



Hubungan antara Indeks Produksi Retikulosit (IPR) dengan Red Blood Cell Distribution Width (RDW) pada Klasifikasi Anemia berdasarkan Defek Fungsional

Correlation of Reticulocyte Production Index (RPI) and Red Blood Cell Distribution Width (RDW) on Anemia Classification based on Functional Defect

Setyawati¹⁾, Endah Pembantjanawati²⁾, Linda Rosita³⁾

¹Pathology Clinic Department, Medical Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta

²Clinic Laboratory, Blora Hospital, Central Java

³Pathology Clinic Department, Faculty of Medicine, Indonesian Islamic University, Yogyakarta

KEYWORDS *functional defect anemia; anisocytosis; hypoproliferative anemia*

ABSTRACT *Reticulocyte Production Index (RPI) is a shift correction for the presence of reticulocyte that can assesses the real erythropoietic response of the bone marrow. RPI can be used to classify anemia as result from functional defect, i.e. RPI<2 for hypoproliferative and maturation defect anemia, and RPI>3 for hemolytic anemia. Measurement of Red Blood Cell Distribution Width (RDW) is the mathematical representation of variance within the size distribution of the red cell population. The objective of this study was to identify the variation of the red cell size within the population measured (anisocytosis) enable to determine the cell population as homogeneous (normal RDW) or heterogenous (increased or high RDW). The role of RDW to differentiate functional defect anemia with RPI<2 has not been studied. This study was done at Hematology Department Dr. Sardjito Hospital. In such a cross sectional study, the subjects were considered as anemic patients based on automated laboratory analyzer, peripheral blood smear, and reticulocyte count result. The result showed that seventy patients met the inclusion criteria. Sixty seven patients (95,71%) had RPI<2 classified as hypoproliferative and maturation defect anemia, 2 patients (2,85%) had RPI = 2-3 classified as borderline group and 1 patient (1,42%) had RPI>3 classified as hemolytic anemia. Means for reticulocyte count, corrected reticulocyte count, RPI, and RDW for hypoproliferative and maturation defect anemia were 2,8% and 2,3%; 1,1% and 1,1%; 0,4 and 0,5; 21,8% and 17,8% respectively, with p value by the Wilcoxon Signed Ranks Test are = 0,322; 0,52; 0,273; and 0,27 (CI = 95%). The proportion of anisocytosis and normocytosis for hypoproliferative anemia were 76,08% and 23,9% and for maturation defect anemia were 76,19% and 23,8% with Chi-Square test 0,000 and p = 0,993. No correlation between was observed RDW and RPI<2 with Spearman correlation (r = 0,0297 and p = 0,993). It is concluded that the use of RDW and RPI is not always useful to differentiate hypoproliferative and maturation defect anemia on the group of anemia categorized as RPI<2 without support from another laboratory test especially in combined anemia.*

Anemia didefinisikan sebagai suatu penurunan nilai eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit dibawah nilai normal individu sehat pada umur, jenis kelamin, ras yang sama dan dalam kondisi lingkungan yang serupa (Bell & Rodak, 2002).

Penurunan kadar hemoglobin akan mengakibatkan tubuh mengalami hipoksia karena kemampuan kapasitas pengangkutan oksigen dari darah berkurang. Manifestasi gejala dan keluhan anemia tergantung beberapa faktor: 1) penurunan kapasitas daya angkut oksigen dari darah serta

kecepatan penurunannya; 2) derajat dan kecepatan perubahan volume darah; 3) penyakit dasar penyebab anemia, dan 4) kapasitas kompensasi sistem kardiopulmonal (Supandiman, 1994).

Correspondence:

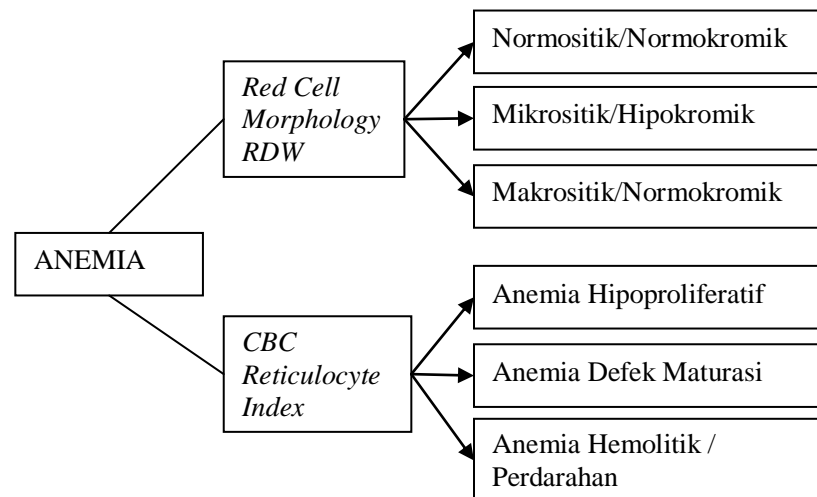
dr. Linda Rosita, M. Kes, Sp. PK., Department Clinical Pathology, Medicine of Faculty Indonesian Islamic University, Yogyakarta, Jalan Kaliurang Km. 14,5, Yogyakarta 55584 Telephone 0274-898444, Facsimile 0274-898444 ext. 2007

