

**PERBEDAAN KADAR HBA₂, CADANGAN BESI (SERUM FE DAN TIBC)
INDEKS ERITROSIT DAN INDEKS MENTZER PADA PENDERITA
THALASSEMIA DAN ANEMIA DEFISIENSI BESI DI RSUD DR. ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

(Skripsi)

Oleh :

RANI NIVETHA

2118011028



PRORAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS LAMPUNG

2025

**PERBEDAAN KADAR HBA₂, CADANGAN BESI (SERUM FE DAN
TIBC), INDEKS ERITROSIT DAN INDEKS MENTZER PADA
PENDERITA THALASSEMIA DAN ANEMIA DEFISIENSI BESI DI
RSUD DR. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

**Oleh
RANI NIVETHA**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada
Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PRORAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG**

2025

Judul Skripsi : **PERBEDAAN KADAR HBA₂, CADANGAN BESI (SERUM FE DAN TIBC), INDEKS ERITROSIT DAN INDEKS MENTZER PADA PENDERITA THALASSEMIA DAN ANEMIA DEFISIENSI BESI DI RSUD DR. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

Nama Mahasiswa : **Rani Nivetha**
No. Pokok Mahasiswa : **2118011028**
Program Studi : **Pendidikan Dokter**
Fakultas : **Kedokteran**

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing



dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging,
S. Ked., M.Kes., Sp.PK, Subsp.
H.K (K)

NIP. 231401760222201



Hesti Yuningrum, SKM., MPH

NIP. 198306012023212037

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawati, S.Ked, M.Sc

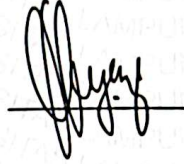
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: dr. Putu Ristyning Ayu Sangging,
S. Ked, M.Kes, Sp.PK, Subsp.H.K (K)



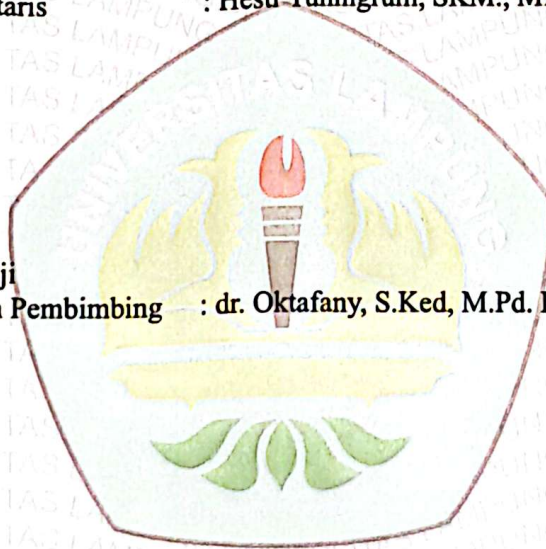
Sekretaris

: Hesti Yuningrum, SKM., MPH



Penguji

Bukan Pembimbing : dr. Oktafany, S.Ked, M.Pd. Ked



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawati, S.Ked, M.Sc

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 7 Maret 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Skripsi dengan judul **"PERBEDAAN KADAR HBA₂, CADANGAN BESI (SERUM FE DAN TIBC), INDEKS ERITROSIT DAN INDEKS MENTZER PADA PENDERITA THALASSEMIA DAN ANEMIA DEFISIENSI BESI DI RSUD DR. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023"** adalah benar hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya orang lain. Jika dikemudian hari ternyata ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas, maka saya akan bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran saya akan bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung,

Pembuat Pernyataan



Rani Nivetha

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Rani Nivetha, lahir di Kota Batam, Kepulauan Riau pada tanggal 24 Agustus 2003 sebagai anak pertama dari pasangan Bapak Edwin Tharsis dan Ibu Erna Yanti, serta memiliki seorang adik perempuan bernama Safitri Edvina.

Pendidikan formal penulis diawali pada TK Kiderland kemudian dilanjutkan dengan pendidikan Sekolah Dasar di SD Al-Kaffah Batam Kota pada tahun 2009-2015. Penulis kemudian melanjutkan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 12 Batam dan lulus pada tahun 2018, lalu Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 3 Batam dan lulus pada tahun 2021.

Pada tahun 2021, penulis diterima sebagai mahasiswi di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nilai Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama masa studi, penulis aktif mengikuti organisasi Lembaga Dakwah Fakultas FSI Ibnu Sina FK Unila sebagai bendahara di divisi kemuslimahan.

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Perbedaan kadar HbA₂, Cadangan Besi (Serum Fe dan TIBC), Indeks Eritrosit dan Indeks Mentzer pada Penderita Thalassemia dan Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek Tahun 2023” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan masukan, bantuan, dukungan, bimbingan, dan kritikan dari berbagai pihak. Maka dengan segenap kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, S.Ked., M.Kes., Sp. PK, Subsp.H.K (K) selaku Pembimbing I yang sudah bersedia untuk meluangkan banyak waktunya dalam memberikan bimbingan, ilmu, nasihat, saran, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
4. Ibu Hesti Yuningrum, SKM., MPH, selaku Pembimbing II yang sudah bersedia untuk meluangkan banyak waktunya dalam memberikan bimbingan, ilmu, nasihat, saran, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked., selaku Pembahas yang sudah bersedia untuk meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, nasihat, saran dan semangat kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M. Kes., Sp.KKLP., sebagai Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan

bimbingan dan ilmunya selama penulis menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

7. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan selama proses studi penulis;
8. Orang tua yang sangat penulis cintai, hormati, dan sayangi, Papa (Bapak Edwin Tharsis) dan Mama (Ibu Erna Yanti) yang selalu memberikan dukungan, kasih sayang, perhatian, kesabaran dan doa yang selalu mengalir setiap waktu. Berkat kalian, penulis dapat meraih pendidikan terbaik yang selama ini didambakan dan menyelesaikannya hingga akhir. Penulis selalu mendoakan kesehatan dan kebahagiaan sebagaimana sungguh besar yang telah diberikan oleh mereka ke penulis.
9. Adik penulis, yaitu Safitri Edvina, yang sangat penulis kasihi, adalah teman pertama dan nomor satu penulis, pemberi dukungan serta canda tawa kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan studinya hingga sejauh ini tanpa rasa sedih dan gundah. Penulis selalu mendoakan kesehatan dan kebahagiaan serta selalu dapat menemaninya di masa ini dan masa depan kelak.
10. Sahabat penulis tersayang “Ummi Alyshot”, Salwa, Atifah dan Adel, yang selalu ada disetiap waktu untuk memberikan dukungan dan bantuan, menjadi tempat cerita, dan berbagi semua rasa mulai dari sedih, senang, dan marah, sehingga kehidupan perkuliahan menjadi sangat menyenangkan dan berkesan. Penulis mendoakan kesehatan, kebahagiaan dan kelanggengan persahabatan ini di segala waktu.
11. Sahabat terdekat kampung halaman penulis “Pencitraan”, Kiki dan Alya, yang selalu memberikan dukungannya walaupun dengan jarak yang jauh.
12. Kucing-kucing penulis, yang menjadi penghibur dan obat hati ketika sedang sedih dan jenuh.
13. Teman CSL dan Tutor 13 dan 3 yang selalu membantu dan mendukung dalam proses perkuliahan penulis.
14. Kakak dan Teman BBQ, yang selalu memberikan dukungan dalam agama dan perkuliahan.

15. Teman- teman angkatan 21, “PURIN PIRIMIDIN” yang telah menempuh segala proses studi bersama penulis.
16. Seluruh pihak yang telah membantu dalam proses penulisan dan penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu namanya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis berharap bisa mendapatkan saran dan kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan kepada setiap pembacanya. Terima kasih banyak.

Bandar Lampung, 2025

Penulis

Rani Nivetha

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا , إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah: 5-6).

ABSTRACT

DIFFERENCES IN HbA₂ LEVELS, IRON RESERVES (SERUM IRON AND TIBC), ERYTHROCYTE INDICES AND MENTZER INDEX BETWEEN PATIENTS WITH THALASSEMIA AND IRON DEFICIENCY ANEMIA AT DR. ABDUL MOELOEK REGIONAL HOSPITAL, LAMPUNG PROVINCE IN 2023

By

Rani Nivetha

Background : Iron Deficiency Anemia (IDA) and Thalassemia share many similarities, necessitating additional laboratory tests to prevent misdiagnosis, such as Hb electrophoresis, iron status, and Mentzer index. This study aims to determine the differences in HbA₂ levels, iron stores, erythrocyte indices, and Mentzer index between Thalassemia and IDA patients at Dr. H. Abdul Moeloek Regional Hospital in 2023.

Methods : This research employed an observational comparative analysis with a cross-sectional design. The study included 60 samples, consisting of 30 Thalassemia patients and 30 IDA patients. The independent variable was Thalassemia and IDA, while the dependent variables were HbA₂, iron stores (serum Fe and TIBC), erythrocyte indices, and Mentzer index. Data were collected from secondary sources, specifically medical records of Thalassemia and IDA patients at Dr. H. Abdul Moeloek Regional Hospital in 2023. Univariate analysis, normality testing using kolmogorov-smirnov, and bivariate analysis using independent t-test and mann-whitney test were performed.

Results : Bivariate analysis showed $p < 0.005$ for HbA₂ (< 0.001), Serum Fe (0.001), MCV (0.001), MCH (0.018), and Mentzer index (0.005). TIBC and MCHC variables showed $p > 0.005$, with TIBC at 0.763 and MCHC at 0.081.

Conclusion : HbA₂ levels, iron stores (serum Fe), erythrocyte indices (MCV and MCH), and Mentzer index showed significant differences, while iron stores (TIBC) and erythrocyte indices (MCHC) showed no significant differences between Thalassemia and IDA patients at Dr. Abdul Moeloek Regional Hospital in 2023.

Keywords : Erythrocyte Indices, HbA₂, Iron Deficiency Anemia, Iron Reserves, Mentzer Index, Thalassemia

ABSTRAK

PERBEDAAN KADAR HbA₂, CADANGAN BESI (SERUM FE DAN TIBC) INDEKS ERITROSIT DAN INDEKS MENTZER PADA PENDERITA THALASSEMIA DAN ANEMIA DEFISIENSI BESI DI RSUD DR. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023

Oleh

Rani Nivetha

Latar Belakang : Anemia Defisiensi Besi (ADB) dan Thalassemia memiliki banyak kesamaan sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium tambahan untuk mencegah terjadinya salah diagnosis, seperti dengan elektroforesis Hb, status besi, dan indeks mentzer. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan kadar HbA₂, cadangan besi, indeks eritrosit dan indeks mentzer antara Thalassemia dan ADB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023.

Metode : Metode penelitian ini adalah analisis komparatif observasional dengan desain *cross sectional*. Digunakan 60 sampel, 30 pasien Thalassemia dan 30 pasien ADB. Variabel independen adalah Thalassemia dan ADB, sedangkan variabel dependennya adalah HbA₂, cadangan besi (serum Fe dan TIBC), indeks eritrosit dan indeks mentzer. Data diambil dari data sekunder yaitu rekam medis pasien Thalassemia dan ADB di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023. Analisis data menggunakan analisis univariat, uji normalitas dengan *kolmogorov-smirnov*, serta analisis bivariat dengan *independent t-test* dan *uji mann whitney*.

Hasil : Hasil analisis bivariat menunjukkan $p < 0,005$ pada variabel HbA₂ ($< 0,001$), Serum Fe (0,001), MCV (0,001), MCH (0,018), dan indeks mentzer (0,005). Variabel TIBC dan MCHC menunjukkan $p > 0,005$, dimana untuk TIBC sebesar 0,763 dan untuk MCHC sebesar 0,081.

Kesimpulan : kadar HbA₂, cadangan besi (serum Fe), indeks eritrosit (MCV dan MCH), dan indeks mentzer menunjukk perbedaan signifikan sedangkan kadar cadangan besi (TIBC) dan Indeks Eritrosit (MCHC) tidak menunjukkan perbedaan signifikan, antara penderita Thalassemia dengan penderita ADB di RSUD Dr. Abdul Moloeck pada tahun 2023.

Kata Kunci : Anemia Defisiensi Besi, Cadangan Besi, HbA₂, Indeks Eritrosit, Indeks Mentzer, Thalassemia

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan RS Abdul Moloek	7
1.4.2 Bagi Peneliti Lain	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Thalassemia	8
2.1.1 Pengertian	8
2.1.2 Klasifikasi	9
2.1.3 Patofisiologi	12
2.1.4 Diagnosis	16
2.2 Anemia Defisiensi Besi (ADB)	23
2.2.1 Pengertian	23
2.2.2 Etiologi	24
2.2.3 Patogenesis	24
2.2.4 Diagnosis	26
2.3 Hemoglobin A ₂ (HbA ₂)	31
2.4 Cadangan Besi (Serum Fe dan TIBC)	33
2.5 Indeks Eritrosit	35
2.6 Indeks Mentzer	38
2.7 HbA ₂ , Cadangan Besi (Serum Fe dan TIBC), Indek Eritrosit dan Indek Mentzer pada Pasien Thalasemia dan Pasien Anemia Defisiensi Besi ...	39
2.8 Kerangka Teori	43
2.9 Kerangka Konsep	44
2.10 Hipotesis	45
BAB III METODE PENELITIAN	46
3.1 Rancangan Penelitian	46
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	46
3.2.1 Tempat Penelitian	46

3.2.2	Waktu Penelitian	46
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	47
3.3.1	Populasi Penelitian	47
3.3.2	Sampel Penelitian.....	47
3.4	Kriteria Penelitian	49
3.4.1	Kriteria Inklusi	49
3.4.2	Kriteria Ekslusi.....	49
3.5	Variabel Penelitian	49
3.5.1	Variabel Bebas (<i>Independent Variable</i>).....	49
3.5.2	Variabel Terikat (<i>Dependent Variable</i>).....	49
3.6	Definisi Operasional	50
3.7	Cara Pengumpulan Data	51
3.8	Pengolahan dan Analisis Data.....	52
3.8.1	Pengolahan Data.....	52
3.8.2	Analisa Data.....	53
3.9	Alur Penelitian	54
3.10	Etika Penelitian	55
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		56
4.1	Hasil Penelitian	56
4.1.1	Analisis Univariat.....	56
4.1.2	Analisis Bivariat.....	58
4.2	Pembahasan.....	62
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	67
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		68
5.1	Kesimpulan Penelitian	68
5.2	Saran Penelitian	69
5.2.1	Bagi Tenaga Kesehatan	69
5.2.2	Bagi Peneliti Selanjutnya	70
DAFTAR PUSTAKA.....		71
LAMPIRAN.....		76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Gambaran Hasil Analisis Hb pada Thalassemia	21
2. Temuan Klinis pada ADB	27
3. Gambaran Pemeriksaan Hematologi pada ADB	28
4. Gambaran Status Besi pada penyakit Anemia Mikrositik Hipokromik	30
5. Klasifikasi Anemia berdasarkan Indeks Eritrosit	36
6. Perbedaan HbA2, Cadangan Besi (Serum Fe, TIBC) dan Indeks Mentzer pada pasien Thalassemia dan ADB	41
7. Estimasi Nilai n Berdasarkan Penelitian Terdahulu	48
8. Definisi Operasional.....	50
9. Analisis Univariat.....	57
10. Uji Normalitas	59
11. Transformasi Data	59
12. Uji Normalitas Hasil Transformasi Data.....	60
13. Independent t-test	60
14. Uji Mann Whitney.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Patofisiologi Thalassemia β	15
2. Apusan Darah Tepi dari Pasien Thalassemia β	19
3. Algoritma Diagnosis Thalassemia	22
4. Apusan Darah Tepi ADB.....	29
5. Struktur Normal Hemoglobin	31
6. Kerangka Teori.....	43
7. Kerangka Konsep.....	44
8. Alur Penelitian	54

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Anemia adalah keadaan ketika kadar Hemoglobin (Hb), jumlah eritrosit, dan Hematokrit (Hct) berkurang, sehingga menyebabkan penghantaran oksigen ke tubuh tidak berjalan dengan baik, dan memunculkan berbagai gejala seperti 5L (Lemah, Letih Lesu, Lelah, Lunglai), berkunang-kunang, pusing, dan lain-lain. Anemia atau kurang darah merupakan kelainan hematologik yang paling sering ditemukan di masyarakat dan umum terjadi di seluruh penjuru dunia. Diperkirakan 1/3 dari populasi dunia menderita anemia, Indonesia adalah peringkat ke-5 kejadian anemia di Asia Tenggara yang banyak dialami oleh anak usia 6-59 bulan (40%) dan ibu hamil (37%). Kejadian anemia di Indonesia meningkat secara perlahan setiap tahunnya. Berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2013 prevalensi anemia berada di angka 21% dan meningkat menjadi 23% pada tahun 2018. Jika anemia tidak terdiagnosis dengan baik dan dibiarkan, maka dapat menyebabkan komplikasi ke berbagai organ tubuh dan mempengaruhi kualitas hidup seseorang (Kemenkes RI, 2019; Mentari & Nugraha, 2023).

