

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia β adalah kelainan sel eritrosit bawaan akibat berkurang atau tidak disintesisnya rantai globin β yang disebabkan oleh adanya mutasi gen globin β . Pembentukan rantai globin β disandi oleh gen globin β yang terdapat di kromosom 11. Ada lebih dari 200 mutasi terjadi pada gen globin β dengan variasi fenotipe yang berbeda pada setiap ras atau etnik. Penyakit ini merupakan kelainan genetik gen tunggal yang diturunkan secara autosomal resesif. Defek pada pembentukan rantai globin β menyebabkan ketidakseimbangan rantai globin α dan β di dalam eritrosit, sehingga mengakibatkan pembentukan agregasi globin α yang akan mempengaruhi plastisitas membran eritrosit. Kedua keadaan ini mengakibatkan hemolisis dini eritrosit di sumsum tulang dan limpa yang menyebabkan anemia, peningkatan pergantian eritrosit dan eritropoiesis yang tidak efektif. (Grosso, 2008).

Penelitian populasi di Indonesia menunjukkan angka kejadian pembawa sifat *Thalassemia* β sebesar 3-10%. Jika penduduk Indonesia berkisar 240 juta jiwa, maka diperkirakan akan lahir 3.000 bayi pembawa gen *thalassemia* setiap tahunnya, ada 80 -100 orang kasus baru setiap tahunnya di *Thalassemia Center* Jakarta (Wahidayat., 2015). Di Indonesia saat ini tercatat sebanyak 7.670 orang penyandang *thalassemia*. (YTI 2015), sementara di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Pekanbaru terdapat 175 orang penyandang *thalassemia* β mayor.

Hemoglobin merupakan suatu molekul tetramer yang terdiri dari dua rantai globin α dan dua rantai globin β serta 4 sub-unit besi (*heme*). Sintesis globin

pada manusia berbeda beda sesuai dengan perkembangan manusia, dari embrio fetus dan dewasa. Komponen hemoglobin terbanyak pada orang dewasa normal adalah HbA (*adult*) yang terdiri dari 2 rantai α dan 2 rantai β dengan formasi $\alpha_2\beta_2$. Sintesis rantai globin β dikendalikan oleh gen globin β yang terletak pada kromosom 11. (Grosso, 2015; Setianingsih, 2000). Gen globin β merupakan untaian DNA sepanjang 1600 bp yang menyandi 146 asam amino. Daerah transkripsi terdiri dari 3 ekson yang dipisahkan oleh 2 intron atau *intervening sequence* (IVS). IVS1 sepanjang 130 bp terletak antara codon 30-31 sedang IVS II sepanjang 850 bp terletak antara codon 104-105. (Forget, 2008).

Gen globin akan ditranskripsi menjadi prekursor mRNA di dalam inti sel, kemudian mengalami proses menjadi mRNA matang dan akhirnya akan mengalami translasi menjadi polipeptida globin di dalam sitoplasma sel. Mutasi gen globin β dapat terjadi pada tahap transkripsi maupun translasi DNA. Mutasi pada daerah intron atau ekson juga dapat mempengaruhi pola splicing dari prekursor mRNA (Forget, 2008).

Mutasi gen pada *thalassemia* β sebahagian besar mutasi titik atau mutasi gen tunggal dapat berupa substitusi basa tunggal, insersi atau dilesi beberapa basa. Beberapa substitusi basa merupakan mutasi *nonsense* yaitu perubahan basa yang menyebabkan kodon terminasi (stop codon di daerah sandi mRNA) sehingga terminasi dini pada sintesis polipeptida dan rantai globin yang terbentuk lebih pendek. Mutasi lain nya ada yang menyebabkan suatu geseran rangka (*frameshift*) pada bacaan kodon akibat hilang atau bertambahnya satu basa sehingga bacaan kerangka kodon jadi bergeser, hal ini akan mengakibatkan urutan asam amino yang membentuk polipeptida rantai globin jadi salah dan rantai globin yang

terbentuk tidak sempurna. Sebahagian besar *thalassemia* β mayor mengalami mutasi *framshift* dan *nonsense*. (Forget 2008, Grosso 2012)

