

Hubungan antara Tipe Mutasi Gen Globin dan Manifestasi Klinis Penderita Talasemia

Correlation between Mutation Type of Globin Gene and Clinical Manifestations of Thalassemia

Moedrik Tamam¹, Suharyo Hadisaputro², Sutaryo³, Iswari Setianingsih⁴, Rini Astuti⁵, Agustinus Soemantri¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

³Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gajahmada Yogyakarta/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta

⁴Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Jakarta

⁵Unit Transfusi Darah Palang Merah Indonesia Kota Semarang

ABSTRAK

Thalassemia β di populasi umum mempunyai manifestasi klinis yang sangat bervariasi mulai dari *thalassemia* ringan sampai berat. Penentuan jenis mutasi adalah penting karena pengetahuan tentang tipe mutasi yang mendasari *thalassemia-β* diperlukan dalam pengelolaan pasien. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara tipe mutasi dengan manifestasi klinis penderita *thalassemia*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional kohort *prospective* dilaksanakan di Unit Transfusi Darah (UTD PMI Kota Semarang mulai bulan Januari 2006-Desember 2009. Sampel menggunakan 38 pasien *thalassemia* yang dipilih secara *purposive sampling* dari penderita *thalassemia β* yang menerima transfusi. Variabel penelitian adalah jenis mutasi gen globin, manifestasi klinis, status gizi, dan kadar Hb sebelum dan sesudah transfusi. Pengukuran kadar Hb dilakukan sebelum transfusi ke-1, setelah transfusi ke-1 dan sebelum transfusi ke-2. Analisis statistik menggunakan uji ² dan uji Fisher-exact. Rerata umur subyek penelitian adalah $10,1 \pm 3,26$ tahun, laki-laki sebesar 16 orang (42,1%) dan perempuan 22 orang (57,9%). Jenis mutasi adalah HbE/ivsnt1-nt5 (55,3%), ivs1-nt5 dan HbE CD35 (masing-masing 13,2%), HbE/ivs1-nt1 (7,9%), dan ivs5-nt1/ivs1, ivs1-nt1/ivs1-nt1, HbE/CD41-42 dan exon 1-2 normal (masing-masing 2,6%). Manifestasi klinis derajat sedang 65,8% dan berat 34,2%. Hasil uji statistik menunjukkan hubungan tidak bermakna antara jenis mutasi dengan manifestasi klinis *thalassemia* ($p=0,5$). Jenis tipe mutasi gen globin tidak berhubungan dengan derajat manifestasi klinis *thalassemia*.

Kata kunci : Manifestasi klinis, talasemia, tipe mutasi

ABSTRACT

Thalassemia in general population has wide clinical manifestation variation of from mild or thalassemia minor until severe or thalassemia mayor. Determination of mutation type is important since understanding of type is necessary for patient management. The aim of this research is to investigate the correlation between mutation type and clinical manifestation of thalassemia patients. Observational cohort study has been conducted in Blood Transfusion Unit of Semarang City on January 2006- December 2009. Research subjects were 38 patients thalassemia. Study variables were mutation type and clinical manifestation of thalassemia including nutrition status, and Hb level. Measurements of Hb were conducted before transfusion I, after transfusion I and before transfusion II. Statistical analysis using ² and Fisher-exact test. Average of age was 10.1 ± 3.26 year, sex was 16 boys (42.1%) and 22 girls (57.9%). Mutation type were HbE/ivsnt1-nt5 (55,3%), ivs1-nt5 dan HbE CD35 (each 13,2%), HbE/ivs1-nt1 (7,9%), dan ivs5-nt1/ivs1, ivs1-nt1/ivs1-nt1, HbE/CD41-42 and exon 1-2 normal (each 2,6%). Clinical manifestations were moderate (65.8%) and severe (34.2%). Before transfusion II, about 78.1% patients have Hb 8 g/dL and 21.9% > 8/dL. Mutation type was not correlated to clinical thalassemia manifestation ($p=0.5$).

