

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	II
SURAT PERNYATAAN	III
UCAPAN TERIMA KASIH.....	IV
DAFTAR ISI.....	VII
DAFTAR SINGKATAN	X
DAFTAR GAMBAR	XII
DAFTAR TABEL.....	XIII
ABSTRAK.....	XIV
ABSTRACT.....	XV
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian.....	8
C.1. Tujuan Umum	8
C.2. Tujuan Khusus	8
D. Manfaat Penelitian.....	9
D.1. Manfaat Teori.....	9
D.2. Manfaat Praktis	9
E. Keaslian Penelitian	10
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	13
A. Thalassaemia	13
A.1. Epidemiologi dan Efek Sosial Ekonomi	13
A.2. Aspek klinis Thalassaemia β	16
A.3. Dasar Patogenesis Thalassaemia	20
B. Patofisiologi Molekuler Thalassaemia β	30
B.1. Pemodifikasi Primer Thalassaemia β	31
B.2. Pemodifikasi Sekunder Thalassaemia β	35
B.3. Pemodifikasi Tersier Thalassaemia β	42
C. Landasan Teori	44

D.	Kerangka Teori.....	46
E.	Kerangka Konsep	47
F.	Hipotesis.....	48
BAB III. METODE PENELITIAN		49
A.	Desain Penelitian.....	49
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	49
C.	Populasi dan Sampel	49
D.	Variabel Penelitian	51
E.	Definisi Operasional Variabel.....	52
F.	Skema Umum Alur Penelitian.....	57
G.	Pemeriksaan Laboratorium	58
H.	Analisis Data	63
I.	Persetujuan Etik.....	64
BAB IV. HASIL PENELITIAN		65
A.	Karakteristik Umum, Klinis dan Hematologis Subyek Penelitian	65
	A.1 Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin	65
	A.2 Keadaan Gizi dan Derajat Klinis	66
	A.3 Distribusi Onset Klinis Subyek Penelitian	66
	A.4 Karakteristik Nilai Hematologi Berdasarkan Derajat Klinis	68
	A.5 Kadar Ferritin dan Aktifitas <i>Super Oxide Dismutase</i> (SOD).....	69
B.	Karakteristik Mutasi <i>Thalassaemia β</i> dan Polimorfisme Pemodifikasi Genetik Locus <i>XmnI</i> , <i>BCL11A</i> , dan <i>HBS1L-MYB</i>	71
	B.1 Distribusi Mutasi <i>Thalassaemia β</i> pada Subyek Penelitian.....	71
	B.2 Distribusi Genotip Locus <i>XmnI</i> , Locus rs766432 dan rs11886868 Gena <i>BCL11A</i> , serta rs rs9399137 Gena <i>HBS1L-MYB</i>	75
C.	Hubungan Antara Mutasi <i>Thalassaemia β</i> , Polimorfisme Locus <i>XmnI</i> , <i>BCL11A</i> , dan <i>HBS1L-MYB</i> terhadap Karakteristik Klinis dan Hematologis	77
	C.1 Pola Hubungan Mutasi <i>Thalassaemia β</i> dengan Karakteristik Hematologis dan Karakteristik Klinis.....	77

C.2 Pola Hubungan Locus <i>XmnI</i> , BCL11A, dan HBS1L-MYB dengan HbF dan Derajat Klinis	80
BAB V. PEMBAHASAN	84
A. Karakteristik Umum, Klinis dan Hematologis Subyek Penelitian	85
A.1 Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin	85
A.2 Keadaan Gizi dan Derajat Klinis	87
A.3 Distribusi Onset Klinis Subyek Penelitian	89
A.4 Karakteristik Nilai Hematologi Berdasarkan Derajat Klinis	91
A.5 Kadar Ferritin dan Aktivitas <i>Super Oxide Dismutase</i>	94
B. Karakteristik Mutasi Thalassaemia β dan Polimorfisme Pemodifikasi Genetik Locus <i>XmnI</i> , BCL11A, dan HBS1L-MYB	99
C.1 Distribusi Mutasi Thalassaemia β pada Subyek Penelitian.....	99
C.2 Distribusi Genotip Locus <i>XmnI</i> , Locus rs766432 dan rs11886868 Gena BCL11A, serta rs rs9399137 Gena HBS1L-MYB	106
C. Hubungan Antara Mutasi Thalassaemia β , Polimorfisme Locus <i>XmnI</i> , BCL11A, dan HBS1L-MYB terhadap Karakteristik Klinis dan Hematologis	109
C.1 Pola Hubungan Mutasi Thalassaemia β dengan Karakteristik Hematologis dan Karakteristik Klinis.....	109
C.2 Pola Hubungan Locus <i>XmnI</i> , BCL11A, dan HBS1L-MYB dengan HbF dan Derajat Klinis	121
D. Keterbatasan Penelitian	132
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	133
A. Kesimpulan.....	133
B. Saran.....	134
RINGKASAN	136
RESUME	142
DAFTAR PUSTAKA	147
LAMPIRAN.....	174

