

# Identifikasi Variasi Gen dan Ekspresi Gen Yang Berhubungan Dengan Anemia Aplastik Menggunakan Pendekatan Genomik Dan Bioinformatika

Ayu Lfia Nur Kartikasari<sup>a,1</sup>, Anisa Devi Kharisma Wibowo<sup>a,2</sup>, Henry Budiawan Prasetya<sup>a,b,3</sup>, La Malihi<sup>a</sup>, Nanik Sulistyani<sup>a</sup>, Lalu Muhammad Irham<sup>a,d,4\*</sup>, Wirawan Adikusuma<sup>c</sup>, Abdi Wira Septama<sup>e</sup>, Riat El Khair<sup>f,g</sup>, Rahmat Dani Satria<sup>f,g</sup>

<sup>a</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

<sup>b</sup> RSI PKU Muhammadiyah, Pekajangan, Pekalongan, Jawa Tengah, Indonesia

<sup>c</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Mataram, Mataram, Indonesia

<sup>d</sup> Pusat Riset Vaksin dan Obat, Badan Riset dan Inovasi Nasional, Tangerang Selatan, Indonesia

<sup>e</sup> Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional, BRIN, Cibinong Science Center (CSC), Cibinong, Jawa Barat, Indonesia

<sup>f</sup> Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia

<sup>g</sup> Instalasi Laboratorium Terpadu, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta 55281, Indonesia

<sup>1</sup> lalu.irham@pharm.uad.ac.id\*

\*korespondensi penulis

## INFO ARTIKEL

## ABSTRAK

Sejarah artikel:  
Diterima :  
23-01-2023  
Revisi :  
15-06-2023  
Disetujui :  
30-06-2023

### Kata kunci:

Anemia aplastik  
Genomik  
Bioinformatika  
*HLA-DPBI*  
*HLA-B*

Anemia aplastik merupakan anemia yang disertai oleh pansitopenia pada darah tepi yang disebabkan oleh kelainan primer pada sumsum tulang dalam bentuk aplasia atau hipoplasia tanpa adanya infiltrasi, supresi atau pendesakan sumsum tulang. Pada anemia aplastik terjadi penurunan produksi sel darah dari sumsum tulang sehingga menyebabkan retikulositopenia, anemia, granulositopenia, monositopenia dan trombositopenia. Anemia aplastik termasuk dalam penyakit yang rentan disebabkan oleh faktor genetik. Salah satu faktor genetik yang banyak diidentifikasi adalah variasi gen atau *single nucleotide polymorphism* (SNP). Hingga hari ini metodologi untuk identifikasi variasi gen tersebut sudah tersedia dengan bentuk berbagai macam database dan bioinformatika. Tujuan penelitian ini untuk mengidentifikasi variasi gen yang berhubungan dengan Anemia aplastik dan memprioritaskan variasi gen tersebut berdasarkan tingkat kerentanannya melalui pemanfaatan GWAS katalog dan integrasi beberapa basis data bioinformatika. Hasil penelitian ini kami temukan ada dua SNP rs1042151 dan rs28367832 yang rentan terhadap anemia aplastik berdasarkan ekspresi gen di jaringan darah. Variasi gen tersebut juga mengkode gen *HLA-DPBI* dan *HLA-B* dan menunjukkan ekspresi yang tinggi pada jaringan darah (*whole blood*). Penelitian ini menunjukkan bahwa integrasi variasi gen dan bioinformatika potensial untuk memberikan informasi terkait kerentanan suatu variasi gen pada suatu penyakit termasuk pada anemia aplastik.

### Key word:

Aplastik anemia  
Genomic  
Bioinformatics  
*HLA-DPBI*  
*HLA-B*

## ABSTRACT

Aplastic anemia is anemia accompanied by pancytopenia in the peripheral blood caused by primary disorders of the bone marrow in the form of aplasia or hypoplasia without bone marrow infiltration, suppression, or displacement. In aplastic anemia, there is a decrease in blood cell production from the bone marrow, causing reticulocytopenia, anemia, granulocytopenia, monocytopenia, and thrombocytopenia. Aplastic anemia is a susceptible disease caused by genetic factors. One of the many genetic factors identified is gene variation, or single nucleotide polymorphism (SNP). Today, methodologies for identifying these gene variations are available through various databases and bioinformatics. This study aimed to identify gene variations associated with aplastic anemia and prioritize these gene variations based on their level of susceptibility through the use of GWAS catalogs and the integration of several bioinformatics databases. The results of this study found that there were two SNPs, rs1042151 and rs28367832, that were susceptible to aplastic anemia. These gene variations also encode the HLA-DPBI and HLA-B genes and show high expression in whole blood. This study shows that integrating gene variation and bioinformatics can provide information regarding the susceptibility of a gene variation in disease, including in Aplastic anemia.