Keywords : Clinical manifestations, mutation type, thalassemia

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 26, Februari 2010; Korespondensi: Moedrik Tamam. Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, Jl. Dr. Soetomo 16 Semarang Tel. (024) 8414296 Email: moedriktamam@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kelainan genetik merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kualitas sumber daya manusia (SDM). Salah satu kelainan genetik yang cukup banyak dijumpai pada anak adalah *thalassemia*. *Thalassemia* adalah kelainan genetik yang menyebabkan sintesis hemoglobin tidak ada atau kurang oleh karena gangguan sintesis rantai globin yang merupakan komponen utama hemoglobin. Adanya gangguan pembentukan rantai globin ini menyebabkan terjadinya rantai globin abnormal yang akan mengalami presipitasi dalam eritrosit. Hemoglobin dengan rantai globin abnormal tidak mampu mendistribusikan oksigen ke jaringan sehingga menimbulkan berbagai gangguan fungsi tubuh. Selain hal tersebut adanya presipitasi rantai globin abnormal tersebut juga berpengaruh terhadap manifestasi klinis *thalassemia* (1).

Manifestasi klinis *thalassemia-β* sangat beragam sesuai jenis mutasi gen globin-β antara lain HbE yang frekuensinya banyak terdapat pada populasi di Asia Tenggara (2,3). Sampai saat ini ditemukan 20 tipe mutasi gen globin- yang mendasari *thalassemia*- dan 8 tipe varian hemoglobin. Mutasi yang ringan seperti HbE dan Hb Malay merupakan tipe terbanyak dari mutasi *thalassemia* di populasi, sedangkan mutasi berat (IVS-1nt5) adalah yang paling banyak ditemukan pada penderita *thalassemia*. Frekuensi gen pembawa *thalassemia* di Indonesia adalah sekitar 3-8%, sedangkan di beberapa negara mencapai 10%. Artinya bahwa 3-8 dari 100 penduduk merupakan pembawa gen *thalassemia*. Jika diperkirakan persentase pembawa gen *thalassemia* di Indonesia ada 5%, sedangkan angka kelahiran rata-rata 23‰ dan jumlah populasi penduduk sebanyak 240 juta, diperkirakan akan lahir 3000 bayi pembawa gen *thalassemia* setiap tahunnya (4). Semarang dengan jumlah penduduk mencapai 1.592.632 pada tahun 2010 dengan angka rata-rata kelahiran 37‰ (5), diperkirakan akan lahir 29 bayi pembawa gen *thalassemia* setiap tahunnya.

Thalassemia β di populasi umum termasuk mempunyai manifestasi klinis yang sangat bervariasi. Keadaan ini menimbulkan manifestasi klinik yang bervariasi dari *thalassemia* intermedia hingga *thalassemia* mayor (6,7). Penentuan jenis mutasi menjadi penting karena pengetahuan tentang tipe mutasi yang mendasari *thalassemia-β* sangat diperlukan untuk mengetahui adanya hubungan dengan variasi klinis dan jumlah transfusi yang dibutuhkan. Informasi mengenai manifestasi klinis *thalassemia-β* penting diketahui untuk penanganan klinik kasus-kasus *thalassemia-β* (8). Analisis mengenai jenis mutasi yang mendasari kelainan ini serta hubungannya dengan manifestasi klinis *thalassemia β* belum banyak dilaporkan. Penelitian-penelitian sebelumnya juga menunjukkan adanya perbedaan hasil, disatu pihak jenis mutasi dijumpai sebagai faktor yang dapat digunakan untuk memprediksi derajat berat manifestasi klinis *thalassemia*, namun dilain pihak jenis mutasi tampak bukan faktor yang menentukan derajat berat manifestasi klinis *thalassemia*. Penelitian dilakukan untuk menjelaskan jenis mutasi yang mendasari manifestasi klinis penderita *thalassemia β* dengan menggunakan data penderita *thalassemia* di Semarang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional longitudinal prospektif yang dilakukan di Unit Transfusi Darah (UTD) Palang Merah Indonesia (PMI) Kota Semarang pada periode Januari 2006 sampai dengan Desember 2009. Subyek penelitian adalah penderita *thalassemia* yang memperoleh transfusi secara reguler di UTD PMI Kota Semarang. Kriteria subyek penelitian adalah umur 6-14 tahun, tidak mendapatkan terapi hidroksiurea, kadar hemoglobin paska transfusi 10 gr/dL. Pasien yang mengalami perdarahan, menderita sakit berat dan harus dirawat di rumah sakit, menderita defisiensi G6PD (diperiksa dengan tes reduksi *Methylene Blue*) atau yang menolak untuk ikut serta dalam penelitian tidak diikutsertakan dalam penelitian. Berdasarkan kriteria tersebut diperoleh 38 subyek penelitian, lebih dari jumlah sampel minimal yang dipersyaratkan dengan untuk uji hubungan sebanyak 29 subyek

