

Aspek Laboratorium pada Anemia Normositik Hiperproliferatif dan Hipoproliferatif

Vivi Keumala Mutiawati

Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

anemia normositik,
hiperproliferatif,
hipoproliferatif

Anemia adalah berkurangnya jumlah sel darah merah/eritrosit yang berakibat pada penurunan kemampuan pengikatan oksigen dalam tubuh. Anemia normositik terbagi menjadi anemia normositik hiperproliferatif dan anemia normositik hipoproliferatif. Penyakit penyebab anemia normositik hiperproliferatif dan hipoproliferatif diantaranya adalah kehilangan darah akut, anemia hemolitik mikroangiopati, anemia aplastik, dan anemia pada penyakit kronis seperti gagal ginjal. Pemeriksaan laboratorium dibutuhkan untuk menegaskan diagnosis anemia normositik hiperproliferatif dan hipoproliferatif adalah CBC, retikulosit, morfologi darah tepi, skrining hemostasis, SGOT, SGPT, ureum (BUN), kreatinin, bilirubin indirek, haptoglobin, karbon monoksida, uji Coombs' dan urinalisis. Identifikasi penyebab anemia biasanya cukup mudah hanya dengan melakukan laboratorium sederhana, tetapi pemeriksaan yang lebih spesifik sangat dibutuhkan yaitu dengan pemeriksaan morfologi darah tepi dan hitung retikulosit. Anemia normositik hiperproliferatif ditandai dengan ditemukan *schistosit*, *echinosit/burr cell*, *helmet cell*, atau *bite cell* pada pemeriksaan morfologi darah tepi disertai peningkatan hitung retikulosit >2%. Anemia normositik hipoproliferatif ditandai dengan penurunan hampir semua jenis sel darah pada pemeriksaan morfologi darah yaitu bisitopenia atau pansitopenia disertai penurunan hitung retikulosit >2%. Pengobatan kedua jenis anemia normositik baik hiperproliferatif maupun hipoproliferatif dilakukan berdasarkan penyakit penyebab.

Korespondensi: vivihusendahril@unsyiah.ac.id (Vivi Keumala Mutiawati)

ABSTRACT

Keywords:

normocytic anemia,
hyperproliferative,
hyperproliferative.

Anemia is the reduction in the number of red blood cells / erythrocytes which results in decreased oxygen binding ability in the body. Normocytic anemia is divided into hyperproliferative normocytic anemia and hypoproliferative normocytic anemia. Diseases that cause hyperproliferative and hypoproliferative normocytic anemia include acute blood loss, microangiopathic hemolytic anemia, aplastic anemia, and anemia in chronic diseases such as kidney failure. Laboratory tests needed to diagnose hyperproliferative and hypoproliferative normocytic anemia are CBC, reticulocytes, peripheral blood smear, screening hemostasis, SGOT, SGPT, ureum (BUN), creatinine, indirect bilirubin, haptoglobin, carbon monoxide, Coombs' test and urinalysis. Identifying the cause of anemia is usually quite easy just by doing a simple laboratory test, but a more specific examination is needed, namely by the examination of peripheral blood smear and reticulocyte count. Hyperproliferative normocytic anemia is characterized by schistocytes, echinocytes / burr cells, helmet cells, or bite cells in the examination of peripheral blood film with an increase in reticulocyte count >2%. Hypoproliferative normocytic anemia is characterized by a decrease in almost all types of blood cells on blood smear examination, namely bisithopenia or pancytopenia accompanied by a decrease in reticulocyte count >2%. Treatment of both hyperproliferative normocytic a anemia and hypoproliferative normocytic a anemia are based on the underlying cause.

PENDAHULUAN

Anemia adalah berkurangnya jumlah sel darah merah/eritrosit yang berakibat pada penurunan kemampuan pengikatan oksigen dalam tubuh. Pemeriksaan laboratorium darah lengkap (*complete blood count/CBC*) memberikan banyak informasi terhadap kekurangan eritrosit di dalam tubuh seperti jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan hematokrit. Hemoglobin merupakan parameter pemeriksaan laboratorium yang paling sering digunakan untuk menilai anemia yaitu sejak *world health organization/WHO* merekomendasikan pada tahun 1967.¹ Gejala klinis anemia yang paling mudah terlihat adalah pucat, mudah lelah, sesak nafas, disertai tanda penurunan oksigenasi ke jaringan.² Penyebab tersering anemia normositik adalah kehilangan darah akut, anemia hemolitik,

aplasia/hipoplasia sumsum tulang, penyakit ginjal dan anemia pada penyakit kronik.³