This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

## Pendahuluan

Anemia aplastik merupakan kelainan *hematopoietic* yang dipengaruhi oleh imunitas dan paparan lingkungan, yang ditandai dengan sumsum tulang hipoplastik dan pansitopenia progresif (Zaimoku et al., 2021). Insiden penyakit anemia aplastik di dunia tergolong jarang, berkisar 2-6 kasus per satu juta penduduk pada negara-negara Eropa. Namun di Asia dikatakan bahwa insiden penyakit ini lebih besar yaitu berkisar 6-14 kasus per satu juta penduduk (Peslak et al., 2017).

Penyakit ini bisa muncul pada sekitar usia 15 – 30 tahun dan > 60 tahun, serta menyerang kedua jenis kelamin. Di beberapa bagian dunia lebih sering terjadi pada laki-laki muda (In et al., 2017). Anemia aplastik juga terjadi pada individu dengan sindrom kegagalan sumsum tulang bawaan yang jarang disebabkan terutama oleh varian germline patogen pada gen perbaikan DNA, ribosom, atau telomerebiologi (Zaimoku et al., 2021). Patofisiologi imun anemia aplastik sendiri terjadi dari hilangnya alel *HLA* kelas I secara somatik dapat diakibatkan oleh hilangnya heterozigositas dalam kromosom 6 (chr6-CNLOH) (Zaimoku et al., 2021). Sel punca hematopoietik dengan chr6-CNLOH diperkirakan dapat lolos dari serangan imun sel T sitotoksik dengan menghapus *HLA* alel yang terlibat dalam presentasi autoantigen (Zaimoku et al., 2021).

Gejala anemia aplastik sangat terkait dengan penyakit autoimun dan sering terjadi pada pasien *rheumatoid arthritis*, lupus eritematosus sistemik, dan multipel sklerosis; dua penyakit terakhir sangat terkait dengan *HLA-B*. Oleh karena itu, untuk mendeteksi gejala anemia aplastik secara spesifik dapat dilakukan pemeriksaan DNA. Variasi gen sering dihubungkan dengan kerentanan seseorang pada suatu penyakit termasuk anemia aplastik. Perkembangan teknologi untuk identifikasi kerentanan suatu genomik hari ini tersedia dengan berbagai macam kemudahan termasuk untuk identifikasi variasi gen yang merupakan faktor penting dalam salah satu susunan basa DNA yang terdiri dari huruf A-T-G dan C. Salah satu website yang membahas variasi gen adalah *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) (Furqan et al., 2020). GWAS katalog merupakan database yang mengumpulkan hasil dari studi GWAS dari seluruh dunia. Metode GWAS ini sangat praktis karena dapat mengidentifikasi SNP dalam jumlah sangat

banyak (Chen et al., 2021). Termasuk database GWAS katalog ini sangat berguna untuk mengidentifikasi tipe SNP yang bertanggung jawab atas kejadian anemia aplastik.

