

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Hubungan Antara Kadar Hemoglobin dengan Kadar Kreatinin Serum Penderita Penyakit Ginjal Menahun (Kronis) <i>(The Relationship between Haemoglobine and Creatinine Serum Concentration in Chronical Kidney Disease Patients)</i>	97-99
Rosnety, M. Arif, Hardjoeno	97-99
Nilai Ureum, Kreatinin, dan Penyingkiran Kreatinin di Penderita Penyakit Ginjal Menahun (Kronik) <i>(Values of Ureum, Creatinine and Creatine Clearance in Chronically Kidney Disease Patients)</i>	100-103
I. Ismail, Mutmainnah, Hardjoeno.....	100-103
Kajian Keluarga Thalassemia β -Hemoglobin E <i>(Family Study of β-Hemoglobin E Thalassemia)</i>	104-108
Nurul A, Adi K Aman, Ratna A.G	104-108
Antigen OMP (<i>Outer Membrane Protein</i>) <i>Salmonella typhi</i> FAGA Lokal yang Imunodominan dan Spesifik terhadap Antibodi Penderita Demam Tifoid <i>(Immunodominant Parts of OMP from Local Phage Strain S. Typhi Which React Specifically with Antibody of Typhoid Fever Patients)</i>	109-113
J Nugraha, Rahayu Anggraini, Prihatini, I Handojo, SP Edijanto.....	109-113
TELAAH PUSTAKA	
Trombositopenia pada Pengobatan dengan Heparin <i>(Trombocytopenia in Heparin Therapy)</i>	114-123
B. Mulyadi, J. Soemarsono	114-123
LAPORAN KASUS	
Infestasi Plasmodium dalam Sumsum Tulang Penderita Malaria <i>(Plasmodium Infestation in Malarian Patient's Bone Marrow)</i>	124-128
M. I. Diah P, Tonang D.A., Lusi O.W., J.B. Suparyatmo, Yuwono H.S.	124-128
MENGENAL PRODUK BARU	
Identifikasi Cepat Mikroorganisme Menggunakan Alat Vitek-2 <i>(Rapid Identification of Microorganism by Vitek-2)</i>	129-132
Prihatini, Aryati, Hetty	129-132
MANAJEMEN LABORATORIUM	
Survei Turn Around Time pada Pelayanan Laboratorium <i>(Turn Around Time Survey on The Laboratory Services)</i>	133-136
Linda Rosita, O. Sianipar.....	133-136
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	137-140

KAJIAN KELUARGA THALASSEMIA β -HEMOGLOBIN E

(Family Study of β -Hemoglobin E Thalassemia)

Nurul A*, Adi K Aman*, Ratna A.G*

ABSTRACT

$HbE-\beta$ thalassemia is an inherited hemoglobin disorder of gene combination β thalassemia and HbE . It is caused by thalassemia and hemoglobinopathy gene, which acting as the allele in the same locus of chromosome. The clinical presentation is more severe than HbE homozygote and almost similar to β thalassemia major. This disease is found predominantly in South East Asia, including Indonesia. The family study is very needed in order to genetic screening to prevent hemoglobinopathy and thalassemia homozygote. The objective of this study is to know the pedigree from the daughter who suffer from $HbE-\beta$ thalassemia which is taken care in the children ward at H. Adam Malik Top Refferal Hospital, Medan. The family study was also done to both father and mother, one sister and to both grandparent. An examination was carried, which include physical examination, complete cell blood count, peripheral blood morphology, hemoglobin analysis with Hb -electroforese pH 8.5 agarose medium and read with densitometri, and osmotic fragility examination. From the family study was found that her father suffer from HbE heterozygote while the mother suffer from β thalassemia trait and sister got $HbE-\beta$ thalassemia. The father and mother have no relative acceptance and there is no any blood linkage. Her grandparent could not perform the blood sample because they were have already passed away.

