

# **PEMANFAATAN TEKNOLOGI PENYUNTINGAN GEN *CRISPR/CAS9* SEBAGAI PILIHAN PENGOBATAN DI MASA DEPAN UNTUK PENYAKIT *TALASEMIA* DI INDONESIA**

Disusun untuk memenuhi salah satu tugas Pendidikan Pancasila dan Bahasa

Indonesia

Semester II Tahun Pelajaran 2024/2025



Owen Tjandra

Kelas 11B

**CAHAYA BANGSA CLASSICAL SCHOOL**

**Jalan Bujangga Manik, Kav. 1, Kota Baru Parahyangan, Padalarang**

**Kabupaten Bandung Barat**

2025

## **LEMBAR PENGESAHAN**

JUDUL KARYA ILMIAH : Pemanfaatan Teknologi Penyuntingan Gen CRISPR/Cas9 sebagai Pilihan Pengobatan di Masa Depan untuk Penyakit Talasemia di Indonesia

PENULIS : Owen Tjandra

KELAS : 11B

Bandung Barat, April 2025

### **DISETUJUI OLEH**

**GURU PEMBIMBING**

**GURU MATA PELAJARAN**

Pendidikan pancasila dan Bahasa Indonesia

---

Augustria Hariningtias

---

Sondang Maria Magdalena

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Menurut P.A. Wahidayat, Spesialis Anak dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, gangguan darah yang paling umum di Indonesia adalah Talasemia, dimana lebih dari 2500 bayi di Indonesia setiap tahun mengidap penyakit ini. Talasemia adalah kelainan darah yang ditandai dengan berkurangnya produksi hemoglobin, protein dalam sel darah merah yang membawa oksigen ke dalam sel-sel tubuh dan sifatnya diturunkan. Hal ini dapat menyebabkan komplikasi, kerusakan organ, dan bahkan kematian. Menurut, sekitar 20% dari seluruh penduduk Indonesia orang mengidap kondisi ini yang membuat penyakit Talasemia sebagai penyakit genetik darah yang paling umum di Indonesia.

*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats - CRISPR associated protein 9*, atau CRISPR/Cas9 singkatnya, adalah alat revolusioner pengedit gen. CRISPR sendiri adalah sistem kekebalan tubuh yang digunakan oleh mikroba untuk menemukan dan menghilangkan virus atau bakteri yang tidak diinginkan. Cas9 adalah enzim yang “memotong” DNA yang telah bermutasi. Cara kerja CRISPR/Cas9 adalah menggunakan RNA pemandu atau disebut gRNA untuk mengarahkan enzim Cas9 ke urutan DNA tertentu, di mana enzim ini memotong DNA, sehingga memungkinkan modifikasi genetik yang tepat. Teknologi ini memungkinkan para ilmuwan untuk menyisipkan, menghapus, atau mengganti materi genetik. Sejauh ini, CRISPR/Cas9 sudah dibuktikan untuk menyembuhkan cystic Fibrosis, muscular dystrophy dan lebih banyak lagi.

Penulis memilih topik ini karena CRISPR/Cas9 adalah teknologi yang relatif baru dan belum masuk di Indonesia. CRISPR dapat menjadi solusi efektif dalam

menyembuhkan penyakit Talasemia. Penulis juga memilih topik ini karena penulis sangat tertarik dengan bioteknologi. Teknologi ini sangat amat penting untuk diteliti lebih lanjut karena dampak jangka panjangnya terhadap lingkungan dan masyarakat belum dipahami sepenuhnya. Selain itu, topik ini relevan dengan Indonesia karena Indonesia adalah salah satu negara dengan pengidap Talasemia terbanyak. Penerapan teknologi ini selaras dengan rekayasa dan teknologi, karena mengangkat topik pengeditan gen dalam tubuh manusia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang sudah dijelaskan sebelumnya, karya ilmiah ini dibatasi oleh :

1. Apa itu Penyakit Talasemia?
2. Apa itu teknologi CRISPR/Cas9?
3. Apakah CRISPR/Cas9 efektif untuk menjadi pengobatan terbaik di masa depan untuk penyakit Talasemia di Indonesia?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

**Berdasarkan rumusan masalah yang sudah dikemukakan, maka karya ilmiah ini bertujuan untuk:**

### **A. Tujuan Umum**

1. Mengetahui apa itu Talasemia
2. Mengetahui alat CRISPR/Cas9
3. Mengetahui apakah alat CRISPR/Cas9 efektif untuk menjadi pengobatan terbaik di masa depan untuk penyakit Talasemia di Indonesia.

### **B. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penulisan karya ilmiah ini adalah untuk mendapatkan nilai pada mata pelajaran Bahasa Indonesia dan Pendidikan Pancasila.

#### **1.4 Metode Penelitian**

Metode penelitian yang dipilih oleh penulis adalah metode analisis isi. Metode analisis isi dipilih karena memungkinkan dilakukannya penelitian yang lebih mendalam. Metode analisis isi didapatkan dari sumber-sumber kredibel seperti buku kimia dan biologi, jurnal ilmiah, karya ilmiah, penelitian-penelitian yang sudah terbukti kebenarannya.

## **BAB II**

### **LANDASAN TEORI**

#### **2.1 Talasemia**

##### **2.1.1 Definisi Talasemia**

Talasemia adalah sekelompok kelainan hematologi yang diturunkan. Ini biasanya disebabkan oleh cacat dalam sintesis satu atau lebih dari rantai hemoglobin. Talasemia ditandai dengan berkurangnya atau tidak adanya produksi hemoglobin, protein dalam sel darah merah yang membawa oksigen (Baird, dkk. 2022). Gen ini terletak pada kromosom 16 (untuk  $\alpha$ -Talasemia) dan 11 (untuk beta-Talasemia). Mutasi yang terjadi beragam, perubahan nukleotida tunggal (*point mutations*) hingga penghapusan segmen DNA yang lebih besar (Hall, 1990). Mutasi ini mengganggu produksi normal rantai globin tersebut, menyebabkan ketidakseimbangan dalam sintesis hemoglobin. Produksi rantai *alpha* atau *beta-globin* yang tidak efektif dapat menyebabkan *erthropoesis*, penghancuran sel darah merah prematur, serta anemia (Cohen, dkk. 2004). Talasemia mengikuti pola pewarisan resesif autosomal, seorang perlu mewarisi dua salinan gen yang bermutasi dari setiap ayah dan ibu ke anaknya. Individu yang hanya mempunyai satu salinan adalah pembawa sifat atau *recessive*.

##### **2.1.2 Jenis-jenis Talasemia berdasarkan mutasi genetik**

Ada dua jenis Talasemia:

1. *Alpha Talasemia*: Kelainan darah bawaan yang disebabkan oleh mutasi pada gen *alpha-globin* pada kromosom 16. Gen ini berfungsi untuk membentuk rantai alfa. Setiap individu mewarisi empat salinan gen alfa, dua dari masing masing orang tua. Tingkat keparahan Talasemia alfa bergantung pada jumlah kromosom yang bermutasi.
  - a. Jika satu gen mengalami mutasi (*silent carrier*), biasanya tidak ada gejala atau hanya anemia ringan.

- b. Jika dua gen mengalami mutasi (*alpha thalassemia trait*), pasien dapat mengalami anemia ringan hingga sedang.
  - c. Jika tiga gen mengalami mutasi (*HbH disease*), pasien dapat mengalami anemia sedang hingga berat, karena gangguan yang signifikan pada produksi hemoglobin.
  - d. Jika semua (4) gen mengalami mutasi (*Hb Bart's Hydrops Fetalis*), biasanya berakibat fatal di janin sebelum atau segera setelah lahir.
2. *Beta Talasemia*: Kelainan darah yang diwariskan akibat mutasi pada gen beta-globin pada kromosom 11. *Beta Talasemia* disebabkan oleh *point mutations*, atau jarang, penghapusan pada gen globin beta pada kromosom 11. Setiap individu mewarisi dua salinan gen beta, satu dari masing-masing orang tua. Ini menyebabkan berkurangnya ( $\beta^+$ ) atau tidak adanya ( $\beta^0$ ) sintesis rantai beta hemoglobin (Hb) (Galanello, 2010). Ada tiga sub-tipe dari *beta-Talasemia*.
- a. *Beta Thalassemia Minor*: Ini adalah kondisi *heterozygous*, yang berarti individu mewarisi satu gen beta-globin yang bermutasi dan satu gen beta-globin yang normal. Mereka adalah pembawa gen beta-Talasemia (*silent carrier*). Umumnya mereka tidak ada gejala atau hanya anemia ringan.
  - b. *Beta Thalassemia intermedia*: Individu memiliki dua gen beta-globin yang mengalami mutasi, tetapi mutasi tersebut menyebabkan penurunan produksi beta-globin yang tidak terlalu parah dibandingkan dengan Talasemia mayor. Beberapa individu mungkin memiliki satu gen yang terkena dampak parah dan satu gen yang terkena dampak ringan, atau faktor genetik lain yang mempengaruhi tingkat keparahan.
  - c. *Beta Thalassemia Major*: Ini adalah kondisi *homozygous*, yang berarti individu mewarisi dua gen beta-globin yang bermutasi, satu dari masing-masing orang tua. Hal ini mengakibatkan penurunan yang

parah atau tidak adanya sintesis rantai beta-globin sama sekali (Cao, dkk. 2009).

### 2.1.3 Jenis Metode Pengobatan

Tiga dekade terakhir telah terjadi perubahan besar dalam pengelolaan pasien dengan Talasemia mayor. Transfusi sel darah merah secara teratur menghilangkan komplikasi anemia dan perluasan sumsum tulang (Olivier, dkk. 1997). Perawatan untuk Talasemia sangat bergantung pada jenis dan tingkat keparahan kondisi pasien. Tidak ada obat, tetapi berbagai pendekatan bertujuan untuk mengelola gejala, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup.