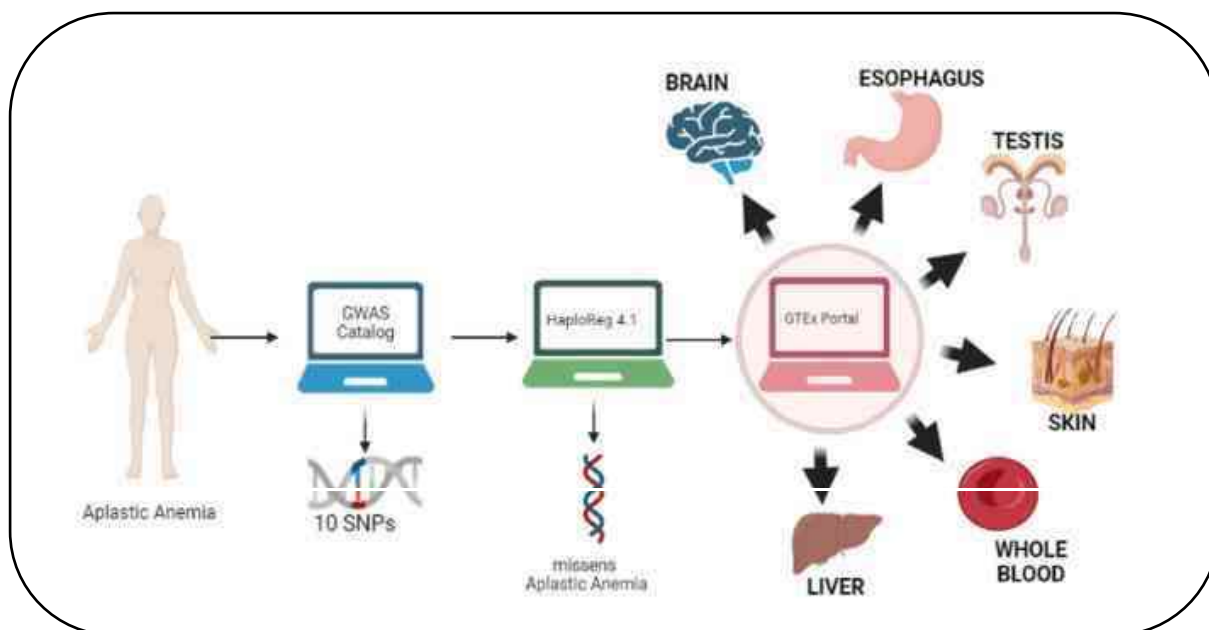
Identifikasi genetik manusia bertujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko genetik yang diwariskan untuk penyakit seperti anemia aplastik. Meskipun etiologi tentang penyebab anemia aplastik sudah banyak dibahas, namun belum banyak diidentifikasi terkait jenis gen yang spesifik berperan terhadap patogenesisnya. Oleh karena itu, penelitian ini mencoba memetakan jenis variasi gen pada beberapa populasi yang berperan penting dalam patogenesis anemia aplastik dengan memanfaatkan database GWAS dan integrasi beberapa database bioinformatika. Pada akhir penelitian ini akan diprioritaskan variasi gen yang paling berpengaruh berdasarkan fungsinya dalam perubahan protein (*genomic variant coding protein*).

## Metode

Identifikasi SNP yang berhubungan dengan anemia aplastik diilustrasikan pada (Gambar 1) [<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>] (diakses pada 17 Desember 2022). Pada penelitian ini kami memfokuskan SNP yang bersifat *missense* dengan pertimbangan sifat yang dapat merubah protein. Untuk identifikasi jenis SNP yang bersifat mutan (*missense*) kami memanfaatkan database HaploReg v4.1. (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Database HaploReg v 4.1 merupakan database bioinformatika yang mudah digunakan dan diintegrasikan untuk tujuan identifikasi SNP. Identifikasi SNP yang berhubungan dengan anemia aplastik menggunakan kriteria  $p\text{-value} < 10^{-8}$  dari database GWAS katalog. Nilai  $p\text{-value} < 10^{-8}$  merupakan *threshold* statistika yang digunakan untuk jenis studi GWAS. Selain ini *threshold* yang sangat *strict* tersebut juga bertujuan untuk menghindari nilai positif palsu terkait dengan hubungan antara SNP dengan fenotip (Chen et al., 2021). Langkah selanjutnya adalah melakukan evaluasi SNP dengan menggunakan GTEx Portal untuk mengidentifikasi profil ekspresi genetik pada *tissue*/jaringan yang berhubungan dengan penyakit yang dalam hal ini terkait dengan penyakit anemia aplastik [<https://gtexportal.org/>] (diakses pada 17 Desember 2022). Untuk melihat distribusi kerentanan suatu gen pada suatu populasi kami memanfaatkan jenis alel dari tiap SNP. Frekuensi alel pada populasi Afrika, Amerika, Asia, dan Eropa diekstraksi melalui database genetik HaploReg v4.1 [<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>] (diakses 21 Desember 2022) dan browser Ensembl Genome (diakses 28 Desember 2022). Metode yang sama telah digunakan untuk mengidentifikasi variasi gen *TMPRSS2* pada Covid-19 (Irham et al., 2020), gen *TNIP1*,

*TNFAIP3*, *IRF5* pada sindrom sjogren's (Puspitaningrum et al., 2022) dan gen *HLA-S*,

*HCG4P5*, dan *ABHD16A* pada *chickenpox* (Irham et al., 2023).



