

SKRINING THALASEMIA-BETA MINOR PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN

Submitted : 27 Maret 2019

Edited : 15 Mei 2019

Accepted : 25 Mei 2019

Fransiska Anggreni Sihotang¹, Loly Rotua Dharmanita Siagian², Novia Fransiska Ngo³,
Lily Pertiwi Kalalo⁴

¹Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

²Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman

³Laboratorium Ilmu Kebidanan dan Kandungan, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman

⁴Laboratorium Patologi Klinik, RSUD Abdul Wahab Sjahranie

Email : f.sihotang@fk.unmul.ac.id

ABSTRACT

Thalassemia is a group of congenital hemoglobinopathy characterized by deficiency or absence of one (or more) of the globin chains that constitute hemoglobin. Thalassemia major is inherited through autosomal recessive pattern by marriage between carriers of the thalassemia gene known as thalassemia minor. Beta-thalassemia is the most common type of thalassemia. It is estimated that 10% of Indonesia's population carries the beta-thalassemia gene. However, there has been no routine screening for thalassemia gene carriers. Several recognized methods of thalassemia screening are available. One of them is screening of prospective brides using several hematology parameters such as Mentzer index and red blood cells fragility; both are relatively straightforward and inexpensive compared to hemoglobin analysis or genetic testing. This study aimed to determine the frequency of beta-thalassemia minor suspects among students in the Medical Faculty of Mulawarman University. This study was a descriptive quantitative study with cross sectional approach that involved 160 participants. Participant's blood sample was collected for complete blood count and one tube osmotic fragility test (OTOFT). Mentzer index is calculated by dividing MCV values with erythrocyte count. Participants were determined as beta-thalassemia minor suspects if they met following criterias: (1) MCV < 80 fL; (2) Mentzer index < 13; and (3) positive OTOFT result. This study demonstrated that 1.25% (n=2) of 160 participants were beta-thalassemia minor suspect. Further examination of hemoglobin electrophoresis or genetic testing is needed to further confirm this finding.

Keywords : beta-thalassemia minor; screening; university student

PENDAHULUAN

Thalassemia merupakan kelompok penyakit anemia kongenital dimana terjadi defisiensi maupun absensi satu atau lebih sub-unit globin pada rantai hemoglobin¹. Keadaan ini menyebabkan produksi berlebihan dari rantai sub-unit globin lain yang mengakibatkan kerusakan membran sel eritrosit disertai morbiditas dan mortalitas yang signifikan⁽¹⁾. Thalassemia merupakan penyakit genetik monogenik yang terbanyak

pada manusia dengan pola pewarisan autosomal resesif⁽²⁾. Berdasarkan rantai globin yang mengalami gangguan, thalassemia digolongkan menjadi thalassemia- α , $-\beta$, $-\gamma$, $-\delta$, $-\delta\beta$, atau $-\epsilon\gamma\delta\beta$ ². Diantara sub grup tersebut, thalassemia-beta merupakan sub grup terbanyak⁽²⁾.

Data dari Bank Dunia menyatakan bahwa 7% dari populasi dunia merupakan pembawa (karier) gen thalassemia³. Setiap tahun sekitar 50.000 hingga 100.000 anak

meninggal akibat thalasemia-beta⁽³⁾. Dari jumlah tersebut, 80% berasal dari negara berkembang termasuk Indonesia⁽³⁾. Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk thalasemia dunia atau negara dengan frekuensi gen pembawa sifat thalasemia yang tinggi⁽³⁾. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia yang mendapatkan frekuensi gen thalasemia-beta berkisar 3-10%⁽³⁾.

Data yang didapat dari seluruh rumah sakit pendidikan ternyata hanya terdaftar sekitar 7670 pasien thalasemia mayor di seluruh Indonesia⁽³⁾. Angka ini diperkirakan jauh lebih rendah dari jumlah yang sebenarnya. Hal ini dapat disebabkan karena jenis mutasi gen yang ada di Indonesia sangat bervariasi mulai dari sangat berat sampai ringan sehingga tidak membutuhkan transfusi (asimtomatis) atau karena kurangnya pengetahuan tenaga kesehatan maupun fasilitas laboratorium diagnostik sehingga penyandang thalasemia tidak terdeteksi⁽³⁾.