Anemia berdasarkan morfologi eritrositnya dapat dibagi menjadi anemia mikrositik hipokromik, normokromik normositer, dan makrositer. Salah satu contoh dari anemia mikrositik hipokromik adalah Anemia Defisiensi Besi (ADB) dan Thalassemia, yang merupakan penyebab paling umum dari anemia yang banyak ditemukan kasusnya di negara-negara berkembang, salah satunya di Indonesia (Yanti et al., 2023).

Anemia Defisiensi Besi (ADB) adalah anemia mikrositik hipokromik yang paling banyak terjadi di seluruh dunia. ADB terjadi dikarenakan jumlah cadangan besi (yang merupakan bahan pembentuk Hb) di dalam tubuh berkurang atau ketika tubuh mengalami defisiensi besi. Ketika terjadi defisiensi besi yang cukup berat, proses pembentukan Hb menjadi terganggu dan konsentrasi Hb menjadi menurun (Febriani et al., 2021; Fitriany & Saputri, 2018). Sekitar 50% dari kasus anemia di dunia adalah kasus ADB. Di Indonesia, ADB adalah masalah yang cukup serius, dimana prevalensinya banyak terjadi pada ibu hamil dan anak-anak (Mentari & Nugraha, 2023).

Selain ADB, contoh lain dari anemia mikrositik hipokromik yang sering ditemukan adalah Thalassemia. Thalassemia merupakan suatu sindrom genetik yang diturunkan secara resesif autosomal, dimana penyakit ini mempengaruhi proses sintesis rantai globin suatu individu. Penyakit Thalassemia terjadi dikarenakan adanya gangguan sintesis dari rantai globin berupa berkurangnya atau tidak terbentuknya salah satu rantai globin alfa (α) atau beta (β) yang merupakan komponen utama dari pembentukan Hb, berujung pada kelainan struktur Hb (Rujito, 2019). Pada Thalassemia, akibat kelainan struktur Hb, maka eritrosit menjadi lebih mudah rusak atau umurnya menjadi lebih pendek dari eritrosit biasanya (Susanto & Susanti, 2019; Wulandari, 2016). Di antara penyakit anemia yang diwariskan, Thalassemia memiliki prevalensi dan insidensi tertinggi dengan penyebaran yang luas di seluruh dunia. Menurut WHO, sekitar 250 juta individu di seluruh dunia menderita Thalassemia, dan 80 juta di antaranya merupakan karier Thalassemia beta. Penderita Thalassemia di Indonesia mencapai angka 9.121 pasien pada tahun 2019 dan setiap tahunnya diperkirakan ada sekitar 2.500 anak yang lahir dengan kondisi Thalassemia (Halil, 2019; Suhana et al., 2023).

Anemia Defisiensi Besi dan Thalassemia memiliki banyak kesamaan dikarenakan sama-sama terdapat kelainan pada pembentukan Hb nya. Kesamaan dari kedua penyakit ini bisa dilihat pada gejala klinis yang mirip dan pada pemeriksaan laboratorium, yaitu sama-sama ditemukan

kadar Hb, *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) yang menurun, serta gambaran morfologi darah tepi dengan eritrosit yang mikrositik dan hipokromik (Roes et al., 2024).

Membedakan antara *Thalassemia* dan ADB dalam mendiagnosis menjadi perhatian yang sangat penting bagi seorang dokter untuk menghindari pemberian tatalaksana yang salah pada masing-masing penyakit tersebut. Membedakan penyakit *Thalassemia* dan ADB tidak cukup hanya menggunakan pemeriksaan hematologik saja tetapi diperlukan pemeriksaan laboratorium tambahan, seperti pemeriksaan Elektroforesis Hb dan pemeriksaan status besi.

Pemeriksaan Elektroforesis Hb adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk melihat fraksi jenis Hb di dalam darah. Pada *Thalassemia* pemeriksaan ini (khususnya fraksi HbA₂) merupakan langkah penting dalam skrining dan mendiagnosis, terutama pada jenis *Thalassemia minor (trait Thalassemia)*. Pada individu dengan *trait Thalassemia*, kadar HbA₂ biasanya lebih tinggi dari normal ($\geq 3,5\%$) sedangkan pada ADB akan menunjukkan hasil yang normal ($<3,5\%$). (Bakta, 2018; Ivaldi et al., 2014).

Pemeriksaan lain yang bisa dilakukan adalah pemeriksaan status besi. Pemeriksaan ini adalah pemeriksaan *first-line* yang dilakukan untuk mendiagnosis penyakit ADB. Indikator yang bisa digunakan antara lain adalah serum Fe dan TIBC (*Total Iron Binding Capacity*). Pada ADB kadar Serum Fe akan menurun dan TIBC akan meningkat akibat keadaan defisiensi Fe yang terjadi, sedangkan pada *Thalassemia* sebaliknya, Serum Fe akan meningkat dan TIBC akan menurun atau normal karena keadaan *Iron Overload* (Fitriany & Saputri, 2018; Pfeiffer & Looker, 2017).

Selain menggunakan parameter- parameter pemeriksaan laboratorium tadi, dikembangkan suatu alat atau indeks yang dapat membantu membedakan kedua penyakit tersebut secara cepat, mudah, dan sederhana, salah satunya adalah Indeks Mentzer (IM) (Salim et al., 2016).

IM ini didapatkan dengan menghitung MCV dibagi jumlah eritrosit. Nilai yang lebih dari 13 menunjukkan ADB sedangkan kurang dari 13 menunjukkan *trait* Thalassemia (Sari et al., 2019; Susanto & Susanti, 2019).

Penelitian oleh Yanti et al., (2023) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada nilai Indeks Mentzer ($p < 0,001$), HbA₂ ($p < 0,001$), dan Status Besi (Serum Fe $p < 0,001$; TIBC $p = 0,002$; Saturasi Transferrin $p < 0,001$; Ferritin $p < 0,001$) antara penderita Thalassemia dengan penderita ADB di RSUD Ulin Banjarmasin, dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar HbA₂, Serum Fe, Saturasi Transferrin dan Ferritin rata-rata lebih tinggi pada penderita Thalassemia dibandingkan pada penderita ADB. Sedangkan kadar TIBC dan Indeks Mentzer (>13) lebih tinggi pada pasien ADB dibandingkan dengan pasien Thalassemia (Indeks Mentzer <13).

Pembeda juga bisa dilihat dari kadar penurunan Indeks Eritrosit. Walaupun pada penyakit Thalassemia dan ADB sama-sama mengalami penurunan pada kadar MCV dan MCH nya (anemia mikrositik hipokromik), namun pada penelitian yang dilakukan oleh Roes et al., (2024), ditemukan bahwa kadar MCV dan MCH lebih rendah ditemukan pada penderita dengan *trait* Thalassemia dibandingkan dengan penderita ADB.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melihat perbedaan kadar HbA₂, cadangan besi (serum Fe dan TIBC), Indeks Eritrosit dan Indeks Mentzer pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat perbedaan kadar HbA₂, cadangan besi (serum Fe dan TIBC), Indeks Eritrosit dan Indeks Mentzer pada penderita Thalassemia dengan Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar HbA₂, cadangan besi (serum Fe dan TIBC), Indeks Eritrosit dan Indeks Mentzer pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran HbA₂ pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
2. Untuk mengetahui gambaran kadar cadangan besi (Serum Fe) pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
3. Untuk mengetahui gambaran kadar cadangan besi (TIBC) pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
4. Untuk mengetahui gambaran Indeks Eritrosit (MCV) pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.

5. Untuk mengetahui gambaran Indeks Eritrosit (MCH) pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
6. Untuk mengetahui gambaran Indeks Eritrosit (MCHC) pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
7. Untuk mengetahui gambaran Indeks Mentzer pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
8. Untuk mengetahui perbedaan kadar HbA₂ antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
9. Untuk mengetahui perbedaan kadar cadangan besi (Serum Fe dan TIBC) antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
10. Untuk mengetahui perbedaan kadar Indeks Eritrosit antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023
11. Untuk mengetahui perbedaan kadar Indeks Mentzer antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Institusi Pelayanan Kesehatan RS Abdul Moloek Lampung

Memberikan kontribusi ilmiah kepada institusi pelayanan kesehatan bahwa Indeks Mentzer, HbA₂, Indeks Eritrosit dan Cadangan Besi dapat menjadi parameter pilihan dalam membedakan antara Thalassemia dan Anemia Defisiensi Besi ketika sulit menapiskan hanya dengan menggunakan data pemeriksaan penunjang berupa darah lengkap.

1.4.2 Bagi Peneliti Lain

Bisa menjadi informasi tambahan untuk melakukan penelitian yang serupa, yaitu tentang perbedaan antara penderita Anemia Defisiensi Besi dan penderita Thalassemia melalui variabel hematologi dan indeks penapisan *trait* Thalassemia lainnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Thalassemia

2.1.1 Pengertian

Thalassemia merupakan suatu penyakit genetik yang ditandai dengan adanya kelainan pada pembentukan rantai hemoglobin α , β , ataupun rantai hemoglobin lainnya yang dimana rantai globin ini merupakan salah satu molekul pembentuk utama dari hemoglobin (Hb), suatu struktur penting dari sel darah merah (eritrosit). Kelainan sintesis tersebut bisa berupa terbentuknya rantai globin namun tidak mencukupi atau tidak terbentuk sama sekali rantai globin tersebut, sehingga menyebabkan Hb dan eritrosit menjadi mudah hancur atau hemolisis dan berujung pada gejala klinis klasik yaitu anemia mikrositik hipokromik (Rochman et al., 2019; Rujito, 2019).

Kelainan sintesis rantai globin yang terjadi bisa dikarenakan adanya mutasi ataupun delesi pada gen yang seharusnya bertanggung jawab dalam pembentukan rantai globin yang terganggu tersebut, seperti kromosom 16 untuk rantai α dan kromosom 11 untuk rantai β , δ , γ (Paloma, 2023; Wulandari, 2016). Penyakit Thalassemia merupakan penyakit genetik autosomal resesif, artinya kedua orang tua harus memiliki gen dari penyakit Thalassemia (dikarenakan sebagai penyandang penyakit ataupun sebagai *carrier*) untuk dapat menurunkan penyakit tersebut ke generasi selanjutnya (Paloma, 2023).

2.1.2 Klasifikasi

Thalassemia dapat diklasifikasikan berdasarkan rantai globin yang mengalami kelainan, yaitu :

a. Thalassemia Alfa (α)

Adalah ketika terjadi mutasi ataupun delesi (dominan delesi) pada gen yang mengkode sintesis rantai globin α di kromosom 16, sehingga rantai globin α yang terbentuk tidak mencukupi atau bahkan tidak terbentuk sama sekali. (Kemenkes RI, 2018).

Terdapat empat jenis Thalassemia α berdasarkan jumlah gen yang terganggu (Makariou et al., 2023; Yuliani et al., 2019)

1) Delesi 1 gen (*Silent Carriers*)

Keadaan ini terjadi ketika terdapat delesi 1 dari 4 gen α yang ada (α -/ $\alpha\alpha$). Hanya bisa diketahui dari pemeriksaan molekuler laboratorium, asimptomatik.

2) Delesi 2 gen (*Trait/ Thalassemia α Minor*)

Terjadi ketika terdapat delesi 2 dari 4 gen α yang ada, ada 2 sub tipe yaitu ($--$ / $\alpha\alpha$) dan ($-\alpha$ / $-\alpha$).

Bisa terdeteksi pada pemeriksaan darah dan biasanya asimptomatik ataupun memunculkan gejala anemia ringan atau mikrositosis aja.

3) Delesi 3 gen (*HbH Disease* atau Thalassemia α Intermedia)

Terjadi ketika terdapat delesi 3 dari 4 gen α yang ada, bergenotip (α -/--). Dapat dideteksi setelah anak lahir karena muncul gejala Thalassemia intermedia ataupun mayor seperti anemia berat dan pembesaran limpa.

4) Delesi 4 gen (Hb Bart's *Hydrops Fetalis* atau Thalassemia α major)

Keadaan dimana terjadi delesi di keempat gen α fungsional (--/ --). Delesi jenis ini bersifat letal karena benar-benar tidak ada rantai globin α yang diproduksi.

b. Thalassemia Beta (β)

Merupakan jenis Thalassemia yang paling umum dijumpai. Thalassemia β terjadi ketika terdapat mutasi atau delesi (dominannya adalah mutasi) pada gen kromosom 11 yang mengkode sintesis rantai globin β sehingga terjadi gangguan, baik produksinya menjadi berkurang (β^+) atau tidak terbentuk sama sekali (β^0). (Kemenkes RI, 2018; Paloma, 2023).

Secara klinis, Thalassemia β dibedakan lagi menjadi beberapa jenis, antara lain :

1) Thalassemia β Major (*Cooley's Anemia* atau Anemia Mediterania)

Merupakan kondisi Thalassemia β yang paling berat. Terjadi ketika terdapat mutasi pada kedua alel kromosom sehingga tidak terdapat produksi dari rantai globin β sama sekali, hal ini membuat produksi dari Hb A berkurang secara signifikan, diikuti peningkatan kadar HbA2 dan HbF. (Rujito, 2019; Wulandari, 2016).

Pasien Thalassemia mayor membutuhkan transfusi darah secara rutin sejak tahun pertama pertumbuhan hingga seumur hidupnya (*Transfusion Dependent*) diikuti pengobatan kelasi besi untuk menghindari *iron overload* (Shafique et al., 2023; Yuliani et al., 2019).

2) Thalassemia β Intermedia

Sama seperti Thalassemia β major, Thalassemia β intermedia terjadi ketika terdapat mutasi pada kedua gen namun perbedaannya adalah pada intermedia masih terdapat produksi dari rantai β globin, sehingga gejalanya akan menunjukkan antara Thalassemia mayor dan minor. Alasan mengapa masih terdapat produksi dari rantai β globin adalah berbeda dengan Thalassemia major dimana 2 gen yang bermutasi berjenis mutasi berat, pada Thalassemia intermedia tipe mutasi yang terjadi pada 2 gen berupa mutasi berat dan ringan, ataupun ringan dan ringan (Rujito, 2019; Shafique et al., 2023).

Thalassemia intermedia ini memiliki kelompok pasien yang sangat beragam dengan berbagai tingkat keparahan klinis dengan onset tidak seawal Thalassemia mayor (usia sekolah sampai dewasa). Pasien tipe intermedia tidak memerlukan transfusi darah ataupun hanya diperlukan sesekali saja (*non transfusion dependent*), namun pada keadaan tertentu, pasien dapat memerlukan transfusi yang lebih sering jika mengalami beberapa komplikasi akibat Thalassemia nya. (Rujito, 2019; Shafique et al., 2023).

3) Thalassemia β Minor (*beta-Thalassemia trait* atau *carrier*)

Biasa disebut juga sebagai pembawa sifat Thalassemia. Terjadi ketika terdapat mutasi hanya pada salah satu gen dari 2 kromosom. Gen lain yang normal masih dapat memberikan fungsi proses hematopoiesis yang normal, sehingga pada *carrier* tidak menunjukkan gejala selama hidupnya atau hanya gejala seperti anemia ringan dan mikrositosis saja. Seorang *carrier* baru bisa terdeteksi jika melakukan skrining dan sering salah di diagnosis sebagai

Anemia Defisiensi Besi (ADB) akibat profil hematologic dan gejala yang mirip (Paloma, 2023; Rujito, 2019).

c. Hemoglobinopati/ Thalassemia

Hemoglobinopati adalah penyakit yang disebabkan karena adanya perubahan dari struktur asam amino pada rantai globin. Hemoglobinopati yang sering dijumpai adalah HbE/ Thalassemia dan HbS. (Rujito, 2019; Yuliani et al., 2019).

