturunan Cina dan Thailand pembawa Talasemia β dan pasien dengan anemia sel sabit dari Amerika Serikat, Brasil dan UK. SNP rs766432 minor alel (C) juga dilaporkan memiliki hubungan terkuat dengan peningkatan HbF dan F cell pada populasi Cina, Thailand dan African-American, sedangkan SNP rs11886868 yang berhubungan dengan peningkatan HbF pada populasi Kaukasian berkorelasi pada tingkatan yang lebih rendah. Studi di populasi lain di Cina menunjukkan bahwa rs11886868 memiliki hubungan kuat dengan peningkatan HbF pada pasien Talasemia, sementara di Thailand rs766432 pada BCL11A mempunyai odd rasio yang lebih tinggi terhadap peningkatan kadar HbF.

Determinan genetik yang lain dilaporkan memiliki keterkaitan dengan fenotip yang lebih ringan pada Talasemia β adalah alpha-hemoglobin-stabilizing protein (AHSP), molecular coperon yang aktif mengikat rantai α yang bebas. Protein AHSP dapat bertindak sebagai stabilisator rantai α pada saat pengikatan rantai globin dan mencegah presipitasi. Tikus yang mengalami knock down protein AHSP memiliki produksi sel darah merah yang abnormal dan juga umur yang pendek, diduga disebabkan oleh kelebihan relatif rantai globin yang tidak terpakai. Selanjutnya, fenotip tikus coba dengan genotip Talasemia intermedia diperberat fenotipnya bersamaan dengan hilangnya AHSP.

Dengan menggunakan sel kultur K562, ditunjukkan bahwa AHSP dapat menjadi kandidat pemodifikasi genetik pada pasien Talasemia. Seorang peneliti, Wajcman dan koleganya, melaporkan bahwa seorang individu di Asia Selatan dengan homozigot mutasi AHSP (Val56>Gly) pada tahun pertama kehidupannya menunjukkan sindrom-

klinis seperti pasien Talasemia. Penelitian dengan subjek pasien Talasemia menunjukkan bahwa mutasi atau polimorfisme pada AHSP masih kontroversial. Dilaporkan data bahwa mutasi di gen ini tidak menunjukkan kaitan nyata dengan tingkat keparahan dari pasien Talasemia β di populasi Cina, demikian juga dengan penelitian di Thailand dan negara lainnya.

f. Pemodelifikasi tersier Talasemia β

Perjalanan sindrom klinik Talasemia dapat dipengaruhi oleh banyak faktor lain termasuk genetik yang berhubungan dengan komponen darah, genetik di luar komponen darah, maupun keadaan non genetik. Stress oksidatif pada penderita Talasemia terjadi karena instabilitas hemoglobin, zat besi yang berlebih, serta hemolisis. Pada keadaan normal sel darah merah mendegradasi *reactive oxygen species* (ROS) melalui aktivitas superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) dan glutathione peroxidase (Gpx). Pada sel Talasemia terjadi pelepasan heme yang menginduksi amplifikasi jalur oksidatif. Besi yang berlebih juga dapat berperan sebagai katalisator peroksidase lemak. Lebih lanjut keadaan hipokromik menyebabkan akselerasi proses oksidatif akibat berkurangnya proteksi bufer yang diperankan oleh hemoglobin. Telah dilaporkan bahwa akumulasi dan auto oksidasi dari rantai globin α yang tidak berpasangan akan menghasilkan superoksida (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang akan menyebabkan apoptosis dipercepat dan eritropoiesis tidak efektif.

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa aktivitas oksidatif berhubungan dengan kadar besi yang tertimbun dalam tubuh. Kurkuminoid sebagai suplementasi zat antioksidan, ditemukan data bahwa malondealdehyd, superoxide dismutase, dan enzim GSH-Px menurun secara signifikan pada terapi selama 12 bulan. Dalam penelitian tersebut dilaporkan bahwa kurkuminoid juga dapat berperan sebagai kelator besi alternatif yang mampu menurunkan level feritin dalam darah.

Hiperbilirubinemia dan kecenderungan untuk pembentukan batu empedu adalah komplikasi umum pasien Talasemia β . Komplikasi ini disebabkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif dan memperpendek

umur eritrosit. Polimorfisme urutan TA dalam promotor gena uridin disphosphate-glucuronosyltransferase 1A (UGT1A), yang produknya terlibat di glukoronidasi bilirubin di hati berperan dalam pembentukan batu empedu. Pada individu normal, promotor gena UGT1A memiliki enam pengulangan TA (TA) 6. Individu dengan tujuh pengulangan TA (TA) 7 cenderung memiliki tingkat bilirubin yang tinggi. Pasien Talasemia dengan polimorfisme ini memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk membentuk batu empedu.

Interaksi dengan mutasi gena yang menyebabkan defisiensi pyrimidine-5 nucleotidase-I (P5N-I) dapat menyebabkan anemia hemolitik yang berat akibat kerentanan individu terhadap radikal bebas. Selain itu komplikasi klinis pasien Talasemia β juga dipengaruhi oleh sekumpulan gena yang terkait dengan metabolisme besi seperti gena human hemochromatosis (HFE), transferrin receptor 2 (TFR2), ferroportin (SLC40A1, atau FPN), hepcidin (HAMP) serta hemojuvelin (HFE2, atau HJV).

Bahan Rujukan

1. Origa R. (2017). β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*. 19 (1), pages 609–619
2. Thein S. L. (2013). The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(5), a011700. doi:10.1101/cshperspect.a011700.
3. Higgs D. R. (2013). The molecular basis of α -thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(1), a011718. doi:10.1101/cshperspect.a011718
4. Jones E, Pasricha SR, Allen A, Evans P, Fisher CA, Wray K, Premawardhena A, Bandara D, Perera A, Webster C, Sturges P, Olivieri NF, St Pierre T, Armitage AE, Porter JB, Weatherall DJ, Drakesmith H. (2015). Hepcidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin E β -thalassemia and β -thalassemia trait. *Blood*. 2015 Jan 29;125(5):873-80. doi: 10.1182/blood-2014-10-606491. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25519750; PMCID: PMC4321326.
5. Voskou S, Aslan M, Fanis P, Phylactides M, Kleanthous M. (2015). Oxidative stress in β -thalassaemia and sickle cell disease. *Redox Biology*. ;6:226-239. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.018. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26285072; PMCID: PMC4543215.
6. Finotti A, Breda L, Lederer CW, Bianchi N, Zuccato C, Kleanthous M, Rivella S, Gambari R. (2015). Recent trends in the gene therapy of β -thalassemia. *Journal of Blood Medicine*. 6:69-85. doi: 10.2147/JBM.S46256. PMID: 25737641; PMCID: PMC4342371.

7. Thein SL. Genetic modifiers of β -thalassemia. (2005). *Haematologica*, 90(5): 649-660.
8. Rujito L, and Sasongko TH, (2018). Genetic Background of β Thalassemia Modifier: Recent Update. *Journal of Biomedicine and Translational Research*, vol. 4, no. 1, pp. 12-21, Jul. <https://doi.org/10.14710/jbtr.v4i1.2541>.
9. Sulisty H, Kurniawan DW, Rujito L. (2017). Biochemical and histopathological effects of green tea nanoparticles in ironized mouse model. *Research in Pharmaceutical Science*;12(2):99-106. doi: 10.4103/1735-5362.202448. PMID: 28515762; PMCID: PMC5385734.
10. Rujito L, Basalamah M, Siswandari W, Setyono J, Wulandari G, Mulatsih S, Sofro AS, Sadewa AH, Sutaryo S. (2016). Modifying effect of XmnI, BCL11A, and HBS1L-MYB on clinical appearances: A study on β -thalassemia and hemoglobin E/ β -thalassemia patients in Indonesia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 9(2):55-63. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.02.003
11. Thein SL. (2018). Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Molecule Disease*. 2018 May;70:54-65. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28651846; PMCID: PMC5738298.
12. Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. (2015). α -Globin as a molecular target in the treatment of β -thalassemia. *Blood*. Jun 11;125(24):3694-701. doi: 10.1182/blood-2015-03-633594. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25869286; PMCID: PMC4497969.
13. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A. (2008). Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2nd Revised edition. *Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation*; 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968/>
14. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, Thompson AA, Rogers ZR, Neufeld EJ, Kwiatkowski JL; Thalassemia Clinical Research Network. (2015). Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *Journal Pediatrics Hematology Oncology*. 37(3):e162-9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000307. PMID: 26201037; PMCID: PMC4511957.
15. Philipson S, Hardison RC. (2018). Evolution of hemoglobin loci and their regulatory elements. *Blood Cells Molecule Disease*. 70:2-12. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.08.001. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28811072; PMCID: PMC5807248.
16. Sankaran VG, Xu J, Orkin SH. (2010). Advances in the understanding of haemoglobin switching. *British Journal of Haematology*. 149(2):181-94. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08105.x. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20201948; PMCID: PMC4153468.

Bab III. Diagnosis Talasemia

Diagnosis Talasemia dibedakan menurut tiga jenis kriteria utama, yaitu kriteria klinis, kriteria laboratorium, dan kriteria DNA. Diagnosis klinis hanya fokus pada Talasemia mayor atau yang bergantung transfusi. Rangkaian tindakan diagnosis Talasemia mayor diuraikan dalam panduan berikut.

a. Diagnosis klinis

1) Wawancara atau anamnesis :

- a. *The hallmark* adalah pucat kronik atau berlangsung lama; usia awitan terjadinya pucat penting untuk diagnosis. Umumnya awitan terjadi pada awal usia pertumbuhan yaitu 6 bulan sampai usia 2 tahunan. Hal ini sesuai dengan konsep Hemoglobin swithcing yang terjadi pada awal tahun pertumbuhan, mulai usia 6 bulan.
- b) Pada Talasemia mayor dengan tipe mutasi β yang moderat atau ringan, pada mutasi β /HbE, dan campuran mutasi tipe berat-ringan, usia awitan pucat umumnya didapatkan pada usia yang lebih dewasa seperti usia 3-10 tahunan.
- c) Riwayat transfusi berulang; anemia yang berulang, memerlukan transfusi berkala. Fasilitas kesehatan perifer yang tidak lengkap, terkadang melewatkan diagnosis utama Talasemia mayor.
- d) Riwayat keluarga dengan Talasemia dan transfusi berulang. Satu saudara lain yang terdiagnosis Talasemia dapat menjadi catatan penting rekam medis.
- e) Perut buncit; perut tampak buncit karena adanya hepatosplenomegali, terutama pada kasus anemia lama yang tidak mendapatkan transfusi.
- f) Etnis dan suku tertentu; angka kejadian Talasemia lebih tinggi pada ras Mediterania, Timur Tengah, India, dan Asia Tenggara.
- g) Gen penyebab Talasemia paling banyak di Indonesia ditemukan di Palembang 9%, Jawa 6-8%, dan Makasar 8%. Namun dengan perkawinan antar suku dan pergerakan migrasi penduduk memperluas sebaran kasus.

- h) Riwayat tumbuh kembang dan pubertas terlambat. Hal ini akibat disturbansi hormon-hormon yang dibutuhkan untuk pertumbuhan.
- 2) Pemeriksaan Fisik. Beberapa karakteristik yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisik pada anak dengan Talasemia yang bergantung transfusi adalah :
- a. Pucat; dokter harus memeriksa bagian konjungtiva bagian bawah.
 - b) Sklera tampak ikterik kekuningan akibat bilirubin yang meningkat.
 - c) *facies Cooley* seperti dahi menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, maloklusi gigi.
 - d) hepatosplenomegali, akibat proses eritropoiesis yang berlebih dan destruksi sel darah merah pada sistem *retikuloendotelial* (RES)
 - e) gagal tumbuh, periksa dengan mengukur TB dan BB kemudian bandingkan dengan persentil anak normal lainnya
 - f) gizi kurang, perawakan pendek,
 - g) pubertas terlambat akibat gangguan hormon pertumbuhan karena deposit besi pada jaringan.
 - h) Hiperpigmentasi kulit, akibat timbunan besi yang berlebih.

b. Diagnosis hematologi

Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis Talasemia adalah sebagai berikut :

- 1) Darah perifer lengkap (DPL)
 - a. Anemia atau kadar hemoglobin rendah dijumpai pada Talasemia mayor cukup berat. dengan kadar hemoglobin mencapai <7 g/dL. Terkadang pada jenis HbE/Talasemia, Hb dapat mencapai 8 atau 9 g/dL.
 - b) Hemoglobinopati seperti Hb *Constant Spring* dapat memiliki MCV dan MCH yang normal, sehingga nilai normal belum dapat menyingkirkan kemungkinan Talasemia trait dan hemoglobinopati.

- c) Indeks eritrosit merupakan langkah pertama yang penting untuk skrining pembawa sifat Talasemia (trait), Talasemia d β , dan *High Persisten Fetal Hemoglobine* (HPFH),
- d) *Mean corpuscular volume* (MCV) < 80 fL (mikrositik) dan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH) < 27 pg (hipokromik). Talasemia mayor biasanya memiliki MCV 50 – 60 fL dan MCH 12 – 18 pg.
- e) Nilai MCV dan MCH yang rendah ditemukan pada Talasemia, dan juga pada anemia defisiensi besi. MCH lebih dipercaya karena lebih sedikit dipengaruhi oleh perubahan cadangan besi (*less susceptible to storage changes*). Oleh karena itu pada MCV dan MCH yang sedikit lebih rendah dari normal, untuk memastikan apakah hal tersebut disebabkan oleh Talasemia (minor) atau defisiensi besi, maka perlu dilakukan uji suplementasi besi.

2). Gambaran darah tepi.

Uji gambaran darah tepi dapat dilakukan untuk memperkuat diagnosis hematologi rutin. Pada laboratorium skala Puskesmas teknik ini dapat membantu klinisi untuk mendiagnosis Talasemia baik minor maupun mayor.

