

## Hubungan Tipe *Thalassemia* $\beta$ serta Polimorfisme c.-582 A>G Promotor Gen *HAMP* dan Status Besi *thalassemia* $\beta$ Berat Baru

Susi Susannah, Ponpon Idjradinata

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

### Abstrak

Kelebihan besi merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas penderita *thalassemia*  $\beta$  berat. Terdapat berbagai faktor yang memengaruhi status besi *thalassemia*  $\beta$  berat. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan tipe *thalassemia*  $\beta$  serta polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *hepcidine antimicrobial peptide* (*HAMP*) dengan status besi *thalassemia*  $\beta$  berat baru. Penelitian dengan metode potong lintang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin/Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung selama November–Desember 2012. Subjek penelitian adalah penderita *thalassemia*  $\beta$  berat yang baru didiagnosis berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratorium. Subjek belum pernah mendapatkan transfusi darah dan memiliki kadar *C-reactive protein* normal. Status besi dinilai dengan mengukur kadar feritin serum (FS) dan saturasi transferin (ST). Analisis statistik yang digunakan adalah uji-t, Uji Mann-Whitney, dan uji chi-kuadrat. Didapatkan 29 subjek *thalassemia*  $\beta$  berat baru, 24 *thalassemia*  $\beta$  mayor dan 5 *thalassemia*  $\beta$ /HbE berat. Tidak ada perbedaan status besi antara kedua tipe *thalassemia*  $\beta$  berat baru maupun antara yang mengalami polimorfisme dan yang tidak mengalami polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* ( $p>0,05$ ). Simpulan, tipe *thalassemia*  $\beta$  berat dan polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* tidak berhubungan dengan status besi penderita *thalassemia*  $\beta$  berat yang baru didiagnosis. [MKB. 2015;47(3):192–98]

**Kata kunci:** Feritin, polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP*, saturasi transferin, *thalassemia*  $\beta$  berat

## Association of $\beta$ -thalassemia Type and Polymorphisms of c.-582 A>G Promoter *HAMP* Gene and Iron Status in Newly Diagnosed Severe $\beta$ -thalassemia

### Abstract

Iron overload is the common cause of morbidity and mortality in severe  $\beta$ -thalassemia patients. Many factors influence the iron status in severe  $\beta$ -thalassemia. This study aimed to analyze the association of  $\beta$ -thalassemia type, polymorphism c.-582 A>G promotor *hepcidine antimicrobial peptide* (*HAMP*) gene, and iron status in newly diagnosed severe  $\beta$ -thalassemia. A cross-sectional study was performed at Dr. Hasan Sadikin General Hospital/Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran Bandung from November to December 2012. Subjects were newly diagnosed severe  $\beta$ -thalassemia patients who were diagnosed based on clinical manifestation and laboratory examination. Subjects had not received any blood transfusion before and had normal CRP level. Transferrin saturation (TS) and serum ferritin (SF) levels indicate iron status. The statistical analysis was performed using t test, Mann-Whitney, and Chi square test. Twenty nine subjects were diagnosed as newly severe  $\beta$ -thalassemia, 24  $\beta$ -thalassemia mayor and 5 with severe  $\beta$ -thalassemia/HbE. There was no difference in the iron status between the two types of severe  $\beta$ -thalassemia and between those with and without polymorphism of c.-582 A>G promotor *HAMP* gene in newly diagnosed severe  $\beta$ -thalassemia ( $p>0.05$ ). In conclusion, the  $\beta$ -thalassemia type and polymorphism of c.-582 A>G promotor *HAMP* gene do not associate with the iron status in newly diagnosed severe  $\beta$ -thalassemia patients. [MKB. 2015;47(3):192–98]

**Key words:** Ferritin, polymorphism of c.-582 A>G promotor *HAMP* gene, severe  $\beta$ -thalassemia, transferrin saturation

---

**Korespondensi:** Susi Susannah, dr., Sp.A(K), Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jalan Pasteur No. 38 Bandung, *mobile* 0818428354, *e-mail* susi\_rshs@yahoo.co.id