2.1.3 Patofisiologi

Molekul hemoglobin adalah suatu heterotetramer yang terdiri dari dua rantai globin α dan 2 rantai globin non α , dengan masing masing rantai membawa molekul heme. Pada keadaan seperti ini, molekul hemoglobin tersebut memiliki kemampuan yang baik dalam membawa oksigen. Pada dewasa normal jenis molekul Hb yang dominan ditemukan adalah Hb A yang terbentuk dari 2 rantai α dan 2 rantai β . Hb jenis lain yang dapat ditemukan dalam jumlah lain adalah HbA₂ yang terbentuk dari rantai globin α dan δ , serta HbF (Hemoglobin Fetal) yang terbentuk dari rantai globin α dan γ . Produksi dari tiap rantai Hb tersebut diregulasi cluster di kromosom 16 untuk rantai globin α dan kromosom 11 untuk rantai γ , δ , dan β . Keadaan fisiologis ditandai dengan seimbangnya produksi dari rantai globin α dan non α sehingga memastikan terbentuknya pasangan sesuai untuk dibentuk menjadi struktur tetramer yang fungsional (Angastiniotis & Lobitz, 2019).

Pada Thalassemia, keadaan seimbang ini terganggu diakibatkan adanya kelainan dalam produksi rantai globin yang diperlukan. Penurunan ataupun hilangnya produksi dari salah satu jenis rantai globin apapun dalam eritrosit yang sedang dibentuk akan menyebabkan akumulasi dari rantai lain yang diproduksi secara

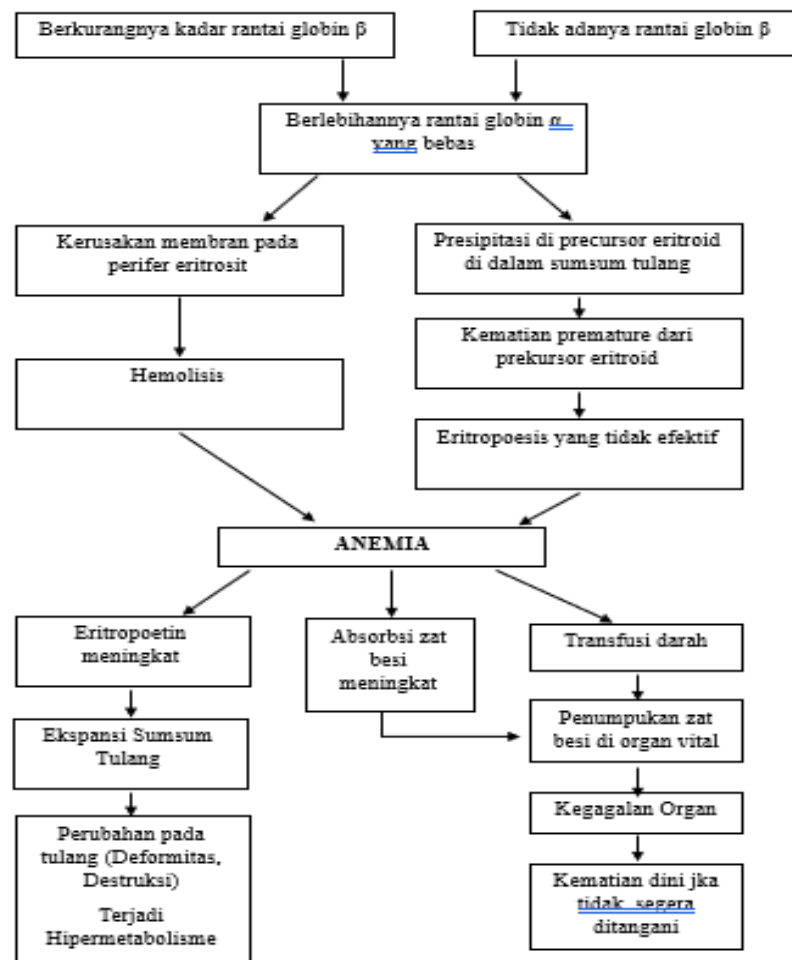
normal, sehingga rantai yang diproduksi normal tersebut tidak dapat menemukan pasangannya, sehingga jumlah pasangan tidak setara dan menyebabkan tidak dapat terbentuknya struktur heterotetramer yang normal. Jika rantai globin α yang tidak diproduksi dalam jumlah yang mencukupi maka rantai globin β akan terakumulasi, jika rantai globin β , maka rantai globin α akan terakumulasi (Angastiniotis & Lobitz, 2019).

Pada Thalassemia β , rantai α yang terakumulasi tidak semua dapat berikatan dengan rantai globin β sehingga akan berikatan dengan rantai globin jenis lainnya, yang menyebabkan peningkatan dari HbF dan HbA₂. Rantai α yang terakumulasi dan terpresipitasi di prekursor eritroid membentuk badan inklusi yang terikat pada membran eritrosit, menyebabkan kerusakan oksidatif pada membran dan destruksi prematur dari eritrosit di sumsum tulang (eritropoesis yang tidak efektif). Beberapa eritrosit imatur dapat lolos masuk kedalam sirkulasi. Karena memiliki membran yang cacat, eritrosit ini menjadi rapuh dan rentan mengalami hemolisis. Selain itu, eritrosit tersebut cenderung mengalami deformabilitas, sehingga terjebak di limpa dan akhirnya dihancurkan oleh makrofag. Kondisi ini berujung pada terjadinya splenomegali. Eritropoesis yang inefektif, penghancuran eritrosit abnormal oleh limfa, dan hemolisis menyebabkan terjadinya anemia dengan berbagai tingkat keparahan (Angastiniotis & Lobitz, 2019; Thalassaemia International Federation, 2021).

Anemia yang terjadi dapat menimbulkan masalah ke sistem organ lain, salah satunya adalah ginjal. Ginjal akan merespon dengan meningkatkan sekresi eritropoetin (EPO). EPO adalah suatu sitokin yang bertarget pada prekursor eritrosit sebagai respon terhadap kebutuhan oksigen jaringan. Peningkatan sekresi EPO bertujuan untuk meningkatkan produksi dari eritrosit, namun karena terjadinya kerusakan maturasi eritroblas, hal ini akan

memperburuk eritropoiesis inefektif yang sudah terjadi sebelumnya. Hal tersebut akan membuat sebuah siklus yang lama kelamaan akan memperluas jaringan hematopoetik di sumsum tulang serta di ekstrasmedular seperti di hati, limpa dan sistem retikuloendotelial. Selain itu juga menyebabkan terjadinya deformitas bentuk tulang tengkorak yang khas, penipisan kortikal, dan destruksi tulang yang berujung pada tulang yang rapuh. Pada Thalassemia yang tidak diobati dapat menyebabkan pertumbuhan terhambat diakibatkan anemia dan beban metabolisme yang berlebihan akibat ekspansi eritroid. Anemia juga bisa mempengaruhi organ jantung, dimana bisa menyebabkan pembesaran jantung dan terkadang kejadian gagal jantung yang berat (Angastiniotis & Lobitz, 2019).

Respon lain dari anemia juga terjadi pada regulator penyerapan zat besi yang diproduksi oleh sel hati, yaitu hepsidin. Saat terjadi anemia berat, Hepsidin akan ditekan produksinya sehingga menyebabkan peningkatan penyerapan zat besi, berujung pada kejadian *iron overload*. Selain dari Hepsidin, heme hasil dari banyaknya eritrosit yang mengalami hemolisis akan terdegradasi kembali menjadi biliriubin dan Fe, sehingga akan berkontribusi dalam kejadian *iron overload* (Angastiniotis & Lobitz, 2019; Thalassaemia International Federation, 2021).



Gambar 2.1 Patofisiologi Thalassemia β (Thalassaemia International Federation, 2021)

Pada Thalassemia α , kelebihan dari rantai non α , yaitu rantai β dan γ , membentuk Hb jenis HB Bart's (γ_4) disaat fetus dan HbH (β_4) setelah lahir. Hb abnormal ini adalah pembawa oksigen yang buruk dimana afinitasnya terlalu tinggi terhadap oksigen serta sangat tidak stabil. Badan inklusi yang terbentuk dari Hb ini mempercepat lisis dari eritrosit, berujung pada anemia mikrositik hipokromik. Namun Hb abnormal yang terbentuk tidak terakumulasi di sumsum tulang sehingga eritropoesis masih lebih aktif dibandingkan dengan Thalassemia β (Kemenkes RI, 2018; Shafique et al., 2023).

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis Thalassemia dapat dilakukan dengan tiga kriteria utama yaitu manifestasi klinis pasien, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan genetic atau DNA.

a. Manifestasi Klinis

Untuk kriteria manifestasi klinis biasanya akan terlihat pada anak dengan Thalassemia mayor ataupun Thalassemia yang bergantung pada transfusi, dengan awitan dan keparahan yang beragam tergantung jenis dari Thalassemia yang diderita. Gejala utama yang akan timbul tentu adalah anemia dan nantinya akan memunculkan berbagai gejala lain (Yuliani et al., 2019).

Dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, dapat ditemukan beberapa karakteristik yang dapat membantu menegakkan diagnosis Thalassemia, antara lain (Rujito, 2019; Yuliani et al., 2019) :

- 1) Riwayat keluarga anemia dengan transfusi berulang, terutama jika ada saudara lain yang terdiagnosis Thalassemia menjadi perhatian.
- 2) Riwayat transfusi berulang akibat anemia berulang.
- 3) *The hallmark*, yaitu pucat kronis pada kulit, terutama terlihat pada konjungtiva tarsal. Biasanya terjadi pada awal-awal usia pertumbuhan, yaitu sekitar 6 bulan-2 tahun.
- 4) Mudah lelah, pusing dan sakit (terutama penyakit infeksi). Selain itu anak juga sulit berkonsentrasi, tidak nafsu makan, dan menjadi *irritable*.
- 5) Kelainan bentuk wajah yang disebut sebagai *Facies Cooley*, wajah seperti tupai dimana dahi menonjol,

maksila hipertofi, mata menyipit dengan jarak antar mata melebar, dan maloklusi gigi.

- 6) Hepatosplenomegali diikuti perut yang membesar, diakibatkan proses eritropoiesis yang berlebihan dan destruksi eritrosit tinggi pada sistem retikuloendotelial (RES) diikuti sklera ikterik akibat kadar bilirubin yang meningkat.
- 7) Status gizi terganggu dan riwayat tumbuh kembang serta pubertas yang lambat, akibat terganggunya sistem endokrin.
- 8) Hemosiderosis kulit diakibatkan penimbunan besi yang berlebihan.

b. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang penting dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis Thalassemia adalah :

1) Pemeriksaan darah lengkap

Pemeriksaan darah lengkap sering menjadi langkah awal dalam mendiagnosis kasus suspek Thalassemia. Pada kasus Thalassemia mayor, anemia parah biasanya terlihat dengan kadar hemoglobin (Hb) di bawah 7 g/dL. Sementara itu, Thalassemia intermedia umumnya menunjukkan kadar Hb antara 7-10 g/dL.

Indikator lain yang harus diperhatikan adalah indeks eritrosit, *Mean Corpuscular Volume* (MCV) dan *Mean Corpuscular Haemoglobin* (MCH). Kedua indikator ini cenderung rendah pada penderita Thalassemia, dimana untuk $MCV < 80$ fL menunjukkan keadaan mikrositik dan $MCH < 27$ pg menunjukkan keadaan hipokromik. Pada Thalassemia mayor biasanya MCV berkisar di angka >50 fL dan <70 fL, serta MCH sekitar >12 dan <20 fL. Namun perlu dicatat bahwa penurunan kadar Hb, MCV, dan MCH

juga terjadi pada Anemia Defisiensi Besi (ADB), sehingga MCH dianggap lebih reliabel karena kurang dipengaruhi oleh cadangan besi serta penggunaan indeks Mentzer dapat menjadi salah satu pilihan untuk membantu membedakan kedua penyakit tersebut (Bajwa & Basit, 2023; Rujito, 2019).

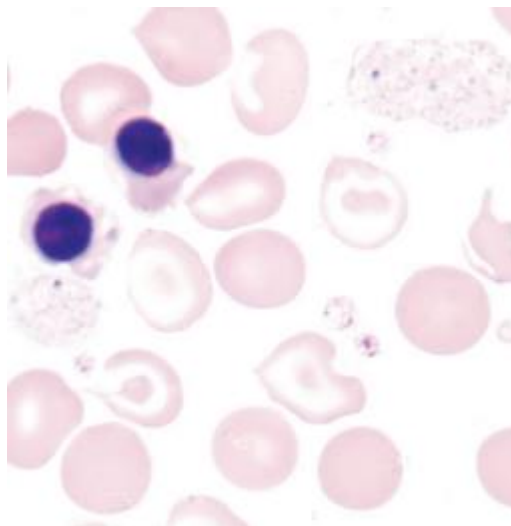
Dalam analisis darah lengkap, jumlah leukosit dan trombosit juga perlu diperhatikan sebagai indikator penting. Pada kasus Thalassemia Mayor, terdapat kemungkinan ditemukannya peningkatan leukosit (leukositosis) dan trombosit (trombositosis) akibat hiperplasia sumsum tulang. Namun, pada kasus yang lebih parah di mana terjadi pembesaran limpa (splenomegali) yang signifikan, justru dapat timbul pansitopenia (penurunan jumlah seluruh komponen sel darah) (Paloma, 2023).

2) Apusan Darah Tepi

Dilakukan untuk memperkuat hasil dari pemeriksaan hematologi rutin. Pada Thalassemia dapat ditemukan gambaran (Kemenkes RI, 2018; Rujito, 2019) :

- a) Anisostiosis dan Poikilositosis (seperti *tear-drop shape* dan *fragmentosit*), dominan sel target, eritrosit yang mikrositik dan hipokromik, *basophilic stippling*, badan Pappenheimer, dan eritrosit berinti yang menunjukkan terjadinya defek di hemoglobinisasi dan diseritropoiesis.
- b) Neutrofil dan total hitung akan meningkat
- c) Bila hipersplenisme sudah terjadi maka dapat ditemukan neutropenia, trombositopenia, dan leukopenia.

- d) *Red Cell Distribution Width* (RDW) yang sangat tinggi ($> 14,5\%$) pada *Thalassemia* mayor dan intermedia. RDW menunjukkan variasi dari ukuran eritrosit. Pada ADB RDW juga menunjukkan peningkatan namun tidak setinggi pada *Thalassemia*, dan pada *Thalassemia* minor (*trait*) RDW hanya meningkat sedikit atau normal dikarenakan eritrosit masih uniform.
- e) Jumlah retikulosit yang meningkat, yang menunjukkan aktivitas sumsum tulang yang meningkat, sedangkan pada ADB retikulosit cenderung rendah.



Gambar 2.2 Apusan Darah Tepi dari Pasien *Thalassemia* β (Rodak & Carr, 2017)

3) Pemeriksaan Analisis Hb

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengidentifikasi jumlah dan tipe Hb yang terdapat pada pasien, dimana bisa diperiksa menggunakan Teknik yang beragam seperti dengan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) atau dengan metode Elektroforesis kapiler, yang

merupakan teknik pemisahan molekul menggunakan Listrik tegangan tinggi (Kesuma & Octavia, 2018; Origa, 2017).

Gambaran Hb akan beragam berdasarkan tipe Thalassemia yang diderita. Hb F akan dominan pada kasus Thalassemia β mayor, sedangkan HbA akan tidak terdeteksi sama sekali pada Thalassemia β^0 dan sangat rendah pada Thalassemia β^+ . Biasanya kadar HbA₂ akan meningkat dan dapat membantu dalam melihat derajat kelainan yang terjadi, dimana jika kadar HbA₂ berada di antara 3,6-4,2 % maka condong pada jenis Thalassemia β^+ ringan, 4-9% condong pada Thalassemia β^+ dan β^0 berat, dan > 20% condong pada HbE. Kebalikan dengan Thalassemia β minor yang menunjukkan kadar HbA₂ $\geq$ 3,5 % dan HbF $\geq$ 1%, Thalassemia α minor akan memperlihatkan kadar HbA₂ $\leq$ 3,5 % dan HbF $\leq$ 2%. Hal yang perlu diperhatikan dari kadar HbA₂ adalah HbA₂ yang normal tidak langsung menyingkirkan kemungkinan Thalassemia, dikarenakan HbA₂ dapat dipengaruhi banyak hal, contohnya kondisi defisiensi besi (Kemenkes RI, 2018; Rujito, 2019).