Key words: β -thalassemia, HbE heterozygote, $HbE-\beta$ thalassemia, hemoglobin-analysis

PENDAHULUAN

Thalassemia adalah kelainan hemoglobin herediter (keturunan) akibat kurang atau tidak adanya sintesa satu atau lebih rantai globin. Disebut *thalassemia α* (alfa) apabila yang terganggu adalah sintesa rantai α dan *thalassemia β* (beta) apabila yang terganggu adalah sintesa rantai β .¹⁻³

Berbeda dengan *thalassemia*, hemoglobinopati atau varian Hb adalah kelainan hemoglobin akibat terdapatnya urutan asam amino yang abnormal pada salah satu atau lebih rantai globin. HbE adalah varian hemoglobin dengan kelainan rantai globin β di asam amino ke-26 yaitu terjadi pergantian asam amino glutamat menjadi lisin.¹⁻³

Gen untuk struktur rantai globin dan untuk kecepatan sintesis globin tampaknya menempati lokus genetik yang sama sehingga gen *thalassemia* dan gen hemoglobinopati dapat berlaku sebagai alel. *Thalassemia β -hemoglobin E* adalah hasil gabungan gen thalassemia dan gen hemoglobinopati yang paling sering dijumpai di Asia Tenggara, termasuk Indonesia.^{1,3,4} Sindroma ini menyebabkan gangguan klinis yang jauh lebih berat dibandingkan dengan HbE homozigot tetapi lebih menyerupai *thalassemia β* mayor.⁵⁻⁷

Ada beberapa metode untuk investigasi sangkaan *thalassemia* dan Hb varian tetapi diagnosa umumnya sudah dapat ditegakkan berdasarkan gambaran hematologi dan analisa hemoglobin.^{4,6,8,9}

Elektroforesis hemoglobin pada pH alkali merupakan salah satu cara pemeriksaan analisis

hemoglobin yang banyak digunakan untuk membuktikan adanya hemoglobin abnormal. Kadar HbA_2 yang meningkat 3,6–7,8% pada seorang yang secara klinis normal, merupakan kriteria diagnostik *thalassemia β trait*. Kadar $HbA_2 > 7\%$ menunjukkan dugaan varian Hb yang bermigrasi bersama HbA_2 . Di kasus HbE heterozigot yang khas kadar HbA_2 berkisar 20–35% tempat hemoglobin E pada elektroforesis biasanya bergerak dan bertumpu pada HbA_2 .^{4,6-8}

Angka kejadian *thalassemia* dan hemoglobinopati dapat diperkecil dengan cara konseling genetik dan diagnosis prenatal. Oleh karena itulah kajian keluarga sangat diperlukan dalam rangka penyaringan genetik untuk mencegah *thalassemia* dan hemoglobinopati.^{5,7-10}

Tujuan penelitian kajian keluarga (*family study*) penderita *thalassemia β -hemoglobin E* ini adalah untuk yang selanjutnya diharapkan hasilnya dapat berguna untuk konseling genetik.

BAHAN DAN METODE

Kajian keluarga (*family study*) terhadap kedua orang tua dilakukan seorang anak perempuan usia 6,5 tahun yang menderita *thalassemia β -hemoglobin E* yaitu ayah, usia 31 tahun, suku Jawa; ibu usia 27 tahun suku Jawa; dan seorang adik perempuan usia 20 bulan. Penderita adalah anak pertama dari 2 bersaudara. Kajian keluarga terhadap kedua orang tua pihak ayah dan ibu tidak dapat di lakukan oleh karena kedua-duanya telah meninggal dunia.

* Divisi Hematologi Departemen Patologi Klinik, e-mail: clinpathusu@yahoo.com FK USU/RSUP H.Adam Malik, Jl.Bunga Lau 17 Medan 20136

Pemeriksaan yang dilakukan terdiri atas: 1) pemeriksaan fisik, 2) pemeriksaan darah lengkap menggunakan alat elektronik *counter Cell Dyne 3700 System*, 3) morfologi darah tepi dengan sediaan apus darah tepi menggunakan pewarnaan Giemsa, 4) analisis hemoglobin dengan metode Hb elektroforesis menggunakan alat Hydrasys Sebia di media agarose gel pH 8,5 dan kadar fraksi hemoglobin secara relatif diukur secara densitometri pada β 595 nm, 5) kerapuhan (*fragility*) osmotik untuk menilai hemolisis osmotik eritrosit penderita dengan metode banyak tabung (9 tabung), menggunakan larutan NaCl dengan kepekatan 0,30%, 0,35%, 0,40%, 0,45%, 0,50%, 0,55%, 0,60%, 0,65%, dan 0,70%. Hasil pemeriksaan dinyatakan bahwa pada kepekatan (konsentrasi) NaCl saat mulai hemolisis sampai terjadi hemolisis sempurna. Hasilnya dibandingkan dengan kontrol normal dan dibuat dalam bentuk kurva kerapuhan (*fragility*) osmotik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

