

**MODIFIER GENES DAN PENINGKATAN KADAR HbF  
PADA THALASSEMIA BETA  
(STUDI LITERATUR)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh :**

**Muhammad Arrafi' Vazya Zaman**

**NPM : 19700118**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**

**2024**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**SKRIPSI**

**STUDI LITERATUR**

**TENTANG**

***MODIFIER GENES DAN PENINGKATAN KADAR HBF  
PADA THALASSEMIA BETA***

**Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Guna Memperoleh Gelar  
Sarjana Kedokteran**

**Oleh :**

**Muhammad Arrafi' Vazya Zaman**

**NPM : 19700118**

**Menyetujui untuk diuji**

**Pada tanggal : 12 Juni 2024**

**Pembimbing,**



**Dr. Retno Dwi Wulandari, drg., M.Kes, M.Si.**

**NIK. 05408-ET**

**Penguji,**



**Dr. dr. Ayling Sanjaya, Sp.A., M.Kes.**

**NIK. 01315-ET**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**STUDI LITERATUR**

**TENTANG**

***MODIFIER GENES DAN PENINGKATAN KADAR HbF  
PADA THALASSEMIA BETA***

**Oleh :  
Muhammad Arrafi' Vazya Zaman**

**NPM : 19700118**

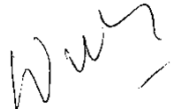
**Telah diuji pada**

**Hari : Rabu**

**Tanggal : 12 Juni 2024**

**dan dinyatakan lulus oleh :**

**Pembimbing,**



**Dr. Retno Dwi Wulandari, drg., M.Kes, M.Si.**

**NIK. 05408-ET**

**Penguji,**



**Dr. dr. Ayling Sanjaya, Sp.A., M.Kes.**

**NIK. 01315-ET**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa dimana atas berkat serta karunia-Nya, penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “*Modifier Genes* dan peningkatan kadar HbF pada *Thalassemia Beta*”. Penelitian ini bertujuan untuk memahami *Modifier Genes* dan peningkatan kadar HbF pada *Thalassemia Beta* ini dapat terselesaikan karena dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini saya sampaikan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa yang telah mengaruniakan nikmat dan hidayah-Nya kepada peneliti sehingga dapat menulis skripsi ini dengan baik.
2. Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK (K). sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberikan kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
3. Dr. Retno Dwi Wulandari, drg., M.Kes. sebagai dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta dorongan dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Dr. dr. Ayling Sanjaya, Sp.A., M.Kes. sebagai dosen penguji skripsi yang memberikan masukan dan arahan dalam mengerjakan skripsi ini.
5. Segenap Tim Pelaksana Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memfasilitasi proses penyelesaian skripsi.
6. Seluruh keluarga besar dan teman teman yang telah memberikan doa dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis sangat menyadari bahwa penulisan ini masih banyak memerlukan kritik dan saran supaya lebih sempurna lagi, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan segala masukan demi lebih baiknya tulisan ini.

Akhirnya penulis sangat berharap semoga ini akan memberikan manfaat untuk pembaca dan pihak yang terkait

Surabaya, 14 Juni 2022



Penulis

## ABSTRAK

Zaman, Muhammad A. V. 2024. *MODIFIER GENES DAN PENINGKATAN KADAR HbF PADA THALASSEMIA BETA* (Studi Literatur). Skripsi, Program Studi Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Pembimbing: Dr. Retno Dwi Wulandari, drg., M.Kes, M.Si.

Thalassemia merupakan kelainan hemolitik hereditas yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin (Hb) di dalam sel darah merah. Kelainan ini disebabkan karena berkurangnya atau bahkan tidak terjadi sintesis pada rantai  $\alpha$ ,  $\beta$ , atau rantai globin lain sebagai penyusun hemoglobin. Berdasarkan keparahannya thalassemia  $\beta$  dibagi tiga, yaitu thalassemia mayor, minor dan intermedia. Terdapat gen-gen yang dapat memodifikasi gejala klinis thalassemia  $\beta$  disebut pemodifikasi genetik. Beberapa gen pemodifikasi telah diidentifikasi dapat mempengaruhi tingkat keparahan pada hemoglobinopati, yang terbanyak adalah pemodifikasi sekunder. Penulisan artikel ini menggunakan metode *literature review* dengan merangkum berbagai literatur yang membahas gen-gen pemodifikasi pada thalassemia beta. Polimorfisme pada gen-gen pemodifikasi dihubungkan dengan peningkatan kadar HbF pada penderita thalassemia beta atau pada individu normal. Referensi diambil dari jurnal nasional maupun internasional yang berasal dari *Google Scholar*, *PubMed*, *website* nasional dan internasional yang diterbitkan dari rentang tahun 2014 sampai 2024. Terdapat gen-gen pemodifikasi yang terletak di kromosom 11 dan kromosom lain, yaitu BCL11A (rs142707, rs11886868, rs10189857, rs4671393, rs766432, rs7557939), HBS1L-MYB (rs9399137, rs28384513, rs9376090, rs4895441), KLF1 (rs2072597), XmnI (rs7482144). Beberapa polimorfisme pada gen-gen pemodifikasi menunjukkan hubungan yang signifikan dengan peningkatan kadar HbF pada thalassemia beta. Perbedaan signifikansi dapat disebabkan adanya perbedaan populasi yang diteliti dan jumlah sampel yang diteliti.

