

Tata Laksana Terkini Talasemia β : Terapi Target

Susi Susannah

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

Abstrak

Talasemia β adalah bentuk hemoglobinopati yang merupakan penyakit monogenik diturunkan terbanyak di dunia ditandai defek yang menyebabkan produksi globin β berkurang atau tidak ada. Ketidakseimbangan rantai globin α/β menyebabkan rangkaian proses eritropoesis inefektif dan peningkatan absorpsi besi yang pada akhirnya mengakibatkan anemia hemolitik kronis dan kelebihan besi. Secara konvensional tata laksana utama talasemia β berat adalah transfusi darah dan obat kelasi besi yang masih memiliki banyak keterbatasan dan tantangan meskipun telah berdampak pada peningkatan kesintasan dan kualitas hidup penyandang talasemia β mayor. Pemahaman mendalam terhadap molekular dan patofisiologi talasemia- β membuka jalan bagi strategi pendekatan terapi baru yang diklasifikasikan atas 3 kategori, yaitu koreksi ketidakseimbangan rantai globin melalui pengembangan transplantasi sumsum tulang dan terapi gen; mengintervensi eritropoesis inefektif sehingga transfusi darah dan kelasi besi berkurang; dan modulasi disregulasi besi untuk mengendalikan kadar besi. Dengan demikian, strategi pendekatan terapi baru menjanjikan penurunan kebutuhan transfusi darah dan kelasi besi yang lebih menyamankan pasien dan diharapkan juga menurunkan biaya tata laksana. **Sari Pediatri** 2022;24(4):279-85

Kata kunci: talasemia β , patofisiologi, eritropoesis inefektif, disregulasi besi, terapi target

Update in β -Thalassemia Management: Targeted Therapies

Susi Susannah

Abstract

Beta-thalassemia, an inherited hemoglobin disorders are the most common monogenic disease worldwide characterized by defects in the production of hemoglobin. The disease hallmarks include imbalance in the α/β globin chain ratio, ineffective erythropoiesis, chronic hemolytic anemia, and increase intestinal iron absorption. Currently, conventional management primarily relies regular packed red blood cells transfusion with iron chelation therapy are the cornerstone of supportive treatment patients with β -thalassemia major has led to an increase in life span and quality of life although still have many challenges and limitations. A better understanding of the molecular and pathophysiology of β -thalassemia have suggested routes for the development of new therapeutic approaches. These can be classified into three categories based on their efforts to address different features of the underlying pathophysiology of β -thalassemia: correction the globin chain imbalance, addressing ineffective erythropoiesis, and improving iron dysregulation with several agents being evaluated. The new therapeutic strategies promise in decreasing blood transfusion and iron chelation therapy need and lead to be more patient's convenience and cost effectively. **Sari Pediatri** 2022;24(4):279-85

Keywords: β -thalassemia, pathophysiology, ineffective erythropoiesis, iron dysregulation, targeted therapy

Alamat korespondensi: Susi Susannah, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, Jl. Pasteur No. 38, Bandung. Email: susi_rshs@yahoo.co.id

Talasemia adalah bentuk hemoglobinopati yang merupakan penyakit kelainan gen tunggal diturunkan terbanyak di dunia dan saat ini telah menjadi masalah kesehatan global.¹ Sebanyak 1-5% penduduk dunia membawa gen talasemia. Banyak terjadi di negara Mediterania dan negara-negara yang terletak di kawasan sabuk talasemia, termasuk Indonesia, tetapi dengan migrasi penduduk yang sangat cepat saat ini kasus talasemia dapat ditemukan di berbagai belahan dunia.^{1,2}

Pada talasemia β defek pada gen globin β menyebabkan produksi rantai globin β menurun bahkan tidak ada, mengakibatkan anemia hemolitik kronis, eritropoesis inefektif, dan peningkatan penyerapan besi sehingga pasien talasemia β berat akan memerlukan transfusi darah rutin dan obat kelasi besi serta obat-obat lainnya yang merupakan tata laksana suportif.¹⁻⁴ Tata laksana rasional yang mendekati kesembuhan adalah transplantasi sumsum tulang dan terapi gen.^{5,6} Saat ini, kedua modalitas tersebut belum dilakukan di Indonesia.⁷

