

Korelasi Genotip-Fenotip Pasien Talasemia Beta di Kota Samarinda Kalimantan Timur Tahun 2019

GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION OF BETA THALASSEMIA PATIENTS IN THE CITY OF SAMARINDA, EAST KALIMANTAN 2019

Zaenal Adi Susanto^{1*}, Wahyu Siswandari², dan Lantip Rujito³

¹Bagian Teknologi Laboratorium Medik, Institut Teknologi Kesehatan dan Sains (ITKES)
Wiyata Husada Samarinda

Jl. Kadrie Oening No.77, Samarinda, Kalimantan Timur, 75124, Indonesia

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman
Jl. Dr. Gumbreg No. 1, Purwokerto, Jawa Tengah, 53112, Indonesia

³Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman
Jl. Dr. Gumbreg No. 1, Purwokerto, Jawa Tengah, 53112, Indonesia

*Email: zaenal290@gmail.com

Submitted : 27-02-2020, Revised : 03-03-2020, Revised : 28-04-2020, Accepted : 09-05-2020

Abstract

Thalassemia is a genetic blood disorder that is autosomal recessive and is quite common throughout the world. This study aims to determine the relationship of Hemoglobin beta (HBB) gene mutations types with clinical levels and hematological in the subjects of 31 thalassemia-beta patients in Samarinda City. Blood samples were taken from patients to obtain their DNA then amplified them with the Polymerase Chain Reaction and direct sequencing techniques to analyze the hemoglobin-beta gene mutation. Javanese ethnics is the most dominant in this study (64.5%) and the most common clinical levels is the moderate category (77.4%). The mean MCV and MCH values were $72\pm 5,5$ fL and $24\pm 3,3$ pg. DNA analysis found 8 types of mutant alleles including 48.4% of Cd26 / HbE (GAG>AAG), 14.5% of IVS-1-5 (G>C) 12.9% of IVS-1-2 (T>C), 8.1% of Cd35 (-C), 6.5% of IVS-1-1 (G>T) 3.2% of Cd30 (AGG>ACG), Cd60 (GTG>GAG) and Cd2 (CAT>CAC) are 1.6% each. This study found mutations that had not been previously reported in Indonesia, namely Cd60 (GTG>GAG) and Cd2 (CAT>CAC). Spearman rank statistical tests show there is no significant relationship between the two studied variables.

Keyword: Beta-thalassemia mutation, Clinical levels, Hematological

Abstrak

Talasemia merupakan salah satu kelainan darah genetik yang bersifat autosomal resesif dan cukup banyak ditemui di seluruh dunia. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jenis mutasi gen hemoglobin beta (HBB) dengan derajat klinis dan pemeriksaan darah pada 31 pasien talasemia-beta di Kota Samarinda Provinsi Kalimantan Timur pada bulan Mei tahun 2019. Sampel darah pasien diambil untuk memperoleh DNA kemudian dilakukan amplifikasi dengan *Polymerase Chain Reaction* dan dilakukan teknik *direct sequencing* untuk menganalisis mutasi gen hemoglobin-beta. Etnik Jawa merupakan yang dominan dalam penelitian ini (64,5%) dan derajat klinis paling umum adalah kategori sedang (77,4%). Rerata nilai MCV dan MCH masing-masing adalah $72\pm 5,5$ fL dan $24\pm 3,3$ pg. Analisa DNA didapatkan 8 jenis alel mutan yaitu Cd26/HbE (GAG>AAG) 48,4% selanjutnya IVS-1-5 (G>C) 14,5%, IVS-1-2 (T>C) 12,9%, Cd35 (-C) 8,1%, IVS-1-1 (G>T) 6,5%, Cd30 (AGG>ACG) 3,2%, Cd60 (GTG>GAG) dan Cd2 (CAT>CAC) masing-masing 1,6%. Studi ini menemukan mutasi yang belum dilaporkan pada penelitian sebelumnya di Indonesia yaitu Cd60 (GTG>GAG) dan Cd2 (CAT>CAC). Uji statistik *spearman rank* menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara ke dua variabel yang diteliti.