## Pendahuluan

*Thalassemia* dan juga hemoglobinopati lain merupakan kelainan genetik yang terbanyak ditemukan, termasuk di Indonesia dan saat ini telah menjadi masalah kesehatan dunia.<sup>1</sup> Dengan jumlah penduduk 240 juta jiwa, bila angka pembawa sifat *thalassemia*  $\beta$  adalah 3–10%, setiap tahunnya, di Indonesia diperkirakan akan lahir sekitar 3.000 bayi penyandang *thalassemia*  $\beta$  mayor.<sup>2</sup> Penyebab morbiditas dan mortalitas penderita *thalassemia*  $\beta$  berat adalah kelebihan besi yang ditimbun pada organ tubuh, terutama pada jantung yang menyebabkan *iron overload cardiomyopathy*.<sup>3</sup> Keadaan seperti ini disebabkan masuknya besi lewat transfusi darah reguler dan peningkatan penyerapan besi di usus karena peningkatan aktivitas eritropoesis.<sup>4</sup> Sebelumnya, dinyatakan bahwa beban besi untuk penderita *thalassemia* berat disebabkan oleh transfusi darah berulang, akan tetapi ditemukan bahwa sebagian penderita telah mengalami kelebihan besi lebih awal, artinya kelebihan besi yang terjadi sering tidak sesuai dengan jumlah darah yang diterima. Kelebihan besi pada *thalassemia*  $\beta$  serta *thalassemia*  $\beta$ /HbE berat ditengarai lebih banyak disebabkan oleh karena peningkatan penyerapan besi di usus.<sup>4-9</sup>

Status besi pada *thalassemia*  $\beta$  yang berat melibatkan peran banyak faktor, di antaranya peran hepsidin sebagai peptida suatu pengatur homeostasis besi dengan cara mengendalikan penyerapan besi, ekspresinya yang seharusnya meningkat pada keadaan kelebihan besi malah ditemukan menurun.<sup>4-9</sup> Penurunan ekspresi hepsidin diduga juga berhubungan dengan peran polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *hepcidin antimicrobial peptide* (*HAMP*).<sup>10</sup> Keadaan ini akan menyebabkan ekspresi hepsidin menurun sehingga menyebabkan peningkatan penyerapan besi di usus halus.<sup>10,11</sup> Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan tipe *thalassemia*  $\beta$  serta polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* dengan status besi penderita *thalassemia*  $\beta$  berat yang baru didiagnosis.

## Metode

Penelitian dengan rancangan potong lintang dilakukan pada periode November sampai Desember 2012 di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS)/ Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran (FKUP) terhadap penderita *thalassemia*  $\beta$  berat baru. Persetujuan secara tertulis

diperoleh dari orangtua/wali, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan laboratorium. Persetujuan penelitian didapat dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung.