Pemahaman tentang molekular dan patofisiologi talasemia- β diawali mekanisme dasar berupa kelainan gen dan rangkaian proses yang ditimbulkannya berupa eritropoesis inefektif dan peningkatan penyerapan besi memunculkan banyak inovasi strategi baru pendekatan tata laksana talasemia β berdasarkan tahap-tahap yang terjadi pada rangkaian mekanisme tersebut, yaitu mengatasi ketidakseimbangan ranta α/β serta intervensi eritropoesis inefektif dan disregulasi homeostasis besi yang akan berdampak pada penurunan kebutuhan transfusi dan obat kelasi besi.^{2,5,8,9}

Patofisiologi talasemia β

Defek dasar talasemia β adalah ketidakseimbangan rantai α dan β mengakibatkan rantai α secara relatif berlebih yang akan berakumulasi dan presipitasi pada prekursor eritroid membentuk badan inklusi yang terikat pada membran skeleton eritrosit menyebabkan kerusakan membran oksidatif dan penghancuran dini (apoptosis) prekursor eritrosit sumsum tulang mengakibatkan eritropoesis inefektif intramedular sehingga produksi eritrosit berkurang, hemolisis berlebihan pada sistem retikuloendotelial disebabkan oleh destruksi eritrosit matang berisi badan inklusi, dan eritrosit mikrositik hipokromik akibat sintesis Hb berkurang.^{1,10}

Sumsum tulang pasien talasemia mengandung 5-6 kali lipat prekursor eritrosit dan jumlah normoblas polikromatofil 15 kali lebih banyak dibanding dengan orang normal.¹¹ Pada talasemia β mayor eritropoesis meningkat hingga 10 kali lipat dan sekitar 95%-nya merupakan eritropoesis inefektif yang terjadi pada semua fase maturasi eritrosit.^{11,12} Eritropoesis inefektif ini mengakibatkan ekspansi eritroid sumsum tulang sebesar 30 kali lipat dari normal, peningkatan volume plasma, splenomegali progresif, dan anemia.^{1,10,11} Splenomegali disebabkan oleh kerja limpa berlebihan karena destruksi eritrosit yang mengandung badan inklusi.^{1,10}

Anemia berat terjadi karena hanya sebagian kecil eritrosit endogen yang dapat mencapai darah perifer dan eritrosit banyak mengandung HbF yang tidak sensitif terhadap peningkatan 2,3 *diphosphoglycerate* (DPG) sehingga pelepasan oksigen tidak seefisien Hb normal dalam memberikan respons terhadap anemia, akibatnya terjadi hipoksia. Respons utama terhadap hipoksia adalah peningkatan eritropoetin (EPO) mengakibatkan ekspansi eritropoesis intramedular sehingga terjadi deformitas tulang.^{1,10}

Kegagalan kompensasi sumsum tulang untuk memperbaiki anemia menyebabkan tubuh meningkatkan penyerapan besi untuk eritropoesis. Pada talasemia β mayor peningkatan penyerapan besi dapat terjadi hingga 10–20 kali normal.¹³ Hiperplasia sumsum tulang akan meningkatkan penyerapan besi dan deposit besi secara progresif di jaringan.^{1,10,11}

Patofisiologi kelebihan besi

Homeostasis besi merupakan rangkaian proses yang mengatur keseimbangan besi tubuh dengan mengendalikan proses penyerapan, transportasi, dan penyimpanan besi yang pada keadaan normal homeostasis ini dipengaruhi oleh keseimbangan asupan dan pemakaian besi tubuh melalui pengaturan umpan balik antara kebutuhan tubuh dan penyerapan besi pada usus.^{14,15} Manusia tidak mempunyai mekanisme efektif khusus untuk mengeluarkan kelebihan besi tubuh. Keseimbangan besi dalam tubuh secara fisiologis diatur dengan mengendalikan penyerapannya.^{14,15} Besi dapat disimpan sebagai feritin atau diekspor ke dalam plasma. Pengambilan, penyimpanan, dan ekspor besi seluler bergantung pada kebutuhan fungsional sel yang berbeda. Besi juga disimpan dalam bentuk

tidak larut pada hemosiderin yang diduga berasal dari degradasi lisosom feritin. Dalam kondisi kelebihan besi, kandungan protein ini meningkat secara dramatis terutama pada hati, pankreas, dan jantung.^{10,14,16}

