

Talasemia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Tahun 1986 - 1992

Oleh : Sunarto

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Kesehatan Anak,
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Sunarto – *Thalassemia at Dr. Sardjito General Hospital, 1986-1992.*

Thalassemia is a great health problem in the affected countries, especially in the developing countries including Indonesia. There is no curative therapy up to now, while the supportive therapy should be done life-long and such therapy brings many problems to the patients and an enormous burden to the community who should afford the health services.

Ninety thalassemia syndrome, at Dr. Sardjito General Hospital during the period of 1986-1992 were retrospectively studied. The diagnosis was based on clinical manifestations, routine blood examination, HbF investigation either with alkali denaturation test or electrophoresis and on the evidence of trait in the parents. Thirty-six patients had undergone molecular studies. Aspects of therapy were also studied.

The study found that 57 and 33 patients were major thalassemia and thalassemia-hemoglobin E disease, respectively. There was no difference between major thalassemia and thalassemia-hemoglobin E disease in term of male and female proportion ($p > .05$), and on the Hb level ($p > .05$). Forty eight patients came from Yogyakarta Province, the rest came from various parts of Java, especially nearby Yogyakarta Province. Compared with the estimation, we conclude that many thalassemic patients had not yet been covered. The expenses for supportive therapy were so great, while most of the patients belonged to the middle to low socioeconomic level, so that only 30-40% had come regularly for routine transfusion. Among the 36 patients who underwent molecular studies, 31 have been genotypically identified. Molecular diagnostic was aimed at the first step of prenatal diagnosis.

Key words: thalassemia syndrome – thalassemia trait – blood transfusion – molecular study – prenatal diagnosis

PENGANTAR

Talasemia merupakan kelainan genetik tunggal nomor dua terbanyak di dunia dan menimbulkan masalah kesehatan besar di negara-negara yang terkena. Di samping

talasemia major (talasemia- β homozigot), penyakit talasemia-HbE (talasemia- β /HbE) merupakan masalah di Asia Tenggara, termasuk Indonesia (Weatherall & Clegg, 1980; Todd & Chan, 1989). Terapi kuratif yang efektif belum ada. Terapi konvensional hingga kini adalah suportif berupa transfusi rutin dan pencegahan komplikasi-komplikasi yang mungkin timbul akibat penyakitnya sendiri maupun akibat transfusi. Terapi tersebut berlangsung seumur hidup, sehingga menimbulkan berbagai masalah bagi penderita maupun masyarakat yang harus menyediakan pelayanan kesehatan. Dokter yang berkecimpung dalam penanganan penyakit ini sangat mengenal masalah yang kompleks dari talasemia (Kattamis, 1985).

Pengadaan sarana maupun biaya untuk pelayanan kesehatan penderita talasemia sangat besar dan tidak ter pikul oleh masyarakat, khususnya di negara sedang berkembang (WHO Working Group, 1982). Di beberapa negara penanggulangan talasemia telah demikian maju dan mencapai yang memuaskan setelah menggunakan diagnosis prenatal (WHO, 1993).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui seberapa jauh penanganan penderita talasemia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Sardjito telah berkembang beserta masalah-masalah yang timbul.

BAHAN DAN CARA

Semua penderita talasemia yang pernah ditangani di RSUP DR Sardjito, dengan rawat inap maupun rawat jalan selama periode 1986-1992, diteliti secara retrospektif. Diagnosis talasemia major atau talasemia- β /HbE ditegakkan atas dasar prosedur konvensional, yaitu timbulnya anemia dan gejala klinis lain serta hasil pemeriksaan laboratorium yang lazim (Weatherall & Clegg, 1980; Fucharoen, 1992). Talasemia major ditegakkan apabila Hb F meningkat dengan uji denaturasi alkali atau uji elektroforesis Hb di atas lempeng selulose asetat, tidak ditemukan Hb patologik dan kedua orang tua adalah penderita *trait* talasemia. Diagnosis *thal.* β /HbE ditegakkan kalau ditemukan pita HbE pada elektroforesis Hb. Diagnosis *trait* talasemia- β pada orang tua penderita ditegakkan atas dasar nilai HbA₂ lebih dari 3,5% dari Hb total. Diagnosis *trait* HbE atau Hb patologik lain didasarkan atas elektroforesis (Kaufman, 1991; Organizing Committee, 1992).

