

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thalassemia adalah penyakit kelainan darah yang diturunkan secara hereditas. *Centre of Disease Control* (CDC) melaporkan bahwa *thalassemia* sering dijumpai pada populasi masyarakat negara-negara Mediteran, Asia terutama di Asia Tenggara, India, China Barat, Timur Tengah, Afrika, Amerika Barat, Yunani, dan Turki (Galanello & Origa, 2010). *World Health Organization* (WHO) berdasarkan data *Hereditary Disease Program* melaporkan bahwa secara global ada 269 juta orang pembawa gen *thalassemia* (TIF, 2015). Prevalensi pembawa sifat *Thalassemia* banyak dijumpai pada masyarakat Cyprus, Sardinia, dan Asia Tenggara. *Thalassemia* adalah penyakit hemoglobinopati hereditas yang banyak dijumpai di 10 negara Asia Tenggara, meliputi 400 juta populasi masyarakat negara-negara Thailand, Laos, Cambodia, Vietnam, Myanmar, Malaysia, Indonesia, Brunei, Philippine, dan *Pacific island* (Galanello & Origa, 2010). Hemoglobinopati kombinasi *beta-thalassemia* dengan Hb abnormal yang sangat sering dijumpai adalah *HbE/beta-thalassemia*, terutama di Asia Tenggara yaitu sekitar 50%. Prevalensi pembawa sifat *Thalassemia* di Indonesia meliputi 3-5% populasi, bahkan di beberapa daerah mencapai 10%. Prevalensi bayi baru lahir dengan *thalassemia* cukup tinggi, prevalensinya sekitar 2.500 bayi per tahun (Kaushansky *et al*, 2010). *World Health Organization* berdasarkan data *Hereditary Disease Program* melaporkan ada 269 juta populasi pembawa gen *Thalassemia* di dunia. *The Thalassemia International Federation* (TIF) sejak 2015 telah menetapkan 8 Mei sebagai Hari *Thalassemia* International (TIF, 2015).

Thalassemia adalah kelainan darah hereditas yang diturunkan secara otosomal resesif akibat abnormalitas sintesis hemoglobin, terdapat satu atau lebih rantai globin yang abnormal (Kaushansky *et al*, 2010; Wirawan, 2011; TIF, 2015; Imam Budiwiyono, 2016). Hemoglobin adalah suatu protein darah yang berfungsi

sebagai karier oksigen. Penderita *Thalassemia* dapat mengalami dekstruksi sel-sel eritrosit secara hebat sehingga mengakibatkan anemia. Anemia adalah suatu kondisi dimana seseorang mengalami penurunan dua atau lebih dari parameter kadar Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Ht), dan/atau jumlah eritrosit dibawah nilai rujukan normal (Kaushansky *et al*, 2010; Wirawan, 2011).

Thalassemia akan diturunkan kepada anak bila salah satu atau kedua orang tua penderita adalah seorang *carrier Thalassemia*. Bila salah satu orang tua adalah *carrier Thalassemia* maka keturunannya dapat menderita *Thalassemia* minor. Penderita *Thalassemia* minor umumnya tidak menunjukkan gejala klinik atau hanya gejala anemia ringan saja. *Thalassemia* dapat dicegah dengan melakukan skrining *Thalassemia* secara dini, maka perkawinan antar pasangan *Thalassemia* dapat dicegah (Kaushansky *et al*, 2010; Wirawan, 2011; Weaterhall, 2016).

Thalassemia berdasarkan kelainan gen dibedakan menjadi α -*Thalassemia* dan β -*Thalassemia*. Alfa-*Thalassemia* terjadi bila terdapat mutasi satu atau lebih pada gen globin alfa dan β -*Thalassemia* abnormalitas terdapat pada gen globin beta (Kaushansky *et al*, 2010; Wirawan, 2011; TIF, 2015; Imam Budiwiyono, 2016). Beta-*Thalassemia* berdasarkan gambaran klinis dibedakan menjadi dua, yaitu β -*Thalassemia* mayor yang umumnya menunjukkan gejala anemia berat disertai gangguan pertumbuhan, sedang penderita β -*Thalassemia* minor (trait) umumnya tanpa gejala atau hanya manifestasi klinik ringan saja. Gejala klinik pada penderita β -*Thalassemia* minor sulit dibedakan dengan jenis anemia hipokrom mikrositer lain, terutama Anemia defisiensi besi (Fe) (Kaushansky *et al*, 2010; Wirawan, 2011; Imam Budiwiyono, 2016). Permasalahan ini menyebabkan banyak penderita β -*Thalassemia* tidak terdiagnosis dan memperoleh perawatan secara inadkuat (Okan *et al*, 2009; Wirawan, 2011; Imam Budiwiyono, 2016).