- a) Pada Talasemia mayor hampir dapat ditemukan semua jenis kelainan eritrosit. Anisositosis dan poikilositosis yang nyata (termasuk fragmentosit dan tear-drop), mikrositik hipokrom, basophilic stippling, badan Pappenheimer, sel target, dan eritrosit berinti (menunjukkan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis)
- b) Total hitung dan neutrofil meningkat. Bila telah terjadi hipersplenisme dapat ditemukan leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia.
- c) Pada Talasemia α terutama pada karier dan badan inklusi HbH (*heinz body*) dapat ditemukan pada pemeriksaan. Badan inklusi ini terjadi akibat gambaran hemoglobin yang terdenaturasi atau tidak aktif.

- d) *Red Cell Distribution Width* (RDW). RDW menyatakan variasi ukuran eritrosit dalam darah. RDW didapatkan pada waktu pemeriksaan hematologi rutin. Anemia defisiensi besi memiliki RDW yang meningkat >14,5%, tetapi tidak setinggi seperti pada Talasemia mayor. Talasemia trait memiliki eritrosit mikrositik yang uniform sehingga tidak / hanya sedikit ditandai dengan peningkatan RDW. Talasemia mayor dan intermedia menunjukkan peningkatan RDW yang tinggi nilainya.

Tabel 3.1 Perbedaan Talasemia minor β dan Defisiensi Besi

Diagnosis	Hb (g/dL)	MCV (fl)	MCH (pg)	RDW
Talasemia- β minor	12.6 \pm 1.7	67.2 \pm 7.8	22.2 \pm 2.8	16.9 \pm 1.4
Anemia Defisiensi Besi	10 \pm 1.7	74.3 \pm 6.8	24.1 \pm 2.1	21 \pm 4

- e) Jumlah retikulosit menunjukkan aktivitas sumsum tulang. Pasien Talasemia memiliki aktivitas sumsum tulang yang meningkat, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan diperoleh hasil yang rendah.

Ringkasan perbedaan gambaran umum parameter darah pada diagnosis Talasemia α pada individu normal dan sakit tercantum pada Tabel 3.2. Perlu diketahui bahwa penyakit Talasemia α bermanifes sejak usia awal kelahiran dikarenakan rantai α sudah menjadi komponen hemoglobin sejak di intrauterin, berbeda dengan rantai β yang perkembangannya dimulai sejak usia kurang lebih 6 bulan kelahiran pada peristiwa Hb *switching* dari HbF ke Hb A. Usia 6 bulan sampai usia awal 2 tahun menjadi awal gejala klinis pada pasien-pasien β tergantung jenis mutasi yang melandasi kelainan molekulernya. Beberapa kasus dapat terjadi awitan dewasa karena alel yang dikandung adalah jenis mutasi yang bertipe ringan atau intermedia. Awitan dewasa diketahui pada kasus pemeriksaan kasus lain misal, trauma, operasi, haid, dan kebutuhan darah akibat penyakit lain.

Tabel 3.2 Indeks sel darah merah pada individu dengan Hb Bart, Penyakit Hb H, dan karier pada Talasemia α

Indeks sel darah merah	Normal		Pasien		Karier talasemia (α -/ α -) atau (α -/ $\alpha\alpha$)
	Laki-laki	Wanita	Hb Bart/hydrops fetalis atau delesi (--/--)	Penyakit Hb H atau delesi (α -/--)	
MCV(fl)	89.1 \pm 5.01	87.6 \pm 5.5	136 \pm 5.1	Anak : 56 \pm 5 Dewasa : 61 \pm 4	77 \pm 5.5
MCH(pg)	30.9 \pm 1.9	30.2 \pm 2.1	31.9 \pm 9	18.4 \pm 1.2	28 \pm 2.1
Hemoglobin (Hb) (g/dL)	15.9 \pm 1.0	14.0 \pm 0.9	3-8	Laki : 10.9 \pm 1.0 Wanita : 9.5 \pm 0.8	12 \pm 2.9

Kombinasi mutasi Talasemia α dan Talasemia β dapat mengaburkan gambaran hematologis yang rutin. Mutasi berat pada Talasemia β dapat diimbangi oleh mutasi Talasemia α yang berakibat seimbangny rasio rantai α dan β sehingga dapat mengaburkan nilai hematologis pasien dengan kelainan ini. Pengetahuan ini penting untuk diketahui karena akan dapat berakibat negatif palsu yang meloloskan pasien ini. Secara klinis mungkin tidak berefek langsung pada pasien namun perlu pemikiran terhadap pencegahan terhadap anak keturunannya, jika orang tuanya lolos dalam pemeriksaan hematologis.

Tabel 3.3 Pola hemoglobin elektroforesis pada Talasemia α (Usia > 12 Bulan)

Jenis Hemoglobin	Normal	Tipe Pasien	
		Hb Bart / hydrops fetalis syndrome	HbH
HbA	96%-98%	0	60%-90%
HbF	<1%	0	<1.0%
Hb Bart	0	85%-90%	2%-5%
HbH	0	0	0.8%-40%
HbA2	2%-3%	0	<2.0%
Hb Portland	0	10%-15%	0

Tabel 3.4 Indeks sel darah merah pada Talasemia β

Indeks sel darah merah	Normal		Pasien	Karier/pembawa
	Laki-laki	Wanita	Thalasemia Major	Thalasemia Minor
MCV (fl)	89.1 \pm 5.01	87.6 \pm 5.5	50-70	<79
MCH (pg)	30.9 \pm 1.9	30.2 \pm 2.1	12-20	<27
Hemoglobin (Hb) (g/dL)	15.9 \pm 1.0	14.0 \pm 0.9	<7	Laki: 11.5-15.3 Wanita: 9.1-14

Penyanggah Talasemia minor α , MCV dan MCH secara umum turun di bawah ambang <80 fl dan <28 pg dengan gambaran hemoglobin elektroforesis HbA₂≤3.5 dan HbF<2% (Tabel 3.2 dan 3.3), sedangkan Talasemia minor β secara umum MCV dan MCH lebih turun di bawah ambang bawah, dengan gambaran elektroforesis akan menunjukkan HbA₂≥ 3.5 %, dengan HbF ≥ 1% (Tabel 3.4 dan 3.5).

Tabel 3.5 Pola hemoglobin elektroforesis pada Talasemia β (usia >12 bulan)

Jenis Hemoglobin	Normal	Pasien		Karier
		β° Thal Homozigot	β^+ -Thal Homozigot atau β^+/β° Compound Heterozigot	β -Thal Minor
HbA	96%-98%	0	10%-30%	92%-95%
HbF	<1%	95%-98%	70%-90%	0.5%-4%
HbA ₂	2%-3%	2%-5%	2%-5%	≥3.5%

Selain Talasemia α dan Talasemia β , seringkali penemuan pasien di lapangan adalah jenis kombinasi dari HbE dan Talasemia. HbE adalah salah satu jenis hemoglobinopati yang sangat sering muncul pada populasi Indonesia. Data pada Tabel 3.6 menunjukkan petunjuk diagnosis hematologis untuk HbE/Talasemia β yang umum dapat ditemukan di Indonesia.

Pada usia anak balita gejala Talasemia mayor akan kelihatan dengan mudah karena derajat anemia yang cukup berat. Hb pada saat kedatangan dimungkinkan ada di bawah 8. Transfusi umumnya mulai diindikasikan jika Hb sangat rendah di bawah 7. Sebelum melakukan transfusi seharusnya dokter dapat mengambil darah pretransfusi untuk mengecek kondisi hematologi rutin sebelum transfusi sekaligus untuk menentukan jenis Hb elektroforesis yang dikandungnya dan dilakukan pemeriksaan laboratorium apusan darah tepi.

Tabel 3.6 Gambaran hematologis pasien HbE/Talasemia β pada berbagai kondisi klinis

Hb E	Kombinasi α -Globin	Hb (g/dl)	MCV (fl)	Hb typing	Hb E (%)	HbBart's (%)	Hb F (%)	Klinis
Hb E heterozigot	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ (normal)	12.8 ± 1.5	84 ± 5	EA	29 ± 2.3	-	0.9 ± 0.7	Normal
	$-\alpha/\alpha\alpha$ (delesi 1)	13.1 ± 1.4	88 ± 4	EA	28 ± 1.5	-	0.7 ± 0.6	Normal
	$--/\alpha\alpha$ (delesi 2)	12.5 ± 1.4	77 ± 5	EA	21 ± 1.2	-	0.9 ± 0.4	Normal
	$--/\alpha$ (delesi 3)	9.1 ± 1.1	60 ± 3	EFA Bart's	13 ± 2.1	4.5 ± 1.9	2.2 ± 1.9	Intermedia
Hb E homozigot	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	10.6 ± 1.2	65 ± 3	EF	88 ± 2.6	-	3.6 ± 1.6	Normal
	$-\alpha/\alpha\alpha$	11.0 ± 1.6	65 ± 4	EF	87 ± 3.3	-	4.8 ± 3.7	Normal
	$-\alpha/\alpha\alpha$	10.5 ± 2.4	64 ± 7	EF	88 ± 5.7	-	3.8 ± 2.1	Normal
	$-\alpha/\alpha$	7.5 ± 0.8	60 ± 2	EF Bart's	81 ± 1.5	4.2 ± 1.1	6.4 ± 1.2	Intermedia
HbE/ β Talasemia	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	7.1 ± 1.4	59 ± 3	EF	58 ± 9.5	-	38 ± 11.7	Ringan s.d berat
	$-\alpha/\alpha\alpha$	8.5 ± 1.1	55 ± 3	EF	71 ± 7.5	-	24 ± 8.7	Ringan s.d berat
	$-\alpha/\alpha\alpha$	9.3 ± 0.5	52 ± 1	EF	84 ± 3.8	-	12 ± 2.5	Ringan s.d berat
	$-\alpha/\alpha$	7.6 ± 1.2	61 ± 2	EF Bart's	82 ± 2.5	1.5 ± 0.3	5.5 ± 0.7	Intermedia

c. Diagnosis DNA

Diagnosis DNA dilakukan untuk memastikan jenis mutasi apa yang terkandung dalam setiap sel individu Talasemia. Pada beberapa kasus diagnosis DNA menjadi diagnosis definitif karena gambaran darah dan elektroforesis hemoglobin yang meragukan. Secara umum, diagnosis DNA tidak dilakukan secara rutin di tingkat pelayanan. Diagnosis yang dilakukan pada tingkat pelayanan rumah sakit secara umum sampai pada tingkat elektroforesis hemoglobin untuk mendapatkan data jenis dan kadar hemoglobin.

Diagnosis DNA dilakukan dengan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR), *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), *Amplification Refractory Mutation Scanning* (ARMS). Beberapa teknik lain menggunakan teknik Hibridisasi dot blot ataupun *reverse dot blot*, sampai teknik sekuensing pada gen. Mutasi Talasemia β banyak dikarakterisasi dengan menggunakan teknik tersebut karena banyak bertipe mutasi titik (*point mutation*). Sedangkan mutasi pada Talasemia α dideteksi dengan teknik GAP-PCR, mengikuti banyaknya kelainan delesi pada gen α . Beberapa manufaktur memproduksi Kit deteksi dengan dasar PCR yang disesuaikan dengan etnik tertentu sehingga dapat dikenal kit untuk deteksi Talasemia Asia Tenggara, Kit deteksi India, Kit Talasemia untuk Mediterania, dan lain sebagainya.

Beberapa primer PCR yang digunakan untuk mendeteksi mutasi gen β dengan teknik PCR-ARMS adalah seperti tercantum pada Tabel 3.7 sesuai dengan publikasi Hassan dan kolega, untuk mutan Asia Tenggara.

Tabel 3.7 Set primer dan produk hasil PCR untuk deteksi mutan Talasemia β Asia Tenggara berdasar Teknik ARMS

Jenis mutasi	Urutan basa primer	Pasangan Primer	Produk (bp)
MARMS-A			
IVS 1-5 (G-C)	CTC CTT AAA CCT GTC TTG TAA CCT TGT TAG	E	319
Cd 41/42 (-TTCT)	GAG TGG ACA GAT CCC CAA AGG ACT CAA CCT	E	476
Cd 17 (A-T)	CTC ACC ACC AAC TTC	E	275

Jenis mutasi	Urutan basa primer	Pasangan Primer	Produk (bp)
	ATC CAC GTT CAG CTA		
Cd 26 (G-A)	TAA CCT TGA TAC CAA CCT GCC CAG GGC GTT	E	301
MARMS-B			
IVS 1-1 (G-T)	TTA AAC CTG TCT TGT AAC CTT GAT ACG AAA	E	315
Cd 8/9 (+G)	CCT TGC CCC ACA CGG CAG TAA CGG CAC ACC	E	250
-28 (A-G)	TAA GCA ATA GAT GGC TCT GCC CTG AGT TC	E	145
Cd 71/72 (+A)	GGT TGT CCA GGT GAG CCA GGC CAT CAG TT	E	569
MARMS-C			
IVS 1-1 (G-A)	TTA AAC CTG TCT TGT AAC CTT GAT ACG AAT	E	315
Cd 43 (G-T)	ATC AGG GAG TGG ACA GAT CCC CAA GGA GTA	E	482
Cd 16 (-C)	TCA CCA CCA ACT TCA TCC ACG TTC ACG TTC	E	273
Poly A (A-G)	GGC CTT GAG CAT CTG GAT TCT GCC TAT TAG	B	393
MARMS-D			
Cd 19 (A-G)	TGC CGT TAC TGC CCT GTG GGG CAA GGA GAG	F	173
CAP +1 (A-C)	AAA AGT CAG GGC AGA GCC ATC TAT TGG TTC	F	281
MARMS-E			
-88 (C-T)	TCA CTT AGA CCT CAC CCT GTG GAG CCT CAT	F	369
Initiation Cd	TGT TCA CTA GCA ACC TCA AAC AGA CAG CAG	F	248
Cd 15 (G-A)	TGA GGA GAA GTC TGC CGT TAC TGC CCA GTA	F	203
-29 (A-G)	CAG GGA GGG CAG GAG CCA GGG CTG GGT ATG	F	310
ARMS-F			
IVS 2-654 (C-T)	GAA TAA CAG TGA TAA	B	826

Jenis mutasi	Urutan basa primer	Pasangan Primer	Produk (bp)
Control A	TTT CTG GGT TAA CGT CAA TGT ATC ATG CCT CTT TGC ACC		861
Control B	GAG TCA AGG CTG AGA GAT GCA GGA		
Control C	CAA CTT GCT CAA GCA TAC ACT C		493
Control D	AAT AAT AGG CAT AGT GAC AAG TGC		
Common E	TGA AGT CCA ACT CCT AAG CCA GTG		
Common F	CAA TAG GCA GAG AGA GTC AGT GCC TAT CA		

Pada teknik PCR-RFLP, Lembaga Eijkman menggunakan primer dan enzim restriksi untuk mengidentifikasi mutasi Talasemia β dan dapat digunakan untuk jenis mutasi di Indonesia seperti tersebut dalam Tabel 3.8. Enzim restriksi digunakan karena sifat perubahan 1 basa dapat menciptakan situs restriksi yang dapat dikenali oleh enzim-enzim tertentu tersebut. Penggunaan teknik PCR-ARMS dan PCR-RFLP ini mampu mendeteksi sebagian besar mutasi yang ada di Indonesia. Untuk mutasi yang tidak terdeteksi dengan teknik tersebut dilanjutkan untuk teknik sekuensing pada gen β . Sekuensing memungkinkan karakterisasi gen β secara menyeluruh dari regio UTR atau *upstream region* sampai daerah poly A.

