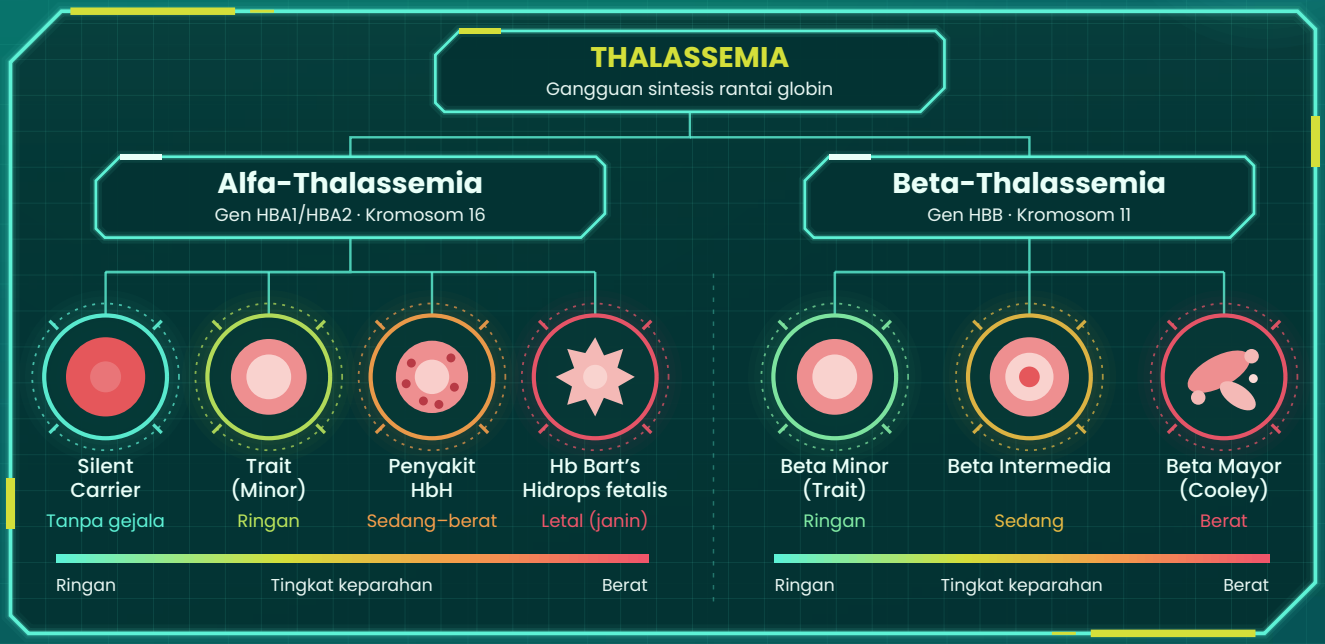
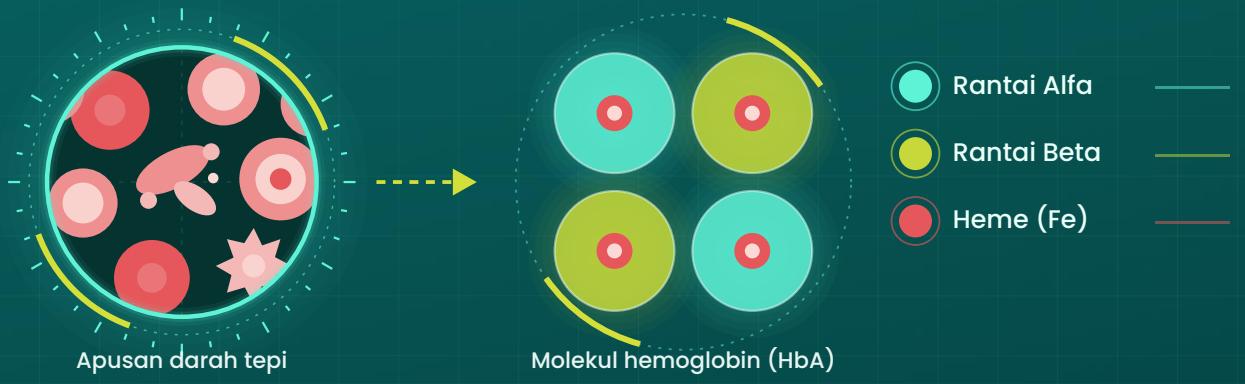
EDU THALASSEMIA
Portal Edukasi Thalassemia |
Thalassemia Learning Centre

