

FREKUENSI TRAIT THALASSEMIA- β DI MAUMERE, FLORES

Abdul Salam M. Sofro*, John B. Clegg**, Maliyah Madiyan*,
Tasmimi*, Pramudji Hastuti*

*) Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran UGM

**) MRC Molecular Haematology Unit, IMM Oxford

Genetic screening for β -thalassemia trait has been carried out in Maumere, Flores - Eastern Nusa Tenggara Province, an eastern Indonesian region with strong Melanesian influence where no HbE is found. Some 103 adult healthy unrelated individuals consists of 22 males and 81 females mostly student nurses participated in the study. Three blood indices, hemoglobin concentration, packed cell volume and MCHC were normal.

Quantification of separated hemoglobin fractions following electrophoresis showed six individuals with β -thalassemia trait (6%) and one individual with HbAE heterozygote. The occurrence of 6% carrier of this genetic traits with low gene frequency of HbE comparable with previous studies in Java confirms the interaction of β -thalassemia and HbE distribution in malaria endemic region.

Further measures include premarital genetic counseling should be considered to avoid public health problem that may be created in the future.

Key Words: genetic screening, β -thalassemia trait, HbAE heterozygote, malaria endemic, premarital genetic counseling

Pendahuluan

Estimasi Wong (1983, 1986) bahwa di Indonesia terdapat sekitar 4,6 juta orang membawa gena thalassemia- β lebih didasarkan pada frekuensi kelainan genetik ini di negara dengan penduduk serumpun dan populasi terbatas di Indonesia bagian barat. Seandainya gena thalassemia di Indonesia merupakan produk arus gena yang terbawa dalam proses migrasi populasi di masa lampau, maka adanya pola klinal populasi di Indonesia dengan pengaruh unggun gena Mongolid di Indonesia bagian barat yang semakin melemah makin ke timur digantikan oleh pengaruh unggun gena Melanesid (Sofro, 1982) memungkinkan sebaran yang tidak homogen pada gena thalassemia- β pada berbagai populasi di Indonesia.

Pengamatan di Thailand dengan sebaran thalassemia dan hemoglobin E (HbE) yang cukup luas (Flatz, 1967) membuktikan adanya antar aksi thalassemia- β dengan hemoglobin E (HbE), suatu kelainan struktural hemoglobin yang umum dijumpai di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Flatz *et al.* (1965) menunjukkan bahwa frekuensi thalassemia- β tinggi di daerah dengan frekuensi HbE rendah. Sebaliknya, frekuensi thalassemia- β rendah di daerah dengan frekuensi HbE tinggi. Antaraksi kedua macam

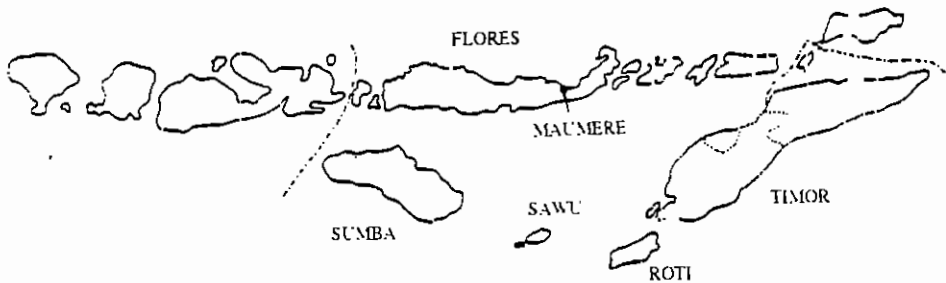
trait genetik ini diterangkan karena keunggulan selektif *trait* tersebut dalam lingkungan malaria endemik. Di Indonesia, yang juga merupakan daerah endemik malaria, sebaran HbE telah lama diketahui (Lie-Injo, 1959, 1969; Sofro, 1983). Oleh karena itu bila fenomena semacam ini juga terjadi di Indonesia, maka frekuensi *thalassemia-β* juga akan bervariasi mengikuti sebaran HbE, sebagaimana pernah di hipotesiskan oleh Sofro (1984). Yang jelas, hampir 50% kasus *thalassemia-β* di Jakarta adalah heterosigot ganda *thalassemia-β* dengan HbE (Wahidiyat, 1979).

Sofro (1983) menunjukkan bahwa frekuensi gena HbE mencapai angka yang cukup tinggi di daerah Nusa Tenggara Barat dan Nusa Tenggara Timur. Tetapi, di antara berbagai populasi yang diperiksa, populasi Flores dan Alor tidak menunjukkan adanya HbE rendah, menunjukkan frekuensi *trait thalassemia-β* pada populasi mahasiswa sebesar 6% (Sofro *et al.*, 1986). Untuk membuktikan fenomena tadi di Indonesia, sekaligus untuk mengantisipasi akibat pergeseran pola penyakit ke arah menonjolnya kelainan genetik di masa mendatang, akan dilakukan pemeriksaan pengemban *thalassemia-β* pada berbagai populasi di Indonesia. Sebagai tahap awal penelitian akan dimulai pada populasi di Flores.