Manifestasi Klinis *Thalassemia*

Manifestasi klinis *thalassemia*- ditentukan berdasarkan Sistem Penilaian Klinis Thailand (9), terdiri atas kriteria sebagai berikut: Rerata kadar Hb pra transfusi, usia pertama kali mendapat transfusi, frekuensi transfusi pertahun, kebutuhan transfusi darah setahun, ukuran limpa, usia pertama kali diagnosis ditegakkan, pertumbuhan dan perkembangan. Rentang skor: 0 s/d 10. kategori: Ringan ; 0 – 3, sedang ; 4 – 7, berat ; 7,5 – 10. Sistem penilaian klinis Thailand ini digunakan menimbang sistem penilaian tersebut telah digunakan secara luas dan mampu menilai interaksi antara genotip dan fenotip *thalassemia*. Selain itu ras Thailand dan Indonesia termasuk ras Asia Tenggara sehingga memiliki kesamaan yang lebih besar.

Kadar Hemoglobin (Hb)

Kadar Hb diperiksa menggunakan metoda SLS (*Sodium Lauryl Sulfate*) dari *automated hematology analyzer*. Kadar hemoglobin diperiksa 3 kali yaitu sebelum transfusi pertama, setelah transfusi pertama dan sebelum transfusi kedua. Hal ini dilakukan untuk menilai perubahan Hb sebelum dan pasca tranfusi.

Status Gizi

Status gizi ditentukan saat kunjungan pertama dengan mengukur Lingkar Lengan Atas (LiLA). Pengukuran LiLA menggunakan pita ukur (*medline*) pada pertengahan lengan atas antara *processus acromion os clavícula* dengan puncak *olecranon os ulnae*, satuan dalam milimeter. *Triceps skin fold* diukur dengan menggunakan *Harpender caliper* pada pertengahan lengan atas antara *processus acromion os clavícula* dengan *olecranon os ulnae*. LiLA dinyatakan dalam persentile. Kategori LiLA persentil < 5% : gizi buruk, persentil 5-15%: gizi kurang, persentil 15-85%: gizi baik, persentil 85-95%: overweight, persentil 95-100%: obesitas.

Analisis DNA

Pemeriksaan DNA untuk menentukan jenis mutasi *thalassemia β* dilakukan di Lembaga Biologi Molekuler *Eijkman*, Jakarta. Isolasi DNA dilakukan dengan metode *Puregene* yang dimodifikasi. Isolasi dilakukan dari sel darah putih menggunakan *quick lysis* atau *Progenome*. Pengukuran konsentrasi DNA menggunakan metode spektrofotometri. Pemeriksaan jenis mutasi *thalassemia*

dilakukan dengan metode *polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP) dan *Amplification Refractory Mutation System-polymerase chain reaction* (ARMS PCR). Metode PCR-RFLP digunakan untuk mencari mutasi thalassemia yang umum. Di Indonesia jenis yang sering ditemukan di Indonesia adalah IVS1-nt5 (G>C), IVS1-nt1 (G>T), kodon 15/Cd 15 (TGG^{Triptofan}>TAG^{stop}), kodon 26/HbE (GAG^{Glutamat}>AAG^{Lysin}) dan Hb Malay/kodon 19 (AAC^{Asparagin}>AGC^{Serin}). Metode ARMS PCR digunakan untuk mendeteksi adanya delesi besar gen globin.