Kata kunci: Mutasi talasemia beta, Derajat klinis, Hematologis

PENDAHULUAN

Talasemia-beta merupakan penyakit kelainan darah yang diakibatkan adanya mutasi pada gen hemoglobin beta (HBB) sehingga mengganggu proses sintesis rantai hemoglobin. Pasien talasemia memiliki kadar hemoglobin yang relatif rendah dalam eritrositnya, mengakibatkan ketidakmampuan untuk mengikat oksigen sehingga menyebabkan gangguan kesehatan. Jumlah pasien talasemia di Indonesia masih menjadi fokus penanganan dan pencegahan yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dikarenakan terus meningkat setiap tahunnya. Tahun 2012 pasien talasemia berjumlah 4.896 orang, meningkat pada tahun 2016 menjadi 9.131 orang dan pada tahun 2019 berjumlah 10.531 orang. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga telah mengeluarkan peraturan terbaru tahun 2018 terkait tata laksana pasien talasemia untuk meningkatkan pelayanan dan peningkatan kualitas hidup pasien talasemia.^{1,2}

Hemoglobinopati dan talasemia-beta merupakan dua dari kelainan darah yang umum ditemukan. Talasemia merupakan kelainan genetik yang bersifat autosomal resesif atau diwariskan oleh orang tua kepada anaknya.³ Talasemia beta disebabkan oleh adanya mutasi pada gen hemoglobin-beta (HBB) yang mengakibatkan terjadinya gangguan pada sintesis rantai globin yang merupakan komponen utama hemoglobin. Fungsi hemoglobin yang abnormal dalam mendistribusikan oksigen, sehingga banyak gangguan kesehatan. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 7-8% populasi dunia sebagai pembawa gen talasemia-beta, mengakibatkan sekitar 60.000 anak terlahir dengan kelainan talasemia berat setiap tahunnya yang sebagian besar tinggal di negara berkembang, termasuk Indonesia. Pembawa sifat talasemia-beta di Indonesia sebesar 3-10% yang tersebar di seluruh pulau dengan berbagai macam etnik. Beberapa etnik memiliki mutasi yang bersifat spesifik seperti Etnik Jawa-Sunda: HbE (GAG>AAG), IVS-1-5 (G>C), IVS-1-1 (G>T), Cd35 (-C); Etnik Melayu: Cd19 (AAC>AGC), HbE, IVS-1-5; Etnik Makassar: HbE, *Delesi Filipino Thalassaemia β*, Hb Lepore Boston; Etnik

China: Cd42-42 (-TCTT), IVS-2-654 (T>C), -28.^{4,5,6,7}

Derajat klinis pasien talasemia bervariasi pada setiap individu yang disebabkan oleh bervariasinya lesi genetik pada gen hemoglobin-beta. Mutasi yang terjadi pada gen hemoglobin-beta berhubungan dengan tingkat keparahan pasien. Jenis HbE merupakan frekuensi yang paling banyak pada populasi di Asia Tenggara.⁵ Pasien talasemia-beta dapat menunjukkan gejala klinis berat yang menyebabkan ketergantungan pada transfusi darah. Keragaman variasi fenotip pasien talasemia-beta berhubungan dengan faktor genetik yang berpengaruh, misalnya adanya alel *mild/silent* talasemia-beta, dan *co-inheritance* dengan talasemia-alfa (Talasemia α - β). Gejala klinis yang lebih ringan disebabkan oleh keseimbangan antara rasio rantai α /non α .^{8,9} Studi ini dilakukan di Kota Samarinda, Provinsi Kalimantan Timur yang dihuni oleh masyarakat dengan berbagai jenis etnik mulai dari etnik asli dan juga etnik pendatang. Studi ini diperlukan untuk mengetahui karakteristik mutasi gen hemoglobin-beta yang terdapat di Kota Samarinda dan mengetahui hubungan antara jenis mutasi gen hemoglobin-beta dengan derajat klinis dan pemeriksaan darah yang nantinya dapat digunakan sebagai tambahan data dasar nasional dan dapat memberikan penjelasan jenis mutasi yang mendasari derajat klinis.

