



PERBEDAAN PARAMETER ERITROSIT DAN RETIKULOSIT PADA PASIEN TALASEMIA β MINOR DAN ANEMIA DEFISIENSI BESI RINGAN

Bellya Affan Roes¹⁾; Delita Prihatni²⁾; Nina Tristina³⁾

¹⁾ bellya.affan@gmail.com, Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

²⁾ delitapri@yahoo.com, Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

³⁾ ntristina10@gmail.com, Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

Abstract

Beta thalassemia and iron deficiency anemia (IDA) are most common microcytic hypochromic anemia. It is difficult to distinguish minor β thalassemia from mild iron deficiency anemia only by clinical findings and routine hematology examinations, it requires confirmatory tests which are limited in availability and relatively expensive. The presence of additional erythrocyte and reticulocyte parameters (RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, IRF) in hematology analysers are expected to be screening parameters in differentiating minor β thalassemia from mild IDA. The purpose of this study was to determine the differences in the values of RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, and IRF between minor β thalassemia patients and mild IDA. This study was an observational, analytical, comparative, with a cross sectional design. Research was conducted at RSU Kota Tangerang Selatan from July to October 2020. Subjects were children who went to an outpatient clinic/medical check-up, or with laboratory data of minor β thalassemia or had β thalassemia families. Samples were analysed using Sysmex XN 1000. Statistical analysis was performed by the independent t test for normally distributed data and the Mann Whitney difference test for abnormally distributed data. The RBC-He and Ret-He values were lower in minor β thalassemia than mild IDA and significantly different with p value 0.005 and 0.004, respectively. The %MicroR and %Hypo-He values were higher in minor β thalassemia than mild IDA and significantly different with p values 0.000 and 0.003, respectively. The RDW-CV and IRF values were higher in minor β thalassemia than mild IDA but were not significantly different with the p value 0.076 and 0.528 respectively. Conclusion: RBC-He and Ret-He values which reflect hemoglobin content in erythrocytes and reticulocytes were lower in minor β thalassemia patients compared to mild IDA and were significantly different. The values of %MicroR and %Hypo-He which reflect microcytic and hypochromic in erythrocyte population were higher in patients with minor β thalassemia than mild IDA and were significantly different. RDW-CV which reflects variation size of erythrocytes and IRF which reflects erythropoiesis activity and ineffective erythropoiesis were higher in patients with minor β thalassemia than mild IDA and were not significantly different.

Keywords: minor β thalassemia, mild IDA, RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, IRF

Abstrak

Talasemia β dan ADB (ADB) merupakan anemia hipokromik mikrositik yang paling sering ditemukan. Talasemia β minor secara klinis dan pemeriksaan hematologi rutin sulit dibedakan dengan ADB ringan. Adanya parameter eritrosit dan retikulosit tambahan (RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, IRF) pada alat hematologi otomatis diharapkan dapat menjadi parameter skrining dalam membedakan talasemia β minor dengan ADB ringan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan nilai RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, dan IRF antara pasien talasemia β minor dengan ADB ringan. Bentuk penelitian ini adalah observasional, deskriptif, komparatif, dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan di RSU Kota Tangerang Selatan sejak Juli 2020 sampai Oktober 2020. Subjek penelitian adalah pasien anak yang berobat ke poli rawat jalan/medical checkup, atau memiliki data hasil laboratorium talasemia β minor, atau mempunyai keluarga talasemia β . Sampel diperiksa menggunakan alat Sysmex XN 1000. Analisis statistik menggunakan independent t test untuk data berdistribusi normal dan uji beda Mann Whitney untuk data tidak berdistribusi normal. Hasil RBC-He dan Ret-He lebih rendah pada talasemia β minor dibanding ADB ringan dan berbeda bermakna dengan nilai p berturut-turut 0,005 dan 0,004. Nilai %MicroR dan %Hypo-He lebih tinggi pada talasemia β minor dibanding ADB ringan dan berbeda bermakna dengan nilai p berturut-turut 0,000 dan 0,003. Nilai RDW-CV dan IRF lebih tinggi pada talasemia β minor dibanding ADB ringan namun tidak berbeda bermakna dengan nilai p berturut-turut 0,076 dan 0,528. Simpulan: Nilai RBC-He dan Ret-He yang mencerminkan kadar hemoglobin dalam eritrosit dan retikulosit lebih rendah pada pasien talasemia β minor dibanding ADB ringan dan berbeda bermakna. Nilai %MicroR dan %Hypo-He yang mencerminkan populasi eritrosit mikrositik dan hipokromik lebih tinggi pada pasien dengan talasemia β minor dibanding ADB ringan dan berbeda bermakna. Nilai RDW-CV yang mencerminkan variasi ukuran eritrosit dan IRF yang mencerminkan aktivitas eritropoiesis dan eritropoiesis tidak efektif lebih tinggi pada pasien talasemia β minor dibanding ADB ringan dan tidak berbeda bermakna.