Munculnya penyandang thalasemia mayor disebabkan oleh perkawinan sesama pembawa gen thalasemia atau penderita thalasemia minor. Dengan demikian, angka kejadian thalasemia dapat ditekan dengan melakukan skrining dan edukasi terhadap individu pembawa gen thalasemia⁽⁴⁾. Skrining menjadi sangat penting untuk mendeteksi penyandang thalasemia minor, yaitu pembawa gen thalasemia, karena pada umumnya tidak menimbulkan gejala sehingga sulit untuk dideteksi⁽⁵⁾. Skrining awal thalasemia bertujuan untuk menetapkan tersangka thalasemia sebelum diagnosis pasti melalui pemeriksaan genetik dan elektroforesis hemoglobin dilakukan. Skrining atau uji tapis hendaknya merupakan pemeriksaan yang sederhana dan mudah dilakukan. Pemeriksaan hematologi sederhana berupa kadar hemoglobin (Hb), jumlah sel darah merah, *mean corpuscular volume* (MCV), tes fragilitas osmotik tabung

tunggal atau *one tube osmotic fragility test* (OTOFT), dan Indeks Mentzer telah diketahui dan teruji dapat menentukan tersangka thalasemia^(5,6).

Skrining thalasemia ditujukan untuk menjaring karier thalasemia pada suatu populasi dan idealnya dilakukan sebelum memiliki keturunan. Skrining karier massal dan konseling genetika telah berhasil menurunkan insiden thalasemia di negara-negara Mediterania seperti Italia, Yunani, dan negara-negara lain yang memiliki frekuensi gen thalasemia tinggi⁽³⁾. Mahasiswa berada pada usia subur dimana persiapan pernikahan sudah dapat mulai dilaksanakan sehingga skrining karier thalasemia tepat untuk dilakukan. Di Kalimantan Timur sendiri belum pernah dilakukan skrining terhadap thalasemia sehingga data karier thalasemia belum ada. Oleh karena itu, tim peneliti merasa perlu dilakukan skrining yang bertujuan untuk mengidentifikasi tersangka thalasemia-beta minor dengan menggunakan metode yang cukup sederhana dan terjangkau pada populasi mahasiswa yang ada di kota Samarinda khususnya di Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman.

METODE PENELITIAN

Kriteria Partisipan

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif kuantitatif. Teknik pengambilan sampel yang digunakan merupakan *convenience sampling*. Partisipan terdiri dari 160 mahasiswa S1 di Fakultas Kedokteran yang mencakup program studi Pendidikan Dokter, Kedokteran Gigi, dan Keperawatan. Semua partisipan telah terlebih dahulu mendapatkan sosialisasi mengenai penelitian ini. Kriteria inklusi adalah mahasiswa yang belum diketahui menyandang thalasemia dan menyatakan kesediaan mengikuti penelitian dengan mengembalikan lembar *informed consent* yang telah ditandatangani oleh diri sendiri atau oleh orang tua/wali

(untuk partisipan yang belum berusia 18 tahun). Kriteria eksklusi yaitu telah diketahui menyandang thalasemia, telah mengikuti skrining thalasemia dengan menunjukkan bukti skrining, dan sampel darah yang lisis atau tidak dapat digunakan. Penelitian ini telah mendapatkan surat persetujuan kelayakan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman (No. 75/KEPK-FK/IX/2018).

