

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Anemia adalah penurunan hemoglobin darah di bawah nilai normal. Anemia sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Menurut WHO, Indonesia memiliki prevalensi anemia yang tinggi yakni pada anak mencapai 32%, pada wanita tidak hamil mencapai 22%, dan pada wanita hamil mencapai 30%.¹

Anemia dapat disebabkan oleh berbagai faktor, diantaranya turunnya produksi sel darah merah, perdarahan, defisiensi zat pembentuk sel darah merah, penyakit genetik, hemolisis, kurangnya hormon eritropoietin dan penyakit kronis lainnya. Faktor-faktor tersebut dapat memberikan gambaran khas pada sel darah merah. Gambaran khas yang terbentuk dapat berupa perubahan warna ataupun bentuk pada sel darah merah. Gambaran khas perubahan karakteristik sel darah merah digolongkan menjadi 3 golongan besar, yakni anemia mikrositik hipokrom, anemia normositik normokrom dan anemia makrositik.²

Sediaan hapus darah tepi pada anemia mikrositik hipokromik menunjukkan sel darah merah yang kecil (mikrositik) dan pucat (hipokrom). Anemia mikrositik hipokromik ditandai dengan penurunan kedua indeks eritrosit yaitu volume eritrosit rata-rata (VER) dan hemoglobin eritrosit rata-rata (HER). Penyebab terbanyak anemia mikrositik hipokromik adalah defisiensi besi dan talasemia.³

Anemia defisiensi besi disebabkan karena kurangnya zat besi yang berfungsi dalam pembentukan hemoglobin. Hemoglobin adalah protein dalam sel darah merah. Hemoglobin terbentuk dari gugus heme dan rantai globin. Zat besi memiliki peran penting dalam pembentukan gugus heme. Kekurangan zat besi menyebabkan gangguan dalam pembentukan gugus heme yang mempengaruhi eritropoesis sehingga berujung pada anemia defisiensi besi. Prevalensi anemia defisiensi besi pada masyarakat Indonesia sangat tinggi yaitu sekitar 25-30% dari populasi.⁴

Talasemia merupakan salah satu kelainan darah yang disebabkan oleh faktor genetik yang menyebabkan rantai globin dalam hemoglobin tidak berfungsi secara normal. Tidak berfungsinya hemoglobin menyebabkan sel darah merah mengalami eritropoesis inefektif dan pemendekan umur sel darah merah yang berujung pada anemia mikrositik hipokromik.^{5,6}

Jenis utama talasemia adalah talasemia alfa dan talasemia beta. Talasemia alfa terjadi karena gene globin alfa mengalami mutasi ataupun delesi, sedangkan talasemia beta terjadi mutasi ataupun delesi pada gene globin beta. Talasemia baik beta dan alfa secara umum dibagi menjadi tiga jenis. Pembagian tersebut didasarkan pada berat ringannya gejala klinis yang muncul. Pembagian secara umum adalah mayor (homozigot), intermedia dan minor (heterozigot). Talasemia alfa yang berat, mayor, dapat mengakibatkan penyakit hemoglobin H ataupun dapat mengakibatkan *hydrops fetalis*. Sedangkan talasemia beta mayor dapat menyebabkan beta-talasemia mayor atau disebut juga *Cooley's anemia*. Pada kondisi *Cooley's anemia*, penderita membutuhkan transfusi darah seumur hidup.⁷

Pasien dengan talasemia minor memiliki gejala klinis anemia ringan. Talasemia minor memiliki gambaran klinis dan hasil pemeriksaan darah yang mirip dengan anemia defisiensi besi tahap awal yakni gejala anemia ringan dan gambaran sel darah merah yang relatif kecil dan pucat.⁸ Talasemia beta minor memiliki kadar hemoglobin F <4% dan kadar hemoglobin A₂ >3,5%.⁶

Pembawa gen talasemia di dunia kurang lebih terdapat 3% dimana angka kejadian tertinggi sampai dengan 40% kasus adalah di Asia.⁹ Frekuensi talasemia di Indonesia terbanyak adalah talasemia beta mayor (50%) dan heterozigositas ganda talasemia beta/hemoglobin E (45%). Frekuensi pembawa gen talasemia di Indonesia ditemukan sekitar 3-10%.¹⁰

Pemeriksaan baku emas talasemia beta adalah pemeriksaan genetik, pemeriksaan baku emas anemia defisiensi besi adalah pemeriksaan cadangan besi pada sumsum tulang. Kedua pemeriksaan tersebut memakan biaya yang tidak sedikit. Anemia defisiensi besi dan talasemia memiliki tatalaksana yang berbanding terbalik. Pasien dengan anemia defisiensi besi memerlukan suplementasi besi, sedangkan pada talasemia pasien mengalami *iron overload* dan memerlukan obat kelat besi.^{2,11,12} Data menunjukkan Indonesia memiliki jumlah penduduk yang menderita anemia defisiensi besi dan talasemia yang tinggi, khususnya beta-talasemia. Hal ini menunjukkan perlunya teknik skrining yang adekuat untuk membedakan kedua keadaan tersebut dengan biaya yang terjangkau.