Umur penderita adalah ulang tahun ke berapa berdasarkan anamnesis. Dicatat kadar Hb terendah dari pemeriksaan Hb waktu kontrol rutin. Selanjutnya dilakukan terapi suportif yang terdiri atas: (1) transfusi *packed red cell* (PRC) secara berkala untuk mempertahankan Hb di atas 10 g%; (2) pemberian rutin desferal secara subkutan pelan-pelan selama 8 - 10 jam atau waktu transfusi; (3) terapi suportif lain meliputi pemberian asam folat, pencegahan infeksi dan sebagainya.

Pemeriksaan genotipe telah dilaksanakan pada 36 penderita beserta orang tua dan beberapa saudara kandung mereka. Uji yang dipakai adalah *polymerase chain reaction* (PCR) dengan menggunakan cara *amplification refractory mutation system* (ARMS) (Old *et al.*, 1990).

Analisis dilakukan secara deskriptif: Uji chi kuadrat dilakukan untuk frekuensi dan uji-t untuk nilai Hb.

HASIL

Dalam kurun waktu 1986 sampai 1992 tercatat 90 penderita sindroma talasemia, 57 diantaranya adalah talasemia major dan 33 talasemia- β /HbE. Penderita laki-laki 56 orang dan perempuan 34 orang (TABEL 1). Tidak ada perbedaan bermakna dalam hal perbandingan laki-laki/perempuan penderita talasemia major dan talasemia- β /HbE.

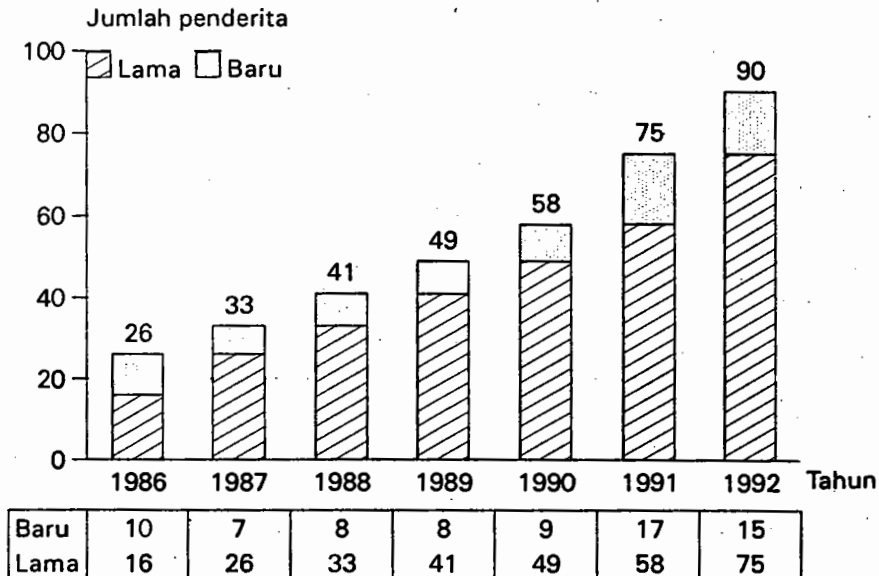
TABEL 1. – Jumlah dan jenis kelamin penderita sindroma talasemia di RSUP Dr. Sardjito tahun 1986-1992

Jenis talasemia	Laki-laki	Perempuan	Jumlah
Talasemia major	34	23	57
Talasemia- β /HbE	22	11	33
Jumlah	56	34	90

$$\chi^2 = 0,441 \quad DB = 1 \quad p = 0,506$$

Dari 90 penderita, 48 orang berasal dari DIY dan selebihnya berasal dari berbagai kota di Jawa Tengah, yaitu Jawa Tengah bagian Selatan 37 orang, Jawa Tengah Utara 5 orang dan seorang dari Jawa Barat.

Jumlah penderita baru tiap tahun dapat dilihat pada GAMBAR 1. Terdapat peningkatan jumlah penderita baru setiap tahun, khususnya agak nyata pada tahun 1990, 1991, dan 1992.



GAMBAR 1. – Jumlah penderita talasemia lama dan baru dari tahun 1986 sampai 1992

Kadar Hb terendah pada penderita tertera pada TABEL 2. Dalam penelitian yang dicatat adalah kadar Hb terendah di antara beberapa kali pemeriksaan.