Pemeriksaan dimulai dengan menentukan adanya mutasi umum. Pertama kali dicari adanya mutasi IVS1-nt5. Diagnosis mutasi IVS1-nt5 (G>C) ditegakkan apabila hasil analisis DNA menunjukkan mutasi IVS1-nt5 (G>C) homozigot. Apabila hasil normal atau heterozigot pemeriksaan dilanjutkan untuk menentukan mutasi IVS1-nt2 (T>C). Diagnosis mutasi IVS1-nt2 (T>C) ditegakkan apabila hasil analisis DNA menunjukkan mutasi IVS1-nt2 (T>C) homozigot. Apabila hasil normal atau heterozigot pemeriksaan dilanjutkan untuk menentukan mutasi IVS1-nt1 (G>T). Diagnosis mutasi IVS1-nt1 (G>T) ditegakkan apabila hasil analisis DNA menunjukkan mutasi IVS1-nt1 (G>T) homozigot. Apabila hasil normal atau heterozigot pemeriksaan dilanjutkan untuk menentukan mutasi Cd19 (AAC>AGC). Diagnosis mutasi Cd19 (AAC>AGC) ditegakkan apabila hasil analisis DNA menunjukkan mutasi Cd19 (AAC>AGC) homozigot. Apabila hasil normal atau heterozigot pemeriksaan dilanjutkan untuk menentukan mutasi IVS2-nt654 (C>T). Diagnosis mutasi IVS2-nt654 (C>T) ditegakkan apabila hasil analisis DNA menunjukkan mutasi IVS2-nt654 9C>t) homozigot. Apabila hasil normal atau heterozigot pemeriksaan dilanjutkan untuk menentukan mutasi Cd41-42 (delesi TTCT). Diagnosis mutasi Cd41-42 (delesi TTCT) (delesi TTCT) ditegakkan apabila hasil analisis DNA menunjukkan mutasi Cd41-42 (delesi TTCT) homozigot. Apabila tidak ditemukan mutasi diatas maka subyek dinyatakan sebagai belum ditemukan mutasi dan memerlukan pemeriksaan *sequencing* DNA lebih lanjut.

Analisis Data

Sebelum dilakukan analisis data normalitas data diuji dengan uji *Saphiro Wilk*. Perbedaan kadar Hb sebelum transfusi pertama, setelah transfusi pertama dan sebelum transfusi kedua dianalisis dengan uji *Friedman* yang dilanjutkan dengan uji *Wilcoxon*. Hubungan antara jenis mutasi dengan kategori kadar Hb dan manifestasi klinis dianalisis dengan uji 2. Nilai p dianggap bermakna apabila p<0,05. Penelitian ini telah memperoleh *Ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang (*Ethical Clearance* No. 22/EC/FK/RSDK/2005). Kesiediaan pasien untuk ikut serta dalam penelitian diberikan dalam bentuk *informed consent* tertulis. Pasien yang menolak untuk berpartisipasi tetap mendapat pengelolaan sesuai dengan protap pengelolaan thalassemia di UTD PMI Kota Semarang dan RSUP Dr. Kariadi. Seluruh biaya ditanggung oleh peneliti dan subyek telah diberikan imbalan sesuai kemampuan peneliti.

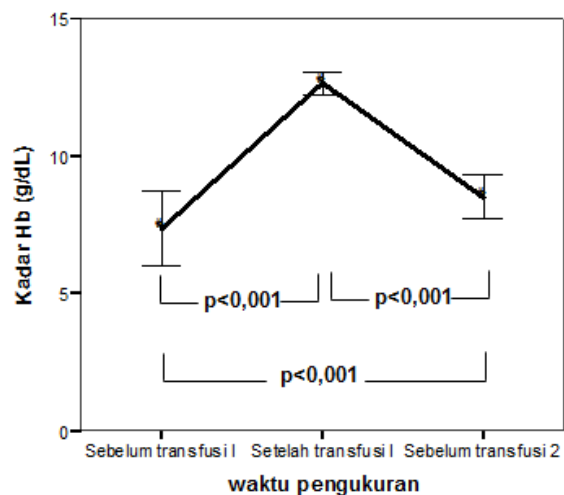
HASIL

Pada periode penelitian di UTD PMI Kota Semarang dijumpai 80 penderita *thalassemia-* yang mendapatkan

transfusi darah, namun pada penelitian ini hanya 38 pasien *thalassemia-β* yang memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik subyek penelitian menunjukkan rerata umur subyek penelitian adalah 10,1 tahun dengan usia termuda adalah 4 tahun dan tertua adalah 14 tahun. Jenis kelamin subyek penelitian sebagian besar adalah perempuan (57,9%). Berdasarkan kategori LiLA sebagian besar termasuk gizi baik (42,1%).