Anemia yang disebabkan oleh kelainan darah akut memperlihatkan gambaran anemia normositik karena kehilangan darah terjadi secara masif, seharusnya juga menyebabkan kehilangan besi tubuh dalam jumlah besar.¹⁻³ Keadaan ini paradox dengan kejadian penurunan cadangan besi tubuh yang seharusnya terjadi secara bertahap dan membutuhkan waktu lebih lama, oleh karena itu pada kehilangan darah akut dalam jumlah besar memberikan gambaran anemia normositik pada pemeriksaan indeks eritrosit (nilai MCV dan MCHC) serta memberikan interpretasi hasil normositik dan normokromik pada pemeriksaan morfologi darah dengan sediaan apus darah tepi/SADT.¹⁻² Peningkatan jumlah retikulosit pada anemia karena kehilangan

darah akut baru terlihat setelah 6 jam proses perdarahan berlangsung.⁴

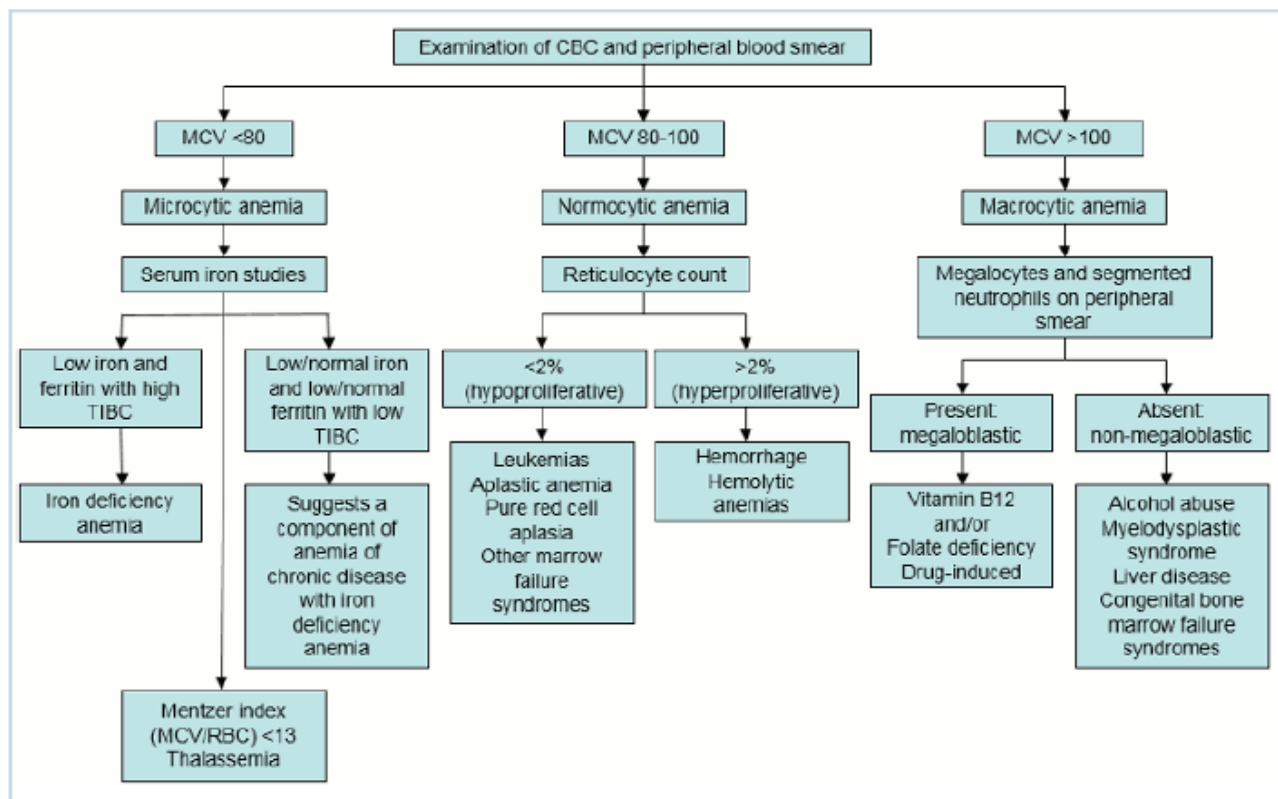
Anemia normositik terbagi menjadi anemia normositik hiperproliferatif dan anemia normositik hipoproliferatif. Anemia normositik hiperproliferatif ditandai dengan peningkatan hitung retikulosit (>2%), seperti yang terjadi pada anemia hemolitik dan anemia karena kehilangan darah akut. Anemia normositik hipoproliferatif ditandai dengan penurunan hitung retikulosit (>2%), terjadi pada anemia karena aplasia/hipoplasia sumsum tulang dan anemia pada penyakit kronis (*anemia of chronic disease/ACD*).²⁻⁴ Anamnesis dan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan morfologi darah tepi dengan SADT sangat membantu membedakan diagnosis banding antara anemia normositik hiperproliferatif dan hipoproliferatif.² Asesmen pada anemia secara umum berdasarkan pemeriksaan CBC dapat dilihat dalam Gambar 1.