Pemeriksaan Darah Lengkap

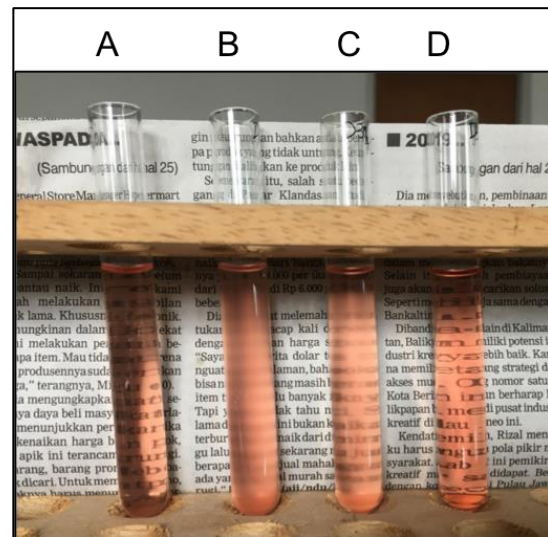
Sampel darah sebanyak 3 mL diambil dari masing-masing partisipan menggunakan spuit steril [Terumo] dan diletakkan dalam tabung EDTA steril [Vaculab] oleh analis terlatih dari RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Prosedur pengambilan sampel darah dilakukan sesuai standar yang telah ditetapkan. Masing-masing tabung diberikan label berisi kode untuk masing-masing partisipan.

Sampel darah yang telah terkumpul dibawa ke Laboratorium Patologi Klinik RS AWS untuk dilakukan pemeriksaan darah lengkap meliputi pemeriksaan kadar Hb, jumlah eritrosit, dan MCV dengan menggunakan mesin *hematology analyzer* [Mindray BC-6800].

Pemeriksaan *One Tube Osmotic Fragility Test (OTOFT)*

Sisa sampel darah kemudian dibawa ke Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman untuk dilakukan *one tube osmotic fragility test (OTOFT)*. Sebanyak 20 μ L darah EDTA diambil dari dalam tabung menggunakan pipet mikro dan dimasukkan ke dalam tabung kaca berisi 5 mL larutan NaCl 0,36%, diinkubasi selama 5 menit pada suhu ruangan, kemudian diamati kekeruhannya. Apabila larutan tampak keruh (tidak bisa membaca dengan jelas kertas koran di belakang tabung) maka hasil OTOFT

dikatakan positif. Gambar 1 menunjukkan hasil OTOFT positif dan negatif.



Gambar 1. Pemeriksaan OTOFT. Tabung A adalah kontrol negatif sedangkan tabung B adalah kontrol positif. Tabung C adalah sampel dengan hasil OTOFT positif sedangkan tabung D adalah sampel dengan hasil OTOFT negatif.

Analisis Hasil

Identifikasi tersangka thalasemia-beta minor diawali dengan melihat status eritrosit partisipan dari data hasil pemeriksaan laboratorium berupa kadar Hb, jumlah eritrosit, dan MCV. Setelah itu dilakukan perhitungan indeks Mentzer. Indeks Mentzer (IM) adalah parameter hematologi yang diperoleh dari pembagian nilai MCV dengan jumlah eritrosit. Selanjutnya dapat ditentukan subyek sebagai tersangka thalasemia-beta minor apabila memenuhi kriteria yaitu $MCV < 80$ fL, Indeks Mentzer < 13 dan OTOFT positif^(7,8). Data hasil pemeriksaan dianalisis dengan menggunakan program Microsoft® Excel 2016. Hasil pemeriksaan darah dan skrining thalasemia-beta minor diberikan kepada masing-masing partisipan. Partisipan yang teridentifikasi sebagai tersangka thalasemia-beta minor mendapatkan konseling.

HASIL DAN PEMBAHASAN
Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini melibatkan 160 partisipan yang merupakan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman angkatan 2017 dan 2018 dimana 101 merupakan mahasiswa program studi pendidikan dokter, 13 mahasiswa program studi kedokteran gigi, dan 46 mahasiswa program studi keperawatan. Dari 160 mahasiswa, 31.25% (n=50) berjenis kelamin laki-laki dan 68.75% (n=110) berjenis kelamin perempuan. Rentang usia partisipan adalah 16-20 tahun dengan usia terbanyak 18 tahun. Tabel 1 menyajikan data karakteristik partisipan.

Tabel 1. Karakteristik partisipan berdasarkan program studi, usia, dan jenis kelamin.

	Laki-laki	Perempuan	Jumlah
Program studi			
Pendidikan dokter	37	64	101
Kedokteran gigi	3	10	13
Keperawatan	36	10	46
Usia			
16 tahun	0	1	1
17 tahun	4	26	30
18 tahun	27	49	76
19 tahun	16	30	46
20 tahun	3	4	7

Status Eritrosit

Dari 160 partisipan, rata-rata kadar hemoglobin adalah 13,2 (± 1,6) gram/dL. Nilai median MCV adalah 86,7 fL, nilai median jumlah eritrosit adalah 4,78×10⁶/μL, dan nilai median indeks Mentzer adalah 17,8 dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Status eritrosit partisipan.