Klasifikasi Thalassemia





Author

EM Eva Ayu Maharani, S.Si., M.Biomed

Head Office

Poltekkes Kemenkes Jakarta III
Jl. Arteri JORR Jatiwarna, Pondok Melati,
Bekasi 17415
Telepon : (021) 84978693
Fax : (021) 84978694

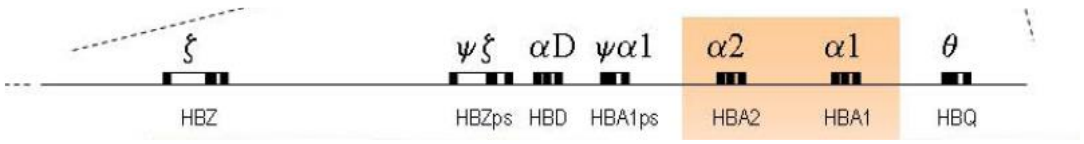
C. Klasifikasi Thalassemia dan Tingkat Keparahan Penyakit Thalassemia

Thalasemia merupakan salah satu kelainan genetik pada molekul Hb (hemoglobinopati). Jenis hemoglobinopati lainnya adalah Hb varian. Pada artikel ini, dibahas mengenai thalassemia dengan jenisnya adalah thalassemia α dan thalassemia β. Keduanya disebabkan oleh mutasi dan atau delesi pada gen globin α/β.

Sebelum membahas mengenai klasifikasi thalassemia yang dapat berpengaruh pada berat ringannya gejala klinis yang dihasilkan, berikut ini adalah penjelasan mengenai struktur gen globin α dan β serta kelainan yang dihasilkan pada thalassemia α dan β.

1. Thalasemia α

Pada individu normal terdapat 2 gen globin α pada masing-masing kromosom 16 (αα). Gen tersebut hanya akan diekspresikan pada sel darah merah. Kluster gen globin α terdapat di lengan pendek / telomer kromosom 16 (16p 13.3) yaitu daerah sepanjang 25 kb yang terdiri atas : 1 gen embryonic globin ζ, 2 gen globin α (α2 dan α1) dan 3 pseudogen (Ψζ1, Ψα2 dan Ψα1) dan gen yang belum bisa ditentukan fungsinya (Ø1). Pada bagian depan dari kluster globin tersebut terdapat sekuen pengatur ekspresi gen globin yaitu MCS-R2 (HS-40).



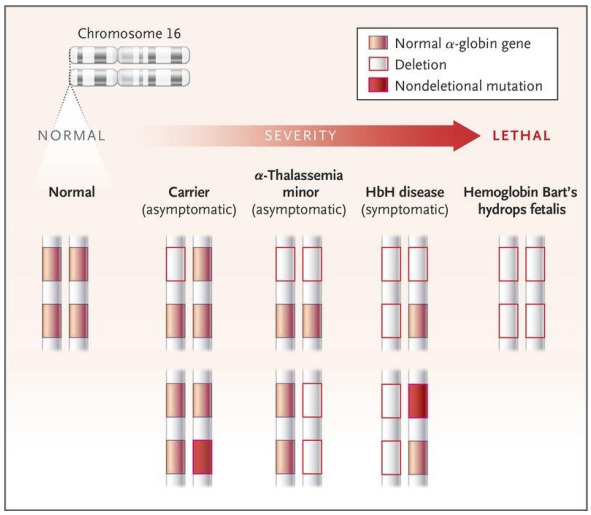
Gambar 6. Struktur gen globin α pada kromosom 16

Thalasemia α : disebabkan oleh defek / berkurangnya sintesis rantai globin α. Pada tingkat molekuler, dapat terjadi pengurangan sebagian (α^+) atau tidak disintesisnya rantai α (α^0) atau bisa juga terjadinya mutasi satu/lebih dari 4 gen globin α (αα/αα), tetapi hal ini jarang terjadi. Thalasemia α lebih banyak disebabkan oleh delesi satu atau kedua gen α pada masing-masing kromosom, hanya sebagian kecil yang disebabkan mutasi titik (buku referensi). Sebanyak 6 jenis tipe mutasi delesi yang sering ditemukan yaitu : $-\alpha^{3,7}/$, $-\alpha^{4,2}/$, $--^{SEA}/$, $--^{MED}/$, $-(\alpha)^{20,5}/$ dan $--^{FIL}/$.