Tabel 2.1 Gambaran Hasil Analisis Hb pada Thalassemia

Jenis Hb	Normal	Hb Bart	HbH	β^0 Homozigot	β^+ Homozigot	β Minor β^+/β^0 Compound Heterozigot
					atau β^+/β^0 Compound Heterozigot	
HbA	96-98%	0	60-90%	0	10-30%	92-95%
HbF	< 1%	0	<1%	95-98%	70-90%	0.5-4%
HbA ₂	2-3%	0	<2%	2-5%	2-5%	≥3,5%
Hb Bart	0	85-90%	2-5%	-	-	-
HbH	0	0	0,8-40%	-	-	-
Hb Portland	0	10-15%	0	-	-	-

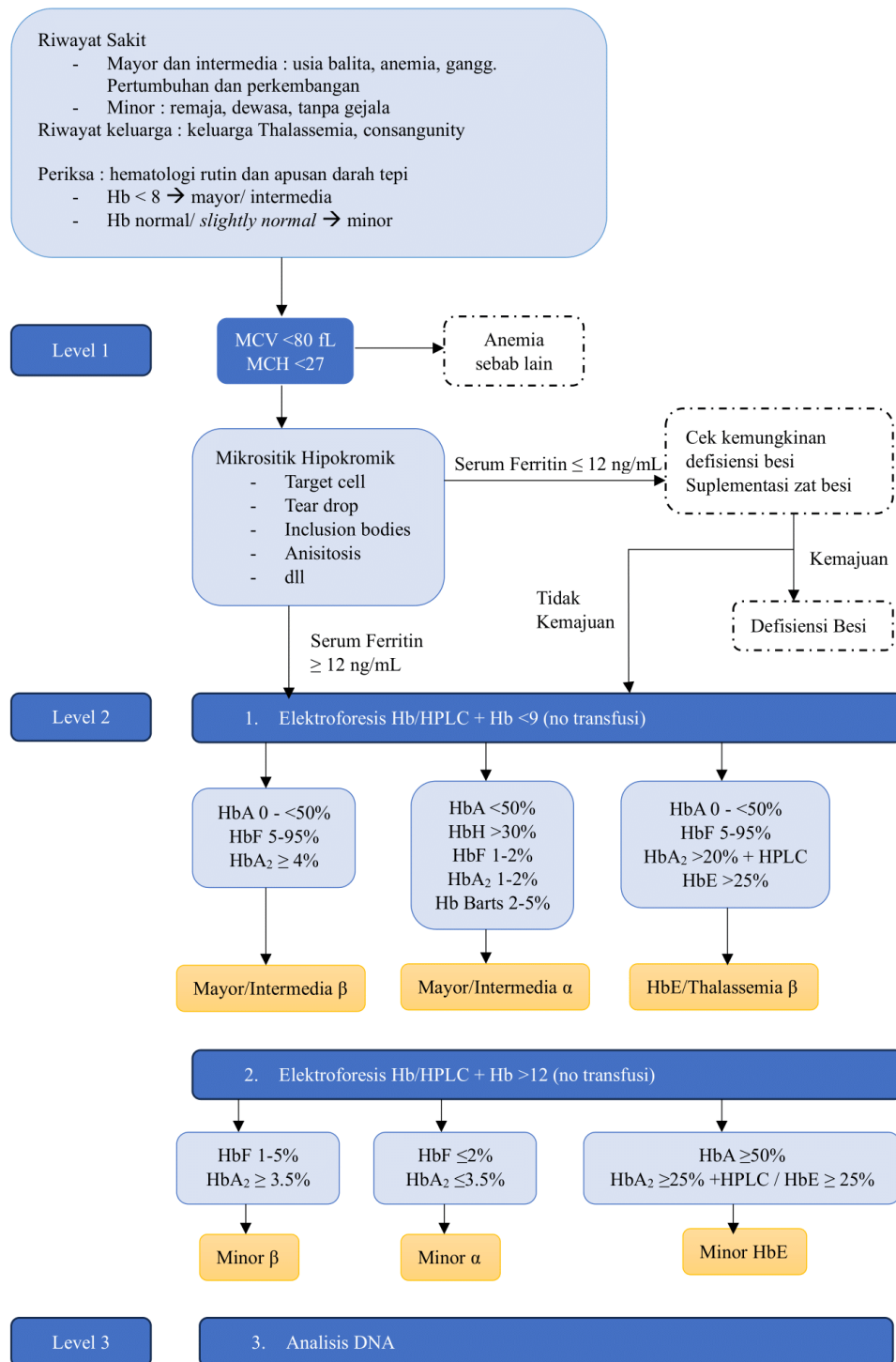
Sumber : Rujito (2019)

4) Pemeriksaan Zat Besi

Pemeriksaan laboratorium lain yang bisa dilakukan adalah pemeriksaan zat besi, seperti serum Fe, ferritin, *Unsaturated iron binding capacity* (UIBC) dan *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) untuk membantu menghilangkan kemungkinan diagnosis banding ADB serta melihat komplikasi yang terjadi (Bajwa & Basit, 2023).

c. Analisis DNA

Analisis DNA merupakan suatu upaya diagnosis molecular dari Thalassemia yang dilakukan untuk mengetahui jenis mutasi apa yang dialami oleh sel individu tersebut. Diagnosis menggunakan analisis DNA ini tidak dilakukan secara rutin namun pada kasus atau kondisi tertentu saja (Kemenkes RI, 2018).



Gambar 2.3 Algoritma Diagnosis Thalassemia (Rujito, 2019)

2.2 Anemia Defisiensi Besi (ADB)

2.2.1 Pengertian

Anemia dapat diartikan secara laboratorik sebagai menurunnya kadar Hemoglobin (Hb) dan/ atau jumlah eritrosit dari normal, dimana menurut WHO seseorang dapat dikatakan anemia jika kadar Hb nya $< 13,0$ g/ dL pada laki-laki dan $< 12,0$ g/dL pada perempuan. Anemia bisa disebabkan karena produksi dari Eritrosit yang terganggu, umur eritrosit memendek, ataupun kehilangan eritrosit secara masif (perdarahan). Anemia yang paling umum terjadi di dunia adalah Anemia Defisiensi Besi (ADB) (Mentari & Nugraha, 2023).

Anemia Defisiensi Besi (ADB) adalah anemia yang terjadi dikarenakan jumlah cadangan besi (yang merupakan salah satu bahan pembentuk Hb) di dalam tubuh berkurang atau ketika tubuh mengalami defisiensi besi. ADB ini terjadi dan memunculkan gejala ketika defisiensi besi yang terjadi cukup berat, sehingga eritropoesis (proses pembentukan sel darah merah), terutama proses pembentukan Hb, menjadi terganggu. ADB ditandai dengan gambaran eritrosit yang mikrositik (kecil) dan hipokromik (pucat) serta abnormalitas kadar status besi pada pemeriksaan laboratorium. Pasien akan mengeluhkan gejala 5L (Lelah, Lemah, Letih, Lesu, Lunglai). mukosa dan kulit pucat, gangguan pertumbuhan pada anak, koilonikia (kuku sendok), dan masih banyak gejala lainnya (Febriani et al., 2021; Fitriany & Saputri, 2018).

2.2.2 Etiologi

Defisiensi Besi yang merupakan penyebab dari kejadian ADB, dapat disebabkan karena beberapa hal, antara lain (Bakta, 2018; Fitriany & Saputri, 2018) :

a. Perdarahan yang Menahun ataupun Masif

Kehilangan darah merupakan penyebab yang sangat krusial dalam kejadian ADB. Ketika terjadi kehilangan darah sebesar 1 ml maka kadar besi yang akan ikut menghilang sebesar 0,5 mg. Perdarahan yang dapat terjadi berupa perdarahan saluran cerna akibat ulkus peptikum ataupun kanker lambung, pendarahan saluran kemih akibat hematuria berkepanjangan, akibat obat-obatan seperti NSAID, indometasin, dan masih banyak penyebab lainnya.

b. Kebutuhan Besi Meningkat

Seperti pada masa pertumbuhan, prematuritas, kehamilan dan menstruasi.

c. Kurangnya Asupan Besi yang Masuk

Bisa dikarenakan kurangnya nutrisi dari jumlah zat besi dalam diet ataupun mengkonsumsi makanan berkualitas besi tidak baik (makanan banyak serat, rendah vitamin C, rendah daging). Selain itu bisa juga dikarenakan malabsorpsi.

2.2.3 Patogenesis

ADB terjadi akibat kurangnya Fe dalam tubuh untuk menunjang eritropoiesis yang efektif, dimana Fe berguna untuk membentuk Hb yang merupakan komponen utama dari eritrosit. Kurangnya Fe akan menyebabkan penurunan produksi Hb sehingga konsentrasi Hb dalam eritrosit berkurang, menyebabkan eritrosit yang terbentuk menjadi kecil (mikrositik) dan pucat (hipokromik). Eritrosit abnormal tersebut tidak efektif dalam menjalankan

tugasnya dalam mengangkut oksigen keseluruh tubuh, sehingga munculah gejala-gejala dari anemia seperti 5L, pucat, dan lain-lain (Roes et al., 2024).

ADB adalah hasil terakhir ketika terjadi ketidakseimbangan zat besi dalam tubuh di jangka waktu yang lama. Defisiensi Besi berkembang dalam tiga tahapan (Febriani et al., 2021; Fitriany & Saputri, 2018):

a. Deplesi Besi (*Iron Depleted State*)

Ketika menurunnya cadangan besi di dalam tubuh. Kadar zat besi berkurang di sumsum tulang sehingga Serum Ferritin akan menurun. Pada keadaan ini akan terjadi kompensasi berupa peningkatan absorpsi besi non-heme di mukosa usus dan hati akan mensintesis transferrin lebih banyak sehingga kadar TIBC akan meningkat. Hb dan fungsi protein lainnya masih normal dikarenakan eritropoesis belum terganggu.

b. Eritropoesis Defisiensi Besi (*Iron Deficient Erythropoiesis*)

Di tahap ini, cadangan besi dalam tubuh sudah kosong dan suplai besi tidak mencukupi untuk menjalankan eritropoesis secara efektif. Akan muncul manifestasi dengan berkurangnya Hb pada retikulosit, nilai Serum Fe dan saturasi transferin yang menurun serta TIBC meningkat. Namun pada tahap ini belum muncul gejala klinis anemia dikarenakan eritrosit normal yang terbentuk saat cadangan besi masih ada.

c. Anemia Defisiensi Besi

Telah kosongnya cadangan besi dan transpor besi ke sumsum tulang sehingga produksi Hb menurun. Pada tahap ini akan muncul gejala klinis dari anemia, Hb dan Hematokrit menurun, dan gambaran eritrosit mikrositik hipokromik progresif.

2.2.4 Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis ADB, diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium yang teliti dan tepat.

a. Manifestasi Klinis

Gejala dari ADB dapat digolongkan menjadi (Bakta, 2018) :

1) Gejala Umum Anemia

Atau bisa disebut sindrom anemia, biasanya akan muncul jika kadar Hb sudah berada dibawah 7-8 g/dL. Dapat ditemukan gejala 5L (Lelah, Lemah, Letih, Lesu, Lunglai), telinga mendenging, dan mata berkunang-kunang. Biasanya gejala ini tidak terlalu mencolok dikarenakan penurunan Hb yang perlahan.

2) Gejala Khas ADB

Gejala khas yang biasa ditemukan hanya pada ADB antara lain Koilonychia (kuku sendok), atrofi papil lidah, angular cheilitis, disfagia, akhloridia. Jika terdapat kumpulan gejala dari anemia mikrostik hipokromik, disfagia dan atrofi papil lidah maka dapat disebut sindrom *Plummer Vinson* atau sindrom *Paterson Kelly*.

3) Gejala Penyakit Dasar

Pada ADB yang disebabkan oleh infeksi cacing tambang, maka dapat ditemukan gejala seperti dispepsia, kulit dan telapak tangan yang menguning, dan lain-lain. Jika disebabkan karena kanker, maka mungkin dapat ditemukan massa ataupun penurunan berat badan secara drastis.

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan :

Tabel 2.2 Temuan Klinis pada ADB

Organ	Temuan Klinis
Kuku	Koilonychia
Kulit	Pucat
Rambut	Rambut Rapuh
Kesadaran	Vertigo
	Tinnitus
	Berkunang-kunang
Sistem GI	Kehilangan Nafsu Makan
	Disfagia
	Atrofi Papil Lidah
	Stomatitis Angular
	Enteropati Sensitif Gluten
	<i>PICA</i>
	Sindrom <i>Plummer Vinson</i>
Sistem	Peningkatan <i>cardiac output</i>
Kardiovaskuler dan	Takikardi
Pernafasan	Kardiomegali
	Gagal Jantung
	Dyspnea
Sistem	Keterbatasan aktivitas fisik
Muskuloskeletal	Kapasitas otot menurun

Sumber : Ozdemir, (2015)

b. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis ADB antara lain :

1) Darah Lengkap

Variabel yang dapat dilihat antara lain adalah kadar Hb, Hematokrit (Hct), Indeks Eritrosit (MCV, MCH, dan MCHC), *Red Blood Cell Distribution Widths* (RDW), dan Retikulosit. Dari pemeriksaan Hb akan didapatkan kadar Hb yang rendah (anemia) sesuai baseline dari masing-masing kelompok umur, jika pada orang dewasa maka jika <13 pada laki-laki dan <12 pada perempuan.

Hematokrit, yang menunjukkan presentase volume eritrosit dalam darah, juga akan menurun dari *baseline* tiap umur (<40% pada laki-laki dan <35% pada perempuan dewasa) (Febriani et al., 2021; Keohane et al., 2016).

Indeks Eritrosit akan menunjukkan penurunan. Gangguan dari sintesis Hb akan menyebabkan eritrosit yang dihasilkan menjadi kecil dan pucat, dan hal itu akan tercermin pada kadar MCV dan MCH yang menurun (mikrositik, MCV < 80 fL dan hipokromik, MCH <27 pg). MCHC juga ikut menunjukkan penurunan , yaitu <31%. Peningkatan variasi dari ukuran eritrosit (anisositosis) akan menyebabkan peningkatan dari kadar RDW (>14%). Selain itu dapat ditemukan juga penurunan kadare eritrosit, leukosit normal, dan jumlah trombosit dapat normal ataupun meningkat dari menghitung jenis sel (Bakta, 2018; Fitriany & Saputri, 2018).

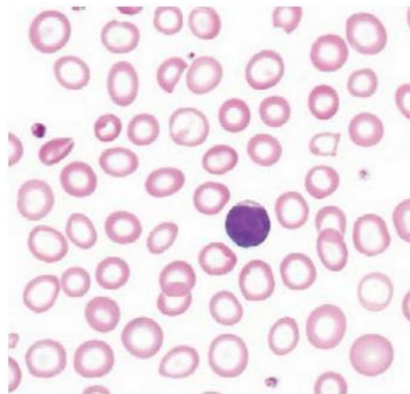
Tabel 2.3 Gambaran Pemeriksaan Hematologi pada ADB

Indikator	Nilai Normal	Temuan ADB
Hb	Pria 13-15 g/dL Wanita 12-15 g/dL	Meningkat
Hct	Pria 40-54 % Wanita 35-49%	Meningkat
RBC	Pria 4-6 juta Wanita 3,8-5,2 juta	Menurun
WBC	5-11 x 10 ³ /mm ³	Normal
Trombosit	200-450 x 10 ³ /mm ³	Meningkat atau Normal
MCV	80-100 Fl	Menurun
MCH	27-34 pg	Menurun
MCHC	31-36 g/dL	Menurun
RDW	11,5-14 %	Meningkat (>14%)

Sumber : Ningrum et al., (2023)

2) Apusan Darah Tepi

Akan menunjukkan gambaran anemia mikrositik (eritrosit kecil) hipokromik (eritrosit pucat), poikilositosis, anisitosis, anulosit, sel pensil dan kadang dapat ditemukan sel target. Derajat hipokromik dan mikrositiknya berbanding lurus dengan keparahan anemianya.



