

## PENENTUAN *CUT-OFF* INDEKS DISKRIMINASI DIAGNOSIS PADA ANEMIA DEFISIENSI BESI DAN BETA THALASSEMIA MINOR

Raehanul Bahraen<sup>1\*</sup>

### Abstrak

**Latar belakang:** Beta thalassemia minor (BTM) dan anemia defisiensi besi (ADB) merupakan dua kasus yang paling sering ditemui pada anemia mikrositik hipokoromik ringan. Diagnosis banding antara ADB dan BTM menjadi perhatian penting bagi para dokter untuk menghindari terapi zat besi yang tidak perlu dan untuk menghindari diagnosis BTM yang salah. Oleh karena itu, diperlukan formula diferensiasi yang cukup valid dan mudah dilakukan. Salah satunya dengan menggunakan indeks *red blood cell* (RBC) pada pemeriksaan hematologi dasar.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan 30 sampel ADB dan 30 sampel BTM di RSUP DR. Sarjito Yogyakarta. Anemia defisiensi besi didefinisikan sebagai anemia mikrositik, yaitu *mean corpuscular volume* (MCV) <80 fL dengan kadar feritin <12 µg/dl dan hemoglobin A2 >3,5%. Beta thalassemia minor didefinisikan sebagai mikrositosis dengan hemoglobin A2 ≤3,5%. Kami membandingkan sepuluh formula diskriminasi yang berbeda dengan tujuh parameter sel darah merah. Penghitungan meliputi nilai *cut-off*, sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif (NPP), nilai prediktif negatif (NPN), dan evaluasi kurva *receiver operative characteristic* (ROC).

**Hasil Penelitian:** Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa formula Green & King, RDW *index* dan Sirdah memiliki *area under curve* (AUC) yang terbesar, masing-masing 0,995; 0,992 dan 0,0909 dengan nilai *cut-off* masing-masing sebesar <84,7; <240,7; dan <40,12.

**Kesimpulan:** Indeks formula Green & King, RDW *index* dan Sirdah merupakan indeks formula yang tertinggi untuk membedakan BMT dari ADB pada populasi RSUP DR. Sardjito.

**Kata kunci:** anemia, beta thalassemia minor, defisiensi besi, indeks *cut-off*

<sup>1</sup>Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*email: raehanul@gmail.com

### PENDAHULUAN

Beta thalassemia minor (BTM) dan anemia defisiensi besi (ADB) adalah kasus yang paling sering ditemui pada anemia mikrositik hipokoromik ringan pada anak-anak dan orang dewasa. Diagnosis banding antara ADB dan BTM menjadi perhatian penting bagi para dokter untuk menghindari terapi zat besi yang tidak perlu dan untuk menghindari diagnosis BTM yang salah. Terutama pada konseling pra-nikah terhadap pencegahan

kelahiran bayi beta thalassemia mayor. Pencegahan beta thalassemia mayor merupakan salah satu program kesehatan yang penting terutama di negara-negara dengan prevalensi gen beta thalassemia yang tinggi. Skrining *carier* gen dan konseling pada pasangan berisiko adalah pendekatan yang paling berhasil dalam mengurangi kasus baru beta thalassemia mayor di dunia.<sup>1,2</sup>

Beta thalassemia minor dan anemia defisiensi besi memperlihatkan pola yang

sama, yaitu anemia mikrositik hipokromik dan tidak cukup membedakannya hanya dengan menggunakan parameter sel darah merah saja. Metode definitif untuk mendiagnosis banding antara BTM dan ADB, yaitu deteksi kuantitatif HbA2 dan analisis mutasi DNA. Kriteria diagnostik untuk beta thalassemia minor adalah peningkatan kadar HbA2, sedangkan anemia defisiensi besi adalah terjadinya penurunan sintesis HbA2. Kedua tes ini memang akurat, akan tetapi biayanya terlalu mahal dan membutuhkan waktu yang lama untuk sebuah proses skrining. Berbagai formula telah diusulkan sesuai dengan indeks sel darah merah. Semua formula ini telah diuji dengan nilai *cut-off* yang berbeda namun tidak ada yang cukup spesifik atau sensitif, jika dikaitkan dengan kejadian mutasi di masing-masing wilayah.<sup>1,3</sup>