Rerata umur pertama kali transfusi adalah 3,7 ± 3,01 tahun dengan rerata frekuensi transfusi adalah 6,67 ± 5,41 X/tahun. Rerata jumlah darah transfusi dalam setahun adalah 4633,3 ± 2353,12 cc. Riwayat splenektomi dijumpai pada 7 kasus (18,4%) dan 31 kasus (81,6%) belum mendapatkan splenektomi.

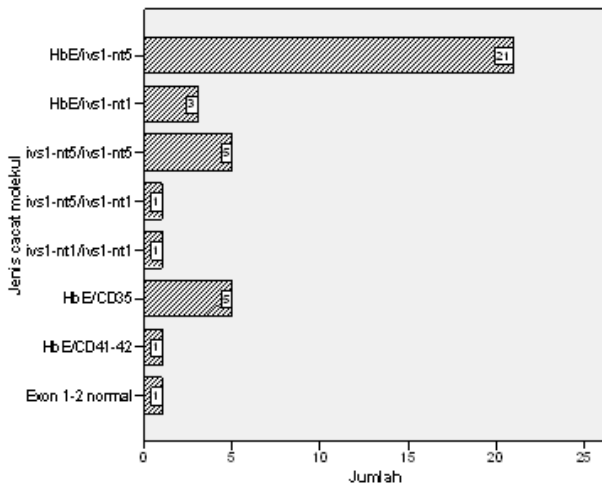
Rerata kadar Hb sebelum transfusi pertama adalah 10 g/dL yaitu 7,3 ± 1,35 g/dL dan setelah transfusi pertama meningkat menjadi > 10 mg/dL yaitu 12,6 ± 0,43 g/dL. Berdasarkan rentang kadar Hb setelah transfusi pertama tidak dijumpai subyek dengan kadar Hb 10 g/dL. Selanjutnya rerata kadar Hb sebelum transfusi ke-2 menurun kembali 10 g/dL yaitu 8,5 ± 1,17 g/dL, namun berdasarkan rentang nilai tampak adanya variasi yang cukup besar dimana kadar Hb terendah adalah 4,7 g/dL dan tertinggi adalah 13,1 g/dL. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna perubahan kadar Hb sebelum transfusi pertama, setelah transfusi pertama dan sebelum transfusi kedua (p<0,001). Hasil uji statistik juga menunjukkan perbedaan antara kadar Hb sebelum transfusi pertama dan setelah transfusi pertama adalah bermakna (p<0,001), perbedaan antara kadar Hb setelah transfusi pertama dengan sebelum transfusi kedua adalah bermakna (p<0,001) dan perbedaan antara kadar Hb sebelum transfusi pertama dengan sebelum transfusi kedua juga bermakna (p<0,001). Perubahan kadar Hb juga ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Perubahan kadar Hb sebelum transfusi pertama, setelah transfusi pertama dan sebelum transfusi kedua (n=38). *Error bar* menunjukkan simpang baku.

Berdasarkan kategori manifestasi klinis Thailand, derajat manifestasi klinis subyek penelitian sebagian besar adalah derajat sedang yaitu 25 subyek (65,8%), sedangkan berat

sebanyak 13 subyek (34,2%) dan tidak dijumpai subyek dengan derajat thalassemia ringan.



Gambar 2. Jenis cacat molekuler gen globin pada subyek penelitian (n=38). Nilai pada bar menunjukkan frekuensi.

Pada gambar 2 tampak jenis mutasi yang terbanyak dijumpai adalah HbE/ivs1-nt5 sebanyak 21 kasus (55,3%), selanjutnya adalah ivs1-nt5 dan HbE CD35 masing-masing 5 kasus (13,2%), HbE/ivs1-nt1 sebanyak 3 kasus (7,9%), dan paling sedikit adalah ivs1-nt5/ivs1-nt1, ivs1-nt1/ivs1-nt1, HbE/CD41-42 dan exon 1-2 normal masing 1 kasus (2,6%).

Tabel 1. Hubungan antara jenis cacat molekuler dengan derajat manifestasi klinis Thailand (n=38).