TABEL 2. – Kadar Hb terendah para penderita

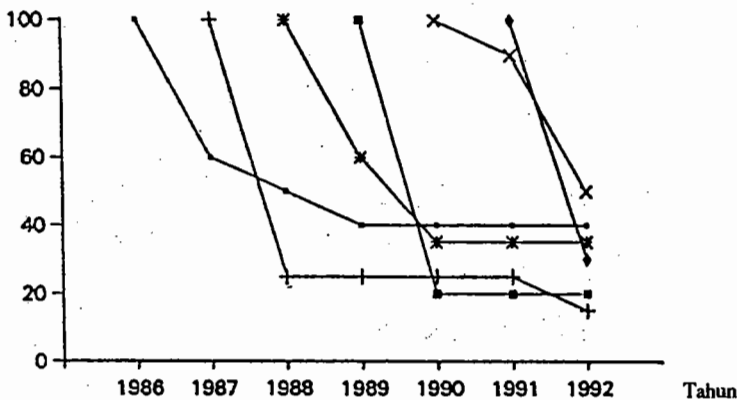
Jenis talasemia	Jumlah penderita	Kadar Hb terendah (g%)	
		Rerata \pm SD	Kisaran
Talasemia major	57	5,30 \pm 1,47	2,2 - 8,7
Talasemia- β /HbE	33	5,33 \pm 1,50	3,0 - 8,7

$$T = 0,074 \quad DB = 88 \quad p = 0,942$$

Pada talasemia major Hb berkisar antara 2,2-8,7 g% dengan rerata 5,30 \pm 1,47 dan ada talasemia- β /HbE 3,0-8,7 g% dengan rerata 5,33 \pm 1,50. Dengan uji-t ternyata tidak ada perbedaan bermakna antara kadar Hb penderita talasemia major dan talasemia- β /HbE.

Kepatuhan kontrol penderita dari tahun ke tahun sejak 1986 sampai dengan 1992 dapat dilihat pada GAMBAR 2. Setelah 2 atau 3 tahun yang masih kontrol tinggal kira-kira sepertiga.

Persentase penderita



GAMBAR 2. – Persentase penderita talasemia yang datang untuk kontrol dari tahun ke tahun

Biaya penanganan optimal penderita talasemia meliputi transfusi, harga desferal, biaya perawatan rumah sakit, pengeluaran lain-lain seperti *giving set*, larutan salin, transport, terapi suportif lain, pencegahan infeksi, dan sebagainya.

Total biaya terapi optimal per bulan untuk pengadaan darah, obat dan alat yang sekali pakai yang dibayar oleh penderita mencapai Rp. 600.000,-, belum termasuk jasa

dokter, biaya rawat inap dsb. Dalam satu tahun biaya dapat mencapai 8 juta rupiah atau lebih.

Tiga puluh enam penderita (72 kromosom) mempunyai kesempatan diperiksa genotipnya dengan PCR secara ARMS dan menunjukkan hasil seperti tertera pada TABEL 3.

TABEL 3. – Genotipe pada 36 penderita sindroma talasemia di RSUP Dr. Sardjito

Jenis Mutasi	Jumlah Penderita	Persentase
Heterozigot ganda Co26/IVS1 nt5	13	36
Heterozigot ganda Co26/IVS1 nt1	6	16,7
Heterozigot ganda Co26/Co15	4	11,1
Homozigot IVS1 nt5	3	8,3
Homozigot IVS1 nt1	1	2,8
Homozigot Cd15	1	2,8
Heterozigot ganda IVS1 nt5 / IVS1 nt1	2	5,5
Heterozigot ganda IVS1 nt5 / Co15	1	2,8
Heterozigot ganda Co26 / tak diketahui	2	5,5
Homozigot talasemia- β tidak teridentifikasi	3	8,3
Jumlah	36	100%

Codon 26 tidak diperiksa dengan PCR tetapi disimpulkan dari pemeriksaan elektroforesis Hb, terdapat pada 25 penderita.

Genotipe orang tua dan beberapa saudara kandung penderita tertera pada TABEL 4.