Tabel 3.8 Primer dan enzim restriksi yang digunakan untuk deteksi mutasi Talasemia β dengan teknik PCR-RFLP

Regio	Primer	Mutasi	Enzim restriksi	Fragmen hasil restriksi		
				Normal	Mutan	
I	TLF62028- TLR62320	IVS-1 nt 5 G>C	<i>Cac8I</i>	293	257,36	
		IVS-1 nt1 G>T	<i>BsII</i>	29,22,22,175,45	29,22,22,220	
	HbE	<i>MnlI</i>	12,37,106,16,60,62	12,37,106,16,122		
	Codon 15 G>A	<i>SfcI</i>	293	202,91		
	Codon 17 A>T	<i>BfaI</i>	24,114,155	24,114,72,83		
	Codon 19 A>G	<i>MaeII</i>	218,75	293		
II	TLF62392- TLR62703	Codon 30 G>C	<i>Bsp1286I</i>	167,126	167,83,43	
		IVS-1 nt2 T>C	<i>Cac8I</i>	293	250,43	
		Codon 41/42 (delesi 4bp)	<i>TaqI</i>	312	263,49	
		TLF62028: -5'ACCTCACCCCTGTGGAGCCAC3'				
		TLR62320: 5'CTATTGGTCTCCCTAAACCTGTCTT GTAACCTTGCTA3				
TLF62392: 5'TATTTCCACCCCTTAGGCTGTGGTGTACCCCTTGACCCAGAGGTC3'						
TLR62703: 5' CCCCTTCCTAT GACATGAACTAA 3'						

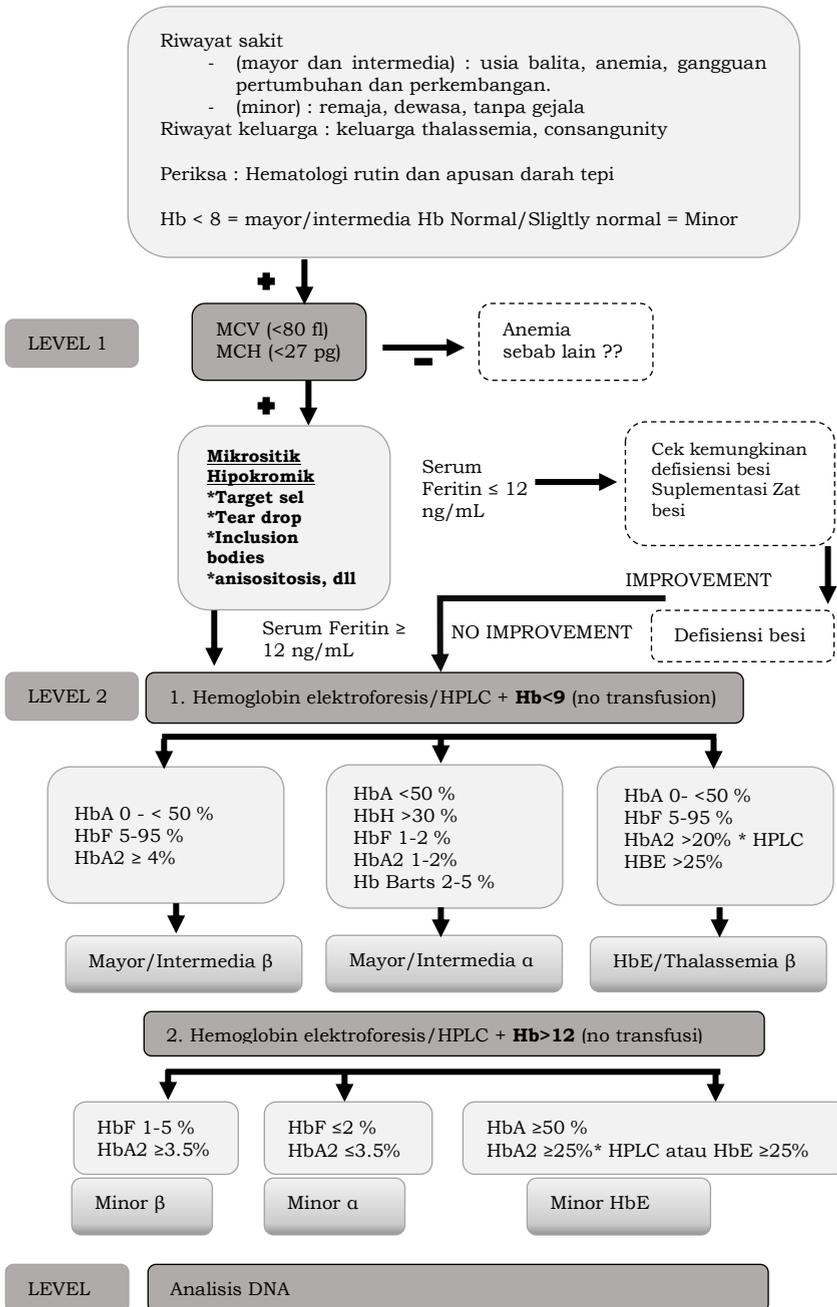
Talasemia α dideteksi menggunakan GAP-PCR dengan berbagai teknik. Beberapa primer PCR untuk deteksi dirangkum dalam Tabel 3.9.

Tabel 3.9 Nama primer dan tata urutan sekuen untuk deteksi thalassemia α .

Nama	5' → 3' Sekuen	GenBank ID: Nukleotida	Amplikon (ukuran)
LIS1-F	GTCGTCACTGGCAGCG TAGATC	HSLIS10:407 → 428	LIS1 3'UTR frag
LIS1-R	GATTCCAGGTTGTAGA CGGACTG	HSLIS10:2909 → 2887	(2503 bp)
α 2/3.7-F	CCCCTCGCCAAGTCCA CCC	HUMHBA4:5676 → 5694	- α ^{3.7} jxn frag
3.7/20.5-R	AAAGCACTCTAGGGTC CAGCG	HUMHBA4:11514 → 11494	(2022/2029 bp)
α 2-R	AGACCAGGAAGGGCC GGTG	HUMHBA4:7475 → 7457	(1800 bp)
4.2-F	GGTTACCCATGTGGT GCCTC	HUMHBA4:3064 → 3084	- α ^{4.2} jxn frag
4.2-R	CCCGTTGGATCTTCTC ATTTCCC	HUMHBA4:8942 → 8920	(1628 bp)
SEA-F	CGATCTGGGCTCTGTG TTCTC	HSGG1:26120 → 26140	--SEAjxn frag
SEA-R	AGCCCACGTTGTGTTT ATGGC	HSCOS12:3817 → 3797	(1349 bp)
FIL-F	TGCAAATATGTTTCTCT CATTCTGTG	HSGG1:11684 → 11709	--FILjxn frag
FIL-R	ATAACCTTTATCTGCCA CATGTAGC	HSCOS12:570 → 546	(1166 bp)
20.5-F	GCCCAACATCCGGAGT ACATG	HSGG1:17904 → 17924	-(α) ^{20.5} jxn frag
MED-F	TACCCTTTGCAAGCAC ACGTAC	HSGG1:23123 → 23144	--MEDjxn frag
MED-R	TCAATCTCCGACAGCT CCGAC	HSGG1:41203 → 41183	(807 bp)

Pada uji diagnosis dan uji tapis skrining Talasemia perlu diperhatikan tahapan penegakan diagnosis dengan kaskade seperti pada Gambar 3.1. Kaskade dimulai dengan anamnesis terkait dengan keluhan sakit, yaitu umumnya akibat anemia pada Talasemia mayor, ataupun tujuan pemeriksaan dalam rangka skrining pembawa sifat pada individu sehat. Tahap selanjutnya adalah pemeriksaan darah lengkap rutin dan gambaran darah tepi. Skrining karier Talasemia atau minor cukup memperhatikan 3 indeks eritrosit utama yaitu Hb, MCV, dan MCH, serta akan lebih baik jika ditambah gambaran darah tepi dan nilai RDW.

Pemeriksaan Hemoglobin elektroforesis atau HPLC fokus pada kadar HbA2 dan HbF sebagai penentu status karier Talasemia minor yaitu HbA2 \geq atau \leq 3.5 % dan juga nilai HbF %. Perlu diperhatikan bahwa pada pemeriksaan fraksi Hb menggunakan HPLC, HbA2 akan terlihat dalam kolom kromatografi yang sama dengan HbE, sehingga pada karier HbE, akan terlihat HbA2 pada nilai 22-25%. Kaskade skrining Talasemia juga melibatkan ferritin untuk melihat perbedaan dengan anemia defisiensi besi. Pada Talasemia, ferritin akan cenderung terlihat normal atau lebih, sedangkan pada anemia defisiensi besi akan kurang dari nilai normal. Beberapa literatur menyarankan tes provokasi besi pada daerah yang endemik dengan anemia defisiensi besi dengan memberikan konsumsi tablet besi selama 2-3 minggu. Jika ada perbaikan selama periode tersebut maka diagnosis dapat beralih ke ADB (anemia defisiensi besi). Alur diagnosis akhir dapat dipertegas dengan pemeriksaan DNA pada kasus yang meragukan atau untuk memastikan jenis mutasi yang dibawa oleh penyandang Talasemia.



Gambar 3.1

Bahan Rujukan

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Pencegahan Thalassemia (Hasil Kajian Health Technology Assesment tahun 2009)*. Jakarta.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1109/MENKES/PER/VI/201 tentang Petunjuk Teknis Jaminan Pelayanan Pengobatan Thalassaemia*. Jakarta.
3. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. (2008). Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): *Thalassaemia International Federation*; 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968/>
4. Galanello R. (2013). Screening And Diagnosis For Haemoglobin Disorders. In: Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello Ret al., authors; Old J, editor. *Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 1: Principles* [Internet]. 2nd edition. Nicosia, Cyprus: *Thalassaemia International Federation*; 2013. Chapter 4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190467/>
5. Taher A, Weatherall D, Cappellini M. (2018). Thalassaemia. *The Lancet*. 2018 vol: 391 (10116) pp: 155-167
6. Brancaloneoni, V. , Di Pierro, E. , Motta, I. and Cappellini, M. D. (2016), Laboratory diagnosis of thalassemia. *The International Journal of Laboratory Hematology.*, 38: 32-40. doi:10.1111/ijlh.12527
7. Hassan S, Ahmad R, Zakaria Z, Zulkafli Z, Abdullah WZ (2013). Detection of β -globin Gene Mutations Among β -thalassaemia Carriers and Patients in Malaysia: Application of Multiplex Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction. *Malaysian Journal Medical Science*. Jan;20(1):13-20. PMID: 23613656; PMCID: PMC3629881.
8. Pramoongjago P, Harahap A, Taufani RA, Setianingsih I, Marzuki S, Harahap A (1999). Rapid screening for the most common beta thalassaemia mutations in south east Asia by PCR based restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). *Journal of Medical Genetics*. 36(12):937-8. PMID: 10636743; PMCID: PMC1734272.
9. Fucharoen S, Weatherall DJ. (2012). The hemoglobin E thalassemyias. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*. 2(8):a011734. doi: 10.1101/cshperspect.a011734. PMID: 22908199; PMCID: PMC3405827.

BAB IV. Manajemen Talasemia

Penyakit Talasemia adalah salah satu penyakit katastrofik yang memerlukan pengelolaan sejak diagnosa ditegakkan. Pengelolaan utama ada pada kriteria mayor yang secara klinis menunjukkan gejala klinis anemia dan semua turunan gejala akibat anemia dan ketidakmampuan eritropoiesis yang efektif.

a. Terapi suportif

Pengelolaan pasien Talasemia sampai saat ini yang dilakukan adalah dalam bentuk terapi suportif. Terapi suportif adalah memberikan tata kelola agar pasien dapat tumbuh dan berkembang dengan baik. Terapi tidak dimaksudkan untuk menyembuhkan secara penuh, mengingat penyebab genetik sampai saat ini belum bisa dilakukan substitusi cacat genetik dengan genetik yang normal.

Terapi suportif yang diberikan disesuaikan dengan patologi utamanya yaitu pengobatan terhadap anemianya. Secara umum tatalaksana yang dilakukan untuk pasien Talasemia adalah :

- 1) Pemberian transfusi darah adekuat
- 2) Pemberian kelasi besi
- 3) Suplementasi nutrisi (antioksidan)
- 4) Splenektomi atau pengangkatan limpa
- 5) Vaksinasi
- 6) Dukungan psikososial

Penjelasan masing-masing tata laksana tersebut diuraikan dalam keterangan selanjutnya.