Mutasi non delesi adalah jenis mutasi titik dan juga frameshift, dikenal beberapa jenis yang umum, yaitu: HbConstant Spring, HBA2:c.2T>C, HBA2:c.95+2_95+6delTGAGG, HBA2:c.94_delAG, dan HBA2:c.339C.G.

Berikut ini adalah klasifikasi thalassemia α berdasarkan jenis gen yang mengalami kelainan/mutasi dan berat ringannya gejala klinis yang dihasilkan:

- Thalasemia α silent carier (delesi 1 gen) (-α/αα) , bersifat asimptomatik dengan pemeriksaan hematologi rutin terlihat normal. Thalasemia jenis ini disebut sebagai thalasemia α^+ yaitu terdapat pengurangan pada ekspresi gen globin α.



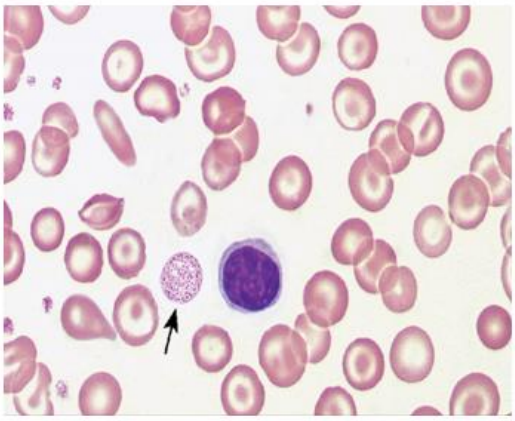
Gambar 7. Thalassemia α silent carier

Hal ini disebabkan karena delesi pada 1 gen alpha kiri (-α/thalassemia 2) atau non delesi ($\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$). Dua jenis thalassemia α-2 yang utama yaitu : delesi pada 4,2 kb DNA ($-\alpha^{4,2}$) dan delesi pada 3,7 kb ($-\alpha^{3,7}$). Dua tipe delesi single gen globin α (thalassemia α^+) yaitu : $-\alpha^{4,2}$ (*leftward type*) dan $-\alpha^{3,7}$ (*rightward type*). Delesi ini merupakan hasil dari rekombinasi yang bersamaan dari subsegmen homolog dari unit duplikasi gen globin α.[6] Thalasemia α^+ heterozygot (-α/αα) tidak menunjukkan gejala klinis dengan MCV dan MCH normal (MCV 74,3 – 88,7 fl), MCH (24,8 – 28,6 pg).

- Thalasemia α carier atau trait (-α/-α dan --/αα). Thalasemia α trait / minor (delesi 2 gen), mempunyai ciri mikrositosis dan biasanya tidak terjadi anemia. Bisa juga dapat mempunyai gejala anemia mikrositik hipokrom sedang (-α/-α)[7] dan dapat membentuk sejumlah Hb Bart's (molekul Hb dengan 4 rantai γ) pada saat lahir. Thalasemia α^+ homozygot (-α/-α) dan thalassemia α^0

heterozygot (--/αα) tidak menampakkan gejala klinis namun menunjukkan nilai MCV dan MCH rendah (MCV < 80 fl) dan MCH < 25 pg. HbH juga dapat dideteksi pada individu dewasa dengan genotip --/αα. HbH merupakan bentuk presipitat Hb yang terjadi karena berlebihnya rantai globin beta yang membentuk tetramer yang terpresipitasi di dalam sel eritrosit dan dapat merusak membran eritrosit menyebabkan anemia hemolitik.

- Thalasemia α intermediate / HbH (delesi 3 gen) meliputi delesi dua dan satu gen α (--/-α) menyebabkan anemia hemolitik dengan adanya Hb Bart's pada saat lahir dengan jumlah banyak, dan beberapa HbH pada saat dewasa dengan genotip (--/αα). Kondisi HbH lebih banyak terjadi karena adanya interaksi dari thalassemia α^0 dan α^+.