Pada semua subjek dilakukan pencatatan nama, tanggal lahir, jenis kelamin, ras, alamat, berat badan dan panjang/tinggi badan, riwayat keluarga, dan riwayat transfusi darah. Subjek merupakan penderita *thalassemia*  $\beta$  berat baru yang didiagnosis berdasarkan anamnesis dan juga pemeriksaan fisis dapat mengindikasikan suatu *thalassemia* berat. Diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan darah rutin lengkap, indeks eritrosit, morfologi darah tepi, dan dikonfirmasi oleh hasil analisis hemoglobin (Hb) metode *high performance liquid chromatography* (HPLC). Subjek belum pernah mendapatkan transfusi darah dan memiliki kadar *C-reactive protein* (CRP) normal (<6 mg/dL). Status besi dinilai dengan mengukur kadar feritin serum (FS) dan saturasi transferin (ST). Pemeriksaan FS menggunakan metode *immunoassay*, sementara nilai ST diperoleh dengan cara membagi kadar besi serum dengan kadar *total iron binding capacity* (TIBC) dikalikan 100%. Pada penelitian ini kadar FS dan ST dinyatakan meningkat bila kadarnya lebih tinggi daripada harga normal sesuai usia (nilai normal FS 2–5 bulan=50–200 ng/mL, 6 bulan–15 tahun=7–140 ng/mL; ST 2 bulan=21–63%, 4 bulan= 7–53%, 6 bulan–2 tahun= 6–38%). Pemeriksaan polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* pada penelitian ini melalui suatu proses isolasi *deoxyribonucleic acid* (DNA), *polymerase chain reaction* (PCR), dilanjutkan dengan digesti oleh enzim restriksi PCR- *rapid fragment length polymorphism* (PCR-RFLP), dan sekuensing. Produk PCR diperiksa urutan basanya dengan menggunakan alat sekuenser, metode *direct sequencing*. Semua pengolahan analisis data menggunakan program komputer *statistical product and service solutions* (SPSS) versi 15.0 dengan menggunakan taraf kemaknaan sebesar 5% (kemaknaan hasil uji: nilai  $p < 0,05$ ). Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian utama yang berjudul “Peran tipe *thalassemia*  $\beta$ , kadar hepsidin serum, polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP*, dan kadar *growth differentiation factor* 15 pada status besi *thalassemia*  $\beta$  berat baru”.

## Hasil

Selama periode penelitian diperoleh 29 subjek penderita *thalassemia*  $\beta$  berat. Karakteristik

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	Jumlah n=29
Jenis kelamin	
Laki-laki	14
Perempuan	15
Usia diagnosis (bulan)	
0-12	21
>12-24	3
>24	5
Tipe <i>thalassemia</i> $\beta$ (analisis Hb)	
<i>Thalassemia</i> $\beta$ mayor	24
<i>Thalassemia</i> $\beta$ /HbE	5
Polimorfisme gen <i>HAMP</i>	
Ada (+)	
Genotipe AG	8
Genotipe GG	0
Tidak ada (-)	21
Status besi feritin serum	
Meningkat	23
Normal	6
Status besi saturasi transferin	
Meningkat	22
Normal	7

subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan data di atas diperoleh bahwa pada penelitian ini subjek laki-laki dan juga perempuan hampir sama banyak. Sebagian besar (24/29) penderita *thalassemia*  $\beta$  berat yang baru didiagnosis berusia di bawah 24 bulan, 21/29 di antaranya didiagnosis pada usia di bawah usia 12 bulan. Berdasarkan hasil analisis Hb sebagian besar (24/29) diklasifikasikan sebagai *thalassemia*  $\beta$  mayor (homozigot). Polimorfisme

c.-582 A>G promotor gen *HAMP* terdapat pada 8/29 subjek yang semuanya heterozigot (AG). Sebanyak 23/29 (berdasarkan kadar FS) dan 22/29 (berdasarkan kadar ST) subjek telah mengalami peningkatan kadar besi pada saat pertama kali didiagnosis.

Dari hasil uji beda menggunakan uji-t untuk FS tidak terdapat perbedaan bermakna kadar FS rata-rata pada kelompok *thalassemia*  $\beta$  mayor dengan *thalassemia*  $\beta$ /Hb E berat. Juga tidak terdapat perbedaan bermakna kadar ST rata-rata pada kelompok *thalassemia*  $\beta$  mayor dengan *thalassemia*  $\beta$ /Hb E berat ( $p > 0,05$ ). Gambaran elektroforesis dari polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* hasil PCR-RFLP dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil sekuensing polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3.

Tabel 3 memperlihatkan tidak didapatkan perbedaan bermakna usia penderita *thalassemia*  $\beta$  berat pada yang mengalami polimorfisme dengan yang tidak mengalami polimorfisme. Kadar FS rata-rata pada polimorfisme (+) lebih rendah bila dibanding dengan kelompok polimorfisme (-) (379,7 vs 435,6). Sementara itu, kadar ST rata-rata pada kelompok polimorfisme (+) lebih tinggi dibanding dengan kelompok polimorfisme (-) (75,4 vs 60,2).