1) Transfusi darah

Transfusi wajib diberikan jika $Hb < 7$ mg/dL setelah pemeriksaan 2 kali dengan jeda lebih dari 2 minggu, tanpa penyebab lain seperti infeksi, trauma, penyakit kronis lainnya. Volume darah yang ditransfusikan bergantung dari nilai Hb. Bila kadar Hb pratransfusi > 6 gr/dL, volume darah yang ditransfusikan berkisar 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam. Jika nilai Hb < 6 gr/dL, dan atau kadar Hb berapapun tetapi dijumpai klinis gagal jantung maka volume darah yang ditransfusikan dikurangi menjadi 2-5 ml/kg/kali dan kecepatan transfusi dikurangi

hingga 2 mL/kg per jam untuk menghindari kelebihan cairan. Pemberian diuretik dapat diindikasikan jika pasien memiliki penyakit jantung.

Target Hb setelah transfusi adalah di atas 10 mg/dL namun jangan lebih dari 14 mgdL. Pasien diharapkan melakukan transfusi kembali sebelum Hb drop dibawah 8 mgdL, artinya bahwa pasien di edukasi untuk kembali melakukan transfusi dengan Hb pretransfusi tidak kurang dari 9,5 mg/dL. Pemberian darah dengan Hb pretransfusi di atas 9 mg/dL dapat mencegah eritropoiesis ekstrameduler, mencegah kerusakan organ, meningkatkan ketahanan tubuh, menekan kebutuhan darah di masa mendatang, dan mengurangi serapan besi di saluran cerna. Darah yang digunakan adalah sama dalam jenis ABO dan Rh nya, tipe leucodepleted yang telah menjalani uji skrining nucleic acid testing (NAT) untuk menghindari infeksi tertularnya penyakit lain. Pasien harus kembali setiap 3 minggu, 4 minggu atau lebih disesuaikan dengan Hb pratransfusi.

Pada tata kelola transfusi perlu diperhatikan reaksi imunologi seperti reaksi alergi, reaksi hemolitik akut, dan reaksi yang bersifat lambat. Memastikan kebutuhan darah sebelum transfusi sesuai dengan jenisnya, penggunaan PRC yang dicuci, fresh, dapat mengurangi reaksi alergi yang ditimbulkan. Jika reaksi alergi timbul penanganan disesuaikan dengan gejala dan tanda klinisnya seperti penghentian laju transfusi atau memperlambat, pemberian oksigen, agen immunosupresan dan steroid.

2) Pemberian kelasi besi

Kelasi besi adalah kebutuhan utama kedua yang mengiringi transfusi darah yang dilakukan. Pemberian transfusi rutin setiap bulan selama hidup dapat menyebabkan penumpukan besi dalam tubuh. Sifat besi yang tidak bisa dikeluarkan secara alami oleh tubuh harus dibantu dengan kelator agar bisa diekskresikan ke luar tubuh. Indikator penumpukan besi dalam tubuh dapat dinilai melalui jumlah kantong darah yang ditransfusikan, kadar serum feritin, transferin, biopsi hati untuk mengukur kadar besi, mengukur besi melalui MRI, dan feritometer.

Jika transfusi darah sudah dilakukan sebanyak >10 kali, maka kadar besi secara umum sudah meningkat diambang normal, zat kelator

dapat diadministrasikan. Parameter lain adalah kadar serum feritin di atas 1000 ng/mL, dan atau saturasi transferin $\geq 70\%$.

Ada 3 macam obat utama kelator yaitu Deferoksamin dengan nama dagang Desferal, Deferiprone dengan merek Feriprox dengan konsumsi minum tablet, dan Deferasirox (Exjade) dengan tablet berbentuk everfescen. Dosis Deferoksamin adalah 30-60 /kgBB secara subcutan atau intramuscular. Deferoksamin memiliki waktu paruh singkat sehingga perlu diberikan dengan durasi 8-12 jam per hari, 5-7 kali per minggu. Deferoksamin tidak disarankan pada pasien anak di bawah usia 2 tahun karena risiko toksisitas yang lebih tinggi. Deferiprone atau Feriprox, dosis yang diberikan adalah 75-100 mg/kg per hari, dibagi dalam 3 dosis, diberikan per oral sesudah makan. Feriprox sirup diberikan untuk anak kurang dari 6 tahun yang belum mampu meminum tablet. Efek samping yang dilaporkan adalah mual, muntah, nyeri perut dan diare, neutropenia ringan, dan atralgia. Efek ini bersifat individual dan dapat ditoleransi dengan memberikan asupan lain dalam konsumsi tablet atau sirupnya. Deferasirox atau Exjade dosis yang dianjurkan adalah 20-40 /kgBB, dapat diminum bersamaan dengan minuman lain seperti jus, dalam keadaan perut belum terisi makanan, atau sebelum makan. Exjade dilaporkan memiliki bioavailabilitas yang sangat baik sehingga hanya perlu dosis 1 kali sehari.



Gambar 4.1. Macam obat kelator besi yang beredar di pasaran.

Pada indikasi tertentu seperti kardiomiopati, kadar feritin menetap lebih dari 2500 selama 3 bulan, dan penumpukan besi nyata hemosiderosis pada jantung (MRI T2* jantung <20 ms), pemberian kelator kombinasi 2 atau 3 macam obat dapat diindikasikan. Kombinasi dapat berupa

Deferoksamin dan Deferiprone, Deferoxsamin dan Deferasirox, ataupun Deferiprone dan Deferasirox.

Efek pengobatan kelasi besi dapat dipantau dengan menggunakan indikator serum feritin ataupun metode yang lebih valid adalah dengan mengukur LIC (*liver Iron Concentration*). LIC dapat dikatakan baik jika <7000 ug/g berat kering hati atau Feritin serum antara 1000-2500 ngmL. Namun perlu diingat bahwa parameter terakhir ini tidak merepresentasikan nilai yang valid kadar besi dalam tubuh karena dapat dipengaruhi oleh infeksi dan atau inflamasi lainnya.

Pemberian kelasi besi harus dimonitor kemungkinan-kemungkinan komplikasi atau efek sampingnya. Efek samping ini bersifat individual diantaranya adalah : Gangguan audiologi (telinga), katarak, gangguan pertumbuhan, reaksi alergi. Keluhan tersebut terjadi pada obat Deferoksamin. Obat Deferiprone dan Deferasirox dapat menyebabkan neutropenia, gangguan gastrointestinal, dan gangguan ginjal

3) Suplementasi nutrisi

Pasien Talasemia mengalami berbagai kondisi metabolisme akibat gangguan anemia dan bisa mengakibatkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Nutrisi pasien Talasemia harus diperhatikan mengingat kondisi iron overload akibat transfusi. Pemberian nutrisi antioksidan diindikasikan untuk semua pasien seperti asupan yang mengandung kalsium, vitamin D, folat, trace mineral (kuprum/ tembaga, zink, dan selenium), dan antioksidan (vitamin C dan E).

Suplementasi vitamin D yang direkomendasikan adalah 50.000 IU sekali seminggu pada pasien dengan kadar 25-hidroksi vitamin D di bawah 20 ng/dL. Rokok dan alkohol harus dihindari oleh pasien-pasien Talasemia karena dapat menyebabkan osteoporosis, gangguan besi, dan mengganggu metabolisme hati. Makanan yang mengandung besi harus dihindari atau dijaga dengan ketat seperti jeroan, hati, daging yang berwarna merah.

Suplementasi vitamin E 10 mg/kg atau 2x200 IU/hari selama 4 minggu dipercaya dapat meningkatkan kadar Hb dan askorbat plasma. Vitamin C berfungsi untuk memetabolisme besi dari penyimpanan di

intraselular dan secara efektif meningkatkan kerja DFO. Vitamin C dengan dosis tidak lebih dari 2-3 mg/kg/hari diberikan bersama desferoksamin untuk meningkatkan ekskresi besi. Selain itu asam folat juga direkomendasikan dosis 1-5 mg/kg/hari atau 2x1 mg/hari. Asam folat ini tidak perlu diberikan jika kadar Hb pretransfusi lebih dari 9 g/dL.

4) Splenektomi

Splenektomi adalah tindakan insisif untuk memotong splen atau limpa dari tubuh. Splenektomi tidak akan menjadi alternatif ketika transfusi rutin dapat dilakukan sejak usia dini dan berlangsung secara adekuat. Tindakan splenektomi dapat diindikasikan untuk keadaan seperti kebutuhan transfusi meningkat hingga lebih dari 200-250 mL PRC /kg/tahun atau 1,5 kali lipat dibanding kebutuhan biasanya, hipersplenisme, leukopenia dan trombositopenia. Splenektomi adalah tindakan yang berisiko mengingat limpa adalah organ yang penting untuk metabolisme. Tindakan operatif splenektomi dapat berisiko terjadinya sepsis terutama akibat *Streptococcus pneumoniae*. Infeksi lain adalah akibat jamur, malaria, protozoa, neisseria, dan lain sebagainya. Trombosis pasca splenektomi-dengan frekuensi yang sedikit, adalah komplikasi lain yang dapat terjadi pasca tindakan operatif.

5) Vaksinasi

Penanganan yang insentif dan optimal pasien Talasemia melibatkan tindakan vaksinasi untuk mencegah beberapa penyakit. Pada penanganan yang adekuat, Vaksin *Pneumokokus* direkomendasikan sejak usia 2 bulan, dan diulang pada usia 24 bulan. Pemberian ulangan dapat diberikan setiap 5 hingga 10 tahun. Transfusi rutin dapat menyebabkan peningkatan risiko hepatitis B, untuk itulah vaksinasi hepatitis B menjadi sebuah keharusan. Pemantauan hepatitis harus dilakukan secara rutin dengan perangkat parameter-parameter kesehatan hepar seperti SGOT, SGPT, IgG, dan IgM terhadap hepatitis. Vaksin influenza secara adekuat diberikan setiap tahun. Selain itu pemantauan terhadap HIV juga harus diperhatikan mengingat pasien mendapatkan transfusi dari pendonor lain.

6). Psikososial

Pasien Talasemia hidup dengan kondisi klinis dibawa sejak lahir hingga masa kematian. Gangguan psikologis sangat dekat dengan kehidupan para penyandang Talasemia. Pada usia balita perkembangan psikologis dapat terganggu akibat si anak merasa berbeda dengan teman sebaya yang lain, terkait dengan seringnya mereka harus diinjeksi transfusi. Rasa trauma sering terjadi akibat tindakan transfusi rutin yang terkadang tidak langsung dapat berhasil, perlu diinjeksi berkali-kali untuk mencari akses pembuluh darah. Pada remaja dan dewasa muda, terutama pada usia sekolah, penyandang Talasemia dapat mengalami gangguan kepercayaan diri, stres, depresi akibat perlakuan lingkungan yang tidak seperti mereka harapkan. Beberapa kasus dapat mengakibatkan penarikan diri dari lingkungan. Gangguan psikologis juga muncul pada kehidupan reproduksi mereka mengingat kondisi yang mereka alami. Penyandang kadang merasa takut dan tidak percaya diri untuk melangkah ke jenjang yang lebih serius.

Gangguan psikologis juga dapat mengena pada kedua orangtuanya. Stigma masyarakat yang menganggap negatif penyakit keturunan dapat berakibat pada rasa penyesalan, dan menarik diri dari lingkungan. Rasa malu terhadap kelainan fisik anak dapat menjadi penyebab orang tua tidak percaya diri. Akibat lain adalah beban ekonomi yang ditanggung, gangguan pekerjaan akibat mengurus anak, dan lain sebagainya.

Pada keadaan tersebut, lingkungan harus mendukung perkembangan emosional dan psikologis pasien Talasemia dengan berupaya menciptakan kondisi yang apa adanya, tidak ada *bullying*/perundungan, keistimewaan ataupun restriksi. Kondisi psikis dapat ditingkatkan dengan memberikan ruang kebebasan, rasa senasib sepenengungan, dan penguatan bersama dalam sebuah wadah penyandang, rekreasi bersama dan kegiatan lain yang meningkatkan rasa kepercayaan diri. Kepercayaan diri yang meningkat dapat berefek pada pengobatan dan pada akhirnya dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarganya.

b. Terapi definitif

Penyebab utama dari pasien Talasemia adalah gangguan mutasi gen yang ada dan dibawa oleh setiap sel, termasuk sel-sel dalam sistem eritropoiesis. Transfusi adalah terapi suportif untuk menunjang kehidupan akibat kekurangan hemoglobin. Satu satunya jalan definitif adalah mengganti gen-gen mutan dalam sel-sel progenitor eritrosit menjadi normal kembali. Beberapa alternatif terpai definitif yang sudah dilaksanakan dan dalam tahap penelitian adalah cangkok sumsum tulang (*Bone marrow transplantation-BMT*) dan terapi gen (*genetic therapy*).

1). *Bone marrow transplantation-BMT*

BMT atau cangkok sumsum tulang adalah terapi yang memungkinkan penyandang Talasemia tidak memerlukan transfusi rutin. Nama lain dari teknik ini adalah *hematopoietic stem cell transplantation/HSCT* atau HCT. Pada teknik ini dilakukan dengan melakukan penggantian sumsum tulang dari pendonor kepada pasien Talasemia. Transplantasi ini memerlukan pengawasan dan pemilihan yang ketat semenjak perencanaan, pelaksanaan, dan post transplantasi. Pasien Talasemia diklasifikasikan sebelum pelaksanaan HCT sebagai pasien Kelas 1, 2 atau 3 berdasarkan faktor risiko yang mempengaruhi hasil setelah HCT. Faktor-faktor risiko ini termasuk diantaranya adalah usia pasien-semakin muda >5 tahun lebih baik, kecukupan kelasi besi, ada atau tidak adanya fibrosis hati, ada atau tidak adanya hepatomegali. Kelas 1 adalah mereka yang tidak memiliki faktor risiko; kelas 2, mereka yang memiliki 1 atau 2 faktor risiko; dan kelas 3 adalah mereka yang memiliki semua faktor risiko.