DAFTAR SINGKATAN

A	: Adenine
AHSP	: Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein
ARMS	: Amplification Refractory Mutation System
BCL11A	: B-cell Lymphoma/leukemia 11A
C	: Cytosine
Cat	: Catalase
Cd	: Codon
CE	: Capillary Electrophoresis
DNA	: Deoxyribo Nucleic Acid
DNMT1	: DNA methyltransferase
DPG	: Diphosphoglycerate
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EKLF	: Erythroid Krüppel Like Factor
Epo	: Erythropoietin
FOP	: Friend of Prmt1
FPN	: Ferroportin
G	: Guanine
GATA1	: Globin Transcription Factor 1
GPx	: Glutathione Peroxidase
GWAS	: Genome Wide Association Studies
GWLA	: Genome Wide Linkage Analysis
HAMP	: Hepcidin atau Hepcidin Antimicrobial Peptide
HapMap	: Haplotype Map Project
Hb	: Hemoglobin
HbA	: Hemoglobin A (Adult)
HbA ₂	: Hemoglobin A (Adult) 2
HbE	: Hemoglobin E
HbF	: Hemoglobin F (Fetal)
HBS1L-MYB	: Hsp70 Subfamily B Suppressor 1-Like- Myeloblastosis
HFE	: Human Hemochromatosis
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HJV	: Hemojuvelin
HPFH	: Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HS	: Hypersensitive Sites
HS1-5	: Hypersensitive Sites 1-5
HTA	: Health Technology Assessment
HWE	: Hardy-Weinberg Equilibrium
IBD	: Isolation by Distance
ICSH	: International Council for Standardization in Hematology
IVS	: Intervening Sequence
KLF1	: Krüppel-Like Factor 1
LCR	: Locus Control Region