**Gambar I.** Model skematik ini menunjukkan pemanfaatan database GWAS dan bioinformatika untuk identifikasi variasi gen yang berperan dalam patogenesis anemia aplastik. Skema ini dibuat menggunakan biorender.com berdasarkan nomor lisensi CQ24TYCZ5Q.

## Hasil dan Pembahasan

### Identifikasi Varian Genom Anemia Aplastik

SNP yang terkait anemia aplastik diperoleh dari database GWAS katalog, dari 10 SNP (Tabel 1) dan didapatkan 4 SNP yang memenuhi kriteria  $p\text{-value} < 10^{-8}$ . Diantara 4 jenis SNP tersebut, hanya 2 SNP yang dapat divalidasi menggunakan database bioinformatik GTEx portal (Tabel 2), penggunaan database GTEx tersebut bertujuan untuk melihat ekspresi dari suatu SNP dan suatu gen pada jaringan. Dalam penelitian ini kami fokus melihat ekspresi gen pada jaringan darah (*whole blood*). Penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi gen *FOXP3* pada 94 kasus anemia aplastik dan 195 kontrol di Korea, penelitian ini menunjukkan adanya hubungan gen tersebut dengan respon terhadap terapi immunosupresif (IST) (In et al., 2017). Anemia aplastik juga terjadi ada individu yang mengalami sindrom kegagalan

sumsum tulang bawaan yang jarang disebabkan terutama oleh varian germline patogen pada gen perbaikan DNA, ribosom, atau telomerebiologi (West & Churpek, 2017).

Pada penelitian yang kami lakukan, kami menemukan gen *HLA-DPBI* dan *HLA-B* yang berhubungan dengan anemia aplastik ditunjukkan dengan nilai signifikansi  $p\text{-value} < 10^{-8}$  Penting untuk dicatat bahwa *DPBI* terdiri dari untaian beta dari heterodimer protein *HLA-DP* yang terletak pada bagian permukaan sel-sel penyaji antigen (Burek Kamenaric et al., 2017). Menarik untuk dibahas juga bahwa ternyata variasi gen *HLA-DPBI* telah dikaitkan dengan beberapa penyakit autoimun, diantaranya *rheumatoid arthritis*, *multiple sclerosis*, dan penyakit Grave (Orozco et al., 2011). Sedangkan *HLA-B* kelas I berkaitan dengan anemia aplastik.

**Tabel I.** Hasil katalog GWAS katalog diperoleh 10 SNP yang berkaitan dengan anemia aplastik.

SNP	p-value	Chr 38
rs1042151	2,00x10 <sup>-13</sup>	Chr6 33080884
rs28367832	7,00x10 <sup>-09</sup>	Chr6 31337954
rs9276370	5,00x10 <sup>-07</sup>	Chr6 32739518
rs7845664	3,00x10 <sup>-07</sup>	Chr8 40712078
rs12753487	3,00x10 <sup>-06</sup>	Chr1 97267878
rs1731229	5,00x10 <sup>-06</sup>	Chr2 26664557
rs4345355	5,00x10 <sup>-06</sup>	Chr5 128579850
rs9533317	8,00x10 <sup>-06</sup>	Chr13 42947091
rs181550178	7,00x10 <sup>-09</sup>	Chr17 58440938

rs77271627

1,00x10<sup>-08</sup>

Chr15 92378867

Data SNP tersebut diperoleh melalui database GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>).