Seleksi donor sangat penting karena transplantasi mungkin gagal atau mematikan akibat komplikasi imunologis. Hasil terbaik adalah dengan saudara kandung yang cocok dengan HLA. Namun, hanya 25% dari pasien memiliki donor saudara yang cocok dengan HLA, dan dalam studi baru-baru ini, <52% orang non-Eropa menemukan donor yang tidak terkait yang ternyata cocok. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* (allo-SCT), saat ini merupakan satu-satunya terapi transplantasi sumsum tulang yang paling memungkinkan. Donor dapat berasal dari anggota keluarga atau seseorang yang tidak terkait dengan pasien. Pasien dengan transplantasi *HLA-matched related allogenic* tanpa

faktor risiko memiliki tingkat harapan hidup/*overall survival* (OS) 93% dan harapan hidup tanpa penyakit/*disease-free survival* (DFS) 91%. Pasien dengan 1 atau 2 faktor risiko memiliki OS 87% dan DFS 83%, sedangkan pasien dengan 3 faktor risiko memiliki OS 79% dan DFS 58%. Risiko kematian pada transplantasi sekitar 10%.

Saat ini sedang dikembangkan *haploidentical transplantation* yaitu transplantasi alogenik dengan melibatkan transplantasi setengah-cocok atau sebagian-cocok. Keuntungan dari *haploidentical transplantation* adalah meningkatkan kemungkinan menemukan donor karena hampir setiap orang memiliki setidaknya satu kerabat yang haploidentik. Beberapa laporan dari center cangkok sumsum tulang menggunakan ibu kandung sebagai donor haplo ini. Kerabat dapat diminta untuk menyumbangkan sel punca jauh lebih cepat daripada donor sukarela di luar kekerabatan, terutama ketika donor sukarela tinggal di negara lain, sehingga memungkinkan transplantasi dilakukan dengan cara yang lebih tepat waktu. Penggunaan *Haploidentical stem cell* ini memerlukan serangkaian perlakuan terhadap pengobatan profilaksis, dan perlakuan stem cell untuk menghindari reaksi imun yang berlebih diantaranya purifikasi sel CD34+, preparasi Busulfid, Fludarabine, dan thiothepa.

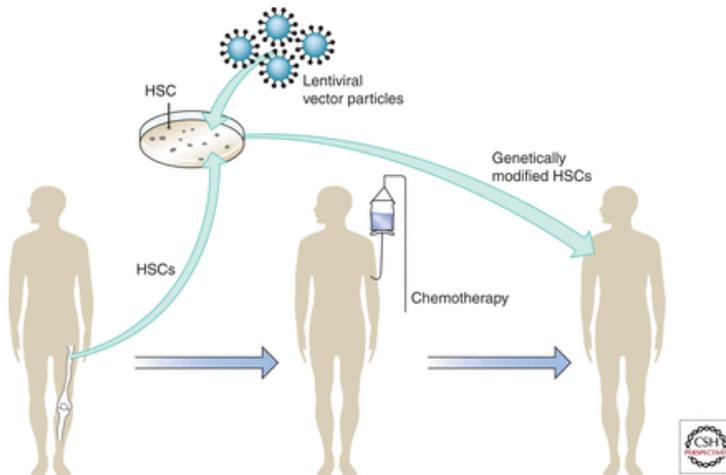
Saat ini teknik pencangkokan dengan deplesi atau menurunkan secara efektif T-cell melalui selektif positive sel-sel CD34+, deplesi sel-sel CD3+/CD19+ , atau deplesi T-cell receptor $\alpha\beta+$ (TCR $\alpha\beta+$)/CD19+, memiliki peningkatan secara signifikan output dari teknik *haploidentical HCT* (haplo-HCT). Beberapa pusat cangkok sumsum tulang tengah meningkatkan keberhasilan pasien dari Haplo-HCT dengan metode manipulasi baru yaitu menghilangkan limposit T $\alpha\beta+$ sambil meretensi limposit $\gamma\delta$, sel-sel natural killer (NK) , dan aksesoris sel-sel lainnya.

2). Terapi Gen

Terapi gen dimaksudkan sebagai terapi yang dapat mengubah susunan mutasi gen yang dikandung di dalam sel hematopoiesis. Penelitian tentang gen terapi untuk Talasemia telah berkembang cukup pesat sejak tahun 1990 an. Pada saat ini terapi gen telah memasuki tahap krusial, dengan dicobakannya teknik ini pada beberapa pasien.

Pendekatan terapi gen pada Talasemia adalah dengan melakukan harvesting sumsum tulang dari pasien, kemudian sel-sel tersebut

dilakukan kultur dan pemeliharaan. Tahap selanjutnya adalah dengan melakukan insersi gen yang normal ke kultur sel tersebut dengan menggunakan perantara virus (umumnya adalah lentivirus). Hasil insersi gen normal tersebut kemudian dilakukan transfusi kembali melalui jalur Intra Vena kepada pasien. Pada pasien sebelum dilakukan transfusi kembali dilakukan terapi untuk mengontrol efek imunologi yang dapat terjadi.



Gambar 4.2 Pendekatan terapi gen menggunakan lentivirus Stem cell atau sel punca dari sumsum tulang dilakukan aspirasi kemudian dimanipulasi di laboratorium dengan injeksi lentivirus yang membawa material DNA normal. Kemudian hasil modifikasi digunakan sebagai sel punca baru kepada pasien.

Penggunaan material lentivirus atau LTRs dapat mengakibatkan aktivasi respon imun, sehingga perlu upaya untuk menghalangi timbulnya reaksi tersebut. Perlakuan LTRs sebelum dimanfaatkan untuk insersi gen normal diantaranya adalah inserti mutagenesis dan *proto-oncogene activation*.

Pendekatan lain adalah dengan menggunakan teknologi CRISPR-Cas9 (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats-Cas9*), dibaca 'krisper kas nain'. CRISPR membutuhkan setidaknya dua komponen dasar untuk mengubah gen: RNA panduan, yang membawa kode yang menentukan di mana mengedit genom, dan enzim yang disebut Cas, yang mengikuti panduan RNA untuk membuat pemotongan DNA sel. Dalam perubahan urutan DNA yang normal maka diperlukan sisipan

urutan baru, sehingga memerlukan komponen ketiga yaitu *template DNA*. Hal ini sering kali menyebabkan tingkat keberhasilan penyuntingan CRISPR menjadi lebih rendah. Jadi, alih-alih mencoba memperbaiki DNA yang salah dalam β -thalassemia, dapat juga mengandalkan pendekatan teknik lain berupa *replace* yaitu dengan mengaktifkan rantai gamma atau HbF. Hemoglobin F adalah satu komponen hemoglobin yang aktif pada saat fetus dan dipertahankan sampai usia 6 bulan pasca lahir seiring dengan pembentukan HbA. Pada pasien Talasemia gangguan HbA akibat mutasi gen β atau α dapat dikompensasi dengan 'mengaktifkan' kembali HbF pada usia dewasa.

Aktivasi HbF pada usia dewasa dilakukan dengan berbagai pendekatan teknik. Kasus genetik persisten hemoglobin F (HPFH) pada dewasa banyak memberikan informasi tentang sekuen yang dapat diaktivasi, diantaranya adalah urutan yang terletak 567 bp di hulu gen γ -globin yang terkait dengan kompleks penekan pada molekul yang mengandung GATA. Prosedur pemberian protein zinc-finger DNA-binding domains (ZF-DBDs) sintetis pada daerah ini terbukti meningkatkan laju produksi HbF pada sel-sel eritropoiesis.

Pendekatan lain adalah dengan memberikan agen atau zat yang dapat menstimuli produksi HbF seperti Hydroxyurea (HU), Histone deacetylase (HDAC) inhibitors seperti derivat butyrate, azacitidine, dan decitabine. Asam Nicotin dan Pomalidomide juga diteliti terkait induksi HbF. Dibandingkan dengan HU, Pomalidomide adalah penginduksi yang lebih kuat untuk produksi HbF. Telah dibuktikan bahwa mekanisme epigenetik dari obat ini berhubungan dengan asetilasi H3K9 dan H3K14 pada daerah LCR gen γ -globin.

Teknologi ini memungkinkan koreksi gen mutasi dengan lebih tepat sasaran dan tanpa menggunakan agen virus. Ini merupakan teknologi *genome editing* terbaru yang dan relatif tidak berbahaya dalam penggunaannya. Pendekatan gen terapi untuk Talasemia terus mengalami penyempurnaan sampai suatu saat teknologi ini dapat digunakan secara massal.

Bahan Rujukan

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1109/MENKES/PER/VI/201 tentang Petunjuk Teknis Jaminan Pelayanan Pengobatan Thalassaemia*. Jakarta.
2. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. (2008). Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): *Thalassaemia International Federation*; 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968/>
3. Thalassaemia International Federation. (2014). *Guidelines For The Management Of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*. Cyprus. Thalassaemia International Federation Publisher.
4. Ghosh K, Colah R, Manglani M, Choudhry VP, Verma I, Madan N, Saxena R, Jain D, Marwaha N, Das R, Mohanty D, Choudhary R, Agarwal S, Ghosh M, Ross C. (2014). Guidelines for screening, diagnosis and management of hemoglobinopathies. *Indian Journal Human Genetics*.;20(2):101-19. doi: 10.4103/0971-6866.142841. PMID: 25400338; PMCID: PMC4228561.
5. Bollig C, Schell LK, Rucker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, Meerpohl JJ. (2017). Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Systematic Review*. 15;8(8): doi:10.1002/14651858.CD007476. pub3. PMID: 28809446; PMCID: PMC6483623.
6. Papasavva P, Kleanthous M, Lederer CW. Rare Opportunities: CRISPR/Cas-Based Therapy Development for Rare Genetic Diseases. *Molecular Diagnostic Therapy*. 2019 Apr;23(2):201-222. doi: 10.1007/s40291-019-00392-3. PMID: 30945166; PMCID: PMC6469594.
7. Gaziev, J., Marziali, M., Isgrò, A., Sodani, P., Paciaroni, K., Gallucci, C., Andreani, M., Testi, M., De Angelis, G., Alfieri, C., Cardarelli, L., Ribersani, M., Armiento, D., & Lucarelli, G. (2013). Bone marrow transplantation for thalassemia from alternative related donors: improved outcomes with a new approach. *Blood*, 122(15), 2751-2756. Accessed October 06, 2019. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-513473>.
8. Crippa S, Rossella V, Aprile A, Silvestri L, Ravis S, Scaramuzza S, Pirroni S, Avanzini MA, Basso-Ricci L, Hernandez RJ, Zecca M, Marktel S, Ciceri F, Aiuti A, Ferrari G, Bernardo ME. (2019). Bone marrow stromal cells from β -thalassemia patients have impaired hematopoietic supportive capacity. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Feb 25;129(4):1566-1580. doi: 10.1172/JCI123191. PMID: 30830876; PMCID: PMC6436882.
9. Asada N, Takeishi S, Frenette PS. (2017). Complexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche. *International Journal of Hematology*. 2017;106(1):45-54. doi: 10.1007/s12185-017-2262-9
10. Fard AD, Hosseini SA, Shahjahani M, Salari F, Jaseb K.(2013) Evaluation of Novel Fetal Hemoglobin Inducer Drugs in Treatment of β -Hemoglobinopathy Disorders. *International Journal of Hematology and Oncology Stem Cell Research*.7(3):47-54. PMID: 24505535; PMCID: PMC3913144.

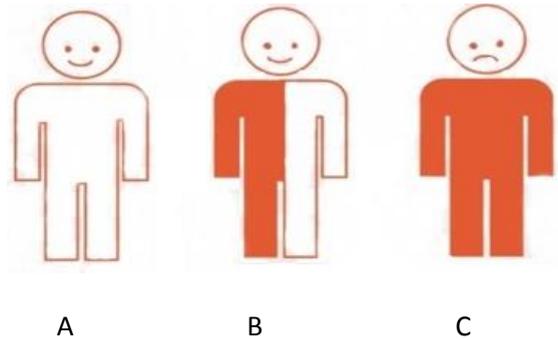
Bab V. Aspek Pencegahan dan Konseling

Sebagai penyakit katastrofik, Talasemia berbeda dengan penyakit katastrofik lainnya seperti kanker, jantung, penyakit endokrin dan lain sebagainya. Perbedaan terletak pada awal pengobatan dan jenis pengobatan, seperti tersebut pada bab sebelumnya. Aspek kuratif ini telah menyedot dana asuransi kesehatan nasional ada di urutan ke 5 pada tahun 2018 dan akan terus meningkat jika tidak ditanggulangi secara sistematis. Pada tahun 2018 dikeluarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/1/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia. Pedoman ini merupakan panduan komprehensif bagi tenaga kesehatan dalam mengelola pasien Talasemia, mulai dari pengobatan hingga usaha pencegahan. Pencegahan menjadi satu-satunya pengelolaan yang harus dijalankan untuk mengurangi dampak financial secara nasional.

a. Pola penurunan sifat

Talasemia adalah penyakit autosomal yaitu penyakit genetik yang dibawa oleh gen-gen yang terdapat di kromosom autosom atau non sex kromosom, tepatnya kelainan di kromosom 11 dan 16 sebagaimana penjelasan di Bab 2. Karena sifat ini, maka penyakit Talasemia dapat diidap oleh semua jenis kelamin baik laki-laki maupun perempuan.

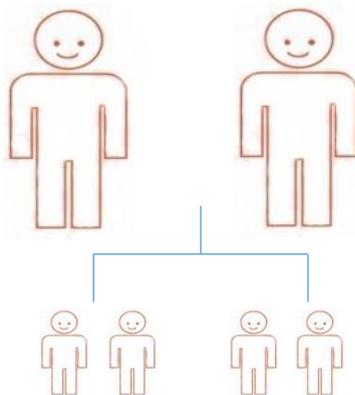
Penurunan penyakit Talasemia terjadi secara resesif, yaitu bahwa penyakit Talasemia (mayor) hanya terjadi ketika gen-gen mutan penyebab Talasemia menurun dari alel-alel kedua orang tua pembawa mutan atau karier Talasemia. Untuk mengetahui lebih jelas status individu terhadap gen penyebab Talasemia dapat dilihat pada Gambar 5.1



Gambar 5.1 Status Individu menurut gen mutan Talasemia
 Individu A adalah sehat tanpa ada gen mutan, Individu B adalah sehat dengan membawa 1 gen mutan (karier/Talasemia minor), sedangkan individu C adalah pengidap dengan 2 gen mutan dalam tubuhnya (Talasemia mayor).