Pada talasemia, kelebihan besi sudah terjadi sejak awal diagnosis.¹⁷ Beban besi, bahkan tanpa transfusi darah dikenal sebagai komplikasi penyakit ini. Penelitian Porter¹⁸ menemukan pada pemeriksaan spesimen hati bayi talasemia β mayor sudah terjadi kelebihan besi yang sedang hingga berat.

Hepcidin yang dihasilkan oleh sel-sel hati merupakan hormon yang berperan dalam regulasi homeostasis besi bekerja dengan cara mengendalikan penyerapan besi.^{1,19} Hepcidin menghambat penyerapan besi di duodenum, pelepasan besi dari makrofag, dan transpor besi melewati plasenta dengan cara berikatan dengan ferroportin* melalui *Janus kinase 2* (JAK 2) menyebabkan fosforilasi yang kemudian menginduksi internalisasi dan degradasi ferroportin.^{19,20}

Aktivitas eritropoesis diduga merupakan pendorong utama ekspresi hepsidin.^{12,21,22} Kelebihan besi pada talasemia β mayor berhubungan dengan peran hepsidin dalam pengendalian penyerapan besi, ekspresinya yang seharusnya meningkat pada keadaan kelebihan besi malah ditemukan menurun.^{2,12,21,22} Pada keadaan normal, ekspresi hepsidin berkorelasi dengan saturasi transferin.²³ Eritropoesis inefektif yang terjadi pada talasemia β mayor pada keadaan kadar saturasi transferin yang tinggi (kadang-kadang 100%), terjadi penekanan ekspresi hepsidin.¹⁹

Hepcidin juga menjadi faktor dalam mekanisme sinyal regulator eritroid. Salah satu regulator eritropoetik yang berhubungan dengan ekspresi hepsidin adalah *growth differentiation factor 15* (GDF15).^{12,21,22} *Growth differentiation factor 15* merupakan sitokin anggota superfamili *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang berperan dalam pengendalian proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sejumlah sel.^{12,21} Pada keadaan eritropoesis inefektif, GDF15 sebagai sitokin yang berperan dalam maturasi eritroblas ekspresinya meningkat.²¹ Hal ini menimbulkan dugaan kuat bahwa GDF15 berperan dalam penekanan produksi hepsidin. Apoptosis eritroblas pada talasemia β mayor merangsang peningkatan produksi GDF15 yang berperan dalam sinyal patologi menyebabkan ekspresi hepsidin menurun pada keadaan kelebihan besi.^{21,22}

Produksi hepsidin dikendalikan oleh regulator positif dan negatif melalui jalur sinyal. Transkripsi hepsidin dikendalikan oleh sinyal ekstraseluler melalui

jalur (*pathway*) sinyal *bone morphogenetic protein* (BMP) yang merupakan anggota superfamili sitokin TGF- β . Sinyal dari BMP akan mengaktifasi kompleks sinyal protein *sons of mothers against decapentaplegic homologue* (SMAD), selanjutnya bersama SMAD-4 akan bertranslokasi ke inti dan menstimulasi transkripsi hepsidin (regulator positif) yang meningkatkan ekspresi anggota TGF- β lain, yakni GDF15 yang akan menghambat jalur BMP sehingga akan menekan ekspresi hepsidin.^{2,24}

Kautz dkk²⁵ melaporkan bahwa pada stimulasi eritropoesis, eritroblas sumsum tulang dan limpa meningkatkan produksi eritroferon yang disekresikan ke dalam sirkulasi dan secara langsung bekerja pada hati menekan produksi hepsidin.