1. Untuk *Beta-Talasemia* Mayor (dan Talasemia Intermedia yang parah):
  - a. Transfusi darah: Merupakan pengobatan utama untuk *Beta-Talasemia* berat. Transfusi darah teratur mempertahankan kadar hemoglobin yang cukup, serta meredakan gejala anemia. Frekuensi transfusi bergantung pada kebutuhan individu, tetapi seringkali dilakukan setiap 2-4 minggu.
  - b. *Iron chelation therapy*: Transfusi darah menyebabkan kelebihan beban besi (hemosiderosis), yang dapat merusak organ vital seperti jantung, hati, dan kelenjar endokrin (MacDonald, 1963). Terapi kelasi menggunakan obat-obatan (seperti deferasiroks, deferiprone, atau deferoxamine) untuk mengikat besi berlebih dan membantu tubuh menghilangkannya (Vichinsky, 2007). Ini sangat penting untuk mencegah kerusakan organ jangka panjang.
  - c. *Splectomy*: Dalam beberapa kasus, limpa, yang berperan penting dalam menghancurkan sel darah merah abnormal, dapat diangkat secara bedah (splenektomi). Ini dapat mengurangi kebutuhan transfusi darah dan memperbaiki anemia. Namun, splenektomi meningkatkan risiko infeksi, sehingga memerlukan antibiotik profilaksis seumur hidup (Sabatino, dkk. 2011).
2. Untuk *Beta-Talasemia* Intermedia (dan Talasemia Mayor ringan):



- a. Transfusi darah (sesuai kebutuhan): Individu dengan Talasemia yang lebih ringan hanya memerlukan transfusi sesekali pada masa stres, sakit, atau ketika gejala parah
- b. *Hydroxyurea*: Obat merangsang produksi hemoglobin janin (HbF). Dapat membantu mengkompensasi kekurangan hemoglobin pasien dewasa (Musialek, 2021)
- c. Terapi lainnya: Terapi suplemen folat, untuk mendukung produksi sel darah merah. dll. (Dixit, dkk. 2018).

### 3. Perawatan-perawatan baru

- a. Terapi gen: Bidang yang sedang berkembang pesat dan menawarkan potensi *penyembuhan*. Terapi gen bertujuan untuk memperbaiki cacat genetik, baik dengan menambahkan atau memperbaiki gen yang bermutasi
- b. *Bone Marrow Transplantation (BMT)*: BMT adalah pilihan pengobatan yang lebih mapan, tetapi memiliki risiko dan efek samping yang signifikan. Ini melibatkan penggantian sumsum tulang pasien yang sakit dengan sumsum tulang sehat dari donor yang kompatibel. Ini umumnya dicadangkan untuk kasus-kasus berat di mana pengobatan lain tidak berhasil.

#### 2.1.4 Talasemia di Indonesia

Indonesia terletak di sabuk Talasemia. Yang dimaksud oleh sabuk Talasemia adalah sabuk memutar garis khatulistiwa dari Eropa hingga Indonesia, dan negara-negara tersebut biasanya memiliki lebih banyak penderita Talasemia dibandingkan negara-negara yang tidak terletak pada sabuk tersebut. Talasemia adalah kelainan genetik paling banyak ditemukan di Indonesia, dan jumlah penderita Talasemia bertambah setiap tahunnya (KEMENKES, 2022). Pada tahun 2022, pemerintah menemukan 2500 kasus baru Talasemia di Indonesia, dengan memakai program skrining dari pemerintah. Mereka mencoba untuk mencegah peningkatan kasus baru dengan skrining prematur. Skrining tersebut

menghabiskan biaya sekitar Rp.550,000 , sekali seumur hidup (KEMENKES, 2022). Biaya seorang penyandang Talasemia Mayor akan menghabiskan sekitar 450 juta per tahun, sehingga pengeluaran anggaran dana BPJS terbesar ke-5.

## **2.2 Terapi Gen**

### **2.2.1 Definisi Terapi Gen**

Terapi gen dapat didefinisikan secara sederhana sebagai modifikasi genetik pada sel untuk menghasilkan efek terapeutik (pengobatan). Modifikasi genetik tersebut dapat dilakukan pada sel yang dikultur di luar tubuh yang kemudian diberikan kepada pasien (*ex vivo*) atau melibatkan modifikasi sel dalam tubuh (*in vivo*) (Mulligan, 1993). Terapi ini bertujuan untuk mengobati atau mencegah penyakit dengan memodifikasi gen seseorang (Kaji, dkk. 2001). Hal ini biasanya dilakukan dengan menggunakan *vector*, virus yang dimodifikasi untuk mengantarkan materi genetik ke dalam destinasi dalam tubuh (Nayerossadat, dkk. 2012). Terapi gen menargetkan berbagai penyakit seperti kelainan bawaan, kanker, dan lain lain. Tingkat keberhasilan bervariasi, tergantung penyakit dan metode yang dilakukan.

### **2.2.2 Jenis-jenis Terapi Gen**

Terapi gen mencakup berbagai cara jenis, masing-masing dengan mekanismenya sendiri. Berikut adalah beberapa jenis utama yang sering dipakai, dikategorikan untuk memperjelas:

1. Berdasarkan mekanisme modifikasi gen
  - a. Penambahan gen (*augmentation*): Melibatkan penyisipan salinan gen yang berfungsi ke sel pasien untuk mengkompensasi gen yang hilang atau berfungsi. Sering digunakan untuk penyakit yang disebabkan oleh *loss-of-function mutations* (Nóbrega, dkk. 2020).
  - b. *Gene correction*: Bertujuan memperbaiki gen yang salah secara tepat (Urnov, dkk. 2005).

- c. *Gene silencing*: Mengurangi atau menghilangkan ekspresi gen tertentu. Metode umum dipakai adalah *RNA interference* (RNAi). Berguna untuk penyakit yang disebabkan oleh ekspresi gen yang berlebih (McManus, dkk. 2002).
- d. Penggantian gen: Penggantian gen yang rusak dengan salinan yang fungsional. Beda dengan *gene correction* karena ini mengganti bukan memperbaiki (Capecchi, 1994).

2. Berdasarkan metode pengiriman

- a. *In vivo*: Gen terapeutik tersebut langsung dikirim ke dalam tubuh pasien, biasanya melalui vektor virus yang menginfeksi sel target. Metode ini tidak terlalu invasif, tetapi bisa jadi kurang tepat (Ho, dkk. 2018).
- b. *Ex vivo*: Sel-sel pasien diambil, dimodifikasi di luar tubuh, lalu kembali dimasukkan ke dalam pasien tersebut. Hal ini memungkinkan kontrol yang sangat baik dan efisiensi yang tinggi; tetapi lebih kompleks dan memakan waktu (Musgrave, dkk. 2000).

## 2.3 Teknologi *CRISPR/Cas9* (CRISPR)

### 2.3.1 Definisi CRISPR

Istilah CRISPR berasal dari *type II CRISPR-Cas systems*, yang menyediakan mikroba dengan kekebalan adaptif dari virus dan plasmid. *Clustered Regularly Interspaced short Palindromic Repeats* adalah segmen DNA yang diulang-ulang di sekuens DNA dan yang awalnya ditemukan pada organisme prokariotik. Urutan CRISPR dalam sel prokariot tersebut berasal dari fragmen DNA *bacteriophage* yang telah sebelumnya menginfeksi. Oleh karena itu sekuens CRISPR ini penting dalam sistem pertahanan antivirus (Barrangou, 2015). Struktur CRISPR pertama kali dilaporkan oleh Ishino pada tahun 1987 (Ishino, dkk. 1987), dan singkatan tersebut diusulkan oleh Jansen setelah beberapa struktur serupa diidentifikasi pada bakteri yang berbeda (Jansen, dkk. 2004).

Sejak itu, penelitian tentang sistem CRISPR terus dipercepat, dengan Charpentier, Doudna, dan Zhang menjadi kontributor penting dalam mengungkap rincian lebih lanjut tentang sistem ini. Charpentier menjelaskan mekanisme protein *CRISPR/Cas9* sebagai sistem pengeditan genom (Charpentier, dkk. 2011), sementara Charpentier dan Doudna mengoptimalkan sistem tersebut. Zhang adalah orang pertama yang mengadopsi sistem *CRISPR/Cas9* pada sel eukariotik untuk pengeditan genom (Shan, dkk. 2013).

### **2.3.2 Definisi Cas9**

Cas9 (atau “CRISPR-associated protein 9”) adalah enzim yang menggunakan sekuens CRISPR sebagai panduan untuk mengenali dan membuka untai DNA tertentu, yang komplementer dengan sekuens CRISPR (Bak, dkk. 2018). Ini membuat *CRISPR/Cas9* dapat memotong DNA di lokasi spesifik (Doudna, dkk. 2014; Liu, dkk. 2017). Di antara berbagai jenis protein Cas, Cas9 adalah jenis yang paling banyak digunakan karena kesederhanaannya, kemanjurannya yang tinggi, dan mudah digunakan. *Two-component system* dari Cas9 sangat efisien dan spesifik dalam pengeditan gen (Schmidl, dkk. 2014). Cas9 mengenali urutan tertentu dalam genom, dan protein tersebut kemudian bertindak sebagai sepasang “gunting” untuk membelah urutan DNA tersebut. Secara teori, sistem ini dapat dieksploitasi untuk merekayasa hampir semua urutan DNA dalam genom, sehingga membuat Sistem *CRISPR/Cas9* alat pengedit gen yang paling kuat dan simpel sejauh ini.

### **2.3.3 Definisi *CRISPR/Cas9***

*Clustered regularly interspaced palindromic repeats-associated protein 9 (CRISPR/Cas9)* adalah teknologi pengeditan gen yang memungkinkan untuk memperbaiki kesalahan dalam genom dan mengaktifkan atau menonaktifkan gen dalam sel dan organisme dengan cepat, murah, dan relatif mudah (Redman, dkk. 2016). Alat tersebut menggunakan molekul RNA pemandu untuk mengarahkan *Cas9* ke urutan DNA tertentu. Di sana protein tersebut memotong untai ganda DNA, dan diperbaiki oleh mekanisme alami sel. Salah satu cara adalah dengan

mutasi (*gene knockout*) atau menggunakan templat DNA yang disediakan oleh segmen DNA, CRISPR, untuk koreksi gen yang tepat (*knock-in*).

## **2.4 Hipotesis**

Penulis memiliki hipotesis bahwa Teknologi CRISPR/Cas9 bermanfaat untuk menjadi pilihan terbaik untuk Penyakit Talasemia pada masa depan di Indonesia.

## **BAB III**

### **DATA DAN ANALISIS**

Bab III merupakan bagian Karya Ilmiah yang bertujuan untuk menjawab rumusan masalah yang tertera di Bab I. Bab III pun dibagi menjadi dua bagian yaitu data dan analisis. Data merupakan informasi nyata yang dikumpulkan dan disusun oleh peneliti. Dalam Karya Ilmiah ini, data yang digunakan penulis adalah data sekunder (data yang diperoleh secara tidak langsung). Analisis merupakan penyelidikan dan penguraian data untuk memperoleh kesimpulan. Berikut data sekunder beserta analisisnya.

#### **3.1 CRISPR/Cas9 sebagai Alternatif secara Biologis**

- a. Jurnal: “CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia”

Penulis : Haydar Frangoul, dkk.