Uji beda menggunakan Uji Mann-Whitney untuk FS, tidak terdapat perbedaan bermakna FS rata-rata antara kelompok polimorfisme (+) dan (-) ( $p > 0,05$ ). Demikian pula dengan menggunakan uji-t untuk ST diperoleh bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ST rata-rata antara kelompok polimorfisme (+) dan polimorfisme (-) ( $p > 0,05$ ).

## Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan bahwa penderita *thalassemia*  $\beta$  berat yang baru didiagnosis terjadi sama banyak pada anak laki-laki dan perempuan.

**Tabel 2 Hubungan Tipe *thalassemia*  $\beta$  berat dengan Status Besi**

Variabel	Tipe <i>thalassemia</i>	Rata-rata	Median	SB	Minimal	Maksimal	p*
Feritin serum	Thal $\beta$ mayor	456,3	360,9	380,9	19,0	1824,0	0,106
	Thal $\beta$ /HbE berat	246,8	241,6	42,8	189,9	303,2	
Saturasi transferin	T Thal $\beta$ mayor	65,9	65,9	22,6	20,1	98,7	0,453
	Thal $\beta$ /HbE berat	56,9	60,8	30,9	15,5	87,7	

Keterangan: SB: simpangan baku; Thal: *Thalassemia*; \*uji chi-kuadrat

**Tabel 3 Karakteristik dan Hubungan Polimorfisme Gen *HAMP* dengan Status Besi**

Variabel	Polimorfisme	Rata-rata	Median	SB	Minimal	Maksimal	p*
Usia	Positif	10,9	10,5	6,5	4,0	25,0	0,345
	Negatif	15,7	7,0	17,2	4,0	65,0	
Feritin serum	Positif	379,7	351,5	208,3	73,6	719,9	0,700
	Negatif	435,6	284,8	400,3	19,0	1.824,0	
Saturasi transferin	Positif	75,4	82,3	21,1	42,7	98,7	0,270
	Negatif	60,2	62,2	23,9	15,5	90,7	