Diagnosis β -*Thalassemia* minor dan Anemia Defisiensi besi dapat ditegakkan dengan melakukan serangkaian pemeriksaan laboratorium skrining, mulai dari pemeriksaan hematologi rutin, sediaan apus darah tepi, pewarnaan sediaan apus darah tepi dengan pewarnaan supravital untuk hitung retikulosit dan deteksi benda inklusi HbH dalam eritrosit, status cadangan besi darah dengan alur pemeriksaan secara bertahap hingga pemeriksaan yang canggih yaitu elektroforesis Hb dan

pemeriksaan DNA (Wirawan, 2011; Imam Budiwiyono, 2016; Weaterhall, 2016). Bila semua pemeriksaan tersebut dilakukan dilakukan secara sekaligus, tentu akan membutuhkan biaya yang sangat besar, sehingga para pakar di bidang hematologi mengemukakan, terdapat beberapa indeks eritrosit. Berbagai indeks eritrosit memiliki validitas yang berbeda dalam membedakan β -*Thalassemia* dengan Anemia defisiensi besi. Salah satu indeks eritrosit yang dipakai oleh pakar hematologi adalah indeks Mentzer dengan alasan murah, praktis dan dapat diperiksa menggunakan peralatan sederhana. Indeks Mentzer didapatkan dari ratio *Mean Corpuscular Volume* (MCV) dibagi dengan *Red Blood Cell* (RBC) sebelum diusulkan pemeriksaan penunjang lainnya (Okan *et al*, 2009; Wirawan, 2011). Penelitian Rembulan Ayu 2015 mendapatkan bahwa Indeks Mentzer mempunyai ketepatan tinggi sebagai untuk membedakan antara β -*Thalassemia* minor dan Anemia defisiensi besi sebesar 86,85% (Ayu Rembulan, 2015). Latar belakang tersebut menarik minat penulis untuk melakukan uji validitas Indeks Mentzer.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka identifikasi masalah dapat diuraikan sebagai berikut :

- Bagaimana sensitivitas Indeks Mentzer sebagai prediktor β -*Thalassemia* minor dan Anemia defisiensi besi
- Bagaimana spesifisitas Indeks Mentzer sebagai prediktor β -*Thalassemia* minor dan Anemia defisiensi besi
- Bagaimana prediktor positif Indeks Mentzer sebagai prediktor β -*Thalassemia* minor dan Anemia defisiensi besi
- Bagaimana prediktor negatif Indeks Mentzer sebagai prediktor β -*Thalassemia* minor dan Anemia defisiensi besi
- Bagaimana validitas Indeks Mentzer sebagai prediktor dan pembeda antara β -*Thalassemia* minor dengan Anemia defisiensi besi

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui validitas penentuan nilai Indeks Mentzer sebagai indeks pembeda etiologi anemia hipokrom mikrositer akibat kelainan β -*Thalassemia* minor atau Anemia defisiensi besi.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah melakukan uji diagnostik indeks Mentzer dengan tabel proporsi 2x2 terhadap hasil elektroforesis Hb sebagai *goldstandard* diagnosis berdasarkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktor positif, nilai prediktor negatif.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu menambah wawasan khususnya di bidang kedokteran, dalam sub-bidang hematologi sehingga dapat mengetahui spesivitas dan sensitivitas indeks Mentzer sebagai skrining awal untuk membedakan antara kasus β -*Thalassemia* minor (trait) dari Anemia defisiensi besi sebelum diusulkan pemeriksaan yang lebih spesifik.