Gambar 2.4 Apusan Darah Tepi ADB (*Rodak & Carr, 2017*)

3) Pemeriksaan Status Besi

Pemeriksaan status besi ini wajib dilakukan jika terdapat kecurigaan ADB. Pada ADB terjadi penurunan simpanan besi pada jaringan, maka akan ditemukan abnormalitas pada kadar status besinya. Serum Fe akan menurun (<50 mcg/ dL) diikuti oleh peningkatan TIBC (>350 mcg/dL). TIBC yang meningkat menunjukkan banyak tersedianya situs pengikatan zat besi yang masih tersisa karena rendahnya kadar zat besi. Serum ferritin, protein yang berfungsi untuk mengikat besi sebagai simpanan dalam tubuh, akan menurun (<30 ng/ dL) begitu juga saturasi transferrin ($<15\%$). Ferritin serum mencerminkan cadangan besi didalam jaringan yang masih tersedia. Namun perlu dicatat pemeriksaan ferritin akan terganggu kadarnya jika terjadi malignansi, infeksi dan penyakit kolagen. Pemeriksaan status besi dapat membedakan

ADB dengan penyakit anemia mikrositik hipokromik lainnya, terutama Thalassemia dan anemia penyakit kronik (Bakta, 2018; Kaushansky et al., 2016).

Tabel 2.4 Gambaran Status Besi pada penyakit Anemia Mikrositik Hipokromik

Indikator	Normal	ADB	Trait Thalass emia	Anemia Penyakit Kronis
Serum Fe	50-160 µg/dL	Turun	Naik/ Normal	Turun
TIBC	250-350 µg/dL	Naik	Turun/ Normal	Turun
Serum Ferritin	40-400 ng/mL pria 12-260 ng/mL wanita	Turun	Naik/ Normal	Naik/Nor mal
Saturasi Transferrin	15-55 %	Turun	Naik/ Normal	Turun/No rmal

Sumber : Keohane et al., (2016)

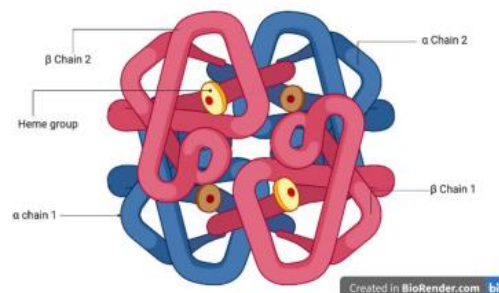
4) Pemeriksaan Sum-Sum Tulang

Diagnosis baku emas (*gold standar*) keadaan defisiensi besi adalah dengan melakukan pengecatan *Perl* pada sumsum tulang belakang untuk melihat keadaan cadangan besi, yang akan menunjukkan gambaran cadangan besi negatif (butir hemosiderin negatif), dan apusan akan terlihat hiperplasia normoblastik dengan normoblast yang kecil yang dominan serta *shaggy cytoplasm*. Tetapi pemeriksaan ini sangat jarang dilakukan kecuali jika ada indikasi dikarenakan pemeriksaan ini sangat invasif, diperlukan teknisi yang terampil dan mahal (Bakta, 2018; Kaushansky et al., 2016).

2.3 Hemoglobin A₂ (HbA₂)

Hemoglobin (Hb) adalah suatu molekul protein tetrametrik yang ditemukan di dalam eritrosit atau sel darah merah. Fungsi utama Hb adalah sebagai pengangkut oksigen (O₂) dari paru-paru ke jaringan dan membawa kembali karbondioksida (CO₂) ke paru-paru. (Wulandari, 2016).

Hemoglobin terdiri dari bagian heme (zat besi kelat) dan bagian globin (4 rantai globin). Ada 6 fraksi hemoglobin normal yang dapat ditemukan pada manusia, 3 fraksi pada orang dewasa dan 3 fraksi pada janin. Rantai-rantai globulin yang berhubungan dengan molekul globulin antara lain ada rantai alfa (α), rantai beta (β), rantai gamma (γ), rantai delta (δ), rantai epsilon, dan rantai zeta. Sintesis setiap rantai globulin dikontrol oleh gen yang berbeda-beda. Secara garis besar di bagi menjadi 2, dimana gen yang mengatur sintesis rantai α berlokasi pada region telomer lengan pendek kromosom 16, sedangkan untuk gen yang mengontrol sintesis rantai β , δ , γ berada di lengan pendek kromosom 11 (Wahed et al., 2020; Wulandari, 2016).



Gambar 2.5 Struktur Normal Hemoglobin (Shafique et al., 2023)

Pada janin, di fase embrionik Hb *Gower* dan Hb *Portland* dapat ditemukan, namun nantinya akan digantikan dengan fraksi Hb F yang terbentuk dari 2 rantai α dan 2 rantai γ ($\alpha_2\gamma_2$). Pada trimester 3, gen yang bertanggung jawab dalam pembentukan rantai globulin β dan δ teraktivasi sehingga hemoglobin yang normalnya terdapat pada orang dewasa dapat terbentuk yaitu Hb A (terbentuk dari 2 rantai α dan 2 rantai

β , $\alpha_2 \beta_2$) dan HbA₂ (terbentuk dari 2 rantai α dan 2 rantai δ , $\alpha_2 \delta_2$), namun HbF tetap menjadi fraksi Hb paling besar. Perubahan atau *switch up* dari Hb F menuju Hb A terjadi pada umur sekitar 3 bulan pada bayi. Orang dewasa normal dominan memiliki Hb berjenis Hb A ($\alpha_2 \beta_2$), sebesar 96% dari total hemoglobin, lalu diikuti oleh sebagian kecil dari HbA₂ ($\alpha_2 \delta_2$) yaitu sebesar 3,5% dan HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) yang terhitung <1% (Wahed et al., 2020).

Pemeriksaan Fraksi Hb terutama HbA₂ penting untuk dilakukan karena pemeriksaan ini membantu untuk menskrining dan mendiagnosis penyakit Thalassemia, terutama di jenis Thalassemia minor (*trait Thalassemia*). Pemeriksaan HbA₂ biasanya menggunakan metode kuantitatif seperti *high-pressure liquid chromatography (HPLC)* ataupun elektroforesis Hb (Tripathi et al., 2024).

Pada individu dengan *trait* Thalassemia, akan menunjukkan kadar HbA₂ yang lebih tinggi dari normal ($\geq 3,5\%$). Hal ini bisa disebabkan karena pada Thalassemia, salah satu atau kedua dari gen globin hampir tidak atau sama sekali tidak terekspresikan, sehingga ratio rantai globin β yang terbentuk lebih sedikit, maka proporsi rantai δ yang dapat terikat pada rantai α menjadi lebih banyak, maka HbA₂ yang terbentuk menjadi meningkat. Namun, peningkatan HbA₂ ini tidak selalu terjadi, terutama pada kasus Thalassemia yang lebih berat. HbA₂ juga sering berada di kadar normal ataupun *borderline* (Ivaldi et al., 2014). Suatu penelitian juga mengatakan bahwa Nilai HbA₂ yang berada diantara batas atas normal dan batas bawah (*borderline*) adalah khas dari *trait* Thalassemia (Colaco & Nadkarni, 2021).

Pada Anemia Defisiensi Besi, yang terjadi adalah penurunan sintesis dari Hb akibat defisiensi dari Fe sebagai bahan pembentuk Hb, bukan berupa kelainan struktur Hb yaitu pada rantai Hb seperti pada Thalassemia, sehingga pada pemeriksaan Elektroforesis Hb yang melihat jenis rantai Hb apa saja yang dibentuk, ADB akan menunjukkan hasil yang normal pada kadar HbA₂ nya (<3,5%). (Bakta, 2018).

2.4 Cadangan Besi (Serum Fe dan TIBC)

Zat Besi (Fe) adalah suatu mikronutrien esensial bagi tubuh, dimana Fe berperan untuk metabolisme energi seluler, keberlangsungan berbagai reaksi enzimatik dan dalam pembentukan hemoglobin (Hb) yang akan berfungsi dalam transport oksigen. Homeostasis dari Fe diregulasi secara fisiologis dengan mengontrol absorpsi, penyimpanan, dan proses daur ulangnya (Lal, 2020). Keseimbangan zat besi dalam tubuh merupakan suatu proses yang dikontrol dengan ketat dan dapat tercermin dalam sejumlah indikator pemeriksaan status besi (Pfeiffer & Looker, 2017). Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk melihat status besi antara lain adalah pemeriksaan Serum Fe, UIBC dan TIBC, serta serum Ferritin.

Ferritin merupakan suatu protein yang berperan dalam mengikat Fe dalam tubuh sebagai simpanan dan terdapat dalam serum (ekstraseluler), sehingga pemeriksaan Serum Ferritin (SF) digunakan sebagai indikator klinis untuk menilai status cadangan Fe dalam tubuh. Namun, SF dapat dipengaruhi kadarnya oleh kejadian inflamasi, mengingat ferritin adalah suatu protein fase akut (Masruroh & Nugraha, 2020).

Serum Fe atau *Iron Serum* adalah pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk melihat status besi, dimana pada Serum Fe yang diukur adalah jumlah besi yang beredar yang terikat untuk transferrin. Pemeriksaan ini biasa dilakukan jika terdapat kecurigaan terjadinya gangguan terhadap status besi dalam tubuh, contohnya saat kekurangan zat besi ataupun kelebihan zat besi (*iron overload*). Kadar normal dari serum Fe adalah 60-170 mcg/ dL (Kurniawan, 2016).

Total Iron Binding Capacity (TIBC) juga merupakan pemeriksaan laboratorium yang esensial dalam mendiagnosis kelainan metabolisme besi dan penyakit inflamasi. *Iron Binding Capacity* adalah kapasitas transferin dalam berikatan dengan besi dan TIBC dapat diartikan sebagai jumlah seluruh situs pengikatan Fe pada transferrin. TIBC dapat diukur secara total ataupun tidak jenuh (*unsaturated*). Normalnya, hanya 1/3 dari transferrin yang jenuh dengan zat besi dan transferin serum memiliki

kapasitas pengikatan ekstra sebesar 67%, yang disebut *Unsaturated Iron Binding Capacity* (UIBC). UIBC menggambarkan jumlah situs pengikatan transferin yang bebas atau tidak jenuh. TIBC didapatkan dari total serum Fe dan UIBC. Kadar normal dari TIBC adalah 255 hingga 450 mcg/dL (Faruqi et al., 2024; Pfeiffer & Looker, 2017).

Pada ADB, terjadi defisiensi besi pada tubuh sehingga cadangan besi di tubuh akan terdepleksi dan terjadi abnormalitas pada status besi. Kadar serum Fe akan menurun (<60 mcg/dL) karena besi yang terikat pada transferrin yang akan digunakan untuk eritropoesis di serum menurun. Transferrin ditingkatkan produksinya oleh hati sebagai kompensasi Fe yang menurun untuk mengoptimalkan pengambilan dan pendistribusian besi ke jaringan sehingga TIBC akan meningkat. TIBC yang meningkat menunjukkan banyak tersedianya situs pengikatan zat besi yang masih tersisa karena rendahnya kadar zat besi dalam darah. SF akan menurun (< 30 ng/mL), menggambarkan cadangan besi jaringan yang berkurang (Fitriany & Saputri, 2018; Wahyuni, 2024).

Pada Thalassemia terjadi penumpukan dari Fe atau disebut *iron overload*, sehingga status besi, termasuk Serum Fe, TIBC, dan SF akan abnormal. Dari penelitian telah dilaporkan bawa pasien Thalassemia dapat memiliki tingkat penyerapan Fe 3-4 kali lebih banyak dari normal. Penumpukan Fe ini selain dikarenakan transfusi berulang yang dilakukan untuk pengobatan, disebabkan juga peningkatan eritropoesis yang inefektif membuat eritrosit yang terbentuk menjadi mudah terhemolisis, Heme yang terurai dari eritrosit yang terhemolisis tadi akan terdegradasi menjadi menjadi bilirubin dan Fe, sehingga akan berkontribusi dalam kejadian *iron overload* tersupresinya. Selain itu terdapat mekanisme juga kontribusi dari Hepsidin, suatu regulator absorpsi Fe yang akan tertekan produksinya, sehingga meningkatkan absorbs Fe di usus dan makrofag. Zat besi yang berlebihan tersebut dapat merusak membran sel dan organ intraseluler, terutama organ-organ tempat terjadinya penumpukan yang berlebihan seperti hati, kelenjar hipofisis, pankreas dan jantung, sehingga penting dilakukan monitoring status besi pada pasien Thalassemia, salah

satunya adalah menggunakan indikator Serum Fe dan TIBC. Jika terjadi *iron overload* maka indikator Serum Fe dan SF akan meningkat dan TIBC akan menurun akibat kadar transferin yang menurun, namun variabel-variabel tersebut bisa juga menunjukkan kadar yang normal (Karaaslan et al., 2021; Pfeiffer & Looker, 2017).

2.5 Indeks Eritrosit

Indeks Eritrosit merupakan bagian dari pemeriksaan hematologi lengkap, dimana pemeriksaan ini bertujuan untuk melihat konsentrasi atau volume rata-rata hemoglobin dalam eritrosit dan ukuran eritrosit dalam suatu sampel darah. Perhitungan dari indeks ini biasanya digunakan secara luas sebagai dasar mengklasifikasikan anemia dan kombinasi dari mereka dapat digunakan untuk membantu membedakan antara anemia yang terjadi dikarenakan defisiensi besi dengan yang dikarenakan adanya *trait* Thalassemia. Jika indeks ini digunakan bersama dengan pemeriksaan apusan darah tepi maka dapat membantu memperjelas gambaran morfologi eritrosit yang ditemukan. Indeks Eritrosit ini dapat dihitung jika diketahui nilai Hb, Hematokrit (Hct), dan jumlah eritrosit (Aini, 2021).

Indeks eritrosit terdiri dari (Keohane et al., 2016):

a. *Mean Corpuscular Volume* (MCV)

MCV adalah volume rata-rata dari eritrosit yang menggambarkan ukuran suatu eritrosit. Unit yang digunakan femtoliter (fL) atau 10^{-15} L. MCV adalah parameter yang paling stabil dengan variabilitas paling sedikit sepanjang periode waktu yaitu sebesar 1%. Dihitung dengan rumus :

$$MCV = \frac{Hct (\%) \times 10}{RBC \text{ count } (\times 10^{12}/L)}$$

b. *Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)*

MCH adalah banyaknya/ berat rata-rata Hb yang berada di dalam suatu eritrosit. Unit yang digunakan adalah picogram (pg) atau 10^{-12} g. Biasanya akan menggambarkan kepekatan warna dari suatu eritrosit. Dihitung dengan rumus :

$$MCH = \frac{Hb \text{ (g/dL)} \times 10}{RBC \text{ count } (\times 10^{12}/L)}$$

c. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)*

MCHC adalah konsentrasi rata-rata Hb di setiap eritrosit dan juga menggambarkan kepekatan warna suatu eritrosit. Unit yang digunakan adalah gram per desiliter (g/dL). Dihitung dengan rumus:

$$MCHC = \frac{Hb \text{ (g/dL)} \times 100}{Hct \text{ (\%)}}$$

Jika berdasarkan Indeks Eritrosit, maka anemia dapat diklasifikasikan menjadi normositik normokromik, mikrositik hipokromik, dan makrositik.