Pada keadaan normal besi tubuh akan diikat oleh transferin. Pada keadaan kelebihan besi kapasitas transferin untuk mengikat besi tersebut, baik di dalam sel maupun dalam kompartemen plasma, sudah terlampaui sehingga besi yang tidak diikat oleh transferin beredar secara bebas dalam plasma dalam bentuk *non-transferrin bound iron* (NTBI). Besi bebas sangat toksik terhadap sel karena merupakan *redox-reactive* yang akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara mengatalisis perubahan H_2O_2 menjadi radikal bebas yang merusak membran lipid sel, protein, organela, dan DNA, serta disregulasi mekanisme yang melibatkan kematian sel melalui apoptosis dan meningkatkan risiko neoplasia seperti hepatoma. Besi labil juga akan banyak tersedia untuk mikroorganisme sehingga meningkatkan risiko infeksi.^{2,8,14}

Kelebihan besi diatasi dengan pemberian kelasi besi yang bertujuan menurunkan besi jaringan hingga mencapai kadar besi yang tidak toksik. Dengan demikian, tujuan utama pemberian kelator besi memindahkan kelebihan besi intraseluler, mengikat besi ekstraseluler yang bebas, dan menurunkan kelebihan besi.⁴

Tata laksana talasemia

Saat ini tata laksana konvensional penyandang TDT adalah transfusi darah *packed red cell* (PRC) secara rutin untuk memertahankan kadar hemoglobin fisiologis sekitar 9,5 g/dL dan pemberian obat kelasi besi bila sudah indikasi. Dampak kedua modalitas terapi ini dapat dilihat pada tumbuh kembang yang baik, kondisi

kebugaran, dan penekanan hematopoiesis intra dan ekstrasplematik.³

Obat kelasi diberikan bila kadar feritin serum >1000 $\mu\text{g/L}$ atau saturasi transferin >70%, atau bila sudah mendapatkan transfusi darah 10–20 kali.^{4,26} Penelitian Susannah dkk¹⁷ mendapatkan kelebihan besi pada talasemia β berat sudah terjadi sejak awal, sehingga pemeriksaan status besi disarankan untuk dipantau secara rutin sejak diagnosis ditegakkan. Tiga obat kelasi besi yang tersedia di Indonesia adalah deferoksamin, deferipron, dan deferasiroks.²⁶

Modalitas terapi baru

Pemahaman lebih baik atas molekular dan patofisiologi talasemia- β telah membuka jalan untuk inovasi terapi baru. Pendekatan terapi ini diklasifikasikan menjadi 3 kategori utama, yaitu koreksi ketidakseimbangan rantai globin α/β , terapi target terhadap eritropoiesis inefektif, dan modifikasi disregulasi homeostasis besi.^{2,8,9}

Koreksi ketidakseimbangan rantai globin α/β

Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

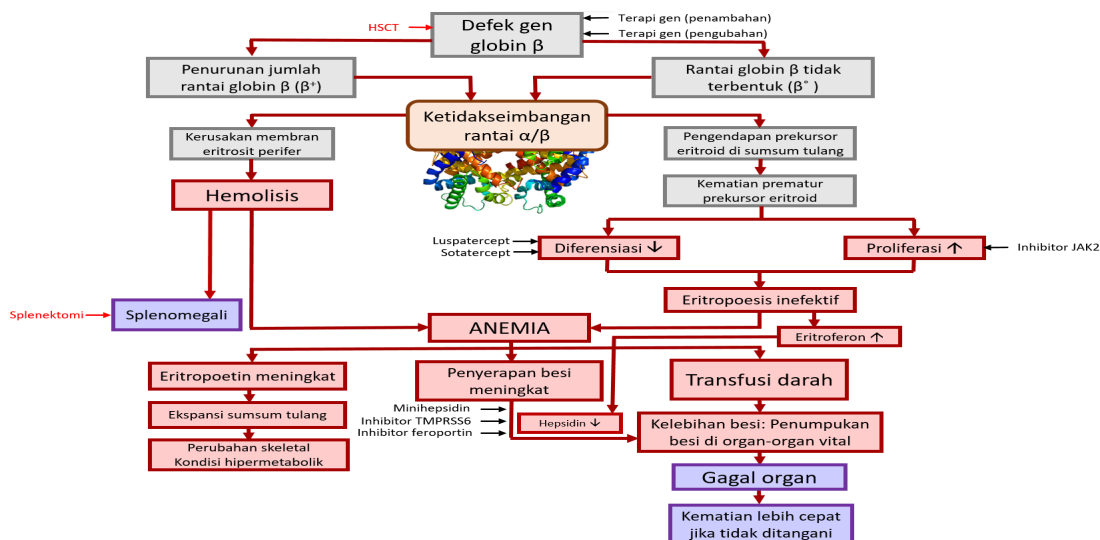
Sampai dengan saat ini, HSCT alogenik merupakan opsi terapi yang mendekati penyembuhan bagi talasemia