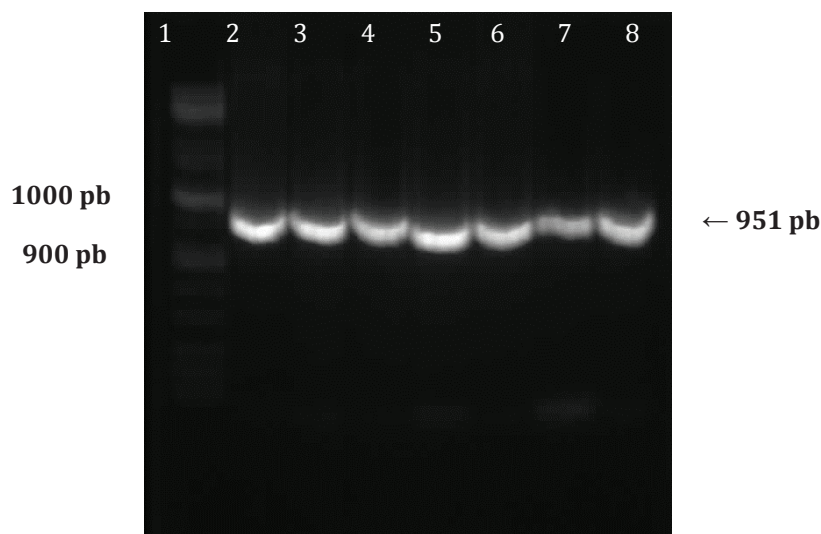
\*Uji chi-kuadrat

Hal ini sesuai dengan karakteristik *thalassemia* yang merupakan kelainan genetik diturunkan mengikuti kaidah Mendel sehingga tidak ada berhubungan dengan jenis kelamin penderita.<sup>4,5</sup> Sebagian besar penderita *thalassemia*  $\beta$  berat ini baik yang *thalassemia*  $\beta$  mayor maupun *thalassemia*  $\beta$ /HbE berat didiagnosis saat berusia kurang dari 12 bulan. Keadaan ini sesuai dengan yang dilaporkan Berdoukas dan Modell<sup>12</sup> yang melaporkan usia pertama transfusi darah pada pasien *thalassemia*  $\beta$  berat sebanyak 62% sebelum usia 1 tahun, 29% pada usia 1–2 tahun, dan 9% pada usia >2 tahun. Galanello dan Origa<sup>13</sup> melaporkan bahwa *thalassemia*  $\beta$  berat umumnya didiagnosis sebelum usia 2 tahun. Hal ini juga sesuai dengan patogenesis dan patofisiologi *thalassemia*  $\beta$  berat yang kalau kelainannya berat, jika tanpa disertai pemodifikasi genetik yang bersifat meringankan, manifestasi klinis akan muncul pada awal kehidupan.<sup>4,5</sup> Defek

globin akan menyebabkan eritropoesis tidak efektif sehingga terjadi hemolisis berat yang mengakibatkan anemia berat.<sup>4-6</sup>

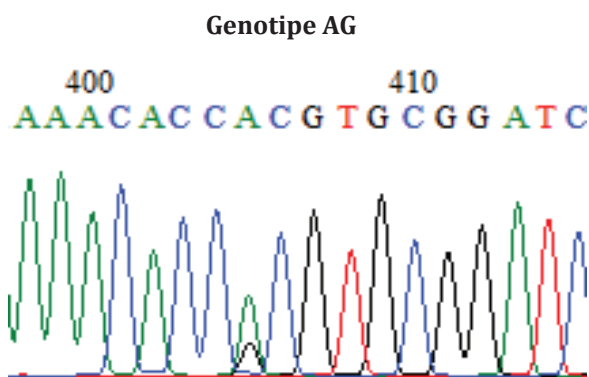
Sebanyak 5/29 subjek didiagnosis setelah usia >24 bulan, bahkan ada yang berusia 65 bulan. Pada subjek-subjek ini, manifestasi klinis tampak menyokong penampikan *thalassemia*  $\beta$  berat, seperti *facies* Cooley, hepatosplenomegali yang sudah berat, gagal tumbuh, dan didukung oleh fakta bahwa setelah didiagnosis mereka ternyata memerlukan transfusi darah reguler, juga berdasarkan atas hasil analisis Hb-nya menunjukkan *thalassemia*  $\beta$  berat.<sup>4,5</sup> Tampaknya keterlambatan diagnosis ini disebabkan oleh ketidaktahuan orangtua sehingga mereka tidak begitu memerhatikan anaknya yang mengalami pucat secara perlahan-lahan tanpa gejala klinis yang mengganggu aktivitas.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa *thalassemia*  $\beta$  berat didominasi oleh *thalassemia*

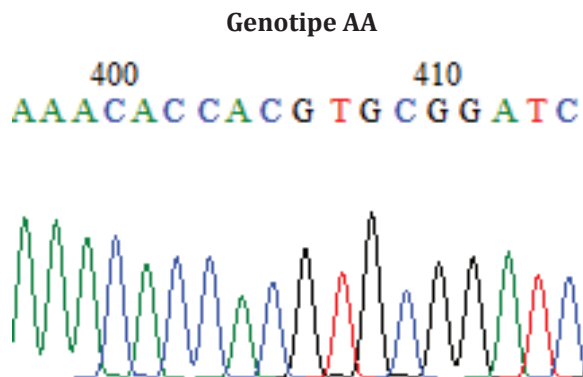


**Gambar 1** Gambaran Elektroforesis Hasil PCR Regio c.-582A>G Promotor Gen *HAMP*

Keterangan: Lajur 1: Penanda molekuler *ladder* 100; Lajur 2–8: Produk PCR sebesar 951 pasangan basa (pb)



Gambar 2 Elektroforegram Hasil Sekuensing Regio Promotor Gen *HAMP* (Primer Forward)



Gambar 3 Elektroforegram Hasil Sekuensing Regio Promotor Gen *HAMP* (Primer Reverse)

$\beta$  berat (homozigot). Hal ini berbeda dari data yang dilaporkan selama ini oleh RSHS maupun Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) yang mendapatkan frekuensi *thalassemia*  $\beta$  mayor dan *thalassemia*  $\beta$ /HbE berat hampir sama banyak.<sup>14,15</sup> Perbedaan frekuensi tipe *thalassemia* ini mungkin disebabkan jumlah subjek yang tidak banyak.