Tabel 2.5 Klasifikasi Anemia berdasarkan Indeks Eritrosit

Anemia	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
Mikrositik Hipokromik	< 80	<27	<32
Normositik Normokromik	80-100	27-34	32-36
Makrositik	>100	-	-

Sumber : Keohane et al., (2016)

Pada Talasemia dan ADB, keduanya mengalami anemia mikrositik hipokromik, dimana kadar MCV dan MCH nya menurun dari rentang normal. Namun penyebab terjadinya anemia ini berbeda pada kedua penyakit. Pada Thalassemia, terjadi mutasi gen yang mensintesis rantai globin, sehingga terjadi ketidakseimbangan sintesis kadar rantai globin α dan non α , dan berujung pada defek Hb dan kelainan struktur eritrosit yang mengandung Hb tersebut, menyebabkan anemia mikrositik hipokromik. Sedangkan pada ADB, bahan untuk membentuk Hb, yaitu Fe, mengalami defisiensi. Keadaan ini menghambat pembentukan dari Hb sehingga konsentrasi Hb dalam eritrosit akan berkurang dan munculah gambaran anemia mikrositik hipokromik (Roes et al., 2024).

Walaupun sama sama mengalami penurunan pada kadar MCV dan MCH, Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Roes et al., (2024), ditemukan bahwa kadar MCV dan MCH lebih rendah pada *trait* Talasemia dibandingkan dengan ADB. Hal tersebut juga digambarkan dengan parameter *%MicroR* dan *%Hypo-He* yang lebih tinggi pada Thalassemia, dimana parameter ini menunjukkan apakah eritrosit tersebut lebih mikrositik dan hipokromik. Lebih banyaknya eritrosit yang mikrositik dan hipokromik pada *trait* Talasemia diduga dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu :

- 1) Akumulasi berlebihan rantai α menyebabkan ketidakstabilan, perubahan dan kerusakan pada membran eritrosit sehingga terlibat dalam terbentuknya eritrosit yang mikrositik dan hipokromik.
- 2) Penyakit ini terjadi konstan dan tidak dapat diperbaiki dengan makanan, berbeda dengan ADB.
- 3) Meningkatnya eritropoesis inefektif yang membentuk lebih banyak eritrosit abnormal.

2.6 Indeks Mentzer

Anemia defisiensi besi (ADB) dan Thalassemia beta adalah penyebab paling umum dari anemia hipokromik mikrositik yang banyak terjadi di negara-negara berkembang dan negara yang endemic penyakit Thalassemia, seperti Indonesia. Tetapi kedua penyakit ini susah dibedakan jika hanya menggunakan pemeriksaan hematologik saja, sehingga dikembangkan suatu alat atau indeks yang dapat membantu membedakan kedua penyakit ini secara cepat, mudah, dan sederhana, salah satunya adalah Indeks Mentzer. (Salim et al., 2016)

Indeks Mentzer adalah indeks yang ditemukan oleh Mentzer pada tahun 1973 untuk membedakan antara penyakit Thalassemia minor dan ADB. Indeks Mentzer telah terbukti memiliki reliabilitas yang baik untuk membedakan antara trait Thalassemia dengan kejadian ADB. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kristiana et al., (2018), Indeks Mentzer menduduki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi dibandingkan indeks lainnya seperti indeks *Green and King* dan Indeks *Red Distributin Width*, dengan sensisivitas sebesar 87,76 % dan spesifisitas sebesar 93,88 %.

Data untuk perhitungan Mentzer indeks dapat diambil dari pemeriksaan darah lengkap, dimana indeks Mentzer dapat dihitung menggunakan rumus:

$$\text{Mean Corpuscular Volume (MCV)} \div \text{Jumlah Eritrosit (RBC)}$$

Dengan MCV dalam satuan Fl dan eritrosit dalam satuan juta per mikroliter. Jika hasil yang didapatkan adalah lebih dari 13, maka dapat diduga sebagai Anemia Defisiensi Besi (ADB), dikarenakan pada ADB eritrosit yang diproduksi oleh sumsum tulang belakang lebih sedikit, sehingga nilai eritrosit dan MCV akan rendah. Jika nilai yang didapatkan kurang dari 13, maka akan lebih condong kepada penyakit Thalassemia minor. Pada Thalassemia, jumlah eritrosit yang diproduksi normal namun dikarenakan rantai globin yang defektif, eritrosit yang diproduksi

berukuran lebih kecil dan lebih rapuh, menyebabkan nilai MCV yang rendah namun eritrosit normal (Tabassum et al., 2022).

2.7 HbA₂, Cadangan Besi (Serum Fe dan TIBC), Indeks Eritrosit dan Indeks Mentzer Pada Pasien Thalassemia dan Pasien Anemia Defisiensi Besi

Thalassemia dan Anemia Defisiensi Besi (ADB) merupakan penyakit yang memiliki gejala klinis, hasil hematologi rutin dan gambaran morfologi darah tepi yang mirip, menyebabkan kedua penyakit ini sulit dibedakan dan dapat terjadi kesalahan diagnosis yang fatal, terutama pada kasus-kasus yang ringan. Padahal kedua penyakit ini memiliki patofisiologi yang berbeda, dimana pada Thalassemia terjadi mutasi gen pembentuk rantai globin sehingga Hb yang terbentuk akan mengalami kelainan struktur, berujung pada eritropoesis yang inefektif, fagositosis eritrosit di limfa, dan hemolisis eritrosit sebelum waktunya. Sedangkan pada ADB terjadi defisiensi Fe, dimana Fe diperlukan sebagai bahan pembentuk dari Hb. ketika Fe mengalami defisiensi maka akan mengurangi konsentrasi Hb yang diproduksi untuk eritrosit sehingga terbentuklah eritrosit yang kecil dan pucat. Eritrosit abnormal tadi tidak dapat menjalankan fungsinya sebagai pengangkut oksigen dengan baik (Roes et al., 2024; Yanti et al., 2023).

Untuk mencegah kesalahan diagnosis terjadi, diperlukan pemeriksaan laboratorium yang efektif untuk membedakan kedua penyakit ini. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan status besi, pemeriksaan Elektroforesis Hb dan Indeks Mentzer (Yanti et al., 2023).

Pemeriksaan elektroforesis Hb adalah pemeriksaan yang digunakan untuk melihat fraksi Hb pada darah. Pada Thalassemia pemeriksaan ini, khususnya fraksi HbA₂, adalah langkah penting dalam skrining dan diagnosis, terutama pada jenis Thalassemia minor (*trait Thalassemia*). Pada individu dengan *trait* Thalassemia, kadar HbA₂ biasanya lebih tinggi dari normal ($\geq 3,5\%$). Hal ini terjadi karena salah

satu atau kedua gen globin hampir tidak atau sama sekali tidak terekspresikan, sehingga jumlah rantai globin β yang terbentuk lebih sedikit, maka sebagai kompensasinya, proporsi rantai δ yang dapat terikat pada rantai α menjadi lebih banyak, sehingga HbA₂ yang terbentuk menjadi meningkat (Ivaldi et al., 2014). Pada ADB yang terjadi adalah penurunan konsentrasi atau sintesis Hb akibat defisiensi dari Fe sebagai bahan pembentuk Hb, bukan dikarenakan kelainan struktur Hb yaitu pada rantai Hb seperti pada Thalassemia, sehingga hasil pemeriksaan Elektroforesis Hb, yaitu pemeriksaan untuk melihat fraksi rantai Hb yang dibentuk, akan menunjukkan hasil HbA₂ yang normal (<3,5%) (Bakta, 2018).

Pemeriksaan laboratorium lain yang juga penting untuk dilakukan adalah evaluasi status besi. Indikator yang dapat digunakan untuk menilai status besi meliputi Serum Iron dan TIBC (*Total Iron Binding Capacity*). Pemeriksaan status besi adalah pemeriksaan *first-line* yang dilakukan untuk mendiagnosis penyakit ADB. Pada ADB, terjadi defisiensi besi pada tubuh sehingga cadangan besi di tubuh akan terdepleksi dan terjadi abnormalitas pada status besi. Kadar serum Fe akan menurun (<60 mcg/dL) karena besi yang terikat pada transferrin yang akan digunakan untuk eritropoesis di serum menurun. Transferrin ditingkatkan produksinya oleh hati sebagai kompensasi Fe yang menurun untuk mengoptimalkan pengambilan dan pendistribusian besi ke jaringan sehingga TIBC akan meningkat (Fitriany & Saputri, 2018; Wahyuni, 2024). Sedangkan pada penderita Thalassemia terjadi suatu keadaan yang disebut *iron overload*, yaitu penumpukan zat besi berlebihan pada tubuh akibat eritropoesis yang tidak efektif. Karena adanya penumpukan zat besi yang berlebihan, kadar serum Fe akan meningkat sementara TIBC akan normal atau menurun (Karaaslan et al., 2021; Pfeiffer & Looker, 2017).

Penyakit Thalassemia dan ADB memiliki gambaran hematologis yang sama, maka dikembangkan suatu alat yang dapat membantu membedakan kedua penyakit ini secara cepat, mudah, dan sederhana.

Salah satunya adalah Indeks Mentzer. Indeks Mentzer didapatkan dari membagi nilai MCV dengan jumlah eritrosit (RBC). Indeks Mentzer yang rendah (<13) pada Thalassemia merupakan indikator bahwa anemia yang dialami pasien dikarenakan masalah genetik dalam pembentukan Hb yaitu Thalassemia, sedangkan jika tinggi (>13) mencondong pada anemia yang disebabkan oleh defisiensi besi (ADB) (Salim et al., 2016).

Tabel 2.6 Perbedaan HbA₂, Cadangan Besi (Serum Fe, TIBC) dan Indeks Mentzer pada pasien Thalassemia dan ADB

Variabel		ADB	Trait Thalassemia
HbA ₂		Normal ($< 3,5\%$)	Naik ($> 3,5\%$)
Cadangan Besi	Serum Fe	Turun	Naik/ Normal
	TIBC	Naik	Turun/ Normal
Indeks Mentzer		>13	<13

Sumber : Bakta, (2018); Sun et al., (2023)

Penelitian oleh Yanti et al., (2023) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada nilai Indeks Mentzer ($p < 0,001$), HbA₂ ($p < 0,001$), dan Status Besi (Serum Fe $p < 0,001$; TIBC $p = 0,002$; Saturasi Transferrin $p < 0,001$; Ferritin $p < 0,001$) antara penderita Thalassemia dengan penderita ADB, dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar HbA₂, Serum Fe, Saturasi Transferrin dan Ferritin rata-rata lebih tinggi pada penderita Thalassemia dibandingkan pada penderita ADB. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Guimarães et al., (2015) dan Sagare & Trivedi, (2014), dimana pada penelitian tersebut juga ditemukan kenaikan dari kadar Serum Fe, Ferritin, dan Saturasi Transferrin pada penderita Thalassemia. Sedangkan Kadar TIBC dan Indeks Mentzer (>13) lebih tinggi pada pasien ADB dibandingkan dengan pasien Thalassemia (Indeks Mentzer <13). Perbedaan kadar Indeks Mentzer ini sejalan dengan penelitian oleh Tabassum et al., (2022) yang menunjukkan bahwa Indeks Mentzer >13 terjadi pada kasus

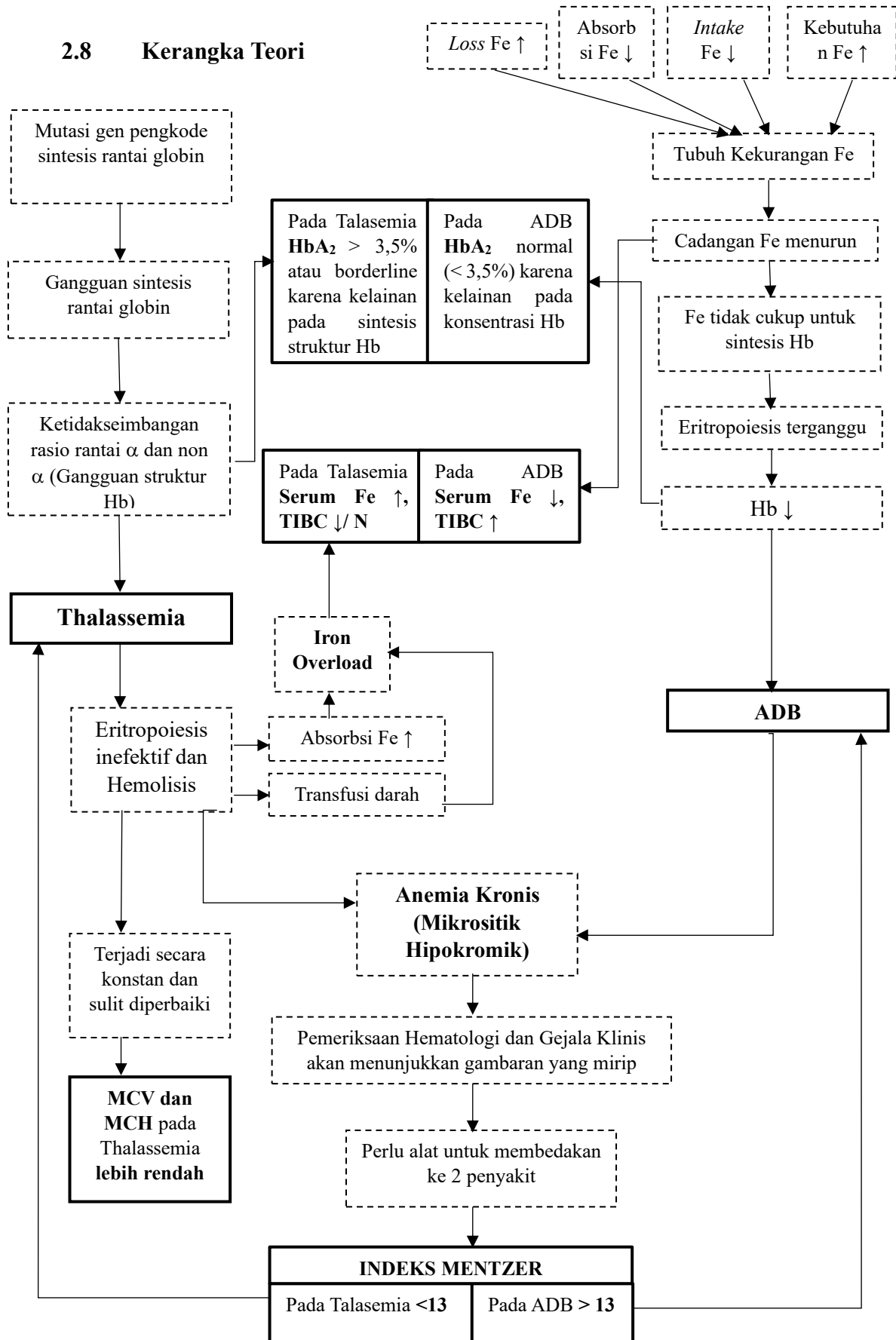
terkonfirmasi ADB (86 orang dari 87 kasus) dan <13 pada kasus terkonfirmasi Thalassemia (13 dari 8 kasus).

Selain melihat perbedaan dari pemeriksaan-pemeriksaan tadi, perbedaan kedua penyakit tersebut juga dapat dilihat dari Indeks Eritrositnya. Walaupun keduanya sama-sama menunjukkan penurunan pada kadar MCV dan MCH nya yang membuat keduanya sama-sama mengalami anemia mikrositik hipokromik, namun pada penelitian yang dilakukan oleh Roes et al., (2024), ditemukan bahwa kadar MCV dan MCH lebih rendah pada *trait* Talasemia dibandingkan dengan ADB. Lebih banyaknya eritrosit yang mikrositik dan hipokromik pada *trait* Talasemia diduga dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu :

- a) Akumulasi berlebihan rantai α menyebabkan ketidakstabilan, perubahan dan kerusakan pada membran eritrosit sehingga teribat dalam terbentuknya eritrosit yang mikrositik dan hipokromik
- b) Penyakit ini terjadi konstan dan tidak dapat diperbaiki dengan makanan, berbeda dengan ADB.
- c) Meningkatnya eritropoesis inefektif yang membentuk lebih banyak eritrosit abnormal.

Mengetahui perbedaan pada variabel-variabel tersebut dapat menjadi salah satu bahan pertimbangan dalam penggunaan HbA₂, Status Besi, Indeks Eritrosit dan Indeks Mentzer sebagai alat skrining awal dalam membedakan penyakit Thalassemia dan Anemia Defisiensi Besi dan mencegah terjadinya misdiagnosis.