BAHAN DAN METODE

Studi ini dilaksanakan pada bulan Mei tahun 2019 menggunakan desain penelitian potong lintang, melibatkan 31 sampel pasien yang mendapatkan transfusi darah secara reguler dan terdaftar sebagai anggota Perhimpunan Orang Tua Penderita Talasemia Indonesia (POPTI) Kota Samarinda dengan usia termuda 4 tahun dan usia tertua 56 tahun. Semua calon responden diberikan penjelasan detail terkait tindakan yang akan dilakukan dan partisipasi responden bersifat sukarela tanpa paksaan. Setelah setuju untuk berpartisipasi, diminta menandatangani *informed consent*. Studi ini telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto dengan nomor surat: Ref.0574/KEPK/II/2019. Pengambilan

sampel darah dilakukan oleh tenaga profesional Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) I.A Moeis Samarinda. Sampel darah dibawa oleh peneliti ke laboratorium riset Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia. Penilaian derajat klinis menggunakan formulasi *Mahidol scoring* dengan kriteria penilaian sebagai berikut : rerata kadar Hb pra-transfusi, usia pertama kali transfusi, frekuensi transfusi, ukuran limpa, usia didiagnosis talasemia, pertumbuhan dan perkembangan dengan mengukur Indeks Massa Tubuh (IMT) terhadap usia. Skor derajat klinis adalah 0-10 dengan kategori: ringan; 0-3,4, sedang; 3,5-7,4, berat; 7,5-10.^{10,11} Nilai hematologis pasien diperiksa menggunakan alat otomatis *hematology analyzer* dengan metode *sodium lauryl sulfate* (SLS). Data hematologis pasien diambil dalam waktu 3 bulan terakhir pada data rekam medis yang terdiri dari: Hb pra-transfusi, RBC, MCV, MCH, dan MCHC. Pemeriksaan mutasi gen hemoglobin-beta dilakukan dengan mengisolasi DNA dari sampel darah sebanyak 3 ml menggunakan *PureLink® Genomic DNA Kits, Invitrogen* (Life Technologies, Carlsbad, CA92008 USA). Selanjutnya DNA diamplifikasi dengan alat *Polymerase Chain Reaction (PCR) (Applied Biosystem Veriti 96 well thermal cycler)*. Hasil amplifikasi DNA dikirim ke First BASE Laboratorium Singapura untuk dilakukan sekuensing DNA, menggunakan primer yang mengagit gen hemoglobin-beta sesuai dengan yang dipakai dalam penelitian sebelumnya.⁵ Sekuensing DNA dilakukan di laboratorium First BASE Singapura menggunakan alat *BigDye® Terminator v3.1 cycle sequencing kit* ABI PRISM®3730XL *Genetic Analyzer* dari Applied Biosystem, Foster City, CA, USA.

Pemeriksaan mutasi pada gen hemoglobin-beta dilakukan pada 31 sampel darah yang diperoleh dari pasien. Sampel darah diekstrak untuk memperoleh DNA yang selanjutnya dilakukan teknik PCR untuk amplifikasi DNA secara spesifik pada gen hemoglobin-beta, selanjutnya dilakukan analisa mutasi gen dengan teknik direct sekuensing. Hasil sekuensing gen hemoglobin-beta dari pasien dibandingkan dengan sekuens normal gen hemoglobin-beta normal yang diperoleh dari *database* ([www.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank)

www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank), dengan *reference sequence accession* NC_000011.10.

Uji statistik *Spearman rank* digunakan untuk mengetahui hubungan antara jenis mutasi gen dengan derajat klinis dan hematologis sampel dengan derajat kemaknaan 0,001 dan *Confidence interval* 95%.

HASIL

Sampel penelitian ini berjumlah 31 orang dengan talasemia-beta, terdiri dari 16 orang (51,6%) laki-laki dan 15 orang (48,4%) perempuan. Rentang usia sampel dari usia 4 tahun sampai dengan 56 tahun dengan rerata usia 14±11 tahun. Berdasarkan kelompok etnik, Etnik Jawa paling dominan pada studi ini yaitu 64,5% (Gambar 1). Derajat klinis sampel didapatkan sebagian besar dalam kategori sedang (77,4%) (Gambar 2).

Hasil uji statistik *Spearman rank* antara jenis mutasi gen hemoglobin-beta dengan derajat klinis dan hasil hematologis didapatkan tidak berhubungan bermakna.