ANEMIA NORMOSITIK HIPERPROLIFERATIF

Anemia normositik hiperproliferatif terbagi menjadi berdasarkan penyebab proses patofisiologi penyakit utama yang mendasarinya. Penyebab tersering anemia normositik hiperproliferatif adalah anemia hemolitik (dengan berbagai penyebab) dan anemia hemolitik mikroangiopati.¹⁻²

Anemia Hemolitik

Hemolitik adalah penghancuran eritrosit/hemolisis pada bagian membran eritrosit sehingga terjadi pelepasan hemoglobin/Hb ke dalam sirkulasi darah. Proses hemolisis dapat terjadi secara perlahan/lambat sebagai bagian dari proses fisiologis normal atau mungkin dapat terjadi dengan sangat cepat pada keadaan patologis. Hemolisis pada anemia hemolitik disebabkan umur eritrosit memendek akibat peningkatan kecepatan destruksi eritrosit



Gambar 1. Algoritma dalam melakukan assesment pada anemia berdasarkan pemeriksaan CBC.
(Dikutip dari: Zaiden⁴)

atau destruksi eritrosit lebih banyak/lebih tinggi dibandingkan jumlah produksi eritrosit di sumsum tulang. Gejala klinis anemia hemolitik yang paling sering dijumpai adalah ikterus, pucat, lelah, dan takikardia, disertai urin berwarna gelap seperti teh. Gejala klinis yang lebih spesifik berdasarkan penyebab penyakit adalah splenomegali dan hepatomegali.¹⁻³ Penghancuran eritrosit berasal dari berbagai penyebab yang mendasarinya yaitu defek membran seperti yang terjadi pada defisiensi glukosa 6 fosfat dehidrogenase/G6PD, hemoglobinopati seperti yang terjadi pada penyakit *sickle cell* atau thalasemia beta, destruksi imun seperti yang terjadi pada anemia hemolitik autoimun/AIHA atau reaksi transfusi hemolitik, dan destruksi nonimun seperti destruksi karena adanya agen infeksi, bahan toksik/obat-obatan, agen fisik atau hipersplenisme yang lebih dikenal dengan anemia hemolitik mikroangiopati (*microangiopathic hemolytic anemia/MHA*).²

Anemia hemolitik hampir selalu ditemukan adanya peningkatan jumlah retikulosit oleh karena adanya destruksi eritrosit. Jumlah retikulosit yang meningkat diketahui dengan melakukan pemeriksaan retikulosit dengan alat otomatis ataupun dengan menemukan retikulosit pada morfologi darah tepi dengan pemeriksaan SADT. Adanya retikulosit menggambarkan suatu keadaan polikromasia pada morfologi darah tepi, dan terjadinya hiperplasia eritroid pada sumsum tulang.¹⁻² Proses hiperplasia eritroid merupakan indikasi adanya peningkatan produksi eritrosit di sumsum tulang. Gambaran eritrosit pada morfologi darah tepi memperlihatkan adanya kelainan eritrosit yang khas dengan berbagai ukuran dan bentuk karena rusak oleh proses destruksi yang disebut anisopoikilositosis (anisositosis untuk ukuran dan poikilositosis untuk bentuk). Bentuk eritrosit abnormal yang dapat ditemukan seperti sel *sickle* (*sickle cell disease*), *schistocyte*, *bite cell* atau *helmet cell*.^{2,4} Perubahan ukuran dan bentuk eritrosit juga menyebabkan nilai *red cell distribution width*/RDW meningkat yang dapat diidentifikasi menggunakan alat otomatis.^{1-2,4}

Anemia hemolitik menyebabkan peningkatan kadar bilirubin dan karbon monoksida/CO dalam

sirkulasi darah. Pemecahan Hb dalam jumlah besar mengakibatkan terjadinya proses oksidasi Hb menjadi methemoglobin. Heme yang terurai karena proses oksidasi membentuk bilirubin yang diawali dengan terbukanya cincin porfirin dari heme kemudian diikuti dengan pelepasan CO. Produksi bilirubin meningkat terutama bilirubin *unconjugated* yang sehingga terjadi peningkatan kadar bilirubin indirek. Peningkatan bilirubin indirek tidak terlalu tinggi dijumpai pada kondisi fungsi hati yang masih normal dengan hasil pemeriksaan laboratorium, yaitu sekitar 2-2,5 mg/dL (dengan nilai normal 1,2 mg/dL). Karbon monoksida/CO dalam bentuk karboksihemoglobin sangat mudah diperiksa di laboratorium dengan teknik pemeriksaan *gas chromatographic* atau spektrofotometer *cooximetry*. Peningkatan kadar CO disertai interpretasi hasil normositik normokromik pada SADT adalah indikator terbaik untuk mengetahui adanya anemia hemolitik.¹⁻²