Tanggal : Desember 5 2020

Waktu Akses : 30 Desember 2024

“Dalam penelitian fase 3 exa-cel ini, kami mendaftarkan pasien dengan Talasemia  $\beta$  yang bergantung pada transfusi yang memiliki beban transfusi sel darah merah yang tinggi dan kualitas hidup yang terganggu. Penelitian ini mencapai titik akhir utama yaitu 91% pasien memiliki kemandirian transfusi dan rata-rata kadar hemoglobin total dalam kisaran normal. Pasien menghentikan transfusi sekitar 1 bulan setelah infus exa-sel, dan kemandirian transfusi bertahan lama, dengan durasi rata-rata 22,5 bulan (kisaran, 13,3 hingga 45,1). Mayoritas hemoglobin adalah hemoglobin janin, yang memiliki distribusi pankreas. Hasil ini mengonfirmasi bahwa daerah penambah spesifik eritroid yang disunting CRISPR/Cas9 dari BCL11A dalam produk exa-sel secara efektif mengaktifkan kembali produksi hemoglobin

janin ke tingkat yang dikenal sebagai pelindung pada orang dengan persistensi hemoglobin janin secara turun-temurun dan yang diamati selama periode neonatal, yang memberikan manfaat transformasional pada pasien dengan Talasemia  $\beta$  yang bergantung pada transfusi. Peningkatan kadar hemoglobin total dan janin konsisten di antara pasien dengan berbagai genotipe, termasuk pasien dengan genotipe  $\beta^0/\beta^0$  yang paling parah (yang tidak menghasilkan hemoglobin A endogen), sebuah temuan yang konsisten dengan normalisasi kadar hemoglobin oleh exa-sel yang tidak bergantung pada genotipe.”

CTX001 adalah terapi penyuntikan gen yang sedang dikembangkan untuk mengobati Talasemia beta yang bergantung transfusi (TDT) dan penyakit sel sabit parah (SCD). Dalam penelitian tersebut, peneliti merekrut pasien yang mengalami frekuensi transfusi darah yang tinggi. Studi ini mencapai titik akhir utama yang menunjukkan bahwa 91% dari pasien telah mencapai kemandirian transfusi serta level hemoglobin yang normal. Pasien telah berhenti mengambil transfusi sekitar sebulan setelah infus exa-cel. Kemandirian tersebut terbukti bertahan 22.5 bulan setelah infus, sehingga membuat CTX001 berpotensi menyembuhkan Talasemia. Studi ini menemukan bahwa peningkatan kadar hemoglobin total dan hemoglobin fetal konsisten di berbagai genotipe pasien, termasuk mereka yang memiliki genotipe  $\beta^0/\beta^0$  yang paling parah, yang biasanya tidak memproduksi hemoglobin A endogen. Temuan ini menunjukkan bahwa exa-cel dapat menormalkan kadar hemoglobin terlepas dari latar belakang genetik yang mendasarinya, menekankan potensi terapi ini sebagai kemajuan signifikan dalam pengobatan beta-Talasemia.

CTX001, serta exa-cel merupakan kemajuan signifikan dalam terapi koreksi gen untuk beta-Talasemia. Dalam studi fase tiga tersebut, pasien mencapai kemandirian transfusi menunjukkan efektivitas terapi di berbagai genotipe.

- b. Jurnal: “The Potential of CRISPR/Cas9 Gene Editing as a Treatment Strategy for Inherited Diseases”

Penulis : Sameh A. Abdelnour, dkk.

Tanggal : 15 Desember 2021

Waktu Akses : 27 Desember 2024

“Sistem CRISPR/Cas membutuhkan proto-spacer adjacent motifs (PAMs) yang merupakan sekuens pendek 2-6 pasang basa dalam genom virus yang berdekatan dengan sekuens yang ditargetkan oleh nuklease Cas. Jinek dkk. (2012) menemukan bahwa skema CRISPR/Cas9 dapat, melalui *cut and paste* dengan pemrograman, memandu RNA untuk menargetkan posisi yang tepat dalam genom tujuan, untuk membuat modifikasi genom. CRISPR/Cas9 dapat mengedit, menghapus, atau memberikan gen baru serta melakukan knock out atau knock-in. penyuntingan gen CRISPR/Cas9 melibatkan pembentukan jeda di kedua untai DNA target. Pemutusan ini kemudian memicu salah satu dari dua mekanisme perbaikan DNA: perbaikan yang diarahkan pada homologi (HDR) atau penggabungan akhir non-homolog (NHEJ). Mekanisme NHEJ rentan terhadap kesalahan, terjadi pada sel mamalia, dan dapat menyebabkan penyisipan atau penghapusan urutan DNA tertentu, yang kemudian memodifikasi urutan pengkodean protein. Mekanisme HDR meliputi rekombinasi homolog dengan sekuens DNA donor pada DNA yang ditargetkan, seperti penyisipan sekuens DNA yang mengkode gen pelapor protein fluoresensi hijau. Penggunaan HDR untuk membuat penyuntingan genom telah mendorong pengembangan beberapa metode untuk membuat pemutusan DNA dalam urutan yang tepat - pendekatan nuklease jari seng (ZFN), nuklease aktivator seperti aktivator transkripsi (TALE), nuklease meganuklease, dan saat ini nuklease CRISPR / Cas9 yang merupakan metode yang cepat, murah, akurat, dan efisien.”

Sistem CRISPR/Cas9 menggunakan *proto-spacer adjacent motifs* (PAMs), yang dapat menargetkan sekuens DNA yang spesifik dalam genom.



Pemrograman *sgRNA*, atau RNA pemandu nuklease Cas9 untuk melakukan pemutusan pada lokasi yang ditentukan, yang kemudian memicu proses perbaikan DNA. Ada dua mekanisme perbaikan yang utama: *homology-directed repair (HDR)* dan *non-homologous end joining (NHEJ)*. Mekanisme NHEJ sangat berpotensi bermasalah, karena *off-target effect* yang dapat menargetkan DNA yang salah. Mekanisme HDR menawarkan potensi besar untuk penggantian gen yang akurat. Dalam proses ini, sekuens DNA donor dapat disisipkan ke dalam DNA yang ditargetkan, memungkinkan penyisipan gen baru yang diinginkan. Dengan kemampuan ini, CRISPR/Cas9 tidak hanya dapat menyunting atau menghapus gen tetapi melakukan knock out atau knock in gen baru.

Salah satu aplikasi paling menjanjikan dari CRISPR adalah pengobatan permanen beta-Talasemia, di mana pasien sering kali bergantung pada transfusi darah. Dengan pergantian gen secara permanen, CRISPR adalah solusi efektif pada pasien.

c. Jurnal: “Challenges of blood transfusions  $\beta$ -Thalassemia”

Penulis : Farruk T. Shah, dkk.

Tanggal : 6 Juli 2019

Waktu Akses : 20 Desember 2024

“Volume darah yang diterima selama transfusi ditentukan oleh kadar Hb pre transfusi. Pada pasien TDT, kadar Hb pratretransfusi harus 90-105 g/L, dan kadar Hb pascatretransfusi tidak boleh melebihi 140-150 g/L. Strategi ini telah terbukti memfasilitasi pertumbuhan dan tingkat aktivitas normal sambil meminimalkan kelebihan zat besi. Kadar Hb pratretransfusi target yang lebih tinggi, yaitu 100-120 g/L atau 110-120 g/L direkomendasikan untuk pasien dengan disfungsi jantung atau hematopoiesis ekstrapeduler yang memburuk/bergejala. British Society for Haematology merekomendasikan perhitungan berikut ini untuk menentukan volume transfusi (mL) pada pasien

anak:  $(\text{Hb yang diinginkan [g/L]} - \text{Hb aktual [g/L]} \times \text{Berat Badan [kg]} \times \text{Faktor})/10$ , dengan faktor berkisar antara 3 dan 5 tergantung pada situasi klinis. Namun, perhitungan ini didasarkan pada unit standar RBC yang dikemas di Inggris, yang memiliki tingkat hematokrit rata-rata 0,5 - 0,6. Pasien dewasa dengan BTM biasanya menerima 2-4 unit donor darah setiap 3-4 minggu, tetapi mungkin lebih baik menggunakan perhitungan pediatrik pada orang dewasa yang sangat kecil (yaitu, kurang dari 40 kg). Volume dan frekuensi transfusi darah disesuaikan dengan usia dan berat badan pasien dan sering kali disarankan berdasarkan premis bahwa pasien mendapatkan unit RBC yang mengandung plasma dan leukoreduksi.”

Talasemia memerlukan transfusi darah secara teratur agar mempertahankan kadar hemoglobin yang cukup dan mencegah komplikasi. Kadar hemoglobin pratretransfusi biasanya ditargetkan antara 90-105 g/L, dan kadar pasca-transfusi tidak boleh melebihi 140-150 g/L untuk menghindari kelebihan zat besi. Transfusi rutin diperlukan untuk mempertahankan hemoglobin, dan pasien sering menerima 2-4 unit darah setiap 3-4 minggu. Jumlah darah yang ditransfusikan dihitung berdasarkan berat badan pasien, kadar hemoglobin saat ini, dan target hemoglobin yang diinginkan, dengan menggunakan rumus yang direkomendasikan oleh British Society for Haematology. Manajemen volume transfusi yang cermat ini tidak hanya memastikan kadar hemoglobin yang tepat, tetapi juga meminimalkan risiko kelebihan zat besi, yang merupakan efek samping yang umum terjadi pada transfusi yang sering dilakukan.

- d. Jurnal: “CRISPR/Cas Systems in Genome Editing: Methodologies and Tools for sgRNA Design, Off-Target Evaluation, and Strategies to Mitigate Off-Target Effects”

Penulis : Hakim Manghwar, dkk.

Tanggal : 6 February 2020

Waktu Akses : 20 Desember 2024

“Kompleks Cas9 telah dilaporkan mengikat daerah yang tidak diinginkan dan memulai pembelahan, yang dikenal sebagai efek di luar target. Off-target adalah daerah gRNA yang sangat homolog dengan daerah on-target yang diusulkan. Biasanya daerah off-target memiliki hingga enam ketidakcocokan dibandingkan dengan situs on-target. Off-target dengan ketidakcocokan yang lebih sedikit memiliki kecenderungan untuk pengikatan dan pembelahan yang lebih menonjol. Efek off-target Cas9 pertama kali dipelajari pada garis sel kanker manusia, di mana frekuensi efek off-target tersebut sangat tinggi, karena jalur perbaikan DNA yang tidak berfungsi dengan baik pada sel tumor. Dalam sistem penyuntingan basa, off-target dapat terjadi akibat peristiwa penyuntingan yang bergantung pada gRNA atau gRNA independen. Berbagai strategi telah banyak digunakan untuk mengurangi penyuntingan basa off-target yang bergantung pada gRNA, misalnya penggabungan mutasi yang meningkatkan spesifisitas DNA ke dalam komponen Cas9 dari editor basa (BE), menambahkan nukleotida 5'-guanosin ke dalam sgRNA, atau mengirimkan BE sebagai kompleks ribonukleoprotein (RNP). penyuntingan di luar target berdasarkan gRNA-independen muncul dengan pengikatan Cas9-independen ke domain deaminase BE ke basa C atau A.”