**Tabel 2.** Anemia aplastik dengan p value < 10<sup>-8</sup> dan tervalidasi dalam database GTEx portal.

Varian Alel Yang Berisiko	P-value	Kode Gen	Letak Alel
rs1042151	2,00x10 <sup>-13</sup>	<i>HLA-DPBI</i>	missense_variant
rs28367832	7,00x10 <sup>-09</sup>	<i>HLA-B</i>	intron_variant

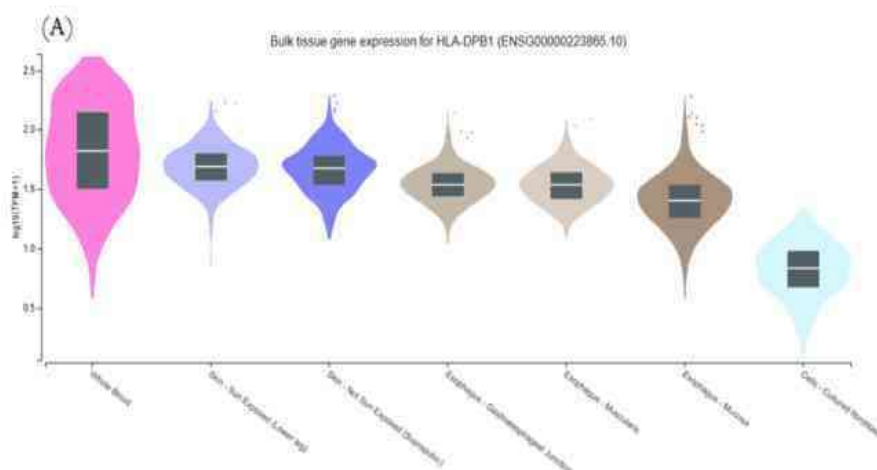
### Ekspresi Gen Anemia Aplastik di Berbagai Jaringan

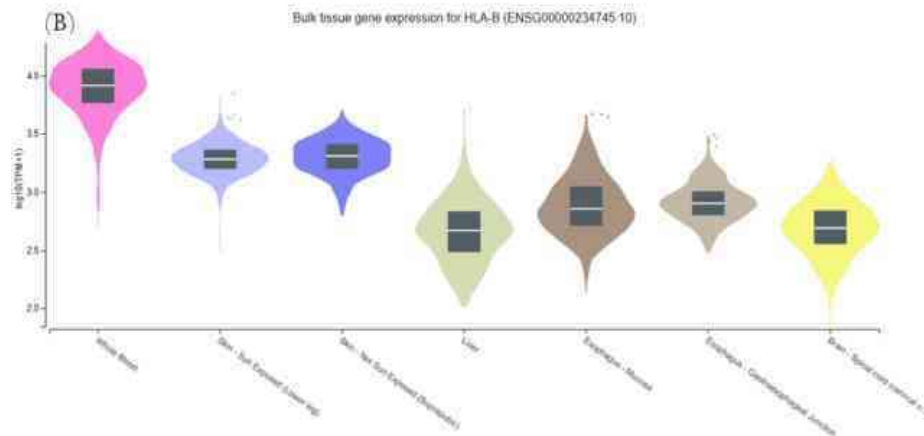
Variasi genetik anemia aplastik dalam berbagai jaringan kami evaluasi menggunakan e-QTL melalui database GTEx portal (<http://www.gtexportal.org/home/>) yang menunjukkan tingkat ekspresi gen (Tabel 3) di berbagai jaringan. Penggunaan data ini bertujuan untuk mengidentifikasi jenis ekspresi gen pada berbagai jaringan (Irham et al., 2023). Database menunjukkan gen yang mempengaruhi anemia aplastik yaitu *HLA-DPBI* dan *HLA-B* (Gambar 2)

dengan ekspresi gen terbanyak pada *whole blood*, esofagus, dan otak. Ketiga ekspresi gen didominasi oleh *whole blood*. *HLA-DPBI* yang ditemukan pada varian alel rs1042151 terletak di *missense variant*. *Missense variant* merupakan jenis variasi gen yang dapat melakukan perubahan sampai ke level protein. Perubahan yang terjadi berhubungan dengan *DPBI* yang merupakan untai beta dari hetero protein *HLA-DP* sehingga beresiko menimbulkan beberapa penyakit yang berhubungan dengan autoimun (Burek Kamenaric et al., 2017).