Anemia hemolitik dapat dikenali dengan adanya produk pemecahan hemoglobin yaitu heme setelah membran eritrosit mengalami pemecahan kemudian hemoglobin keluar ke dalam sirkulasi darah, sehingga plasma darah dan urin akan mengandung hemoglobin bebas ataupun produk hasil degradasinya. Hemoglobin bebas dalam plasma disebut hemoglobinemia, dan dalam urin disebut hemoglobinuria. Produk degradasi eritrosit yang juga dapat ditemukan dalam urin adalah hemosiderin yang disebut hemosiderinuria. Hemosiderinuria terjadi pada episode kronik dari keadaan hemolisis. Hemoglobin yang keluar akibat proses hemolisis akan berikatan dengan protein fraksi α_2 haptoglobin, kemudian membentuk kompleks Hb-haptoglobin melalui proses katabolisme yang difasilitasi oleh makrofag dan diselimuti dengan perantara *receptor-mediated* endositosis. Pemeriksaan haptoglobin di laboratorium menjadi sangat penting, yaitu ditemukan jumlah haptoglobin yang rendah dengan metode pemeriksaan yang sangat sensitif untuk mendeteksi haptoglobin seperti metode *enzyme linked immunosorbent assay*/ELISA.² Eritrosit yang mengalami proses hemolisis dalam plasma darah mengindikasikan adanya kerusakan eritrosit sehingga

menyebabkan peningkatan kadar kalium dalam serum darah. Konsentrasi kalium dalam intraseluler lebih tinggi dalam eritrosit daripada dalam cairan ekstraseluler. Enzim tubuh lain yang ikut meningkat pada keadaan hemolitik adalah laktat dehidrogenase (enzim ini banyak ditemukan dalam otot jantung/*cardiac tissue*).^{2,4}

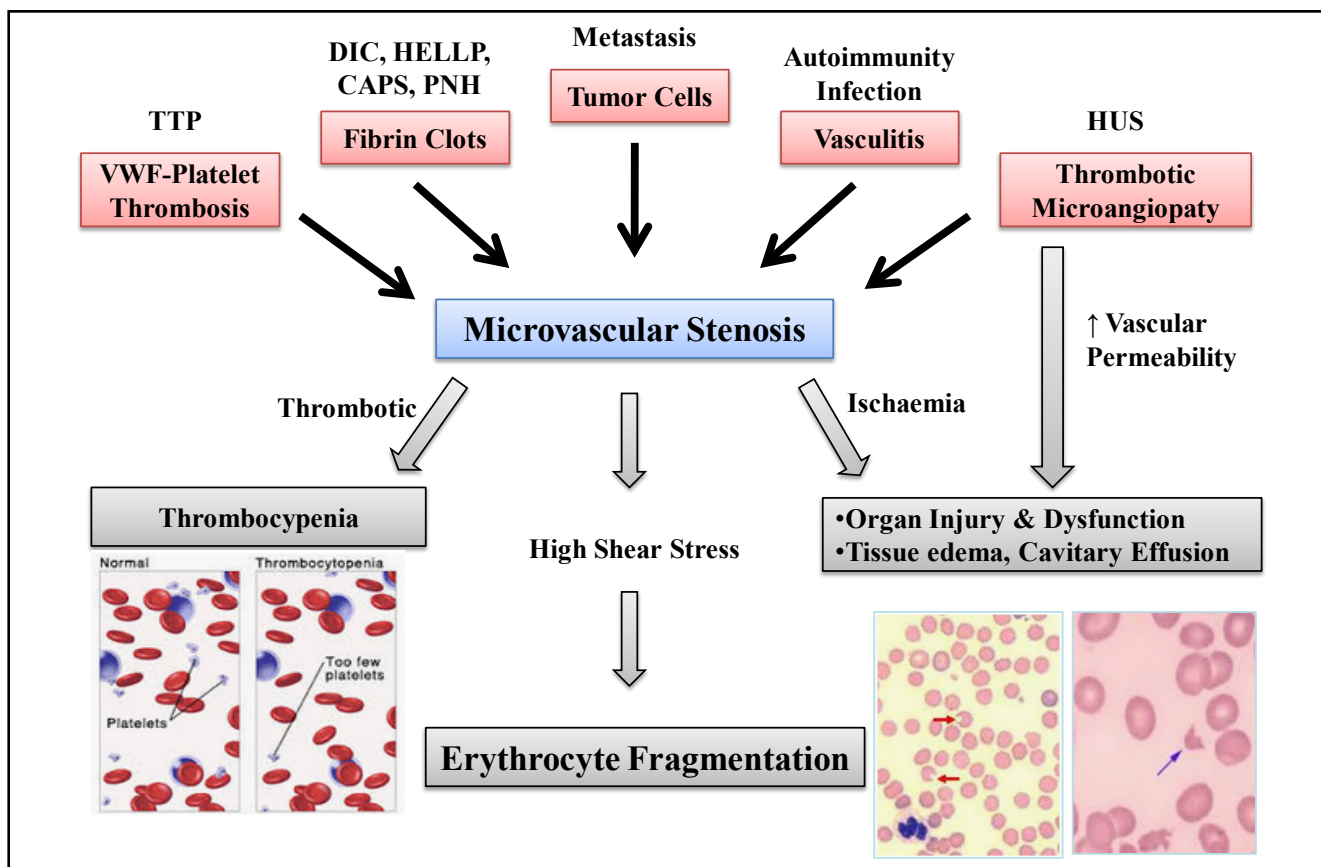
Imunoglobulin yang menempel pada eritrosit sehingga menyebabkan proses hemolisis dapat diperiksa di laboratorium menggunakan uji Coombs' dengan metode indirek dan direk. Uji Coombs' dipakai untuk mendeteksi adanya anemia hemolitik karena proses imun (*immune hemolytic anemia*). Hasil positif uji Coombs' diinterpretasikan bahwa ada atau ditemukan *autoantibody* atau *alloantibody* yang bertanggungjawab terhadap proses anemia hemolitik yang sedang terjadi. Pemeriksaan lain yang tidak kalah penting untuk mengetahui penyebab anemia hemolitik adalah pemeriksaan G6PD. Hasil pemeriksaan enzim G6PD yang rendah menandakan adanya defisiensi G6PD yang menjadi penyebab terjadinya anemia hemolitik.²⁻³ Defisiensi G6PD pada pemeriksaan morfologi darah tepi dengan SADT ditemukan *Heinz body* atau *bite cell*, hitung retikulosit >2% (retikulositosis), disertai dengan penurunan kadar haptoglobin, peningkatan kadar LDH.⁴