CRISPR, meskipun merupakan alat revolusioner untuk penyuntingan genom, memiliki keterbatasan, terutama terjadinya *off target effect*. Efek ini muncul ketika protein Cas9 mengikat dan memotong daerah genom yang tidak diinginkan, terutama yang memiliki sekuens yang sangat homolog dengan target yang dituju. Selanjutnya, dalam sistem penyuntingan basa, efek di luar target dapat dihasilkan dari mekanisme yang bergantung pada RNA pemandu (gRNA) dan mekanisme yang tidak bergantung pada gRNA. Efek di luar target yang bergantung pada gRNA terjadi ketika gRNA mengarahkan Cas9 ke situs genom di luar target yang dituju, sedangkan efek di luar target

yang tidak bergantung pada gRNA dikaitkan dengan domain deaminase editor basa, yang dapat menginduksi penyuntingan yang tidak disengaja pada basa sitosin atau adenin dengan cara yang tidak bergantung pada Cas9.

Untuk mengatasi tantangan ini, berbagai strategi telah digunakan untuk mengurangi aktivitas di luar target yang bergantung pada gRNA. Ini termasuk memasukkan mutasi ke dalam protein Cas9 untuk meningkatkan kekhususannya, menambahkan nukleotida 5'-guanosin ke gRNA untuk meningkatkan diskriminasi target, dan memberikan editor basa sebagai kompleks ribonukleoprotein (RNP) untuk membatasi durasi aktivitasnya di dalam sel. Terlepas dari kemajuan ini, penghapusan penyuntingan di luar target secara menyeluruh masih sulit dipahami. Pengembangan varian Cas9 yang memiliki ketepatan tinggi serta desain gRNA yang dioptimalkan, telah secara signifikan meningkatkan kekhususan sistem tersebut. Namun, pendekatan ini tidak sepenuhnya menghilangkan aktivitas di luar target. Keterbatasan ini menggarisbawahi perlunya kemajuan lebih lanjut dalam ketepatan teknologi CRISPR.

Dari sumber-sumber (a, b, c, d) di atas, CRISPR/Cas9 merupakan salah satu bentuk kemajuan teknologi di bidang kesehatan yang menjanjikan dalam pengobatan kelainan genetik seperti Talasemia beta, yang menawarkan potensi penyembuhan permanen dibandingkan dengan pilihan pengobatan saat ini, seperti transfusi darah secara teratur. Penanganan tradisional untuk beta Talasemia melibatkan transfusi darah yang sering untuk mempertahankan kadar hemoglobin dan mencegah komplikasi seperti anemia berat. Namun, transfusi memiliki kekurangan yang signifikan, termasuk risiko kelebihan zat besi, yang memerlukan manajemen tambahan melalui terapi kelasi besi. Pengembangan terapi penyuntingan gen seperti CRISPR menawarkan harapan untuk intervensi satu kali yang dapat menghilangkan kebutuhan akan transfusi sama sekali.

Salah satu kemajuan yang paling besar dalam bidang ini adalah CTX001, terapi berbasis CRISPR yang menargetkan beta-Talasemia dan penyakit sel sabit. Dalam uji klinis, CTX001 menunjukkan kemanjuran yang luar biasa, dengan 91% pasien peserta mencapai kemandirian transfusi. Pasien dapat menghentikan transfusi sekitar satu bulan setelah menerima exa-cel, dan kemandirian ini bertahan selama rata-rata 22,5 bulan pasca transfusi. Selain itu, terapi ini menormalkan kadar hemoglobin, termasuk pada pasien dengan genotipe  $\beta^0/\beta^0$  yang parah, yang biasanya tidak memiliki produksi hemoglobin A endogen. Hasil ini menyoroti potensi CRISPR dalam mengatasi akar penyebab genetik dari Talasemia beta, bukan hanya menangani gejalanya seperti yang dilakukan oleh transfusi.

Namun, terlepas dari potensinya yang sangat besar, CRISPR bukannya tanpa keterbatasan. Salah satu kekhawatiran utama adalah terjadinya efek tidak tepat sasaran (off-target), di mana enzim Cas9 memperkenalkan penyuntingan yang tidak diinginkan pada daerah genom yang memiliki kesamaan urutan yang tinggi dengan situs target. Modifikasi yang tidak diinginkan tersebut dapat menyebabkan konsekuensi yang berbahaya, termasuk gangguan pada gen kritis atau aktivasi jalur onkogenik. Selain itu, ketergantungan pada jalur perbaikan non-homologous *end joining* (NHEJ) setelah pemutusan untai ganda yang diinduksi Cas9 semakin meningkatkan kemungkinan penyuntingan yang tidak akurat, seperti penyisipan, penghapusan, atau penataan ulang. Sementara jalur perbaikan yang diarahkan pada homologi (HDR) menawarkan mekanisme yang lebih tepat untuk koreksi gen, tetapi efisiensinya sering kali rendah pada sel mamalia, sehingga membatasi aplikasi praktisnya.

Seterusnya, bahkan dalam sistem penyuntingan basa, yang bertujuan untuk memperkenalkan perubahan nukleotida tunggal tanpa menginduksi pemutusan untai ganda. Efek tidak tepat sasaran ini dapat terjadi melalui mekanisme yang bergantung pada gRNA dan mekanisme yang tidak bergantung pada gRNA. Sebagai contoh, domain deaminase dari editor basa dapat menginduksi penyuntingan yang tidak

diinginkan pada basa sitosin atau adenin yang tidak tergantung pada penargetan Cas9, yang selanjutnya memperumit profil keamanan terapi berbasis CRISPR. Meskipun strategi seperti merekayasa varian Cas9 dengan ketepatan tinggi, mengoptimalkan desain gRNA, dan mengirimkan komponen CRISPR sebagai kompleks ribonukleoprotein telah dikembangkan untuk mengurangi aktivitas yang tidak sesuai target, pendekatan ini tidak sepenuhnya menghilangkan risiko.

CRISPR menawarkan keuntungan yang jelas dibandingkan terapi tradisional seperti transfusi darah dengan mengatasi penyebab genetik yang mendasari Talasemia beta dan memberikan potensi penyembuhan permanen. Namun, teknologi ini masih belum siap untuk digunakan secara luas karena ketidaksempurnaannya, terutama risiko yang terkait dengan efek yang tidak tepat sasaran (*off-target*) dan variabilitas mekanisme perbaikan DNA. Meskipun terapi seperti CTX001 telah menunjukkan harapan besar dalam uji klinis, penyempurnaan lebih lanjut dari sistem CRISPR sangat penting untuk meningkatkan ketepatan, keandalan, dan keamanannya. Hingga tantangan-tantangan ini teratasi, CRISPR tetap menjadi terobosan baru namun belum sempurna, yang menunjukkan potensi transformatifnya dan perlunya penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan aplikasinya.

### **3.2 CRISPR/Cas9 sebagai Alternatif secara Sosial**

- a. Jurnal: “HSBC Quality of Life Report 2024”

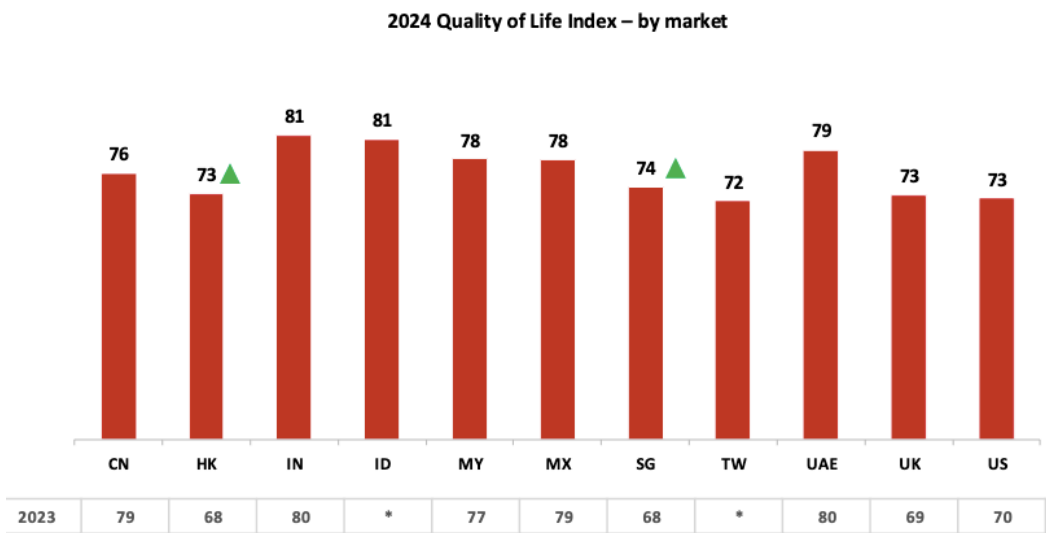
Penulis : The Hongkong and Shanghai Banking Corporation Limited

Tanggal : 2024

Waktu Akses : 24 Desember 2024

“Indeks Kualitas Hidup secara keseluruhan berada di angka 76, naik satu poin dari tahun 2023. Kesehatan fisik tetap menjadi faktor utama untuk kualitas hidup yang baik, diikuti oleh kesehatan mental dan kebugaran

finansial. Ketiganya menyumbang 60% dari apa yang membentuk kualitas hidup yang baik bagi orang kaya.



Grafik 3.2a : menunjukkan QoL tahun 2024 dari beberapa negara, serta nilai tahun 2023 secara berurutan.”

Kualitas Hidup (QoL) mengacu pada kesejahteraan umum individu dan masyarakat. Hal tersebut mencakup faktor-faktor seperti kesehatan fisik dan mental, stabilitas ekonomi, serta kondisi sosial. QoL mengukur bagaimana orang memandang standar hidup mereka dan kepuasan hidup secara keseluruhan. Indeks Kualitas Hidup 2024, seperti yang ditunjukkan pada grafik, menyoroti variasi QoL di berbagai pasar. India dan Indonesia meraih skor tertinggi, yaitu 81, yang menunjukkan kondisi kehidupan yang kuat secara keseluruhan di wilayah tersebut. Secara keseluruhan, QoL pada tahun 2024 sebagian besar positif, dengan sebagian besar wilayah mendapat skor di atas 70. Perbaikan di beberapa negara, seperti Singapura, Hong Kong, dan Inggris, semakin berkontribusi pada pandangan optimis. Meskipun masih ada area yang perlu ditingkatkan, tren umum menunjukkan kualitas hidup yang baik untuk sebagian besar pasar yang diwakili dalam indeks.

- b. Jurnal: “Assessment of Quality of Life among Beta-Thalassemia Major Patients Attending the Hematology Outpatient Clinics at Cairo University Hospital”

Penulis : Mona Hamdy, dkk.