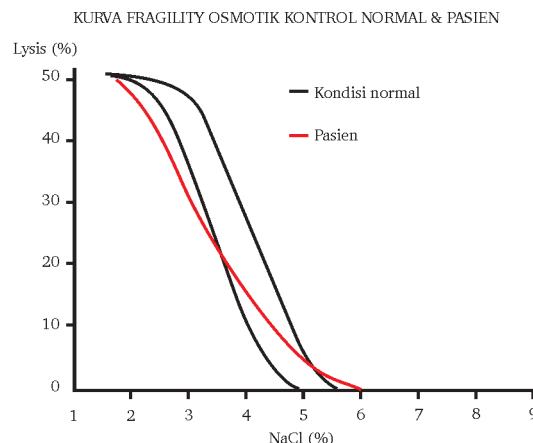
Hasil kajian keluarga (*family study*) terhadap kedua orang tua yaitu ayah, ibu dan adik perempuan penderita sebagai berikut:

Table 1. Hasil pemeriksaan fisik penderita dan keluarga

Gejala klinis	Penderita	Ayah	Ibu	Adik
Pucat	+	-	-	+
Ikterus	+	-	-	+
Hepatomegali	+	-	-	+
Splenomegali	+	-	-	+

Didasari Tabel 1 terlihat bahwa si penderita dan adik dijumpai gejala klinis yang sama, sedangkan di kedua orang tua tidak dijumpai kelainan klinis yang berarti.

Gambar 1 terlihat bahwa hemolisis awal pada kepekatan (konsentrasi) NaCl 0,55% dan hemolisis



Gambar 1. Kurva osmotik kerapuhan (*fragility*) metode banyak tabung dari penderita

sempurna pada kepekatan (konsentrasi) NaCl 0,35%, sehingga kurva kerapuhan osmotik penderita *thalassemia β-hemoglobin E* menyilang kurva kerapuhan (*fragiliti*) kontrol normal.

Tabel 2 menunjukkan bahwa penderita dan adik menderita anemia berat dengan nilai MCV, MCH dan MCHC menurun, RDW dan retikulosit meningkat. Ayah dan ibu menderita anemia ringan dengan nilai MCV, MCH dan MCHC menurun, RDW dan retikulosit meningkat sedikit.

Tabel 3 menunjukkan morfologi eritrosit penderita dan adik dengan gambaran mikrosister hipokrom, anisopoikilositosis dan dijumpai juga eritrosit berinti rubrisit dan metarubrisit. Ayah dan ibu menunjukkan morfologi eritrosit mikrosister hipokrom anisositosis.

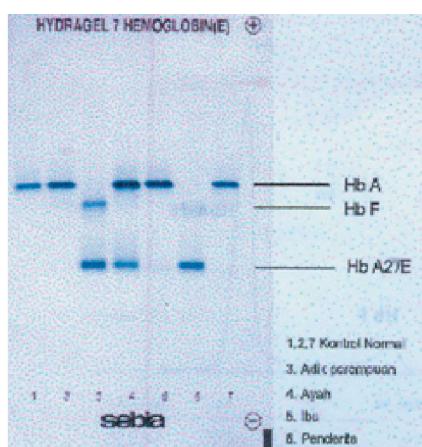
Gambar 2 menunjukkan bahwa no. 1,2 dan 7 merupakan sebagai kontrol HbA, sedangkan di penderita (no. 6) menunjukkan adanya fraksi HbA₂/E dan HbF yang sekaligus juga sebagai kontrol fraksi Hb tersebut. Adik juga

Tabel 2. Hasil pemeriksaan darah lengkap penderita dan keluarga

Macam pemeriksaan	Penderita	Ayah	Ibu	Adik
Hemoglobin (g/dL)	4,41	9,9	9,7	5,9
Hematokrit (%)	13,9	34,6	34,0	17,8
Eritrosit ($\times 10^6/\text{mL}$)	2,45	4,55	5,59	3,49
MCV (fl)	56,7	76,0	60,8	51,1
MCH (pg)	18,0	21,8	17,4	16,9
MCHC (g/dL)	31,7	28,6	28,5	33,1
RDW (%)	26,4	16,5	16,2	34,4
Leukosit ($\times 10^3/\text{mL}$)	7,94	5,1	7,3	11,0
Trombosit ($\times 10^3/\text{mL}$)	374	141	263	478
Retikulosit (%)	6,5	2,0	2,0	6,0