Thalassemia dan hemoglobinopati merupakan penyakit kelainan gen tunggal (*single gene disorders*) terbanyak dari jenis dan frekuensinya di dunia. Penyebaran penyakit ini mulai dari Mediterania, Timur Tengah, Anak Benua (*sub-continent*) India dan Burma, serta di daerah sepanjang garis antara Cina bagian selatan, Thailand, semenanjung Malaysia, kepulauan Pasifik dan Indonesia. Daerah-daerah tersebut lazim disebut daerah sabuk thalassemia, dengan kisaran prevalensi thalassemia sebesar 2,51%. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1994 menyatakan bahwa tidak kurang dari 250 juta penduduk dunia, yang meliputi 4,5% dari total penduduk dunia adalah pembawa sifat (bentuk heterozigot). Di Indonesia, thalassemia merupakan kelainan genetik yang paling banyak ditemukan. Berdasarkan hasil penelitian di atas dan dengan memperhitungkan angka kelahiran dan jumlah

penduduk Indonesia, diperkirakan jumlah pasien thalassemia baru yang lahir setiap tahun di Indonesia cukup tinggi, yakni sekitar 2.500 anak. Prevalensi anemia defisiensi besi di Indonesia masih sangat tinggi terutama pada wanita hamil, anak balita, usia sekolah dan pekerja berpenghasilan rendah. Pada anak-anak Indonesia angka kejadiannya berkisar 40-50%. Hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) melaporkan kejadian anemia defisiensi besi sebanyak 48,1% pada kelompok usia balita dan 47,3% pada kelompok usia anak sekolah.<sup>4,5</sup>

Berdasarkan fenomena ini, dibutuhkan formula diferensiasi yang dapat diandalkan dan mudah, yaitu menggunakan indeks *red blood cell* (RBC). Saat ini, pemeriksaan hematologi dasar yang mencakup indeks RBC telah banyak digunakan. Dengan menggunakan indeks formula ini, skrining dapat dilakukan tanpa biaya tambahan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan nilai diagnostik dari rumus indeks formula untuk membedakan beta thalassemia minor dan anemia defisiensi besi yang dihitung berdasarkan rumus indeks sel darah merah. Penelitian ini juga bertujuan untuk menentukan *cut-off* masing-masing indeks formula serta menentukan formula yang paling baik pada populasi pasien di RSUP DR Sardjito Yogyakarta.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang. Kami memilih 30 kasus ADB dan 30 kasus BTM yang telah tegak diagnosis nya pada pasien di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta. Anemia defisiensi besi didefinisikan sebagai anemia mikrositik, yaitu *mean corpuscular volume* (MCV) <80 fL dengan kadar ferritin <12 µg/dl dan hemoglobin

A2 >3,5%. Beta thalasemia minor didefinisikan sebagai mikrositosis dengan hemoglobin A2 ≤3,5%.<sup>1</sup>

Dalam penelitian ini, kami membandingkan sepuluh formula diskriminasi yang berbeda dengan tujuh parameter sel darah merah. Penghitungan meliputi sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif (NPP), nilai prediktif negatif (NPN), dan evaluasi kurva *receiver operative characteristic* (ROC). Kami juga menghitung *cut-off* baru setiap indeks formula dengan akurasi tertinggi pada populasi kami.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada 30 pasien BTM dan 30 pasien ADB. Rata-rata dan standar deviasi dari berbagai parameter hematologi kelompok BTM dan ADB ditunjukkan pada **Tabel 1**. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif (NPP), nilai prediktif negatif (NPN), dan karakteristik kurva ROC pada masing-masing formula ditampilkan dan diusulkan nilai *cut-off* terbaru untuk diagnosis banding ADB dan BMT pada populasi kami (**Tabel 2**).

**Tabel 1.** Rerata parameter hematologi pada beta thalasemia minor dan anemia defisiensi besi

Parameter	BTM	ADB	Signifikansi (p <0,05)
	Mean ± SD	Mean ± SD	
RBC (x10 <sup>12</sup> L)	5,11± 0,61	3,26± 0,86	0,001
Hb (g/dl)	11,02± 1,55	6,57± 1,63	0,001
Hct (%)	33,74± 4,49	22,33± 4,89	0,001
MCV (fl)	66,47± 8,87	70,83± 16,2	0,201
MCH (pg)	21,78± 4,36	21,38± 6,09	0,757
MCHC (g/l)	32,65± 1,89	29,92± 3,23	0,001
RDW	16,44± 4,11	24,23± 5,08	0,001