Tanggal : 10 Januari 2021

Waktu Akses : 2 Januari 2024

“Penelitian saat ini menunjukkan skor kualitas hidup (QoL) total rata-rata yang rendah ( $44,90 \pm 7,54$ ) di antara pasien Talasemia mayor yang terdaftar. Hal ini mungkin disebabkan oleh tantangan untuk memiliki kehidupan sehari-hari yang normal dengan prosedur pengobatan penyakit kronis seperti Talasemia termasuk seringnya kunjungan ke rumah sakit untuk transfusi dan komplikasi terapi kelasi besi seperti hepatitis, kardiomiopati, dan diabetes.

Subscales	Mean $\pm$ SD (n = 112)
Physical functioning	51.16 $\pm$ 18.56
Physical role limitation	48.66 $\pm$ 27.02
Bodily pain	33.82 $\pm$ 16.57
General health perception	27.54 $\pm$ 10.00
Vitality	51.56 $\pm$ 9.68
Mental health	49.96 $\pm$ 9.42
Social functioning	46.09 $\pm$ 17.29
Emotional role limitation	41.07 $\pm$ 30.67
Total SF-36	44.90 $\pm$ 7.54

Tabel 3.2b : Tabel menunjukkan rata-rata total skor QoL pasien yang diteliti.

Seperti yang ditunjukkan pada tabel, rata-rata total skor QoL pasien yang diteliti adalah  $44,90 \pm 7,54$ . Menurut tingkat keparahannya, domain “persepsi kesehatan umum” adalah domain yang paling parah terkena dampak pada QoL pasien.

Kualitas Hidup (QoL) mengacu pada kesejahteraan individu secara keseluruhan, yang mencakup aspek fisik, psikologis, dan sosial dari kehidupan. Hal ini mencerminkan bagaimana seseorang memandang



kemampuannya untuk menjalani kehidupan yang memuaskan, dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti kesehatan, stabilitas emosi, hubungan sosial, dan fungsi sehari-hari. QoL yang tinggi menunjukkan kondisi kehidupan yang baik dan kepuasan, sedangkan QoL yang rendah menunjukkan tantangan dan berkurangnya rasa kesejahteraan.”

Dalam kasus pasien beta-Talasemia mayor, penelitian saat ini menunjukkan skor QoL total rata-rata yang rendah yaitu  $44,90 \pm 7,54$ , yang menunjukkan bahwa kualitas hidup mereka terganggu secara signifikan. Kualitas hidup yang buruk ini dapat dikaitkan dengan sifat penyakit yang kronis dan persyaratan pengobatan yang memberatkan. Pasien harus sering mengunjungi rumah sakit untuk transfusi darah, yang mengganggu rutinitas harian mereka serta membatasi kemampuan mereka untuk menjalani kehidupan normal. Selain itu, terapi kelasi besi, yang merupakan bagian penting dari pengobatan mereka, sering kali menyebabkan komplikasi seperti hepatitis, kardiomiopati, dan diabetes. Komplikasi fisik ini, ditambah dengan tekanan psikologis dalam mengelola penyakit seumur hidup, semakin mengurangi kesejahteraan mereka secara keseluruhan. Skor QoL yang rendah dengan jelas menyoroti bahwa individu dengan Talasemia mayor menghadapi tantangan yang besar dalam kehidupan sehari-hari. Kesehatan fisik mereka terganggu oleh penyakit dan komplikasi yang terkait, sementara intervensi medis yang sering dilakukan dan dampak psikologis dari hidup dengan kondisi kronis memperparah perjuangan mereka.

- c. Jurnal: “Thalassemia Major and Associated Psychosocial Problems: A Narrative Review”

Penulis : Hazel S. Tarim, dkk.

Tanggal : 11 September 2021

Waktu Akses : 24 Desember 2024

“Talasemia mayor adalah penyakit yang berdampak negatif pada psikososial pasien. Terdapat kelainan fisik, retardasi pertumbuhan, pembesaran organ hati dan limpa, warna kulit kuning dan penampilan wajah yang khas dengan garis-garis yang menonjol seperti penyakit. Citra tubuh ini berdampak negatif pada harga diri dan kepercayaan diri individu dan menyebabkan mereka merasa berbeda dengan individu lain. Oleh karena itu, pasien mengambil peran pasif dalam lingkungan sosial dengan mengisolasi diri mereka dari masyarakat, sehingga kualitas hidup dan kondisi mental mereka terpengaruh secara negatif. Kesehatan fisik, kondisi psikologis, tingkat kemandirian, hubungan sosial, keyakinan pribadi, dan kualitas hidup individu, termasuk hubungan dengan lingkungan, dipengaruhi secara negatif oleh kronisitas Talasemia, kebutuhan akan transfusi secara berkala sepanjang hidup, dan komplikasi terkait. Sering dirawat di rumah sakit karena transfusi, tinggal jauh dari keluarga, keterbatasan aktivitas dan rasa sakit, efek samping terapi kelasi besi, dan rasa takut akan kematian juga dapat menyebabkan kecemasan, keputusasaan, dan depresi. Hal ini juga meningkatkan dampak negatif terhadap masyarakat dan biaya yang harus dikeluarkan negara. Prevalensi ketidaksesuaian psikososial adalah 80% pada pasien Talasemia mayor. Pasien mungkin mengalami banyak masalah emosional, kecemasan, dan masalah perilaku dalam berbagai periode kehidupan mereka. Hal ini meliputi frustrasi, kesedihan, permusuhan, kecemasan, keputusasaan, ketidakmampuan untuk mengatasi kecemasan, ketakutan akan kematian, kurang percaya diri, somatisasi, penurunan harga diri, isolasi, lekas marah, ketidakberdayaan, perasaan tidak dicintai dan kurangnya rasa hormat terhadap diri sendiri.”

Pasien dengan Talasemia mayor umumnya menghadapi tantangan kesehatan emosional dan mental yang signifikan karena efek dari penyakit ini. Manifestasi fisik, seperti kelainan bentuk, retardasi pertumbuhan, warna kulit kuning, dan fitur wajah yang khas, berdampak negatif pada citra tubuh

mereka, yang menyebabkan rendahnya harga diri dan berkurangnya rasa percaya diri. Perasaan ini sering kali membuat individu merasa berbeda dari orang lain, sehingga mendorong penarikan diri dan isolasi sosial. Sifat kronis dari penyakit ini, yang membutuhkan transfusi seumur hidup dan pengelolaan komplikasi terkait, menambah beban psikologis mereka. Seringnya rawat inap, keterbatasan fisik, rasa sakit, dan rasa takut akan kematian berkontribusi pada kecemasan, keputusan, dan depresi. Prevalensi ketidaksesuaian psikososial pada pasien Talasemia mayor sangat tinggi, mempengaruhi hingga 80% individu. Pasien-pasien ini sering bergumul dengan masalah emosional seperti frustrasi, kesedihan, permusuhan, keputusan, dan ketakutan akan kematian, bersama dengan masalah perilaku seperti lekas marah, terisolasi, dan tidak berdaya. Selain itu, perasaan tidak dicintai, kurang percaya diri, dan berkurangnya harga diri juga sering terjadi, yang semakin memperburuk kesejahteraan emosional mereka. Somatisasi dari tekanan psikologis juga bermanifestasi sebagai gejala fisik, menyoroti hubungan yang mendalam antara kesehatan mental dan fisik mereka. Secara keseluruhan, Talasemia mayor secara signifikan berdampak pada kesehatan mental dan stabilitas emosional pasien, menggarisbawahi perlunya perawatan komprehensif yang memenuhi kebutuhan fisik dan psikologis mereka.

Dari sumber-sumber (a, b, c) di atas, Kualitas Hidup (QoL) adalah ukuran komprehensif dari kesejahteraan individu secara keseluruhan, yang mencakup kesehatan fisik, mental, dan sosial. Hal ini mencerminkan bagaimana orang memandang kemampuan mereka untuk menjalani kehidupan yang memuaskan dan memuaskan, dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti kesehatan fisik, stabilitas emosional, hubungan sosial, dan fungsi sehari-hari. Bagi individu tanpa penyakit kronis, QoL cenderung lebih tinggi secara signifikan, karena mereka dapat menikmati hidup yang lebih baik, ketahanan emosional yang lebih besar, dan kemampuan untuk melakukan rutinitas normal tanpa gangguan. Sebagai contoh,

wilayah seperti India dan Indonesia baru-baru ini mendapat skor tinggi dalam indeks QoL global, yang mencerminkan kondisi kehidupan yang baik secara keseluruhan bagi sebagian besar penduduknya. Sebaliknya, individu yang menderita Talasemia mayor mengalami QoL yang jauh lebih rendah karena sifat kronis dari kondisi mereka dan tuntutan medis yang intens. Studi melaporkan skor QoL rata-rata  $44,90 \pm 7,54$  untuk pasien-pasien ini, jauh di bawah skor populasi umum. Perbedaan ini menyoroti dampak mendalam dari penyakit kronis terhadap kesehatan secara keseluruhan dan menggarisbawahi tantangan signifikan yang dihadapi oleh individu yang hidup dengan Talasemia  $\beta$ .

Beberapa faktor berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup pasien Talasemia mayor. Salah satu tantangan utama adalah kebutuhan akan transfusi darah yang sering, yang memerlukan kunjungan rumah sakit secara teratur dan secara signifikan mengganggu kehidupan sehari-hari pasien. Intervensi medis yang terus menerus ini membatasi kemampuan mereka untuk berpartisipasi dalam kegiatan normal, seperti bekerja, pendidikan, dan keterlibatan sosial. Selain itu, transfusi seumur hidup menyebabkan kelebihan zat besi, suatu kondisi yang memerlukan terapi kelasi besi. Meskipun diperlukan, terapi ini sering kali menyebabkan komplikasi parah, termasuk hepatitis, kardiomiopati, dan diabetes, yang selanjutnya membahayakan kesehatan fisik dan bahkan dapat memperpendek harapan hidup. Di luar tantangan fisik, beban psikologis hidup dengan penyakit kronis berkontribusi besar terhadap penurunan kualitas hidup. Pasien menghadapi tekanan emosional yang signifikan, termasuk kecemasan, depresi, dan perasaan tidak berdaya, saat mereka menghadapi keterbatasan dan ketidakpastian kondisi mereka. Jika digabungkan, tantangan fisik, emosional, dan sosial ini menciptakan penghalang yang signifikan untuk menjalani kehidupan yang memuaskan, menggarisbawahi kebutuhan kritis akan perawatan yang inovatif dan efektif yang mengatasi gejala dan akar penyebab penyakit.