TABEL 4. – Genotipe dari orang tua penderita dan beberapa saudara penderita

Jenis mutasi	Orang tua penderita	Saudara penderita
Co26	20 kromosom	7 kromosom
IVS1 nt5	21 kromosom	1 kromosom
IVS1 nt1	9 kromosom	1 kromosom
Nonsens Co15	4 kromosom	
Tidak teridentifikasi	8 kromosom	1 kromosom
Jumlah	62 kromosom	10 kromosom

PEMBAHASAN

Antara tahun 1986 sampai akhir 1992 penderita talasemia yang ditangani di RSUP Dr. Sardjito berjumlah 90 orang (TABEL 1). Jumlah penderita laki-laki ternyata lebih banyak daripada perempuan. Hal ini tidak sesuai dengan teori, karena sindroma talasemia adalah kelainan monogenik yang diwariskan secara autosomal resesif sehingga teoretis mengikuti hukum Mendel (Weatherall & Clegg, 1980). Ketidakcocokan itu mungkin karena subjek yang datang ke RSUP DR Sardjito tidak mewakili populasi penderita talasemia.

Dari TABEL 1 terlihat bahwa talasemia major terdapat 63% dan talasemia- β /HbE 37%. Berdasarkan estimasi dari Wong (1983) seharusnya jumlah talasemia- β /HbE lebih banyak daripada talasemia- β homozigot. Sedikitnya jumlah talasemia- β /HbE pada penelitian ini mungkin disebabkan gejala yang sangat bervariasi dari talasemia- β /HbE, separoh di antaranya mempunyai manifestasi seperti talasemia major dengan anemia di bawah 7g% dan separohnya lagi mempunyai manifestasi lebih ringan (WHO Working Group, 1982). Kelompok terakhir ini mungkin tidak sampai di RSUP Dr. Sardjito. Tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kadar Hb penderita talasemia major dan talasemia- β /HbE dan rerata kadar Hb yang rendah (TABEL 2) menunjukkan bahwa penderita diperiksa setelah tampak jelas anemi, sehingga sekiranya ada talasemia- β /HbE ringan tidak sampai ke pusat pelayanan kesehatan.

Dibandingkan dengan perkiraan Wong (1983), jumlah penderita yang pernah ditangani di RSUP Dr. Sardjito terlalu sedikit. Menurut Wong (1983) di Indonesia dengan penduduk 154,6 juta terdapat pembawa gena talasemia- β 4.638.000 (= kira-kira 3%) dan gena β^E 6.184.000 (= kira-kira 4%). Beberapa penelitian di berbagai daerah di Indonesia menunjukkan *trait* talasemia- β di Indonesia berkisar antara 5-7,8% (Untario *et al.*, 1986; Sofro *et al.*, 1986; Pramudji Hastuti *et al.*, 1991; Sofro *et al.*, 1991). Angka itu lebih tinggi dibandingkan dengan perkiraan Wong, meskipun belum bersifat nasional.

Dengan frekuensi *trait* talasemia 3%, kemungkinan pria *trait* kawin dengan wanita *trait* adalah $3/100 \times 3/100$. Selama periode 1984 s/d 1991 bayi lahir hidup di DIY berkisar antara 57 - 63 ribu (sekitar 60 ribu) per tahun (Kanwil DepKes DIY, 1993) berarti taksiran bayi lahir dari pasangan *trait* adalah 54 tiap tahun. Dari pasangan *trait* kemungkinan lahir bayi talasemia homozigot adalah $1/4$, sehingga taksiran bayi talasemia major adalah $1/4 \times 54 = 13,25$ tiap tahun. Kalau penderita talasemia tanpa terapi mempunyai masa hidup rata-rata 7 tahun maka taksiran penderita talasemia major adalah $7 \times 13,25 =$ sekitar 93 orang. Dengan perhitungan yang sama taksiran penderita talasemia- β /HbE adalah sekitar 124 orang. Jadi penderita sindroma talasemia berjumlah 217 orang.

Komunikasi dengan rumah sakit-rumah sakit di DIY menunjukkan tidak lebih dari 30 penderita talasemia di tangani oleh mereka, sehingga mungkin sebagian besar penderita talasemia memang belum terjangkau oleh pelayanan medik. Kemungkinan lain sejumlah besar penderita meninggal sebelum umur 7 tahun. Dipandang dari berbagai segi, khususnya dari segi pembangunan sumber daya manusia, kedua kemungkinan tadi sangat merugikan.