Status besi pada subjek ditunjukkan oleh kadar FS dan ST yang direkomendasikan sebagai parameter yang menggambarkan status besi tubuh.<sup>16,17</sup> Berdasarkan atas kadar FS sebanyak 3/29 dan ST sebanyak 22/29 subjek telah mengalami kelebihan besi pada saat pertamakali didiagnosis. Kadar FS dan ST rata-rata penderita *thalassemia*  $\beta$  mayor lebih tinggi dibanding dengan *thalassemia*  $\beta$ /HbE. Dari hasil uji beda didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar FS rata-rata antara kelompok *thalassemia*  $\beta$  mayor dan *thalassemia*  $\beta$ /Hb E berat ( $p > 0,05$ ). Demikian juga tidak terdapat perbedaan bermakna kadar ST rata-rata antara kedua kelompok *thalassemia*  $\beta$  berat ini. Hal ini menunjukkan bahwa baik pada kelainan yang bersifat homozigot maupun heterozigot, kalau defek genetiknya berat maka mekanisme homeostasis besi yang terjadi adalah sama, yaitu penyerapan besi yang meningkat.<sup>4-10</sup>

Status besi *thalassemia*  $\beta$  berat melibatkan peran banyak faktor, di antaranya peran hepsidin sebagai peptida pengatur homeostasis besi dengan cara mengendalikan penyerapan besi, ekspresinya yang seharusnya meningkat pada keadaan kelebihan besi malah ditemukan menurun.<sup>6-9</sup>

Penurunan ekspresi hepsidin diduga juga berhubungan dengan peran polimorfisme gen *HAMP*. Gen pengode hepsidin, *hepcidin anti*

*microbacterial peptide (HAMP)*, diekspresikan di dalam hati pada keadaan kelebihan besi terletak pada kromosom 19q13 itu. Ekspresinya diatur (*upregulated*) oleh hemojuvelin (HJV), reseptor transferin, dan protein hemokromatosis (HFE) melalui *bone morphogenetic protein (BMP) signalling pathway*, inflamasi melalui interleukin 6 (IL-6), dan sitokin-sitokin lain melalui *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signalling pathway*.<sup>6,18,19</sup> Ekspresi hepsidin dihambat oleh hipoksia dan peningkatan eritropoesis.<sup>6,8,9,18,19</sup>

Salah satu faktor genetik yang ditengarai dapat memengaruhi homeostasis besi adalah polimorfisme. Polimorfisme merupakan variasi urutan DNA yang menimbulkan keragaman genetik di dalam *pool gene* suatu populasi. Urutan asam amino pada protein ditentukan oleh informasi yang terdapat dalam gen yang disusun oleh DNA. Gen yang memiliki urutan-urutan berbeda dianggap polimorfik. Bentuk yang berbeda ini disebut dengan istilah alel. Polimorfisme terbentuk melalui proses mutasi yang dapat terjadi karena substitusi, delesi, atau insersi pada urutan polinukleotida. Polimorfisme mempunyai pengaruh yang netral pada fungsi biologis, namun dalam beberapa kondisi dapat saja menyebabkan gangguan fungsi biologis. Hal ini terjadi karena perubahan pada susunan DNA yang bertanggungjawab pada *coding* (mengode) protein. Polimorfisme dapat juga ditemukan pada area DNA yang tidak mengode protein. Semakin berkembangnya pengetahuan biologi molekular dan juga peran polimorfisme bermanfaat dalam mendiagnosis serta tatalaksana suatu penyakit. Dalam populasi manusia ditemui perbedaan polimorfisme dalam urutan DNA yang diwariskan dalam jumlah besar dan hal ini berkaitan dengan

suatu penyakit.