Jenis cacat molekuler	Derajat manifestasi klinis		Total
	Sedang	Berat	
HbE/ivs1-nt5	13 (61,9%)	8 (38,1%)	21 (100%)
HbE/ivs1-nt1	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)
ivs1-nt5/ivs1-nt5	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100%)
ivs1-nt5/ivs1-nt1	0 (0,0%)	1 (100%)	1 (100%)
ivs1-nt1/ivs1-nt1	0 (0,0%)	1 (100%)	1 (100%)
HbE/CD35	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100%)
HbE/CD41-42	1 (100%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Exon 1-2 normal	1 (100%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Total	25 (65,8%)	13 (34,2%)	38 (100%)

Uji χ^2 : p=0,5
 Persentase dihitung berdasarkan lajur

Pada tabel 1 tampak dari 21 subyek dengan jenis mutasi HbE/ivs1-nt5 sebagian besar (61,8%) masih termasuk derajat sedang, hal yang sama juga tampak pada subyek dengan HbE/ivs1-nt1, ivs1-nt5/ivs1-nt5 dan HbE CD35. Pada subyek dengan jenis mutasi ivs1-nt5/ivs1-nt, ivs1-nt1/ivs1-nt1 seluruhnya termasuk derajat berat, sedangkan subyek dengan HbE/CD41-42 dan exon 1-2 normal seluruhnya termasuk derajat sedang. Hasil uji statistik menunjukkan hubungan antara jenis mutasi dengan manifestasi klinis thalassemia adalah tidak bermakna (p=0,5).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan jenis cacat molekuler gen globin yang terbanyak dijumpai adalah HbE/ivs1-nt5. Thalassemia /Hb E merupakan jenis thalassemia yang banyak ditemukan di Asia Tenggara. Frekuensi karier diperkirakan sebesar 50%. Hb E baik dalam bentuk heterozigot maupun homozigot secara klinis adalah asimtomatis. Bila ditemukan bersama thalassemia, bentuk *double heterozygot* akan menghasilkan *thalassemia* /HbE yang secara klinis sama beratnya dengan *thalassemia* mayor atau intermedia dan membutuhkan transfusi reguler (10).

Prevalensi HbE/ivs1-nt5 pada penelitian ini lebih tinggi dengan hasil penelitian sebelumnya di Indonesia pada tahun 2006 yang melaporkan prevalensi ivs1-nt5 adalah sekitar 35,3%. Namun pada tahun 2009 peneliti yang sama melaporkan prevalensi HbE/ivs1-nt5 adalah berkisar 68,7% (11). Hasil penelitian ini serupa dengan yang dijumpai di Cina, mutasi ivs1-nt5 (G>C) merupakan jenis cacat molekuler yang terbanyak dijumpai dengan prevalensi 48,3% (12). Hal yang sama juga dijumpai di Malaysia dengan prevalensi sebesar 48,3% (12). Berbeda dengan Indonesia dan Malaysia jenis mutasi ivs1-nt5 di Thailand hanya sekitar 5,2% (13). Setelah HbE/ivs1-nt5, jenis mutasi yang berikutnya terbanyak dijumpai adalah HbE/CD35 dan ivs1-nt5 (G>C)/ivs1-nt5 (G>C).

Mutasi IVS-1 nt5 (G>C) menyebabkan gangguan proses *splicing* pada mRNA. *Splicing* abnormal terjadi pada 3 lokasi (*cryptic sites*) yang berbeda sehingga akan dihasilkan 3 jenis mRNA yang berbeda. Dua *splicing* abnormal terjadi pada ekson-1, hal ini menyebabkan terjadinya pemendekan rantai globin-. Satu *splicing* berikutnya terjadi pada intron, hal ini akan menghasilkan pemanjangan rantai globin-. Protein abnormal yang mengalami pemendekan umumnya mudah didegradasi dalam bentuk mRNA dalam inti sel atau menjadi polipeptida pada sitoplasma. Protein abnormal yang memanjang akan menghasilkan polipeptida yang panjang dan tetap akan mengalami proses translasi sehingga dihasilkan polipeptida yang abnormal. Hal ini akan menimbulkan gangguan fungsi eritrosit (14). Pasien *thalassemia-β*/HbE dengan ivs1-nt5 (G>C) memiliki manifestasi klinik yang lebih berat, berupa kadar Hb yang rendah, umur muda pada saat transfusi pertama, kadar HbF dan HbE yang rendah dan total transfusi dalam setahun yang lebih tinggi. Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar subyek penelitian dengan jenis mutasi HbE/ivs1-nt5 termasuk kategori derajat sedang. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan sebagian besar subyek dengan thalassemia-β/HbE dengan ivs1-nt5 memiliki manifestasi klinis derajat berat (11). Jenis mutasi ivs1-nt5 (G>C) termasuk mutasi berat yang masih didapatkan sintesis HbA2 yang merupakan Hb normal pada dewasa. Hal ini terlihat pada gambaran hemogram yang menunjukkan kadar HbA2 yang cukup tinggi. Adanya Hb dewasa yang cukup tinggi ini diduga berpengaruh pada manifestasi klinis thalassemia yang diderita, namun demikian pada penelitian ini juga terlihat kadar Hb pra transfusi penderita thalassemia-β/HbE/ivs1-nt5 (G>C) adalah tergolong rendah, sehingga diduga ada faktor non genetik seperti stress oksidatif, timbunan besi tubuh, status inflamasi dan faktor konstitusi seperti status gizi turut berpengaruh terhadap manifestasi klinis thalassemia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Prof.Dr.dr. AG. Soemantri, SpAK, dr. Iswari Setianingsih, SpA, Ph.D, staf