**Tabel 3.** Ekspresi gen yang dominan pada jaringan manusia penyebab anemia aplastik.

SNP ID	Gencode ID (ENSG000000)	Gene symbol	p-value	NES	Tissue	Actions
rs1042151	223865.10	<i>HLA-DPBI</i>	1.0x10 <sup>-09</sup>	- 0,43	Cells - Cultured fibroblasts	AA > AG > GG
rs28367832	234745.10	<i>HLA-B</i>	2.6x10 <sup>-11</sup>	0,16	Whole Blood	AA > AG > GG



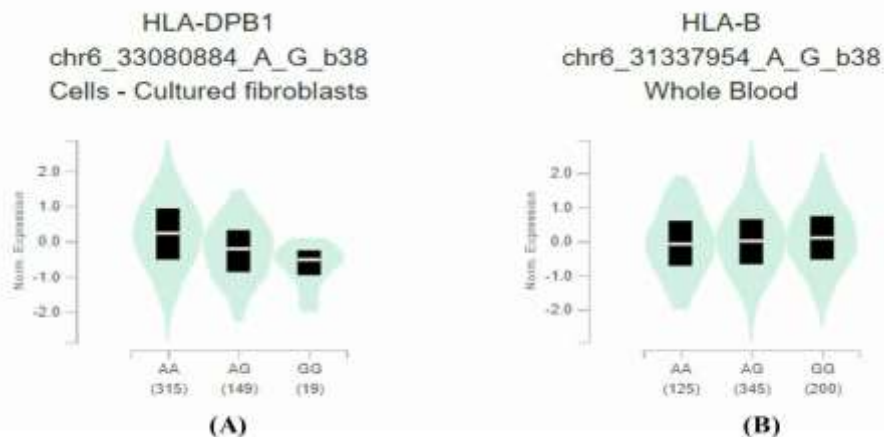


**Gambar 2.** Ekspresi gen rentan anemia aplastik pada jaringan manusia. Kedua jenis gen tersebut menunjukkan bahwa terekspresi pada jaringan darah (A) HLA-DPB-I (B) HLA-B.

### Korelasi antara ekspresi gen dan eQTL

Ekspresi gen terkait anemia aplastik diidentifikasi menggunakan eQTL pada basis data portal GTEx. kami mengidentifikasi alel minor (Gambar 3) rs1042151 pada gen *HLA-DPBI*, rs28367832 pada gen *HLA-B* terkait anemia aplastik. Hasil menunjukkan bahwa genotipe AA

memiliki ekspresi gen *HLA-DBPI* paling tinggi dibandingkan jenis genotype AG dan GG (kultur fibroblas, esofagus, otak, kulit). Hal yang sama juga terlihat pada jenis SNP rs28367832 dengan jenis genotip AA terlihat memiliki ekspresi paling tinggi *HLA-B* (seluruh darah, kulit, dan testis) dibandingkan genotip AG dan GG.



**Gambar 3.** Kerentanan alel anemia aplastik pada setiap gen.

### Frekuensi Alel dari varian kandidat dalam populasi yang berbeda

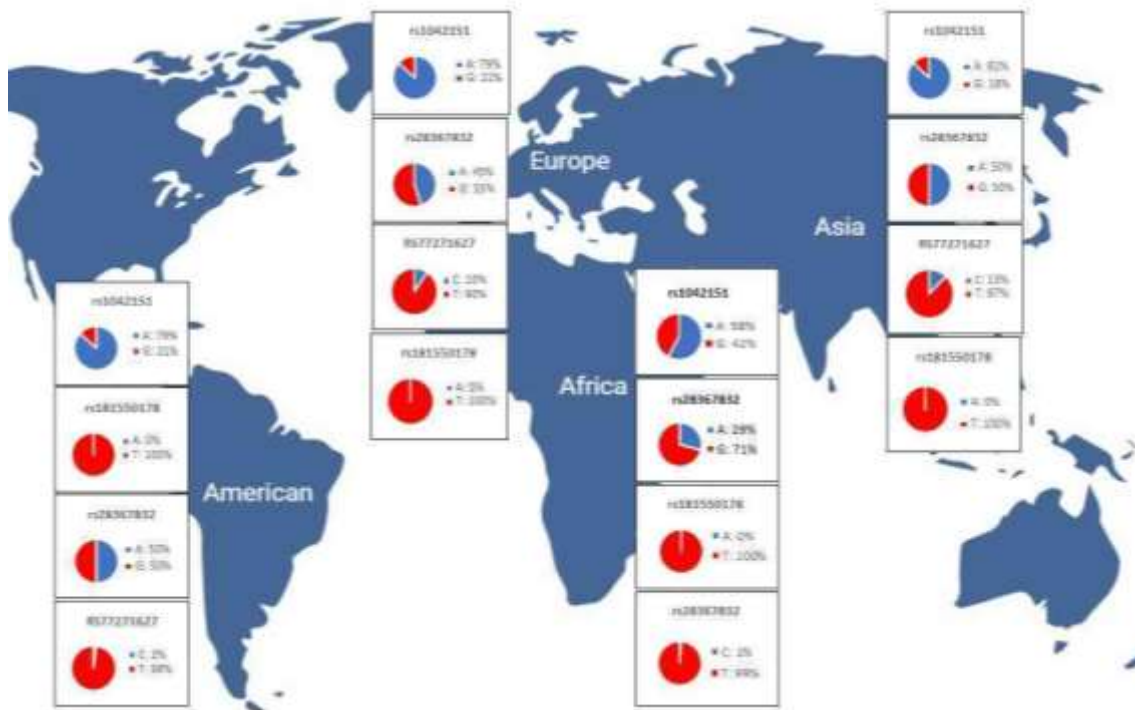
Pada tabel 4, kami mengidentifikasi frekuensi alel terkait penyakit anemia aplastik diberbagai populasi di dunia, yaitu Afrika, Amerika, Asia, dan Eropa yang diekstraksi dari 1000 genom menggunakan website

