

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

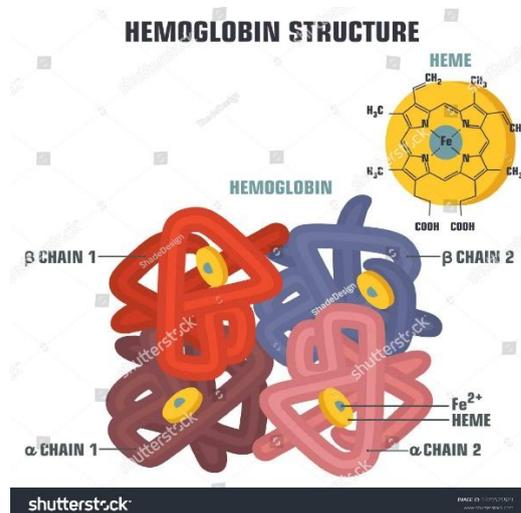
Hemoglobinopati

Hemoglobinopati adalah suatu kelompok penyakit yang terjadi karena kelainan pada hemoglobin. Kelainan pada hemoglobin dibagi menjadi dua, yaitu thalassemia dan hemoglobin varian. Kelainan pada thalassemia hemoglobin terjadi penurunan jumlah produksi hemoglobin. Pada Hb varian terjadi perubahan struktur pada protein hemoglobin (globin) sehingga mempengaruhi fungsi hemoglobin. kelompok hemoglobinopati bisa memiliki ciri - ciri atau patofisiologi yang sama akan tetapi jangan menyamakan semua kelainan hemoglobin. Contohnya hanya *sickle* hemoglobin (HbS) polimerase yang dapat memicu *sickle cell disease* dan kurangnya pembentukan sel darah merah yang ekstrim adalah karakteristik dari Beta thalassemia major. Pada *sickle cell disease* dan thalassemiayang mengalami hipoksia kronis dan hemolisis membutuhkan adaptasi tonus dan aliran darah. Pada *sickle cell disease*, terjadi perubahan bentuk sel darah merah yang dipicu oleh tekanan oksigen dalam darah ketika hasil hasil pembuangan oksigen di HbS polimerisasi, sel darah merah berbentuk sabit, dan bisa terjadi penyumbatan pembuluh darah. Penyumbatan pembuluh darah pada *sickle cell disease* adalah hasil dari adanya *reperfusion injury* yang ditandai adanya produksi oksidan yang berlebih, aktivasi dan disfungsi endotel, dan adanya inflamasi. Samahalnya dengan thalassemia, sel darah merah tidak normal dikarenakan terjadi mutasi pada rantai globin dan mengakibatkan menurunnya sel darah merah.(Cambridge University Press, 2009; d'Arqom, 2021)

Struktur Hemoglobin

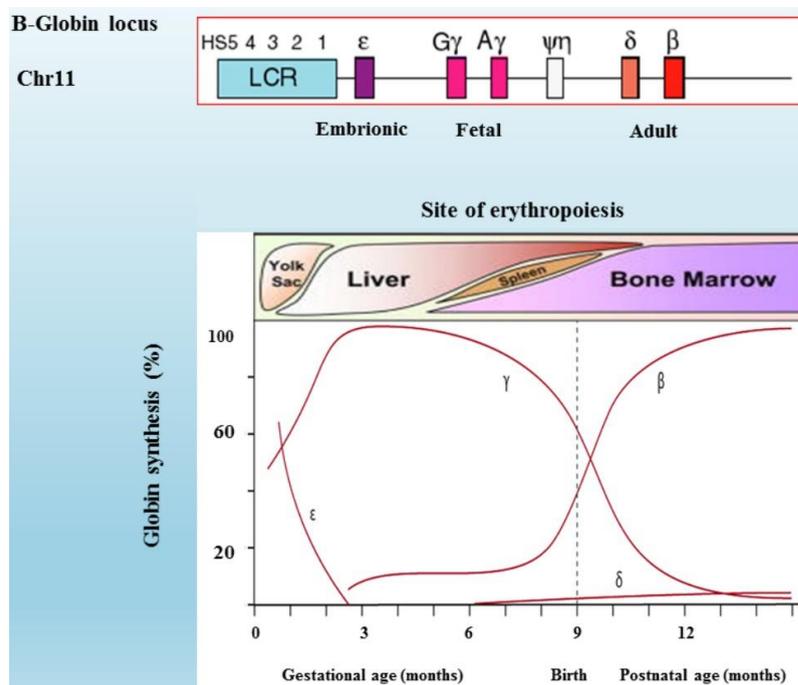
Hemoglobin adalah molekul protein yang terdapat pada sel darah merah yang fungsinya untuk mengangkut atau sebagai transportasi oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh. Hemoglobin terdiri dari empat subunit globin dan empat molekul heme. Globin merupakan bagian protein pada hemoglobin. Globin terdiri dari dua rantai α dan dua rantai β . Pada rantai globin α terdiri dari seratus