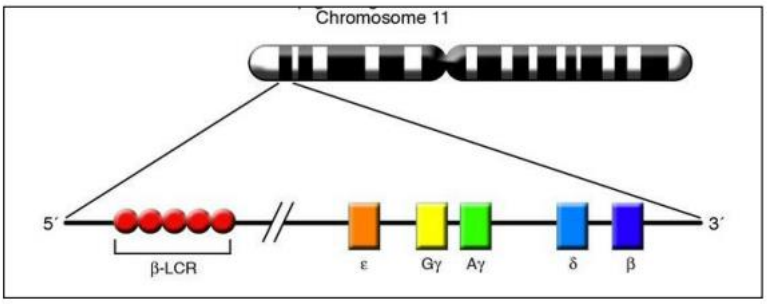


Gambar 8. Sel eritrosit dengan badan inklusi HbH (panah)
https://mavink.com/explore/Thalassemia-Blood-Cells

- Thalasemia α mayor (delesi 4 gen) dengan produksi Hb Bart's yang dapat menyebabkan kematian janin karena hydrops foetalis. Pada bentuk thalassemia α yang paling parah (thalassemia α-1) terjadi delesi pada seluruh gen globin α pada masing-masing kromosom sehingga gen globin α tidak terbentuk sama sekali (- -) / thalassemia α^0.

2. Thalasemia β

Rantai globin β dikode oleh gen globin β pada kromosom 11, dan setiap individu normal mempunyai dua gen globin β, seperti terlihat pada gambar berikut ini :



Gambar 9. Struktur gen globin β

Gugus gen globin β terdiri atas satu gen globin ε, dua gen globin γ (G γ, A γ), satu gen globin δ, dan satu gen globin β yang akan diekspresikan sesuai dengan masa perkembangan individu. β -*Locus Control Region* (β-LCR) berfungsi untuk mengatur ekspresi dari masing-masing gen globin.

Thalasemia β : merupakan hasil dari berkurangnya atau tidak adanya produksi rantai globin β. Pada tingkat molekuler disebabkan oleh adanya mutasi pada gen globin β. Thalasemia β lebih banyak terjadi karena mutasi titik dan jarang sekali untuk delesi 2 gen. Variasi mutasi yang terjadi yang berdampak pada klinis penderita diklasifikasikan menjadi alel yang tidak memproduksi rantai globin (β^0) dan alel dengan rantai produksi globin yang menurun (β^+). Saat ini lebih dari 300 jenis mutasi yang telah dikarakterisasi. Mutasi yang terjadi pada thalassemia β bersifat spesifik pada masing-masing suku.

Berdasarkan derajat penurunan produksi rantai globin secara kuantitatif, alel thalassemia β diklasifikasikan menjadi tiga kategori sebagai berikut:

- Thalasemia β^0 → tidak diproduksinya rantai globin β (alel β^0).
- Thalasemia β^+ → berkurangnya produksi rantai globin β (alel β^+). Tetapi struktur rantai β biasanya normal.
- Thalasemia β silent (β^{++}) → berkurangnya rantai globin β dalam jumlah yang lebih sedikit, yang disebut sebagai *silent*.

Thalasemia β menyebabkan ketidakseimbangan produksi antara rantai globin α dan rantai globin β (pembentuk HbA). Berkurangnya produksi rantai globin β normal menyebabkan kelebihan rantai globin α, sehingga terjadi presipitasi di dalam prekursor sel eritrosit di sumsum tulang serta turunannya di

sirkulasi perifer. Klinis penderita thalassemia β bervariasi dari tidak membutuhkan transfusi sampai tergantung pada transfusi.