Saat ini telah ditemukan varian genetik c.-582 A>G promotor gen *HAMP* pada *thalassemia*  $\beta$  berat yang digambarkan merupakan modulator kelebihan besi.<sup>10</sup> Penelitian Andreani dkk.<sup>10</sup> menyimpulkan bahwa varian dari c.-582 A>G promotor gen *HAMP* yang berhubungan dengan peningkatan kadar besi di dalam hati dan feritin pada pasien *thalassemia*  $\beta$  berat. Dengan demikian, polimorfisme ini ditengarai memiliki peranan dalam metabolisme besi sehubungan dengan variasi aktivasi transkripsional yang terjadi melalui *E-boxes* yang berlokasi dalam promotor. Penelitian oleh Parajes dkk.<sup>11</sup> pada populasi orang Galicia yang normal di Spanyol mendapatkan bahwa varian dari c.-582 A>G promotor gen *HAMP* tidak berhubungan dengan peningkatan kadar besi, transferin, atau feritin serum. Hasil ini didukung oleh penelitian *in vitro* yang mendapatkan hanya 10–20% pengurangan transaktivasi oleh alel c.-582G dibanding dengan alel c.-582A.<sup>10</sup> Penelitian Bruno dkk.<sup>20</sup> di Italia mendapatkan bahwa polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* pada orang normal tidak berhubungan dengan peningkatan kadar feritin, sedangkan pada *thalassemia* berat varian G menyebabkan inhibisi ekspresi hepsidin, serta peningkatan penyerapan besi dan kadar feritin.

Berdasarkan data di atas dapat dilihat bahwa polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* terjadi pada 8/29 subjek. Untuk suatu kejadian polimorfisme, keadaan ini termasuk frekuensi yang cukup tinggi. Para peneliti melaporkan bahwa polimorfisme terjadi pada kurang dari 1% populasi.

Kadar FS rata-rata pada polimorfisme (+) lebih rendah bila dibanding dengan kelompok polimorfisme (-) (379,7 vs 435,6.), sedangkan kadar ST rata-rata pada kelompok polimorfisme (+) lebih tinggi dibanding dengan kelompok polimorfisme (-) (75,4 vs 60,2). Uji beda menggunakan uji Mann Whitney kadar FS tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok polimorfisme (+) dan (-) ( $p>0,05$ ), sementara uji beda dengan menggunakan uji-t diperoleh tidak terdapat perbedaan bermakna ST rata-rata antara kelompok polimorfisme (+) dan polimorfisme (-) ( $p>0,05$ ). Hasil ini berbeda dengan yang dilaporkan Andreani dkk. yang pada penelitiannya mendapatkan bahwa polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* meningkatkan risiko peningkatan kadar besi karena polimorfisme ini akan mengakibatkan ekspresi hepsidin menurun sehingga mampu meningkatkan penyerapan besi di usus halus.<sup>10</sup>