empat puluh satu asam amino sedangkan rantai β globin terdiri dari seratus empat puluh enam asam amino. Gen yang menghasilkan rantai globin α ($Hb\alpha 2$, $Hb\alpha 1$) terletak di kromosom 16 bersama dengan $Hb\zeta$, tanda yang mengatur rantai alfa pada embrio (zeta globin chain). Rantai β globin diatur oleh gen subunit β ($Hb\beta$) yang berada di kromosom 11. $Hb\beta$ adalah salah satu komponen dari kromosom 11 yang mengatur empat rantai β globin mana yang akan berpasangan dengan rantai α seperti: rantai globin epsilon ($Hb\epsilon 1$), dua rantai globin fetal/gamma ($Hb\gamma 2$, $Hb\gamma 1$) dan rantai delta globin ($Hb\delta$). Di setiap rantai globin terdapat molekul heme. Heme terdiri dari kelompok lingkaran *tetrapyrrole* yang biasa disebut *protoporphyrin* dengan atom besi (Fe) ditengah. Atom besi (Fe) terdapat enam ligan, dari enam ligan itu empat untuk mengikat nitrogen (N) pada kelompok *tetrapyrrole* dan dua untuk mengikat gas seperti oksigen (O_2), *nitrit oksida*, dan karbon monoksida. Heme terletak di saku hidrofobik agar melindungi besi dari oksidasi dan mempertahankan besi (Fe^{2+}) selama tahap oksigenasi/deoksigenasi. Pada orang normal rantai globin α akan berpasangan dengan rantai globin β untuk membentuk hemoglobin yang matang. (American Society of Gene & Cell Therapy, 2017; Frimat, 201



Gambar II.1 Struktur hemoglobin (ShadeDesign/Shutterstock.com)

Hemoglobin yang disintesis ada tiga jenis yaitu hemoglobin embrio (Hb Gower 1, Hb Gower 2, dan Hb portlan), Hb Fetal (HbF), dan Hb dewasa (HbA1, dan HbA2). Pada awal kehamilan (dua sampai tiga minggu) ketika embrio terbentuk, ketika terjadi eritropoiesis (pematangan sel darah merah) rantai globin dominan yang terbentuk adalah rantai globin ζ dan ϵ . Hemoglobin embrio yang dihasilkan paling awal adalah Hb Gower 1 (ζ_2/ϵ_2). Pada minggu ke lima sampai enam pada kehamilan, tempat utama untuk produksi sel darah merah adalah hati dan pembentukan rantai globin α dan rantai globin γ mulai meningkat, menghasilkan Hb Portland (ζ_2/γ_2) Hb gower 2 (α_2/ϵ_2), dan akhirnya terbentuk hemoglobin fetal (HbF). Pada minggu ke duabelas kehamilan sampai bayi itu lahir hemoglobin yang dominan adalah HbF. Pada anak berumur enam sampai duabelas bulan rantai globin γ akan mulai berkurang, dan digantikan oleh rantai globin β . Setelah anak berusia dua tahun barulah rantai globin β mendominasi dan akhirnya terbentuk Hemoglobin dewasa (HbA). (American Society of Gene & CellTherapy, 2017)



Gambar II.2 Perjalanan pembentukan hemoglobin dari hemoglobin embrio sampai hemoglobin dewasa (Sposi, 2015)

