

Kelainan pada Sintesis Hemoglobin: Thalassemia dan Epidemiologi Thalassemia

Retno Dwi Wulandari*

Bagian Biomedik Penelitian Biomolekuler Fakultas Kedokteran
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
*e-mail : retno_dwi_w@yahoo.com

Abstrak

Hemoglobinopati meliputi kelainan pada struktur dan gangguan sintesis hemoglobin (thalassemia). Kelainan pada Hb ini merupakan kelainan gen tunggal yang pada awalnya ditemukan di daerah endemis malaria tetapi saat ini dapat ditemukan di seluruh dunia. Tingkat kelahiran individu homisigot atau heterosigot ganda hemoglobinopati, termasuk thalassemia alpha dan beta tidak kurang dari 2,4 per 1000 kelahiran. Anemia sel *sickle* menempati urutan teratas untuk kelainan pada hemoglobin. Thalassemia beta major dan HbE-thalassemia beta hampir sama banyaknya. Di Asia Tenggara dengan total penduduk lebih dari 600 juta, kelainan pada hemoglobin termasuk thalassemia, HbE dan HbCS merupakan kelainan genetik yang paling banyak ditemukan dan memiliki prevalensi tinggi. Indonesia memiliki beberapa daerah yang endemik malaria, sehingga diperkirakan banyak ditemukan kasus kelainan pada Hb termasuk thalassemia. Apabila presentase pembawa sifat thalassemia dikaitkan dengan angka kelahiran dan jumlah penduduk Indonesia, serta berdasarkan penelitian, maka diperkirakan jumlah penderita thalassemia baru yang lahir tiap tahunnya sekitar 2500 anak. Oleh karena kasus thalassemia makin meningkat dari tahun ke tahun, maka diperlukan upaya pencegahan yang dapat dimulai dengan skrining pada individu-individu yang memiliki kerabat pembawa atau penderita thalassemia.

Kata kunci: hemoglobinopati, thalassemia

Abnormalities in Haemoglobin Synthesis: Thalassemia and It's Epidemiology

Abstract

Hemoglobinopathy includes structural abnormalities and haemoglobin synthesis disorders (thalassemia), is a single gene disorder that was originally found in malaria endemic areas but nowadays can be found all over the world. The birth rate of homozygous or compound heterozygous hemoglobinopathies, including alpha and beta thalassemia is less than 2.4 per 1000 births. Sickle cell anemia is the most prevalent compared to beta major and HbE-beta thalassemia. In Southeast Asia with more than 600 million people, abnormalities in hemoglobin including thalassaemia, HbE and HbCS are the most common and highly prevalent genetic disorders. Indonesia, has several areas that are endemic to malaria, there are many cases of abnormalities in Hb including thalassemia. If the percentage of carriers is associated with the birth rate and the number of Indonesian population and based on the study, it is estimated that the number of thalassemia patients born each year around 2500 children. As the case of thalassemia is increasing from year to year, it is necessary that prevention starts with screening in individuals who have relatives known as a carrier or thalassemia patient.

Keywords: hemoglobinopathy, thalassemia

PENDAHULUAN

Hemoglobinopati atau kelainan pada Hemoglobin (Hb), mencakup semua kelainan genetik pada Hb. Dua kelompok utama yang

termasuk di dalamnya adalah perubahan struktur Hb yang menyebabkan varian Hb (varian utama adalah HbS, HbC dan HbE) serta gangguan sintesis Hb yang dengan satu atau lebih rantai globin tersupresi secara total atau

parsial dan menyebabkan suatu kelainan yang disebut thalassemia. Bentuk yang lebih jarang adalah kombinasi kedua kelainan tersebut (1). Sejauh ini, kelainan pada Hb menjadi kelainan gen tunggal yang paling banyak ditemukan di dunia. Awalnya, kelainan ini terutama ditemukan di daerah endemis malaria, yaitu di Mediterania dan sebagian besar Asia dan Afrika. Salah satu alasannya adalah karena individu *carrier* atau pembawa hemoglobinopati lebih tahan terhadap serangan malaria. Keuntungan ini menyebabkan adanya seleksi terhadap penduduk yang tinggal di daerah endemis malaria di daerah tropik dan sub tropik sehingga terjadi peningkatan frekuensi gen penyebab hemoglobinopati di daerah-daerah tersebut (2). Saat ini hemoglobinopati dapat ditemukan di bagian dunia mana pun termasuk di daerah industri yang non-endemik malaria karena terjadi migrasi penduduk dari daerah endemik malaria dalam rangka mencari pekerjaan atau penghidupan yang lebih baik (2).

Hemoglobinopati menyebabkan masalah kesehatan yang signifikan pada 71% dari 229 negara-negara, termasuk kelahiran bayi-bayi di seluruh dunia. Lebih dari 330.000 bayi lahir tiap tahunnya dengan hemoglobinopati (83% penyakit sel *sickle*, 17% thalassemia). Kelainan Hb menyebabkan 3,4% kematian anak-anak di bawah 5 tahun. Secara global, setidaknya 5,2% populasi dunia dan sekitar 7% wanita hamil membawa kelainan pada Hb, dan lebih dari 1% merupakan pasangan beresiko untuk memiliki anak dengan kelainan pada Hb (3). Sekitar 4,83% populasi dunia merupakan pembawa rantai globin varian, termasuk 1,67% dari populasi merupakan individu heterosigot thalassemia alpha dan thalassemia beta. Pembawa HbE sebanyak 0,95% dan pembawa HbC sebesar 0,29%, sehingga di seluruh dunia, tingkat kelahiran individu homosigot atau *compound heterozygote* kelainan pada hemoglobin, termasuk thalassemia alpha dan beta tidak kurang dari 2,4 per 1000 kelahiran, dengan 1,96 menderita penyakit anemia sel *sickle* dan sisanya sebesar 0,44 menderita thalassemia (4). Riset oleh Christianson, *et al* (2006) menunjukkan tiap tahun sebanyak 30.000 sampai 40.000 bayi lahir dengan kelainan serius pada hemoglobinnya (5). Anemia sel *sickle* menempati urutan teratas untuk kelainan pada hemoglobin. Setidaknya 180 ribu bayi lahir tiap tahunnya di sub-Sahara