**Kata kunci:** pemodifikasi genetik, kadar HbF, Thalassemia beta

## Abstract

*Thalassemia is a hereditary hemolytic disorder caused by impaired hemoglobin (Hb) synthesis in red blood cells. This disorder is caused by reduced or even no synthesis of the  $\alpha$ ,  $\beta$ , or other globin chains as components of hemoglobin. Based on the severity,  $\beta$ -thalassemia is divided into three, namely thalassemia major, minor and intermedia. There are genes that can modify the clinical symptoms of  $\beta$ -thalassemia, called genetic modifiers. Several modifying genes have been identified that influence the severity of hemoglobinopathies, most of which are secondary modifiers. This article was written using a literature review method by summarizing various literature that discusses modifying genes in beta thalassemia. Polymorphisms in modifying genes are associated with increased HbF levels in beta thalassemia sufferers or in normal individuals. References are taken from national and international journals originating from Google Scholar, PubMed, national and international websites published from 2014 to 2024. There are modifying genes located on chromosome 11 and other chromosomes, namely BCL11A (rs142707, rs11886868, rs10189857, rs4671393, rs766432, rs7557939), HBS1L-MYB (rs9399137, rs28384513, rs9376090, rs4895441), KLF1 (rs2072597), XmnI (rs7482144). Several polymorphisms in modifying genes show a significant association with increased HbF levels in beta thalassemia. Differences in significance can be caused by differences in the population studied and the number of samples studied.*

**Key words:** Modifier genes, HbF levels, Beta Thalassemia

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>SKRIPSI.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Hasil Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
A. <i>Thalassemia</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1. Definisi <i>Thalassemia</i> .....	5
2. Epidemiologi <i>Thalassemia</i> .....	6
3. Etiologi dan Klasifikasi <i>Thalassemia</i> .....	8
4. Penatalaksanaan .....	12

B. Modifier genes .....	13
<b>BAB III METODE DAN PENDEKATAN MASALAH.....</b>	<b>15</b>
A. Desain Penelitian .....	15
B. Tahapan Literature Review .....	16
C. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	17
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN &amp; PEMBAHASAN.....</b>	<b>19</b>
A. Hasil analisis Jurnal .....	19
B. Pembahasan.....	24
<b>BAB V KESIMPULAN &amp; SARAN .....</b>	<b>32</b>
A. Kesimpulan .....	32
B. Saran .....	32
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>33</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel V Hasil analisis jurnal.....**Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1. Hemoglobin terdiri dari empat rantai (dua rantai $\alpha$ dua rantai $\beta$ ) masing-masing rantai mengelilingi heme yang menampung satu atom besi (sciecelearn.org.nz) .....	5
Gambar II.2. Data epidemiologi presentase populasi yang membawa varian Hb, bayi baru lahir yang menderita <i>thalassemia</i> $\beta$ per tahun, jumlah pasien yang menderita TDT, presentase pasien TDT yang mudah dijangkau untuk transfusi darah, dan jumlah pasien yang meninggal dunia karena tidak mendapatkan transfusi darah. menurut World Health Organization (WHO) (mdpi.com).....	7
Gambar II.3. Lokasi kromosom cluster gen $\alpha$ -globin pada kromosom 16 (researchgate.net) .....	8
Gambar II.4 Lokasi kromosom cluster gen $\alpha$ -globin pada kromosom 11 (researchgate.net) .....	10
Gambar III.1. bagan alur metode penelitian.....	16

## DAFTAR SINGKATAN

WHO	: <i>World Health Organization</i>
Hb	: Hemoglobin
HbF	: Hemoglobin F
YTI	: Yayasan Thalasemia Indonesia
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
rs	: <i>reference sequence</i>
NTDT	: <i>Non-transfusion-dependent Thalassemia</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>