**Tabel 2.** Evaluasi indeks formula sel darah merah untuk membedakan beta thalasemia minor dan anemia defisiensi besi

Indeks	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	NPP (%)	NPN (%)	<i>Cut-off</i> terpublikasi	<i>Cut-off</i> populasi	AUC
<b>Green &amp; King</b> MCV2*RDW/100Hb	86,66	100	100	88,2	<72	<84,7	0,995
<b>RDW index</b> MCV*RDW/RBC	53,33	100	100	68,18	<220	<240,7	0,992
<b>Sirdah</b> MCV-RBC- (3Hb)	43,33	93,33	86,66	62,22	<29	<40,12	0,909
<b>England &amp; frazer</b> MCV-RBC-(5HB)- 3.4	33,33	100	100	60	<6,5	<9,92	0,901
<b>Ehsani</b> MCV-(10 RBC)	40	90	80	60	<15	<37,65	0,814
<b>Kerman2</b> 1*10/MCHC	40	90	80	60	<85	<154	0,781
<b>Srivastava</b> MCH/RBC	40	80	66,66	51,14	3,8	<6,7	0,776
<b>Kerman</b> 1 MCV*MCH/RBC	56,66	66,66	62,96	60,60	<300	<545	0,712
<b>Shin &amp; Lal</b> MCV2*MCH/100	93,33	30	57,14	81,81	<1530	<1311	0,491
<b>Mentzer</b> MCV*MCH/RBC	0	0	0	0	<13	-	-

Evaluasi berbagai formula pada penelitian ini dilakukan dan dibandingkan menurut kurva ROC. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa Green & King, RDW *index* dan Sirdah memiliki *area under curve* (AUC) yang terbesar, masing-masing 0,995; 0,992; dan 0,0909.

Anemia defisiensi besi dan beta thalassemia minor adalah penyebab anemia mikrositik yang paling umum. Untuk mengurangi biaya dan mengefektifkan waktu serta mengurangi prosedur rumit untuk membedakan keduanya, diusulkan dan digunakan berbagai indeks formula RBC. Cukup penting untuk memilih indeks formula yang paling akurat untuk membedakan BTM dan ADB. Sebagian besar kasus BTM memiliki gejala asimtomatik dan terkadang tidak dilakukan tes khusus karena terlewatkan sehingga menyebabkan diagnosis yang salah sebagai ADB. Penelitian ini menunjukkan beberapa parameter hematologi seperti hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), *mean corpuscular volume* (MCH), dan *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC) pada BTM lebih tinggi dibandingkan pada ADB, sedangkan *mean corpuscular volume* (MCV) dan *red cell distribution width* (RDW) pada ADB lebih tinggi dibandingkan pada BTM. Beberapa data dari parameter akan digunakan untuk menentukan nilai *cut-off* baru dari masing-masing indeks formula yang ada pada populasi penelitian ini. Masing-masing indeks formula akan dihitung AUROC (*area under ROC*) dan akan diketahui nilai indeks formula yang paling baik untuk membedakan ADB dan BTM.<sup>1,6</sup>

Sensitivitas dan spesifisitas formula-formula ini telah dievaluasi pada beberapa penelitian, namun tidak ada yang memiliki

sensitivitas dan spesifisitas yang mencapai 100%. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa beberapa formula bisa mengidentifikasi 61-91% pasien dengan anemia mikrositik karena BMT atau ADB. Masing-masing formula menunjukkan nilai lebih masing-masing, ada yang memiliki sensitifitas tinggi tetapi spesifisitasnya kurang memuaskan dan sebaliknya. Belum ada yang benar-benar bisa membedakan antara BMT dan ADB.<sup>7</sup>