Afrika dengan kondisi ini, sedangkan pada thalassemia, kasus thalassemia beta major dan HbE-thalassemia beta hampir sama banyaknya. Hemoglobin E (HbE)-thalassemia beta dapat ditemukan dengan frekuensi tinggi pada anak benua (*subcontinent*) India, Bangladesh, Myanmar dan sepanjang Asia Tenggara, sedangkan kasus thalassemia alpha yang parah hanya terbatas pada Asia Tenggara. Meskipun demikian, data-data di atas hanya berdasarkan survei yang didapat dari sejumlah kecil pusat-pusat analisa pada tiap-tiap negara, sehingga dibutuhkan pemetaan mikro (*micromapping*) lebih lanjut terutama pada negara-negara dengan kelainan pada Hb ditemukan dengan frekuensi tinggi (6).

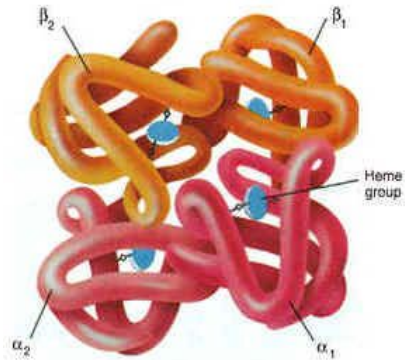
Dengan total penduduk lebih dari 600 juta dan sangat heterogen, kelainan pada hemoglobin, termasuk di dalamnya thalassemia, HbE dan Hb *Constant Spring* (HbCS) merupakan kelainan genetik yang paling banyak ditemukan dan memiliki prevalensi tinggi di Asia Tenggara (7). Indonesia adalah salah satu negara di Asia Tenggara yang beriklim tropis dan beberapa daerah merupakan endemik malaria, sehingga diperkirakan banyak ditemukan kasus kelainan pada Hb termasuk thalassemia. Untuk itu perlu diketahui bagaimana perkembangan epidemiologi thalassemia pada beberapa negara di dunia dan khususnya di berbagai daerah di Indonesia.

PEMBAHASAN

Struktur Hemoglobin

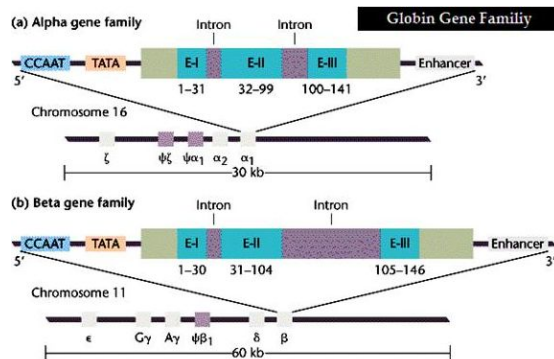
Hemoglobin adalah molekul protein tetramerik terdiri dari protoporphyrin dan besi, yang ditemukan di eritrosit (sel darah merah) semua vertebrata. Protein hemoglobin A berbentuk globuler, terdiri dari dua rantai α globin dan 2 rantai β globin. Molekul $\alpha 2 \beta 2$ inilah yang menyusun hemoglobin individu dewasa. Tiap-tiap sub unit (alpha dan beta) mengandung grup *heme*, dengan satu atom besi untuk melekatnya oksigen atau *ligand* yang lain secara reversibel. Hemoglobin berperan dalam proses respiratori, yaitu sebagai transport oksigen (O_2) dari paru-paru ke jaringan-jaringan tubuh dan membawa kembali karbondioksida. Hemoglobin juga berinteraksi dengan gas lain, yaitu karbon monoksida (CO) dan nitric oksida (NO), yang memiliki peran biologis (8).

Pada orang dewasa yang sehat, 95% Hemoglobin adalah HbA ($\alpha_2\beta_2$) dengan sejumlah kecil (3,5%) merupakan HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) dan HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Pada sel diploid terdapat empat gen α dan dua gen β atau β -like (δ, γ). Rantai α dan β terdiri dari 141 dan 146 asam amino. Meskipun demikian, terdapat kesamaan sekuen di antara ke dua rantai tersebut (64 asam amino pada posisi yang identik), dan rantai β berbeda dari rantai δ, γ pada 39 dan 10 asam aminonya (9).



Gambar 1. Molekul hemoglobin (Hb)A. Hemoglobin A terdiri dari dua rantai alphan dan dua rantai beta ($\alpha_2\beta_2$), dengan struktur besi tempat melekatnya oksigen (10).

Sintesis setiap globin dikontrol oleh gen-gen berbeda, yang diatur dalam dua kelompok: gen yang mengkode rantai α dan ζ (kelompok α) yang berlokasi pada regio telomer lengan pendek kromosom 16 (16p13.3), sementara gen-gen yang mengkode rantai β, δ, γ dan ϵ (kelompok β) terletak pada lengan pendek kromosom 11 (11p15.5). Enam bulan setelah lahir, HbA dominan, menyusun 95% total Hb seluler, sementara level HbA2 sekitar 2-3% dan level HbF adalah 0-2% (11).