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori (Bakta, 2018; Roes et al., 2024; Thalassaemia International Federation, 2021)

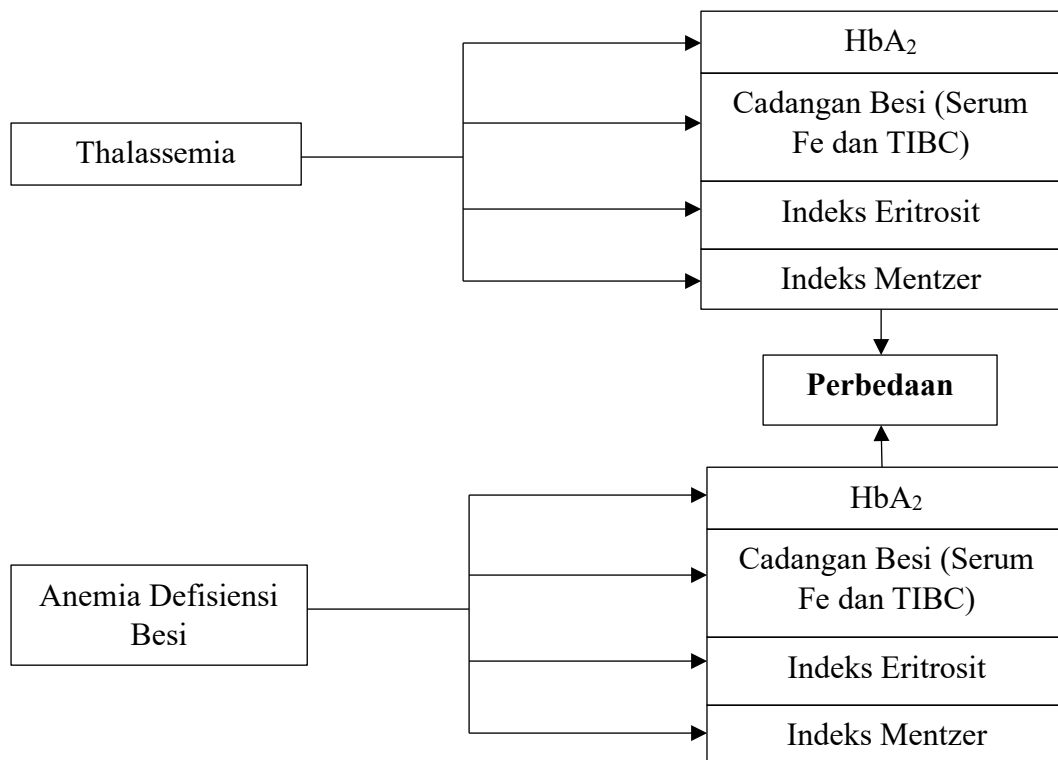
Keterangan :

————— : Variabel yang diteliti

----- : Variabel yang tidak diteliti

2.9 Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini adalah :



Gambar 2.7 Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

- a. **H₀** : Tidak terdapat perbedaan kadar HbA₂ pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
H₁ : Terdapat perbedaan kadar HbA₂ pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
- b. **H₀** : Tidak terdapat perbedaan kadar cadangan besi (serum Fe dan TIBC) pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
H₁ : Terdapat perbedaan kadar cadangan besi (serum Fe dan TIBC) pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
- c. **H₀** : Tidak terdapat perbedaan kadar Indeks Eritrosit pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
H₁ : Terdapat perbedaan kadar Indeks Eritrosit pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
- d. **H₀** : Tidak terdapat perbedaan kadar Indeks Mentzer pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
H₁ : Terdapat perbedaan kadar Indeks Mentzer pada penderita Thalassemia dan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis dari penelitian ini adalah analisis komparatif observasional, yaitu penelitian yang bertujuan untuk membandingkan nilai satu atau lebih variabel pada dua atau lebih sampel, populasi, ataupun waktu yang berbeda. Sedangkan untuk pendekatan penelitian, digunakan pendekatan *cross sectional*, artinya baik variabel bebas maupun variabel terikat diukur dalam waktu yang bersamaan (Syapitri et al., 2021).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan pengambilan data sekunder pada pasien Thalassemia dan pasien Anemia Defisiensi Besi yang melakukan pemeriksaan darah lengkap, Elektroforesis Hb, dan kadar Cadangan Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek yang terletak di Jl. Dr. Rivai No.6, Penengahan, Kec. Tj. Karang Pusat, Kota Bandar Lampung, Provinsi Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi adalah keseluruhan dari sumber data penelitian, baik berupa subjek ataupun sumber- sumber yang menjadi tempat akan diperoleh data untuk penelitian tersebut (Abubakar, 2021). Populasi dalam penelitian ini adalah pasien Thalassemia dan pasien Anemia Defisiensi Besi yang melakukan pemeriksaan darah lengkap, Elektroforesis Hb, dan pemeriksaan kadar Cadangan besi berupa Serum Fe dan TIBC di RSUD Dr. Abdul Moeloek pada tahun 2023. Dari hasil presurvey didapatkan populasi penderita Thalassemia berjumlah 259 orang sedangkan penderita ADB berjumlah 166 orang.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel adalah bagian kecil dari populasi penelitian yang diambil untuk diteliti secara rinci (Abubakar, 2021). Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *Purposive Sampling*, dimana sampel yang dipilih sesuai karakter inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Rumus yang digunakan untuk menghitung besar sampel adalah Rumus *Independent T-Test* (tidak berpasangan) (Fauziyah, 2019):

$$n_1 = n_2 = \frac{2\sigma^2[z_\alpha + z_\beta]^2}{(X_1 - X_2)^2}$$

Keterangan :

n : Jumlah Sampel

Z_α : Deviat Baku Alfa ditetapkan sebesar 5% maka $Z_\alpha = 1,96$

Z_β : Deviat Baku Beta ditetapkan 20% maka $Z_\beta = 0,84$

σ^2 : Standar Deviasi Gabungan = 7,45 (Roes et al., 2024)

$$\sigma^2 = \frac{(\sigma_1)^2(n_1 - 1) + (\sigma_2)^2(n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$\sigma^2 = \frac{(3,1)^2(40 - 1) + (2,3)^2(40 - 1)}{40 + 40 - 2} = 7,45$$

$X_1 - X_2$: Selisih minimal rerata yang dianggap bermakna = 2,1
(Roes et al., 2024)

Maka, jika dihitung dengan rumus tersebut :

$$n_1 = n_2 = \frac{2 \times 7,45 [1,96 + 0,84]^2}{(2,1)^2} = 26,48 \approx 27$$

Tabel 3.1 Estimasi Nilai n Berdasarkan Penelitian Terdahulu

No	Variabel	σ^2	$X_1 - X_2$	n
1.	HbA ₂	1,13 ²	2,71 ²	3
2.	Serum Fe	2126,1 ²	109,25 ²	3
3.	TIBC	4577,6 ²	72,95 ²	14
4.	Indeks Mentzer	13,17 ²	6,64 ²	5
5.	MCV	-	-	-
6.	MCH	7,45 ¹	2,1 ¹	27
7.	MCHC	-	-	-

¹Roes et al., (2024), ²Yanti et al., (2023)

Berdasarkan perhitungan didapatkan besar sampel sebesar 26,48 yang dibulatkan menjadi 27 orang untuk masing-masing kelompok. Setiap penelitian harus mempertimbangkan kesalahan dalam pemeriksaan kriteria inklusi, maka sampel ditambahkan 10% dari perhitungan yaitu 3 orang, Sehingga sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 30 orang per kelompok atau total 60 orang untuk semua kelompok.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain :

- a) Terdapat hasil pemeriksaan parameter HbA₂ dari pemeriksaan Elektroforesis Hb
- b) Terdapat hasil pemeriksaan dari parameter cadangan besi, yaitu serum Fe dan TIBC
- c) Terdapat hasil pemeriksaan darah lengkap

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain :

- a) Pasien dengan gambaran anemia mikrositik hipokromik yang disebabkan selain Thalassemia dan Anemia Defisiensi Besi
- b) Memiliki rekam medis yang datanya tidak dapat dibaca ataupun tidak lengkap

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi variabel lain dan menyebabkan perubahan atau *outcome* (Syapitri et al., 2021). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kelompok penyakit yaitu penyakit Thalassemia dan penyakit Anemia Defisiensi Besi (ADB).

3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat adalah *outcome* atau efek dari variabel bebas, (Syapitri et al., 2021). Variabel terikat dalam penelitian ini adalah HbA₂, Cadangan Besi (Serum Fe dan TIBC), Indeks Eritrosit dan Indeks Mentzer.

3.6 Definisi Operasional

Definisi Operasional adalah penjelasan dari variabel-variabel yang kita lakukan penelitian, mulai dari definisi, bagaimana cara variabel tersebut akan diobservasi dan diukur secara detail sehingga nantinya peneliti akan mudah untuk melakukan pengumpulan, pengolahan dan penganalisisan data (Masturoh & T, 2018; Syapitri et al., 2021). Definisi operasional pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

Tabel 3. 2 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala Ukur
1.	Thalassemia	Sindrom gangguan genetik resesif autosomal yang mempengaruhi proses sintesis rantai globin suatu individu, menyebabkan kelainan struktur Hb sehingga timbul gejala anemia mikrositik hipokromik (Rujito, 2019).	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder)	Nominal
2.	Anemia Defisiensi Besi	Anemia yang terjadi karena defisiensi besi sehingga sintesis Hb menurun dan menimbulkan gejala anemia mikrositik hipokromik (Febriani et al., 2021; Fitriany & Saputri, 2018).	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder)	Nominal
3.	HbA2	Salah satu fraksi Hb pada dewasa normal, terbentuk dari 2 rantai α dan 2 rantai δ , berjumlah $<3,5\%$ dari total Hb. Jika : $\geq 3.5\%$ maka mengarah pada <i>Thalassemia trait</i> (Rujito, 2019; Wahed et al., 2020)	Elektroforesis Hb	Pencatatan (data sekunder)	Rasio
4.	Serum Fe	Adalah pemeriksaan status besi yang mengukur jumlah besi yang beredar yang terikat untuk transferrin. (Kurniawan, 2016).	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder)	Rasio
5.	TIBC	TIBC adalah jumlah seluruh situs pengikatan Fe pada transferrin. (Pfeiffer & Looker, 2017).	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder)	Rasio
6.	MCV	Volume rata-rata eritrosit yang menggambarkan ukuran eritrosit. (Keohane et al., 2016).	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder) dan perhitungan	Rasio

7.	MCH	Berat rata-rata Hb yang berada di dalam eritrosit. Menggambarkan kepekatan eritrosit. (Keohane et al., 2016).	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder) dan perhitungan	Rasio
8.	MCHC	Konsentrasi rata-rata Hb di tiap eritrosit dan menggambarkan kepekatan warna suatu eritrosit. (Keohane et al., 2016).	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder) dan perhitungan	Rasio
9.	Indeks Mentzer	Indeks membantu membedakan Thalassemia dan ADB. Didapat dari membagi nilai MCV (fL) dengan eritrosit (Jt/ μ L). (Tabassum et al., 2022)	Rekam Medis	Pencatatan (data sekunder) dan perhitungan	Rasio

3.7 Cara Pengumpulan Data

Data yang digunakan adalah data sekunder, yaitu berasal dari rekam medis tahun 2023 pasien Thalassemia dan pasien Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek yang melakukan pemeriksaan darah lengkap, elektroforesis Hb (HbA₂) dan pemeriksaan cadangan besi (Serum Fe dan TIBC). Berikut adalah tahapannya :

- a) Pengajuan izin etik penelitian kepada pihak rekam medis RSUD Dr. Abdul Moeloek
- b) Setelah didapatkan perizinan, dilakukan pengumpulan data rekam medis tahun 2023 yang memenuhi kriteria penelitian dan mengambil data sesuai dengan kebutuhan pada bagian patologi klinik di ruangan rekam medis RSUD Dr. Abdul Moeloek.
- c) Untuk Thalassemia diambil dari rekam medis dengan ICD-10 berkode D56 sedangkan Anemia Defisiensi Besi dengan ICD-10 berkode D50.9.
- d) Untuk variabel HbA₂ dan Cadangan besi (Serum Fe dan TIBC) diambil dari hasil pemeriksaan elektroforesis Hb dan pemeriksaan status besi rekam medis bagian pemeriksaan patologi klinik.
- e) Indeks Mentzer dan Indeks Eritrosit dilakukan penghitungan melalui data darah lengkap yang sudah diambil dari rekam medis.

- f) Setelah data yang diperlukan untuk penelitian didapatkan, selanjutnya data diinput, diolah, dan dianalisis oleh *software* statistik.

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Setelah data sudah terkumpul, maka tahap selanjutnya yang dilakukan adalah tahap pengolahan data. Tahap ini akan mengubah *raw data* yang sudah dikumpulkan menjadi informasi mudah untuk dianalisis dengan program statistik. Tahapan dari pengolahan data antara lain (Syapitri et al., 2021) :

a. Editing

Adalah tahapan dimana dari data yang sudah dikumpulkan, kita mengkaji dan menyunting kelengkapan datanya. Pada penelitian ini, data sampel yang tidak lengkap dan tidak sesuai dengan kriteria penelitian tidak diikutsertakan ke dalam penelitian. Didapatkan yang memenuhi kriteria dan berdata lengkap berjumlah 30 untuk masing-masing kelompok penyakit.

b. Data Entry

Adalah tahapan dimana memasukkan data kedalam tabel yang sudah disiapkan sesuai dengan kodenya.

c. Coding

Adalah pemberian simbol ataupun angka pada data tertentu untuk memudahkan dalam proses analisis data. Pada penelitian ini *coding* dilakukan pada variabel independent penelitian yaitu Thalassemia diberikan angka 1 dan Anemia Defisiensi Besi diberikan angka 2.

d. Processing

Adalah tahap setelah semua data sudah terisi lalu dimasukkan kedalam aplikasi pengolahan data, yaitu SPSS 26.

e. *Cleaning data*

Pengecekan kembali, untuk memastikan data yang dimasukkan sudah akurat dan lengkap atau melihat adanya kesalahan tertentu ketika memasukkan data- data tersebut.

3.8.2 Analisa Data

Analisis statistika digunakan untuk mengolah data yang diperoleh menggunakan program statistik dimana dilakukan analisis univariat dan bivariat.

a. Analisis Univariat

Adalah analisis yang bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti (Abubakar, 2021). Analisis Univariat yang dilakukan adalah melihat nilai *mean* atau rata-rata, minimum dan maksimum, serta median kadar HbA₂, cadangan besi (Serum Fe dan TIBC), indeks eritrosit dan indeks mentzer dari sampel.

b. Analisis Bivariat

Adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara 2 variabel.

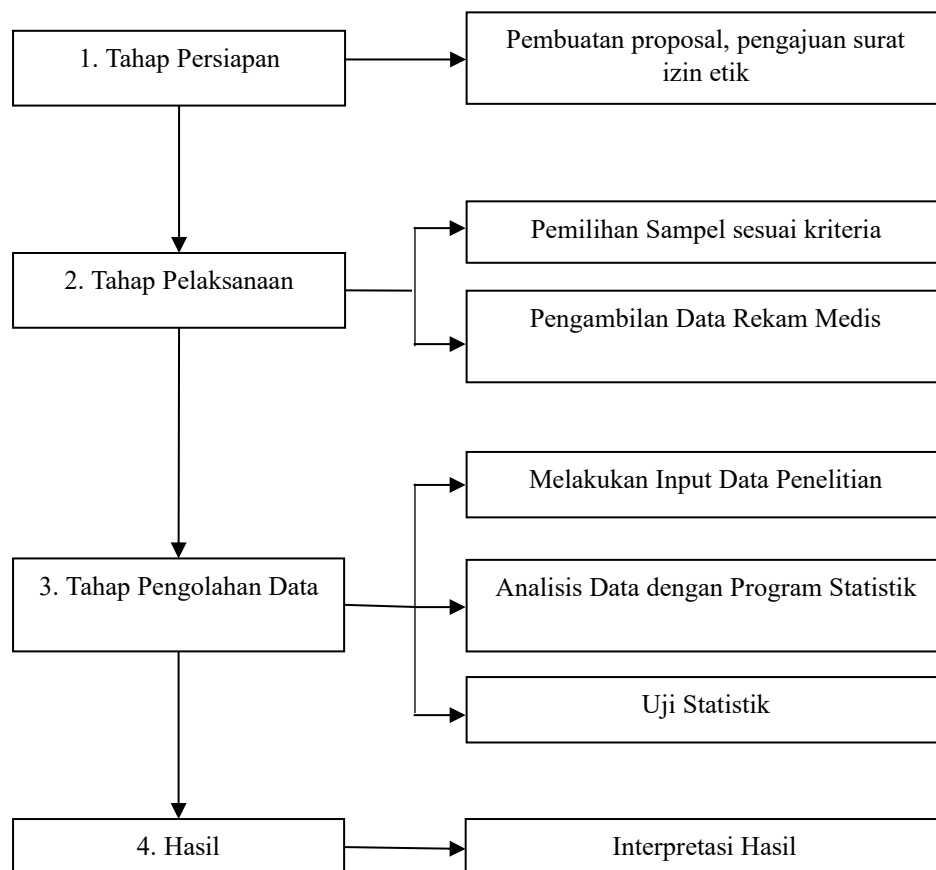
Sebelumnya dilakukan uji normalitas dengan uji *Kolmogorov Smirnov* (untuk besar sampel >50), jika signifikansi $> 0,05$ maka data berdistribusi normal dan jika $\leq 0,05$ data tidak berdistribusi normal.