(<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haplore-g/haplore-g.php>). Tujuan pemetaan ini untuk melihat distribusi kerentanannya pada berbagai populasi dunia. Frekuensi Alel pada setiap SNP diperoleh berbeda di setiap populasi. SNP rs1042151 memiliki frekuensi alel terkait dengan gen *HLA-DBPI* pada anemia aplastik menunjukkan bahwa di

Afrika 0,44% jauh lebih tinggi daripada Amerika 0,18%, Asia 0,13%, dan Eropa 0,20%. Selain itu jenis SNP rs28367832 menunjukkan bahwa Afrika 0,69% yang jauh lebih tinggi juga daripada Amerika 0,52%, Asia 0,48% dan Eropa ,55%, sedangkan SNP rs181550178 belum ditemukan populasi sama sekali diberbagai benua dan SNP rs77271627 menunjukkan pada 3 benua yaitu Eropa 0,11% jauh lebih tinggi dari pada Amerika 0,02%, dan Asia 0,05%, hal ini berhubungan dengan faktor lingkungan, faktor genetika, dan imunitas (Shallis et al., 2018). Frekuensi alel pada pendekatan genomik dapat digunakan untuk mengidentifikasi kerentanan suatu penyakit.

**Tabel 4.** Frekuensi alel pada setiap varian SNP.

SNP	Gene	Location	Allele		Allele Frequency			
			Ref	Eff	AFR	AMR	ASN	EUR
rs1042151	<i>HLA-DPBI</i>	missense	A	G	0,44	0,18	0,13	0,2
rs28367832	<i>HLA-B</i>	none	A	G	0,69	0,52	0,48	0,55
rs9276370	<i>HLA-DQA2</i>	none	G	T	0,33	0,63	0,83	0,57
rs7845664	<i>ZMAT4</i>	intronic	A	G	0,68	0,56	0,56	0,48
rs12753487	<i>DPYD</i>	intronic	G	A	0,04	0,1	0,06	0,08
rs1731229	<i>AC015977.6</i>	none	T	C	0,49	0,64	0,09	0,62
rs4345355	<i>FBN2</i>	None	C	A	0,29	0,11	0,01	0,12
rs9533317	<i>EPSTII</i>	intronic	C	T	0,36	0,37	0,55	0,28
rs181550178	<i>HSF5</i>	intronic	T	A	0	0	0	0
rs77271627	<i>ST8SIA2</i>	none	T	C	0	0,02	0,05	0,11



**Gambar 4.** Penyebaran frekuensi alel HLA-DPBI, HLA\_B, HSF5, ST8SIA2 pada 4 benua AFR, AMR, ASN, EUR pada varian rs1042151, rs28367832, rs181550178, rs77271627. Gambar persebaran alel ini dibuat menggunakan biorender.com berdasarkan nomor lisensi BX24VTKOWJ.