Sebanyak 2/29 subjek di antaranya memiliki

kadar feritin serum  $\geq 1.000$   $\mu\text{g/dL}$ , yang artinya sudah indikasi untuk mendapatkan obat kelasi besi. Temuan ini mampu mengindikasikan bahwa pada sebagian penderita *thalassemia*  $\beta$  berat kelebihan besi sudah dapat terjadi lebih awal, bahkan sebelum mendapatkan transfusi darah. Sebelumnya, dinyatakan bahwa beban besi penderita *thalassemia* berat disebabkan oleh transfusi darah berulang, tetapi ditemukan fakta bahwa sebagian penderita telah mengalami kelebihan besi lebih dini, artinya kelebihan besi yang terjadi sering tidak sesuai dengan jumlah darah yang diterima. Kelebihan besi pada *thalassemia*  $\beta$  dan *thalassemia*  $\beta$ /HbE berat ditengarai lebih banyak disebabkan oleh peningkatan penyerapan besi di usus. Fakta ini mendukung pendapat bahwa ada mekanisme lain yang lebih berperan dalam mekanisme kelebihan besi pada penderita *thalassemia*  $\beta$  berat, di antaranya adalah peningkatan penyerapan besi. Keadaan ini merupakan hal yang perlu dicermati sehubungan dengan tatalaksana pemberian kelasi besi yang sudah direkomendasikan oleh *Thalassemia International Federation* (TIF) yang menyatakan bahwa indikasi pemberian kelasi besi bila sudah mendapat 10–20 kali transfusi darah.<sup>16</sup> Kelebihan besi pada *thalassemia*  $\beta$  berat baru sudah dapat terjadi sejak dini sebelum mendapatkan transfusi darah reguler. Perlu dilaksanakan penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor lain yang memengaruhi status besi *thalassemia*  $\beta$  berat yang baru didiagnosis yang dapat dipakai sebagai parameter faktor risiko peningkatan kadar status besi penderita *thalassemia*  $\beta$  berat.

Sebagai simpulan tipe *thalassemia*  $\beta$  serta polimorfisme c.-582 A>G promotor gen *HAMP* tidak memiliki hubungan dengan status besi *thalassemia*  $\beta$  berat baru.

## Daftar Pustaka

1. Whetherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115(22):4331–6.
2. Wahidiyat I, Wahidiyat PA. Genetic problems at present and their challenges in the future: *Thalassemia* as a model. *Paediatr Indones*. 2006;46(9–10):189–94.
3. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamordaka E, Tsiapras D, dkk. Beta *thalassemia* cardiomyopathy: history, present consideration, and future perspective. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):451–8.

4. Rund D, Rachmilewitz E. Medical progress beta thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1135-46.
5. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. Dalam: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, penyunting. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Edisi ke-7. Philadelphia: Saunders; 2009. hlm. 1015-76.
6. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323-42.
7. Kearney SL, Nemeth E, Neufeld EJ, Thapa D, Ganz T, Weinstein DA, dkk. Urinary hepcidin in congenital chronic anemias. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(1):57-63.
8. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(3):187-94.
9. Tanno T, Miller JL. Iron loading and overloading due to erythropoiesis ineffective. *Advance Hematol*. 2010;2010:1-8.
10. Andreani M, Radio FC, Testi M, Bernardo C, Troiano M, Majore S, dkk. Association of hepcidin promoter c.-582 A>G variant and iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2009;94(9):1293-6.
11. Parajes S, Gonzales-Quintela A, Campos J, Quinteiro C, Dominguez F, Loidi L. Genetic study of hepcidin gene (*HAMP*) promoter and functional analysis of the c.-582 A>G variant. *BMC Genet*. 2010,11:110.
12. Berdoukas V, Modell B. Transfusion dependent thalassemia: a new era. *Med J Aust*. 2008;188(2):68-9.
13. Galanello R, Origa R. Beta thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11:1-15.
14. Data Klinik Thalassemia RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Juli 2011.
15. Data Pusat Thalassemia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, Juli 2011.
16. Guidelines for the clinical management of thalassemia. Edisi ke-2, revisi. Nicosia: Thalassemia International Federation; 2008.
17. Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:215-20.
18. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, dkk. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*. 2007;117(7):1926-32.
19. Camberlein E, Zanninelli G, Detivaud L, Lizzi AR, Sorrentino F, Vacquer S, dkk. Anemia in  $\beta$ -thalassemia patients targets hepatic hepcidin transcript levels independently of iron metabolism genes controlling hepcidin expression. *Haematologica*. 2008;93(1):111-5.
20. Bruno F, Bonalumi S, Camaschella C, Ferrari M, Cremonesi L. The c.-582 A>G variant of the *HAMP* promoter is not associated with high serum ferritin levels in normal subject. *Haematologica*. 2010;95(5):849-50.