Thalassemia

Menurut WHO (*World Health Organization*), ada 250 juta (4,5%) orang menderita thalassemia carriers di dunia pada tahun 2009. thalassemia adalah sebagian besar masalah Kesehatan masyarakat pada Sebagian besar negara (71% dari 229 negara). Orang yang membawa mutasi genetik yang mempengaruhi Hb diperkirakan naik 1.5% dari populasi, atau sekitar 270 juta orang, dan sekitar 1% pasangan di dunia beresiko mempunyai anak dengan kelainan Hb. (Evi Dewiyanti, 2021; Kluwer, 2019)

Indonesia termasuk salah satu negara dengan risiko kenaikan kasus thalassemia yang tinggi. Penderita thalassemia di Indonesia setiap tahun kian bertambah. Menurut data dari Yayasan Thalassemia Indonesia (YTI) Perhimpunan Orang tua Penderita Thalassemia Indonesia di tahun 1994, di Indonesia penderita thalassemia mencapai 500 orang. Pada tahun 2008 kasus thalassemia meningkat sebanyak tiga kali lipat yaitu sebanyak 1500 orang menderita thalassemia, di tahun 2009 naik sebanyak 8.3 persen dan pada tahun 2014 penderita thalassemia di Indonesia sudah mencapai 6,647 orang. Di tahun 2015 Jumlah penderita thalassemia meningkat 1,49 persen seiring dengan meningkatnya angka kelahiran. Pada tahun 2016 penderita thalassemia di Indonesia sudah mencapai 7.238 orang. Penderita thalassaemia major diprediksi akan terus meningkat. (Adiwijaya, 2018)

Thalassemia adalah kelompok kelainan dari menurunnya atau tidak adanya satu sintesis globin atau lebih dari hemoglobin normal. Penyebab kebanyakan thalassemia adalah efek dari kelainan molekul genetik. Ketidakseimbangan yang dihasilkan dalam sintesis globin bertanggung jawab untuk eritropoiesis yang tidak efektif (penghancuran precursor eritroid intrameduler), dan hemolisis (penghancuran perifer sel darah merah) biasanya diamati pada pasien thalassemia. Mutasi yang menghasilkan varian struktural yang dihasilkan pada penurunan tingkat (misalnya, HbE, Hb Lepore) atau menyebabkan varian Hemoglobin tidak stabil (hemoglobinopathy thalassemia) juga menyebabkan fenotip thalassemia, dan diferensiasi dari hemoglobinopati (perubahan kualitatif dalam Hb struktur) mungkin tidak membantu secara klinis. Menurut rantai globin yang terganggu thalassemia dibagi menjadi dua yaitu: α , dan β thalassemia. (Kluwer, 2019)

α Thalassemia

α Thalassemia adalah kelainan pada darah yang disebabkan kurang atau tidak adanya sintesis dari rantai α globin. α globin terletak di wilayah telomer (segmen ujung DNA)

kromosom 16 dan juga berisi dua gen ζ embrio dan tiga *pseudogen*. Mutasi pada rantai α globin dapat menyebabkan perubahan atau tidak berfungsinya dari gen α globin. Disana ada perbedaan besar pada fenotip pada pasien α thalassemia karena adanya perbedaan genetik yang mendasari. Satukelainan gen α globin maka menyebabkan *silent carrier* thalassemia yang asimtomatik dengan faktor hematologi normal. Jika dua kelainan gen menyebabkan sifat α thalassemia asimtomatik dengan mikrositosis, dan tanpa anemia atau mungkin mengalami anemia ringan, Namun, jika tiga dari empat gen α globin mengalami kelainan akan terjadi produksi Hb H akan terjadi. (Kluwer, 2019)

Gen α globin berada pada bagian 150kb kromosom 16 (16 p13.3). Pada kromosom 16 terjadi penkodean agar membentuk gen α globin. Pada thalassemia α terjadi mutasi yang menyebabkan tidak adanya/kurangnya produksi terhadap gen α globin. Pada thalassemia α^+ terjadi delesi atau hilangnya salah satu gen α globin dan pada thalassemia α^0 gen α globin hilang semua. Ada juga penyebab kurangnya produksi gen α tidak dikarenakan *delesi* pada mRNA tetapi terjadi *splicing* dan *degradasi*. (Samaneh Farashi & Cornelis L Harteveld, 2017)

β Thalassemia

β thalassemia adalah thalassemia yang paling umum dan sering dijumpai di seluruh dunia. Diperkirakan sekitar 1,5% penduduk di dunia adalah carrier dari β thalassemia. Lebih dari 40.000 bayi di dunia lahir dengan menderita β thalassemia major. Mutasi gen β thalassemia terutama berasal dari wilayah mediterania dan meluas ke timur meliputi timur tengah, india, dan asia tenggara, akan tetapi mutasi gen ini sudah menyebar ke seluruh dunia.