Berdasarkan gejala dan kelainan klinis yang ditimbulkan (buku referensi), thalassemia terbagi atas tiga jenis, yaitu:

1. Thalasemia minor
2. Thalasemia intermedia
3. Thalasemia mayor

1. Thalasemia minor bisa disebut juga sebagai pembawa sifat / karier / *traits*. Penderita thalassemia minor tidak menunjukkan gejala klinis semasa hidupnya. Hal ini dikarenakan gen yang abnormal hanya salah satu dari dua kromosom yang dikandungnya, bisa dari ayah atau ibu. Satu gen yang normal masih mampu memberikan kontribusi pada proses hematopoiesis yang cukup baik.
2. Thalasemia intermedia

   Thalasemia intermedia terjadi karena kelainan pada 2 kromosom yang menurun dari ayah dan ibunya. Perbedaannya dengan thalassemia mayor terletak pada jenis gen mutan yang diturunkan. Penderita thalassemia mayor mempunyai 2 gen mutan bertipe mutan berat, sedangkan thalassemia intermedia mempunyai 2 gen mutan kombinasi mutan berat dan ringan, atau mutan ringan dan mutan ringan. Secara klinis, penderita thalassemia intermedia menunjukkan gejala yang sama dengan penderita thalassemia mayor, namun lebih ringan. Penderita thalassemia intermedia membutuhkan transfusi darah lebih sedikit dibandingkan penderita thalassemia mayor, kecuali pada kondisi tertentu, seperti adanya perdarahan, penyakit lainnya seperti infeksi menahun, kanker atau kondisi penyakit lainnya yang mengganggu sistem peredaran darah.
3. Thalasemia mayor

   Kondisi thalassemia mayor terjadi karena gen penyandi Hb pada 2 alel kromosom mengalami kelainan (buku referensi). Perbedaan kategori secara klinis antara thalassemia intermedia dan thalassemia mayor adalah jumlah unit darah yang ditransfusikan. Jika permintaan transfusi > 8 unit pertahun, maka pasien tersebut diklasifikasikan sebagai thalassemia

mayor. Pasien thalassemia mayor membutuhkan transfusi darah sejak tahun pertama pertumbuhan pada rentang usia 6 – 24 bulan dan berlanjut sampai seumur hidupnya. Rutinitas transfusi pada penderita thalassemia mayor berkisar antara 2 sampai 4 minggu sekali.

Terapi transfusi rutin dapat menyebabkan penumpukan Fe di dalam tubuh yang dapat mengakibatkan komplikasi pada endokrin yang meliputi retardasi pertumbuhan, kegagalan perkembangan hormon, Diabetes Mellitus (DM), dan insufisiensi parathyroid, thyroid, kel. Pituitary dan kelenjar adrenal.

Penulis : Eva Ayu Maharani, S.Si. M.Biomed

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmed N, Dawson M, Smith C, Wood ed. Biology of disease. UK: T & F informa; 2007.
2. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease : old discoveries, new concepts, and future promise. J.Clin. Invest. 2007; 117(4) :850-858.
3. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in southeast Asia. The Indian journal of medical research. 2011;134(4):498-506.
4. Galanello R, Origa R. Review β-thalassemia. Orphanet journal of rare disease. 2010;5:11.
5. Harteveld CL, Higgs DR. Review α-thalassaemia. Orphanet journal of rare disease. 2010;5:13.
6. Higgs DR, Forget BG, Olivieri NF, Weatherall DJ. Disorders of hemoglobin, Genetics, Patophysiology, and clinical management 2nd ed. Ln: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, et al. The normal structure and regulation of human globin gene clusters; The pathophysiology and clinical features of α thalassemia; Clinical aspects of β thalassemia and related disorders. UK: Cambridge University Press, 2009.
7. Kohne E. Hemoglobinopaties clinical manifestation, diagnosis, and treatment, Dtsch Arztebl Int. 2011;108 (31-32):532-540.

8. Lee J-S, Cho SI, Park SS, Seong MW. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. 2021; 56: S39-S43.
9. Motiani A, Zubair M, Sonagra AD. Laboratory evaluation of alpha thalassemia. NCBI Bookshelf, 2024.
10. Muncie HL, Campbell JS. Alpha and beta thalassemia, American family physician. 2009; 80(4):339-344.
11. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia, Blood. 2011;118(13):3479-3486.
12. Rujito L, Thalasemia: genetik dasar dan pengelolaan terkini. Universitas Jenderal Soedirman, 2019.
13. Setianingsih I, Harahap A, Nainggolan I M. Alpha thalassemia in Indonesia : phenotypes and molecular defects. Tropical disease. 2003:47-56.
14. Swee Lay Thein, Pathophysiology of β-Thalasemia – A guide to molecular therapies.