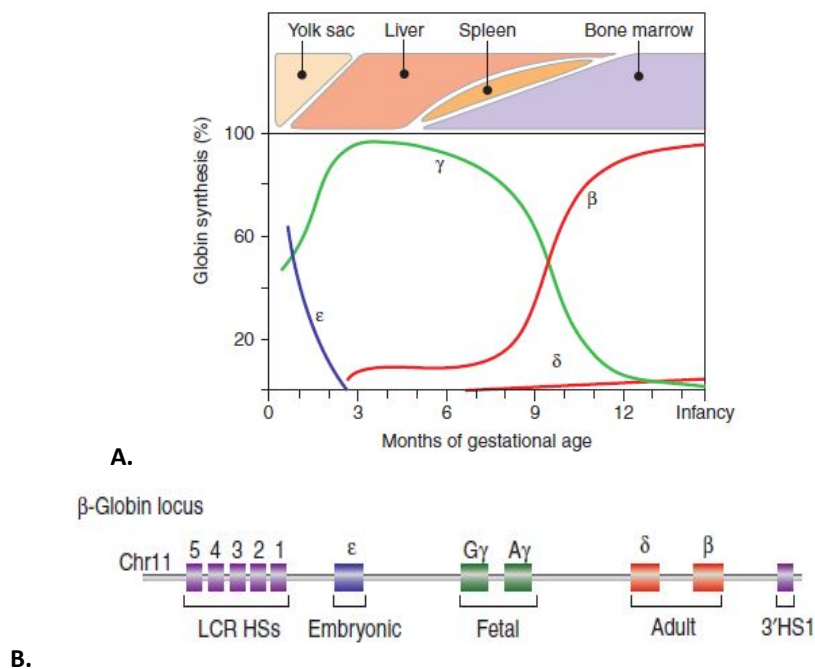


Gambar 2. Gen globin α dan α -like pada kromosom 16 (atas) dan gen globin β dan β -like pada kromosom 11 (bawah)(12).

Switching Hemoglobin pada Manusia

Produksi Hb pada manusia dikarakterisasi oleh dua pergantian utama: produksi Hb embryonik, yaitu Hb Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$); Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) dan Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) dan perubahan setelah 2 bulan masa kehamilan dengan diproduksi dua jenis Hb janin (*fetal*) ($\alpha_2\gamma_2$ dan $\alpha_2A\gamma_2$) dan sesaat sebelum lahir menjadi HbA ($\alpha_2\beta_2$) (13).

Hemoglobin fetal (HbF) adalah komponen Hb selama kehidupan janin dan saat lahir, merupakan 80% hemoglobin total pada bayi baru lahir. Hemoglobin fetal (HbF) diproduksi pada minggu ke enam kehamilan dan selama kehidupan janin, menggantikan Hb embryo (Gower I, Gower II dan Portland). Setelah bayi lahir, sintesis HbF menurun dengan cepat dan secara bertahap HbF digantikan oleh HbA pada darah perifer, sehingga dalam dua tahun pertama kehidupan, fenotip Hb telah sama dengan fenotip Hb pada dewasa dengan level HbF sangat rendah (kurang dari 1%). Pada dewasa normal, HbF didistribusikan di antara sel darah merah walaupun sintesisnya terbatas pada populasi sel-sel yang disebut sel F. Sekitar 3-7% sel darah merah adalah sel-F, yang mengandung 20-25% HbF. Hemoglobin fetal dibentuk dari dua rantai globin α dan dua rantai globin γ ($\alpha_2\gamma_2$), yang terdiri dari 141 dan 146 residu asam amino. Rantai γ merupakan karakteristik dari HbF dan berbeda dari rantai β yang lain pada 39 residu. Terdapat dua macam rantai- γ yang terdapat pada HbF, yaitu G γ dan A γ , yang ke duanya berfungsi secara identik tetapi berbeda pada asam amino ke-136 yang mungkin alanin atau glycine. Rantai globin G γ dan A γ dikode oleh dua gen berbeda yang berlokasi pada kluster globin β pada kromosom nomer 11. Rasio G γ dan A γ sekitar 70:30 saat lahir dan umumnya 40:60 pada HbF yang ditemukan pada individu dewasa. Perubahan rasio ini dapat ditemukan pada beberapa kelainan pada hemoglobin (14).



Gambar 3. Sintesis rantai globin (dalam persentase) dan organ yang memproduksi pada tahapan usia kehamilan (dalam bulan)(15).

Keterangan :

- A. Tempat dan level berbagai molekul *β-like globin* dengan warna sesuai dengan bermacam gen pada lokus globin beta (pada gambar B). (embryonik berwarna biru, fetal dalam warna hijau dan Hb dewasa berwarna merah).
 B. Gambar menunjukkan *enhancer* pada *upstream* dari lokus globin beta, yang dikenal sebagai *locus control region* (LCR), HS1 adalah singkatan dari *DNAse I hypersensitivity sites*.