Kata Kunci: Talasemia β minor, ADB ringan, RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, IRF



PENDAHULUAN

Talasemia merupakan masalah serius dalam kesehatan masyarakat di dunia (Ansari et al., 2014). Pembawa sifat talasemia β di dunia mencapai 1,5% dari populasi dunia atau sekitar 80–90 juta penduduk, dengan sejumlah 50% atau sekitar 40 juta pembawa sifat talasemia β berada di Asia Tenggara (Origa, 2017). Indonesia adalah salah satu negara yang berada dalam daerah sabuk talasemia, yaitu negara dengan jumlah pembawa sifat talasemia yang tinggi. Sekitar 10.531 penderita talasemia β berada di Indonesia, dan diperkirakan 2500 bayi lahir dengan talasemia setiap tahunnya (Kemenkes RI, 2018).

Pembawa sifat talasemia β atau disebut juga talasemia β minor merupakan bentuk talasemia β yang paling ringan, biasanya memberikan gejala ringan atau bahkan tidak memberikan gejala sehingga sering kali tidak disadari oleh penderitanya (Hoffbrand et al, 2001; Hoffbrand & Steensma, 2019; McPherson & Pincus, 2021). Gejala klinis yang sama juga ditemukan pada ADB ringan. Selain dari gejala klinis, talasemia β minor dan ADB ringan juga memiliki kesamaan dalam hasil pemeriksaan laboratorium hematologi rutin, gambaran morfologi darah tepi, dan keduanya merupakan penyebab anemia hipokrom mikrositik yang paling sering dijumpai. Adanya kesamaan pada gejala klinis, hasil pemeriksaan laboratorium hematologi rutin dan gambaran morfologi darah tepi menyebabkan keduanya sulit dibedakan dan memungkinkan pasien dengan talasemia β minor mendapatkan protokol terapi besi yang sesungguhnya tidak mempunyai nilai terapeutik (Ciesla, 2007; Ntaios et al., 2007; Miri-Moghaddam & Sargolzaie, 2014). Selain itu penting untuk mengetahui seseorang menderita talasemia β minor, karena berisiko untuk mendapatkan keturunan dengan talasemia β mayor bila menikah dengan sesama talasemia β minor (Ciesla, 2007; Soliman et al., 2014).

Kesamaan pemeriksaan laboratorium yang didapat pada pasien talasemia β minor dan ADB ringan antara lain adalah kadar hemoglobin (Hb) yang sedikit menurun (anemia ringan), nilai hematokrit (Ht) normal atau sedikit menurun, dengan penurunan nilai *mean corpuscular volume* (MCV) dan *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), dan morfologi darah tepi menunjukkan gambaran eritrosit yang hipokromik dan mikrositik (Ciesla, 2007; Ntaios et al., 2007; Miri-Moghaddam & Sargolzaie, 2014). Hal ini karena pada talasemia β minor dan ADB sama-sama terjadi gangguan pada pembentukan hemoglobin. Walau demikian patogenesis antara talasemia β minor dan ADB ringan berbeda. Talasemia β minor terjadi akibat mutasi gen yang menyebabkan berkurangnya sintesis rantai globin β sehingga terjadi kelebihan rantai globin α . Kurangnya rantai globin β akan menyebabkan defek pada hemoglobin, sedangkan kelebihan rantai globin α akan memicu apoptosis prekursor eritrosit sehingga terjadi eritropoiesis inefektif, hemolisis eritrosit di sirkulasi darah, dan fagositosis eritrosit di limpa. ADB terjadi akibat kurangnya zat besi dalam tubuh untuk eritropoiesis. Zat besi diperlukan untuk membentuk hemoglobin yang merupakan komponen utama eritrosit. Kurangnya zat besi dalam tubuh akan menghambat pembentukan hemoglobin sehingga konsentrasi hemoglobin dalam eritrosit menjadi berkurang. Adanya gangguan dalam pembentukan hemoglobin menyebabkan anemia hipokromik mikrositik pada talasemia β dan ADB. Adanya perbedaan patogenesis antara talasemia β minor dengan ADB ringan menyebabkan respons eritropoiesis keduanya berbeda, sehingga walaupun secara klinis, pemeriksaan hematologi rutin, dan gambaran morfologi darah tepi keduanya memberikan gambaran yang hampir sama, namun adanya perbedaan respons eritropoiesis antara keduanya diharapkan dapat memberikan perbedaan yang signifikan pada pemeriksaan parameter eritrosit dan retikulosit (Ciesla, 2007; Iolascon et al., 2009; Ribeil et al., 2013).

Pemeriksaan laboratorium yang secara efektif dapat membedakan antara talasemia β minor dan ADB adalah kadar feritin (menurun pada defisiensi besi), serum besi (menurun pada defisiensi besi), dan kadar hemoglobin A₂ (HbA₂) >3,5% meningkat pada talasemia β minor),



dengan atau tanpa disertai kadar hemoglobin F (HbF) 0,5–4% pada anak di atas 1 tahun sampai dengan dewasa (Ciesla, 2007; McPherson & Pincus, 2021). Ketersediaan pemeriksaan untuk menegaskan diagnosis ADB dan talasemia β masih terbatas dan harganya relatif mahal, sehingga diperlukan pemeriksaan skrining yang efektif dalam menentukan arah diagnosis pasien dengan anemia hipokromik mikrositik serta dalam menjaring pasien dengan talasemia β minor (Ntaios et al., 2007; Jameel et al., 2017).