Penelitian dilakukan oleh Natio *et al.* yang bertujuan untuk mengevaluasi tujuh indeks formula diferensiasi. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa formula Green & King memiliki sensitivitas tertinggi dengan 75% dan kemudian diikuti oleh formula England & Fraser. Formula RDW indeks dan Mentzer tidak dapat diandalkan untuk diagnosis diferensial antara ABD dan BTM. Sirdah *et al.* juga melakukan penelitian pada tahun 2007 untuk mengevaluasi indeks formula RBC pada populasi di Palestina dan mereka menyimpulkan bahwa formula mereka (Sirdah), Green & King dan indeks RDW memiliki tingkat tertinggi akurasi dalam membedakan antara BTM dan ADB. Demir *et al.* mengevaluasi delapan indeks formula dan menyimpulkan bahwa tidak satupun dari indeks diskriminasi menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas 100%. Vehapoglu *et al.* melakukan evaluasi dan menyatakan bahwa indeks Mentzer merupakan index formula yang dapat diandalkan untuk mendeteksi BTM. Persentase pasien yang didiagnosis dengan benar adalah yang tertinggi dengan indeks Mentzer adalah 91% dan diikuti oleh indeks Ehsani, yaitu 84,8%.<sup>1,7</sup>

Matos *et al.* melakukan evaluasi terhadap tujuh indeks formula untuk membedakan antara ADB dan BTM pada populasi Brazil

dan melaporkan bahwa Green & King dan formula RDW indeks memiliki kemampuan tertinggi dalam hal ini, karena masing-masing memiliki AUC terbesar yaitu 0,919 dan 0,912. Shen *et al.* melakukan evaluasi terhadap 12 indeks formula diferensiasi pada populasi anak-anak di China, hasil yang mereka dapatkan bahwa formula Green & King menunjukkan AUC tertinggi (AUC = 0,947) sedangkan Srivastava dan Shine & Lal Index memiliki AUC terendah (AUC = 0,679 dan 0,532). Huang *et al.* melakukan penelitian dan menyatakan bahwa Indeks formula Green & King adalah indeks yang paling baik untuk membedakan ADB dan BTM dengan menggunakan nilai cut-off < 58,66 dengan nilai AUC=0,971. Penelitian ini dilakukan pada populasi mud benua Asia. Kesimpulan dari penelitian ini juga menyatakannya bahwa sensitivitas dan spesifisitas berbeda-beda pada masing-masing kelompok etnis dan umur.<sup>8</sup>

## KESIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa indeks formula Green & King, RDW index dan Sirdah merupakan indeks formula yang tertinggi untuk membedakan BMT dari ADB pada populasi RSUP DR. Sardjito. Kasus anemia hipokromitik mikrositik bisa diskriminasi melalui indeks formula Green & King yang memiliki nilai AUC tertinggi, khususnya pada pemeriksaan secara masal. Perlu diperhatikan bahwa tak satu pun dari indeks formula ini yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas 100%.

Mutasi spektrum thalassemia pada masing-masing populasi dapat mempengaruhi berbagai indeks formula eritrosit sehingga *cut-off* masing-masing indeks formula juga berbeda-beda. Oleh karena itu, disarankan

untuk menentukan *cut-off* untuk setiap indeks formula pada masing-masing populasi yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Moghaddam EM, Sargolzaie N. Cut off Determination of Discrimination Indices in Differential Diagnosis between Iron Deficiency Anemia and  $\beta$ -Thalassemia Minor. *Ijhoscr*. 2014. 4:1.
2. Verma S, Gupta R, Kudesia M, Mathur A, Krishan G, Singh S. Coexisting Iron Deficiency Anemia and Beta Thalassemia Trait: Effect of Iron Therapy on Red Cell Parameters and Hemoglobin Subtypes. *Hindawi PubCorp*. 2014. 293216:5.
3. Usman M, Moinuddin, Ahmed SA. Role of iron deficiency anemia in the propagation of beta thalassemia gene. *Korean J Hematol*. 201;46:41-4.
4. Dirjen bina pelayanan medik Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pencegahan Thalassemia. *Health Technology Assessment*. 2009.
5. Purnamasari R. Anemia kekurangan zat besi. Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2016.
6. Keramati MR, Maybodi T. The effect of iron deficiency anemia (IDA) on the HbA2 level and comparison of hematologic values between ida and thalassemia minor. *UHOD J*. 2007. 3: 17.
7. Vehapoglu A, Ozgurhan G, Demir AG, Uzuner S, Nursoy MA, Turkmen S, Kacan A. Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia. *Hindawi PublCorp*. 2014. 576738: 7.
8. Huang T, Wu Y, Chen Y, Lai S, Wu S, Ye R, Lu C, Chen J. Discrimination Index of Microcytic Anemia in Young Soldiers: A Single Institutional Analysis. *Plos one J*. 2015. 2: 13.