Anemia Hemolitik Mikroangiopati

Anemia hemolitik mikroangiopati atau MHA termasuk kelompok anemia yang berhubungan dengan destruksi mekanik dari eritrosit, terutama di dalam sumsum tulang tempat eritrosit berasal.¹⁻² Destruksi mekanik disebabkan oleh banyak faktor penyebab yang berasal dari *space-occupying lesion* seperti deposisi fibrin dalam mikrovaskularisasi pembuluh darah pada sumsum tulang, fibrosis, keganasan (termasuk leukemia), limfoma, mielofibrosis, metastasis kanker, katup jantung prostetik dan trauma panas pada luka bakar berat. Penyebab lain MHA selain *space-occupying lesion* diantaranya adalah penyakit dengan deposisi fibrin pada permukaan endotel mengakibatkan eritrosit yang baru disintesis terbelah dan berfragmentasi

(seperti yang terjadi pada *disseminated intravascular coagulation/DIC*). Aktivasi abnormal proses koagulasi yang terjadi pada DIC menyebabkan bekuan trombosit dan fibrin membentuk emboli intravaskular yang kemudian dapat menghambat jaringan mikrovaskularisasi/*microvasculature* (termasuk dalam sumsum tulang). Hambatan inilah yang menyebabkan proses sintesis eritrosit di sumsum tulang terhambat sehingga eritrosit mengalami kerusakan dan desktruksi. Sumsum tulang adalah tempat pembentukan eritrosit dan leukosit (tempat prekursor eritrosit dan leukosit berada), sehingga seringkali kedua sel prekursor tersebut ikut dikeluarkan ke sirkulasi darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh terhadap eritrosit dan leukosit. Adanya sel prekursor eritrosit atau *nucleated* eritrosit/normoblast dan leukosit muda yaitu mielosit dan metamielosit dalam sirkulasi darah menjadi terjadinya anemia hemolitik. *Nucleated* eritrosit atau normoblast dalam sirkulasi dapat dilihat dengan pemeriksaan morfologi darah tepi, dan untuk mengetahui jumlahnya dapat dilakukan dengan menghitung jumlah retikulosit dari bahan pemeriksaan darah vena dengan antikoagulan EDTA.¹⁻³

Beberapa stadium penyakit yang mempunyai komponen imunologi dapat menyebabkan peningkatan kejadian MHA (seperti antibodi untuk mengenali permukaan sel endotel atau struktur lain pada jaringan mikrovaskular/*microvasculature*). Proses tersebut menghasilkan penumpukan kompleks imun dengan ataupun tanpa adanya penumpukan fibrin. Stadium penyakit dengan proses seperti ini dapat terjadi pada *thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP* dan *hemolytic uremic syndrome/HUS*, karena kedua penyakit ini mengenai hampir seluruh jaringan *mikrovaskulature* di seluruh tubuh, oleh sebab itu kemudian terjadi kerusakan jaringan *mikrovaskulature* ginjal sehingga terjadi gagal ginjal disertai peningkatan kadar *blood urea nitrogen/BUN* dan kreatinin. Penyakit imunologis lain yang dapat menyebabkan terjadinya MHA adalah kelainan jaringan konektif seperti *disseminated lupus erythematosus*. Penyakit ini menimbulkan



Keterangan: TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura, DIC=disseminated intravascular coagulation, HELLP=hemolysis with elevated liver enzymes and low platelets, CAPS=catastrophic antiphospholipid antibody syndrome, PNH=paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, HUS=hemolytic uremic syndrome, VWF=Von Willebrand factor.