β thalassemia disebabkan karena kurangnya produksi rantai β globin dalam darah dan dalam beberapa kasus gen α globin meningkat. Dikarenakan α globin terlalu banyak maka hemoglobin tidak bisa terbentuk karena rantai α harusnya bergandengan dengan rantai β sehingga bisa menjadi hemoglobin yang sempurna. karena hemoglobin tidak terbentuk akibatnya sel darah merah juga tidak terproduksi secara cukup dan prekursornya dirusak oleh globin. α globin yang bebas akan membentuk endapan, dan itu akan menjadi spesies oksigen reaktif dan merusak sel darah merah yang menyebabkan hemolisis dan abnormalnya pematangan eritroid. Rantai β globin dikode oleh struktur gen yang ditemukan dalam sebuah klaster gen β pada kromosom 11. klaster gen tersebut berisi lima fungsional gen yaitu ϵ (HbE), γ (HbG2), $A\gamma$ (HbG1), δ (HbD), dan β (HbB), yang tersusun sepanjang kromosom untuk menghasilkan Hb tetramer yang berbeda: embrionik (Hb Gower-1($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Gower-2($\alpha_2\epsilon_2$),

dan Hb portland($\zeta 2\beta 2$)), fetal ($\alpha 2\epsilon 2$), dan adult (HbA, $\alpha 2\beta 2$, dan HbA, ($\alpha 2\delta 2$)). (Khandros, 2019)

Tabel II.1 Penyebab thalassemia intermedia

Kekurangan produksi rantai β ringan	homozigot untuk β halassemia ringan gabungan heterozigot
Mengurangi kelebihan rantai α	homozigot β^0 atau β^+ thalassemiadengan 2 atau 3 delesi gen α homozigot β^0 atau β^+ thalassemiadengan tidak ada delesi gen α homozigot β^0 thalassemia dengan delesi 1 atau 2 gen α
Menambah sintesis rantai γ	homozigot ($\delta\beta$) ⁰ -thalassemia atau(A $\gamma\delta\beta$) -thalassemia homozigot untuk Hb Lepore gabungan heterozigot untuk Hb Lepore atau β thalassemia gabungan heterozigot untuk β thalassemia berat
β thalassemia dominan	rantai β variant sangat tidak stabil β thalassemia heterozigot denganmutase exon ketiga

(Sposi, 2015)

β thalassemia ditandai dengan metabolisme besi yang abnormal melalui peningkatan produksi eritroferon oleh prekursor steroid dan penurunan regulasi produksi hepacidin hati, dan membuat penyerapan zat besi meningkat. Pasien dengan NTDT (nontransfusion dependent thalassemia) dapat menyebabkan kelebihan zat besi bahkan tanpa adanya transfusi karena terjadi peningkatan penyerapan zat besi, sedangkan pasien TDT (*transfusion dependent thalassemia*) yang selalu mendapat zat besi yang sangat cepat akibat transfusi. Akibat besi yang terlalu banyak maka besi mengendap pada hati, jantung dan organ endokrin yang bisa menyebabkan komplikasi dari thalassemia. (Eungene Khandros & Janet LKwiatkowski, 2019)