mayor. Suatu survei berskala besar melaporkan median usia pasien 7 tahun, *overall survival* (OS) jangka panjang dan *thalassemia-free survival* (TFS) sebesar 91% dan 83%.⁵ Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah faktor termasuk di antaranya perbaikan *conditioning regimen*, perbaikan pencegahan *graft versus host disease* (GvHD), serta terapi antibakteri, antivirus, dan antijamur yang lebih efektif menghasilkan perbaikan luaran HSCT secara signifikan dengan kesembuhan talasemia dalam arti ketidaktergantungan pada transfusi darah mencapai 80% sampai 90%.^{5,27}

Transplantasi HSCT sebaiknya dilakukan pada usia dini sebelum terjadi komplikasi karena kelebihan besi dengan pendonor dari saudara HLA identik baik dari sumsum tulang atau darah tali pusat. Pendonor bukan saudara kandung, tetapi cocok sehingga dapat digunakan, asalkan kriteria kompatibilitas tinggi lokus HLA kelas I dan II terpenuhi. Pertimbangan HSCT haploidentik pada talasemia dilakukan di pusat HSCT berpengalaman. Regimen *myeloablative conditioning* harus selalu digunakan sebagai standar transplantasi. Perawatan pascatransplantasi harus mencakup perawatan semua komplikasi. Transplantasi HSCT lebih efektif dari segi biaya dibandingkan dengan terapi suportif seumur hidup.^{5,8,27}

Terapi gen

Secara rasional terapi gen merupakan opsi terapi kuratif bagi penyandang TDT. Metode terapi gen



Gambar 1. Patofisiologi talasemia β dan pendekatan terapinya^{1,2,8,9,14}

dilakukan dengan cara penambahan gen melalui insersi semiacak dari salinan gen terapeutik sehat ke dalam sel menggunakan vektor virus atau pengubahan genom melalui mutasi diarahkan dengan tepat untuk memperbaiki gen *in situ* atau memicu efek pemodifikasi penyakit, seperti reaktivasi sintesis HbF, penggunaan nuklease spesifik-lokasi.^{5,6,28}

Terapi gen vektor lentiviral terbukti memberikan efektivitas dan keamanan klinis dalam satu kali intervensi. Namun demikian, respons keamanan dan keberlanjutan jangka panjang perlu *follow up* hingga 15 tahun. Pengobatan presisi dengan alat pengubah gen telah dapat mengatasi beberapa kendala yang timbul pada terapi penambahan gen. Namun, pengalaman klinis metode pengubahan gen saat ini masih terbatas dan diperlukan lebih banyak data klinis. Data klinis terbaru pasien genotipe β^0 memberikan optimisme dengan menggunakan vektor *Zynteglo's LentiGlobin*.^{5,6}

Terapi target eritropoiesis inefektif

Perangkap reseptor activin II (sotatercept dan luspatercept)

Anggota ligan superfamili TGF- β , termasuk di antaranya GDF dan activin, bekerja sebagai inhibitor eritropoiesis tahap akhir. Perangkap ligan reseptor activin II, yaitu sotatercept dan luspatercept, melalui kemampuannya menurunkan sinyal SMAD2/3, mencegah ikatan dengan ligan sehingga menghambat jalur dan meningkatkan eritropoiesis tahap akhir.^{2,8,29} Dengan demikian, proses ini akan memperbaiki anemia pada kasus eritropoiesis inefektif.