Dalam konteks ini, teknologi CRISPR/Cas9 muncul sebagai solusi terobosan dengan potensi untuk mengubah kehidupan individu dengan beta-Talasemia mayor. Tidak seperti terapi tradisional yang berfokus pada penanganan gejala, CRISPR secara langsung menargetkan dan mengoreksi mutasi genetik yang bertanggung jawab atas penyakit ini (3.1, sumber a). Dengan mengedit gen yang salah/bermutasi, CRISPR memungkinkan tubuh untuk memproduksi hemoglobin fungsional, yang secara drastis dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan kebutuhan akan transfusi darah yang sering. Hal ini tidak hanya membebaskan pasien dari beban kunjungan rutin ke rumah sakit, tetapi juga mencegah komplikasi yang terkait dengan kelebihan zat besi, seperti kerusakan organ dan penyakit sekunder. Selain itu, penghapusan tantangan kesehatan fisik ini kemungkinan besar akan mengurangi stres psikologis yang muncul dalam mengelola penyakit kronis. Pasien dapat mengalami stabilitas emosi yang lebih baik, kesehatan mental yang lebih baik, dan kemampuan baru untuk berpartisipasi dalam kegiatan sehari-hari tanpa gangguan perawatan medis yang terus-menerus. CRISPR menawarkan kemungkinan pengobatan kuratif satu kali, yang dapat memberikan bantuan jangka panjang dari penyakit ini, yang pada dasarnya mengubah kehidupan pasien yang telah lama bergantung pada pengobatan simtomatik.

Berdasarkan analisis data di atas, perbandingan antara kualitas hidup individu dengan dan tanpa Talasemia mayor menunjukkan kesenjangan yang signifikan, yang disebabkan oleh sifat penyakit yang kronis, mengganggu, dan membebani. Meskipun pengobatan tradisional telah memberikan sedikit kelegaan, namun pengobatan tersebut gagal mengatasi penyebab genetik yang mendasari kondisi ini dan sering kali disertai dengan komplikasi tersendiri. Kemajuan dalam teknologi penyuntingan gen, khususnya CRISPR, menawarkan pendekatan revolusioner untuk meningkatkan kehidupan pasien  $\beta$ -thalassemia. Dengan mengatasi akar genetik penyakit ini, CRISPR memiliki potensi untuk meningkatkan kualitas hidup (QoL) secara drastis, sehingga pasien dapat menikmati kesehatan fisik, kesejahteraan emosional, dan

partisipasi sosial yang sebanding dengan mereka yang tidak memiliki penyakit ini. Teknologi transformatif ini tidak hanya memberikan harapan bagi mereka yang hidup dengan Talasemia  $\beta$ , tetapi juga merupakan langkah maju yang signifikan dalam bidang pengobatan presisi yang lebih luas, membuka jalan bagi pengobatan yang lebih efektif untuk berbagai macam kelainan genetik.

### 3.3 CRISPR/Cas9 sebagai Alternatif secara Ekonomis

- a. Jurnal: “Economic burden in the management of transfusion-dependent thalassaemia patients in Malaysia from a societal perspective”

Penulis : Asrul Akmal Shafie, dkk.

Tanggal : 07 April 2021

Waktu Akses : 19 Desember 2024

“Model ini menggunakan parameter probabilitas transisi yang serupa dengan studi yang ada, yang rinciannya telah dipublikasikan sebelumnya, karena terbatasnya data lokal mengenai komplikasi IOL pada pasien TDT di Malaysia.

$$\begin{aligned} & \text{Lifetime blood transfusion cost (cTransfusion)} \\ &= \sum (\text{Age specific weight} \times 15 \text{ mL per kg of blood} \times \text{unit cost of blood pack and infusion medical items} \times 12) \\ & \quad \times \text{alive probability at each cycle} \end{aligned}$$

Pasien TDT menerima 15-20 ml/kg transfusi sel darah merah yang dikemas secara teratur setiap 3-4 minggu untuk meringankan anemia kronis yang terkait dengan penyakit ini. Oleh karena itu, diasumsikan bahwa setiap pasien TDT akan menerima satu kali transfusi darah setiap bulan (12 kali per tahun). Lihat Persamaan [diatas] untuk perhitungan biaya transfusi darah seumur hidup per pasien, yang dinyatakan sebagai jumlah produk dari biaya transfusi dikalikan dengan probabilitas kelangsungan hidup pasien pada setiap siklus (yang disimulasikan dengan model Markov). Biaya untuk setiap sumber daya yang digunakan diambil dari Urutan Biaya Medis.”

Transfusi darah adalah salah satu pengobatan inti dari Talasemia selain terapi khelasi besi. Transfusi tersebut berfungsi untuk menggantikan hemoglobin yang cacat dengan yang baru dengan memasukan darah baru. Misalkan seorang pasien dengan Talasemia berat, maka dapat diasumsikan pasien tersebut memerlukan satu kali transfusi darah setiap 2-3 minggu, dengan demikian 24 kali transfusi per tahun. Setiap transfusi, pasien menerima 15–20 ml/kg darah. Berikut persamaan yang digunakan untuk menghitung total biaya transfusi darah seumur hidup,

*Total biaya transfusi darah seumur hidup*

$$= \Sigma(\text{Harga darah per kantong} + \text{biaya pengganti pengolahan darah}) \\ \times \text{jumlah transfusi darah per bulan} \times 12 \times \text{angka harapan hidup}$$

Persamaan tersebut telah dimodifikasi agar sesuai dengan situasi saat ini. Sebanyak 574 pasien direkrut untuk jurnal tersebut, dengan usia rata-rata 17,3 tahun, dan angka harapan hidup (AHH) rata-rata 58 tahun. Ada empat variabel dalam persamaan ini, harga kantong per darah, biaya pengganti pengolahan darah, jumlah transfusi darah per bulan, serta angka harapan hidup. Persamaan ini menghitung total biaya transfusi darah dengan cara, menambahkan harga darah perkantong dan biaya penggantian pengolahan darah untuk mendapatkan biaya satu kali transfusi darah. Biaya tersebut dikalikan dengan jumlah transfusi darah per bulan serta 12 bulan, sehingga mendapatkan biaya per tahun. Biaya setiap tahun tersebut dikalikan dengan ekspektasi berapa tahun pasien akan hidup, sehingga mendapatkan total biaya transfusi darah seumur hidup. Harga darah per kantong dan biaya pengganti pengobatan adalah Rp. 490,000. Dengan harga ini, dapat diestimasi pasien akan mengeluarkan sekitar Rp. 24,000,000 per tahunnya.

- b. Jurnal: “Economic burden of adult patients with  $\beta$ -thalassaemia major in mainland China”

Penulis : Xuemei Zhen, dkk.

Tanggal : 07 April 2021

Waktu Akses : 24 Desember 2024

“Beban ekonomi yang sangat besar ini terutama disebabkan oleh biaya pengobatan langsung, dan transfusi darah serta terapi kelasi besi adalah komponen biaya pengobatan langsung yang paling mahal. Menurut pedoman klinis ini, pasien dengan  $\beta$ -thalassaemia mayor direkomendasikan untuk menerima 10-20 ml/kg transfusi sel darah merah yang dikemas secara teratur setiap 2-5 minggu, dan harganya 1,05 Yuan China (CNY)/ml-1,525 CNY/ml yang dikumpulkan dari harga penawaran dalam pengadaan tender terpusat nasional pada tahun 2021. Kelasi besi terutama mencakup deferoxamine (DFO), deferiprone (DFP), dan deferasirox (DFX) dengan dosis sebagai berikut: 20-40 mg/kg setiap hari selama 5-7 hari/minggu untuk DFO, 75-100 mg/kg setiap hari dalam tiga dosis terbagi untuk DFP, dan 20-40 mg/kg setiap hari dalam dosis tunggal untuk DFX.”

Terapi Kelasi Besi merupakan pengobatan yang bertujuan untuk mengurangi kadar zat di dalam darah yang berlebihan. Ketidakpatuhan pada terapi khelasi dapat menyebabkan risiko kelebihan zat besi, yang mengakibatkan kerusakan organ dan komplikasi. Obat yang digunakan adalah deferoxamine (DFO), deferiprone (DFP), dan deferasirox (DFX) dengan dosis sebagai berikut: 20-40 mg/kg setiap hari selama 5-7 hari/minggu untuk DFO, 75-100 mg/kg setiap hari dalam tiga dosis terbagi untuk DFP, dan 20-40 mg/kg setiap hari dalam dosis tunggal untuk DFX. Berikut persamaan yang digunakan untuk menghitung total biaya terapi kelasi besi seumur hidup,

*Total biaya terapi khelasi besi seumur hidup*



$$= \Sigma (\text{Harga obat per botol} \div \text{jumlah tablet dalam botol}) \times \text{jumlah tablet yang dimakan per hari} \times \text{jumlah hari per tahun} \times \text{angka harapan hidup}$$

Persamaan tersebut telah dimodifikasi agar sesuai dengan situasi saat ini. Sebanyak 75 pasien direkrut untuk jurnal tersebut, dengan usia rata-rata 24,4 tahun, dan angka harapan hidup (AHH) rata-rata 58 tahun. Ada lima variabel dalam persamaan ini, harga obat per botol, jumlah tablet dalam botol, jumlah tablet yang dimakan per hari, jumlah hari per tahun, serta angka harapan hidup. Persamaan ini menghitung total biaya terapi kelasi besi dengan cara membagi harga obat per botol dengan jumlah tablet dalam botol sehingga mendapatkan harga satu tablet. Mencari biaya per hari ditemukan dengan cara mengalikan biaya tersebut dengan tablet yang dimakan per hari, setelah itu dikalikan dengan 12 bulan. Biaya setiap tahun tersebut dikalikan dengan ekspektasi berapa tahun pasien akan hidup. Obat yang digunakan untuk sumber ini adalah deferiprone (DFP). Per tanggal 3 Februari 2025, harga deferiprone adalah Rp. 250,000 untuk botol 500 mg isi 50 tablet. Dengan harga tersebut, maka diestimasi pasien akan mengeluarkan Rp. 5,490,000 per tahunnya untuk terapi khelasi besi.

- c. Jurnal: “Affordable Pricing of CRISPR Treatments is a Pressing Ethical Imperative”

Penulis : John Rueda, dkk.

Tanggal : 18 Oktober 2024

Waktu Akses : 1 Januari 2025

“Terobosan medis ini dibayangi sampai batas tertentu oleh label harga yang menyertainya. Vertex Pharmaceuticals telah menetapkan harga \$2,2 juta per pasien untuk [pada obat CRISPR-Cas9 di] pasar Amerika Serikat. Sayangnya, harga yang mahal ini tidaklah mengejutkan. Sejak awal

kemunculannya di tahun 1990-an, terapi gen dan sel telah dikenal sebagai pengobatan yang sangat mahal. Faktanya, perawatan medis termahal di dunia adalah terapi gen yang tidak terkait dengan CRISPR. Lenmeldy, pengobatan gen untuk penyakit bawaan yang sangat langka yang disebut leukodistrofi metachromatic, yang dikembangkan oleh Orchard Therapeutics, saat ini merupakan obat termahal dengan harga \$ 4,25 juta di Amerika Serikat.<sup>16</sup> Terapi gen lain yang baru saja disetujui untuk SCD, Lyfgenia dari Bluebird, memiliki harga \$ 3,1, hampir \$ 1 juta lebih mahal daripada Casgevy.”