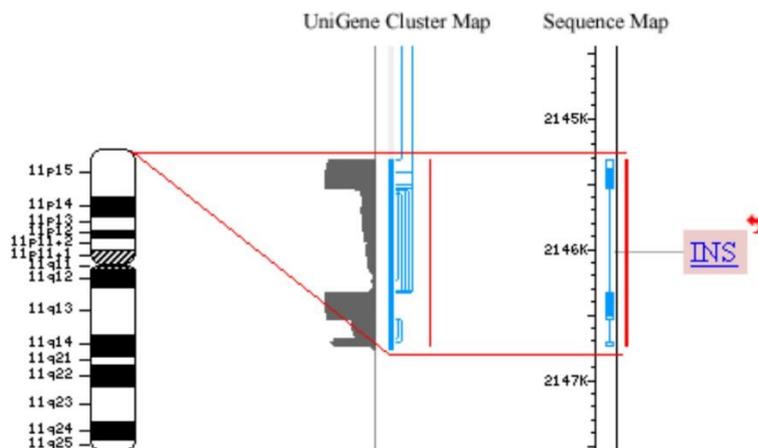
Diabetes Melitus

Hiperglikamia adalah suatu kondisi terjadinya peningkatan kadar glukosa pada darah melebihi batas normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus. Diabetes melitus disebabkan oleh adanya masalah produksi insulin oleh pankreas atau terjadinya resistensi pada reseptor dan mengakibatkan glukosa pada darah tinggi atau meningkatnya hemoglobin A1C. Gen insulin manusia (INS) membentang 1,5 Kb dan terletak pada kromosom 11p15.5. Gen tersebut terdiri dari tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron, ekson yang bertugas mengkode protein yaitu ekson 2 dan ekson 3. Ekson 2 mengkode peptida, rantai β dan terminal N yang merupakan penghubung dari *preproinsulin*. Ekson 3 bertugas

untuk mengkode sisa peptide penghubung dan rantai α *preproinsulin*, sedangkan ekson 1 hanya memiliki peran untuk mengatur transkripsi gen insulin, dengan perputaran elemen respon AMP, CRE3 yang tertanam di daerah ini. (Magliano, 2015; Forouhi, 2018; Støy, 2021)

Pada orang bukan diabetes setelah orang itu mengkonsumsi glukosa maka tubuh akan memproduksi zat yang disebut insulin. Glukosa akan dibawa oleh protein khusus yang disebut GLUT-2 (glukosa transporter). Saat kadar glukosa tinggi maka insulin akan diproduksi oleh tubuh dan dilepaskan ke dalam darah. Insulin diibaratkan adalah kunci pintu sel untuk mengatur apakah glukosa akan dijadikan cadangan energi atau dijadikan energi. Pada penderita diabetes sel insulin tidak terproduksi atau bisa juga mengalami resistensi akibatnya glukosadalam darah tidak bisa terkontrol. (Rika Nailuvar Sinaga, 2016)

Peningkatan kasus diabetes melitus merupakan permasalahan kesehatan utama pada seluruh dunia. Kasus diabetes melitus pada tahun 2017 sudah mencapai 425 juta orang, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045. Hal ini disebabkan oleh peningkatan penderita obesitas dan perilaku yang tidak sehat pada masyarakat yaitu pola makan yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik. Diabetes melitus dibagi menjadi 4 yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes spesifik. diabetes Diabetes tipe 2 adalah diabetes paling banyak atau paling umum ditemui dengan lebih dari 85% penderita diabetes melitus adalah orang yang menderita diabetes melitus tipe 2. Pada orang penderita diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi multisistem *microvascular endpoint* yaitu *retinopathy*, *nephropathy*, dan *neuropathy*, ada juga komplikasi *macrovascular endpoint* yaitu *ischaemic heart disease*, *stroke*, dan *peripheral vascular disease*. (Magliano, 2015; Forouhi, 2018; Wong1, 2019; Støy, 2021)



Gambar II.3 Letak dari INS pada kromosom 11 (Laura Dean, 2004)

Tabel II.2 Klasifikasi dari diabetes melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan pada defisiensi insulin absolut AutoimunIdiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	Sindroma diabetes monogenetic (diabetes neonatal, maturity – onset diabetes of the young (MODY) Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

(Perkeni, 2019)