Gambaran derajat klinis dan hematologis berdasarkan jenis mutasi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 1. Frekuensi sampel talasemia-beta berdasarkan genotip

Mutasi	n	%
Cd26 (HbE)/IVS-1-2 (T>C)	8	25,8
Cd26 (HbE) / Cd26 (HbE)	7	22,6
Cd26 (HbE) / Cd35 (-C)	5	16,1
Cd26 (HbE)/IVS-1-1 (G>T)	3	9,7
IVS-1-5 (G>C) / IVS-1-5 (G>C)	3	9,7
Cd26 (HbE) / IVS-1-5 (G>C)	2	6,5
IVS-1-5 (G>C) / IVS-1-1 (G>T)	1	3,2
Cd30(AGG>ACG)/ Cd30(AGG>ACG)	1	3,2
Cd60(GTG>GAG)/ Cd2(CAT>CAC)	1	3,2
	31	100,0

Tabel 2. Frekuensi Alel Mutan

Alel mutan		n	%	p	CI 95%
Alel	Nomenklatur HGVS				
Cd26 (GAG>AAG)	HBB : c79 G>A	32	51,6		
IVS-1-5 (G>C)	HBB : c92+5 G>C	9	14,5		
IVS-1-2 (T>C)	HBB : c92+2 T>C	8	12,9		
Cd35 (-C)	HBB : c110delC	5	8,1	0,11	0,09-0,12
IVS-1-1 (G>T)	HBB : c92+1 G>T	4	6,5		
Cd30 (AGG>ACG)	HBB : c92 G>C	2	3,2		
Cd60 (GTG>GAG)	HBB : c182 T>A	1	1,6		
Cd2 (CAT>CAC)	HBB : c9T>C	1	1,6		

Hasil sekuensing terhadap 31 sampel didapatkan genotip Cd26(GAG>AAG)/IVS-1-2 (T>C) adalah yang terbanyak (25,8%), Cd26(GAG>AAG)/Cd26(GAG>AAG) diurutkan kedua (22,6%), sedangkan yang paling sedikit ditemukan adalah Cd60(GTG>GAG) / Cd2(CAT>CAC) yaitu 3,2% (Tabel 1). Terdapat 62 alel mutasi yang diidentifikasi, yaitu : Cd26 (GAG>AAG) 48,4%, selanjutnya adalah IVS-1-5 (G>C) 14,5% dan jenis alel yang paling sedikit dijumpai adalah Cd60(GTG>GAG) dan Cd2(CAT>CAC) masing-masing 1,6% (Tabel 2).

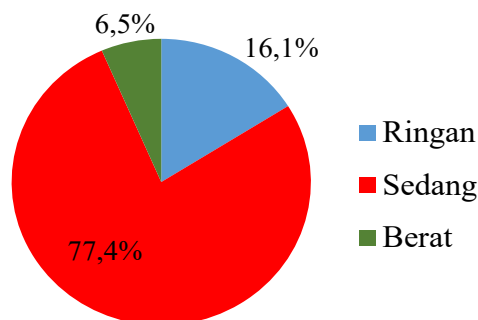
PEMBAHASAN

Etnik Jawa merupakan etnik dengan populasi terbesar di Indonesia dengan persentase 40% dan tersebar hampir di seluruh daerah di Indonesia. Dengan banyaknya jumlah populasi Etnik Jawa di Indonesia, maka wajar jika Etnik Jawa merupakan yang terbanyak dalam studi ini (64,5%).

Penilaian derajat klinis pada pasien didapatkan 77,4% dalam kategori sedang. Studi terdahulu melaporkan mayoritas pasien talasemia-beta termasuk dalam kategori sedang yaitu: di Kota Semarang 65%, di Kabupaten Banyumas 82,2%, dan di Provinsi Riau 66,2%.^{4,5,12}