Dengan mengetahui status individu seperti pada Gambar 5.1, probabilitas setiap tipe perkawinan dari orang tua dapat digambarkan sebagai berikut :

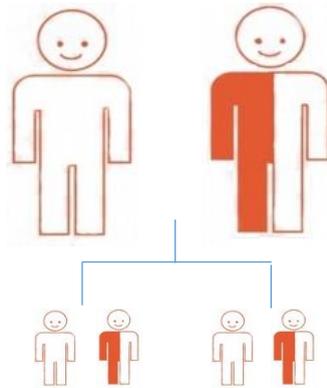
- 1) Perkawinan dari dua orang tua yang normal.



Gambar 5.2 Perkawinan normal vs normal

Pada perkawinan dari dua orang tua yang normal tanpa mengidap mutan Talasemia, akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah sehat dan normal (Gambar 5.2).

- 2) Perkawinan dari 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua sehat pembawa gen mutan atau karier Talasemia (Talasemia minor)

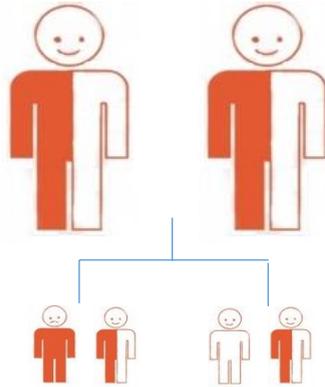


Gambar 5.3 Perkawinan normal vs minor (karier)

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat normal dan 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 50% sehat normal, dan 50% sehat karier (Talasemia minor) seperti Gambar 5.3.

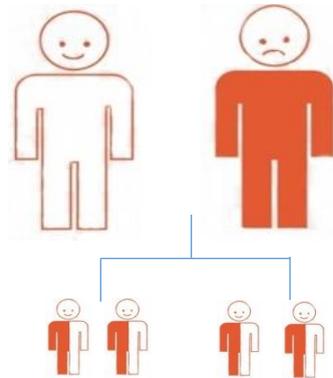
- 3) Perkawinan dari 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor) dan 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor)

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat karier (Talasemia minor) dan 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 25% sehat normal, dan 50% sehat karier, dan 25% pengidap (Talasemia mayor) Gambar 5.4.



Gambar 5.4 perkawinan minor vs minor

- 4) Perkawinan dari 1 orang tua sehat normal dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor)



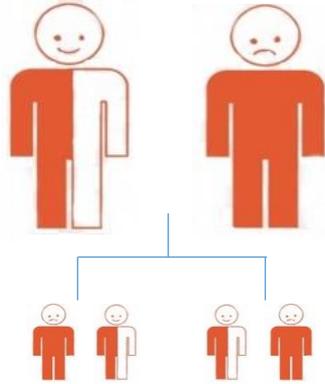
Gambar 5.5 Perkawinan normal vs mayor

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat normal dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 100% sehat karier (Talasemia minor) (Gambar 5.5).

- 5) Perkawinan dari 1 orang tua sehat karier (Talasemia minor) dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor)

Pada perkawinan dari 1 orang tua yang sehat karier (Talasemia minor) dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor), akan diperoleh

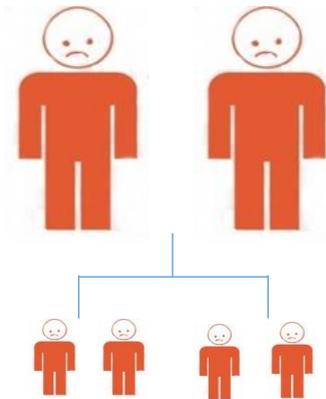
probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 50% sehat karier (Talasemia minor) dan 50% pengidap (Talasemia mayor) Gambar 5.6.



Gambar 5.6 Perkawinan minor vs mayor

- 6) Perkawinan dari 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor) dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor)

Pada perkawinan dari 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor) dan 1 orang tua pengidap (Talasemia mayor), akan diperoleh probabilitas setiap anak pada setiap kelahiran adalah 100% pengidap (Talasemia mayor) Gambar 5.7.



Gambar 5.7 Perkawinan mayor vs mayor

Gambar-gambar pola perkawinan tersebut di atas memberikan konsekuensi pilihan kepada para individu dalam menentukan calon

pasangan dan perencanaan reproduksi di masa mendatang. Probabilitas anak pengidap (Talasemia mayor) lahir dari perkawinan antar individu sehat karier (Talasemia minor), Talasemia karier (Talasemia minor dengan pengidap (Talasemia mayor), dan perkawinan antar pengidap (Talasemia mayor).

Dari probabilitas angka kelahiran mayor antara pasangan minor vs minor, dapat diprediksi jumlah kelahiran bayi mayor setiap tahun pada suatu negara. Angka kelahiran total dapat diprediksi dengan berdasarkan hukum Hardy-Weinberg $p^2+2pq+q^2$ dengan ketentuan :

p = frekuensi gen pengidap ($1/2$ frekuensi karier Talasemia)

q = frekuensi gen HBA normal = $1-q$

Jika Indonesia memiliki 3-10% pembawa sifat Talasemia, atau misal dirata-rata adalah 5%, maka frekuensi gen Talasemia di Indonesia $p= 2.5\%$ atau 0.025. Maka dapat dihitung frekuensi gen HBA normal q adalah $1-0.025=0.975$.

Probabilitas gen Talasemia homozigot adalah $p^2 = 0.000625$ atau 0.0625% atau $625/1.000.000$

Probabilitas heterozigot adalah $2pq = 2 \times 0,975 \times 0.025 = 0.04875$

Probabilitas homozigot normal $q^2 = 0.975 \times 0.975 = 0.950625$

Dari formula di atas, jika Indonesia memiliki 500.000 angka kelahiran bayi setiap tahun, maka dapat dihitung probabilitas lahir anak dengan Talasemia mayor adalah $625/1.000.000 \times 500.000 = 312.5$ bayi pertahun.

Angka probabilitas kelahiran bayi mayor juga dapat ditentukan secara lebih sederhana dengan formula sebagai berikut:

Jika pembawa sifat Talasemia adalah 5% atau $1/20$, maka perkawinana minor vs minor = $1/20 \times 1/20 = 1/400$.

Probabilitas setiap kelahiran bayi mayor adalah $1/4$, maka dapat dihitung $1/400 \times 1/4 = 1/1600$.

Jika ada 500.000 kelahiran, maka bayi mayor adalah $1/1600 \times 500.000 = 312.5$

Jika pengobatan Talasemia membutuhkan pengelolaan sebesar 10 juta perbulan peranak, maka dapat dihitung tambahan pengelolaan sebesar 10 juta x 12 x 312.5 = 37500 juta atau 37.5 Milyar pertahun.

b. Skrining Talasemia

Pengetahuan tentang pola perkawinan yang dapat menyebabkan timbulnya Talasemia mayor pada keturunan, memberikan pemahaman bahwa upaya pencegahan dapat dimaksimalkan dengan mengetahui status gen mutan pada individu. Upaya deteksi pembawa mutan melalui upaya skrining Talasemia pada individu sehat menjadi langkah penting pencegahan secara nasional. Skrining tetap harus mengedepankan azas otonomi, keadilan, manfaat, dan tidak menyakiti. Individu harus mendapat pengetahuan yang cukup, tidak ada paksaan, dan dijaga kerahasiaannya. Kegiatan skrining ideal dilakukan sebelum seseorang memiliki anak, bahkan sejak awal disarankan individu sehat mengetahui status karier Talasemia pada tubuhnya. Sasaran skrining dapat dibagi dalam urutan skala prioritas sebagai berikut:

- 1) Ring I atau *extended family* adalah keluarga inti dari pengidap taalassemia. Kakak, adik, adalah anggota keluarga yang harus mendapatkan akses skrining gen mutan/pembawa sifat Talasemia. *Extended family* juga dapat diartikan keseluruhan keluarga dekat termasuk, paman, tante, sepupu, cucu, dan sebagainya.
- 2) Ibu-ibu hamil. Ibu hamil dari kalangan umum, apalagi dari keluarga dengan salah satu keluarga status pengidap Talasemia dapat melakukan skrining pada saat *ante natal care* (ANC). Jika pada saat pemeriksaan skrining diketahui adalah pembawa sifat Talasemia, maka pemeriksaan selanjutnya dilakukan kepada suaminya.
- 3) Skrining premarital (skrining sebelum menikah)
Pemeriksaan skrining sebelum menikah dapat dilakukan bersamaan dengan pengumpulan syarat-syarat pernikahan sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Pasangan dapat menjalani pemeriksaan skrining pembawa sifat Talasemia di pusat kesehatan masyarakat atau rumah sakit. Skrininng premarital tetap mengedepankan hak azazi

dan kebebasan individu untuk menentukan pilihannya. Konsultasi genetik mengenai hasil pemeriksaan skrining premarital ini menjadi bagian penting yang harus disediakan untuk menunjang keberhasilan program.

4) Skrining populasi

Skrining pada populasi menjadi bagian integral dalam program pencegahan. Masyarakat yang telah teredukasi dengan baik dapat melakukan skrining pada berbagai fasilitas kesehatan baik milik pemerintah maupun laboratorium-laboratorium swasta secara mandiri. Konseling terhadap hasil pemeriksaan difasilitasi oleh laboratorium, dimana masyarakat melakukan skrining. Penemuan status karier Talasemia pada individu dari poluasi umum ini dapat dilanjutkan dengan keluarga lain.

Skrining populasi dapat juga menyasar komunitas pelajar SMP atau SMA atau mahasiswa. Hasil dari skrining dapat dimanfaatkan oleh mereka untuk persiapan ketika mencari pasangan kelak.

c. Konseling Talasemia

Konseling Talasemia adalah proses edukasi dan pemahaman kepada individu baik individu yang sehat, karier Talasemia, maupun penyandang Talasemia mayor mengenai kondisi tubuhnya. Konseling terhadap individu tersebut memiliki perbedaan dalam fokus kajian dan penekanan sudut pandang.

Konseling pada individu normal yang sehat berupa pemahaman tentang Talasemia secara umum, bagaimana pola pewarisan sifat atau karier, dan bagaimana bersikap dengan penyandang Talasemia. Pemahaman dapat berupa penekanan rasa empati dan *teposliro* terhadap penyandang Talasemia baik minor maupun mayor. Memberikan pemahaman bahwa penyandang sifat ataupun sakit sebagai bagian dari komunitas masyarakat pada umumnya. Dalam hal kenampakan fisik, penyandang Talasemia minor, bahkan penyandang mayor tidak ada perbedaan nyata dengan orang pada umumnya.

Pemahaman lainnya adalah terhadap risiko penularan. Perlu dijelaskan dengan baik bahwa Talasemia adalah kondisi yang tidak

menular, Talasemia lahir karena 'given', karena proses penurunan gen karier dari pendahulu. Tidak ada kaitannya antara pergaulan dengan penularan Talasemia. Hal ini penting untuk menghindari adanya stigma atau pelabelan pada penyandang Talasemia mayor.

Untuk individu normal sehat yang akan melaksanakan pernikahan atau proses pemilihan pasangan perlu ditekankan bahwa apabila pasangannya adalah pembawa sifat atau karier Talasemia, maka tidak perlu ada yang dikhawatirkan terkait status kesehatan anaknya kelak. Bahkan ada banyak kasus, dimana penyandang Talasemia mayor menikah dengan individu sehat normal. Yang perlu disarankan adalah bahwa anak-anak mereka tetap harus diskining untuk melihat status karier Talasemia atau tidak.

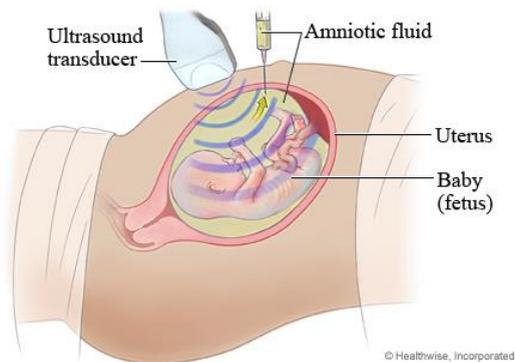
Selain kepada individu normal, pemahaman tentang Talasemia juga diberikan kepada institusi atau perusahaan calon/tempat kerja dari para pengidap Talasemia mayor. Perlu adanya dispensasi bagi karyawan dari kalangan pengidap dalam hal terapi transfusi. Karyawan diperbolehkan untuk mengambil cuti atau pengaturan jam kerja agar proses transfusi dapat berjalan dengan baik setiap bulannya. Jangan sampai perusahaan mengekang terapi rutin sebagai kebutuhan hidup para pasien.

Pada individu yang diketahui adalah karier Talasemia minor, konseling dimaksudkan untuk memberikan penekanan bahwa individu minor adalah sehat secara fisik, namun memiliki potensi dalam penurunan gen Talasemia kepada anak-anaknya. Untuk itulah perlu diberikan pengertian, bahwa jika individu minor akan melakukan pernikahan sebaiknya memilih pasangan yang sehat normal. Individu juga diberikan penjelasan mengenai probabilitas anak-anaknya terhadap Talasemia dalam setiap kelahiran. Apabila tidak bisa dihindari pernikahan antar individu minor ini, konselor diharapkan juga memberikan pemahaman tentang pilihan-pilihan tes, seperti *Preimplantation Genetic Diagnosis* (PGD), dan diagnosis prenatal .

PGD adalah suatu teknik diagnosis sebelum zigot janin ditanam dalam rahim si Ibu. PGD adalah diagnosis lanjutan pada proses yang dikenal dengan nama bayi tabung. Hasil persatuan sel sperma dan ovum

yang sudah berkembang di cawan petri laboratorium di cek konstitusi genetik (DNA) nya untuk memastikan apakah membawa gen minor, mayor, atau sehat normal. Jika zigot adalah pembawa sifat atau karier, maka zigot selanjutnya dapat ditanam di rahim Ibu. Jika mayor maka pasangan dapat memilih opsi untuk tidak ditanam.