Anemia ringan yang terjadi pada individu sehat biasanya asimtomatik dikarenakan kemampuan tubuh mengkompensasi keadaan ini. Gejala yang muncul berupa palpitasi, sesak napas yang terjadi saat beraktivitas, kelemahan, dan letargi. Seiring dengan peningkatan keparahan anemia terjadi peningkatan *cardiac stress* yang mengakibatkan takikardi, napas tersengal sengal, dan sakit kepala. Gejala anemia ringan ini akan mengganggu dan menurunkan produktivitas kerja (Hillman & Finch, 1996; Hoffbrand & Pettit, 1996; Stiene *et al.*, 1998). Gejala dan tanda yang muncul pada anemia merupakan *symptom* hipoksia susunan saraf pusat misalnya kram tungkai, insomnia, ketidakmampuan berkonsentrasi, dan bahkan disorientasi. Gejala payah jantung, angina pectoris, dan *claudicatio intermittens* biasa dijumpai pada pasien lanjut usia. Perdarahan retina bisa merupakan komplikasi anemia yang berat, dan apabila anemia menjadi semakin parah akan mengakibatkan koma dan bahkan kematian (Hillman & Finch, 1996; Hoffbrand & Pettit, 1996; Stiene *et al.*, 1998).

Ketepatan strategi pemilihan parameter laboratorik sangat berperan dalam upaya penegak-

kan diagnosis anemia. Anemia dapat dicurigai dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, namun pemeriksaan laboratorik khususnya pemeriksaan darah lengkap merupakan alat definitif untuk menyatakan status anemia. Jika anemia sudah dicurigai, evaluasi laboratorium sangat esensial untuk memvalidasi diagnosis, menentukan tingkat keparahan, dan menentukan kausa anemia (Hillman & Finch, 1996; Hoffbrand & Pettit, 1996; Stiene *et al.*, 1998).

Berbagai pendekatan klasifikasi anemia bermanfaat untuk menentukan diagnosis kausatif yang mendasari penetapan penatalaksanaan penderita. Salah satu pendekatan klasifikasi tersebut adalah berdasarkan defek fungsional (fisiologis), menggambarkan kemampuan eritropoetik sumsum tulang dalam merespon keadaan anemia. Klasifikasi ini membagi anemia menjadi anemia hipoproliferatif, anemia karena defek maturasi eritrosit, dan anemia karena proses destruksi eritrosit yang berlebihan (Hillman & Finch, 1996; Hoffbrand & Pettit, 1996). Klasifikasi lain berdasarkan morfologi eritrosit dan *Red Blood Cell Distribution Width (RDW)*, seperti tampak pada Gambar 1.



Gambar 1. Klasifikasi anemia berdasarkan *CBC*, *Reticulocyte Index*, *Blood Smear Morphology*, dan *RDW* (Hillman & Finch, 1996)

Sejauh ini belum ada penelitian yang menggambarkan peran *RDW* dalam membedakan diagnosis anemia berdasarkan defek fungsional yang termasuk dalam kategori $IPR < 2$. Sehingga timbul pertanyaan penelitian apakah pengukuran *RDW* dapat membantu membedakan anemia defek fungsional dengan $IPR < 2$ tersebut termasuk dalam kategori hipoproliferatif atau defek maturasi?

Oleh karena itu tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peran *RDW* dalam membantu