Gambar 2. Skema patofisiologi beberapa penyakit terkait hemolisis mikroangiopati.
(Dikutip dari: Greer JP dengan modifikasi³)

kerusakan endotel tempat melekatnya kompleks imun dan komplemen, yang kemudian menyebabkan penumpukan fibrin pada permukaan endotel.²⁻³ Proses hemolisis eritrosit pada berbagai penyakit penyebab mikroangiopati dapat dilihat pada Gambar 2.

Thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP juga mempengaruhi sirkulasi cerebral dengan gejala klinis yang khas yaitu adanya perubahan tingkah laku dan kelainan neurologi lain. Pemeriksaan laboratorium darah lengkap/CBC perlu dilakukan untuk menemukan adanya penurunan jumlah trombosit/ trombositopenia sebagai akibat dari proses penyakit TTP. Selain trombositopenia yang terjadi pada DIC dan TTP diperlukan pemeriksaan skrining hemostasis

karena terjadi kelainan pembekuan darah sehingga perlu dilakukan pemeriksaan *prothrombin time*/PT, *activated partial thromboplastin time*/aPTT, *thrombin time*/TT, *fibrin degradation products*/FDP dan kadar *D-Dimer* dan fibrinogen.² Temuan laboratorium pada anemia normositik hiperproliferatif dapat dilihat pada Tabel 1.

ANEMIA NORMOSITIK HIPOPROLIFERATIF

Penyakit yang termasuk dalam kelompok anemia normositik hipoproliferatif diantaranya adalah anemia aplastik, sindrom mielodisplastik, dan anemia pada gagal ginjal. Anemia normositik hipoproliferatif berhubungan dengan penurunan beberapa jenis

Tabel 1. Temuan Hasil Pemeriksaan Laboratorium pada Anemia Hemolitik Hiperproliferatif.

Parameter Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
Hemoglobin	Rendah
Hematokrit	Rendah
Eritrosit	Menurun
Leukosit	Menurun/Meningkat*
Trombosit	Menurun**
Indeks Eritrosit:	
MCV	Menurun***
MCH	Menurun
MCHC	Menurun
RDW	Menurun***
Retikulosit	Rendah
Hitung Jenis Leukosit	Bergantung pada penyakit penyebab
Morfologi Darah Tepi	Normositik Normokromik: eritrosit berinti (normoblast) Eritrosit berfragmen: Schistosit/Fragmentosit /Helmet cell /Burr cell
Hemostasis:	
PT	Memanjang
aPTT	Memanjang
D-Dimer	Meningkat
Fibrinogen	Meningkat
Ureum (BUN)	Meningkat
Kreatinin	Meningkat
SGOT	Normal/Meningkat
SGPT	Normal/Meningkat
Bilirubin: Direk	Normal/Meningkat
Indirek	Meningkat
Haptoglobin	Rendah
CO	Meningkat
Uji Coombs'	Positif
Urinalisis:	
Lekosit	Negatif/Positif*
Protein	Negatif/Positif*
Darah	Positif
Bilirubin	Positif
Urobilinogen	Positif
Hemosiderin urin	Positif

Keterangan: MCV = *mean corpuscular volume*, MCH= *mean corpuscular hemoglobin*, MCHC= *mean corpuscular hemoglobin, concentration*, RDW = *red cell distribution width*, * = bila ada infeksi atau keganasan, ** = terutama bila ada perdarahan, *** = terutama MCV dan RDW, SGOT = *serum glutamic oxaloacetic transaminase*, SGPT = *serum glutamic piruvat transaminase*, CO= karbonmonoksida.

(Dikutip dari: Harmening dengan modifikasi⁵)

sel darah terutama eritrosit (penurunan kadar hemoglobin), leukosit dan trombosit.⁶