Saat ini ditemukan 200 jenis mutasi gen pada *thalassemia* β . Jenis mutasi yang sering ditemukan pada populasi Indonesia dan juga kawasan Asia Pasific antara lain IVSI nt 5 (G>C) yaitu terjadi perubahan basa G>C pada posisi IVSI nucleotide 5 dari GTTGGTAT menjadi GTTGCTAT yang menyebabkan perubahan urutan basa sehingga terjadi penurunan efisiensi *splicing* normal. Mutasi lain IVSI nt 1 (G>T) dimana GTTGGT berubah jadi TTTGGT, dengan menghilangnya basa dimer GT yang diperlukan dalam proses *splicing* normal. Akibatnya pembentukan mRNA tidak sempurna dan terjadilah *thalassemia* β (Galanello 2010). Mutasi lain yang terjadi pada Cd 26 (GAG -AAG) yang menyebabkan hemoglobinopati E (HbE). Di Jawa Timur mutasi tersering adalah pada Cd 26 (G>A) 47%, IVS1nt5 27 % (Hernada, 2012). Di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung mutasi terbanyak pada suku Sunda adalah IVSInt5 yaitu 67,3% (Susanah, 2013). Sementara di Malaysia ditemukan 4 jenis mutasi terbanyak yakni cd.26 (G>A) 43%, IVS-1-5 (G>C) 17%, IVS-1-1 (G>T) 13,8% dan cd.41-42 (-TTCT) 13,8% (Yatim, 2014). Sedangkan di India Timur ditemukan mutasi terbanyak adalah IVS-1-5 (G>C), cd.15 (G>A), cd.26 (G>A) (Kukreti, 2002).

Gejala *thalassemia* memiliki spectrum klinis yang luas mulai dari *thalassemia* mayor dengan gejala klinis berat hingga *thalassemia* minor yang asimtomatik yang dikenal juga sebagai pembawa sifat gen *thalassemia* (carier), diantara kedua ini terdapat bentuk gejala yang sedang yang dikenal *thalassemia* intermedia. *Thalassemia* β / HbE termasuk kedalam kelompok *thalassemia* intermedia, tetapi klinis nya sangat bervariasi dari ringan sedang hingga berat,

yang ringan tidak memerlukan transfusi rutin. Sedangkan gejala klinis *thalasemia* β mayor adalah anemia berat yang membutuhkan transfusi darah secara reguler sejak usia dini. Penelitian di Thailand mengklasifikasikan gejala *thalasemia* β /HbE menjadi ringan sedang berat dengan menggunakan skoring untuk beberapa kriteria diantaranya : kadar Hb saat transfusi darah pertama, kebutuhan darah untuk transfusi, ukuran limpa, splenektomi dan status gizi dan pertumbuhan yang kemudian dipakai sebagai klasifikasi klinis *thalasemia* β . (Sripichai, 2008)

Berdasarkan tipe kelompok mutasi gen globin β , *thalasemia* β diklasifikasikan menjadi menjadi kelompok β^0 , β^+ dan β^{++} untuk menunjukkan gangguan sintesis rantai globin β komplet, sedang atau ringan dan hal ini berpengaruh pada tampilan klinis penyandang *thalasemia*. *Thalassemia trait*/minor (β/β^0 , β/β^+) *thalasemia* β intermedia (β^{++}/β^{++}) dan *thalasemia* β mayor (β^0/β^0 , β^+/β^+). Derajat berat ringannya penyakit dipengaruhi oleh kelainan genetik yang mendasari dan faktor yang mempengaruhi interaksi gen pengatur globin. (Rund and Rachmilewitz 2005, Grosso 2015).

Penyandang *thalasemia* β mayor harus mendapat transfusi darah merah secara reguler sekali sebulan untuk mempertahankan level hemoglobin diatas 10 g/dl. Akibat tranfusi berulang dan hemolitik sel darah merah maka penderita *thalasemia* β mayor akan mengalami kelebihan besi (*iron overload*). Kelebihan besi dapat mengakibatkan berbagai komplikasi pada penyandang *thalasemia*.

Populasi penduduk setiap negara, mempunyai karakteristik kombinasi dan frekuensi mutasi gen yang berbeda. Informasi peta mutasi gen globin β dan manifestasi klinis *thalasemia* β menjadi penting agar polimorfism gen globin β disetiap daerah dan populasi tertentu dapat diketahui. Fasilitas diagnostik dan

penatalaksanaan penderita menjadi lebih baik dan kedepannya juga sangat diperlukan sebagai dasar untuk terapi dan membuat program pencegahan lahirnya *thalassemia* baru.