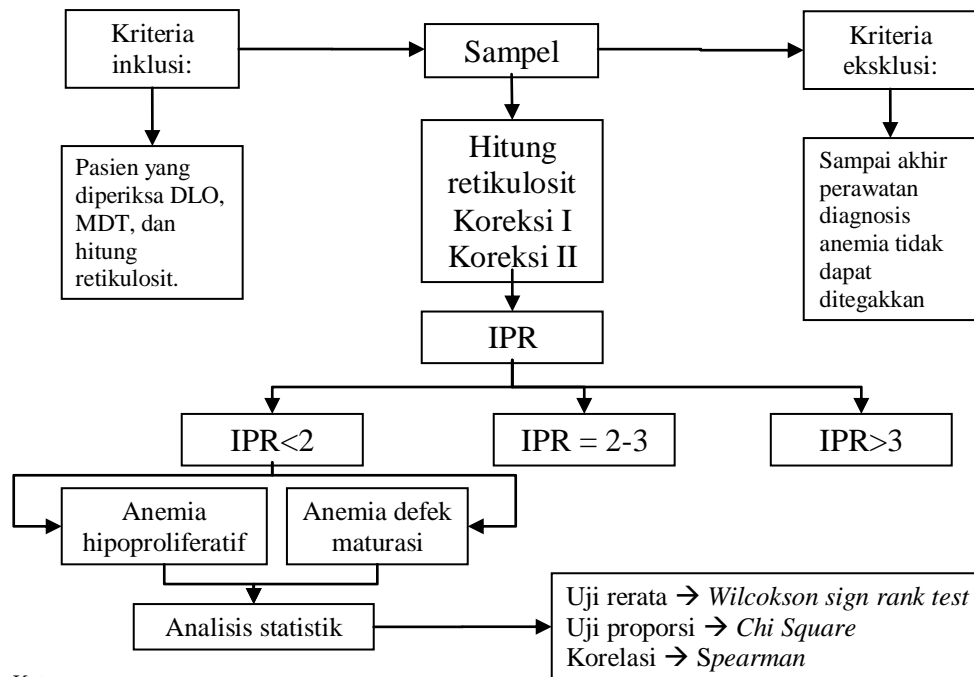
membedakan anemia defek fungsional dengan $IPR < 2$ termasuk dalam kategori hipoproliferatif atau defek maturasi.

Manfaat penelitian yang diharapkan adalah mengintegrasikan hasil *IPR* dan *RDW* dalam mengklasifikasikan anemia berdasarkan defek fungsional untuk dilanjutkan ke pemeriksaan spesifik lain dan memberikan informasi kepada klinisi tentang kegunaan parameter *RDW-SD* dan *RDW-CV*.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan penelitian observasi dengan rancangan *cross sectional* yang dilaksanakan di Bagian Hematologi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Subjek penelitian diambil secara berurutan, dari berbagai bangsal perawatan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kriteria inklusi subjek adalah pasien yang melakukan pemeriksaan darah rutin dengan alat otomatis dan memenuhi kriteria anemia sesuai dengan Dahesihdewi & Setyawati (2002) sebagaimana tertera pada Tabel 1, kemudian dilakukan pemeriksaan Morfologi Darah Tepi (MDT), dan pemeriksaan retikulosit. Kriteria eksklusi sampai akhir perawatan diagnosis kausatif anemia belum dapat ditegakkan.

Alur penelitian pada penelitian ini dimulai dari rekrut pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi kemudian dilakukan pemeriksaan hitung retikulosit, koreksi pertama retikulosit, IPR, dan RDW. Hasil yang didapat kemudian dikelompokkan menjadi 3 berdasarkan nilai IPR. Kelompok IPR<2 kemudian dianalisis lebih lanjut untuk mengetahui perbedaan rerata pemeriksaan hitung retikulosit, koreksi pertama retikulosit, IPR, dan RDW, selanjutnya dicari proporsi frekuensi anisositosis dan korelasinya antara RDW dan anemia defek fungsional dengan nilai IPR<2 (anemia hipoproliferatif dan anemia defek maturasi). Secara skematis, alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 2.



Keterangan
DLO: darah lengkap otomatis
MDT: morfologi darah tepi

Gambar 2. Skema alur penelitian

Nilai rerata hitung eritrosit, kadar hemoglobin, dan kadar hematokrit pada subjek normal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dapat dilihat pada Tabel 1, sebagaimana dilaporkan oleh Dahesihdewi & Setyawati (2002).

Tabel 1. Rerata hitung eritrosit, kadar hemoglobin, dan kadar hematokrit pada subjek normal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta (n = 10.195)

	Dewasa Pria	Dewasa Wanita	Anak (1-14 thn)	Bayi (0-12 bln)
Hitung eritrosit (Juta/ μ L)	4,9 (4,5-5,9)	4,5 (3,8-5,7)	4,8 (4,1-5,5)	4,8 (4,0-6,0)
Hemoglobin (g/dL)	14,6 (13,0-17,8)	12,9 (11,5-16,5)	13,2 (12,0-14,6)	16,4 (13,5-19,5)
Hematokrit (%)	43 (40,0-53,3)	39 (37,0-47,0)	40 (36,0-44,0)	48 (44,0-64,0)

Sumber: Dahesihdewi dan Setyawati, 2002.

HASIL

1. Karakteristik subjek penelitian

Dalam penelitian ini diperiksa 70 orang subyek penelitian, laki laki 34 (48,57%) dan perempuan 36 (51,42%) yang diperlihatkan Tabel 2. Kelompok umur terbesar 14-60 tahun sebanyak 36 (51,42%) dengan asal bangsal terbanyak adalah Unit Penyakit Dalam (UPD) sebanyak 44 (62,85%).