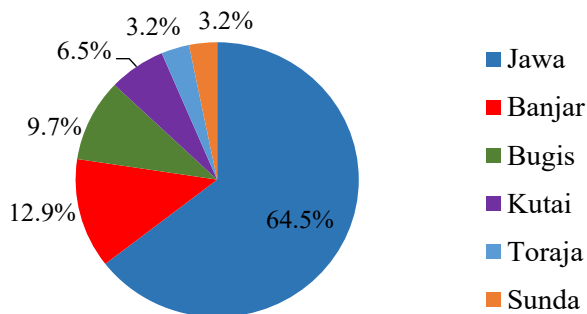
Sebagian besar pasien didiagnosis talasemia-beta pada usia kurang dari 5 tahun dan berada pada kelompok derajat klinis sedang dan berat, sedangkan pasien yang didiagnosis pada usia remaja/dewasa akan memberikan gambaran derajat klinis ringan. Mayoritas usia didiagnosis talasemia-beta pada usia <5 tahun dikarenakan adanya perubahan profil hemoglobin fetus (HbF) menjadi bentuk hemoglobin dewasa (HbA) pada rentang usia 6 bulan sampai dengan 1 tahun.^{1,13} Pada keadaan normal, gen hemoglobin-beta akan memproduksi rantai globin beta pembentuk hemoglobin dewasa yang menggantikan rantai globin gamma. Akibat adanya kelainan pada gen hemoglobin-beta akan mengakibatkan kurang atau bahkan tidak terbentuknya rantai globin beta penyusun hemoglobin, sehingga akan menunjukkan gejala klinis talasemia.¹⁴ Gejala dan diagnosis talasemia pada usia yang lebih dewasa akan memberikan gambaran klinis ringan dan sedang dikarenakan produksi rantai globin beta masih mencukupi.^{5,15}

Persentase derajat klinis pasien talasemia di Kota Samarinda Kalimantan Timur



Gambar 1. Persentase sampel berdasarkan etnik

Persentase etnik pasien talasemia di Kota Samarinda Kalimantan Timur



Gambar 2. Persentase sampel berdasarkan derajat klinis

Ditemukan 62 alel mutasi yang diidentifikasi, yaitu: Cd26 (GAG>AAG) 48,4%, IVS-1-5 (G>C) 14,5% dan jenis alel yang paling sedikit ditemukan adalah Cd60(GTG>GAG) dan Cd2(CAT>CAC) masing-masing 1,6%. Beberapa mutasi yang ada di Indonesia sudah pernah dilaporkan oleh studi terdahulu. Studi pada Etnik Jawa melaporkan mutasi yang paling banyak ditemukan adalah IVS-1-5 (G>C) sebanyak 54%, selanjutnya mutasi Cd26/HbE (GAG>AAG) 18%, IVS-II-654 (C>T) 9,7% serta Cd41/42 (-TTCT) dan Cd35 (-C) masing-masing 1,4%.¹⁶ Studi lain melaporkan mutasi IVS-1-5 (G>C) sebesar 21% dan mutasi yang paling banyak adalah Cd26/HbE (GAG>AAG) sebesar 37%.¹⁷ Studi Tamam, dkk melaporkan mutasi HbE/IVS1-nt5 adalah paling banyak ditemukan (55,3%), diikuti mutasi HbE/Cd35 dan IVS1-nt5/IVS1-nt5 masing-masing 13,2%.⁴ Rujito dalam studinya melaporkan bahwa mutasi yang paling umum dijumpai adalah IVS1-5 (G>C) 43,5%, Cd26 (GAG>AAG) 28%, mutasi yang lebih sedikit dijumpai adalah IVS1-1 (G>A) 5%, Cd15 (TGG>TAG) 3,8%.⁵ Studi di Provinsi Riau menemukan 4 alel mutasi pada gen HBB yaitu IVS1-nt-5 (G>C), Cd26/HbE (GAG>AAG), IVS1-nt1 (G>T) dan IVS1-nt2(T>C) dengan temuan paling banyak adalah genotip IVS1-nt5/Cd26 sebanyak 41,1%.¹² Variasi jenis mutasi pada daerah tertentu yang spesifik pada satu etnik tidak memberikan gambaran jenis mutasi secara spesifik, yang berarti jenis mutasi tertentu tidak spesifik pada etnik tertentu. Hal tersebut dapat disebabkan oleh migrasi penduduk pada suatu daerah dan juga pernikahan antar suku.

Penelitian ini menemukan jenis mutasi alel baru yang belum ditemukan dalam laporan penelitian sebelumnya di Indonesia yaitu alel Cd60 (GTG>GAG) dan alel Cd2 (CAT>CAC) dengan derajat klinis sedang. Mutasi alel Cd60 (GTG>GAG) sebelumnya dilaporkan sebagai studi kasus pada pasien tunggal di Italia dengan pasien termasuk dalam kategori derajat klinis sedang.¹⁸ Mutasi Cd2 (CAT>CAC) ditemukan pada populasi orang normal di India dan di Kroasia.^{19,20} Ditemukannya mutasi baru pada pasien talasemia di Kota Samarinda dimungkinkan akibat adanya mutasi spontan, mengingat tidak adanya keturunan dan asal daerah dari ditemukannya mutasi awal. Mutasi baru tersebut juga dimungkinkan oleh adanya aliran gen dari nenek moyang dengan riwayat perjalanan yang sangat panjang.⁵