Kelainan pada Hemoglobin (Hemoglobinopati)

Definisi

Hemoglobinopati merupakan hasil mutasi yang mempengaruhi gen-gen globin dan dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama: perubahan struktural yang membentuk suatu anomali, Hb varian, dan perubahan sintesis Hb yang menyebabkan thalassemia, dengan satu atau lebih tipe rantai globin tersupresi secara parsial atau total; atau dapat pula terjadi kombinasi kedua fenotip (11),

Kelainan keturunan pada hemoglobin ini dapat dikelompokkan menjadi 6 kelompok besar, yaitu:(16)

1. Varian pada struktur Hb, seperti (HbS dan HbC), yang disebabkan perubahan satu asam amino (mutasi misense)

2. Thalassemia, dengan karakterisasi berkurangnya sintesis satu atau lebih rantai globin pada hemoglobin.
3. Sintesis hemoglobin fetal (Hb F) tetap bertahan di luar periode neonatal yang kesemuanya dikenal sebagai *hereditary persistence of fetal hemoglobin* (HPFH)
4. Hemoglobin yang tidak stabil
5. Varian Hb dengan afinitas oksigen yang berubah
6. Methemoglobin (Hb M)

Hemoglobin Varian

Lebih dari 300 struktur varian hemoglobin telah diketahui, sebagian besar disebabkan substitusi satu asam amino. Istilah 'varian' digunakan daripada 'abnormal' karena tidak berkaitan dengan penyakit. Hemoglobin yang abnormal dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis mutasi yang mendasari atau konsekuensi klinis yang diakibatkannya. Kondisi heterosigot disebut pembawa, sedang pada keadaan homosigot menyebabkan kelainan.

Varian hemoglobin yang ada antara lain HbS, HbD, Punjab, HbE, HbH, HbM, HbBart, HbG Philadelphia dan HbHasheron (17).

Tabel 1. Prevalensi pembawa gen hemoglobinopati di berbagai belahan dunia (1).

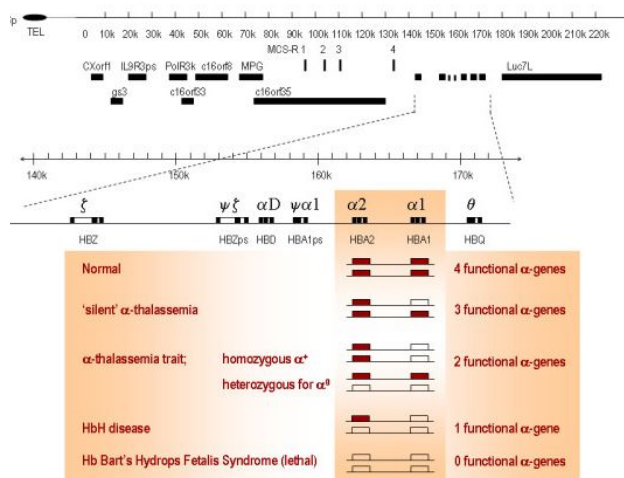
Regio	Gene carriers
Afrika	5 – 30%
Negara-negara Arab	5 – 40% sampai dengan 60% tergantung negaranya
Asia Tengah dan India	10 – 20%
Asia Tenggara	5 – 40% sampai dengan 70% tergantung negaranya
USA dan Amerika Tengah	5 – 20%
Itali	7 – 9%
Yunani	6 – 7%
Turki	7 – 10%
Jerman	Di antara populasi keseluruhan: 0.5 – 1%
Inggris Raya	Di antara penduduk imigran: 5%
Portugal, Spanyol, Perancis, Belanda, Belgia, Negara-negara Skandinavia, Albania	2 – 5%
Yugoslavia, Kroasia, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Rusia	Jarang
Transkaukasia	Sampai dengan 5%

Kelainan Sintesis Hemoglobin : Thalassemia

Definisi

Thalassemia, adalah kelainan yang ditandai dengan anemia pada penderitanya karena berkurangnya sintesis rantai globin pada hemoglobin. Thalassemia diklasifikasikan sesuai rantai molekul globin yang mengalami kelainan, alpha dan beta. Thalassemia alpha disebabkan delesi pada gen alpha globin, sedangkan thalassemia beta disebabkan adanya mutasi pada gen beta globin. Secara umum, tingkat keparahan thalassemia alpha berhubungan dengan jumlah gen alpha yang mengalami delesi. Individu dengan delesi 1 gen umumnya tidak menunjukkan gejala, delesi 2 gen alpha dapat terdeteksi pada pemeriksaan darah meskipun penderita tampak normal, delesi 1 gen pada salah satu alel dan alel yang lain terdapat delesi 2 gen alpha, disebut thalassemia intermedia, sedangkan delesi pada semua gen alpha globin menyebabkan *alpha*

thalassemia major atau Hb Bart's hydrops fetalis, yang merupakan kelainan thalassemia yang paling parah dan bersifat lethal (7).



Gambar 4. Delesi gen pada thalassemia alpha (18). Pada individu normal terdapat 4 gen alpha globin. Delesi 1 gen alpha disebut *silent thalassemia*, delesi 2 gen beta disebut

Pada thalassemia beta terdapat tiga macam kategori : 1). thalassemia major, seringkali disebut sebagai anemia Cooley (*Cooley's anemia*) atau anemia mediterania (*Mediterranean anemia*), umumnya memiliki genotip homositot atau *compound heterozygote* beta⁰ atau beta⁺; 2). thalassemia intermedia dengan genotip homositot atau *compound heterozygote* dan 3) thalassemia minor, disebut juga pembawa thalassemia beta (*beta-thalassemia carrier*), pembawa sifat thalassemia beta (*beta-thalassemia trait*) atau thalassemia beta heterositot (*heterozygous beta-thalassemia*), umumnya memiliki genotip heterositot (19).