Bahan dan Cara Kerja

1. Lokasi dan subyek penelitian

Lokasi yang dipilih pada penelitian ini adalah Maumere, Kabupaten Sikka, Propinsi Nusa Tenggara Timur (gambar 1). Sebagai subyek penelitian adalah individu dewasa sehat yang tidak ada hubungan kekerabatan satu sama lain, terdiri dari siswa Sekolah Perawat Kesehatan (SPK) dan karyawan R.S. Dr. T.C. Hillars Maumere dan SPK St. Elisabeth Lela yang bersedia diambil darahnya untuk pemeriksaan. Jumlah subyek yang diperiksa adalah 103 orang yang terdiri dari 81 perempuan dan 22 laki-laki usia antara 15 sampai 30 tahun.



Gambar 1
Peta Propinsi Nusa Tenggara Timur

2. Bahan dan pemeriksaan

Contoh darah vena sebanyak 5 dan 10 ml diambil dari setiap subyek dengan menggunakan *venoject vacutainer* 5 dan 10 ml isi NaEDTA (Terumo). Disimpan dalam termos es sampai tiba di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran UGM. Contoh darah 5 ml digunakan untuk pemeriksaan kadar hemoglobin (Hb), volume hematokrit (PCV), MCHC dan pembuatan hemolizat berkadar 10 g/dl. Contoh darah 10 ml digunakan untuk mempersiapkan DNA dengan menggunakan larutan dapar prelis dan lisis guna kepentingan molekular kelak.

Pemeriksaan kadar Hb dilakukan dengan metode *sianmethemoglobin* yang dibaca dengan spektrofotometer panjang gelombang 540 nm. Penentuan PCV dilakukan dengan menggunakan tabung mikrohematokrit. Penetapan pengemban (*trait*) *thalassemia-β* didasarkan atas kenaikan persentase fraksi HbA₂ di atas 3,5% setelah dilakukan elusi hasil elektroforesis larutan hemolizat pada strip selulosa asetat. Persentase fraksi HbA₂ di atas 15% dianggap sebagai fraksi HbE (Sofro, 1978; Sofro *et al.*, 1986).

Hasil dan Pembahasan

Dalam penelitian ini perlu dicatat bahwa jarak antara saat pengambilan darah sampai pemeriksaan indeks hematologis di laboratorium paling lama satu minggu. Hasil pemeriksaan indeks hematologis kadar Hb, PCV dan MCHC dapat dilihat pada tabel 1. Dengan pengelompokkan subyek laki-laki dan perempuan terlihat bahwa tiga indeks hematologis, yaitu kadar Hb, nilai PCV maupun nilai MCHC untuk laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan. Nilai-nilai indeks hematologis tersebut masih berada dalam batas normal untuk masing-masing kelompok.

Tabel 1. Kadar Hb, PCV dan MCHC pada orang Maumere, Kab. Sikka, Flores Nusa Tenggara Timur

Jenis kelamin	Jumlah sampel	Hb (g%)	PCV (%)	MCHC
Laki-laki	22	15,38 ± 1,65	47,09 ± 2,88	32,69 ± 3,21
Perempuan	81	12,93 ± 1,93	42,38 ± 4,43	30,57 ± 3,77

Dengan pemeriksaan elektroforesis Hb, beberapa individu tercatat menunjukkan adanya *trait* dan satu individu memiliki hemoglobin abnormal (Tabel 2)

Pada tabel 2 terlihat bahwa dari 103 sampel yang diperiksa, 6 diantaranya adalah pengemban *trait thalassemia-β* berdasar kadar HbA₂ di atas 3,5% (2 pada laki-laki dan 4 pada perempuan). Di samping itu, terdapat satu orang perempuan yang memiliki hemoglobin abnormal lain yang berdasarkan elektroforesis serta sebaran hemoglobin abnormal di Indonesia dapat disimpulkan sebagai hemoglobin E heterosigot (HbAE). Dengan demikian pada populasi ini terdapat 6% pengemban *thalassemia* yang mungkin tidak pernah terpikirkan sebelumnya.