Alat pemeriksaan hematologi terus mengalami perkembangan. Alat hematologi otomatis dengan prinsip *flow cytometry* menggunakan antibodi monoklonal spesifik dan pewarnaan fluoresen serta teknik *hydrodynamic focusing* memungkinkan didapatnya informasi karakteristik sel secara lebih spesifik sehingga mampu mengidentifikasi maturitas sel, mengukur kandungan hemoglobin baik dalam eritrosit maupun retikulosit, dan kuantifikasi populasi sel mikrositik dan hipokromik pada eritrosit.¹³ Adanya penambahan parameter eritrosit seperti *red cell distribution width-coefficient variation* (RDW-CV), yang menggambarkan variasi ukuran eritrosit, *red blood cell hemoglobin content* (RBC-He) yang mengukur kadar hemoglobin pada eritrosit, %MicroR yang mengukur persentase eritrosit mikrositik dengan volume <60 fL, %Hypo-He yaitu persentase eritrosit hipokromik dengan kandungan hemoglobin ≤ 17 pg, dan parameter retikulosit seperti *reticulocyte hemoglobin content* (Ret-He) yang mengukur kandungan hemoglobin dalam retikulosit, dan *immature reticulocyte fraction* (IRF) yang menggambarkan efektivitas eritropoiesis sumsum tulang. membuka peluang untuk mendapatkan suatu pemeriksaan yang dapat dipakai sebagai pemeriksaan skrining dalam membedakan talasemia β minor dengan ADB ringan pada pasien dengan anemia hipokromik mikrositik, sehingga dapat lebih efektif dalam menentukan pemeriksaan konfirmasi selanjutnya.^{14,15} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perbedaan antara nilai parameter eritrosit (RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He) dan retikulosit (Ret-He, IRF) pada pasien talasemia β minor dengan ADB ringan.

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah observasional, deskriptif, komparatif, dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUD Kota Tangerang Selatan sejak Juli 2020 sampai Oktober 2020. Subjek penelitian adalah pasien anak yang datang ke laboratorium RSUD Kota Tangerang Selatan, yang berasal dari rawat jalan maupun poli *medical checkup* dengan pemeriksaan hematologi rutin menunjukkan hasil Hb dalam batas normal atau anemia ringan, MCV <80 fL dan MCH <26 pg, atau yang mempunyai data pemeriksaan analisis Hb dengan hasil menunjukkan talasemia β minor, atau yang mempunyai keluarga dengan talasemia β . Subjek atau keluarga subjek menyatakan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani lembar informed consent setelah mendapat penjelasan dan memahami penjelasan yang diberikan. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah Pasien dengan talasemia β minor bersamaan dengan ADB, hemoglobinopati lain selain talasemia β , menerima transfusi darah dalam 3 bulan terakhir, menjalani kemoterapi, sedang dalam terapi zat besi, dan pasien dengan demam/infeksi.

Pemeriksaan parameter eritrosit (RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %HypoHe) dan retikulosit (Ret-He, IRF) dilakukan menggunakan Sysmex XN 1000 dan pemeriksaan elektroforesis Hb dilakukan dengan menggunakan alat Sebia Minicap dengan bahan darah EDTA. Pemeriksaan besi serum dan ferritin dilakukan dengan menggunakan bahan serum.

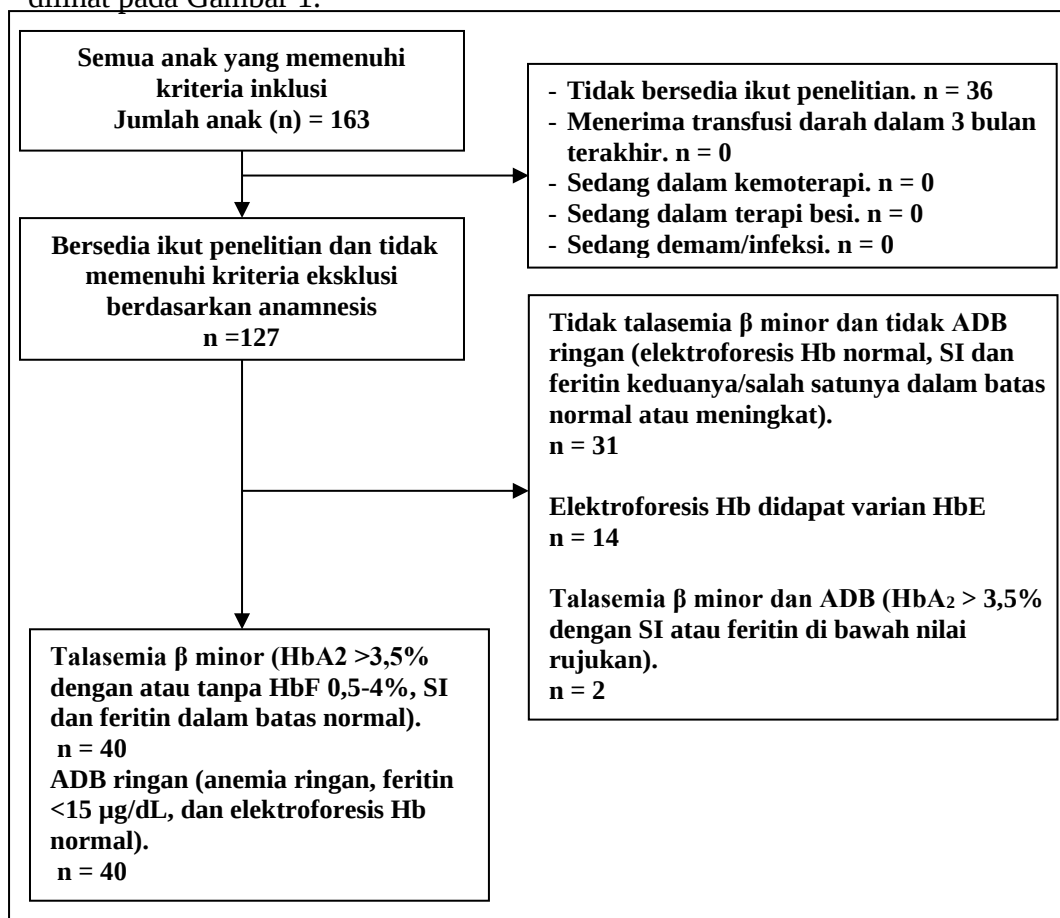
Analisis statistik menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) for windows versi 2. Data numerik yang berdistribusi norma dianalisis dengan menggunakan *independent t test*, sedangkan yang tidak berdistribusi normal dianalisis dengan uji beda Mann Whitney. Nilai kemaknaan hasil uji statistik ditentukan pada nilai $p < 0,05$.



HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian adalah pasien anak yang datang ke laboratorium RSUD Kota Tangerang Selatan (pasien rawat jalan maupun pasien MCU) dengan hasil laboratorium menunjukkan kadar Hb dalam batas normal atau anemia ringan dengan MCV <80 fL, MCH <26 pg, anak dengan riwayat talasemia β minor atau anak dengan keluarga menderita talasemia β . Dari 163 anak yang memenuhi kriteria inklusi, hanya 127 anak yang bersedia mengikuti penelitian dan tidak memenuhi kriteria eksklusi berdasarkan anamnesis (menerima transfusi darah dalam 3 bulan terakhir, sedang mendapat kemoterapi, sedang dalam terapi besi, sedang mengalami demam/infeksi) dan selanjutnya dilakukan pengambilan darah sebanyak 6 mL untuk diperiksa parameter RDW-CV, Ret-He, IRF, %MicroR, %Hypo-He, RBC-He, feritin, besi serum, dan elektroforesis Hb.

Berdasarkan pemeriksaan status besi dan elektroforesis Hb didapatkan 40 anak dengan talasemia β minor ($HbA_2 >3,5\%$ dengan atau tanpa HbF 0,5–4%, SI dan feritin dalam batas normal), 40 anak dengan ADB ringan (anemia ringan, feritin <15 $\mu\text{g/dL}$, dan elektroforesis Hb normal), 31 anak tidak talasemia β minor maupun ADB ringan (Hasil elektroforesis Hb normal dengan SI dalam batas normal atau meningkat, dan feritin ≥ 15 $\mu\text{g/dL}$), 14 anak dengan hemoglobin E (Elektroforesis Hb didapatkan varian HbE), 2 anak dengan talasemia β minor dan ADB ($HbA_2 > 3,5\%$ dengan SI atau feritin di bawah nilai rujukan). Sehingga total subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini menjadi 80 subjek (40 subjek dengan talasemia β minor dan 40 subjek dengan ADB ringan). Jumlah subjek sudah memenuhi syarat jumlah minimal subjek yang harus terpenuhi, yaitu 78 subjek dengan 39 subjek talasemia β minor dan 39 subjek ADB ringan. Penelitian dilakukan sejak bulan Juli 2020 sampai dengan Oktober 2020 di laboratorium RSUD Kota Tangerang Selatan. Hasil pengumpulan subjek penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Pengumpulan Subjek Penelitian



Sebelum dilakukan uji statistik, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan *Shapiro-Wilk test*. Hasil uji normalitas data pada subjek dengan talasemia β minor menunjukkan variabel Hb, MCH, MCHC, Ret-He, dan RBC-He berdistribusi normal, sedangkan variabel umur, RBC, MCV, RDW-CV, %MicroR, %Hypo-He, dan IRF berdistribusi tidak normal. Hasil uji normalitas data pada subjek ADB ringan menunjukkan variabel RBC, MCV, MCH, MCHC, dan Ret-He berdistribusi normal, sedangkan variabel umur, Hb, RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, dan IRF berdistribusi tidak normal. Variabel dengan data yang berdistribusi normal akan disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpangan baku (SB), sedangkan yang tidak berdistribusi normal akan disajikan dalam bentuk median, nilai minimum, dan nilai maksimum. Hasil uji normalitas data dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Hasil Uji Normalitas Data Umur, Hb, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, dan IRF