Tabel 3. Hasil pemeriksaan morfologi daerah tepi penderitaan dan keluarga

Penderita	Ayah	Ibu	Adik	
Eritrosit	Mikrosister, hipokromaniso poikilositosis, polikromasi, <i>basophilic stippling</i> , sel target, <i>tear drops</i> , ovalosit, fragmentositos, rubrisit 4/100 leuko, meta-rubrisit 4/100 leuko	Mikrosister, Hipokrom, Anisositosis, ovalosit	Mikrosister, Hipokrom, Anisositosis, ovalosit	Mikrosister, hipokrom, anisositosis poikilositosis, polikromasi, <i>basophilic stippling</i> , sel target, <i>tear drops</i> , ovalosit, fragmentositos rubrisit 3/100 leuko metarubr 4/100 leuko
Leukosit	Normal Hitung jenis: 4/1/1/45/42/7	Normal hitung jenis: 2/0/1/57/34/6	Normal Hitung jenis; 3/0/2/60/31/4	Normal Hitung jenis: 3/1/1/49/40/6
Trombosit	Normal indirek: cukup	Normal indirek: cukup	Normal indirek: cukup	Normal indirek: cukup



Gambar 2. Hasil Hb elektroforesis penderita dan keluarga

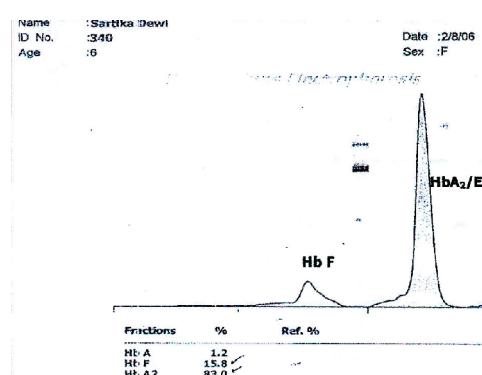
menunjukkan fraksi Hb yang sama dengan penderita. Ayah (no. 4) menunjukkan adanya fraksi HbA₂/E dan HbA, sedangkan ibu (no. 5) menunjukkan adanya fraksi HbA₂ dan HbA.

Tabel 4. Hasil analisis hemoglobin dengan densitometri penderita dan keluarga

Penderita	Ayah	Ibu	Adik
Hb A (%)	1,2	64,4	92,1
Hb F (%)	15,8	—	0,7
Hb A ₂ /E (%)	83,0	35,69	7,2

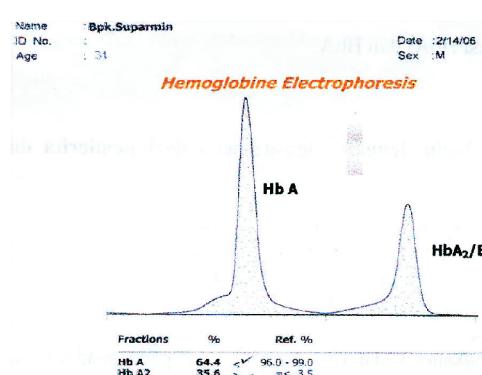
Tabel 4 menunjukkan peningkatan kadar HbF dan HbA₂+E di penderita dan adik. Peningkatan kadar HbA₂+E 35,6% terlihat di ayah dan di ibu terlihat peningkatan kadar HbA₂ 7,2%.

Gambar 7 menunjukkan hasil kajian keluarga (*family study*) penderita thalassemia β -hemoglobin E, yaitu ayah menderita HbE heterozigot, ibu menderita *thalassemia* β trait dan adik menderita *thalassemia* β -hemoglobin E. kedua orang tua pihak ayah dan ibu sudah meninggal dunia.



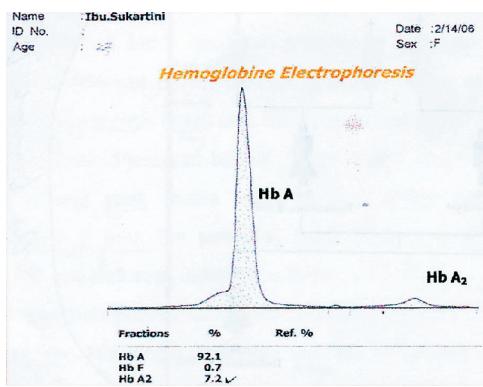
Gambar 3. Densitometri analisis Hb dengan Hb elektroforesis penderita

Gambar 3 menunjukkan densitometri fraksi hemoglobin penderita yaitu HbA 1,2%, HbF 15,8%, HbA₂+E 83,0%.