Luspatercept adalah protein fusi rekombinan yang bekerja sebagai suatu perangkap reseptor activin merupakan terapi terbaru TDT yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicines Agency* (EMA) karena terbukti aman, efektif, dan dapat ditoleransi dengan baik. Persetujuan penggunaan luspatercept didasarkan dari hasil uji coba BELIEVE fase 3 yang menunjukkan luspatercept subkutan dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan menurunkan kebutuhan transfusi yang secara paralel diikuti penurunan kadar feritin serum dan kebutuhan obat kelasi besi.^{2,5,8,9} Penurunan kadar feritin serum menunjukkan efek dini terhadap keseimbangan besi melalui perbaikan penggunaan besi dengan menurunkan eritropoiesis inefektif dan peningkatan produksi eritrosit. Efek samping yang terjadi berupa nyeri tulang, artralgi, sakit kepala, hipertensi, hiperurisemia, tromboemboli.⁹

Saat ini, luspatercept (Reblozyl injeksi) baru direkomendasikan bagi pasien berusia ≥ 18 tahun. Rekomendasi dosis awal luspatercept yaitu 1 mg/kgBB, setiap 3 minggu, secara subkutan. Sebelum pemberian luspatercept, kadar Hb dan fungsi hati termasuk kadar SGPT dan SGOT harus dipantau untuk memastikan dosis dan metabolisme obat sesuai. Jika pasien TDT tidak mencapai penurunan beban transfusi darah setelah minimal 2 dosis berturut-turut (6 minggu) dengan dosis awal 1 mg/kgBB, dosis dapat ditingkatkan menjadi 1,25 mg/kgBB. Jika pada pemantauan responsnya kurang atau hilang harus dicari faktor penyebabnya. Luspatercept sebaiknya tidak dilanjutkan jika dengan dosis maksimal pasien tidak mengalami penurunan beban transfusi setelah 9 minggu terapi (pemberian 3 dosis) atau jika terjadi toksisitas yang membahayakan. Dengan demikian, pemantauan penting dilakukan selain untuk melihat respons terapi juga untuk mendeteksi efek samping.⁹

Inhibitor JAK2

Penghambatan JAK2 pada model tikus TDT dan NTDT tidak hanya memperbaiki eritropoiesis inefektif tetapi juga memperbaiki splenomegali. Dari temuan tersebut dianjurkan bahwa penggunaan inhibitor JAK2 (ruxolitinib) dapat bermanfaat bagi pasien talasemia. Penelitian-penelitian melaporkan bahwa pemberian obat ini tidak meningkatkan kadar Hb dan menurunkan kebutuhan transfusi, juga meskipun kadar hepsidin meningkat tidak didapatkan perubahan bermakna dalam kadar besi atau feritin serum. Karena alasan tersebut, penelitian tidak dilanjutkan ke fase 3.^{2,8,9}

Modulasi disregulasi besi

Minihepsidin

Hepsidin merupakan regulator utama metabolisme besi dan pada talasemia β meski terdapat kelebihan besi kadarnya tetap rendah. Sejumlah agen yang dapat menstimulasi ekspresi atau aktivitas hepsidin telah diselidiki dalam studi praklinis. Minihepsidin diketahui dapat mencegah absorpsi besi. Tikus *Hbb^{th1/th2} BMC* yang diberikan minihepsidin juga menunjukkan penurunan kadar eritroferon serum, kadar besi serum, dan penurunan kadar besi pada hati dan limpa secara signifikan. Pemakaian pada manusia masih menunggu hasil-hasil penelitian selanjutnya.^{2,8}

Inhibitor Ferroportin (VIT-2763)