Terdapat beberapa indikator yang sering digunakan untuk membedakan penyebab tersering anemia mikrositik hipokromik tersebut. Indikator-indikator tersebut dapat digunakan sebagai alternatif untuk skrining talasemia beta minor dan anemia defisiensi besi, beberapa di antaranya adalah *Mentzer Index*, *Red Distribution Width Index* dan *Green and King Index*.

Data yang dihitung menggunakan *Mentzer Index* dapat diambil dari hitung darah lengkap. Jika nilai volume eritrosit rata-rata (VER) dibagi dengan *red blood cell count* (RBC Count) kurang dari 13, terdiagnosa cenderung sebagai talasemia daripada anemia defisiensi besi. Penelitian oleh tim Ayse V *et al.* (2014) menyatakan bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, yakni 98,7 % dan 82,3%. *Mentzer index* hanya dapat digunakan untuk membedakan anemia defisiensi dengan talasemia beta trait, *Mentzer index* tidak bisa digunakan untuk alpha maupun hemoglobin abnormal lainnya.¹³

Red Distribution Width Index (RDWI) membedakan antara talasemia beta dengan anemia defisiensi besi dengan cara menggunakan formula = $VER \times Red\ Distribution\ Width\ (RDW) / RBC\ Count$. Jika di hasil nilai di atas 220 lebih cenderung ke anemia defisiensi besi, jika hasil nilai kurang dari 220 lebih cenderung ke beta-talasemia. Pada studi Demir A *et al.* (2002) RDWI memiliki nilai ketepatan diagnosis tertinggi yakni 92%. RDWI sama seperti *Mentzer Index*, hanya dapat membedakan talasemia beta trait dan anemia defisiensi besi.¹⁴

Green and King Index menggunakan formula $VER^2 \times RDW / (Hemoglobin \times 100)$ untuk membedakan kedua penyebab terbanyak anemia

mikrositik hipokromik. Jika anemia disebabkan karena talasemia beta nilai akan cenderung kurang dari 65, jika disebabkan karena defisiensi besi nilai akan cenderung lebih dari 65. Penelitian Ntaois G *et al.* (2007) menyatakan bahwa formula Green and King memiliki nilai sensitivitas, spesifisitas dan Youden's index tertinggi, yakni berturut-turut 75.06%, 80.12% dan 70.86%. Kekurangan yang masih dimiliki Green and King index sama dengan Mentzer Index dan RDWI, yakni hanya dapat membandingkan beta-talasemia trait dan anemia defisiensi besi.¹⁵

Penelitian-penelitian untuk membedakan anemia defisiensi besi dengan talasemia beta minor sudah banyak dilakukan di negara lain, tetapi penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk menguji nilai sensitivitas dan spesifisitas *Mentzer Index*, *Red Distribution Width Index* serta *Green and King index* dalam mendiagnosa talasemia beta minor dan anemia defisiensi besi. Penelitian ini menggunakan kadar feritin serum atau TIBC atau besi serum sebagai parameter diagnosis untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi, karena pemeriksaan kadar feritin serum, TIBC dan besi serum lebih tidak invasif dibanding pemeriksaan sumsum tulang.^{13,16,17} Penelitian ini menggunakan kadar hemoglobin A₂ sebagai parameter diagnosis untuk mendiagnosis talasemia beta minor, karena pemeriksaan kadar hemoglobin A₂ lebih menggunakan biaya yang lebih sedikit serta kadar hemoglobin A₂ merupakan pemeriksaan paling signifikan untuk pemeriksaan talasemia *carier* dan dapat digunakan untuk membedakan dengan diagnosis anemia defisiensi besi.^{18,19}