MAREs	: <i>Maf-Recognition Elements</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
MYB-ACH	: <i>Myeloblastosis-active chromatin hubs</i>
NF-E2	: <i>Nuclear Factor Erythroid 2</i>
NMD	: <i>Nonsense Mediated mRNA Decay</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
Permenkes	: <i>Peraturan Menteri Kesehatan</i>
PTC	: <i>Premature Termination Codon</i>
P5N-I	: <i>Pyrimidine-5 Nucleotidase-I</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
Rs	: <i>Reference sequence</i>
RSCM	: <i>Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo</i>
RSU	: <i>Rumah Sakit Umum</i>
RDW	: <i>Red Cell Distribution Width</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SCD	: <i>Sickle Cell Disease</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
shRNA	: <i>small hairpin RNA</i>
siRNA	: <i>small interfering RNA</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SOX6	: <i>SRY-box Containing Gene 6</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SSP	: <i>Stage Selector Protein</i>
QTL	: <i>Quantitative Traits Locus</i>
T	: <i>Thymine</i>
TFR2	: <i>Transferrin Receptor 2</i>
UFP	: <i>Up-Frameshift Protein</i>
UGT1A	: <i>Uridin Diphosphate-Glucuronosyltransferase 1A</i>
UTR	: <i>Untranslated Region</i>
UTD	: <i>Unit Transfusi Darah</i>
<i>XmnI</i>	: <i>Xanthomonas manihotis I</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
YTI	: <i>Yayasan Thalassaemia Indonesia</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Susunan Kelompok Gena Globin β	22
Gambar 2. Skema Susunan Kelompok Gena Globin α	22
Gambar 3. Susunan Ekson dan Intron pada Kelompok Gena Globin α dan β	24
Gambar 4. Perubahan Hemoglobin dan Gena Penyandi Hemoglobin.....	26
Gambar 5. Skema Peran Faktor Transkripsi dalam Pengalihan Hemoglobin.....	30
Gambar 6. Letak Mutasi yang Umum Terjadi pada Gena Globin β	34
Gambar 7. Faktor Pemodifikasi yang Memperbaiki Kesimbangan α /non α	35
Gambar 8. Kerangka Teori.....	46
Gambar 9. Kerangka Konsep	47
Gambar 10. Peta Kabupaten Banyumas dan Cakupan Yayasan Thalassaemia Banyumas	50
Gambar 11. Skema Umum Alur Penelitian.....	57
Gambar 12. Posisi Primer Sequencing Intra Gena Globin β	63
Gambar 13. Keadaan Gizi dan Derajat Klinis Subjek Penelitian.....	66
Gambar 14. Distribusi Usia terhadap Onset Penyakit Thalassaemia.....	67
Gambar 15. Sebaran Data SOD pada Subyek Penelitian.....	71
Gambar 16. Perubahan Basa pada Gambaran <i>Electrophoregram</i>	72
Gambar 17. Posisi Mutasi Gena Globin β Pasien Thalassaemia Banyumas	74
Gambar 18. Gambaran Transluminasi DNA untuk Pemeriksaan Alel <i>XmnI</i> , rs766432 dan rs11886868 BCL11A, dan rs rs9399137 HBS1L-MYB	75
Gambar 19. Hubungan Antara Kadar HbF dan Skor Klinis pada Pasien Thalassaemia β dan HbE/Thalassaemia β	79
Gambar 20. Peta Jalur Migrasi Penduduk Indonesia dengan Alel-Alel Thalassaemia β di Indonesia	105
Gambar 21. Peta Jalur Migrasi Penduduk <i>Sundaland</i> dan Alel-Alel Thalassaemia β	106
Gambar 22. Faktor-Faktor Transkripsi Dalam Peralihan Hemoglobin Fetus Menjadi Hemoglobin Dewasa.	130

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Penelitian Terkait Keaslian Penelitian	10
Tabel 2. Definisi dan Operasionalisasi Variabel	52
Tabel 3. Klasifikasi Derajat Klinis	55
Tabel 4. Daftar Primer untuk Teknik Sequencing	63
Tabel 5. Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin Subyek Penelitian	65
Tabel 6. Karakteristik Onset Klinis Berdasarkan Derajat Klinis	68
Tabel 7. Karakteristik Nilai Hematologi Berdasarkan Derajat Klinis	69
Tabel 8. Rerata Ferritin dan SOD pada Subyek Penelitian	69
Tabel 9. Rerata Kadar Ferritin Menurut Usia Pasien	70
Tabel 10. Jenis dan Frekuensi Genotip Mutasi Gena Globin β di Banyumas	73
Tabel 11. Jenis dan Frekuensi Alel Mutasi Thalassaemia β di Banyumas	74
Tabel 12. Persentase Genotip <i>XmnI</i> , rs11886868, rs766432, dan rs9399137	76
Tabel 13. Perbandingan Rerata Nilai Hematologis pada Mutasi Homozigot Thalassaemia β	78
Tabel 14. Perbandingan Rerata Nilai Hematologis pada Mutasi HbE/Thalassaemia β	78
Tabel 15. Korelasi HbF pada Kelompok Mutasi dengan Derajat Klinis	78
Tabel 16. Distribusi Tipe Mutasi Thalassaemia β dengan Derajat Klinis	80
Tabel 17. Peran Alel Minor terhadap Kadar HbF dan Derajat Klinis pada Populasi Mutasi Homozigot Thalassaemia β	81
Tabel 18. Peran Alel Minor terhadap Kadar HbF dan Derajat Klinis pada Populasi Mutasi HbE/Thalassaemia β	81
Tabel 19. Nilai Regresi Lokus <i>XmnI</i> , rs11886868, rs766432, dan rs9399137 terhadap Kadar HbF	82
Tabel 20. Nilai p Kombinasi <i>XmnI</i> , rs11886868, rs766432, dan rs9399137 terhadap Kadar HbF	82