Suku Melayu Riau disebut juga Deutro Melayu. Menurut Hamidy (2004), mereka berasal dari gelombang perantau dari suku Dravida (India) dan Mongolia, yang datang antara tahun 300 – 250 sebelum masehi. Mereka bermukim di kawasan pantai dan muara-muara aliran sungai besar di Riau, yang menjadi pusat lalu lintas perdagangan. Suku Melayu Riau ini terdiri dari 6 (enam) puak (sub-etnis), masing-masing: Puak Melayu Siak (mendiami bekas kerajaan Siak di aliran sungai Siak, dan banyak yang nikah-kawin dengan keturunan Arab); Puak Melayu Kampar (mendiami aliran sungai Kampar, dan sebagian nikah-kawin dengan suku Minang dan pekerja Romusha dari suku Jawa); dan Puak Melayu Indragiri (mendiami bekas kerajaan Indragiri di sungai Indragiri, dan banyak yang nikah kawin dengan perantau Banjar dan keturunan Arab). Selanjutnya ;Puak Melayu Rantau Kuantan (mendiami aliran Batang Kuantan); dan Puak Melayu Petalangan (mendiami belantara yang dilalui anak-anak sungai Kampar, tepatnya di kawasan Pangkalan Kuras). Sedangkan satu puak lagi, yakni Puak Melayu Riau-Lingga yang hidup di wilayah kepulauan, saat ini masuk ke Provinsi Kepulauan Riau yang merupakan pemekaran dari Provinsi Riau.

Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai mutasi gen *thalassemia* β suku Melayu Riau di Indonesia. Sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk melihat polimorfisme gen globin β penyandang *thalassemia* β suku Melayu Riau dan hubungannya dengan manifestasi klinis *thalassemia*.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah maka peneliti merumuskan sebagai berikut;

1. Bagaimanakah polimorfisme gen globin β penyandang *thalassemia* β pada suku Melayu Riau?
2. Bagaimanakah gambaran derajat keparahan manifestasi klinis penyandang *thalassemia* β suku Melayu Riau?
3. Apakah ada hubungan antara polimorfisme gen globin β dengan manifestasi klinis penyandang *thalassemia* β ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji hubungan polimorfisme gen globin β dengan derajat keparahan manifestasi klinis *thalassemia* pada penyandang *thalassemia* β

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji karakteristik polimorfisme gen globin β penyandang *thalassemia* β suku Melayu Riau.
2. Mengkaji derajat keparahan manifestasi klinis penyandang *thalassemia* β suku Melayu Riau.
3. Mengkaji hubungan polimorfisme gen globin β dengan derajat keparahan manifestasi klinis *thalassemia* pada penyandang *thalassemia* β suku Melayu Riau.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk pengembangan ilmu pengetahuan

Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan penelitian ini bermanfaat sebagai pemetaan pola mutasi gen globin β pada penyandang *thalassemia*, sebagai data epidemiologi *thalassemia* β khususnya pada suku Melayu Riau dan menambah wawasan tentang adanya hubungan polimorfism gen globin β dengan manifestasi klinisnya.

1.4.2 Untuk terapan

Sebagai pedoman bagi klinisi dalam memberikan konseling genetik terhadap penyandang dan keluarga *thalassemia* β , Sebagai pertimbangan bagi pemerintah untuk membuat program pencegahan terjadinya *thalassemia*, sebagai pengembangan pengobatan dan penatalaksanaan *thalassemia* di masa depan (*gene therapy* ataupun transplantasi sumsum tulang), dan sebagai pedoman tolak ukur untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3 Untuk kepentingan masyarakat

Penelitian ini akan memberikan informasi dan pemahaman kepada masyarakat bahwa *thalassemia* merupakan penyakit genetik yang dapat dicegah. Meningkatkan kesadaran untuk mau melakukan skrining pra-nikah guna mencegah perkawinan sesama pembawa sifat (*carrier*) agar tidak terlahir lagi penyandang *thalassemia* baru. Untuk penyandang *thalassemia* sendiri dapat mengenali mutasi yang terjadi pada dirinya, mengenali kondisi penyakit dan disiplin dalam menjalani rangkaian pengobatan.