Diagnosis diabetes dapat didapatkan berdasarkan *fasting plasma glucose (FPG)* atau dilihat dari nilai *Plasma Glucose (PG)* selama menjalani *75g Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)*, dan pemeriksaan HbA1c. pada kondisi pre diabetes jumlah FPG berkisar 100-125 mg/dL atau jumlah PG pada OGTT berkisar 140-199 mg/dL bisa juga pada pemeriksaan HbA1c memiliki presentase 5,7-6,4%, sedangkan jika sudah memasuki diabetes maka jumlah FPG akan lebih dari 126 mg/dL, jumlah PG pada pemeriksaan OGTT akan lebih dari 200 mg/dL dan test HbA1c memiliki presentasi lebih dari 6,5%. (Dewinda Candrarukmi, Annang Giri Moelyo, Muhammad Riza, 2021)

Tabel II.3 Hasil Lanoratorium untuk Penderita Diabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darahpuasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre diabetes	5,7 – 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	< 5,7	70 - 99	70 - 139

(Perkeni 2019)

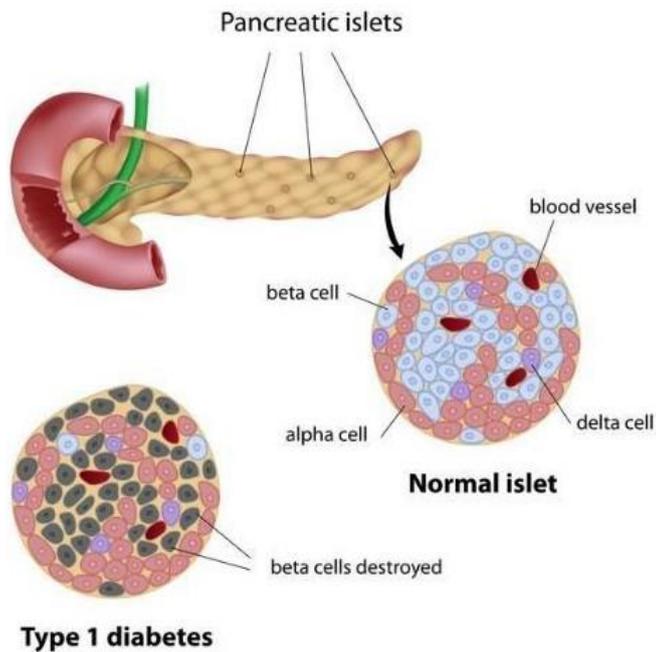
Diabetes Melitus tipe 1

International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan dari tahun 2017 lebih dari 96.000 kasus diabetes melitus tipe 1 yang baru terdiagnosis di seluruh dunia per tahunnya pada anak umur kurang dari 15 tahun, sepuluh negara dengan kasus terbanyak yaitu USA, India, Brazil, China, the UK, the Russian Federation, Algeria, Saudi Arabia, Nigeria dan Jerman, tercatat hampir 60% kasus baru. Angka kasus diabetes tipe 1 pada anak bervariasi hampir 400 x lipat antar negara, dengan tingkat kejadian yang disesuaikan dengan usia mulai dari 0,1 per 100.00 per tahun. (Nita Gandhi Forouhi & Nicolas J Wareham, 2018)

Diabetes tipe 1 dapat terjadi pada semua usia tetapi jarang terjadi pada umur kurang dari 1 tahun. Biasanya terjadi pada usia pubertas yaitu 15-19 tahun, tetapi sebagian besar populasi kasus terus meningkat saat anak masih berusia kurang dari 15 tahun. Belum ada data untuk kasus untuk umur lebih dari 35 tahun. Sejauh ini kasus hanya ditemukan pada laki-laki di usia dewasa muda. (Nita Gandhi Forouhi & Nicolas J Wareham, 2018)

Diabetes melitus tipe 1 menunjukkan proses penghancuran sel yang mungkin menyebabkan diabetes sehingga insulin diperlukan untuk bertahan hidup untuk mencegah perkembangan ketoasidosis, koma, dan kematian. *Immune Mediated diabetes* melitus adalah bentuk klasik dari diabetes tipe 1 yang dapat terjadi pada semua usia, dan hasil dari penghancuran autoimun yang diperantarai sel β pankreas. Diabetes tipe 1 ditandai dengan adanya *Islet Cell Antibodi (ICA)*, *glutamic acid decarboxylase antibodies (Anti-GAD)*, *Islet Antigen 2 (IA2)* atau antibodi insulin. Penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, yang disebabkan oleh kekurangan insulin yang terjadi akibat