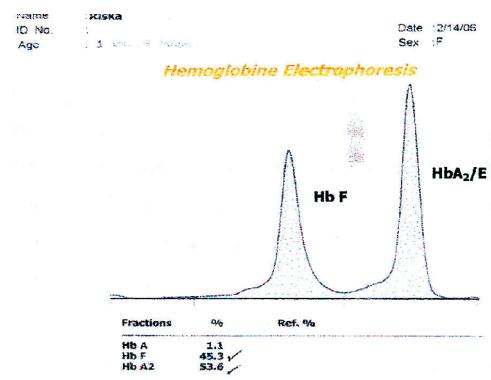
Gambar 4. Densitometri analisis Hb dengan Hb elektroforesis dari ayah

Gambar 4 menunjukkan densitometri fraksi hemoglobin ayah penderita yaitu HbA 64,4%, HbA₂+E 35,6%.



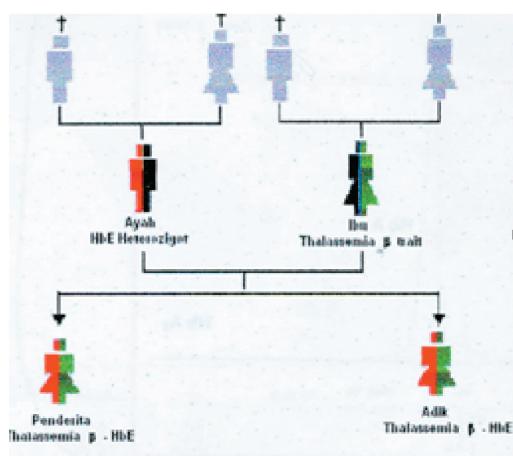
Gambar 5. Densitometri analisis Hb dengan Hb elektroforesis dari ibu

Gambar 5 menunjukkan densitometri fraksi hemoglobin ibu penderita yaitu HbA 92,1%, HbF 0,7%, HbA₂ 7,2%.



Gambar 6. Densitometri analisis Hb dengan Hb elektroforesis dari adik

Gambar 6 menunjukkan densitometri fraksi hemoglobin adik penderita yaitu HbA 1,1%, HbF 45,8%, HbA₂+E 53,6%.



Gambar 7. Hasil kajian keluarga kasus thalassemia β -hemoglobin E

Secara *genotype*, thalassemia β -HbE dapat dibedakan 2 jenis (tipe) yaitu thalassemia β^+ + HbE ($\beta^E/\beta^{+ \text{-thal}}$) dan thalassemia β^0 -HbE ($\beta^E/\beta^{0 \text{-thal}}$). Keduanya dapat dibedakan berdasarkan ada atau tidaknya HbA. Di jenis (tipe) yang berat ($\beta^E/\beta^{0 \text{-thal}}$) hanya didapatkan HbA₂/E dan HbF, yaitu kadar HbA₂/E sekitar 40–70% dan HbF 30–60%. Kadar HbE ini lebih sedikit jika dibandingkan dengan kadar HbE di HbE homozigot (HbEE), sedangkan HbF meningkat secara proporsional.

Di jenis (tipe) yang lebih ringan ($\beta^E/\beta^{+ \text{-thal}}$), elektroforesis Hb didapatkan Hb A, HbA₂/E dan Hb F, yaitu kadar HbA₂/E sekitar 40–70%, HbF 6–20% dan HbA yang kadarnya lebih sedikit dibandingkan dengan HbE heterozigot (HbAE).^{6–9}

Dalam kasus ini kemungkinan *genotype* penderita adalah thalassemia β^+ -HbE ($\beta^E/\beta^{+ \text{-thal}}$), yaitu di Hb elektroforesis didapatkan HbA, HbF dan HbA₂/E. *Genotype* ini merupakan 1 dari 4 hasil dari perkawinan thalassemia β heterozigot sifat/ciri (*trait*) dengan HbE heterozigot (*trait*). Dengan demikian salah satu orang tua adalah thalassemia β heterozigot (*trait*) atau HbE sifat/ciri heterozigot (*trait*).

