

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Talasemia merupakan penyakit kelainan pada darah yang diturunkan secara *autosomal recessive*, hal ini disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin di dalam sel darah merah, sehingga talasemia ini menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan menurunnya atau tidak adanya sintesis salah satu rantai alfa (α), beta (β) dan atau rantai globin lain yang membentuk struktur normal molekul hemoglobin pada orang dewasa. Talasemia beta terjadi akibat berkurangnya globin- β atau tidak diproduksi sama sekali rantai globin- β .^(1,2,3)

Prevalensi kejadian talasemia terentang lebar dari Eropa Selatan-Mediterranean, Timur Tengah, Afrika, Asia Selatan, Asia timur, sampai dengan Asia Tenggara.⁽³⁾ Prevalensi tersebut membentuk sebuah sabuk talasemia (*thalassemic belt*), dimana Indonesia termasuk didalamnya.⁽⁴⁾ Berdasarkan data dari Fucharoen dan Weatherall tahun 2016, negara Indonesia diperkirakan memiliki jumlah *carrier* talasemia beta sebanyak 12.804.991 orang, kelahiran bayi yang terkena penyakit talasemia beta sebanyak 22.942 orang, dan kelahiran bayi dengan talasemia beta homozigot sebanyak 4.740 orang.⁽³⁵⁾ Berdasarkan pola penyakit pasien rawat inap di RS Kabupaten Cirebon tahun 2018, didapatkan sebanyak 261 orang menderita penyakit talasemia pada golongan usia 5-14 tahun.⁽⁷⁾

Klasifikasi talasemia berdasarkan rantai globin yang terganggu produksinya pada hemoglobin dibagi menjadi talasemia alfa (α) dan talasemia beta (β).⁽³⁾ Selain itu, klasifikasi talasemia dapat dibedakan berdasarkan tingkat keparahan klinisnya dibagi menjadi *non transfusion dependent thalassemi*s (NTDT) dan *transfusion dependent thalassemi*s (TDT).⁽⁸⁾

Hemoglobin memiliki cincin heme yang terdiri dari besi dan empat rantai globin yang berisikan dua rantai alfa dan dua rantai non-alfa. Sehingga komponen empat rantai globin menentukan tipe hemoglobin. Ada tipe hemoglobin fetal (HbF) yang tersusun atas dua rantai alfa dan dua rantai gamma; hemoglobin A (HbA, tipe dewasa) yang tersusun atas dua rantai alfa

dan dua rantai beta; hemoglobin A₂ yang tersusun atas dua rantai alfa dan dua rantai delta. Kadar HbF mencapai 60-80% saat bayi lahir, setelah itu akan mulai transisi dari gama globin ke beta globin untuk menjadi HbA, sehingga HbA banyak ditemukan pada orang dewasa. HbA normal pada dewasa adalah 95-98%, HbF normal pada dewasa adalah 0,8-2%, dan HbA₂ normal pada dewasa adalah 2-3%^(3,34)

Pada orang dengan talasemia beta, akan terjadi penundaan transisi dari ekspresi globin gamma menjadi globin beta, akibatnya kadar HbF tetap diatas normal pada kebanyakan pasien. Pasien talasemia beta akan muncul manifestasi klinis setelah usia 2 tahun, hal ini mengikuti dari penurunannya produksi HbF saat transisi terjadi.^(9,10)

Polimorfisme Xmn1 yang terletak di -158 C>T promotor gen *HBG2* merupakan salah satu modifikator genetik yang diketahui dapat memodifikasi produksi rantai globin gamma. Polimorfisme ini mengurangi pengikatan faktor transkripsi dengan *reduced silencing* ekspresi gen globin gamma pada sel dewasa sehingga menghasilkan gen globin gamma yang sangat tinggi dan menyebabkan tingginya kadar HbF pada kehidupan dewasa. Produksi HbF yang tinggi dapat mengkompensasi tingkat HbA yang rendah karena rantai globin beta yang abnormal sehingga dapat mengurangi *severity* dari talasemia beta. Beberapa penelitian melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme Xmn1 dan kadar HbF.^(9,10)

Berdasarkan hal tersebut dan juga penelitian ini belum pernah dilakukan di Cirebon, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan polimorfisme Xmn1-*HBG2* dengan tingginya kadar HbF pada pasien talasemia beta di Cirebon.