dari hilangnya sel β pankreas. Diabetes melitus adalah kondisi endokrin danmetabolisme yang umum terjadi pada saat masa kecil. Pada Sebagian besar pasien(70-90%) terjadi kehilangan sel beta karena reaksi autoimun yang terjadi pada diabetes melitus tipe 1. Sebagian kecil pasien, yang tidak memiliki respon imun atau antibodi dan penyebab kerusakan sel beta tidak diketahui. Diabetes melitus tipe 1 dapat disebabkan oleh genetik dan lingkungan, yaitu pola hidup yang buruk tidak pernah berolahraga, pola makan tidak teratur, dan adanya paparan mikroorganisme yang menyebabkan meningkatnya resiko autoimunitas. (Magliano, 2015)



Gambar II.4 Gambaran dari sel pankreas normal dan penderita diabetesmelitus tipe 1 (Alila Medical Media/Shutterstock.com)

Diabetes tipe 1 sering ditandai oleh berat badan turun, sering merasa haus, sering buang air kecil terutama pada malam hari, sering merasa lapar, pandangan kabur, sering kelelahan, mudah terserang penyakit infeksi, luka lama untuk sembuh, dan merasa kaku dan kesemutan pada kaki. Untuk pemeriksaan selanjutnya bisa melakukan pemeriksaan darah dan urine untuk menentukan kandungan gula dalam tubuh, pemeriksaan HbA1c untuk memeriksa kadar glukosa rata-rata dalam darah pengidap selama dua hingga tiga bulan, dan pemeriksaan autoantibodi untuk membedakan antara diabetes tipe 1 dan tipe 2. (American Diabetes Association, 2020)

Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum dan ditandai dengan gangguan resistensi insulin dan sekresi insulin. Diabetes tipe 2 disebut juga “noninsulin

dependent diabetes” atau diabetes yang tidak tergantung pada insulin. Etiologi spesifik belum diketahui secara pasti tetapi salah satu penyebabnya adalah destruksi sel β . Patofisiologi dari diabetes melitus bisa berupa resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel β pankreas. Keduanya biasanya hadir saat diabetes bermanifestasi secara klinis. Kadar insulin tetap atau bahkan meningkat ketika diabetes. Tidak hanya kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin pada sel otot dan hati ada juga organ lain yang berperan sebagai patogenesis dari diabetes melitus tipe 2 organ–organ tersebut disebut *egregious eleven*. *Egrefious eleven* terdiri dari: kegagalan sel beta pankreas, disfungsi sel alfa pankreas, sel lemak, otot, hati, otak, kolon/microbiota, usus halus, lambung, dan sistem imun. Sehingga pasien mengalami resistensi insulin, itulah mengapa tubuh tidak bisa mempertahankan normoglikemia. Kebanyakan pasien diabetes melitus tipe 2 memiliki kelebihan berat badan atau obesitas, dan obesitas itu sendiri yang mengakibatkan resistensi insulin. Pasien diabetes melitus tipe 2 biasanya tidak membutuhkan insulin pada tahap awalpenyakit, karena tubuhnya masih menghasilkan insulin. (Perkeni, 2019)

Faktor risiko diabetes tipe 2 selain dari kurangnya olahraga dan polamakan yang tidak teratur bisa juga disebabkan oleh genetic. Dalam faktor genetik yang menyebabkan diabetes tipe 2 yaitu terdapat mutasi gen yang disebut “gendiabetes”. Untuk mengetahui adanya gen kerentanan dengan cara *genetic linkage analysis*. (Dewinda Candrarukmi, Wenjun Fan, Nathan Wong, 2021)