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian

Subjek Penelitian	Jumlah	%
Jenis Kelamin		
Laki laki	34	48,57
Perempuan	36	51,42
Umur (tahun)		
0 - 1	4	5,71
1 - 14	16	22,85
14 - 60	36	51,42
> 60	14	20,0
Asal Bangsal		
UPA	21	30,0
UPD	44	62,85
Lain lain	5	7,14

2. Penyebaran nilai IPR

Berbagai diagnosis yang diketahui mendasari kejadian anemia dihubungkan dengan nilai IPR dapat dilihat pada Tabel 3. Diagnosis terbanyak adalah Penyakit Kronis 17 (24,28%), disusul Anemia Defisiensi Besi 15 (21,42%), Infeksi 8 (11,42%), Penyakit Ginjal 7 (10,00%), dan Talasemia 6 (8,57%). Dengan klasifikasi anemia berdasarkan defek fungsional ditemukan anemia hipoproliferatif 46 (68,65%) dan anemia defek maturasi 21 (31,34%) dengan nilai IPR<2. Anemia hemolitik sebanyak 3 (4,28%) dengan nilai IPR 2-3 dan nilai IPR >3. Diagnosis yang didapat tidak sesuai dengan penelitian Winarno dan Setyawati (2002), dimana diagnosis AIHA masuk kelompok anemia hemolisis/hemoragi. Demikian pula dengan anemia hipoproliferatif dan anemia defek maturasi masing masing sebanyak 42,9% dan 42,1% dengan nilai IPR<2, dan untuk anemia hemolitik didapatkan sebanyak 14,5%.

Tabel 3. Berbagai diagnosis yang mendasari kejadian anemia dihubungkan dengan nilai IPR

Klasifikasi anemia/Diagnosis	Nilai IPR					
	<2		2 - 3		>3	
	n	%	n	%	n	%
Anemia defek maturasi						
Anemia Defisiensi Besi	15	21,42				
Talasemia	6	8,57				
Anemia hipoproliferatif						
AIHA	4	5,71				
Anemia Aplastik	1	1,42				
Infeksi	8	11,42				
Leukemia	2	2,85				
Limfoma	1	1,42				
Multiple Myeloma	2	2,85				
NHL	2	2,85				
Penyakit Ginjal	7	10,00				
Penyakit Hati	2	2,85				
Penyakit Kronis	17	24,28				
Anemia Hemolitik/hemoragi						
Anemia Hemolitik			1	1,42		
Penyakit Kronis			1	1,42		
Talasemia					1	1,42
TOTAL	67	95,64	2	2,84	1	1,42

3. Penyebaran Nilai RDW

Hasil perhitungan IPR yang dihubungkan dengan pengukuran RDW sesuai dengan rentang nilai normal alat hematologi *analyzer* RS. Dr. Sardjito Yogyakarta (11,6 - 14,8) ditunjukkan pada Tabel 4. Pada kelompok nilai IPR<2, didapatkan hasil anemia defek maturasi dengan morfologi anisositosis sebanyak 16 (76,1%) dan normositosis sebanyak 5 (31,25%), Hasil yang didapat sesuai teori dimana

didapatkan Anemia Defisiensi Besi dan Talasemia dengan populasi sel anisositosis. Anemia Defisiensi Besi dapat dibedakan dengan Talasemia dengan melihat RDW dimana untuk Anemia Defisiensi Besi dengan RDW tinggi sedangkan pada Talasemia didapatkan RDW normal. Nilai rerata RDW-SD pada Anemia Defisiensi Besi sebesar 56,5 fl dan pada Talasemia didapatkan rerata RDW 34,0 fl.

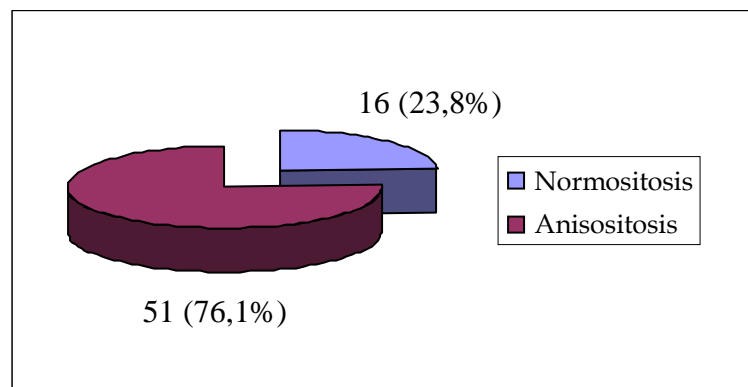
Tabel 4. Berbagai diagnosis yang mendasari kejadian anemia dihubungkan dengan RDW pada kelompok nilai IPR<2 (n = 67)