Telah dijelaskan bahwa kadar HbA₂ yang meningkat sekitar 3,6–7,8%, di seorang yang secara klinis normal adalah merupakan patokan diagnostik thalassemia β *trait*. Ibu penderita tidak mengalami gejala klinis yang berarti dan pada Hb elektroforesis didapatkan kadar HbA 92,1%, HbF 0,7% dan HbA₂ 7,2% sehingga disimpulkan menderita thalassemia β *trait*.

Secara *genotype*, HbE dapat dibedakan atau HbE homozigot (HBEE) dan HbE heterozigot (HbAE). Secara umum keduanya tidak menimbulkan kelainan klinis, yang membedakan adalah kadar HbA₂/E di HbEE kadar HbA₂/E sekitar 20–35% sedangkan di HbAE didapatkan kadar HbA₂/E sekitar 80–95%. Kelainan klinis ayah penderita tidak dijumpai dan pada Hb elektroforesis didapatkan kadar HbA₂/E 35,6% dan HbA 64,4%, sehingga disimpulkan ia menderita HbE heterozigot (HbAE). Adik penderita tampak memiliki gejala klinis, gambaran hematologis dan analisis Hb yang mirip dengan penderita, sehingga kemungkinan memiliki *genotype* sama dengan penderita yaitu thalassemia β^+ -HbE.

Didasari anamnesis dan hasil kajian keluarga, diduga orang tua pihak ibu penderita, kemungkinan salah satunya juga menderita thalassemia β *trait* karena dari 7 bersaudara pihak ibu tidak ada satu pun yang mempunyai gejala klinis seperti yang diderita anaknya. Demikian juga dengan orang tua pihak ayah penderita, kemungkinan salah satunya menderita heterozigot HbE karena dari 5 bersaudara pihak ayah tidak ada satu pun yang mempunyai gejala klinis seperti yang diderita anaknya. Sangat disayangkan bahwa saudara pihak ayah dan ibu penderita tidak

berhasil didapatkan sehingga bisa lebih memperjelas kajian keluarga ini.

SIMPULAN DAN SARAN

Kajian keluarga dilakukan terhadap ayah, ibu dan adik dari seorang anak yang menderita thalassemia β -HbE di mana hasilnya ayah menderita HbE heterozygot, ibu menderita *thalassemia β* trait dan adik penderita juga menderita thalassemia β -HbE. Kajian keluarga yang dilakukan ini sangat berguna dalam rangka konseling genetik untuk mencegah thalassemia homozigot dan hemoglobinopati selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harrison RC: Thalassemia in Harmening, MD Clinical Hematology and Fundamental of Hemostasis, 4th ed, Philadelphia, FA. Davis Company, 2001; 186–200.
2. Hoffbrand AV: Thalassemia, dalam Kapita Selekta Haematologi, 2nd ed., Jakarta, EGC, 1996; 78–84.
3. Pignatti BC, Galanello R: Thalassemia and Related Disorders, Quantitative Disorders of Haemoglobin Synthesis, in Wintrobe's Clinical Haematology, 11th ed Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 1319–52.
4. Sacher RS: Sindrom Thalassemia dalam Widmann's Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium, Edisi 11, Jakarta, EGC, 2004; 93–107.
5. Weatherall JD: The Thalassemia in Williams Hematology. 7th ed, New York, Mc Graw Hill Companies, International ed, 2006; 633–66.
6. Wild JB, Bain JB: Investigation of Abnormal Haemoglobin and Thalassemia, in Dacie and Lewis Practical Haematology, 9th ed, London, Churchill Livingstone, 2001; 231–508.
7. Greenberg LP: Major Hematologic Disease in Developing World – New Aspects of Diagnosis and Management of Thalassemia, Malaria Anemia and Acute Leukemia, <http://www.asheducation book.org/cgi/reprint/2001/1/479>, 479–99.
8. Workshop Organized by Faculty of Medicine University of Indonesia: Manual of Laboratory Diagnosis of Thalassemia and Hemoglobinopathies Including Prenatal Diagnosis Jakarta, 1992, September 15–18.
9. Pemeriksaan Laboratorium pada Thalassemia dan Hemoglobin Varian (unpublished).
10. Linker AC: Blood in Current Medical Diagnosis and Treatment, 41st ed, New York, Mc Graw Hill, 2002; 520–22.