UTD PMI Kota Semarang staf Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Jakarta, serta seluruh pihak yang telah membantu terselesaikannya penelitian ini.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Origa R and Galanello R. *Pathophysiology of Beta Thalassaemia*. Pediatric Endocrinology Review. 2011; 8(2): 263-270
2. Fucharoen S and Winichagoon P. *Hemoglobinopathies in Southeast Asia*. Hemoglobin. 1987; 11(1): 65-88.
3. Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, and Musgrove P. *Inherited Disorders of Hemoglobin*. In: Jamison DT, et al (Ed). Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2006.
4. Syam NRM, et al. *The Spectrum of β -Thalassemia Mutation in Indonesia: Differences Between The Mutation Distribution in Population and Patient Studies*. Indonesia-Italy Meeting: Future Trends in Molecular Medicine, Eijkman Institute for Molecular Biology & Instituto Italiano. Cultura, December 12-13, 2003.
5. Anonim. *Data Kependudukan Kodya Semarang*. (Online). [http://id.wikipedia.org/ Kodya Semarang](http://id.wikipedia.org/Kodya_Semarang) [diakses tanggal 15 Desember 2010].
6. Olivieri NF, Pakbaz Z, and Vichinsky E. *HbE/ β -Thalassemia: Basis of Marked Clinical Diversity*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2010; 24(6): 1055-1070.
7. Cappelini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, and Porter J. *Guidelines for The Clinical Management of Thalassaemia*. Thalassaemia International Federation. April 2000.
8. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, et al. *A Scoring System for The Classification of Beta-Thalassaemia/Hb E Disease Severity*. American Journal of Hematology. 2008; 83(6): 482-484.
9. Setianingsih I. *Molecular Basis of Beta-Thalassaemia*. Symposium New Horizon in Thalassaemia Control From Gene to The Community. Jakarta, June 11-12, 2002; p. 5-41.
10. Wahidiyat PAW. *Faktor-faktor Genetik Pengubah Manifestasi Klinis Thalassaemia-/HbE: Interaksi Antara Mutasi Thalassaemia, Polimorfisme XmnI⁻⁶, dan SNPs pada Klaster Gen Globin*. [Disertasi]. Universitas Indonesia, Jakarta. 2009.
11. Sofro ASM. *Tinjauan Biomolekular dan Genetik Thalassaemia*. Naskah lengkap Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak (KONIKA) XI. Jakarta, 1999.
12. Ainoon O and Cheong SK. *Thalassaemia in Malaysia: A Strategy for Prevention*. The Malaysian Journal of Pathology. 1994; 16(1): 23-7.
13. Laosombat V, Wongchanchailert M, Sattayasevana B, Wiriyasateinkul A, and Fucharoen S. *Clinical and Hematological Features of Beta(+)-Thalassaemia (IVS-1 nt 5, G-C Mutation) in Thai Patients*. European Journal of Haematology. 2001; 67(2): 100-104.
14. Nienhuis AW and Wolfe L. *Hematology of Infancy and Childhood*. In: Nathan DG, Oski FA, (Eds). The Thalassaemia 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1987; p. 672-699.