Kemungkinan lain adalah sejumlah besar penderita talasemia mempunyai gejala klinik ringan, sehingga oleh orang tua penderita dirasa tidak perlu diperiksa. Beberapa tipe mutasi pada gena- β memang tidak terlalu mengganggu produksi globin β sehingga fenotipe talasemia yang terjadi ringan bahkan tanpa anemia (Cai *et al.*, 1992; Rosatelli *et al.*, 1989; Safaya *et al.*, 1989). Interaksi talasemia- α dengan mutan B juga akan mengu-rangi manifestasi klinik talasemia- β (Winichagoon *et al.*, 1987). Kemungkinan tersebut di atas perlu diteliti lebih lanjut.

Penelitian genotipe talasemia yang pernah dilakukan di Indonesia baru mencakup subjek yang menunjukkan manifestasi klinik talasemia (Lie-Injo *et al.*, 1989; Lanni, 1991) dan beberapa anggota keluarganya, sehingga belum menjangkau mutasi gena- β yang menimbulkan kelainan ringan yang secara klinis tak manifes.

Bila kita pakai angka *trait* 5% seperti yang dilaporkan beberapa peneliti tersebut di atas, maka frekuensi penderita sindroma talasemia lebih besar lagi, berarti lebih banyak

lagi penderita talasemia yang tak terjangkau pelayanan kesehatan. Dengan dasar *trait* 5% Iskandar Wahidiyat (1992) membuat perkiraan, setiap tahun lahir 2156 bayi talasemia major di Indonesia; perkiraan tersebut baru memperhitungkan talasemia major. Bila demikian maka di DIY, yang mempunyai jumlah penduduk lebih kurang 1/60 penduduk Indonesia, setiap tahun lahir sekitar 35 bayi thalassemia major atau 70 bayi talasemia major dan talasemia- β /HbE.

Pada GAMBAR 2 tampak bahwa kepatuhan dari penderita yang pernah diperiksa di RSUP Dr. Sardjito untuk kontrol menurun dengan cepat, sehingga pada tahun kedua hanya kira-kira sepertiga yang masih kontrol dan menurun terus pada tahun-tahun berikutnya. Dengan demikian maka penderita yang sudah didiagnosispun makin banyak yang tak terjangkau pelayanan medik. Adanya peningkatan jumlah penderita yang kontrol sejak tahun 1990 perlu pengamatan lebih lanjut.

Beaya yang harus dikeluarkan untuk terapi optimal satu penderita talasemia mencapai 8 juta rupiah atau lebih per tahun. Beaya sebesar itu kali 217 penderita tidak akan terpikul oleh rumah sakit. Di Lebanon yang hanya melakukan transfusi saja, pada tahun 1981 diperlukan beaya \$2000 untuk tiap penderita per tahun. Untuk terapi optimal pada tahun 1978 beaya mencapai \$7513 di Inggris, \$5000 di Yunani; dan di Sisilia pada tahun 1992 mencapai \$4800 (WHO Working Group, 1982; Giambelluca *et al.*, 1992). Kalau beaya itu diproyeksikan untuk Indonesia, maka menurut Iskandar Wahidiyat (1992) beaya untuk pelayanan penderita talasemia tiap tahun mencapai \$150 juta atau lebih dari 300 milyar rupiah. Pada tahun 1978 di Nicosia, Cyprus, 40% darah transfusi terpakai oleh penderita talasemia dan harga deferoxamin menghabiskan 6% anggaran Kementerian Kesehatan (Angastiniotis and Hadjiminis, 1981). Kebutuhan transfusi satu penderita rata-rata 25 unit darah tiap tahun dan akan meningkat dengan bertambahnya umur penderita (WHO Working Group, 1982). Proyeksi untuk penderita talasemia di DIY, dalam setahun diperlukan 5000 unit PRC atau seperlima dari darah yang dapat dikumpulkan Dinas Transfusi Darah - Palang Merah Indonesia DIY.