1.4.2 Manfaat praktis

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi kepada praktisi bidang kedokteran bahwa Indeks Mentzer dapat digunakan sebagai pemeriksaan skrining dini yang relatif sederhana, praktis, dan ekonomis untuk memprediksikan dan membedakan antara β -*Thalassemia* minor dengan Anemia defisiensi besi sebelum diusulkan pemeriksaan lanjutan yang lebih spesifik untuk penegakan diagnosis β -*Thalassemia* minor yaitu pemeriksaan Elektroforesis Hb.

1.5 Landasan Teori dan Kerangka Pemikiran

Beta-Thalassemia minor dengan Anemia defisiensi besi merupakan penyakit anemia kronis dengan gambaran hipokrom mikrositer yang mempunyai gejala klinik sangat mirip sehingga sulit dibedakan. *β-Thalassemia* minor terjadi akibat penurunan produksi rantai β yang dapat menyebabkan penumpukan rantai α . Hal tersebut mengakibatkan gangguan pematangan prekursor eritroid dan eritropoesis yang tidak efektif, sehingga umur eritrosit menjadi pendek dan abnormal yang dapat menimbulkan gejala anemia yang serupa dengan penderita anemia defisiensi besi. Pemeriksaan hematologi tidak dapat digunakan untuk membedakan dan menegakkan diagnosis *β-Thalassemia* minor dengan Anemia defisiensi besi. Pemeriksaan *gold standard* diagnosis *β-Thalassemia* minor dan anemia defisiensi besi adalah elektroforesis Hb. Hasil pemeriksaan elektroforesis Hb pada penderita *β-Thalassemia* minor menunjukkan peningkatan HbA₂, sedangkan penderita anemia defisiensi besi menunjukkan penurunan HbA₂. Pemeriksaan elektroforesis Hb masih belum tersedia di setiap senter laboratorium karena untuk melakukan pemeriksaan tersebut dibutuhkan sumberdaya manusia (SDM) yang telah terlatih dan alat pemeriksaan khusus, serta biaya pemeriksaan yang cukup besar (Atmakusuma *et al*, 2009; Okan *et al*, 2009; Wirawan, 2011; Ayu Rembulan, 2015; Budiwiyono, 2016).

Pakar hematologi rutin mengemukakan berbagai indeks eritrosit untuk membedakan *β-Thalassemia* minor dan anemia defisiensi besi. Salah satu indeks eritrosit tersebut adalah indeks Mentzer. Indeks Mentzer dapat dihitung dari hasil pemeriksaan nilai rerata eritrosit dan jumlah eritrosit yang diperoleh dari hasil pemeriksaan hematologi. Formula untuk menetapkan nilai Indeks Mentzer sangat sederhana yaitu dengan membagi *mean corpuscular volume* (MCV) eritrosit dibagi total jumlah eritrosit (RBC). Interpretasi hasil perhitungan Indeks yaitu bila Indeks Mentzer < 13 mengindikasikan suatu *β-Thalassemia* minor dan Anemia defisiensi besi > 13 (Okan *et al*, 2009; Wirawan, 2011; Ayu Rembulan, 2015; Budiwiyono, 2016).

Hasil pemeriksaan RBC penderita *β-Thalassemia* minor dapat meningkat hingga 5-7 juta/ μ L, sedangkan penderita Anemia defisiensi besi hasil pemeriksaan eritrosit dapat menurun hingga 3,5-5 juta/ μ L. Fakta laboratorium klinis yang diperoleh peneliti-peneliti sebelumnya diharapkan dapat menyokong manfaat penetapan Indeks Mentzer digunakan sebagai pemeriksaan skrining yang sangat sederhana untuk membedakan antara kedua jenis anemia hipokrom mikrositer yaitu *β-Thalassemia* minor dan Anemia defisiensi besi (Okan *et al*, 2009; Wirawan, 2011; Ayu Rembulan, 2015; Budiwiyo, 2016).

1.6 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian yang dapat dirumuskan dari Landasan Teori dan Kerangka Pemikiran Penelitian tersebut adalah sebagai berikut :

- Indeks Mentzer < 13 adalah *β-Thalassemia* minor.
- Indeks Mentzer > 13 adalah Anemia defisiensi besi.