Anemia Aplastik

Anemia aplastik atau hipoplasia sumsum tulang adalah tipe anemia hipoproliferatif dengan kelainan khas yang mempengaruhi beberapa elemen prekursor sel darah yaitu eritrosit, leukosit dan trombosit. Anemia aplastik disebabkan oleh kelainan bawaan/*inherited* (primer) sangat jarang terjadi, atau didapat/*acquired* (sekunder) yang diketahui disebabkan oleh keracunan bahan toksik, infeksi radiasi ataupun kelainan imun. Berbagai kelainan tersebut mengakibatkan sumsum tulang gagal melakukan tugasnya secara normal sehingga jumlah sel darah (terutama eritrosit, leukosit dan trombosit) dalam sirkulasi darah menurun drastis, karena sumsum tulang gagal mematangkan prekursor sel darah (*complete absence of hematopoiesis*).⁶ Anemia aplastik yang disebabkan oleh infeksi virus tidak memberikan gejala klinis yang berarti pada awal perjalanan penyakit. Penurunan jumlah sel darah mulai terlihat pada pemeriksaan laboratorium ketika proses penyakit berjalan dalam waktu 2 minggu.⁵⁻⁶

Elemen sel darah yang terpengaruh sangat menurun jumlahnya pada pemeriksaan darah rutin atau darah lengkap terutama eritrosit (eritrositopenia), leukosit (leukositopenia) dan trombosit (trombositopenia). Pengaruh yang terjadi pada eritrosit, leukosit dan trombosit tidak disertai dengan perubahan indeks eritrosit, dan hitung MCV dan RDW. Pemeriksaan hitung indeks eritrosit secara manual ataupun dengan alat otomatis berada dalam batas normal.^{3,5} Hitung jumlah retikulosit menurun (<2%) disebabkan kegagalan pematangan eritrosit muda atau pronormblast di dalam sumsum tulang.⁵⁻⁶ Sumsum tulang tidak mengeluarkan sel eritrosit, leukosit dan trombosit imatur ke sirkulasi darah sehingga tidak dapat ditemukan pada pemeriksaan morfologi darah tepi dengan preparat SADT. Pemeriksaan punksi sumsum tulang mutlak dibutuhkan untuk diagnosis pasti anemia aplastik. Hasil biopsi dengan punksi sumsum tulang memperlihatkan gambaran sel darah hipoplastik atau

aplastik dengan gambaran penurunan jumlah semua jenis prekursor sel darah dan semua jenis elemen sel darah.^{2,5}

Sindrom Mielodisplastik

Kondisi anemia normositik hipoproliferatif yang sangat penting tetapi jarang terjadi dan jumlah kasus lebih sedikit adalah sindrom mielodisplastik/MDS.² Penyebab sindrom mielodisplastik diantaranya berasal dari paparan terhadap bahan toksik (kemoterapi atau radioterapi). Sindrom mielodisplastik dikategorikan sebagai kelainan mieloproliferatif sumsum tulang berdasarkan klasifikasi dari WHO termasuk dalam kelainan sel abnormal dari seri sel mieloid. Jumlah sel seri mieloid abnormal dalam sumsum tulang harus <20% dari seluruh sel berinti yang terhitung dalam sumsum tulang (bila >20% sudah termasuk ke dalam kelompok keganasan sumsum tulang yaitu leukemia mielositik akut). Sel mielodisplastik adalah sel asli klonal *stem cell* yang abnormal dalam sumsum tulang yang menyebabkan kelainan mielodisplastik, dapat berubah menjadi menjadi sel ganas yaitu leukemia akut (bentuk leukemia mielositik akut). Kelainan sitogenetik terjadi pada 40-80% untuk mielodisplasia primer dan 90-97% untuk mielodisplasia sekunder, dengan delesi long arm kromosom 5 (5q-) dan kromosom 7 (-7, 7p- atau 7q-). Mielodisplastik sindrom juga dikenal dengan sebutan preleukemia, anemia refrakter dan leukemia *smoldering*.^{1,4}

Kelainan darah yang terjadi pada MDS adalah anemia normositik dengan eritrosit yang makrositik atau mikrositik, disertai hematopoiesis inefektif karena ditemukan penurunan beberapa jenis sel darah pada pemeriksaan CBC. Hasil pemeriksaan dari punksi sumsum tulang memperlihatkan gambaran hiposeluler.¹ Penyakit ini membutuhkan manajemen terapi dengan transfusi eritrosit murni (*packed red cell*/PRC) berulang, oleh sebab itu juga dikenal sebagai anemia refrakter. Anemia refrakter pada MDS hanya terjadi pada stadium awal penyakit, sedangkan pada proses lanjut disertai dengan munculnya sel muda/blast dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah perifer merupakan keadaan proses stadium lanjut yang disebut sebagai stadium

awal keganasan leukosit/preleukemia. Anemia refrakter dengan sel blast yang keluar ke sirkulasi darah perifer adalah sel blast dari seri mieloid dan atau limfoid. Anemia refrakter pada MDS pada stadium lanjut disertai dengan sitopenia refrakter dari tiga tipe sel darah yaitu dari seri eritroid, granulositik, dan megakariositik. Berdasarkan proses perjalanan penyakit dapat disimpulkan bahwa MDS memiliki karakteristik yang sangat khas yaitu terjadinya hematopoiesis inefektif.²⁻³