Ketidakpatuhan untuk transfusi secara teratur tampak dari GAMBAR 2. Terlihat bahwa jumlah penderita yang patuh kontrol menurun dengan tajam sejak awal, sehingga setelah 1 atau 2 tahun pasca diagnosis penderita yang masih kontrol tinggal 20-40%. Pada tahun 1986 terkesan proporsi penderita yang kontrol relatif lebih tinggi. Ini disebabkan karena 16 dari 26 penderita tahun 1986 adalah penderita lama dan dari kelompok ini banyak yang merupakan penderita yang telah terseleksi, telah kontrol secara teratur. Kesan demikian masih tampak pada tahun 1987. Pada rekam medik penderita yang kontrol secara teratur tercatat frekuensi 1 - 13 kali kontrol per tahun, pada umumnya 1 - 2 kali. Kepatuhan untuk kontrol dari masing-masing penderita sebenarnya tidak dapat diukur dari jumlah kontrol per tahun sebab kebutuhan transfusi bagi penderita berbeda satu sama lain. Penderita pada penelitian ini banyak yang Hb-nya di bawah 7g%, bahkan sampai 3 atau 4 g%, mereka hanya kontrol selama tahun pertama, kadang-kadang tahun kedua, dengan frekuensi kontrol 1 atau 2 kali saja dan selanjutnya tidak muncul lagi. Seharusnya mereka mendapat transfusi 2 atau 3 minggu sekali untuk mempertahankan Hb di atas 10 g% (Kattamis, 1985; Huntsman, 1987). Peninjauan ke rumah penderita menunjukkan bahwa pada umumnya mereka tidak kontrol karena masalah keuangan. Penderita yang jauh dari DIY sangat sedikit yang kontrol secara teratur, sedangkan pelayanan transfusi di rumah sakit kelas C di beberapa kota tidak selalu mudah dilaksanakan. Kattamis (1985) menyatakan bahwa setiap dokter yang bergulat dengan penanganan talasemia tidak asing lagi dengan masalah yang muncul: i) masalah transfusi

dan penyakitnya sendiri; ii) masalah psikosocioekonomi; dan iii) masalah perawatan dan medik.

Suatu terobosan pemecahan masalah talasemia yang telah menunjukkan keberhasilan di berbagai negara adalah pencegahan lahirnya bayi talasemia dengan diagnosis prenatal. Diagnosis prenatal dapat dilakukan dengan analisis sintesis globin *in vitro* atau dengan analisis DNA (penelitian genotipe) (Wong, 1986). Di antara cara analisis DNA, cara PCR dengan *primer allele specific oligonucleotide* (ASO) yang dinamakan juga prosedur *amplification refractory mutation system* (ARMS), merupakan prosedur yang praktis (Old *et al.*, 1990). Untuk dapat menggunakan prosedur itu perlu diketahui lebih dulu pola mutasi gena globin dari populasi yang bersangkutan berdasarkan penelitian yang luas.

Di Indonesia oleh Lie-Injo *et al.* (1989) ditemukan 10 jenis mutasi beta, 5 yang terbanyak berturut-turut IVS1 nt5(G-C), Co26(GAG-AAG)=HbE, IVS2 nt654(C-T), IVS1 Nt1(G-T) dan Co15(TGG-TAG); 7% dari subjek penelitian tak teridentifikasi genotipenya. Pemeriksaan genotipe penderita hanya terbatas menggunakan *primer* ASO IVS1 nt5(G-C), IVS1 nt1(G-T) dan Co15(TGG-TAG), sedangkan HbE hanya dibuktikan secara elektroforesis (Lanni, 1991). Dengan *primer* itu dapat diidentifikasi 31 genotipe dari 36 subjek (86%). Di India tidak terdapat mutasi pada IVS2 nt654 yang justru sering terdapat di China Selatan, Hongkong, Thailand, Malaysia dan Indonesia (Winichagoon *et al.*, 1990; Lie-Injo *et al.*, 1989). Adanya kesesuaian antara mutasi yang terdapat pada penderita dan pada orang tua maupun saudara-saudara penderita menunjukkan bahwa uji PCR dengan *primer* ASO mempunyai sensitivitas 100% dan spesifisitas 100%, seperti dilaporkan dalam kepustakaan (Old *et al.*, 1990; Varawalla *et al.*, 1991).

Pemeriksaan genotipe juga dapat menjelaskan mengapa pada talasemia dapat timbul manifestasi klinis ringan sampai berat. Pada mutasi yang membentuk *termination codon*, mutasi yang mengganggu proses *splicing* dan beberapa mutasi geseran kerangka yang menyebabkan tidak terbentuknya mRNA normal akan terjadi bentuk klinis talasemia berat (Bunn & Forget, 1987).