Variabel	Kelompok Subjek	Nilai p*	Distribusi Data
Umur	Talasemia β minor	0,000	Tidak normal
	ADB ringan	0,001	Tidak normal
Hb	Talasemia β minor	0,116	Normal
	ADB ringan	0,041	Tidak normal
RBC	Talasemia β minor	0,018	Tidak normal
	ADB ringan	0,212	Normal
MCV	Talasemia β minor	0,022	Tidak normal
	ADB ringan	0,191	Normal
MCH	Talasemia β minor	0,182	Normal
	ADB ringan	0,501	Normal
MCHC	Talasemia β minor	0,793	Normal
	ADB ringan	0,876	Normal
RDW-CV	Talasemia β minor	0,000	Tidak normal
	ADB ringan	0,000	Tidak normal
RBC-He	Talasemia β minor	0,075	Normal
	ADB ringan	0,006	Tidak normal
%MicroR	Talasemia β minor	0,006	Tidak normal
	ADB ringan	0,026	Tidak normal
%Hypo-He	Talasemia β minor	0,001	Tidak normal
	ADB ringan	0,000	Tidak normal
Ret-He	Talasemia β minor	0,130	Normal
	ADB ringan	0,589	Normal
IRF	Talasemia β minor	0,000	Tidak normal
	ADB ringan	0,000	Tidak normal

*Saphiro Wilk test ($p \geq 0,05$ = distribusi normal)

Rentang umur subjek baik untuk kelompok talasemia β minor dan ADB ringan adalah 2–17 tahun yang sebagian besar terdiri dari subjek perempuan (55% pada subjek dengan talasemia β minor dan 57,5% pada subjek dengan ADB ringan). Nilai median Hb didapat lebih rendah (10,8 g/dL) pada pasien talasemia β minor dibanding ADB ringan (11,2 g/dL) dan berbeda bermakna ($p = 0,030$). Nilai median RBC didapatkan lebih tinggi pada pasien talasemia β minor ($5,2 \cdot 10^6/\text{u/L}$) dibanding ADB ringan ($4,9 \cdot 10^6/\text{u/L}$) dan berbeda bermakna ($p = 0,007$), sedangkan nilai median MCV (63,2 fL) dan nilai rerata MCH lebih rendah (21,1 pg) pada



talasemia β minor dibandingkan dengan ADB ringan berturut-turut adalah (70,3 fL dan 23,22 pg) dan berbeda bermakna dengan nilai $p = 0,000$ untuk MCV dan $p = 0,001$ untuk MCH. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian (n = 40)

Karakteristik	Talasemia β minor	ADB Ringan	Nilai p
Umur (tahun)			0,926
Median (Min-Maks)	11,5 (2–17)	11,5 (2–17)	
Jenis Kelamin			0,823
Laki-laki			
n (%)	18(45)	17(42,5)	
Perempuan			
n (%)	22(55)	23(57,5)	
Hb (g/dL)			0,030*
Rerata $\pm$ SB	10,9 $\pm$ 1	-	
Median (Min-Maks)	10,8 (9,2–12,6)	11,2 (10–11,9)	
RBC (10^6 u/L)			0,007*
Rerata $\pm$ SB	-	4,8 $\pm$ 0,4	
Median (Min-Maks)	5,2 (3,4–6,3)	4,9 (3,7–6)	
MCV (fL)			0,000*
Rerata $\pm$ SB	-	69,9 $\pm$ 5,6	
Median (Min-Maks)	63,2 (52,4–77)	70,3 (56,9–78,8)	
MCH (pg)			0,001*
Rerata $\pm$ SB	21,1 $\pm$ 3,1	23,2 $\pm$ 2,3	
MCHC (g/dL)			0,628
Rerata $\pm$ SB	33,1 $\pm$ 1,4	33,2 $\pm$ 1,3	

Keterangan : SB = simpangan baku, Min = minimal, Maks = maksimum

Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji Mann Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Hasil analisis data pada subjek dengan talasemia β minor didapat nilai median RDW-CV sebesar 15,7% dan pada subjek dengan ADB ringan adalah 14,8%. Nilai median RBC-He pada subjek dengan talasemia β minor adalah 19,8 pg sedangkan pada ADB ringan sebesar 22,7 pg. Nilai median %MicroR, %Hypo-He, dan IRF berturut-turut adalah 55,6%, 13,4%, dan 10,7% sedangkan pada ADB ringan nilai median %MicroR, %Hypo-He, dan IRF berturut-turut adalah 25,2%, 4,6%, dan 9,1%. Nilai rerata Ret-He pada subjek talasemia β minor sebesar 21,9 pg dan pada ADB ringan sebesar 24,7 pg.

Analisis uji beda parameter Ret-He dikerjakan menggunakan uji T tidak berpasangan karena data berdistribusi normal, sedangkan uji beda pada parameter RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He dan IRF dikerjakan menggunakan uji Mann Whitney, karena data tidak berdistribusi normal. Hasil uji beda pada parameter RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, dan Ret-He diperoleh nilai $p < 0,05$, sedangkan hasil uji beda parameter RDW-CV dan IRF diperoleh nilai $p > 0,05$. perbedaan nilai RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, dan IRF pada subjek dengan talasemia β minor dan ADB ringan dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 Perbedaan Nilai RDW-CV, RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, Ret-He, IRF pada Pasien Talasemia β minor dan ADB Ringan

Parameter	Kelompok		Nilai p
	Talasemia β minor n = 40	ADB Ringan n = 40	
RDW-CV (%)			0,076
Median	15,7	14,8	
Min-Maks	12,40–24,90	12,7–28,6	
RBC-He (pg)			0,005*
Rerata $\pm$ SD	20,3 $\pm$ 3,2	-	
Median	19,8	22,7	