1.2 Permasalahan Penelitian

Permasalahan dalam penelitian ini yaitu apakah ada hubungan antara polimorfisme Xmn1-*HBG2* dengan tingginya kadar HbF pada pasien talasemia beta di Cirebon?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui adanya hubungan antara polimorfisme *Xmn1-HBG2* dengan tingginya kadar HbF pada pasien talasemia beta di Cirebon.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengetahui frekuensi genotip dan alel polimorfisme *Xmn1-HBG2* pada pasien talasemia beta di Cirebon.
- b. Mengidentifikasi polimorfisme *Xmn1-HBG2* dan tingginya kadar HbF pada pasien talasemia beta di Cirebon.
- c. Mengetahui dan menganalisis hubungan antara polimorfisme *Xmn1-HBG2* terhadap tingginya kadar HbF pada pasien talasemia beta di Cirebon.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk pasien

Memberikan informasi kepada pasien talasemia di Cirebon mengenai keterkaitan polimorfisme *Xmn1-HBG2* dengan tingginya kadar HbF terhadap penyakit talasemia beta.

1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan

Memberikan informasi dan saran untuk dapat mengembangkan pelayanan kesehatan pada penyakit dalam bidang genetika.

1.4.3 Manfaat untuk peneliti

Memberikan pengalaman dan pengetahuan terkait penelitian dan menambah wawasan tentang studi genetika.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Peneliti (tahun)	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Hasil Penelitian
Wulandari RD, et al. (2020) ⁽⁹⁾	<i>Thalassemia Major and Intermedia Patients in East Java do not Show Fetal Hemoglobin Level Difference in Relation to XMNI Polymorphism</i>	Peneliti menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan <i>cross sectional</i> .	Pada hasil penelitian didapatkan perbedaan yang tidak signifikan pada kadar HbF antara XmnI heterozigot dan homozigot pada pasien talasemia mayor dan talasemia intermedia.
Hossain M, et al. (2019) ⁽¹⁰⁾	<i>Role of XmnI Polymorphism in HbF Induction in HbE/β and β-Thalassaemia Patients.</i>	Peneliti menggunakan metode analisis deskriptif dengan meninjau literatur.	Pada hasil penelitian didapatkan pada semua penderita beta talasemia memiliki kadar HbF yang relatif meningkat. Pada literatur yang telah dipublikasikan menunjukkan bahwa substitusi C>T (rs7482144) pada posisi-158 dari gen gama globin, disebut sebagai polimorfisme XmnI-G γ , yang merupakan varian urutan umum pada semua kelompok populasi.
Tantawy AAG, et al. (2012) ⁽¹¹⁾	<i>Prevalence of XmnI Gγ polymorphism in Egyptian patients with β-thalassemia major</i>	Peneliti menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan <i>cross sectional</i> .	Penelitian menunjukkan bahwa pasien talasemia beta di Mesir memiliki frekuensi positif yang rendah untuk polimorfisme XmnI baik dalam homozigot maupun heterozigot.
Ali N, et al. (2015) ⁽¹²⁾	<i>Frequency of Gγ-globin promoter 158 (C>T) XmnI Polymorphism in Patients with Homozygous/Compound Heterozygous Beta Thalassaemia</i>	Peneliti menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan <i>case-control</i> .	Pada hasil penelitian ini didapatkan polimorfisme XmnI pada kelompok talasemia beta homozigot atau heterozigot adalah 13%. Yang paling umum terkait polimorfisme XmnI adalah IVSI-5.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya:

1. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wulandari RD tahun 2020 yang berjudul *Thalassemia Major and Intermedia Patients in East Java do not Show Fetal Hemoglobin Level Difference in Relation to XMNI*

Polymorphism. Perbedaan dengan penelitian ini adalah waktu, tempat, populasi dan sampel.

2. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hosain M yang berjudul *Role of XmnI Polymorphism in HbF Induction in HbE/ β and β -Thalassaemia Patients*. Perbedaan dengan penelitian ini adalah waktu, tempat, populasi, sampel dan metode penelitian.
3. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tantawy yang berjudul *Prevalence of XmnI γ polymorphism in Egyptian patients with β -thalassemia major*. Perbedaan dengan penelitian ini adalah variabel terikat, waktu, tempat, populasi dan sampel.
4. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ali N yang berjudul *Frequency of γ -globin promoter 158 (C>T) XmnI Polymorphism in Patients with Homozygous/Compound Heterozygous Beta Thalassaemia*. Perbedaan dengan penelitian ini adalah variabel terikat, waktu, tempat, populasi, sampel dan metode penelitian.