Anemia pada Gagal Ginjal

Anemia pada gagal ginjal kronik adalah bentuk lain anemia normositik hipoproliferatif yang disebabkan kerusakan pada organ ginjal. Ginjal merupakan organ yang bertanggung jawab terhadap pembentukan hormon eritropoietin yang berfungsi untuk pematangan eritrosit di dalam sumsum tulang.⁷ Eritrosit tidak dapat menjadi matang tanpa

adanya eritropoietin sehingga sumsum tulang tidak mengeluarkan eritrosit matur ke dalam sirkulasi (*impaired eritropoiesis*).^{2,7} Proses pematangan eritrosit yang terhambat akhirnya menyebabkan hemoglobin di dalam sirkulasi darah perifer juga ikut menurun sehingga muncul gejala klinis anemia. Anemia pada penyakit gagal ginjal menyebabkan hipoksia jaringan ginjal yang kemudian menyebabkan fungsi ginjal menurun atau berhenti, yang diikuti dengan penurunan produksi eritropoietin. Gagal ginjal menyebabkan ekskresi ureum dan kreatinin yang berlebihan menjadi penyebab perubahan bentuk eritrosit. Eritrosit berubah menjadi bentuk yang disebut *burr cell*/echinosit dan sel *ellipsoidal* yang dapat dilihat pada gambaran morfologi darah tepi dengan pemeriksaan dengan preparat SADT.² Temuan laboratorium pada anemia normositik dapat dilihat pada Tabel. 2.

Tabel 2. Diagnosis Anemia Normositik Berdasarkan Hasil Temuan Laboratorium.

Anemia	Penyebab	Hasil Laboratorium Abnormal
Hipertrofik, Normositik	Anemia Hemolitik	Retikulosit Meningkat
		RDW Meningkat
		<i>Schistosit</i> Positif*
		Bilirubin Indirek Meningkat
		LDH Meningkat
		<i>Carboxy</i> -Hb Meningkat
		Haptoglobin Rendah
Hipoproliferatif, Normositik	Anemia Aplastik	Leukositopenia
		Trombositopenia
		SSTL Hiposeluler
		RDW Normal
Hipoproliferatif, Normositik	Gagal Ginjal	<i>Burr Cell</i> Positif*
		BUN dan Kreatinin Meningkat
		Eritropoietin Rendah
		RDW Normal

Keterangan: RDW= *red cell distribution width*, LDH= laktat dehidrogenase, Carboxi-Hb= *carboxihemoglobin*, SSTL= sumsum tulang, BUN= *blood urea nitrogen*, *= kelainan eritrosit pada morfologi darah tepi.

(Dikutip dari: Laposata²)

KESIMPULAN

Dari pemebehadasan tentang pemeriksaan laboratorium di atas, maka dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut:

- Pemeriksaan Laboratorium untuk menegakkan diagnosis anemia sangat bervariasi sesuai dengan penyakit penyebab yang mendasarinya.
- Penyebab anemia normositik hiperproliferatif hanya dua yaitu anemia karena perdarahan dan anemia hemolitik, sedangkan penyebab anemia normositik hipoproliferatif sangat bervariasi diantaranya anemia aplastik, sindrom mielodisplastik serta anemia karena penyakit kronik seperti gagal ginjal.
- Anemia normositik hipoproliferatif seperti pada gagal ginjal kronik membutuhkan pemeriksaan CBC, RDW, retikulosit, morfologi darah tepi, ureum (BUN), kreatinin, dan eritropoietin.
- Anemia normositik hipoproliferatif seperti pada anemia aplastik membutuhkan pemeriksaan CBC, retikulosit, RDW, dan morfologi sumsum tulang.
- Anemia normositik hiperproliferatif seperti pada anemia hemolitik membutuhkan pemeriksaan CBC, retikulosit, RDW, morfologi darah tepi, bilirubin indirek, LDH, CO, dan haptoglobin.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Laposata M, Mais DD. Laboratory Medicine the Diagnosis of Disease in the Clinical Laboratory. In: Disease of Red Blood Cells. McGraw-Hill Companies Inc. New York. 2010.
2. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2011.
3. Greer JP, Arber DA, Glader B, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Wolter Kluwer-Lippicott Wlliams & Wilkins. Philadelphia. 2014.
4. Zaiden R, Pechlaner C, Densmore J, Aravena C. BMJ Best Practice Evaluation Anemia. BMJ Knowledge Center. bestpractice.bmj.com. BMJ Publishing Group Ltd. 2018. Last update: 11, 2018.
5. Harmening D.
6. Iishi K, Young NS. Anemia of Central Origin. HHS Public Access Author manuscript Semin Hematol. Author manuscript; available in PMC 2016 October 01. Semin Hematol. 2015 October ; 52(4): 321–338. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.07.002.
7. Zypchen LN. Approaching Anemia. The Canadian Journal of Diagnosis / December 2006