Untuk variabel yang berdistribusi normal, dilakukan analisis bivariat menggunakan uji *Independent T-Test* untuk melihat perbedaan masing-masing variabel antara penderita Thalassemia dan Anemia Defisiensi Besi. Uji *Independent T-Test* memiliki beberapa syarat untuk digunakan yaitu :

- a. Skala data Interval/ Rasio (Numerik)
- b. Data berdistribusi normal

Untuk variabel yang tidak memenuhi syarat untuk melakukan *Independent T-Test*, maka dilakukan uji alternatif yaitu *Mann-Whitney*. Signifikansi uji bivariat yang diinginkan adalah 0,05. Jika signifikansi $<0,05$ maka H_0 akan ditolak dan H_1 dapat diterima, artinya terdapat perbedaan antara variabel yang diteliti. Namun jika $>0,05$ maka H_0 akan diterima dan H_1 ditolak, artinya tidak terdapat perbedaan antara variabel yang diteliti (Syapitri et al., 2021).

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan keterangan layak etik dan diizinkan untuk melakukan penelitian dari komite etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan nomor surat 000.9.2/2340A/VII.01/XI/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan Penelitian

Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Rata-rata HbA₂ pada pasien Thalassemia lebih tinggi (14,1%) daripada pasien ADB (2,7%) di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
2. Rata-rata Serum Fe pada pasien ADB lebih rendah (47,1 mcg/dL) daripada pasien Thalassemia (106,9 mcg/dL) di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
3. rata-rata TIBC lebih tinggi pada pasien ADB (298,4 mcg/dL) dibandingkan pasien Thalassemia (292,1 mcg/dL) walaupun rentangnya kecil di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
4. Rata-rata MCV lebih rendah pada kelompok Thalassemia (64,2 fL) daripada kelompok ADB (72,1 fL) di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
5. Rata-rata MCH lebih rendah pada kelompok Thalassemia (20,6 pg) daripada kelompok ADB (23,1 pg) di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
6. Rata-rata MCHC lebih rendah pada kelompok ADB (30,7 g/dL) dibandingkan kelompok Thalassemia (32,4 g/dL) di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.

7. Rata-rata Indeks Mentzer pada pasien ADB (20,3) lebih tinggi daripada pasien Thalassemia (15,7) di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung tahun 2023.
8. Terdapat perbedaan kadar HbA₂ ($p<0,05$) antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023.
9. Terdapat perbedaan kadar Serum Fe ($p<0,05$) antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023. Sedangkan pada kadar TIBC tidak terdapat perbedaan ($p>0,05$).
10. Terdapat perbedaan kadar MCV dan MCH ($p<0,05$) antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023. Sedangkan pada kadar MCHC tidak terdapat perbedaan ($p>0,05$).
11. Terdapat perbedaan kadar Indeks Mentzer ($p<0,05$) antara penderita Thalassemia dengan penderita Anemia Defisiensi Besi di RSUD Dr. Abdul Moeloek provinsi Lampung pada tahun 2023

5.2 Saran Penelitian

5.2.1 Bagi Tenaga Kesehatan

Pada penelitian ini didapatkan terdapat perbedaan pada kadar HbA₂, Serum Fe, Indeks Mentzer, dan Indeks Eritrosit antara penderita Thalassemia dan ADB, sehingga parameter-parameter tersebut dapat menjadi pilihan dalam membedakan kedua penyakit itu ketika sulit membedakan hanya melalui klinis ataupun pemeriksaan darah lengkap saja.

5.2.2 Bagi Peneliti Selanjutnya

Peneliti selanjutnya dapat mempertimbangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi variabel penelitian, seperti pengobatan kelasi besi, transfusi darah, dan masih banyak lagi. Selain itu peneliti selanjutnya dapat melihat perbedaan antara kedua penyakit ini di variabel-variabel lain, seperti pada kadar retikulositnya, ataupun membandingkan dengan anemia mikrositik yang lain, misalkan dengan anemia penyakit kronik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, R. (2021). *Pengantar Metodologi Penelitian*. Yogyakarta: SUKA-Press UIN Sunan Kalijaga. 58-62.
- Aini. (2021). *Bahan Ajar Hematologi I*. Banten: CV.AA.RIZKY. 5-7
- Angastiniotis, M., & Lobitz, S. (2019). Thalassemyas: An Overview. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(1), 16. <https://doi.org/10.3390/ijns5010016>
- Bajwa, H., & Basit, H. (2023). *Thalassemia*. Treasure Island (FL): StatPearls .3-4.
- Bakta, I. M. (2018). *Hematologi Klinik Ringkas*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Budi, A. D. A. S. B., Septiana, L., & Mahendra, B. E. P. (2024). Memahami Asumsi Klasik dalam Analisis Statistik : Sebuah Kajian Mendalam tentang Multikolinearitas, Heterokedastisitas, dan Autokorelasi dalam Penelitian. *Jurnal Multidisiplin West Science*, 3(1), 01–11.
- Colaco, S., & Nadkarni, A. (2021). Borderline HbA₂ Levels: Dilemma in Diagnosis of Beta-Thalassemia Carriers. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 788, 108387. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108387>
- Faruqi, A., Zubair, M., & Shiva, K. R. M. (2024). *Iron-Binding Capacity*. Treasure Island (FL): StatPearls. 1-5.
- Fauziyah, N. (2019). *Sampling dan Besar Sampel Bidang Kesehatan Masyarakat dan Klinis*. Bandung: Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung. 21.
- Febriani, A., Sijid, S. A., & Zulkarnain. (2021). Review : Anemia Defisiensi Besi. *Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change*, 137–142.
- Fitriany, J., & Saputri, A. I. (2018). Anemia Defisiensi Besi. *Averrous*, 4.
- Guimarães, J. S., Cominal, J. G., Silva-Pinto, A. C., Olbina, G., Ginzburg, Y. Z., Nandi, V., Westerman, M., Rivella, S., & de Souza, A. M. (2015). Altered Erythropoiesis and Iron Metabolism in Carriers of Thalassemia. *European Journal of Haematology*, 94(6), 511–518. <https://doi.org/10.1111/ejh.12464>

- Halil, F. (2019). Skrining Beta Thalasemia Minor dan Anemia Defisiensi Besi dengan menggunakan Indeks Mentzer dan RDW di RSUD Chasan Boesoerie Ternate. *Kieraha Medical Journal*, 1(2), 25–30.
- Hidayat, Fitirani, D., Nur. Muhammad, & Aldiansyah, A. R. (2023). Korelasi Antara Kadar HbA2 dengan Nilai Indeks Mentzer pada Pasien Talasemia di RSUD DR. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2022. *SEHAT : Jurnal Kesehatan Terpadu*, 2(3), 154–163.
- Ivaldi, G., Barberio, G., Harteveld, C. L., & Giordano, P. (2014). HbA₂ Measurements in β -Thalassemia and in Other Conditions. *Thalassemia Reports*, 4(1832), 45-48. <https://doi.org/10.4081/thal.2014.1832>
- Karaaslan, T., Keskin, H., Çadirci, K., & Dincol, G. (2021). The Status of Iron Stores in the Women with Beta Thalassemia Minor. *Bezmialem Science*, 9(4), 387–393. <https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2020.3959>
- Kaushansky, K., Prchal, J. T., Press, O. W., Lichtman, M. A., Levi, M., Burns, L. J., & Caligiuri, M. A. (2016). *Williams Hematology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill Education. 633-637.
- Kemenkes RI. (2018). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/1/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia*. Menteri Kesehatan Republik Indonesia . 15-21.
- Kemenkes RI, (2019). *Laporan Nasional RISKESDAS 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB). 523.
- Keohane, E. M., Smith, L. J., & Walenga, J. M. (2016). *Rodak's Hematology : Clinical Principles and Applications* (5th ed.). Missouri: Elsevier Saunders Inc. 213-307.
- Kesuma, S., & Octavia, E. (2018). Gambaran Fraksi Hemoglobin Penderita Talasemia Menggunakan Metode Elektroforesis Kapiler. *Meditory*, 6(2), 116–124.
- Kristiana, R. H., Widyastiti, N. S., & Setiawan, K. E. (2018). Uji Sensitivitas dan Spesifisitas Mentzer Index, Red Distribution Width Index dan Green and King Index terhadap Diagnosis Talasemia Beta Minor dan Anemia Defisiensi Besi. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 7(2), 787–800.
- Kurniawan, S. A. (2016). Perbedaan Kadar Besi (Serum iron) pada Siswa Sekolah Dasar antara Pendidikan Full Day dengan Non Full Day. [Skripsi]. Yogyakarta : Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. 3.
- Lal, A. (2020). Iron in Health and Disease: An Update. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(1), 58–65. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03054-8>

- Makariou, C., Papasavva, T., & Kleanthous, M. (2023). Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis of α -Thalassaemia. In *Guidelines for the Management of α -Thalassaemia*. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation. 2.
- Masruroh, N., & Nugraha, G. (2020). Hubungan antara Karakteristik dengan Kadar Ferritin pada Ibu Hamil Trimester III di Puskesmas Jagir Surabaya. *Jurnal Sehat Mandiri*, 15(2), 1–9.
- Masturoh, I., & T, A. N. (2018). *Bahan Ajar Rekam Medis dan Informasi Kesehatan (RMIK): Metodologi Penelitian Kesehatan*. Badan Pengembangan dan Pemberdayaan SDM Kesehatan (BPPSDMK) Kemenkes. 111.
- Mentari, D., & Nugraha, G. (2023). *Mengenal Anemia: Patofisiologi, Klasifikasi, dan Diagnosis*. Jakarta Pusat: Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). 1-7.
- Ningrum, N., Setiati, D., & Sari, M. (2023). Diagnosis dan Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi pada Anak 0-18 Tahun. *Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah Lembaga Penelitian Universitas Trisakti*, 8(1), 99–111.
- Origa, R. (2017). β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*, 19(6), 609–619. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.173>
- Ozdemir, N. (2015). Iron Deficiency Anemia from Diagnosis to Treatment in Children. *Türk Pediatri Arşivi*, 50(1), 11–19. <https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2337>
- Paloma, I. D. A. N. C. (2023). Talasemia : Sebuah Tinjauan Pustaka. *BIOCITY Journal of Pharmacy Bioscience and Clinical Community*, 1(2), 89–100.
- Pfeiffer, C. M., & Looker, A. C. (2017). Laboratory Methodologies for Indicators of Iron Status: Strengths, Limitations, and Analytical Challenges. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106 (6), 1606-1614. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155887>
- Rochman, F., Mulyantari, N. K., & Sutirtayasa, I. W. (2019). Hubungan Jumlah Transfusi Darah dan Penggunaan Kelasi Besi dengan Kadar Ferritin pada Pasien Talasemia. *Jurnal Medika Udayana*, 8(9). 1-6.
- Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2017). *Clinical Hematology Atlas* (5th Edition). Missouri: Elsevier Inc. 116-117.
- Roes, B. A., Prihatni, D., & Tristina, N. (2024). Perbedaan Parameter Eritrosit dan Retikulosit pada Pesein Talasemia β Minor dan Anemia Defisiensi Besi Ringan. *Indonesian Journal of Health Science*, 4(1), 47–56.
- Rujito, L. (2019). *Talasemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini*. Jawa Tengah. UNSOED Press. 10-54.

- Sagare, A. A., & Trivedi, D. J. (2014). Assesment of Transferrin Saturation as an Indicator of Iron Overload in Homozygous & Hetrozygous Form of Thalassemia. *RJPBCS: Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(1), 668–673.
- Salim, Y., Sukartini, N., & Setiawati, A. (2016). Erythrocyte Indices to Differentiate Iron Deficiency Anemia From β Trait Thalassemia. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medica Laboratory*, 23(1), 50–55.
- Sari, T. T., Aliza, N., & Soedjatmiko. (2019). Indeks Mentzer sebagai Alat Diagnostik Anemia Defisiensi Besi di Sarana Kesehatan dengan Fasilitas Terbatas: Perbandingan Berbagai Nilai Cut Of. *Sari Pediatri*, 21(3), 145–151.
- Shafique, F., Ali, S., Almansouri, T., Van Eeden, F., Shafi, N., Khalid, M., Khawaja, S., Andleeb, S., & Hassan, M. ul. (2023). Thalassemia, a Human Blood Disorder. *Brazilian Journal of Biology*, 83(246062), 1-8. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.246062>
- Suhana, Kusumajaya, H., & Nurvinanda, R. (2023). Faktor Faktor yang Berhubungan dengan kejadian Thalassemia Beta Mayor pada Anak. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 5(4), 1713–1724.
- Sun, A., Chang, J. Y.-F., Jin, Y.-T., & Chiang, C.-P. (2023). Differential Diagnosis between Iron Deficiency Anemia and Thalassemia Trait-Induced Anemia. *Journal of Dental Sciences*, 18(4), 1963–1964. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.07.036>
- Susanto, H., & Susanti, D. (2019). Korelasi Kadar HbA2 dengan Indeks Mentzer Pada Pasien Thalassemia di RS Hermina Depok. *Anakes : Jurnal Ilmiah Analis Kesehatan*, 5(1), 53–64.
- Syapitri, H., Amila, & Aritonang, J. (2021). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Malang: Ahlimedia Press. 100-199.
- Tabassum, S., Khakwani, M., Fayyaz, A., & Taj, N. (2022). Role of Mentzer Index for Differentiating Iron Deficiency Anemia and Beta Thalassemia Trait in Pregnant Women. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 38(4). <https://doi.org/10.12669/pjms.38.4.4635>
- Thalassaemia International Federation. (2021). *2021 Guidelines for the Management of Transfusion Dependet Thalassaemia (TDT)* (P. John, T. Ali, & C. M. Domenica, Eds.; 4th ed.). Cyprus: Thalassaemia International Federation. 21-31.

- Tripathi, P., Goel, S., Kumar, R., & Sen, A. (2024). HbA₂ Levels in Iron Deficiency - Can Iron Deficiency Mask Thalassemia Screening? *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 11(1), 8–13. <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2024.003>
- Wahed, A., Quesada, A., & Dasgupta, A. (2020). Hemoglobinopathies and thalassemias. In *Hematology and Coagulation*. New York: Elsevier. 51-75. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814964-5.00004-8>
- Wahyuni, S. (2024). Defisiensi Besi dan Anemia Defisiensi Besi : Updated Literature Review . *GALENICAL: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh*, 3(3), 1–13.
- Wulandari, R. D. (2016). Kelainan pada Sintesis Hemoglobin : Thalassemia dan Epidemiologi Thalassemia. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), 33–43.
- Yanti, M. A., Norsiah, W., Oktiyani, N., & Muhlisin, A. (2023). Perbedaan Nilai Indeks Mentzer, HbA₂ dan Status Besi pada Anemia Defisiensi Besi dan Thalassemia pada Pasien Anak di RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Analisis Laboratorium Medik*, 8(1), 27–44. <https://doi.org/10.51544/jalm.v8i1.3818>
- Yuliani, A., Zaitun, & Prasetya, T. (2019). *Modul Pemberdayaan Keluarga pada Anak Thalassemia*. Jawa Barat: Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya. 1-6.