Tabel 2. Distribusi *trait* thalassemia- β dan haemoglobin abnormal lain pada orang Maumere, Kab. Sikka Nusa Tenggara Timur

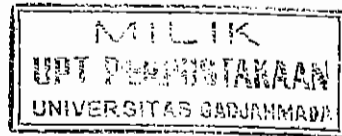
Jenis kelamin	Jumlah Sampel	Jumlah <i>trait</i>	Hb lain
Laki-laki	22	2	0
Perempuan	81	4	1
Jumlah	103	6 (6%)	1 (1%)

Jika dibandingkan dengan hasil pengamatan pada populasi lain yang pernah diperiksa, frekuensi pengemban thalassemia- β sebesar 6% di Maumere ini tidak jauh berbeda dengan frekuensi yang dijumpai di Yogyakarta (Sofro *et al.*, 1986) sebagai salah satu tempat di kawasan Indonesia bagian barat.

Sejauh ini frekuensi *trait* thalassemia baik α maupun β di Indonesia belum banyak dilaporkan. Pada umumnya yang dilaporkan adalah penderita yang masuk dan dirawat di rumah sakit, yang memang sudah menunjukkan adanya gejala klinis berat. Bagi mereka yang hanya sekedar pengemban atau pembawa *trait*, kelainan hemoglobin hanya bisa diketahui dengan penyaringan yang sampai sekarang masih belum banyak dilakukan. Kalau pada semua populasi atau daerah di Indonesia dilakukan penyaringan dan hasilnya ternyata menunjukkan frekuensi pengemban yang sama, maka kelainan genetik ini betul-betul perlu mendapat perhatian dan penanganan sungguh-sungguh. Sebab kalau hal ini terbukti benar, maka prakiraan bahwa di Indonesia ada sekitar 4,6 juta orang membawa gena thalassemia- β (Wong, 1983, 1986) masih terlampau kecil. Lebih lanjut, jika ada perbandingan tertentu antara frekuensi thalassemia- β dan alfa, maka prakiraan angka pembawa gen thalassemia alfa juga lebih tinggi dari yang diprakirakan semula.

Bila frekuensi kedua jenis thalassemia tersebut dibandingkan, memang thalassemia- β jauh lebih banyak diderita dibandingkan dengan thalassemia alfa. Hal ini dapat dimengerti karena gena untuk rantai globin alfa terdapat 2 pasang (dua gena pada masing-masing kromosom 16), sedang gena untuk rantai globin B hanya ada 1 pasang (masing-masing satu gena pada kromosom 11). Kalau ada kerusakan pada gena rantai globin, akibatnya akan terlihat globin dengan jumlah yang lebih sedikit, karena hanya tinggal sedikit gena yang masih mampu menghasilkan rantai globin normal. Tentu saja bila dugaan di atas benar, pembawa gena thalassemia yang banyak ini perlu mendapat perhatian yang sungguh-sungguh. Dalam waktu beberapa tahun, jumlah tadi akan terus meningkat dan akan menjadi problema kesehatan masyarakat.

Dalam penelitian ini diketemukan juga adanya subyek pembawa gena globin abnormal HbE. Kalau dilihat pada peta distribusi HbE di Indonesia dan di negarane-negara sekitarnya (Sofro, 1983) memang tidak aneh kalau ada satu individu di Maumere dengan HbE dalam bentuk heterosigot, meskipun sebelumnya tidak pernah diketemukan. Apalagi jika dilihat bahwa hemoglobin ini diketemukan dengan frekuensi gena cukup tinggi di populasi sekitarnya seperti di Timor, Roti dan Sawu di sebelah selatan serta Bima di sebelah barat.



Yang perlu diperhatikan adalah adanya kenyataan bahwa untuk Indonesia bagian barat sampai pulau Bali (dengan kekecualian Madura) frekuensi gena HbE umumnya rendah, sedangkan di Nusa Tenggara seperti Lombok, Bima, Sawu, Roti, Timor (lihat gambar 1) ada kecenderungan tinggi. Flatz *et al* (1965) menyatakan bahwa di daerah dengan frekuensi gena Hb E rendah, frekuensi thalassemia- β tinggi dan sebaliknya. Untuk orang Maumere, hubungan terbalik semacam ini tampaknya cocok sebagaimana pada penelitian di Yogyakarta (Sofro *et al.*, 1986).

Dari frekuensi *trait* thalassemia- β yang masih bersifat sementara pada penelitian ini, setidaknya-tidaknya dapat diambil langkah-langkah persiapan untuk penelitian lebih lanjut baik secara epidemiologis maupun klinis. Penelitian dengan melibatkan jumlah subyek yang lebih besar sudah tentu akan memberi gambaran lebih jelas mengenai epidemiologi kelainan genetik ini. Pemeriksaan terhadap populasi lain sangat diperlukan sebagai upaya untuk mendapatkan angka sebaran *trait* thalassemia- β di daerah-daerah lain sehingga dapat memberikan gambaran *trait* thalassemia- β secara nasional. Data yang diperoleh akan sangat bermanfaat sebagai dasar bagi pelaksanaan penyuluhan genetik untuk mengurangi peningkatan frekuensi *trait* di masa mendatang. Perhatian yang sungguh-sungguh terhadap kelainan genetik ini juga akan mendorong pengembangan kajian biologi molekular yang nantinya dapat digunakan dalam upaya penanganan kelainan genetik secara kausal.