Parameter	Mean ± SD	Median	n
Hemoglobin	13,2 (± 1,6)		
MCV (fL)		86,7	
Jumlah eritrosit (×10 ⁶ /μL)		4,78	

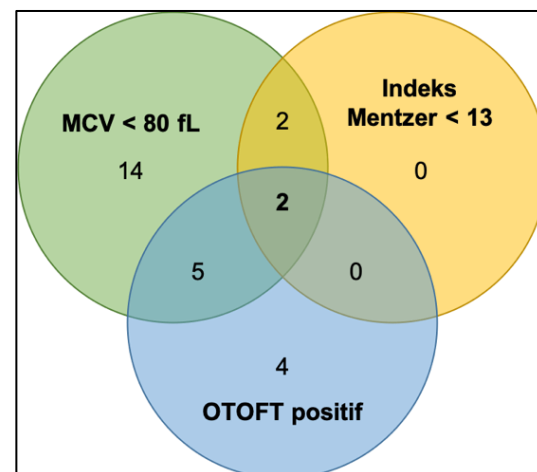
Indeks Mentzer	17,8
OTOFT (n)	
• Positif	11
• Negatif	149

Parameter Skrining Talasemia-Beta Minor

Dari 160 partisipan yang mengikuti skrining, terdapat 23 partisipan dengan nilai MCV < 80 fL, 4 partisipan dengan indeks Mentzer (IM) < 13 dan 11 partisipan dengan hasil uji fragilitas osmotik tabung tunggal positif dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Parameter skrining talasemia-beta minor.

Parameter	n	%
MCV < 80 fL	23	14,4
Indeks Mentzer < 13	4	2,5
OTOFT positif	11	6,9



Gambar 2. Irisan parameter hematologi yang menjadi kriteria tersangka karier talasemia.

Tabel 4. Parameter hematologi partisipan yang teridentifikasi sebagai tersangka talasemia-beta minor.

Parameter	Partisipan 1	Partisipan 2
Kadar Hb (gr/dL)	10,7	9,3
MCV (fL)	61,0	66,3

Indeks Mentzer	10,3	12,9
OTOFT	Positif	Positif

Dari hasil penelitian teridentifikasi 2 partisipan yang memenuhi ketiga kriteria skrining untuk karier talasemia-beta pada Gambar 2 sehingga frekuensi karier gen talasemia-beta pada populasi penelitian adalah 1,25%. Kedua partisipan tersebut berjenis kelamin perempuan. Tabel 4 menunjukkan parameter hematologi partisipan yang teridentifikasi sebagai tersangka talasemia-beta minor.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa insidensi tersangka pembawa gen talasemia-beta pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman Kalimantan Timur adalah sebanyak 1,25%. Nilai ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian serupa yang dilaksanakan di Jawa Barat pada populasi pelajar SMA yang menemukan insiden pembawa gen talasemia-beta sebanyak 9,3%⁴. Hal ini dapat disebabkan karena Samarinda termasuk kota dengan jumlah penduduk pendatang yang cukup tinggi sehingga tingkat pernikahan dengan hubungan kekerabatan yang dekat cukup rendah.

Kedua partisipan dengan hasil skrining positif memiliki nilai hemoglobin yang rendah untuk perempuan yaitu 10,7 gram/dL dan 9,3 gram/dL dapat dilihat pada Tabel 4. Meskipun demikian, pada wawancara tidak ditemukan adanya keluhan pada kedua partisipan. Hal ini sesuai dengan teori dimana karier gen talasemia sering tidak merasakan keluhan (asimtomatik) sehingga sulit untuk terdeteksi⁽⁹⁾.

Metode skrining yang digunakan dalam penelitian ini cukup mudah dilakukan dan mudah diakses. Ketiga

parameter yang digunakan yaitu MCV, indeks Mentzer, dan uji fragilitas osmotik tabung tunggal atau *one tube osmotic fragility test* (OTOFT) merupakan parameter yang telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik. Penggunaan lebih dari satu parameter membantu membedakan tersangka talasemia-beta minor dari penyebab anemia mikrositik lain yaitu anemia defisiensi besi.