Klasifikasi anemia/Diagnosis	RDW			
	Anisositosis		Normositosis	
	n	%	n	%
Anemia defek maturasi				
Anemia Defisiensi Besi	10	19,6	5	31,3
Talasemia	6	11,7	0	0
Anemia hipoproliferatif				
AIHA	4	7,84	0	0
Anemia Aplastik	0	0	1	6,3
Infeksi	6	11,7	2	12,5
Leukemia	2	3,9	0	0
Limfoma	1	1,9	0	0
Multiple Myeloma	2	3,9	0	0
NHL	2	3,9	0	0
Penyakit Ginjal	3	5,9	4	25
Penyakit Hati	2	3,9	0	0
Penyakit Kronis	13	25,5	4	25
TOTAL	51	100	16	100

4. Proporsi Anisositosis dan Normositosis

Gambar 3 menunjukkan gambaran proporsi frekuensi anisositosis anemia hipoproliferatif dan anemia defek maturasi secara keseluruhan pada

kelompok IPR <2, dengan normositosis sebanyak 16 (23,8%) dan anisositosis sebanyak 51 (76,1%).



Gambar 3. Gambaran proporsi frekuensi anisositosis anemia hipoproliferatif dan anemia defek maturasi secara keseluruhan pada kelompok IPR<2

5. Perbedaan anemia hipoproliferatif dengan anemia defek maturasi

Perbedaan anemia hipoproliferatif dengan anemia defek maturasi dapat dilihat pada Tabel 5. Terhadap keseluruhan sampel dilakukan perhitungan rerata retikulosit, koreksi pertama retikulosit, IPR dan *RDW* untuk membandingkan rerata kedua kelompok antara anemia defek maturasi dan anemia hipoproliferatif. Rerata hitung retikulosit, koreksi

pertama retikulosit, IPR dan *RDW* untuk anemia defek maturasi dan anemia hipoproliferatif berturut turut 2,8% dan 2,3%; 1,1% dan 1,1%; 0,4 dan 0,5; 21,8% dan 17,8%. Pada penelitian Winarno dan Setyawati (2002), didapatkan hasil rerata nilai IPR 0,18 untuk anemia hipoproliferatif dan 0,36 untuk anemia defek maturasi.

Tabel 5. Hasil uji rerata retikulosit, koreksi pertama retikulosit, nilai IPR dan *RDW* pada anemia hipoproliferatif dan anemia defek maturasi. (*CI* = 95%)

Parameter	Rerata		Nilai p
	Anemia hipoproliferatif (n = 51)	Anemia defek maturasi (n = 16)	
Hitung Retikulosit	2,3 (0,2-15,5)	2,8 (0,1-21,9)	0,322
Koreksi pertama Retikulosit	1,1 (0,0-4,0)	1,1 (0,1-3,4)	0,520
IPR	0,5 (0,01-1,75)	0,4 (0,03-1,5)	0,273
<i>RDW</i>	21,8 (13-40)	17,8 (13-33)	0,259

Rerata hitung retikulosit, koreksi pertama retikulosit, IPR dan *RDW* kemudian diuji rerata dengan uji *Wilcoxon Signed Ranks Test* untuk melihat signifikansinya dan didapatkan hasil perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai $p = 0,322; 0,52; 0,273; \text{ dan } 0,27$ untuk keempat parameter berturut turut, (*CI* = 95%). Uji ini sesuai dengan rentang nilai normal *Sysmex SE-9500* (11,6-14,8) dimana untuk nilai 21,8% dan 17,8% keduanya masuk dalam kategori anisositosis, sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai *RDW* pada anemia defek maturasi dan anemia hipoproliferatif tidak berbeda.

6. Hubungan IPR dengan *RDW*

Proporsi frekuensi anemia defek maturasi yang memenuhi kriteria anisositosis adalah 76,19% sedangkan yang memenuhi kriteria normositosis sebanyak 23,8%. Proporsi frekuensi anemia hipoproliferatif yang memenuhi kriteria anisositosis adalah 76,08% sedangkan yang memenuhi kriteria normositosis sebanyak 23,9%. sedangkan anemia hipoproliferatif didapatkan hasil 35 (76,08%) dengan morfologi anisositosis dan 16 (34,78) dengan morfologi normositosis, selengkapnya seperti tampak pada Tabel 6.