Min-Maks	14,4–26,4	12,1–26,2	
%MicroR (%)			0,000*
Median	55,6	25,2	
Min-Maks	4,1–83,9	6,6–72,9	
%Hypo-He (%)			0,003*
Median	13,4	4,5	
Min-Maks	0,4–78,7	0,5–65,8	
Ret-He (pg)			0,004*
Rerata ± SD	21,9 ± 4,3	24,7 ± 3,5	
IRF (%)			0,528
Median	10,7	9,1	
Min-Maks	3,1–37,3	3,1–32,2	

Keterangan: Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji Mann Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Subjek yang dianalisis pada penelitian ini berjumlah 80 subjek, yang terdiri dari 40 subjek dengan talasemia β minor dan 40 subjek dengan ADB ringan. Subjek yang dipilih pada penelitian ini adalah anak umur 1–18 tahun, dan didapat rentang umur pada kedua kelompok subjek dalam penelitian ini adalah sama yaitu umur 2–17 tahun. Penyakit talasemia β merupakan penyakit hereditas yang diturunkan secara autosomal resesif, sehingga risiko untuk terkena penyakit ini sama antara laki-laki dan perempuan. Jenis kelamin subjek dengan talasemia β minor pada penelitian ini tidak jauh berbeda antara laki-laki (45%) dan perempuan (55%). ADB pada anak terutama disebabkan kebutuhan besi yang meningkat untuk pertumbuhan, sehingga tidak berbeda antara laki-laki dan perempuan, namun adanya anak perempuan yang mengalami menstruasi dapat meningkatkan kejadian ADB pada anak perempuan. Penelitian Fatima et al. (2017) dan Javaid et al. (2007) menunjukkan bahwa kehilangan darah selama menstruasi akan berdampak pada berkurangnya zat besi dalam tubuh dan meningkatkan risiko terjadinya ADB.

Nilai Hb lebih rendah pada pasien dengan talasemia β minor dibanding ADB ringan dan berbeda bermakna, hal ini dapat dikarenakan gangguan eritropoiesis yang terjadi pada talasemia β minor tidak hanya dalam sintesis hemoglobin, namun juga terjadi akumulasi rantai α yang dapat memicu apoptosis prekursor eritrosit, hemolisis dan fagositosis eritrosit, sehingga memungkinkan nilai Hb menjadi lebih rendah. Selain itu talasemia β minor merupakan kelainan yang konstan, keadaan anemia hanya dapat diperbaiki dengan transfusi, berbeda dengan defisiensi besi, anemia pada defisiensi besi dapat dipengaruhi dengan asupan makanan yang mengandung zat besi (Ribeil et al., 2013; Aslan et al., 2002).

Mean corpuscular volume dan MCH berturut-turut merupakan parameter yang menunjukkan ukuran dan kromasi sel, sedangkan %MicroR dan %Hypo-He berturut-turut merupakan parameter yang menunjukkan banyaknya populasi eritrosit yang mikrositik dan hipokromik. Adanya gangguan dalam pembentukan hemoglobin pada talasemia β minor dan ADB ringan akan menyebabkan kandungan hemoglobin dalam sel darah merah berkurang sehingga eritrosit menjadi mikrositik hipokromik (Urrechaga et al., 2011a). Hal ini akan menyebabkan nilai MCV dan MCH akan menurun sedangkan nilai %MicroR dan %Hypo-He akan meningkat pada pasien talasemia β minor dan ADB ringan.

Adanya nilai MCV dan MCH yang lebih rendah dan nilai %MicroR dan %Hypo-He yang lebih tinggi pada talasemia β minor dibanding ADB ringan dengan hasil uji statistik berbeda bermakna menunjukkan bahwa eritrosit lebih mikrositik dan hipokromik dan populasi eritrosit mikrositik dan hipokromik lebih banyak pada talasemia β minor dibanding ADB ringan. Lebih banyaknya ukuran eritrosit yang hipokromik dan mikrositik pada talasemia β



minor dibanding ADB ringan dapat disebabkan beberapa hal, (1) akumulasi rantai globin α pada talasemia β minor menyebabkan perubahan, ketidakstabilan, dan kerusakan oksidatif pada membran eritrosit yang diduga turut berkontribusi dalam menyebabkan eritrosit mikrositik pada talasemia β minor, (2) proses yang konstan dan tidak dapat diperbaiki dengan asupan makanan, (3) meningkatnya eritropoiesis sehingga terbentuk lebih banyak eritrosit abnormal, (4) Mikrositosis dan hipokromasi diketahui paralel terhadap beratnya anemia (Urrechaga et al., 2011a; Urrechaga et al., 2011b).

Pasien talasemia β minor umumnya mengalami eritrositosis yang tidak umum ditemukan pada ADB ringan. Eritrositosis diketahui merupakan karakteristik dari suatu penyakit talasemia β . Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan nilai median jumlah eritrosit pada subjek dengan talasemia β minor lebih tinggi dibanding subjek dengan ADB ringan. Terjadinya peningkatan aktivitas eritropoiesis pada talasemia β minor merupakan upaya kompensasi terhadap hipoksia jaringan akibat terjadinya anemia yang berlangsung kronis. Adanya eritrosit yang masih dalam batas normal pada talasemia β minor mungkin terjadi akibat adanya resistensi eritropoietin terhadap hipoksia yang dapat terjadi akibat sensitisasi hipoksia yang terus-menerus (Keohane et al., 2015).