Thalassemia beta homositot bersifat parah. Anak-anak dengan thalassemia major tampak sehat saat lahir karena HbF masih berfungsi. Patologi muncul saat HbA menggantikan HbF. Kerusakan pada gen beta mengakibatkan ketidakseimbangan sintesis rantai globin yang menyebabkan pengurangan Hb pada sel darah merah. Eritropoiesis tidak efektif dan usia sel darah merah memendek, sehingga penderita mengalami anemia. Kegagalan jantung karena anemia dan infeksi dapat menyebabkan kematian pada anak-anak yang menderita thalassemia tetapi tidak mendapatkan terapi (7).

Epidemiologi Thalassemia

Thalassemia merupakan kelainan pada gen tunggal yang paling umum ditemukan. Penyebaran penyakit ini mulai dari Mediterania, Timur Tengah, anak benua (*subcontinent*) India dan Burma, sepanjang garis antara Cina bagian Selatan, Thailand, semenanjung Malaysia, Kepulauan Pasifik dan Indonesia (20). Hasil daripenelitian epidemiologi menunjukkan individu pembawa gen thalassemia alpha atau beta dapat bertahan terhadap serangan malaria *falciparum* pada daerah-daerah yang endemik. Perkawinan antar kerabat juga memberikan kontribusi tingginya prevalensi thalassemia pada daerah-daerah tersebut (6). Akan tetapi, karena adanya migrasi penduduk dari daerah dengan prevalensi tinggi, maka kelainan ini dapat ditemukan di seluruh dunia (21).

thalassemia alpha *trait*, delesi 3 gen disebut HbH *disease*, sedangkan delesi 4 gen alpha disebut Hb Bart's *hydrops fetalis*.

Diperkirakan, jumlah individu pembawa lebih dari 270 juta, dan lebih dari 300,000 anak-anak dengan thalassemia atau salah satu varian struktur hemoglobin lahir tiap tahun (21).Tabel 2 menggambarkan kelainan hemoglobinopati dan jumlah penderita yang lahir tiap tahunnya.

Tabel 2. Jumlah kelahiran bayi dengan kelainan hemoglobin per tahun (6).

Kelahiran bayi dengan berbagai kelainan hemoglobin major per tahun	
Thalassemia beta major	2.989
HbE-thalassemia beta	19.218
HbH disease	9.568
Hb Bart's hydrops (α^0/α^0)	5.183
SS disease	217.331
S-thalassemia beta	11.074
Sickle cell disease	54.736

Pada Tabel 2 terlihat anemia sel *sickle* menempati urutan tertinggi kelainan hemoglobin pada bayi yang lahir di seluruh dunia, diikuti thalassemia beta major dan HbE-thalassemia beta. Meskipun demikian, data di atas mungkin tidak akurat, sehingga dibutuhkan pemetaan mikro (*micromapping*) lebih lanjut terutama pada negara-negara dengan frekuensi kelainan hemoglobin yang tinggi (6).

Diperkirakan, sekitar 1.5% dari populasi dunia atau 80 sampai 90 juta penduduk adalah pembawa thalassemia beta, sebagian besar berada di negara yang sedang berkembang. Insidensi individu yang menunjukkan gejala thalassemia adalah 1 : 100.000 penduduk per tahun di seluruh dunia dan 1 : 10.000 orang di negara-negara Uni Eropa. Akan tetapi, pada negara-negara yang diketahui atau diperkirakan banyak penduduknya menderita thalassemia, data akurat jumlah individu pembawa (*carrier*) tidak tersedia. Menurut *Thalassemia International Federation*, hanya sekitar 200.000 penderita thalassemia major yang bertahan hidup dan tercatat menerima pengobatan teratur di seluruh dunia. Kombinasi yang paling umum ditemukan adalah thalassemia beta dengan Hb abnormal atau varian struktur Hb, yaitu HbE/thalassemia beta dan paling banyak

ditemukan di Asia Tenggara, dengan frekuensi *carrier* sekitar 50% (19).

Epidemiologi di Amerika

Diperkirakan 1 : 55 000 bayi lahir menderita thalassemia di California, tetapi sejak adanya implementasi skrining bayi baru lahir untuk hemoglobinopati (selain sel *sickle*) yang dimulai tahun 1990, tingkat kelahiran bayi dengan thalassemia major dan HbE-thalassemia beta di California menunjukkan angka yang stabil pada 1,6/100.000. Thalassemia alpha juga banyak ditemukan pada bayi baru lahir dengan perkiraan 1/9000 kelahiran (22).

Epidemiologi diberbagai negara di Eropa

Analisa Hemoglobin untuk deteksi dan identifikasi varian hemoglobin dan sindroma thalassemia di Jerman dilakukan pertama kali pada tahun 1959 oleh Betke dan Kleihauer. Dari 100.000 orang yang diidentifikasi, ditemukan lebih dari 30.000 (34%) penderita. Dari jumlah ini, sindroma thalassemia menempati urutan teratas dengan 25.798 kasus atau 25.6%, diikuti oleh kelainan struktur Hb (8.430 kasus atau 8.4%). Hal ini menunjukkan bahwa kelainan

hemoglobin memiliki relevansi praktek klinik pada populasi di Jerman yang memiliki banyak imigran. Dari hasil penelitian, ada kemungkinan 400.000 penduduk Jerman merupakan pembawa gen hemoglobinopati (23).

Di Belanda, laporan mengenai prevalensi hemoglobinopati yang rendah menyebabkan pemerintah tidak melakukan tindakan preventif, sampai kemudian adanya serial publikasi yang bertolak belakang dari laporan sebelumnya yang dilakukan sejak tahun 2003 menunjukkan tiap tahun diperkirakan terdapat 800 penderita dengan anemia sel *sickle* dan thalassemia beta dan 60 bayi lahir dengan hemoglobinopati (1 di antara 3000 kelahiran) (24).