Tabel 6. Tabel 2x2 Nilai IPR < 2 dengan Morfologi *RDW* (11,6 - 14,8)

IPR < 2	Morfologi <i>RDW</i>		Total
	Anisositosis	Normositosis	
Defek Maturasi	16	5	21
Hipoproliferatif	35	11	46
Total	51	16	67

PEMBAHASAN

Prosedur pemeriksaan laboratorium untuk anemia adalah pemeriksaan darah lengkap, morfologi darah tepi, hitung retikulosit, indeks produksi retikulosit, pemeriksaan sumsum tulang, dan evaluasi persediaan besi. Pemeriksaan tambahan dapat dikerjakan misalnya urinalisis, feses rutin dan pemeriksaan biokimia lain yang penting dalam membantu penegakan diagnosis dan etiologi anemia (Bell & Rodak, 2002; Supandiman, 1994).

Pemeriksaan hitung retikulosit merupakan alat diagnostik penting, dimana retikulosit merupakan refleksi peningkatan produksi eritrosit pada sumsum tulang. Hitung retikulosit digunakan untuk menilai ketepatan reaksi sumsum tulang terhadap

anemia (Hoffbrand & Pettit, 1996; Dacie & Lewis, 1991; Henry, 1991; Brown, 1993).

Retikulosit adalah eritrosit muda yang telah kehilangan inti tetapi masih mengandung sejumlah besar ribosom dan RNA di dalam sitoplasmanya (Hoffbrand & Pettit, 1996; Henry, 1991; Fraser, 1995). Retikulosit mengandung granula yang dapat dicat dengan *Briliant Cresyl Blue (BCB)*, lalu dibuat sediaan apus dan jumlah retikulosit dihitung dengan mikroskop (Fraser, 1995). Ribosom RNA dapat menyerap zat warna supravital (*New Methylen Blue; Briliant Cresyl Blue*) sehingga secara mikroskopis di dalam sitoplasma tampak sebagai presipitat berwarna biru tua berjumlah dua atau lebih yang berbentuk titik atau dot, filamen atau untaian granula (Hoffbrand & Pettit, 1996; Fraser, 1995).

Retikulosit terdapat baik di sumsum tulang maupun darah tepi. Pematangan di sumsum tulang memerlukan waktu kurang lebih 2-3 hari, sesudah itu dilepas ke darah tepi. Hitung retikulosit dalam persen menunjukkan jumlah retikulosit terhitung per 1000 eritrosit dibagi 10. Nilai normal hitung retikulosit dewasa adalah 0,5 - 1,5 per 100 eritrosit atau 0,5 - 1,5% dan nilai normal hitung retikulosit bayi baru lahir adalah 2 - 6%. Jumlah absolut retikulosit adalah $50 - 100 \times 10^9/L$ (Dacie & Lewis, 1991; Brown, 1993).

Penurunan jumlah retikulosit terdapat pada anemia aplastik dan pada kondisi sumsum tulang tidak memproduksi eritrosit. Peningkatan jumlah retikulosit terdapat pada anemia, penderita Anemia Defisiensi Besi (ADB) yang mendapat terapi besi, talasemia, anemia sideroblastik, dan kehilangan darah akut atau kronis (Brown, 1993; Davidson & Henry, 1974).

Penghitungan jumlah retikulosit seharusnya menggambarkan jumlah total eritrosit tanpa memperhatikan konsentrasi eritrosit, tapi kenyataannya tidak demikian. Gambaran produksi retikulosit yang sebenarnya didapatkan dengan mengoreksi hitung retikulosit. Cara yang dipakai untuk melakukan koreksi terhadap hitung retikulosit adalah membagi hematokrit pasien dengan hematokrit individu normal dikalikan dengan jumlah retikulosit dalam persen. Nilai ini dikenal sebagai koreksi pertama atau persentasi retikulosit terkoreksi (Brown, 1993; Fraser, 1995).

Mekanisme stimulasi yang kuat oleh eritropoetin terhadap sumsum tulang terjadi pada kasus kasus anemia berat, sebagai upaya sumsum tulang untuk meningkatkan produksi dan pelepasan retikulosit lebih dini. Hal ini akan menyebabkan

waktu pematangan retikulosit menjadi eritrosit di darah tepi bertambah lama, dari 1-2 hari menjadi 2-3 hari. Koreksi kedua terhadap waktu pematangan retikulosit di darah tepi yang memanjang dilakukan untuk mendapatkan gambaran kemampuan yang sebenarnya dari sumsum tulang dalam memproduksi eritrosit. Koreksi kedua terhadap hitung retikulosit disebut sebagai Indeks Produksi Retikulosit (IPR). Rumus yang digunakan untuk koreksi retikulosit adalah sebagai berikut: 1) retikulosit terkoreksi = hematokrit pasien dibagi hematokrit normal \times hitung retikulosit, 2) Indeks Produksi Retikulosit (IPR) = retikulosit terkoreksi dibagi waktu pematangan retikulosit di darah tepi dalam hari (Dacie & Lewis, 1991; Brown, 1993; Hillman & Ault, 1995).