Diagnosis prenatal adalah prosedur diagnosis janin pada saat kehamilan. Kelainan utama yang ditarget pada prosedur ini adalah kelainan genetik, baik pada level kromosom sampai DNA. Beberapa pilihan diagnosis prenatal adalah *Chorionic villus sampling (CVS)*, *Amniocentesis*, dan *Percutaneous umbilical cord blood sampling (PUCB)*. Tindakan dilakukan oleh ahli kandungan dengan bantuan USG dan jarum pengambil sel. Sel yang didapat kemudian dikultur untuk kemudian dilakukan tes DNA. Tindakan dilakukan pada janin pada usia kehamilan sekitar 10 minggu-sampai 18 minggu. Konseling kepada pasangan yang lebih dalam diberikan untuk alternatif tindakan jika janin yang dikandung membawa gen Talasemia mayor. Beberapa negara membolehkan aborsi alasan kesehatan untuk janin yang terbukti Talasemia mayor. Di Indonesia, masalah diagnosis prenatal dan tindakan aborsi alasan kesehatan masih bersifat kontroversial dan masih banyak perdebatan.



Gambar 5.8 Skema prosedur pemeriksaan Amniocentesis
USG digunakan untuk memandu jarum yang akan mengaspirasi cairan amnion. Sel-sel bebas yang ada di amnion akan terbawa di dalam jarum.

Beberapa literatur ada yang menyarankan adopsi anak sebagai alternatif bagi pasangan individu minor. Adopsi anak memungkinkan orang tua akan terbebas dari anak dengan Talasemia mayor, atau bahkan

minor asalkan ada uji atau tes terhadap anak sebelum diadopsi. Selain itu dapat menghindarkan perasaan bersalah, saling menyalahkan, tidak berguna atau perilaku menghindar/menolak yang umum terjadi pada awal orang tua memiliki anak Talasemia mayor. Namun seringkali pilihan ini disetujui oleh pasangan setelah mereka memiliki anak dengan Talasemia mayor. Perlu diperhatikan bahwa adopsi anak memerlukan konseling tersendiri dari ahli parenting mengingat kondisi anak adalah hasil non biologis.

Konseling kepada individu mayor dan atau orang tuanya lebih kepada motivasi untuk melakukan penanganan secara teratur. Penanganan medis berupa transfusi darah, obat kelator besi, dan suplemen pendamping harus dikonsumsi secara teratur dan sesuai saran pihak rumah sakit. Pemahaman juga diarahkan kepada semangat hidup, bahwa pengidap Talasemia dapat beraktivitas normal, tumbuh dan berkembang sebagaimana layaknya anak/individu lainnya. Penanganan yang rutin dan teratur menjamin perkembangan fisik dan mental yang optimal. Banyak pengidap mayor dapat berprestasi secara akademik dan berkeluarga sebagaimana pada umumnya.

Konseling juga menyentuh aspek keterlibatan pengidap dalam kampanye pencegahan Talasemia. Penyandang Talasemia menjadi faktor yang sangat membantu suksesnya program edukasi massal. Pengalaman langsung tentang beratnya terapi Talasemia dapat menjadi inspirasi orang awam untuk sadar, mencari tahu informasi lebih lanjut dan diharapkan pada akhirnya berupaya untuk ikut mencegah pertambahan Talasemia di kemudian hari.

Bahan Rujukan

1. Cao A, Kan YW. (2013). The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harbour Perspective Medecine.* ;3(2):a011775. doi: 10.1101/cshperspect.a011775. PMID: 23378598; PMCID: PMC3552345.
2. Rujito L, Mulyanto J. (2019). Adopting Mass Thalassemia Prevention Program in Indonesia: a Proposal. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia* 10 (1), 1-4.

3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1109/MENKES/PER/VI/201 tentang Petunjuk Teknis Jaminan Pelayanan Pengobatan Thalassaemia. Jakarta.
4. Suwannakhon N, Pongsawatkul K, Seeratanachot T, Mahingsa K, Pingyod A, Bumrunpakdee W, Sanguansermisri T. (2018). The shortcut strategy for β thalassemia prevention. *Hematology Report.*;10(2):7530. doi: 10.4081/hr.2018.7530. PMID: 30046413; PMCID: PMC6036980.
5. Prommetta S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Yamsri S, Chaiboonroeng A, Fucharoen S. (2017). Evaluation of staff performance and interpretation of the screening program for prevention of thalassemia. *Biochemical Medicine (Zagreb)*. 15;27(2):387-397. doi: 10.11613/BM.2017.040. PMID: 28694728; PMCID: PMC5493168.
6. Ebrahim S, Raza AZ, Hussain M, Khan A, Kumari L, Rasheed R, Mahmood S, Khatri MA, Bijoora M, Zaheer R, Sattar N, Sohail W, Zakir H, Jafry FH, Memon A, Anwer S, Fatima K. (2019) Knowledge and Beliefs Regarding Thalassemia in an Urban Population. *Cureus*. Jul 29;11(7):e5268. doi: 10.7759/cureus.5268. PMID: 31576261; PMCID: PMC6764615.

Penutup

Talasemia adalah penyakit genetik yang diturunkan dan endemik di Indonesia. Perkembangan ilmu Talasemia sudah sangat maju baik dalam hal tingkatan keilmuan dasar maupun dalam ilmu pengelolaan. Namun, sampai saat ini pengobatan definitif penyakit ini belum dapat digeneralisir dalam pengobatan massal. Terapi suportif dengan transfusi darah dan obat kelasi besi menjadi satu-satunya program pengelolaan kuratif saat ini. Kondisi ini menjadi perhatian serius mengingat insidensi Talasemia yang tidak kunjung menurun, bahkan meningkat setiap tahunnya. Berkaca pada keberhasilan negara-negara Mediterania dalam pencegahan Talasemia, sudah selayaknya negara memperhatikan dan berupaya mengeluarkan kebijakan terkait sektor pencegahan. Dampak financial dalam pembiayaan kuratif penyakit ini sangat besar, dan akan terus membesar jika tidak dilakukan langkah-langkah konkret pencegahan. Buku ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber rujukan untuk belajar bagi para pelajar kedokteran dan kesehatan pada umumnya. Perkembangan ilmu Talasemia akan semakin cepat, sehingga diharapkan para pembelajar agar selalu mengupdate ilmu melalui jurnal-jurnal yang terbaru.

Daftar Pustaka

1. Anonim. (2018).Thalasemia Jadi Beban BPJS Kesehatan Nomor 5. Diunduh melalui : <https://www.viva.co.id/gaya-hidup/kesehatan-intim/1098375-thalasemia-jadi-beban-bpjs-kesehatan-nomor-5>
2. Asada N, Takeishi S, Frenette PS. (2017). Complexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche. *International Journal of Hematology*. 2017;106(1):45–54. doi: 10.1007/s12185-017-2262-9
3. Brancaleoni, V. , Di Pierro, E. , Motta, I. and Cappellini, M. D. (2016), Laboratory diagnosis of thalassemia. *The International Journal of Laboratory Hematology*., 38: 32-40. doi:10.1111/ijlh.12527
4. Bollig C, Schell LK, Rucker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, Meerpohl JJ. (2017). Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Systematic Review*. 15;8(8): doi:10.1002/14651858.CD007476. pub3. PMID: 28809446; PMCID: PMC6483623.
5. Cao A, Kan YW. (2013). The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harbour Perspective Medicine*. ;3(2):a011775. doi: 10.1101/cshperspect.a011775. PMID: 23378598; PMCID: PMC3552345.
6. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A. (2008). Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2nd Revised edition. *Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation*; 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968/>
7. Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A (2010) Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders, Expert Review of Hematology, 3:1, 103-117, DOI: 10.1586/ehm.09.74
8. Crippa S, Rossella V, Aprile A, Silvestri L, Rivis S, Scaramuzza S, Pirroni S, Avanzini MA, Basso-Ricci L, Hernandez RJ, Zecca M, Markt S, Ciceri F, Aiuti A, Ferrari G, Bernardo ME. (2019). Bone marrow stromal cells from β -thalassemia patients have impaired hematopoietic supportive capacity. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Feb 25;129(4):1566-1580. doi: 10.1172/JCI123191. PMID: 30830876; PMCID: PMC6436882.
9. Ebrahim S, Raza AZ, Hussain M, Khan A, Kumari L, Rasheed R, Mahmood S, Khatri MA, Bijoora M, Zaheer R, Sattar N, Sohail W, Zakir H, Jafry FH, Memon A, Anwer S, Fatima K. (2019) Knowledge and Beliefs Regarding Thalassemia in an Urban Population. *Cureus*. Jul 29;11(7):e5268. doi: 10.7759/cureus.5268. PMID: 31576261; PMCID: PMC6764615.
10. Fard AD, Hosseini SA, Shahjahani M, Salari F, Jaseb K.(2013) Evaluation of Novel Fetal Hemoglobin Inducer Drugs in Treatment of β -Hemoglobinopathy Disorders. *International Journal of Hematology and Oncology Stem Cell Research*.7(3):47-54. PMID: 24505535; PMCID: PMC3913144.

11. Finotti A, Breda L, Lederer CW, Bianchi N, Zuccato C, Kleanthous M, Rivella S, Gambari R. (2015). Recent trends in the gene therapy of β -thalassemia. *Journal of Blood Medicine*. 6:69-85. doi: 10.2147/JBM.S46256. PMID: 25737641; PMCID: PMC4342371.
12. Fucharoen S, Weatherall DJ. (2012). The hemoglobin E thalassaemias. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*. 2(8):a011734. doi: 10.1101/cshperspect.a011734. PMID: 22908199; PMCID: PMC3405827.
13. Galanello R. (2013). Screening And Diagnosis For Haemoglobin Disorders. In: Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello Ret al., authors; Old J, editor. *Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 1: Principles* [Internet]. 2nd edition. Nicosia, Cyprus: *Thalassaemia International Federation*; 2013. Chapter 4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190467/>
14. Gaziev, J., Marziali, M., Isgrò, A., Sodani, P., Paciaroni, K., Gallucci, C., Andreani, M., Testi, M., De Angelis, G., Alfieri, C., Cardarelli, L., Ribersani, M., Armiento, D., & Lucarelli, G. (2013). Bone marrow transplantation for thalassaemia from alternative related donors: improved outcomes with a new approach. *Blood*, 122(15), 2751-2756. Accessed October 06, 2019. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-513473>.
15. Ghosh K, Colah R, Manglani M, Choudhry VP, Verma I, Madan N, Saxena R, Jain D, Marwaha N, Das R, Mohanty D, Choudhary R, Agarwal S, Ghosh M, Ross C. (2014). Guidelines for screening, diagnosis and management of hemoglobinopathies. *Indian Journal Human Genetics*.;20(2):101-19. doi: 10.4103/0971-6866.142841. PMID: 25400338; PMCID: PMC4228561.
16. Hassan S, Ahmad R, Zakaria Z, Zulkafli Z, Abdullah WZ (2013). Detection of β -globin Gene Mutations Among β -thalassaemia Carriers and Patients in Malaysia: Application of Multiplex Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction. *Malaysian Journal Medical Science*. Jan;20(1):13-20. PMID: 23613656; PMCID: PMC3629881.
17. Higgs D. R. (2013). The molecular basis of α -thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(1), a011718. doi:10.1101/cshperspect.a011718
18. Jones E, Pasricha SR, Allen A, Evans P, Fisher CA, Wray K, Premawardhana A, Bandara D, Perera A, Webster C, Sturges P, Olivieri NF, St Pierre T, Armitage AE, Porter JB, Weatherall DJ, Drakesmith H. (2015). Hcpidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin E β -thalassemia and β -thalassemia trait. *Blood*. 2015 Jan 29;125(5):873-80. doi: 10.1182/blood-2014-10-606491. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25519750; PMCID: PMC4321326.
19. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2010). Pencegahan Thalassaemia (Hasil Kajian Health Technology Assesment tahun 2009). Jakarta.
20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1109/MENKES/PER/VI/201 tentang Petunjuk Teknis Jaminan Pelayanan Pengobatan Thalassaemia*. Jakarta.

21. Lie-Injo LE, Cai SP, Wahidijjat I, Moeslichan S, Lim ML, Evangelista L, Doherty M, Kan YW. B-thalassemia mutations in Indonesia and their linkage to β haplotypes. *American journal of human genetics*. 1989;45(6):971-975.
22. Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. (2015). α -Globin as a molecular target in the treatment of β -thalassemia. *Blood*. Jun 11;125(24):3694-701. doi: 10.1182/blood-2015-03-633594. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25869286; PMCID: PMC4497969.
23. Origa R. (2017). β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*. 19 (1), pages 609-619
24. Papasavva P, Kleanthous M, Lederer CW. Rare Opportunities: CRISPR/Cas-Based Therapy Development for Rare Genetic Diseases. *Molecular Diagnostic Therapy*. 2019 Apr;23(2):201-222. doi: 10.1007/s40291-019-00392-3. PMID: 30945166; PMCID: PMC6469594.
25. Philipsen S, Hardison RC.(2018). Evolution of hemoglobin loci and their regulatory elements. *Blood Cells Molecule Disease*. 70:2-12. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.08.001. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28811072; PMCID: PMC5807248.
26. Pramoonjago P, Harahap A, Taufani RA, Setianingsih I, Marzuki S, Harahap A (1999). Rapid screening for the most common beta thalassaemia mutations in south east Asia by PCR based restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). *Journal of Medical Genetics*. 36(12):937-8. PMID: 10636743; PMCID: PMC1734272.
27. Prommetta S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Yamsri S, Chaiboonroeng A, Fucharoen S. (2017). Evaluation of staff performance and interpretation of the screening program for prevention of thalassemia. *Biochemical Medicine (Zagreb)*. 15;27(2):387-397. doi: 10.11613/BM.2017.040. PMID: 28694728; PMCID: PMC5493168.
28. Rujito L, Basalamah M, Mulatsih S, Abdul Salam M. Sofro (2015) Molecular Scanning of β -Thalassemia in the Southern Region of Central Java, Indonesia; a Step Towards a Local Prevention Program, *Hemoglobin*, 39:5, 330-333, DOI: 10.3109/03630269.2015.1065420
29. Rujito L, and Sasongko TH, (2018). Genetic Background of β Thalassemia Modifier: Recent Update. *Journal of Biomedicine and Translational Research*, vol. 4, no. 1, pp. 12-21, Jul. <https://doi.org/10.14710/jbtr.v4i1.2541>.
30. Rujito L, Basalamah M, Siswandari W, Setyono J, Wulandari G, Mulatsih S, Sofro AS, Sadewa AH, Sutaryo S. (2016). Modifying effect of XmnI, BCL11A, and HBS1L-MYB on clinical appearances: A study on β -thalassemia and hemoglobin E/ β -thalassemia patients in Indonesia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 9(2):55-63. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.02.003
31. Rujito L, Mulyanto J. (2019). Adopting Mass Thalassemia Prevention Program in Indonesia: a Proposal. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia* 10 (1), 1-4.
32. Sankaran VG, Xu J, Orkin SH. (2010). Advances in the understanding of haemoglobin switching. *British Journal of Haematology*.149(2):181-94. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08105.x. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20201948; PMCID: PMC4153468.