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Bagaimanakah nilai diagnostik *Mentzer Index*, *Red Distribution Width Index* dan *Green and King Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Bagaimanakah nilai sensitivitas dan spesifisitas *Mentzer Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor?
2. Bagaimanakah nilai sensitivitas dan spesifisitas *Red Distribution Width Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor?
3. Bagaimanakah nilai sensitivitas dan spesifisitas *Green and King Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor?
4. Bagaimanakah perbandingan nilai sensitivitas dan spesifisitas *Mentzer Index*, *Red Distribution Width Index* dan *Green and King Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui nilai diagnostik *Mentzer Index*, *Red Distribution Width Index* dan *Green and King Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas *Mentzer Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor
2. Mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas *Red Distribution Width Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor
3. Mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas *Green and King Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor
4. Membandingkan nilai sensitivitas dan spesifisitas *Mentzer Index*, *Red Distribution Width Index* dan *Green and King Index* diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor

1.4 Manfaat Penelitian

Bagi peneliti :

Meningkatkan pengetahuan mengenai teknik skrining yang adekuat untuk mendiagnosis talasemia beta minor dan anemia defisiensi besi.

Bagi ilmu pengetahuan :

Dapat digunakan sebagai referensi dalam penelitian-penelitian berikutnya dan memperdalam bidang kajian ilmu patologi klinik khususnya teknik skrining dalam mendiagnosis talasemia beta minor dan anemia defisiensi besi.

Bagi Masyarakat :

Dapat digunakan sebagai sumber informasi teknik skrining penyebab anemia mikrositik hipokromik pada masyarakat dengan biaya yang terjangkau.

1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian uji sensitivitas dan spesifisitas *Mentzer Index*, *Red Distribution Width Index* dan *Green and King Index* pada diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta minor belum pernah dilakukan di sebelumnya. Adapun penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya antara lain:

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Orisinalitas	Metode Penelitian	Hasil
1	Demir, <i>dkk. Most Reliable Indices in Differentiation between Talasemia Trait and Iron Deficiency</i> . Pediatric Int. 2002 Dec Vol.44, No.6:612-616.	<ul style="list-style-type: none"> • Design: cross sectional • Subjek: 26 pasien dengan anemia defisiensi besi dan 37 pasien dengan talasemia beta trait Variabel prediktor: nilai ketepatan diagnosis, sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan negative, dan <i>Youden's indices</i> Variabel <i>outcome</i> : besi serum, <i>serum iron binding capacity</i> (SIBC), feritin serum dan HbA ₂ <ul style="list-style-type: none"> • Metode yang digunakan: <i>Mentzer index</i>, <i>England and Fraser index</i>, <i>Srivastava index</i>, <i>Green and King index</i>, <i>Shine and Lal index</i>, <i>Red Blood Cell</i> (RBC) count, <i>Red Distribution Width</i> (RDW), dan <i>Red Distribution Width index</i> (RDWI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada indikator yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas 100% • <i>Youden's</i> indeks tertinggi didapati pada RBC count 82% dan RDWI 80% • 90% pasien dapat terdiagnosa dengan tepat menggunakan RBC dan 92% pasien dapat terdiagnosa dengan tepat menggunakan RDWI

Tabel 1. Keaslian penelitian (lanjutan)

2	<p>Aysel, <i>dkk</i> <i>Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia</i>. Anemia. 2014 Vol. 2014, Article ID 576738, 7 halaman</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Design: cross sectional • Subjek: 290 anak usia 1,1 – 16 tahun dengan anemia mikrositik • Variabel prediktif: nilai ketepatan diagnosis, sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan negative, dan <i>Youden's indices</i> <p>Variabel <i>outcome</i>: besi serum, <i>serum iron binding capacity</i> (SIBC), feritin serum dan HbA₂. Metode yang digunakan: <i>Red Distribution Width index</i> (RDWI), <i>Mentzer index</i>, <i>Shine and Lal index</i>, <i>England and Fraser index</i>, <i>Srivastava index</i>, <i>Green and King index</i>, <i>Ricerca et al index</i> <i>Sirdah et al index</i>, <i>Mean Density of Hemoglobin/liter of blood</i> dan <i>Mean Cell Density of Hemoglobin</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nilai sensitivitas, spesifisitas, <i>Youden's</i> indeks, dan ketepatan dalam diagnosis tertinggi didapati dari <i>Mentzer index</i>, yakni 98,7% , 82.3%, 81% dan 91%. • Kedua tertinggi nilai ketepatan diagnosis didapat dari Ehsani <i>et al</i> <i>index</i> 84.8%. Ketiga tertinggi nilai ketepatan diagnosis didapat dari RBC <i>count</i> 83.4%.
3	<p>Ntaios, <i>dkk</i>. <i>Discrimination Indices as Screening Tests for Beta-Thalassemia Trait</i>. Ann Hematol, 2007 Jul Vol.86, No.7:487-491.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Design: cross sectional • Subjek: 373 pasien dengan beta-thalassemia trait dan 120 pasien dengan anemia defisiensi besi • Variabel prediktif: nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan negative, dan <i>Youden's indices</i> • Variabel <i>outcome</i>: feritin serum dan Hb A₂ • Alat ukur yang digunakan: <i>Mentzer index</i>, <i>Green and King index</i>, <i>Red Distribution Width index</i> (RDWI), <i>England and Fraser index</i>, <i>Red Distribution Width</i> (RDW) dan RBC <i>count</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nilai tertinggi sensitivitas, efektifitas dan <i>Youden's</i> <i>index</i> dalam diagnosis talasemia beta didapat dari <i>Green and King index</i>, yakni 75.06%, 80.12% dan 70.86%.