Indeks Produksi Retikulosit (IPR) menggambarkan keadaan respon eritropoetik sumsum tulang yang sesungguhnya, dimana $IPR < 2$ menunjukkan hipoproduksi eritrosit oleh sumsum tulang, $IPR > 3$ menunjukkan hiperproduksi eritrosit oleh sumsum tulang, sedangkan $IPR 2-3$ menunjukkan kondisi *borderline* (Kjeldsberg & Carl, 1995).

Beberapa pendekatan dilakukan untuk mengklasifikasikan anemia, salah satunya adalah pendekatan dengan menggunakan IPR dan pemeriksaan darah lengkap. Kategori ini mengklasifikasikan anemia sebagai akibat gangguan (defek) salah satu dari ketiga fungsi sumsum tulang dalam merespon anemia. Defek fungsional tersebut berupa: kegagalan produksi eritrosit (anemia hipoproliferatif); gangguan pada perkembangan sel (defek maturasi); atau peningkatan destruksi (anemia hemolitik/hemoragi) (Supandiman, 1994; Hoffbrand & Pettit, 1996).

Berdasarkan nilai IPR dapat diketahui klasifikasi anemia berdasarkan defek fungsional, yaitu nilai $IPR < 2$ untuk anemia hipoproliferatif dan anemia karena defek maturasi dan $IPR > 3$ untuk anemia hemolitik (Hoffbrand & Pettit, 1996; Stiene *et al.*, 1998).

Kerusakan signifikan pada struktur sumsum tulang atau prekursor eritroid mengakibatkan anemia hipoproliferatif. Hampir semua elemen sumsum tulang terlibat, sehingga memberikan manifestasi yang bervariasi dari anemia, lekopenia, dan trombositopenia. Kombinasi normositik normokromik pada morfologi eritrosit, morfologi sumsum tulang abnormal, dan serum besi normal atau meningkat dapat membedakan anemia karena kerusakan sumsum tulang dengan anemia hipoproliferatif sekunder misalnya anemia defisiensi besi, penyakit

penyakit inflamasi ataupun kegagalan respon eritropoetik (Hillman & Ault, 1995).

Penilaian derajat anisositosis berdasarkan morfologi darah tepi tidak bisa diharapkan kecuali pada nilai nilai ekstrim misalnya pada Anemia Defisiensi Besi yang berespon terhadap terapi dan Anemia sideroblastik. Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan lain untuk menilai derajat anisositosis yaitu pemeriksaan *RDW* (*Red Blood Cell Distribution Width*).

Alat otomatis hematologi (*Electronic cell counters*) dapat menghitung indeks variasi ukuran eritrosit (anisositosis) menggunakan data dari histogram dan *Mean Corpuscular Volume* (*MCV*) untuk mengukur indeks distribusi volume eritrosit, yang disebut sebagai *Red Blood Cell Distribution Width* (*RDW*) (Hillman & Ault, 1995; Ravel, 1995). *RDW* merupakan pengukuran kuantitatif variasi ukuran eritrosit yang beredar, sebagai ekspresi matematik variasi distribusi volume populasi eritrosit yang dinyatakan dalam persen, dan mengindikasikan variasi ukuran eritrosit dalam populasi terukur (anisositosis) (Hillman & Finch, 1996; Hillman & Ault, 1995).

Pengukuran menggunakan dua metoda. Metoda pertama disebut *RDW-CV*, yaitu rasio lebar kurva distribusi eritrosit pada satu SD (Standar Deviasi) dibagi *MCV* (nilai normal *RDW-CV* = $13 \pm 1\%$). Perhitungan ini adalah rasio, sehingga perubahan pada lebar kurva maupun *MCV* akan mempengaruhi hasil pengukuran. Mikrositosis cenderung memperbesar hasil sebaliknya makrositosis memberikan hasil lebih kecil. Metoda kedua adalah *RDW-SD*, yaitu pengukuran langsung *RDW* yang diambil pada tingkat frekuensi 20% (nilai normal *RDW-SD* = 42 ± 5 fl). Kedua pengukuran *RDW* pada prinsipnya adalah representasi matematik dari anisositosis dan peningkatan *RDW* menunjukkan populasi sel campuran. Populasi ganda dari sel akan memperlebar kurva dan meningkatkan *RDW* (Hillman & Finch, 1996; Hillman & Ault, 1995).

Klasifikasi anemia berdasarkan kategori morfologi (normositik, mikrositik, dan makrositik) dengan pengukuran *RDW* dapat dilanjutkan pada subklasifikasi, sebagai homogenous (normal *RDW*) atau heterogenous (peningkatan *RDW*), sesuai dengan klasifikasi Bessman (Bell & Rodak, 2002).