Pemeriksaan genetik yang telah dilakukan mempunyai arti: (1) sebagai penelitian pendahuluan yang selanjutnya perlu diperluas; (2) memperoleh kemahiran teknik pemeriksaan genetik dengan menggunakan *primer* ASO yang lebih bervariasi dan selanjutnya dapat menjangkau pasangan *trait*. Langkah ini perlu disertai penguasaan teknik *fetal tissue sampling* oleh para ahli kebidanan sebagai langkah awal menuju diagnosis prenatal (Fucharoen & Winichagoon, 1992).

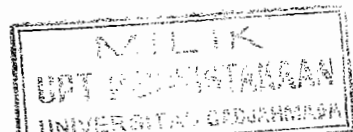
KESIMPULAN

Talasemia merupakan masalah kesehatan yang berat. Tidak ada perbedaan manifestasi antara penderita talasemia major dengan penyakit talasemia-HbE. Jumlah penderita talasemia cukup besar dan banyak penderita yang tidak atau belum terjangkau oleh pelayanan medik, bahkan penderita yang telah terjangkau sulit untuk menjalani terapi secara teratur. Masalah dana dan masalah logistik merupakan kendala berat bagi keluarga maupun penyedia pelayanan, sehingga hanya sebagian kecil dari penderita yang mampu memperoleh terapi secara memadai. Penderita memerlukan transfusi secara berkala dan pemberian preparat *iron chelating agent* seumur hidup, sehingga memerlukan biaya yang sangat besar.

Di Indonesia terdapat cukup banyak jenis mutasi gena- β . Pemeriksaan genotipe penderita merupakan langkah awal untuk diagnosis prenatal yang diperlukan bagi pengendalian talasemia.

KEPUSTAKAAN

- Angastiniotis, M. A., Hadjiminias, M. G. 1981 Prevention of thalassemia in Cyprus. *Lancet* 1:369-71.
- Bunn, H. F., & Forget, B. G. 1986 *Hemoglobin: Genetic and Clinical Aspects*, 1st ed., pp 225-305. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- Cai, S. P., Eng, B., Francombe, W. H., Olivieri, N. F., Kendall, A. K., Wayne, J. S., & Chui, D. H. K. 1992 Two Novel B-thalassemia mutations in the 5' and 3' noncoding regions of the B-globin gene. *Blood* 79:1342-46.
- Fucharoen, S. 1992 Talassemia. *Lokakarya Talassemia dan Hemoglobinopati, Diagnosis Laboratorium Post- dan Prenatal*, Jakarta.
- Fucharoen, S., & Winichagoon, P. 1989 The molecular basis of thalassemias *Indian J. Pediatr.* 56: 693-706.
- Fucharoen, S., Winichagoon, P., Thonglairoam, V., Siriboon, W., Siritanarakul, N., Kanokpongsakdi, S., Vantanasiri, V. 1991 Prenatal diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand : Experiences from 100 pregnancies. *SEA J. Trop. Med. Publ. Health* 22:16-29.
- Fucharoen, S., & Winichagoon, P. 1992 Talassemia in Southeast Asia: Problems and strategy for prevention and control. *Lokakarya Talassemia dan Hemoglobinopati, Diagnosis Laboratorium Post- dan Prenatal* Jakarta.
- Fucharoen, S., Winichagoon, P., Siritanarakul, N., Sonakul, D., Cantarakri, U., Bunjaratvey, A., Piankijagum, A., & Wasi, P. 1992 Recent advances in thalassemia research and related subjects in Thailand: Hypoxaemia in thalassemia. *SEA J. Trop. Med. Publ. Health Supl.* 23:22-4.
- Giambelluca, S., Gentile, A. M., Pinzone, F., & Schiliro, G. 1992 Talassemia strategy in Sicily. *Lancet* 339:179-80.
- Huntsman, R. G. 1987 *Sickle-Cell Anemia and Talassemia*, 1st ed. The New Foundland: Canadian Sickle-Cell Society.
- Iskandar Wahidiyat 1992 Masalah talassemia dan hemoglobinopatia di Indonesia. *Lokakarya Talassemia dan Hemoglobinopati, Diagnosis Laboratorium Post- dan Prenatal*, Jakarta.
- Kattamis, C. 1985 The management of thalassemia. *Round Table on Talassemia*, Jakarta.
- Kaufman, R. E. 1991 Analysis of abnormal hemoglobins dalam: J. A. Koepke (ed.) : *Practical Hematology*, 1st ed., pp. 251-94. Churchill Livingstone Inc., New York.
- Lanni, F. 1991 Deteksi Mutasi Gena Penderita Talassemia-beta di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta, Tesis S2, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Lie-Injo, L. E., Cai, S. P., Iskandar Wahidiyat, Moeslichan S, Lim, M. L., Evangelista, I., Doherty, M, & Kan, Y. M. 1989 B-thalassemia mutations in Indonesia and their linkage to B-haplotype *Am J Hum Genet* 45 : 971-5.
- Old, J. M., Varawalla, N. Y., Weatherall, D. J. 1990 Rapid detection and prenatal diagnosis of B-thalassemia: Studies in Indian and Cypriot populations in the UK. *Lancet* 2:834-37.
- Organizing Committee eds. 1992 Manual of Laboratory of Talassemia and Hemoglobinopathies Including Prenatal Diagnosis. *Lokakarya Talassemia dan Hemoglobinopati, Diagnosis Laboratorium Post- dan Prenatal*. Jakarta.
- Pramudji Hastuti, Sofro, A. S. M., Madiyan, M., & Tasmini 1991 *Penjaringan trait talassemia beta pada orang Ambon*. Laporan Penelitian Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Rosatelli, M.C., Oggiano, L., Leoni, G. B., Tuveri, T., Di Tucci, A., Scalas, M. T., Dore, E., Pistidda, P., Massa, A., Longinotti, M., & Cao, A. 1989 Talassemia intermedia resulting from a mild B-thalassemia mutation. *Blood* 73:601-605.