Nilai RDW-CV meningkat pada pasien talasemia β minor dan ADB ringan, hal ini mengindikasikan adanya perbedaan ukuran sel pada populasi eritrosit (anisositosis). Anisositosis pada pasien talasemia β minor dan ADB ringan dapat terjadi karena terbentuknya eritrosit yang mikrositik pada populasi eritrosit normositik sehingga didapat variasi ukuran eritrosit yang terlihat dengan meningkatnya nilai RDW-CV (Aslan et al., 2002).

Nilai median RDW-CV pada penelitian ini didapatkan tidak berbeda bermakna antara pasien talasemia β minor dan ADB ringan. Sampai saat ini penggunaan parameter RDW-CV untuk membedakan talasemia β minor dengan ADB masih menjadi perdebatan. Walaupun penelitian Urrechaga et al. (2011a) dan Matos et al. (2015) menunjukkan perbedaan yang bermakna antara nilai RDW-CV pada talasemia β minor dan ADB, namun penelitian Aslan et al. (2002) menunjukkan hasil sebaliknya, yaitu tidak didapatkan perbedaan bermakna antara nilai RDW-CV pada pasien talasemia β minor dengan pasien ADB. Selain itu, salah satu literatur juga menyatakan bahwa nilai RDW-CV dapat normal atau meningkat pada pasien dengan talasemia β minor maupun ADB, dengan nilai yang hampir sama (*overlap*) (Keohane et al., 2015).

Red blood cell hemoglobin content mencerminkan kandungan hemoglobin dalam eritrosit sedangkan *Ret-He* mencerminkan kandungan hemoglobin dalam retikulosit. Nilai RBC-He dan *Ret-He* pada talasemia β minor dan ADB ringan akan mengalami penurunan akibat terjadinya gangguan pembentukan hemoglobin yang menyebabkan kandungan hemoglobin dalam eritrosit dan retikulosit menjadi lebih rendah dari seharusnya. Rendahnya kandungan hemoglobin dalam eritrosit telah disebutkan menyebabkan eritrosit mikrositik dan hipokromik, dan berhubungan dengan beratnya anemia (Urrechaga et al., 2011a). Hal ini berlaku juga untuk retikulosit. Rendahnya kandungan hemoglobin dalam eritrosit dan retikulosit pada talasemia β minor dapat terjadi akibat gangguan sintesis hemoglobin yang terjadi secara terus menerus dan relatif konstan, sedangkan kandungan hemoglobin dalam eritrosit pada ADB tergantung pada ketersediaan besi. Asupan makanan yang cukup zat besi diketahui dapat memperbaiki keadaan ADB ringan jika penyebab defisiensi besi teratasi. Selama kekurangan besi untuk eritropoiesis, selain mengambil besi dari cadangan besi dalam tubuh, sumsum tulang juga diketahui akan meningkatkan konsumsi besi sampai dengan 10 kali lipat dari asupan makanan untuk mempertahankan eritropoiesis (Abbaspour et al., 2014; Kim & Nemeth, 2015). Penelitian Urrechaga et al. (2011a) menunjukkan bahwa kandungan hemoglobin dalam eritrosit dan retikulosit pada talasemia β minor setara dengan ADB berat, sehingga nilai RBC-He dan *Ret-He* pada talasemia β minor akan lebih rendah dibanding ADB



ringan. Hal ini sesuai dengan didapatkannya nilai RBC-He dan Ret-He yang lebih rendah pada talasemia β minor dibanding ADB ringan dalam penelitian ini.

Parameter IRF dapat menjadi indikator klinis aktivitas eritropoiesis dan eritropoiesis inefektif yang merupakan salah satu patofisiologi pada talasemia β . *Immature reticulocyte fraction* merupakan rasio jumlah retikulosit imatur dengan retikulosit matur. Meningkatnya IRF pada pasien dengan talasemia β terjadi karena terjadinya ekspansi eritroid yang menyebabkan meningkatnya pelepasan retikulosit imatur ke darah perifer. Besarnya jumlah retikulosit imatur yang dilepaskan ke darah perifer bergantung pada aktivitas eritropoiesis ekstramedular, laju kematian sel eritroid prematur, kerusakan struktur membran prekursor eritroid yang terjadi, dan beratnya anemia (Cortellazzi et al, 2003; Ribeil et al., 2013).

Eritropoiesis ekstramedular mungkin tidak terjadi pada talasemia β minor, namun tetap terjadi ekspansi eritroid di sumsum tulang sebagai upaya kompensasi adanya anemia dan kematian sel prematur, sehingga memungkinkan nilai IRF meningkat pada pasien dengan talasemia β minor. Adanya beberapa subjek talasemia β minor dengan nilai IRF yang normal mungkin disebabkan karena adanya pasien talasemia β minor tanpa disertai anemia sehingga oksigenasi jaringan masih tercukupi. Selain itu adanya kematian sel prekursor eritroid prematur juga dapat menyebabkan jumlah retikulosit imatur tetap dalam batas normal walaupun terjadi peningkatan aktivitas eritropoiesis di sumsum tulang. Penelitian Urrechaga et al. (2011a) juga menunjukkan nilai IRF dalam batas normal pada subjek dengan talasemia β minor.