Senyawa VIT-2763 merupakan senyawa berupa molekul oral berukuran kecil yang berperan sebagai penghambat ferroportin. Di dalam sel, VIT-2763 menghambat *efluks* besi, berkompetisi dengan hepsidin untuk berikatan dengan ferroportin, dan memicu internalisasi dan degradasi ferroportin. Pada tikus $Hbb^{th3/+}$, VIT-2763 memperbaiki anemia dan eritropoiesis, menurunkan kadar ROS dan kerusakan oksidatif, serta memperbaiki oksigenasi jaringan secara umum sehingga menghambat siklus hipoksia dan menurunkan produksi EPO serta menurunkan kelebihan besi hati. Lebih jauh lagi, setelah pemberian VIT-2763 selama 3 minggu didapatkan perbaikan mielopoiesis signifikan pada limpa. Pada tikus toleransi terhadap obat ini baik, tidak ditemukan efek samping pada pemberian dosis >600 mg/kgBB selama 14 hari, dan tidak ada toksisitas yang membatasi dosis pada studi selanjutnya. Hasil penelitian ini membuktikan efek terapeutik inhibitor ferroportin VIT-2763 oral pada tikus talasemia- β berat. Penelitian masih terus dilakukan untuk menentukan keamanan, tolerabilitas, farmakokinetik, dan efek farmakodinamik obat ini.^{2,8}

Inhibitor *Transmembrane Protease Serine 6* (TMPRSS6)

Pendekatan terapi baru lainnya yang menargetkan disregulasi besi adalah meningkatkan sintesis hepsidin pada hati. Hal ini dapat dicapai dengan menekan gen TMPRSS6. Delesi gen TMPRSS6 pada tikus $Hbb^{th3/+}$ telah menunjukkan perbaikan anemia, eritropoiesis inefektif, dan splenomegali. Penggunaan *antisense oligonucleotides* (ASOs) generasi kedua yang juga menargetkan TMPRSS6 sudah pernah dilakukan pada tikus $Hbb^{th3/+}$. Penelitian Guo dkk³⁰ menunjukkan penargetan TMPRSS6 oleh ASO dapat memodulasi ekspresi *hepcidin antimicrobial peptide* (HAMP). Dengan menggunakan tikus *hemochromatosis-affected* ($Hfe^{-/-}$), kelompok yang diberi ASO menunjukkan penurunan parameter kadar besi dan akumulasi besi pada hati dan perbaikan eritropoiesis inefektif secara signifikan, serta menurunkan kadar eritropoietin, memperbaiki splenomegali, dan meningkatkan kadar Hb. Penelitian lain oleh Schmidt dkk³¹ menunjukkan penggunaan *small interfering RNAs* (siRNA) dapat menurunkan TMPRSS6. Terapi *lipid nanoparticles-TMPRSS6 siRNA* terhadap tikus $Hbb^{th3/+}$ dapat memacu produksi hepsidin dan menurunkan kadar

besi serum dan besi jaringan. Penelitian masih terus dilakukan untuk menentukan keamanan, tolerabilitas, farmakokinetik, dan efek farmakodinamik terapi ini.^{2,8}

Kesimpulan

Era baru opsi terapi talasemia β selain terapi konvensional transfusi darah dan kelasi besi dikembangkan dengan tujuan meningkatkan pelayanan dan tata laksana untuk memperbaiki kesintasan dan kualitas hidup para penyandang talasemia β . Peningkatan pemahaman mengenai molekular dan patofisiologi talasemia- β telah membuka jalan bagi pendekatan terapi baru. Jika bukti efikasi dan keamanan jangka panjang obat-obat baru ini telah diperoleh maka tata laksana pasien TDT akan dapat bersifat individual. Penggabungan dengan terapi konvensional sedang dikembangkan. Diperlukan kajian ekonomi terkait penggunaan obat-obat baru ini sehingga memungkinkan kemudahan akses dan ketersediaan secara luas.

Daftar pustaka

1. Origa R. Genetic basis, pathophysiology and diagnosis of thalassaemias. Dalam: Porter J, Taher A, Cappellini MD, Farmakis D, penyunting. 2021 Guidelines for the management of transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Thalassaemia International Federation;2021.h.20-34.
2. Motta I, Bou-Fakhredin R, Taher AT, Capellini MD. Beta thalassaemia: New therapeutic options beyond transfusion and ironchelation. *Drugs* 2020;80:1053-63.
3. Trompeter S. Blood transfusion. Dalam: Porter J, Taher A, Cappellini MD, Farmakis D, penyunting. 2021 Guidelines for the management of transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Thalassaemia International Federation; 2021.h.38-51.
4. Porter J. Iron chelation. Dalam: Porter J, Taher A, Cappellini MD, Farmakis D, penyunting. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Thalassaemia Int Fed (TIF); 2021.h.72-98.
5. Farmakis, D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassaemia. *HemaSphere* 2022;6:8(e732).
6. Kaltsounis G, Papayanni PG, Yannaki E. Gene therapy for thalassaemia. Dalam: Porter J, Taher A, Cappellini MD, Farmakis D, penyunting. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Thalassaemia Int Fed (TIF); 2021.h.278-86.
7. Wahidiyat PA, Sari TT, Rahmartani LD, Setianingsih I,