## Simpulan dan Saran

Identifikasi Variasi gen dan ekspresi gen yang berhubungan dengan anemia aplastik menggunakan pendekatan genomik dan bioinformatika menunjukkan bahwa gen *HLA-DPBI* dan *HLA-B* memperlihatkan ekspresi yang tinggi pada jaringan darah (*whole blood*), esofagus, dan otak. Variasi Alel pada SNP (rs1042151 dan rs28367832) menunjukkan bahwa benua Afrika memiliki frekuensi tertinggi dibandingkan dengan populasi lain rs1042151 0,44% dan rs28367832 0,69% hal ini dapat menjadi pertimbangan terkait penyebaran kerentanan kejadian anemia aplastik.

## Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada prodi S2 Farmasi UAD yang telah memberikan kesempatan untuk belajar Bioinformatika.

## Daftar Pustaka

- Burek Kamenaric, M., Maskalan, M., Grubic, Z., Mikulic, M., Serventi Seiwert, R., Durakovic, N., Vrhovac, R., Stingl Jankovic, K., & Zunec, R. (2017). HLA-DPBI matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation program contributes to a higher incidence of disease relapse. *Human Immunology*, 78(11–12), 665–671. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.08.008>

- Chen, Z., Boehnke, M., Wen, X., & Mukherjee, B. (2021). Revisiting the genome-wide significance threshold for common variant GWAS. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, *11*(2).  
<https://doi.org/10.1093/g3journal/jkaa056>
- Furqan, M., Kurniawan, R., & HP, K. I. (2020). Evaluasi Performa Support Vector Machine Classifier Terhadap Penyakit Mental. *JURNAL SISTEM INFORMASI BISNIS*, *10*(2), 203–210.  
<https://doi.org/10.21456/vol10iss2pp203-210>
- In, J. W., Lee, N., Roh, E. Y., Shin, S., Park, K. U., & Song, E. Y. (2017). Association of aplastic anemia and FoxP3 gene polymorphisms in Koreans. *Hematology*, *22*(3), 149–154.  
<https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1238645>
- Irham, L. M., Adikusuma, W., Lolita, L., Puspitaningrum, A. N., Afief, A. R., Sarasmita, M. A., Dania, H., Khairi, S., Djalilah, G. N., Purwanto, B. D., & Cheung, R. (2023). Investigation of susceptibility genes for chickenpox disease across multiple continents. *Biochemistry and Biophysics Reports*, *33*.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101419>
- Irham, L. M., Chou, W. H., Calkins, M. J., Adikusuma, W., Hsieh, S. L., & Chang, W. C. (2020). Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *529*(2), 263–269.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.179>
- Orozco, G., Barton, A., Eyre, S., Ding, B., Worthington, J., Ke, X., & Thomson, W. (2011). HLA-DPBI-COL11A2 and three additional xMHC loci are independently associated with RA in a UK cohort. *Genes and Immunity*, *12*(3), 169–175.  
<https://doi.org/10.1038/gene.2010.57>
- Peslak, S. A., Olson, T., & Babushok, D. v. (2017). Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. In *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 18, Issue 12). Springer New York LLC.  
<https://doi.org/10.1007/s11864-017-0511-z>
- Puspitaningrum, A. N., Perwitasari, D. A., Adikusuma, W., Djalilah, G. N., Dania, H., Maliza, R., Faridah, I. N., Sarasmita, M. A., Rezadhini, M., Cheung, R., & Irham, L. M. (2022). Integration of genomic databases and bioinformatic approach to identify genomic variants for sjogren's syndrome on multiple continents. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*, *19*(2), 71.  
<https://doi.org/10.12928/mf.v19i2.23706>
- Shallis, R. M., Ahmad, R., & Zeidan, A. M. (2018). Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. In *European Journal of Haematology* (Vol. 101, Issue 6, pp. 711–720). Blackwell Publishing Ltd.  
<https://doi.org/10.1111/ejh.13153>
- West, A. H., & Churpek, J. E. (2017). *Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes*.  
<http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2017/1/79/1249643/hem00011.pdf>
- Zaimoku, Y., Patel, B. A., Adams, S. D., Shalhoub, R., Groarke, E. M., Lee, A. A. C., Kajigaya, S., Feng, X., Rios, O. J., Eager, H., Alemu, L., Raffo, D. Q., Wu, C. O., Flegel, W. A., & Young, N. S. (2021). *HLA associations, somatic loss of HLA expression, and clinical outcomes in immune aplastic anemia*.  
<http://www.medscape.org/journal/blood>