33. Setianingsih I., Harahap A., Nainggolan I.M. (2003) Alpha Thalassaemia in Indonesia: Phenotypes and Molecular Defects. In: Marzuki S., Verhoef J., Snippe H. (eds) Tropical Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 531. Springer, Boston, MA
34. Sofro AS, (1995). Molecular pathology of β -thalassemia in Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 26 Suppl 1:221-4
35. Sulisty H, Kurniawan DW, Rujito L. (2017). Biochemical and histopathological effects of green tea nanoparticles in ironized mouse model. *Research in Pharmaceutical Science*;12(2):99-106. doi: 10.4103/1735-5362.202448. PMID: 28515762; PMCID: PMC5385734.
36. Suwannakhon N, Pongsawatkul K, Seeratanachot T, Mahingsa K, Pinyod A, Bumrungrakdee W, Sanguanserm Sri T. (2018). The shortcut strategy for β thalassemia prevention. *Hematology Report*;10(2):7530. doi: 10.4081/hr.2018.7530. PMID: 30046413; PMCID: PMC6036980.
37. Taher A, Weatherall D, Cappellini M. (2018). Thalassaemia. *The Lancet*. 2018 vol: 391 (10116) pp: 155-167
38. Thalassaemia International Federation. (2014). *Guidelines For The Management Of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*. Cyprus. Thalassaemia International Federation Publisher Thein S. L. (2013). The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(5), a011700. doi:10.1101/cshperspect.a011700.
39. Thein SL. Genetic modifiers of β -thalassemia. (2005). *Haematologica*, 90(5): 649-660.
40. Thein SL. (2018). Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Molecule Disease*. 2018 May;70:54-65. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28651846; PMCID: PMC5738298.
41. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, Thompson AA, Rogers ZR, Neufeld EJ, Kwiatkowski JL; Thalassaemia Clinical Research Network. (2015). Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassaemia: Report of the Thalassaemia Longitudinal Cohort. *Journal Pediatrics Hematology Oncology*. 37(3):e162-9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000307. PMID: 26201037; PMCID: PMC4511957.
42. Voskou S, Aslan M, Fanis P, Phylactides M, Kleanthous M. (2015). Oxidative stress in β -thalassaemia and sickle cell disease. *Redox Biology*. ;6:226-239. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.018. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26285072; PMCID: PMC4543215.
43. Weatherall DJ, Clegg JB . (2001) The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Science Ltd.

Daftar Istilah (Glosarium)

Alel: bentuk-bentuk alternatif dari gen pada suatu lokus

Allogenic : berasal dari luar tubuh individu tersebut.

Amniocentesis : prosedur pemeriksaan sel janin selama dalam kehamilan dengan mengambil cairan amnion menggunakan jarum.

Antigen : zat yang merangsang respon imun, terutama dalam menghasilkan antibody.

Ante natal care (ANC): pemeriksaan kesehatan ibu dan janin dalam masa kehamilan.

Antibodi : glikoprotein dengan struktur tertentu yang disekresikan oleh sel B yang telah teraktivasi menjadi sel plasma, sebagai respon dari antigen tertentu dan reaktif terhadap antigen tersebut.

Autogenic : berasal dari dalam tubuh individu tersebut

Apoptosis : mekanisme biologi yang merupakan salah satu jenis kematian sel terprogram.

Autosom : kromosom yang menyusun tubuh suatu individu

Chorionic villus sampling : pemeriksaan sel janin pada masa kehamilan dengan mengambil sel-sel corion janin pada plasenta

Diagnosis prenatal : teknik diagnostik untuk menentukan kondisi fetus yang belum lahir apakah memiliki kelainan genetik ataupun kelainan lainnya

DNA : struktur dan fungsional materi genetik yang terdapat di dalam setiap sel tubuh yang diwariskan antar generasi

Eritropoiesis : adalah proses pembentukan eritrosit (sel darah merah)

Exon : bagian dari struktur gen yang akan ditranslasikan menjadi asam amino.

Fenotipe : Sifat yang dapat teramati pada suatu individu yang ditentukan oleh genotipe.

Gen: DNA yang memiliki konstitusi tata urutan tertentu, dan memiliki ekspresi protein tertentu yang sifatnya menurun atau diwariskan.

Genotipe : konstitusi sifat yang ada dalam gen dan bersifat tetap.

hipogonadism : suatu kondisi ketika hormon seksual yang dihasilkan oleh kelenjar seksual (pada pria disebut testis dan pada wanita disebut ovarium) berada di bawah jumlah normal

Heterozigot : satu dari bentuk genotipe dimana alel-alel pada lokus yang sama berbeda satu sama lain.

Homozigot : salah satu bentuk genotip yang memiliki alel identik pada lokus yang sama.

Intervening sequeunce/IVS) : nama lain dari intron.

Intron : bagian dari struktur gen yang tidak ditranslasikan menjadi asam amino.

Karier : kondisi dimana tubuh memiliki satu alel (dari 2 alel) yang bermutasi.

Kodon : susunan 3 buah basa nitrogen dalam rantai nukleotida yang mengkode asam amino tertentu.

Konseling : proses pemberian bantuan yang dilakukan oleh seorang ahli yang disebut dengan konselor

Kromosom : benang-benang halus di dalam inti sel yang tersusun atas untaian DNA

Lokus : posisi gen dan atau nukleotida pada sebuah kromosom Mutasi : perubahan struktur nukleotida dalam DNA yang menyebabkan penyakit.

Mediterranean : daerah di Eropa sekitar kawasan Laut Mediterania atau laut penghubung Afrika dan Eropa; Laut Tengah.

Misense mutasi : mutasi titik yang menyebabkan perubahan asam amino

Nonsense mutasi : mutasi titik yang menyebabkan stop kodon

Nukleotida : molekul yang tersusun dari gugus basa heterosiklik, gula, dan satu atau lebih gugus fosfat.

Onkogen : gen yang termodifikasi sehingga meningkatkan keganasan sel tumor

Pedigree : Pohon keluarga atau gambar asal usul sifat dari generasi ke generasi

Pendonor : orang yang memberikan darah atau komponen jaringan lain untuk orang lain.

Polimorfisme : perubahan struktur nukleotida dalam DNA yang tidak langsung menyebabkan penyakit.

Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD): pemeriksaan sel janin pada prosedur bayi tabung sebelum zigot ditanam pada rahim ibu.

Premarital skrining : skrining sebelum menikah

Promoter: bagian dari struktur gen yang terletak di bagian ujung awal dalam proses translasi protein.

Protoonkogen : gen normal yang dapat menjadi onkogen bila mengalami mutasi, atau bila ekspresinya meningkat.

Resesif : pola penurunan penyakit dimana dua alel yang mutasi ada dalam seorang individu.

Resipien : orang yang menerima darah atau komponen jaringan lain dari pendonor.

Sex kromosom : kromosom yang menentukan jenis kelamin

Silent mutasi : mutasi titik yang tidak menyebabkan perubahan asam amino.

Single Nucleotide Polymorphisme (SNP) : perubahan satu nukleotida pada gen.

Splicing: penghilangan intron dari prekursor RNA

Transkripsi : proses pembentukan mRNA

Transplantasi sumsum tulang: disebut juga transplantasi sel induk atau sel punca (stem cell) untuk mengganti sel-sel penghasil komponen darah.

Translasi : proses pembentukan protein dari mRNA

Halaman Indeks

A

AHSP, 31, 34
Amniocentesis, 76, 85
anemia, 1, 6, 34, 36, 39, 41, 42, 45, 52, 55, 58
apoptosis, 23, 35
asimptomatik, 10
asuransi BPJS, 3

B

BCL11A, 28, 29, 31, 33, 34, 37, 83
Beta, 4, 11, 83
BMT, 61
Busulfid, 62

C

cangkok sumsum tulang, 61, 62
catalase, 35
CRISPR, 63, 65, 83
Curcuminoid, 35
Cyprus, 2, 54, 65, 82, 84

D

database, 15, 22
deferasirox, 7
deferipron, 7
deferoksamin, 6, 7
Delta, 11
Desferal, 57
DNA, 26, 39, 63, 86
downstream, 11, 12

E

EKLF1, 28
ekson, 12, 13, 14, 22
elektroforesis, 43, 44, 45, 52
embrionik, 25
Epsilon, 11
eritroleukemia, 33
eritropoesis., 33
eritropoiesis, 23, 25, 35, 40, 56, 61
erythropoiesis, 25, 36, 82

Exjade, 57

F

facies Cooley, 40
fenotip, 14, 30, 32, 33, 34
Feriprox, 57
feritometer, 56
ferritin, 52
ferroportin, 36
frameshift, 13, 14

G

Gamma, 11
gastrointestinal, 6, 58
GATA1, 28, 29
gen alfa, 3, 11
genom, 63
globin beta, 3, 24
globin β , 9, 11, 13, 14, 23, 27, 29, 30, 31
growth hormon, 6
GSH, 35

H

Hb Adult, 26
Hb Bart, 10, 43
Hb Fetus, 26
Hb Filipino, 8
Hb Gower, 26
Hb Lepore, 15
Hb Malay, 8, 15, 18
Hb Portland, 25, 43
Hb *switching*, 26, 42
HbA, 25, 27, 43, 44, 64
HbA2, 43, 44, 52
HbE, 2, 8, 14, 24, 33, 39, 40, 44, 46, 52
HbE/Talasemia, 8, 24, 33, 40, 44
HbF, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 43, 44, 52, 64
HbS/ Talasemia, 8
HBS1L-MYB, 33, 37, 83
HCT, 61, 62
Health Technology Assesment, 3, 4, 54, 82

heart dysfunction, 6
hematopoiesis, 8, 62
hemochromatosis, 36
hemoglobin, 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 22, 23,
24, 25, 26, 27, 29, 31, 34, 35, 36, 37,
40, 41, 42, 43, 44, 61, 64, 81, 82, 83
hemoglobinopati, 1, 8, 40, 44
Hemoglobinopati, 1, 2, 24, 40
hemojuvelin, 36
hemolitik, 1, 36, 56
hepcidin, 36
hidrogen peroksida, 35
Hiperbilirubinemia, 35
hipertrofi maxillae, 6
HLA, 61
HPFH, 8, 31, 32, 41
HPLC, 52
HS-40, 9
hypothalamicpituitary, 6

I

Indeks eritrosit, 41
intermedia, 7, 42
iron, 7, 58, 65, 81
IVS, 2, 12, 15, 86

K

kardiomiopati, 6, 57
karier, 2, 8, 10, 41, 43, 52, 67, 68, 69,
70, 72, 73, 74, 75
Kelasi besi, 7, 56
kelator besi, 35, 57, 77
Kodon, 12, 13, 22, 86
kraniofasial, 5
kromosom, 5, 7, 8, 9, 11, 32, 33, 34,
67, 85, 87

L

LCR, 11, 12, 26, 27, 28, 29
leucodepleted, 56
limposit, 62
Locus Control Region, 11, 26

M

malaria, 2, 59

MCH, 40, 41, 42, 43, 44, 52
MCV, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 52
Mediterrania, 1, 15, 16, 17, 18, 19, 20,
39, 79
MRI, 56, 57
mRNA, 12, 13, 14, 22, 87
mutan berat, 7
Mutasi non delesi, 10
mutasi talasemia, 3

N

nonsense, 13, 14, 22

P

Pankreas, 7
pembawa sifat, 2, 8, 41, 52, 73, 75
PGD, 75
Plasmodium falcifarum, 2
PRC, 56, 59
prenatal diagnosis, 75
promoter, 11, 13, 22, 23, 26, 27, 28,
29, 32
pseudogene, 9
Psikososial, 60
PTC, 14
pubertas, 6, 40

R

rantai α , 1, 25, 30, 31, 34
RDW, 42
regulator, 9, 11, 12, 29
resesif, 67
RNA, 13, 16, 18, 19, 63, 87
ROS, 35

S

Sardinia, 2
Skrining, 2, 52, 73, 74
Spektrum klinis, 24
Splenekтоми, 55, 59
stabilizing protein, 34
start codon, 14
superoxide dismutase, 35

T

Talasemia, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,
11, 13, 14, 15, 22, 23, 24, 27, 30, 31,
32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43,
44, 45, 46, 52, 55, 58, 67, 68, 73, 74,
79
Talasemia intermedia, 5, 7, 10, 30,
32, 33, 34
Talasemia mayor, 2, 5, 6, 7, 10, 39,
40, 41, 42, 45
talasemia minor, 52, 68, 69, 70, 72,
74, 75
Talasemia minor, 5, 8, 42
terapi gen, 61, 62, 63

traits, 8, 10

Transcriptional mutations, 15

translasi, 12, 13, 87

U

UGT1A, 36

Untranslated Region, 12

V

vaksinasi, 59

Vitamin C, 58

vitamin D, 58

vitamin E, 58