PENUTUP

Simpulan

Nilai RBC-He dan Ret-He lebih rendah pada pasien talasemia β minor dibanding ADB ringan dan berbeda bermakna. Nilai %MicroR dan %Hypo-He lebih tinggi pada pasien dengan talasemia β minor dibanding ADB ringan dan berbeda bermakna. Nilai RDW-CV dan IRF lebih tinggi pada pasien talasemia β minor dibanding ADB ringan dan tidak berbeda bermakna.

Saran

Diperlukan penelitian lanjutan untuk mencari nilai *cut off* dan menguji sensitivitas dan spesifisitas nilai RBC-He, %MicroR, %Hypo-He, dan Ret-He sebagai panel pemeriksaan dalam membedakan talasemia β minor dengan ADB ringan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(2), 164.
- Ansari, S. H., Baghersalimi, A., Azarkeivan, A., Nojomi, M., & Rad, A. H. (2014). Quality of life in patients with thalassemia major. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*, 4(2), 57.
- Aslan, D. E. N. İ. Z., Gümrük, F., Gürgey, A., & Altay, C. (2002). Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *American journal of hematology*, 69(1), 31-33.
- Ciesla, B. (2007). *The microcytic anemias. Hematology in practice*, Ed Ciesla BFA Davis Company, Philadelphia, USA, 65-83.
- Cortellazzi, L. C., Teixeira, S. M., Borba, R., Gervásio, S., Cintra, C. S., & Grotto, H. Z. (2003). Reticulocyte parameters in hemoglobinopathies and iron deficiency anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 25, 97-102.
- Fatima, S., Kamal, R. B., Bajpai, M., Gupta, P., & Chawla, K. (2017). Variation of Haemoglobin level during Follicular and Luteal Phases of menstrual cycle. *IJAR*, 3(7), 973-975.



- Hoffbrand, V., & Steensma, D. P. (2019). Hoffbrand's essential haematology. John Wiley & Sons.
- Hoffbrand, A. V., Pettit, J. E., & Moss, P. A. H. (2001). Genetic disorders of haemoglobin. Dalam: Hoffbrand AV, Pettit JE, penyunting. Color atlas of clinical hematology. Edisi ketiga. London: Mosby, 85-98.
- Iolascon, A., De Falco, L., & Beaumont, C. (2009). Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *haematologica*, 94(3), 395.
- Jameel, T., Baig, M., Ahmed, I., Hussain, M. B., & bin Doghaim Alkhamaly, M. (2017). Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pakistan journal of medical sciences*, 33(3), 665.
- Javaid, A., Hasan, R., & Naim, T. (2007). A comparative study of body weight, hemoglobin concentration and hematocrit during follicular and luteal phases of menstrual cycle. *J. Med. sci*, 7(1), 146-9.
- Kemenkes RI. (2018). Hari Thalasemia Sedunia 2018: Bersama untuk Masa Depan yang Lebih Baik. Kemenkes RI.
- Keohane, E. M., Smith, L., & Walenga, J. M. (2015). Rodak's hematology: clinical principles and applications. Elsevier Health Sciences.
- Kim, A., & Nemeth, E. (2015). New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Current opinion in hematology*, 22(3), 199-205.
- Matos, J. F., Borges, K. B., Fernandes, A. P. S., Faria, J. R., & Carvalho, M. D. G. (2015). RDW as differential parameter between microcytic anemias in "pure" and concomitant forms. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 51, 22-27.
- McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (2021). Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods E-book. Elsevier Health Sciences.
- Miri-Moghaddam, E., & Sargolzaie, N. (2014). Cut off determination of discrimination indices in differential diagnosis between iron deficiency anemia and β -thalassemia minor. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 8(2), 27.
- Ntaios, G., Chatzinikolaou, A., Saouli, Z., Girtovitis, F., Tsapanidou, M., Kaiafa, G., ... & Alexiou-Daniel, S. (2007). Discrimination indices as screening tests for β -thalassemic trait. *Annals of hematology*, 86, 487-491.
- Origa, R. (2017). β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*, 19(6), 609-619.
- Priya, P. P. (2014). Role of absolute reticulocyte count in evaluation of pancytopenia-a hospital based study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 8(8), FC01-3.
- Ribeil, J. A., Arlet, J. B., Dussiot, M., Cruz Moura, I., Courtois, G., & Hermine, O. (2013). Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Scherer, P. S., Moraes, D., Munhoz, T. P., & Sgnaolin, V. (2015). New red blood cell and reticulocyte parameters and reference values for healthy individuals and in chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 51, 77-84.
- Soliman, A. R., Kamal, G., & Mohamed, T. S. (2014). Blood indices to differentiate between β -thalassemia trait and iron deficiency anemia in adult healthy Egyptian blood donors. *The Egyptian Journal of Haematology*, 39(3), 91-97.
- Urrechaga, E., Borque, L., & Escanero, J. F. (2011). Erythrocyte and reticulocyte parameters in iron deficiency and thalassemia. *Journal of clinical laboratory analysis*, 25(3), 223-228.
- Urrechaga, E., Borque, L., & Escanero, J. F. (2011). The role of automated measurement of red cell subpopulations on the Sysmex XE 5000 analyzer in the differential diagnosis of microcytic anemia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 33(1), 30-36.