Perawatan berbasis CRISPR, meskipun merupakan terobosan besar dalam dunia kedokteran, mempunyai harga sangat mahal. Ini secara signifikan membatasi aksesibilitasnya bagi individu dari latar belakang berpenghasilan rendah atau mereka yang tidak mampu membayar biaya tinggi. Sebagai contoh, Vertex Pharmaceuticals membanderol pengobatan berbasis CRISPR untuk Talasemia dengan harga \$2,2 juta USD per pasien di pasar Amerika Serikat. Harga yang mahal ini mengikuti tren terapi gen dan sel yang menjadi salah satu perawatan medis termahal sejak pengembangannya pada tahun 1990-an. Terapi gen lainnya, yang tidak terkait dengan CRISPR, juga memiliki label harga sangat mahal, seperti Lenmeldy, pengobatan untuk leukodistrofi metachromatic, dengan harga \$ 4,25 juta USD, dan Lyfgenia dari Bluebird untuk penyakit sel sabit (SCD), dengan biaya \$ 3,1 juta USD. Biaya yang sangat mahal ini membuat hampir tidak mungkin bagi pasien miskin atau mereka yang tidak memiliki sumber daya keuangan yang cukup untuk mengakses terapi yang dapat menyelamatkan nyawa ini. Terlepas dari potensinya untuk menyembuhkan atau secara signifikan meringankan penyakit yang melemahkan, tingginya harga perawatan berbasis CRISPR menciptakan penghalang bagi perawatan kesehatan yang adil, sehingga banyak yang tidak dapat memperoleh manfaat dari terobosan medis ini.

Dari sumber (a, b, c) di atas, terapi berbasis CRISPR untuk Talasemia saat ini sangat amat mahal, dengan biaya sekitar \$ 2,2 juta USD per pasien. Tetapi, terapi ini memiliki potensi yang sangat besar untuk menjadi alternatif yang lebih layak dan hemat biaya di **masa depan** dibandingkan dengan pengobatan konvensional seperti transfusi darah dan terapi kelasi besi. Pilihan pengobatan tradisional, meskipun efektif dalam menangani gejala-gejala Talasemia, memerlukan intervensi seumur hidup yang menghasilkan biaya kumulatif yang besar dari waktu ke waktu. Sebagai contoh, terapi kelasi besi melibatkan penggunaan obat secara konsisten seperti deferoxamine, deferiprone, atau deferasirox, yang harus diminum setiap hari atau setiap minggu untuk mengatasi kelebihan zat besi yang disebabkan oleh seringnya transfusi. Demikian pula, pasien dengan Talasemia berat memerlukan transfusi darah secara teratur - biasanya 24 kali setahun - yang bergantung pada kantong darah yang mahal, biaya pemrosesan, dan layanan rumah sakit. Selama masa hidup pasien, intervensi yang berulang-ulang ini mengakibatkan beban keuangan dan logistik yang signifikan, belum lagi ketegangan fisik dan emosional dalam mengelola kondisi kronis.

Sebaliknya, terapi berbasis CRISPR menawarkan kemungkinan solusi satu kali yang berpotensi menyembuhkan dengan cara langsung mengatasi penyebab genetik Talasemia. Tidak seperti pengobatan tradisional yang berfokus pada penanganan gejala, CRISPR memiliki potensi untuk menghilangkan kebutuhan akan transfusi seumur hidup dan terapi kelasi. Meskipun biaya CRISPR saat ini jauh melebihi biaya tahunan atau jangka pendek dari pengobatan konvensional, biaya kumulatif pengelolaan Talasemia melalui transfusi dan kelasi selama beberapa dekade dapat menyaingi atau bahkan melampaui biaya CRISPR di muka. CRISPR, dengan menawarkan solusi permanen, tidak hanya menghilangkan beban keuangan ini, tetapi juga beban fisik dan psikologis yang terus berlanjut akibat seringnya kunjungan ke rumah sakit, prosedur invasif, dan efek samping.

Seiring dengan kemajuan teknologi CRISPR dan semakin diadopsi secara luas, biaya produksi diperkirakan akan menurun. Secara historis, terobosan teknologi medis telah mengalami penurunan biaya yang signifikan dari waktu ke waktu, mulai

dari terapi gen awal hingga obat biologis lainnya, seiring dengan skala ekonomi dan meningkatnya persaingan. Tren ini menunjukkan bahwa meskipun terapi berbasis CRISPR saat ini hanya dapat diakses oleh sebagian kecil pasien, keterjangkauannya dapat meningkat secara dramatis di tahun-tahun mendatang. Seiring berjalannya waktu, seiring dengan penurunan harga dan perluasan aksesibilitas, CRISPR dapat muncul sebagai pilihan yang lebih unggul, tidak hanya menawarkan pendekatan kuratif tetapi juga penghematan biaya jangka panjang yang signifikan dibandingkan dengan biaya kumulatif perawatan konvensional seumur hidup.

Meskipun investasi awal dalam CRISPR tidak dapat disangkal lagi, manfaat jangka panjangnya - baik dari segi finansial maupun terapi - menjadikannya alternatif yang menjanjikan yang dapat mengubah pengelolaan Talasemia. Menunggu CRISPR menjadi lebih terjangkau pada akhirnya dapat memberikan solusi yang lebih baik dan lebih berkelanjutan bagi pasien, terutama seiring dengan semakin matangnya teknologi ini. Bagi individu dan sistem perawatan kesehatan yang saat ini dibebani oleh tingginya biaya transfusi dan terapi kelasi, prospek penyembuhan satu kali melalui CRISPR mewakili perubahan paradigma dalam cara kita berpikir tentang bagaimana kita mengobati penyakit genetik kronis seperti Talasemia. Dengan demikian, meskipun biaya saat ini mungkin membatasi aksesibilitasnya, potensi masa depan CRISPR untuk memberikan solusi kuratif dan hemat biaya menggarisbawahi pentingnya sebagai pilihan transformatif dalam memerangi Talasemia.

### **3.4 Pemanfaatan Teknologi Penyuntingan Gen CRISPR/Cas9 pada Penyakit Talasemia di Indonesia**

CRISPR/Cas9 merupakan terobosan baru dalam pengobatan kelainan genetik seperti Talasemia beta, yang menawarkan potensi penyembuhan signifikan hingga permanen satu kali dengan mengatasi mutasi genetik yang mendasarinya. Dibandingkan dengan pengobatan tradisional seperti transfusi darah yang sering dan terapi kelasi besi, yang berfokus pada penanganan gejala dan membutuhkan

intervensi seumur hidup, CRISPR melewati keterbatasan ini dengan menargetkan akar penyebab penyakit. Terapi seperti CTX001 telah menunjukkan harapan yang luar biasa dalam uji klinis, dengan lebih dari 90% pasien mencapai kemandirian transfusi dan mempertahankan kondisi ini untuk waktu yang lama. Potensi transformatif ini tidak hanya menghilangkan kebutuhan akan intervensi yang berulang-ulang dan mahal, tetapi juga mengurangi beban fisik dan emosional yang terkait dengan manajemen penyakit kronis, yang pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup pasien (QoL). Namun, tantangan seperti biaya awal yang tinggi, risiko efek yang tidak tepat sasaran (*off-target*), dan keterbatasan dalam mekanisme perbaikan DNA menyoroti perlunya penyempurnaan lebih lanjut sebelum CRISPR dapat diadopsi secara luas sebagai solusi klinis.

Terlepas dari keterbatasannya saat ini, CRISPR menawarkan keuntungan jangka panjang yang signifikan dibandingkan pengobatan konvensional, terutama dalam hal efektivitas biaya dan hasil terapi. Meskipun biaya awal terapi CRISPR, sekitar \$2,2 juta per pasien, sangat tinggi, namun biaya kumulatif transfusi seumur hidup dan terapi khelasi dapat menyaingi atau melampaui angka ini selama masa hidup pasien. Selain itu, seiring dengan kemajuan teknologi dan penerapannya yang semakin luas, biaya produksi diperkirakan akan menurun, sehingga CRISPR akan semakin mudah diakses di masa depan. Tren ini menunjukkan bahwa menunggu CRISPR menjadi lebih terjangkau dapat memberikan solusi yang lebih baik dan lebih berkelanjutan bagi pasien dan sistem perawatan kesehatan. Dengan menawarkan penyembuhan signifikan hingga permanen, CRISPR memiliki potensi untuk merevolusi pengelolaan Talasemia beta, meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi beban keuangan dan logistik dari perawatan tradisional. Dengan demikian, CRISPR tidak hanya mewakili terobosan medis tetapi juga merupakan jalan menuju perawatan kesehatan yang lebih adil dan efektif bagi individu dengan kelainan genetik.

## **BAB IV**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **4.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisis isi mengenai ‘Pemanfaatan Teknologi Penyuntingan Gen CRISPR/Cas9 sebagai Pilihan Pengobatan di Masa Depan untuk Penyakit Talasemia di Indonesia’, dapat disimpulkan bahwa teknologi CRISPR/Cas9 dapat dipertimbangkan sebagai pilihan pengobatan di Indonesia untuk menyembuhkan Talasemia. Teknologi CRISPR Cas9 memungkinkan perbaikan genetik pada rantai protein alfa dan beta pada kasus Talasemia yang akan sangat menolong 2500 bayi dan jutaan penderita Talasemia yang memerlukan transfusi darah secara rutin. Dari uji klinis didapatkan bahwa teknologi CRISPR/Cas9 dapat mengurangi bahkan menghilangkan transfusi darah seumur hidup dimana 91 % pasien mencapai kemandirian transfusi. Tantangan teknologi CRISPR/Cas9 saat ini adalah dari segi finansial dan dari segi keamanan. Dari segi finansial didapatkan bahwa biaya pengadaan teknologi CRISPR/Cas9 sangat tinggi dan dari segi keamanan adalah masih adanya risiko *off-target effect*. Hal ini masih perlu ditindaklanjuti sehingga CRISPR/Cas9 dapat menjadi pengobatan Talasemia yang dapat dinikmati banyak orang dan aman. Dengan demikian, penelitian yang dilakukan sesuai dengan hipotesis awal yaitu Teknologi CRISPR/Cas9 efektif untuk menjadi pilihan terbaik untuk Terapi Gen pada Penyakit Talasemia di Indonesia.