Kesimpulan dan Saran

Pemeriksaan penapisan *trait* thalassemia- β telah dilakukan terhadap 103 orang dewasa sehat dan tidak ada hubungan kekeluargaan di kota Maumere, Kabupaten Sikka, Flores, Nusa Tenggara Timur. Penduduk daerah ini merupakan salah satu populasi Indonesia bagian timur dengan pengaruh unggun gena Melanesid.

Hasil penelitian ini ternyata mengkonfirmasikan adanya interaksi dalam sebaran thalassemia- β dan HbE di daerah endemik malaria. Pemeriksaan indeks hematologis kadar Hb, PCV dan MCHC menunjukkan angka normal, tetapi lewat elektroforesis hemoglobin, dijumpai adanya 6 orang pengemban *trait* thalassemia- β (frekuensi *trait* 6%) dan satu individu dengan HbE (frekuensi gena HbE 0,5%).

Dari penelitian ini tampak bahwa kelainan genetik, khususnya thalassemia, cukup banyak dijumpai. Mengingat peningkatan frekuensi kelainan genetik ini hanya terjadi lewat perkawinan, kiranya sudah saatnya diambil langkah-langkah sistematis meliputi penyuluhan genetik pranikah agar kelainan ini tidak menjadi permasalahan kesehatan masyarakat di masa mendatang.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih yang tak terhingga kami sampaikan kepada MRC *Molecular Haematology Unit, Institute of Molecular Medicine, Oxford* yang telah memberi bantuan dana untuk koleksi sampel di lapangan dan Proyek DPP UGM 1991-1992 yang telah memberi tambahan dana untuk pemeriksaan laboratorium. Penghargaan yang tinggi dan ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Sikka, dr. Teddy J. selaku Kepala RS. Dr. T.C. Hillars beserta staf, serta

Kepala SPK St. Elisabeth dan staf di Lela atas segala bantuan selama penelitian ini berlangsung. Akhirnya kepada semuanya yang telah menyediakan diri ikut serta dalam penelitian ini, kami berikan penghargaan setinggi-tingginya dan terima kasih atas segala peran sertanya. Semoga Allah SWT. memberikan imbalah yang setimpal atas segala keikhlasannya.

Keustakaan

- Flatz, G. 1967 Haemoglobin E : Distribution and Population Dynamics, *Human genetic*, 3:189-170
- Flatz, G., Pik, C., and Sringam, S. 1965 Haemoglobin E and Thalassemia : their distribution in Thailand. *Ann. Hum. Genet* 29:155-170
- Lie-Injo, L.E. 1959 Pathological haemoglobins in Indonesia. *Dalam* J.H.P. Jonxis and J.F. Delafresnaye (eds.) *Abnormal Haemoglobins*. C.C. Thomas-Springfield III, pp. 363-383. Disitasi dalam Livingstone, F.B. 1967. *Abnormal haemoglobins in human populations* A summary and interpretation. Aldien Publishing Co., Chicago
- Lie-Injo, L.E., 1969 Distribution of genetic red cell defects in South-East Asia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 63(5) : 664-674
- Sofro, A.S.M., 1978 Elektroforesis hemoglobin dengan menggunakan membran selulose asetat. *Laporan penelitian Proyek PIT/DPPM No. 247/PIT/DPPM/78*
- Sofro, A.S.M. 1982 *Population genetic studies in Indonesia*. Ph.D. thesis, John Curtin School of Medical Research-ANU
- Sofro, A.S.M. 1983 Haemoglobin abnormal di Indonesia. *Medika*, IX (10) : 848-852
- Sofro, A.S.M. 1984 Malaria-related traits in the Indonesian Archipelago. Diajukan pada the 26th SEAMEO TROP MED SEMINAR, Jakarta, 15-18 Mei 1984
- Wahidiyat, Iskandar 1979 Penelitian thalassaemia di Jakarta *Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*
- Wong, H.B. 1983 Thalassaemia as community health problem in South-East Asia. *Naskah lengkap Kongres Nasional PHTDI*, Yogyakarta 22-24 September 1983 hal. 73-83
- Wong, H.B. 1986 Prenatal diagnosis of some haematological genetic disease. *Kumpulan Makalah / Abstrak pembicara tamu*. Kongres Nasional ke V Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia, Semarang 16-18 Oktober 1986 hal. 68-82