Nilai MCV < 80 fL menandakan bahwa eritrosit mikrositik yang merupakan karakteristik untuk talasemia. Penelitian oleh Hapsari dan Rujito (2015) menemukan bahwa nilai MCV < 80 fL memiliki nilai sensitivitas 81,3% dan spesifisitas 95,8% untuk mendeteksi pembawa gen talasemia-beta⁽¹⁰⁾. Indeks Mentzer juga merupakan parameter yang paling baik untuk membedakan karier talasemia dengan anemia defisiensi besi pada anemia mikrositik dengan nilai sensitivitas 98,7% dan spesifisitas 82,3%⁽¹¹⁾. Uji fragilitas osmotik satu tabung merupakan pemeriksaan yang mudah dilakukan dan dapat digunakan sebagai penunjang pemeriksaan indeks hematologi seperti MCV dan indeks Mentzer dengan nilai sensitivitas 95% dan spesifisitas 86% untuk deteksi talasemia minor⁽¹²⁾.

Meskipun demikian, penelitian ini memiliki kelemahan-kelemahan. Tindakan skrining idealnya ditindaklanjuti dengan pemeriksaan yang dapat dengan pasti mendeteksi pembawa gen talasemia-beta seperti elektroforesis Hb dan analisis gen. Pemeriksaan definitif belum dapat dilaksanakan pada penelitian ini. Selain itu, pemilihan sampel yang dilakukan bukan secara acak (*random*) tetapi dengan *convenience sampling* yang dapat mempengaruhi hasil yang didapatkan.

SIMPULAN

Prevalensi terduga pembawa gen thalasemia-beta pada populasi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman adalah 1,25%. Pemeriksaan lanjutan berupa elektroforesis hemoglobin atau analisis gen dibutuhkan untuk mengkonfirmasi temuan dari uji skrining ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh, S., Singh, R., Kaul, K. K. & Kour, M. Study of Serological Parameters in Thalassemic Patients of GMC Jammu. *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 15, 35–52 (2016).
2. Sanctis, V. De *et al.* β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017 9, 1–14 (2017).
3. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/1/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Thalasemia.* 1–90 (2018).
4. Alyumnah, P., Ghozali, M. & Dalimoenthe, N. Z. Skrining Thalasemia Beta Minor pada Siswa SMA di Jatinangor Suspected Beta Thalasemia Minor Screening in Jatinangor High School Students. *J. Sist. Kesehat.* 1, 133–138 (2015).
5. Qazi, R. A., Shams, R., Hassan, H. & Asif, N. Screening for Beta Thalasemia Trait. *J. Rawalpindi Med. Coll.* 18, 158–160 (2014).
6. Maharani, E. A., Soedarmono, Y. S. M. & Nainggolan, I. M. Frequency of thalassemia carrier and Hb variant and the quality of stored donor blood. *Med J Indones* 23, 209–212 (2014).
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pencegahan Thalassemia (Hasil Kajian HTA Tahun 2009). (2010).
8. Yousafzai, Y. M., Khan, S. & Raziq, F. Beta-thalassaemia trait: haematological parameters. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 22, 84–86 (2010).
9. Old, J. Hemoglobinopathies and Thalassemias. in *Emery and Rimoin's Essential Medical Genetics* (eds. Rimoin, D., Pyeritz, R. & Korf, I.) (Elsevier, 2013).
10. Hapsari, A. T. & Rujito, L. Uji Diagnostik Indeks Darah dan Identifikasi Molekuler Karier Talasemia β pada Pendonor Darah di Banyumas Blood Donor Subjects in Banyumas. *J. Kedokt. Brawijaya* 28, 233–237
11. Vehapoglu, A. *et al.* Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia. *Anemia* (2014). doi:10.1155/2014/576738
12. Chow, J., Phelan, L. & Bain, B. J. Evaluation of single-tube osmotic fragility as a screening test for thalassemia. *Am. J. Hematol.* 79, 198–201 (2005).