#### **4.2 Saran**

Setelah meninjau dan memperhatikan hasil penelitian yang menyatakan bahwa CRISPR/Cas9 adalah teknologi yang efektif untuk Talasemia, berikut ini ada beberapa saran yang dapat diberikan.

##### **a. Kepada Pemerintah**

Bagi Pemerintah Indonesia, diharapkan mempertimbangkan penerapan teknologi CRISPR/Cas9 untuk mengatasi penyakit Talasemia di Indonesia setelah teknologi ini menjadi teknologi yang aman. Sementara menunggu perkembangan penelitian CRISPR/Cas9, Pemerintah dapat terus menyelenggarakan konseling dan skrining Talasemia untuk pasangan yang ingin menikah yang memiliki risiko Talasemia. Pemerintah juga diharapkan mengadakan banyak Pelatihan Program Konseling sehingga semua tenaga kesehatan di Indonesia dapat mengetahui bagaimana menyelenggarakan program konseling Talasemia bagi pasangan yang memiliki risiko Talasemia.

**b. Kepada Peneliti Selanjutnya**

Bagi peneliti selanjutnya, yang tertarik meneliti tentang topik yang relevan, dapat melanjutkan penelitian ini dengan mengikuti perkembangan penyempurnaan Teknologi CRISPR/Cas9 sehingga didapatkan hasil penelitian yang lebih akurat lagi.

## DAFTAR PUSTAKA

### Buku

Nóbrega, Clévio, dkk. 2020. *A Handbook of Gene and Cell Therapy*. Buku.  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-41333-0\\_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-41333-0_6). Berlin :  
Springer

### Jurnal/Makalah/Artikel/Skripsi

Abdelnour, Sameh, dkk. 2021. *The Potential of CRISPR/Cas9 Gene Editing as a Treatment Strategy for Inherited Diseases*. Review.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977000/>. Diakses tanggal 24 Desember 2024.

Bak, Rasmus, dkk. 2018. *Gene Editing on Center Stage*. Artikel.  
[https://www.cell.com/trends/genetics/abstract/S0168-9525\(18\)30089-1](https://www.cell.com/trends/genetics/abstract/S0168-9525(18)30089-1).  
Diakses tanggal 29 Oktober 2024.

Baird, Drew, dkk. 2022. *Alpha- and Beta-thalassemia: Rapid Evidence Review*.  
Review. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0300/p272.pdf>. Diakses  
tanggal 24 Oktober 2025.

Cao, Antonio dan Renzo Galanello. 2009. *Beta-thalassemia*. Review.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021020876>.  
Diakses tanggal 30 Oktober 2024.

Capecchi, Mario. 1994. *Targeted Gene Replacement*. Jurnal.  
<https://www.jstor.org/stable/24942625>. Diakses 30 Oktober 2024.



Cohen, Alan, dkk. 2004. *Thalassemia*. Artikel.

<https://ashpublications.org/hematology/article/2004/1/14/18690/Thalassemia>.

Diakses tanggal 30 Oktober 2024.

Cong, Le, dkk. 2013. *Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems*.

Report. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1231143>. Diakses

tanggal 29 Oktober 2024.

Direktorat P2PTM Kemenkes RI. 2022. *Pedoman Penanggulangan Talasemia*.

Makalah.

[https://p2ptm.kemkes.go.id/uploads/VHcrbkVobjRzUDN3UCs4eUJ0dVBndz09/2024/05/Fix\\_281222\\_15x21%20Pedoman%20Penanggulangan%20Talasemia-2.pdf](https://p2ptm.kemkes.go.id/uploads/VHcrbkVobjRzUDN3UCs4eUJ0dVBndz09/2024/05/Fix_281222_15x21%20Pedoman%20Penanggulangan%20Talasemia-2.pdf).

Diakses tanggal 11 September 2024.

Dixit, Ruchita, dkk. 2018. *Folate supplementation in people with sickle cell disease*.

Review.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011130.pub3/full>. Diakses tanggal 27 Oktober 2024.

Doudna, Jeniffer A. dan Emmanuelle Charpentier. 2014. *The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. Review.

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1258096>. Diakses tanggal 29

Oktober 2024.

Emmanuelle, Charpentier, dkk. 2011. *CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III*. Artikel.

<https://www.nature.com/articles/nature09886>. Diakses tanggal 25 Oktober

2024.

- Frangoul, Haydar, dkk. 2020. *CRISPR/Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia*. Jurnal. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283989/>. Diakses tanggal 30 Desember 2024.
- Hall, B. G. 1990. *Spontaneous point mutations that occur more often when advantageous than when neutral*. Artikel. <https://academic.oup.com/genetics/article-abstract/126/1/5/6006578>. Diakses tanggal 30 Oktober 2024.
- Hamdy, Mona, dkk. 2021. *Assessment of Quality of Life among Beta-Thalassemia Major Patients Attending the Hematology Outpatient Clinics at Cairo University Hospital*. Jurnal. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/5692>. Diakses tanggal 2 Januari 2024.
- Ho, Beatrice Xuan, dkk. 2018. *In Vivo Genome Editing as a Therapeutic Approach*. Review. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2721>. Diakses tanggal 29 Oktober 2024
- Ishino, Y., dkk. 1987. *Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product*. Artikel. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jb.169.12.5429-5433.1987>. Diakses tanggal 27 Oktober 2024.
- Jansen, Rund, dkk. 2004. *Identification of a Novel Family of Sequence Repeats among Prokaryotes*. Artikel.

<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/15362310252780816>. Diakses tanggal 29 Oktober 2024.

Kaji, Eugene, dkk. 2001. *Gene and Stem Cell Therapies*. Jurnal. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193525>. Diakses tanggal 27 Oktober 2024.

Liu, Chang, dkk. 2017. *Delivery strategies of the CRISPR-Cas9 gene-editing system for therapeutic applications*. Artikel. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365917308453>. Diakses tanggal 24 Oktober 2024.

MacDonald, Richard. 1963. *Hemochromatosis and Hemosiderosis*. Artikel. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo1960/5/1/5\\_1\\_34/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo1960/5/1/5_1_34/_article). Diakses tanggal 29 Oktober 2024.

Manghwar, Hakim, dkk. 2020. *CRISPR/Cas Systems in Genome Editing: Methodologies and Tools for sgRNA Design, Off-Target Evaluation, and Strategies to Mitigate Off-Target Effects*. Review. <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.201902312>. Diakses tanggal 20 Desember 2024.

McManus, Michael. dan Philip A. Sharp. 2002. *Gene silencing in mammals by small interfering RNAs*. Artikel. <https://www.nature.com/articles/nrg908>. Diakses tanggal 30 Oktober 2025.

Mojica, Francisco, dkk. 2005. *Intervening Sequences of Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign Genetic Elements*. Artikel.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00239-004-0046-3>. Diakses tanggal 25 Oktober 2024.

Mulligan, Richard. 1993. *The Basic Science of Gene Therapy*. Artikel. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.8493530>. Diakses tanggal 27 Oktober 2024.

Musgrave, Douglas, dkk. 2000. *Ex Vivo Gene Therapy to Produce Bone Using Different Cell Types*. Jurnal. [https://journals.lww.com/corr/abstract/2000/09000/ex\\_vivo\\_gene\\_therapy\\_to\\_produce\\_bone\\_using.40.aspx](https://journals.lww.com/corr/abstract/2000/09000/ex_vivo_gene_therapy_to_produce_bone_using.40.aspx). Diakses tanggal 28 Oktober 2024.

Musialek, Marcelina dan Dorota Rybaczek. 2021. *Hydroxyurea—The Good, the Bad and the Ugly*. Review. <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/7/1096>. Diakses tanggal 24 Oktober 2024.

Nayerossadat, Nouri, dkk. 2012. *Viral and nonviral delivery systems for gene delivery*. Jurnal. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3507026/>. Diakses tanggal 29 Oktober 2024.

Olivieri, Nancy dan Gary Brittenham. 1997. *Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia*. Review. <https://ashpublications.org/blood/article/89/3/739/139002/Iron-Chelating-Therapy-and-the-Treatment-of>. Diakses tanggal 24 Oktober 2024.

Redman, Melody, dkk. 2016. *What is CRISPR/Cas9?*. Artikel. <https://ep.bmj.com/content/101/4/213>. Diakses tanggal 25 Oktober 2024.

- Rodolphe, Barrangou. 2015. *The roles of CRISPR–Cas systems in adaptive immunity and beyond*. Jurnal.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952791514001563?via%3Dihub>. Diakses tanggal 27 Oktober 2024.
- Rueda, John, dkk. 2024. *Affordable Pricing of CRISPR Treatments is a Pressing Ethical Imperative*. Jurnal.  
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/crispr.2024.0042>. Diakses tanggal 24 Desember 2024.
- Sabatino, Antonio Di, dkk. 2011. *Post-splenectomy and hyposplenic states*. Review.  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61493-6/](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61493-6/). Diakses tanggal 20 Oktober 2024.
- Shafie, Asrul Akmal, dkk. 2021. *Economic burden in the management of transfusion-dependent thalassaemia patients in Malaysia from a societal perspective*. Artikel.  
<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01791-8/>. Diakses tanggal 24 Desember 2024.
- Shah, Farruk, dkk. 2019. *Challenges of blood transfusions  $\beta$ -Thalassemia*. Review.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X19300530>. Diakses tanggal 20 Desember 2024.
- Shan, Qiwei, dkk. 2013. *Targeted genome modification of crop plants using a CRISPR-Cas system*. Artikel. <https://www.nature.com/articles/nbt.2650>. Diakses tanggal 29 Oktober 2024.

- Schmidl, Sebastian, dkk. 2014. *Refactoring and Optimization of Light-Switchable Escherichia coli Two-Component Systems*. Artikel.  
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/sb500273n>. Diakses 25 Oktober 2024.
- Tarim, Hazel, dkk. 2021. *Thalassemia Major and Associated Psychosocial Problems: A Narrative Review*. Artikel.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8837879/>. Diakses tanggal 24 Desember 2024.
- The Hongkong and Shanghai Banking Corporation Limited. 2024. *HSBC Quality of Life Report 2024*. Makalah.  
<https://internationalservices.hsbc.com/content/dam/hsbc/hsbcis/docs/reports/quality-of-life/2024/quality-of-life-2024-report-1009.pdf>. Diakses tanggal 24 Desember 2024.
- Urnov, Fyodor, dkk. 2005. *Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases*. Artikel.  
<https://www.nature.com/articles/nature03556>. Diakses 29 Oktober 2025.
- Vichinsky, Elliot. 2007. *Clinical application of deferasirox: Practical patient management*. Review.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.21119>. Diakses tanggal 29 Oktober 2024.
- Zhen, Xuemei, dkk. 2021. *Economic burden of adult patients with  $\beta$ -thalassaemia major in mainland China*. Artikel.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10466866/>. Diakses tanggal 24 Desember 2024.