Jenis mutasi tertentu tidak selalu berbanding lurus dengan keadaan klinis pasien. Faktor yang mengakibatkan berat atau ringannya keadaan klinis pasien sangat dipengaruhi oleh gambaran nilai laboratorium indeks eritrosit, terutama nilai indeks hemoglobin.^{21,22,23} Semakin baik gambaran indeks eritrosit maka semakin baik pula derajat klinis dari pasien talasemia tersebut.²⁴ Tata laksana pasien talasemia yang adekuat akan memberikan gambaran derajat klinis yang baik, terutama dalam mempertahankan kadar hemoglobin >9 g/dL dan pemberian terapi lain yang bersifat suportif akan mempertahankan hidup pasien talasemia sampai dekade ketiga bahkan dekade keempat.²

Analisis hubungan antara fenotip dan genotip pada pasien talasemia-beta telah dilakukan baik di dalam maupun di luar negeri. Hasil studi yang dilakukan oleh Tamam, dkk menyimpulkan tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis mutasi gen dengan manifestasi klinis pada pasien talasemia-beta di kota Semarang.²⁵ Studi lainnya menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara genotip dan fenotip pada pasien talasemia-beta di Sri Lanka.²³ Studi pada pasien anak-anak talasemia-beta di Thailand menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara genotip dan fenotip pasien.³

Mutasi yang terjadi pada gen HBB menyebabkan penurunan rantai β -globin (β^+) atau bahkan tidak terbentuknya rantai β -globin (β^0) yang membentuk struktur hemoglobin, akibatnya akan terjadi variasi gambaran nilai hematologis dan juga derajat klinis pasien.²⁶ Mutasi IVS-1-5 (G>C) menyebabkan gangguan proses pemotongan intron (*splicing*) pada mRNA. Pemotongan intron (*splicing*) abnormal terjadi pada 3 lokasi (*cryptic site*) yang berbeda, sehingga akan dihasilkan 3 jenis mRNA yang berbeda. Dua *splicing* abnormal terjadi pada ekson-1, hal ini akan menyebabkan terjadinya pemendekan rantai globin. Satu *splicing* berikutnya terjadi pada intron, hal ini akan mengakibatkan pemanjangan rantai globin. Protein yang mengalami pemendekan rantai umumnya akan mudah didegradasi dalam bentuk mRNA dalam inti sel atau menjadi polipeptida pada sitoplasma. Polipeptida yang memanjang akan menghasilkan polipeptida yang panjang dan tetap akan mengalami proses translasi sehingga dihasilkan polipeptida abnormal yang akan mengakibatkan gangguan fungsi eritrosit.⁴

Tabel 3. Fenotip sampel talasemia-beta berdasarkan jenis genotip

Parameter	Cd26 (HbE) /IVS-1-2 (T>C) n=8(25,8%)	Cd26 (HbE) /Cd26 (HbE) n=7(22,6%)	Cd26 (HbE) /Cd35 (-C) n=5(16,1%)	Cd26 (HbE) /IVS-1-1 (G>T) n=3(9,7%)	IVS-1-5 (G-C) /IVS-1-5 (G>C) n=3(9,7%)	Cd26 (HbE) /IVS-1-5 (G>C) n=2(6,5%)	IVS-1-5 (G>C) /IVS-1-1 (G>T) n=1(3,2%)	Cd30(AGG>ACG)/Cd30 (AGG>ACG) n=1(3,2%)	Cd60(GTG>GAG)/Cd2 (CAT>CAC) n=1(3,2%)
Derajat Klinis									
Ringan	1 (12,5%)	-	2 (40%)	-	-	2 (100%)	-	-	-
Sedang	5 (62,5%)	7 (100%)	3 (60,%)	3 (100%)	3 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Berat	2 (25%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran Limpa	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,2	4,0 ± 2,2	3,4 ± 1,5	2,3 ± 0,6	2,0 ± 0,0	8	2	1
Usia didiagnosa	5,3 ± 7,3	3,1 ± 2,5	7,0 ± 6,9	5,0 ± 3,5	4,7 ± 3,3	12,0 ± 9,2	1,5	4	5
Usia Pertama Transfusi Hematologi	5,3 ± 7,3	3,1 ± 2,5	7,0 ± 6,9	5,0 ± 3,5	4,7 ± 3,3	12,0 ± 9,2	2	4	5
RBC	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,2	3,4 ± 0,5	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,3	3,9 ± 0,7	2,7	3,4	4,1
Hb(g/dL)	7,6 ± 0,7	7,6 ± 0,7	7,7 ± 1,0	8,5 ± 0,4	8,5 ± 0,7	8,5 ± 0,5	7,2	7	8
MCV (fL)	73,8 ± 22,2	73,4 ± 6,5	71,8 ± 5,3	66,3 ± 33,0	67,9 ± 6,9	69,6 ± 3,5	81,2	76,1	63,9
MCH(pg)	26,0 ± 5,4	24,1 ± 1,8	22,9 ± 2,6	21,4 ± 1,2	22,7 ± 3,4	21,6 ± 2,2	26,8	24,6	22,3
MCHC (g/dL)	32,3 ± 0,9	32,5 ± 0,9	31,8 ± 2,1	32,1 ± 0,9	32,5 ± 1,6	31,8 ± 1,2	32,5	32,9	34