- Safaya, F., Bietler, R. S., Dowling, C. F., Kazazian, Jr. H. H., Adams III, J. G. 1989 Homozygous B-thalassaemia without anemia. *Blood* 73:374-77.
- Sofro, A. S. M., Clegg, J. B., Madiyan, M., Tasmini dan Pramudji Hastuti 1991 *Frekuensi trait thalassaemia-B di Indonesia Bagian Timur, suatu penelitian pendahuluan dan implikasinya bagi pengembangan bioteknologi di Indonesia* Laporan Penelitian, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- _____, Haryono Suharto, & Madiyan, M. 1986 *Frekuensi trait thalassaemia beta pada beberapa kelompok etnik mahasiswa di Yogyakarta*. Laporan Penelitian, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Swarup-Mitra, S. 1988 Immunologic status of HbE-thalassaemia patients. *Birth Defects* 23:571-9.
- Todd, D., & Chan, V. 1989 The thalassaemia an update. *Med. Progr.* 16:51-62.
- Untario, S., Netty, R. H. T., & Bambang Permono 1986 Trait thalassaemia dan hemoglobinopatia pada sekelompok mahasiswa kedokteran dan dokter anak di Surabaya. *Kump. Abstrak & Makalah Bebas dan Poster KONIKA V PHTDI*, Semarang.
- Varawalla, N. Y., Old, J. M., Sarkar, R., Venkatesan, R., & Weatherall, D. J. 1991 The spectrum of B-thalassaemia mutations on the Indian subcontinent, the basis for prenatal diagnosis. *Br. J. Haemat.* 78:242-7.
- Weatherall, D. J., & Clegg, J. B. 1980 *The Thalassaemia Syndromes*, 3rd ed.: Blackwell Scientific Publ., London
- WHO 1983 Community control of hereditary anaemias. Memorandum from WHO meeting. *Bull WHO* 61:63-80.
- WHO Working Group 1982 Hereditary anaemias genetic basis, clinical features, diagnosis, and treatment *Bull WHO* 60:643-60.
- Winichagoon, P., Fucharoen, S., Thonglairoam, V., & Wasi, P. 1987 Different severity of homozygous B-thalassaemia among siblings *Hum. Genet.* 76:296-7.
- Winichagoon, P., Fucharoen, S., Thonglairoam, V., Tanapotiwirut, V., Wasi, P. 1990 B-thalassaemia in Thailand *Ann NY Acad Sci* 612:31-42.
- Wong, H. B. 1983 Thalassaemia as community health problem in SEA. *Konas PHTDI IV*, Yogyakarta.
- Wong, H. B. 1986 Prenatal diagnosis of some haematological genetic diseases. *Konas V PHTDI*, Semarang.
-