Terdapat persamaan dan perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Persamaan dan perbedaan tersebut adalah:

- Pada penelitian (1) dan (2) persamaan dengan penelitian ini adalah design penelitian. Persamaan tersebut adalah desain *cross sectional* yang digunakan. Namun jumlah subjek, variabel prediktif, variable *outcome* dan metode yang digunakan berbeda. Variabel prediktif yang digunakan pada penelitian (1) dan (2) adalah nilai ketepatan diagnosis, sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan negative, dan *Youden's indices*. Variabel *outcome* yang digunakan pada penelitian (1) dan (2) adalah besi serum, *serum iron binding capacity* (SIBC), feritin serum dan Hb A₂. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan variabel *outcome* feritin serum, TIBC, besi serum dan Hb A₂. Metode yang digunakan pada penelitian (1) adalah *Mentzer index*, *England and Fraser index*, *Srivastava index*, *Green and King index*, *Shine and Lal index*, *Red Blood Cell (RBC) count*, *Red Distribution Width (RDW)*, dan *Red Distribution Width index (RDWI)*. Metode yang digunakan pada penelitian (2) adalah *Red Distribution Width index (RDWI)*, *Mentzer index*, *Shine and Lal index*, *England and Fraser index*, *Srivastava index*, *Green and King index*, *Ricerca et al index* *Sirdah et al index*, *Mean Density of Hemoglobin/liter of blood* dan *Mean Cell Density of Hemoglobin*. Sementara pada penelitian ini adalah membandingkan metode *Mentzer index*, *Red Distribution Width Index (RDWI)* dan *Green and King index*.

- Pada penelitian (3) persamaan dengan penelitian ini adalah design penelitian. Persamaan tersebut adalah desain *cross sectional* yang digunakan. Namun jumlah subjek, variabel prediktif, variable *outcome* dan metode ukur yang digunakan berbeda. Variabel prediktif yang digunakan pada penelitian (3) adalah nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan negative, dan *Youden's indices*. Sementara pada penelitian ini mengukur nilai sensitivitas dan spesifisitas. Variabel outcome yang digunakan pada penelitian (3) adalah feritin serum dan hemoglobin A₂. Sementara pada penelitian ini menggunakan variabel *outcome* feritin serum atau TIBC atau besi serum dan hemoglobin A₂. Metode yang digunakan pada penelitian (3) adalah *Mentzer index*, *Green and King index*, *Red Distribution Width index (RDWI)*, *England and Fraser index*, *Red Distribution Width (RDW)* dan *Red Blood Cell (RBC) count*. Sementara pada penelitian ini adalah membandingkan metode *Mentzer index*, *Red Distribution Width Index (RDWI)* dan *Green and King index*.

Dapat disimpulkan bahwa perbedaan penelitian ini dengan sebelumnya terdapat pada variabel prediktif, variable outcome, tempat dan sampel penelitian. Variabel prediktif yang digunakan adalah nilai sensitivitas dan spesifisitas dari *Mentzer index*, *Red Distribution width index (RDWI)* dan *Green and King index*. Variabel outcome yang digunakan adalah kadar feritin serum atau TIBC atau besi serum dan hemoglobin A₂. Tempat dan sampel penelitian adalah pasien anemia mikrositik hipokromik dengan diagnosis anemia defisiensi besi dan talasemia beta

minor di laboratorium swasta Semarang dan data primer dari hari skrining talasemia beta tanggal 24 September 2017.