Berdasarkan hasil skrining, 0,63% dari semua kelahiran di Belanda adalah pembawa salah satu dari Hb variant yang utama (HbS, HbC, HbD-Los Angeles atau HbE) yang berhubungan dengan penyakit yang serius. Artinya, sekitar 1200 individu pembawa hemoglobinopati lahir tiap tahun, dan lebih dari 700 pembawa gen *sickle*. Lebih jauh lagi, 40-50 bayi lahir merupakan penderita *sickle cell disease* atau thalassemia beta (24).

Tabel 3. Frekuensi alel pembawa gen thalassemia pada berbagai area di dunia dalam persentase (25).

Region	β -thalassemia	α^0 -thalassemia	
α^+ -thalassemia			
Americas	0.3	0 - 5	0 - 40
Eastern Mediteranian	2 - 18	0 - 2	1 - 60
Europe	0 - 19	1 - 2	6 - 12
Southeast Asia	0 - 11	1 - 30	8 - 40
Sub-Saharan Africa	0 - 12	0	10 - 50
Western Pacific	0 - 13	0	2 - 60

Epidemiologi di negara-negara Afrika dan Asia

Thalassemia terdapat pada area yang mencakup geografis yang luas termasuk Mediterania, Timur Tengah, India dan Asia Tenggara tetapi muncul sporadik pada populasi-populasi lainnya. Thalassemia α^0 pada umumnya banyak ditemukan di Mediterania dan Oriental, tetapi sangat jarang di Afrika dan Timur Tengah. Studi awal di Afrika Barat menunjukkan frekuensi pembawa thalassemia beta sekitar 9% di Liberia dan angka yang sama telah dilaporkan dari Ghana dan Pantai Gading. Hal ini menunjukkan hal yang sangat kontras dengan laporan

sebelumnya yang menyebutkan prevalensi di Nigeria hanya 0.8%, walaupun negara-negara tersebut memiliki iklim yang sama (26). Di Pakistan, thalassemia beta merupakan salah satu kelainan genetik yang umum ditemukan dengan prevalensi pembawa pada regio-regio berbeda bervariasi antara 1.4 – 8% dengan angka rata-rata 5% (27).

Tabel 4. Persentase pembawa gen thalassemia dan hemoglobin varian (7;27-29).

Country	% Carriers			
	α	β	Hb E	Hb CS
Bangladesh	ND	3	4	(-)
Cambodia	(+)	(+)	(+)	(-)
China : Guang xi	15	5	(+)	(-)
China : Hong Kong	22	3-6	(-)	(-)
China : Taiwan	4	1-3	(+)	(-)
India	5-97	3-4	(+)	(+)
Indonesia	6-16	3-10	1-25	(-)
Laos	(+)	(+)	(+)	
Malaysia	4.5	4.5	(+)	(+)
Maldives	28	18	0.69	0.4
Myanmar	10	0.5-1.5	2-2.8	(-)
Pakistan	(-)	5	(-)	(-)
Philipina	5	1.9	(-)	(-)
Singapore	2.92	0.93	0.64	(-)
Sri Lanka	(+)	2.2	0.5	(-)
Thailand	10-30	3-9	10-53	(-)
Vietnam	2.5	1.5	(+)	(-)

Keterangan: ND (*not determined*); (+): ditemukan kasus tetapi tidak diketahui persentasenya; (-) : tidak ditemukan kasus atau tidak diketahui karena belum dilakukan penelitian.

Epidemiologi di negara-negara Asia Tenggara

Di negara-negara Asia Tenggara, thalassemia alpha, thalassemia beta, Hb E dan HbCS banyak ditemukan. Frekuensi gen thalassemia alpha dapat mencapai 30-40% di Thailand Utara dan Laos, 4,5% di Malaysia dan 5% di pulau-pulau terpencil di Philipina, sementara, frekuensi gen untuk thalassemia beta bervariasi antara 1-9% (7). Menurut Greenberg (2001), 1% dari 60 juta penduduk di Thailand, menderita thalassemia dan lebih dari 20 juta merupakan pembawa thalassemia (30). Di Malaysia, thalassemia beta telah berkembang sebagai salah satu problema kesehatan masyarakat pada penduduk Malaysia yang multirasial, khususnya diantara penduduk China Malaysia dan Malay, dimana pembawa sifat thalassemia beta berkisar 4,5% (29).

Penelitian mengenai thalassemia alpha di Indonesia diawali oleh Lie Injo (1959) yang menemukan frekuensi thalassemia alpha sebesar 0.4% dan pada tahun 1960 kasus Hb

Bart's *hydrops fetalis* pertama kali ditemukan. Penelitian terhadap 103 individu sehat di Maumere, Flores, oleh Sofro (1993) menunjukkan angka pembawa gen thalassemia beta sebesar 6% dan hanya 1 individu pembawa HbE (31). Sedangkan di Makasar dari 103 sampel didapatkan 8 sampel (13%) merupakan pembawa thalassemia beta (32). Dari penelitian terhadap 92 individu di Maluku, didapatkan 6 individu (6.5%) merupakan pembawa thalassemia beta (33). Penelitian oleh Setianingsih *et al.* (1998) pada kelompok etnik yang berbeda di Indonesia, ditemukan 13 macam mutasi, dan mutasi terbanyak yang ditemukan adalah HbE (29%). Hasil penelitian juga melaporkan adanya penderita yang berasal dari Indonesia bagian Timur dengan Hb Lepore dan *Filipino β -deletion* (34). Pada tahun 1999, dilaporkan adanya penderita thalassemia dengan genotip *compound heterozygote* *Filipino β -thalassemia/HbE* (35).

Tabel 5. Persentase pembawa thalassemia α , thalassemia β dan Hb E pada beberapa daerah di Indonesia (31-33;36)

Daerah	Carrier (%)		
	Thalasse mia α	Thalasse mia β	Hb E
Maumere,			
Flores	(-)	6	(-)
Makasar	(-)	13	(-)
Maluku	15	6.5	(-)
Medan	3.35	4.07	0.26
Surabaya	2.2	4	6.2

Penelitian molekuler thalassemia alpha dilakukan sekitar dua dekade yang lalu pada 103 sampel yang berasal dari populasi Jawa, hasilnya menunjukkan 3% penduduk menderita α^+ -thalassemia (37). Di Indonesia, angka pembawa sifat thalassemia beta adalah 3-5%, dan di beberapa daerah tertentu mencapai 10% (38). Diberbagai daerah di Indonesia angka ini dapat berbeda-beda. Sebagai contoh, di

Medan, dari 1521 sampel darah yang berasal dari individu sehat, ditemukan presentase pembawa gen thalassemia alpha sebesar 3,35%, thalassemia beta (4,07%) dan HbE (0,26%) (39).

Minimnya penelitian pada thalassemia alpha disebabkan sebagian besar penderita thalassemia yang dirawat di rumah sakit adalah thalassemia beta. Meskipun demikian, penelitian oleh Setianingsih *et al* (2003) pada 1470 individu dengan menggunakan parameter hematologi menunjukkan frekuensi α^+ -thalassemia pada populasi Jawa sebesar 2,7%, Sumatera Selatan sebesar 10% dan di Sulawesi Selatan sebesar 11%, sedangkan frekuensi α^0 -thalassemia pada tiga tempat tersebut antara 2,6%-3,2% (40).

Penelitian thalassemia di Jakarta dengan menggunakan amplifikasi PCR dan sekuensing DNA, menunjukkan kasus thalassemia alpha sebesar 32% seperti ditunjukkan pada tabel 6 (40).

Tabel 6. Persentase penderita thalassemia alpha dan beta berdasarkan etnis di Jakarta (40).

alpha	Thalassemia beta		Thalassemia	
	N	%	N	%
Total	67	68	32	32
Jawa	45	67	10	31
China	22	33	22	69

Dari tabel di atas, jelas terlihat bahwa kasus thalassemia alpha lebih banyak ditemukan pada etnis Cina dibanding Jawa, dan sebaliknya kasus thalassemia beta lebih banyak ditemukan pada etnis Jawa dibanding Cina.

Di Indonesia, apabila presentase pembawa sifat thalassemia dikaitkan dengan angka kelahiran dan jumlah penduduk Indonesia serta berdasarkan penelitian, maka diperkirakan jumlah penderita thalassemia baru yang lahir tiap tahunnya sekitar 2500 anak (41). Oleh karena kasus thalassemia makin meningkat dari tahun ke tahun, maka diperlukan upaya pencegahan yang dapat dimulai dengan pemeriksaan darah pada individu-individu yang memiliki kerabat yang diketahui merupakan pembawa atau penderita thalassemia. Untuk itu dibutuhkan penelitian molekuler dengan metode yang praktis, mudah dan murah, untuk mengetahui berbagai macam

mutasi penyebab thalassemia di Indonesia. Salah satu metode yang dapat digunakan adalah Multiplex ARMS-PCR (*Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction*) atau PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Kohne E, 2011. Hemoglobinopathies Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Arzteblatt*, 108: 532-540.
2. Amato A and Giordano PC, 2009. Screening and Genetic Diagnosis of Hemoglobinopathies in Southern and Northern Europe: Two Examples. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 1.
3. Modell B and Darlison M, 2008. Global epidemiology of haemoglobin disorder and

- derived service indicators. *Public health reviews*, 86: 480-487.
4. Angastiniotis M, and Modell B, 1998. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 850: 251-69.
 5. Williams TN, and Weatherall DJ, 2012. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*.
 6. Weatherall DJ, 2010. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden *Blood*, 115: 4331-4336.
 7. Fucharoen S and Winichagoon P, 2011. Haemoglobinopathies in Southeast Asia. *Indian Journal Medical Res*, 498-506.
 8. Schechter AN, 2008. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* 112: 3927-3938.
 9. Clarke GM, and Higgins TN, 2000. Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias: Review and Update *Clinical Chemistry*, 46: 1284-1290.
 10. Anonymous. Blood. Diunduh dari <https://basicmedicalkey.com/blood/>
 11. Sonati MF, and Costa FF, 2008. The genetics of blood disorders: the hereditary hemoglobinopathies. *Jornal de Pediatria*, 84.
 12. Anonymous. Gene Structure: Family of Genes. Diunduh dari [http://mol-biol4masters.masters.grkraj.org/html/Gene Structure2-Family of Genes.htm](http://mol-biol4masters.masters.grkraj.org/html/Gene%20Structure2-Family%20of%20Genes.htm)
 13. Elizabeth G and Marry Ann TJA, 2010. Genotype-Phenotype Diversity of Beta-Thalassemia in Malaysia: Treatment Options and Emerging Therapies. *Medical Jurnal Malaysia*, 65: 256-260.
 14. Mosca A, Paleari R, Leone D, and Ivaldi G, 2009. Hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemia and related hemoglobinopathies. *Clinical biochemistry*, 42: 1797-1801.
 15. Sankaran VG and Orkin SH, 2012. The Switch from Fetal to Adult Hemoglobin. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine* [Online].
 16. Wang WC. n.d. Hemoglobinopathies. Memphis: Department of Hematology/Oncology St. Jude Children's Research Hospital.
 17. Olufemi AE, Sola, OB, Oluwaseyi B, Ajani RA, Oluoji MO, and Olubunmi HR, 2011. Hemoglobin F level in different hemoglobin variants. *The Korean Journal of Hematology*, 46:118-122.
 18. Harteveld CL and Higgs DR, 2010. α -thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5: 1-21.
 19. Galanell R and Origa R, 2010. Beta-thalassemia. *Journal of Rare Diseases*, 5: 1-15.
 20. Weatherall DJ, 1983. The Diagnostic Features of the Different Forms of Thalassemia. In: Weatherall, D. J. (ed.) *The Thalassemias*. London Melbourne New York: Churchill Livingstone.
 21. Cappellini MD, 2012. The Thalassemias. In: Goldman, L. & Schafer, A. I. (eds.) *Cecil Medicine*. 24th ed. New York.
 22. Hoppe CC, 2009. Newborn screening for non-sickling hemoglobinopathies. *Hematology*, p:19-25.
 23. Kohne E and Kleihauer E, 2010. Hemoglobinopathies: A Longitudinal Study Over Fur Decades. *Deutsches Arzteblatt*, 107: 65-71.
 24. Bouva MJ, Mohrmann K, Brinkman HBJ, Kemper-Proper EA, Elvers B, Loeber JG, Verheul FEAM, and Giordano PC, 2010. Implementing neonatal screening for hemoglobinopathies in the Netherlands. *Journal of Medical Screening* 17: 58-65.
 25. Anonymous. Overview & Epidemiology Thalassemia. Diunduh dari <http://www.ironhealthalliance.com/disease-states/thalassemia>.
 26. Kotila TR, Adeyemo AA, Mewoyeka OO, and Shokunb AA, 2009. Beta thalassaemia trait in Western Nigeria. *African Health Sciences*, 9: 46-48.
 27. Baig SM, Rabbi F, Hameed U, Qureshi JA, Mahmood Z, Bokhari SH, Kiani A, Hasan H, Baig JM, Azhar A, and Zaman T, 2005. Molecular characterization of mutations causing B-thalassemia in Faisalabad Pakistan using the amplification refractory mutation system (ARMS-PCR). *Indian Jurnal of Human Genetics*, 11: 80-83.
 28. Fucharoen S and Winichagoon P, 2007. Prevention and Control of Thalassemia in Asia. *Asian Biomedicine* 1: 1-6.
 29. Rozitah R, Nizam MZ, Nur Shafawati AR, Nor Atifah MAMD, Kannan TP, Arifin M, Norsarwany M, Setianingsih I, Harahap A and Zilfalil BA, 2008. Detection of beta-globin gene mutations among Kelantan Malay thalassaemia patients by

- polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism. *Singapore Medical Journal*, 49: 1046-1049.
30. Greenberg PL, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, and Ribeiro RC, 2001. Major hematologic diseases in the developing world- new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia, and acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, p: 479-498.
 31. Sofro ASM, Clegg JB, and Madiyan M, 1993. Frekuensi Trait Thalassemia-B Di Maumere, Flores. *Berita Kedokteran Masyarakat*, IX.
 32. Sofro ASM, Clegg JB, Abuthan R, Madiyan M, Tasmini and Hastuti P, 1994. Frekuensi Trait Thalassemia-B di Ujung Pandang, Sulawesi Selatan. *Berita Kedokteran Masyarakat*, X.
 33. Sofro AM and Clegg JB, 1994. Frekuensi Trait Thalassemia-B di Ambon, Maluku. *Berita Kedokteran Masyarakat*, X.
 34. Setianingsih I, Williamson R, Marzuki S, Harahap A, Tamam M, and Forrest S, 1998. Molecular basis of β -thalassemia in Indonesia: Application to prenatal diagnosis. *Molecular Diagnosis*, 3: 11-20.
 35. Setianingsih I, Williamson R, Daud D, Harahap A, Marzuki S, and Forrest S, 1999. Phenotypic variability of Filipino β^0 -thalassemia/HbE patients in Indonesia. *Hematology*, 62: 7-12.
 36. Untario S, 1988. Trait of thalassaemia and haemoglobin E in Surabaya, Indonesia. *Trop Geogr Med*, 40: 128-130.
 37. Tan JA, Tay JS, Soemantri A, Kham SK, Wong HB, Lai PS and Saha N, 1992. Deletional types of alpha-thalassaemia in central Java. *Hum Hered*, 42: 289-292.
 38. Sofro AS, 1995. Molecular pathology of beta-thalassemia in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 26 Suppl 1: 221-224.
 39. Ganie RA, 2008. Distribusi Pembawa Sifat Thalassemia (α & β) dan Hemoglobin-E pada Penduduk Medan. *Majalah Kedokteran Nusantara*, 41.
 40. Setianingsih I, Harahap A, and Nainggolan IM, 2003. Alpha Thalassemia in Indonesia: Phenotype and Molecular Defects. In: Marzuki, S., dkk. (eds.) *Tropical Diseases*. New York: Kluwer Academic/Plenum.
 41. Atmakusumah TD, Wahidijat PA, Sofro AM, Wirawan R, Tjitrasari T, Setianingsih I, and Wibawa A, 2010. Pencegahan Thalassemia (Hasil kajian HTA tahun 2009). Jakarta:

Dirjen Bina Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan Indonesia.