Pemeriksaan gula darah adalah dasar dari penegakan diagnosis diabetes melitus. pemeriksaan secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena adalah pemeriksaan yang paling dianjurkan dalam menegakan diagnosis. Diagnosis diabetes melitus ditegakkan ketika pada pemeriksaan glukosa plasma puasa lebih dari 125 mg/dL atau pemeriksaan glukosa plasma lebih dari 199 mg/dL 2 jam setelah menjalani OGTT dengan beban glukosa 75 gram atau bisa juga melakukan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu lebih dari 199 mg/dL dengan keluhan klasik, bisa juga dengan pemeriksaan HbA1c dengan persentase lebih dari sama dengan 6,5%. Diabetes melitus tipe bisa disebabkan oleh kelebihan berat badan dan juga disertai beberapa faktor lainnya yaitu: aktivitas fisik yang kurang, terdapat faktor keturunan, perempuan yang mempunyai Riwayat diabetes melitus gastasional, hipertensi, wanita dengan sindrom polistik ovarium, Riwayat pre diabetes obesitas berat, dan Riwayat penyakit kardiovaskular. (Perkeni, 2019)

Tabel II.4 Perbedaan diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2

	Type 1	Type 2
Fenotip	Bermula pada anak-anak	Biasanya bermula pada umur 40 tahun
	Seringnya bertubuh kurus atau berat badan normal	Seringnya mengalami obesitas
	Rentan untuk mengalami ketoasidosis	Tidak terjadi ketoasidosis
	Wajib memerlukan insulin	Tidak memerlukan insulin
	Pankreas rusak karena autoimun	Pankreas tidak rusak karena autoimun
	Mengalami defisiensi insulin mutlak	Relatifnya defisiensi insulin atau resistensi insulin
	Pengobatan : injeksi insulin	Pengobatan : diet sehat dan berolahraga; tablet hipoglikemik; dan injeksi insulin
Genotip	Peningkatan relatif prevalensi	Peningkatan relatif prevalensi
	<i>Identical twin studies</i> : kecocokan < 50%	<i>Identical twin studies</i> : kecocokan biasanya > 70%
	HLA : ya	HLA : tidak

(Perkeni, 2019)

Hubungan Thalassemia dengan Diabetes Melitus

Gen insulin manusia membentang 1,5 Kb dan terletak pada kromosom 11p15.5. gen tersebut terdiri dari tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron, ekson yang bertugas mengkode protein yaitu ekson 2 dan ekson 3. Ekson 2 mengkode peptida, rantai β dan terminal N yang merupakan penghubung dari *preproinsulin*. Ekson 3 bertugas untuk mengkode sisa peptide penghubung dan rantai α *preproinsulin*, sedangkan ekson 1 hanya memiliki peran untuk mengatur transkripsi gen insulin, dengan perputaran elemen respon AMP, CRE3 yang tertanam di daerah ini. (Støy, 2021, Magliano, 2015)

Pada thalassemia β dikarenakan akibat kesalahan pada pengkodean gen pada kromosom maka terjadi kegagalan untuk pembentukan gen β pada struktur hemoglobin. Akibatnya kadar hemoglobin dalam darah menurun karena hemoglobin tidak diproduksi. Sebuah studi dilakukan pada 100 pasien thalassemia lebih dari 10 tahun. Pada abstraksi studi tersebut dibuat

untuk mencakup informasi yang sesuai dari catatan medis individu, termasuk pemeriksaan klinis lengkap, pemeriksaan laboratorium, riwayat transfusi, dan data khelasi. (Tayyeb Chahkandi, 2017)

Pada penelitian tersebut mengidentifikasi genotip dari pasien dengan cara *DNA sequencing technique*. Pada penelitian tersebut mutasi pada thalassemia β paling sering atau paling umum terjadi terdapat pada IVS-1-110, IVS-1-1 dan IVS-1-6. Pasien dengan genotip $\beta^0\beta^0$ memiliki prevalensi *growth retardation*, *hypogonadism*, *hypothyroidism* dan *hypoparathyroidism* lebih tinggi dari pada pasien yang memiliki genotip $\beta^0\beta^+$ dan $\beta^+\beta^+$. Pasien dengan mutasi IVS-11-745 homozigot memiliki tingkat prevalensi diabetes lebih tinggi secara signifikan. Penelitian Al-Akhras et al (2016) juga melaporkan bahwa IVS-11-745/IVS-11-745 genotip mempunyai prevalensi bahwa pasien diabetes melitus sebanyak 77,7% terdapat IVS-11-745/IVS-11-745 genotip. (Al-Akhras, A. Badr, Mohamed, El-Safy, Usama, Kohne, Elisabeth et al 2016)