- Data ditampilkan dalam ± SD

- Usia diagnosa dan usai pertama transfusi dsalam satuan tahun

- RBC (*red blood cell*), Hb (hemoglobin pra-transfusi), MCV (*mean corpuscular volume*), MCH (*mean corpuscular hemoglobin*), MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*)

KESIMPULAN

Studi ini menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara jenis mutasi gen HBB dengan derajat klinis dan hematologis. Mutasi alel Cd26/HbE (GAG>AAG) adalah yang paling banyak ditemukan (48,4%) dan Cd2 (CAT>CAC) adalah yang paling sedikit (1,6%). Studi ini menemukan mutasi baru yang belum pernah dilaporkan penelitian sebelumnya yaitu Cd60 (GTG>GAG).

Perlu dilakukan identifikasi mutasi pada rantai gen α -globin yang memungkinkan sebagai faktor pemberat derajat klinis pada pasien talasemia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak RSUD I.A Moeis Samarinda yang telah memberikan izin melakukan penelitian, analis kesehatan di laboratorium RSUD I.A Moeis yang membantu melakukan pengambilan sampel darah, serta seluruh pasien talasemia di Kota Samarinda yang ikut berpartisipasi dalam penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Wilber A, Nienhuis A., Person D. Transcriptional regulation of fetal to adult hemoglobin Switching : New therapeutic opportunities. *Blood*. 2011;117(15):3945-3953.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Indonesia; 2018.
3. Traivaree C, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P, Prasertsin W, Boonyawat B. Genotype – phenotype correlation among beta- thalassemia and beta-thalassemia / HbE disease in Thai children : predictable clinical spectrum using genotypic analysis. 2018:35-41.
4. Tamam M, Hadisaputro S, Setianingsih I, et al. Hubungan antara Tipe Mutasi Gen Globin dan Manifestasi Klinis Penderita Talasemia Correlation between Mutation Type of Globin Gene and Clinical Manifestations of Thalassemia. 2010;26(024):48-52.
5. Rujito L, Basalamah M, Mulatsih S, et al. Molecular Scanning of β -Thalassemia in the