Klasifikasi anemia berdasarkan *IPR* dan *CBC* (*Complete Blood Counting*), membagi anemia berdasarkan defek fungsional yaitu kegagalan produksi eritrosit (anemia hipoproliferatif), gangguan pada perkembangan sel (defek maturasi); dan peningkatan produksi (anemia hemolitik atau anemia hemoragik).

Anemia hipoproliferatif menunjukkan indeks retikulosit rendah, tanpa disertai perubahan morfologi eritrosit yang berarti, sedangkan anemia defek maturasi menunjukkan peningkatan abnormalitas morfologi eritrosit (makrositosis atau mikrositosis) (Hillman & Ault, 1995). Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa tidak terdapat korelasi antara morfologi *RDW* baik anisositosis maupun normositosis dengan anemia defek maturasi dan anemia hipoproliferatif. Tidak adanya korelasi barangkali dapat dijelaskan karena adanya anemia jenis kombinasi sehingga tidak didapatkan korelasi antara *IPR* dengan *RDW* (Hillman & Ault, 1995).

Perhitungan *IPR* berdasarkan rumus klasik WHO, membagi hematokrit pasien dengan nilai 45, dan didapatkan nilai *IPR* sebagian besar kurang dari 2. Nilai *IPR* < 2 belum dapat membedakan anemia defek fungsional apakah memenuhi kriteria morfologi anisositosis atau normositosis. Pengukuran *RDW* pada prinsipnya adalah representasi matematik dari anisositosis sehingga dapat menentukan populasi sel sebagai homogenous (normositosis atau *RDW* normal) atau heterogenous (anisositosis atau *RDW* tinggi) (Bell & Rodak, 2002; Hoffbrand & Pettit, 1996; Hillman & Ault 1995).

KESIMPULAN

Penggunaan *RDW* dan *IPR* tidak selalu bermanfaat untuk membedakan anemia hipoproliferatif dan anemia defek maturasi pada kelompok anemia dengan kategori *IPR* < 2 tanpa dukungan pemeriksaan lain yang lebih spesifik terutama untuk anemia kombinasi.

KEPUSTAKAAN

- Bell A, Rodak BF 2002. *Hematology, Clinical Principles and Application*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 119-210.
- Brown BA 1993. *Hematology: principles and procedures*. Six Edition. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 111-116.
- Dacie SJV, Lewis SM 1991. *Practical Haematology*. Seventh Edition Edinburgh London Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 61-63.
- Dahesihdewi A, Setyawati 2002. Penetapan Indeks Produksi Retikulosit Berdasarkan Nilai Rerata Hematokrit Normal, dalam *Proseding Makalah Bebas Nasional Pertemuan Ilmiah Tahunan* (PIT) PPDS Patologi Klinik.
- Davidsohn, Henry 1974. *Clinical Diagnosis By Laboratory Methods*. Philadelphia: W.B Saunders Company, 159-165.
- Fraser AR 1995. FIBMS No. 1: *Haematology. SP Series for Medical Laboratory Technology*. First Edition, 34.
- Hillman R, Ault AK 1995. *Hematology in Clinical Practice: A Guide to Diagnosis And Management*, International Edition McGraw-Hill, Inc, 27-30.

- Hillman RS, Finch CA 1996. *Red Cell Manual*. 7th Edition Philadelphia: F.A. Davis Company, 39-65.
- Hoffbrand AV, Pettit JE 1996. *Kapita Selekta Haematologi*. Edisi Ke2. Alih bahasa Darmawan, I. Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta.
- Henry JB, *Clinical Diagnosis & Management* 1991. 18th Edition W.B. Saunders Company, 581-583.
- Kjeldsberg, Carl R MD 1995. *Practical Diagnosis of Hematologic Disorders*. Second Edition Chicago Illinois, ASCP Press, 18-19.
- Ravel, R. 1995. *Clinical Laboratory Medicine, Clinical Application of Laboratory Data*. Sixth Edition, Mosby-Year Book, Inc. 9-21.
- Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA 1998. *Clinical Hematology Principles, Procedures, Correlations*. Second Edition Philadelphia New York: Lippincott, 114-115.
- Supandiman I 1994. *Hematologi Klinik*. Penerbit Alumni, Bandung, 1-7.
- Sysmex SE-9500. 1999. *Operator's Manual Automated Hematology Analyzer*. Japan.
- Walters JMT, *ACL Lab Link* 2002. Hematology Review: RDW Measurement and Their Meaning, Vol.3, Issue 3, 2002.
- Winarno AA, Setyawati 2002. IPR (Indeks Produksi Retikulosit) pada Berbagai Klasifikasi Anemia. dalam *Proseding Makalah Bebas Nasional Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) PPDS Patologi Klinik*.