- Iskandar SD, Pratanata AM, dkk. An insight into Indonesian current thalassemia care and challenges. *ISBT Sci Series* 2020;15: 33441.
8. Fakhredin RB, Tabbikha R, Daadaa H, Taher AT. Emerging therapies in β -thalassemia: toward a new era in management. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2020;25:113-22.
 9. Fakhredin RB, Taher AT. Novel and emerging therapies Pharmaceutical approaches. Dalam: Porter J, Taher A, Cappellini MD, Farmakis D, penyunting. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). *Thalassemia Int Fed (TIF)*; 2021.h.292-5.
 10. Kwiatkowski JL. Thalassemia syndromes. Dalam: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, dkk, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-21. Philadelphia: Elsevier; 2020.h.25548.
 11. Olivieri NF. The β -thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
 12. Tanno T, Miller JL. Iron loading and overloading due to erythropoiesis ineffective. *Adv Hematol* 2010;2010:1-8.
 13. Nielsen P, Gunther U, Durken M. Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: correlation to body iron stores and diagnostic relevance. *J Lab Clin Med* 2000;135:413-8.
 14. Porter J. Iron overload: Pathophysiology, diagnosis, and monitoring. Dalam: Porter J, Taher A, Cappellini MD, Farmakis D, penyunting. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). *Thalassemia International Federation (TIF)*;2021.h.56-67.
 15. Fleming R, Bacon B. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352:1741-4.
 16. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *American Society of Hematology*. 2017;2017:265-71.
 17. Susannah S, Rakhmilla LE, Ghozali M, Trisaputra JO, Moestopo O, Sribudiani Y, dkk. Iron status in newly diagnosed β -thalassemia major: high rate of iron status due to erythropoiesis drive. *BioMed Res Int* 2021;2021:1-7.
 18. Porter JB. Monitoring and treatment of iron overload: State of the art and new approaches. *Semin Hematol* 2005;42:14-8.
 19. Fleming M. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematol Am Soc Hemato Educ Prog* 2008;2008:151-8.
 20. Saliba AN, Harb AR, Taher AT. Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions. *J Blood Med* 2015;6:197-209.
 21. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, dkk. GDF15 high level in thalassemia suppress expression of iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13:1096-101.
 22. Nemeth E. Hepcidin in β -thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:31-5.
 23. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and Bmp2/4. *Blood* 2007;110:2182-6.
 24. Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, Andrew NC. Downregulation of Bmp/Smad signaling by *Tmprss6* is required for maintenance of systemic iron homeostasis. *Blood* 2010;115:3817-26.
 25. Kautz L, Jung G, Du X, Gabayan V, Chapman J, Nasoff M, dkk. Erythroferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2015;126:2031-7.
 26. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia*. Jakarta: Kemkes RI; 2018.
 27. Sodani P, Oevermann L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassemia. Dalam: Porter J, Taher A, Cappellini MD, Farmakis D, penyunting. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). *Thalassemia Int Fed (TIF)*; 2021. h.266-72.
 28. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, dkk. Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378:1479-93.
 29. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, dkk. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014;20:408-14.
 30. Guo S, Casu C, Gardenghi S, Booten S, Aghajan M, Peralta R, dkk. Reducing *Tmprss6* ameliorates hemochromatosis and betathalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531-41.
 31. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK, Racie T, Milstein S, Bettencourt BR, dkk. An RNAi therapeutic targeting *Tmprss6* decreases iron overload in *Hfe(-/-)* mice and ameliorates anemia and iron overload in murine beta-thalassemia intermedia. *Blood* 2013;121:1200-8.