- Southern Region of Central Java , Indonesia ; a Step Towards a Local Prevention Program Molecular Scanning of β -Thalassemia in the Southern Region of Central Java , Indonesia ; a Step Towards a Local Prevention Program. 2015;0269(October). doi:10.3109/03630269.2015.1065420.
6. Alyumnah P, Ghozali M, Dalimoenthe NZ. Suspected Beta Thalassemia Minor Screening in Jatinangor High School Students. *J Sist Kesehat.* 2016;1(March):133-138.
 7. Maskoen AM, Reniarti L, Sahiratmadja E, Sisca J, Effendi SH. Shine & Lal index as a predictor for early detection of β -thalassemia carriers in a limited resource area in Bandung, Indonesia. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):1-6. doi:10.1186/s12881-019-0868-x.
 8. Akhtar M, Qaw F, Borgio J, Albuai W, Sulaiman A, Nasrullah Z. Spectrum of α -thalassemia mutation in transfusion-dependent B-thalassemia patient from the eastern province of Saudi Arabia. *Hemoglobin.* 2013;37 (1):65-73.
 9. Susanto ZA, Siswandari W, Rujito L. Cd60 (GTG>GAG)/Hb Cagliari Mutation was found in scanning of β -thalassemia alleles from patients of East Kalimantan, Indonesia. *Mol Genet Metab Reports.* 2020;22:1-3.
 10. Mannan J, Naveed M, Ahdi SG. Mahidol Scoring for Assessing Various Grades of β Thalassemia Intermedia. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2019;29(7):635-638.
 11. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, et al. A scoring system for the classification of β -thalassemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol.* 2008;83(6):482-484. doi:10.1002/ajh.21130.
 12. Elmi. Hubungan polimorfisme gen globin β dengan thalassemia β pada suku melayu Riau. *Disertasi.* Padang : Universitas Andalas Fakultas Kedokteran; 2017.
 13. Kristiana RH, Widyasiti NS, Setiawan EK. Uji Sensitivitas Dan Spesifisitas Mentzer Index, Red Distribution Width Index Dan Green and King Index Terhadap Diagnosis Talasemia Beta Minor Dan Anemia Defisiensi Besi. *J Kedokt Diponegoro.* 2018;7(2):787-800.
 14. Sankaran V, XU J, Orkin S. Advances in the understanding of haemoglobin switching. *Br J Hematol.* 2010;149(2):181-194. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08105.x.Advances.
 15. Doro MG, Casu G, Froggeri L, et al. Molecular Characterization of β -Thalassemia Mutations in Central Vietnam. *Hemoglobin.* 2017;41(2):96-99. doi:10.1080/03630269.2017.1321013.
 16. Lie-Injo L., Cai S., Wahidayat I, et al. B-Thalassemia mutation in Indonesia and their Linkage to B-Haplotypes. *Am J Hem.* 1989;45:971-975.
 17. Setianingsih I, Williamson R, Marzuk S, Harahap A, Tamam M, Forrest S. Molecular basis of β -thalassemia in indonesia: Application to prenatal diagnosis. *Mol Diagnosis.* 1998. doi:10.1016/S1084-8592(98)80022-2
 18. Podda A, Galanello R, Maccioni L, et al. Hemoglobin cagliari (β 60 [E4] VAL \rightarrow GLU): A novel unstable thalassaemic hemoglobinopathy. *Blood.* 1991.
 19. Sahoo SS, Biswal S, Dixit M. Distinctive mutation spectrum of the HBB gene in an urban eastern Indian population. *Hemoglobin.* 2014. doi:10.3109/03630269.2013.837394.
 20. Vucak J, Turudic D, Milosevic D, et al. vucak2017 Genotype-phenotype Correlation of β -Thalassemia in.pdf. *Pedriatr Hematol Oncol.* 2017:1-6.
 21. International Thalassemia Federation. Blood Transfusion Therapy. <http://www.thalassemia.org.cy/about-hemoglobin-disorders/beta-thalassemia/management.shtml>. . Published 2012.
 22. Kelkar AJ, Moses A. Thalassemia intermedia phenotype resulting from rare combination of c.46delT [Codon15 (-T)] mutation of beta globin gene and HPFH3. *Sci Rep.* 2017;5(7):1107-1110. doi:10.1002/ccr3.990.
 23. Perera S, Allen A, Silva I, et al. Genotype-phenotype association analysis identifies the role of α globin genes in modulating disease severity of β thalassaemia intermedia in Sri Lanka. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-9. doi:10.1038/s41598-019-46674-y.
 24. Siswandari W, Rujito L, Indriani V, Djatmiko

- W. Mentzer Index Diagnostic Value in Predicting Thalassemia Diagnosis Mentzer Index Diagnostic Value in Predicting Thalassemia Diagnosis. *Earth Environ Sci.* 2019;255:1-6. doi:10.1088/1755-1315/255/1/012004.
25. Tamam, M. Hadisaputro, S. Sutaryo, Setianingsih, I. Astuti, R., & Soemantri A. Hubungan Tipe Mutasi Gen Globin dengan Manifestasi Klinis Pasien Thalassemia. *J Kedokt Brawijaya.* 2010;26:48-52.
26. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med.* 2010;12(2):61-76. doi:10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed.