

Thalassemia β dan Modifikasi Genetik

Lantip Rujito

Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto

Thalassemia adalah penyakit hereditas sel darah merah yang masih menjadi permasalahan serius di berbagai belahan dunia. Prevalensi Thalassemia menyebar mengikuti daerah yang disebut dengan Thalassemia Belt dari ujung Mediterania, Afrika Asia Tengah, Asia Selatan, dan Asia Tenggara (1). Data penyebaran Thalassemia terkini menyebutkan bahwa adanya migrasi masif akibat kemajuan transportasi menyebabkan distribusi penyakit Thalassemia menyebar ke seluruh negara di dunia. Di Indonesia, penyakit ini menyebabkan kurang lebih 2500-5000 anak pertahun lahir dengan kondisi klinis yang berat (2). Angka penyebaran alel pembawa sifat mencapai 3-10 %, bahkan ada yang mencapai 36 % (3). Khusus di Banyumas, tim Thalassemia FK Unsoed bekerja sama dengan Yayasan Thalassemia Indonesia (YTI) Banyumas, Palang Merah Indonesia (PMI) dan Rumah Sakit Umum (RSU) Banyumas telah mendapatkan data bahwa angka penyebaran alel pembawa sifat Thalassemia, khususnya Thalassemia β , mencapai angka 8% dari setiap 100 penduduk Banyumas (4). Angka ini merupakan angka yang besar untuk sebab penyakit genetik. Hal ini ditandai dengan semakin banyaknya jumlah pasien Thalassemia yang dirawat di Pusat Thalassemia Banyumas, dari 65 penderita pada tahun 2009 menjadi 350an pada tahun 2015 (*data unpublished*).

Masalah dari penyakit Thalassemia ini meliputi banyak faktor, baik itu faktor natural dari penyakitnya itu sendiri maupun faktor ikutan termasuk perawatan dan beban finansial yang harus ditanggung. Thalassemia adalah penyakit genetik kompleks, mengingat banyaknya mutasi yang menyebabkan munculnya penyakit ini. Thalassemia α dan β adalah klasifikasi lazim dari penyakit ini (5). Namun, masing masing jenis membawa berbagai macam jenis mutasi yang mempengaruhi tampilan klinis pasien. Saat ini kurang lebih 20 an jenis mutasi di gen penyandi globin α dilaporkan menjadi penyebab Thalassemia alfa dengan jenis utama adalah mutasi delesi (6). Lebih lanjut, Thalassemia β disebabkan oleh mutasi ~300 jenis alel yang merubah struktur gen globin β penyebab munculnya Thalassemia β (7). Seringkali tampilan klinis tidak sesuai dengan jenis mutasi yang dibawa oleh individu tersebut. Ada faktor genetik lain yang diduga berperan dalam derajat klinis (1). Masalah

penanganan dan perawatan Thalassemia membutuhkan dana yang besar. Besaran dana yang dikeluarkan berkisar 1,7 sampai 2 juta rupiah per pasien perbulan pada tahun 2011. Asumsi bahwa rata-rata umur hidup pasien Thalassaemia adalah 30 tahun maka total dana yang dikeluarkan adalah 720 juta per pasien, dengan asumsi besaran biaya adalah tetap (2). Biaya yang besar ini dapat memberatkan beban biaya kesehatan bagi pemerintah ataupun keluarga pasien.

Bekerja sama dengan pihak YTI dan RSUD Banyumas, Tim Thalassemia Unsoed telah melakukan penelitian terhadap penyakit Thalassemia di Banyumas. Diketahui bahwa untuk Thalassemia β merupakan jenis Thalassemia yang paling banyak ditemukan di Banyumas dengan jenis mutasi utama adalah Cd26 IVS1-nt5 (G>C) dan (GAG>AAG) serta IVS1-nt1 (G>A) dengan 3 penemuan alel baru di suku Jawa termasuk yaitu Cd40 (-G), CAP +1 (A>C), dan Cd123/124/125 (-ACCCACC) (8). Penelitian juga mengungkap bahwa peran regulasi besi, sebagai efek dari terapi transfusi sangat mempengaruhi kondisi klinis pasien. Dilaporkan bahwa feritin yang berlebih berbanding terbalik dengan kadar antioksidan pasien dengan konsekuensi penurunan sifat protektif terhadap radikal bebas (9).

Saat ini belum ada terapi definitif pasien Thalassemia selain terapi suportif dengan transfusi dan obat kelasi besi. Cangkok stem sel sumsum tulang yang sedang berkembang masih menjadi kontroversi mengingat angka keberhasilan yang hanya 33 % (10). Pengembangan peran *genetic modifier* menjadi *trending topic* pada penelitian Thalassemia saat ini. *Genome wide association study* (GWAS) mengungkap bahwa peran HbF yang pada saat dewasa mengalami regresi menjadi alternatif *genetic modifier* yang poten. Gen-gen yang terlibat dalam regulasi HbF termasuk *XmnI*, BCL11A, dan HBS1L-MYB menjadi marker yang potensial untuk memprediksi derajat klinis pasien Thalassemia. Peningkatan HbF dibuktikan mampu mengikat rantai globin alfa yang bebas sehingga mengurangi presipitasinya dalam sel darah merah (11). Temuan di berbagai pusat penelitian menunjukkan perbedaan determinasi antar individu. Hal ini mengindikasikan bahwa perbedaan etnik mempengaruhi determinasi molekuler. Data penelitian di Banyumas menunjukkan bahwa *genetic modifier* kelas pertama yang terlibat dalam derajat klinis adalah termasuk lokus *XmnI*, BCL11A pada lokus rs766432, dan rs11886868. Pada daerah intergenik gen HBS1L-MYB dilaporkan tidak mempengaruhi kondisi klinis pasien Thalassemia di Banyumas (12).

Kondisi lain yang mempengaruhi kondisi klinis pasien Thalassemia adalah faktor radikal bebas. Pemicu utama adalah tranfusi rutin dan inadkuatnya kelasi besi. Penumpukan besi yang berlebih meningkatkan ion radikal bebas dalam sirkulasi. Kemampuan individu dalam mengurai dikontrol oleh mekanisme genetik sesuai dengan enzim yang terlibat. Dilaporkan bahwa GSTT1 dan GSTM1, gen yang bertanggungjawab terhadap produksi Glutation S transferase mempengaruhi derajat cardiac siderosis sebagai salah satu faktor yang menyebabkan kematian pada pasien Thalassemia (13). Pada bagian lain GSTT1 dan GSTM1 berpengaruh terhadap kelebihan besi dalam pasien Thalassemia (14). Genotip GSTM1 dan GSTT1 adalah polimorfik. Genotip “null” dari gen GST ini mengakibatkan peningkatan susceptibilitas terhadap reaksi oksidatif, dengan akibat peningkatan resiko tumor, prostat maupun gangguan kardiak (15). Pada penelitian lainnya COLIA1 menunjukkan determinasi pada kejadian bone defek pada pasien thalassemia (16). Mutan alel (G>T) pada Sp1 *binding site* pada daerah promoter gen tersebut meningkatkan risiko terjadinya kelainan tulang (16). Begitu juga dengan CAT, polimorfisme pada exon 9 pada lokus rs769217 disinyalir berhubungan dengan aktivitas yang rendah dari enzim *Catalase* dengan akibat berkurangnya proteksi catalase terhadap radikal bebas dalam tubuh (17).

Genetik modifier tersebut, bersamaan dengan regulasi gen HbF dapat menjadi marker yang potensial dalam menentukan derajat klinis pasien thalassemia di masa mendatang. Dengan mengetahui marker prognosis penyakit thalassemia ini diharapkan para klinisi mampu mengelola pasien thalassemia dengan baik dalam menentukan strategi penanganan (pemberian regimen obat, siklus transfusi, dan penanganan efek samping) pasien thalassemia.

Referensi

1. Williams TN, Weatherall DJ. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012;2(9). DOI : <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011692>
2. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1109/MENKES/PER/VI/201 tentang Petunjuk Teknis Jaminan Pelayanan Pengobatan Thalassaemia Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.

3. Sofro AS. Molecular pathology of beta-thalassemia in Indonesia. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1995;26 Suppl 1:221-4.
4. Hapsari AT, Rujito L. Uji Diagnostik Indeks Darah dan Identifikasi Molekuler Karier Talasemia β pada Pendonor Darah di Banyumas. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2015;28(3):233-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jkb.2015.028.03.13>
5. Honig GR, Adams JG. *Human Hemoglobin Genetics*: Springer Vienna; 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-8798-2>
6. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood: Expert Consult: Online: Elsevier Health Sciences*; 2014.
7. Thein SL. The Molecular Basis of β -Thalassemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(5). <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011700>
8. Rujito L, Basalamah M, Mulatsih S, Sofro ASM. Molecular Scanning of β -Thalassemia in the Southern Region of Central Java, Indonesia; a Step Towards a Local Prevention Program. *Hemoglobin*. 2015;39(5):330-3. <http://dx.doi.org/10.3109/03630269.2015.1065420>
9. Rujito L, Mulatsih S, Sofro AM. Status of Superoxide dismutase in transfusion dependent thalassaemia. *North Am J Med Sci*. 2015;7(5):194-8. <http://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.157480>
10. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(5):a011825. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011825>
11. Hahn CK, Lowrey CH. Induction of fetal hemoglobin through enhanced translation efficiency of γ -globin mRNA 2014 2014-10-23 00:00:00. 2730-4 p. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-03-564302>
12. Rujito L, Basalamah M, Aziz A, Wulandari G, Mulatsih S, Sofro ASM. Modifying Effect of XmnI, BCL11A, and HBS1L-MYB on Clinical Appearances: Study in β -thalassaemia and HbE/ β -thalassaemia Patients in Indonesia. *Hematol Oncol Stem Cell*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2016.02.003>
13. Hahn T, Zhelnova E, Sucheston L, Demidova I, Savchenko V, Battiwalla M, et al. A Deletion Polymorphism in Glutathione-S-Transferase Mu (GSTM1) and/or Theta (GSTT1) Is Associated with an Increased Risk of Toxicity after Autologous Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplant*. 2010;16(6):801-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.01.001>
14. Sclafani S, Calvaruso G, Agrigento, Maggio A, Lo Nigro V, D'Alcamo E. Glutathione S transferase polymorphisms influence on iron overload in β^2 -thalassemia patients. *Thalassemia Reports*. 2013;3(1):20.
15. Origa R, Satta S, Matta G, Galanello R. Glutathione S-transferase gene polymorphism and cardiac iron overload in thalassaemia major. *British journal of haematology*. 2008;142(1):143-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07175.x>
16. Singh K, Agarwal S, Gupta S. An SP1-binding site polymorphism in the COL1A1 gene: may be a strong predictor for low bone density in thalassemia major. *Gene Therapy and Molecular Biology*. 2013;15(1):112-9.
17. Nagy T, Csordás M, Kósa Z, Góth L. A simple method for examination of polymorphisms of catalase exon 9: rs769217 in Hungarian microcytic anemia and beta-thalassemia

patients. Archives of biochemistry and biophysics. 2012;525(2):201-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2012.01.004>