

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Nilai Rujukan <i>Soluble Transferrin Receptor (sTfR)</i> {(Soluble Transferrin Receptor Reference Value (sTfR))} Anggraini Iriani, Endah Purnamasari, Riadi Wirawan	211-214
Analisis <i>Absolute Neutrophil Count</i> di Pasien Kanker Payudara dengan Kemoterapi (<i>Analysis of Absolute Neutrophil Count in Breast Cancer Patients with Chemotherapy</i>) Arifa Moidady, Tenri Esa, Uleng Bahrun	215-219
<i>Packed Red Cell</i> dengan Delta Hb dan Jumlah Eritrosit Anemia Penyakit Kronis (<i>Packed Red Cells with Delta Hb and Erythrocytes in Anemia of Chronic Disease</i>) Novita Indayanie, Banundari Rachmawati	220-223
Indeks Aterogenik Plasma di Infark Miokard Akut dan Penyakit Diabetes Melitus (<i>Atherogenic Index of Plasma in Acute Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus</i>) Zulfikar Indra, Suci Aprianti, Darmawaty E.R.	224-226
Ret-He dalam Diagnosis sebagai Tolok Ukur dalam Mendeteksi Kekurangan Zat Besi di Ibu Hamil (<i>Ret-He in Diagnostic Parameter to Detecting Iron Deficiency in Pregnant Women</i>) Imee Surbakti, Adi Koesoema Aman, Makmur Sitepu	227-230
Perbedaan Bermakna Kadar <i>Serum Amiloid A</i> antara Stenosis Koroner dibandingkan Bukan Stenosis Koroner (<i>Significantly Higher Level of Serum Amyloid A Among Coronary Stenosis Compared to Nonstenosis</i>) I Nyoman G Sudana, Setyawati, Usi Sukorini	231-236
<i>Hybridization-Based Nucleic Acid Amplification Test</i> terhadap <i>Cartridge-Based Nucleic Acid Amplification Test</i> terkait <i>Multidrug-Resistant Tuberculosis</i> (<i>Hybridization-Based Nucleic Acid Amplification Test Towards Cartridge-Based Nucleic Acid Amplification Test in Multidrug-Resistant Tuberculosis</i>) Ivana Agnes Sulianto, Ida Parwati, Nina Tristina, Agnes Rengga I	237-243
Protein Rekombinan 38 Kda <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> dalam <i>Interleukin-2</i> dan <i>Interleukin-4</i> Serta Limfosit T Cd3 ⁺ (<i>The Mycobacterium Tuberculosis 38 Kda Recombinant Protein in Interleukin-2 and Interleukin-4 as well as Cd3⁺ T Lymphocytes</i>) Maimun Z Arthamin, Nunuk S Muktiati, Triwahju Astuti, Tri Yudani M Raras, Didit T Setyo Budi, Francisca S. Tanoerahardjo	244-249
Angka Banding Albumin Kreatinin Air Kemih dan HbA1c Serta Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Urinary Albumin to Creatinine Ratio with HbA1c and Estimated Glomerulo Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>) Amiroh Kurniati, Tahono	250-256

Zat Besi di Pendonor Teratur dan yang Tidak Teratur (<i>Iron in Regular and Nonregular Donors</i>) Ina Diyana Kartika, Lince Wijoyo, Syahraswati, Rachmawati Muhiddin, Darwati Muhadi, Mansyur Arif.....	257–260
Deteksi Antibodi Multipel Hepatitis C dalam Darah Donor (<i>Multiple Antibody Detection of hepatitis C in Donor Blood</i>) Ranti Permatasari, Aryati, Budi Arifah.....	261–265
<i>Oxidized-Low Density Lipoprotein dan Derajat Stenosis Penyakit Jantung Koroner</i> (<i>Oxidized-Low Density Lipoprotein And Stenosis Level In Coronary Artery Disease</i>) Sutamti, Purwanto Ap, Mi. Tjahjati.....	266–272
Protein 24 HIV dan Limfosit T-CD4 ⁺ di Infeksi HIV Tahap (<i>HIV P24 Protein and CD4⁺T-Lymphocyte in Stage I HIV Infection</i>) I Made Sila Darmana, Endang Retnowati, Erwin Astha Triyono	273–279
Fibrinogen dan <i>Transcranial Doppler</i> di Strok Iskemik Akut (<i>Fibrinogen and Transcranial Doppler in Acute Ischemic Stroke</i>) Hafizah Soraya Dalimunthe, Adi Koesoema Aman, Yuneldi Anwar.....	280–284
Kesahihan Diagnostik Hemoglobin Retikulosit untuk Deteksi Defisiensi Zat Besi di Kehamilan (<i>Diagnostic Validity of Reticulocyte Hemoglobin for Iron Deficiency Detection in Pregnancy</i>) Tri Ratnaningsih, Budi Mulyono, Sutaryo, Iwan Dwiprahasto.....	285–292
Rerata Volume Trombosit dan Agregasi Trombosit di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Mean Platelet Volume and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus Type 2</i>) Malayana Rahmita Nasution, Adi Koesoema Aman, Dharma Lindarto.....	293–297
Kaitan IgE Spesifik Metode Immunoblot terhadap ELISA pada Rinitis Alergi (<i>Association Between Specific Ige Immunoblot Method with ELISA on Allergic Rhinitis</i>) Aryati, Dwi Retno Pawarti, Izzuki Muhashonah, Janti Tri Habsari.....	298–303
TELAAH PUSTAKA	
Diagnosis Tiroid (<i>Diagnosis of Thyroid</i>) Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif.....	304–308
LAPORAN KASUS	
Talasemia Beta Hemoglobin E (<i>Hemoglobin E Beta Thalassemia</i>) Viviyanti Zainuddin, agus Alim Abdullah, Mansyur Arif	309–312
MANAGEMEN LABORATORIUM	
Mutu Layanan Menurut Pelanggan Laboratorium Klinik (<i>Service Quality Regarding to the Clinical Laboratory Customer</i>) Mohammad Rizki, Osman Sianipar	313–318
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	319–320

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 21 No. 3 Juli 2015

Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, J.B. Soeparyatmo, Maimun Z. Arthamin,
Kusworini Handono, Rahayuningsih Dharma, July Kumalawati, Tahono, Rismawati Yaswir, Mansyur Arif

KESAHIHAN DIAGNOSTIK HEMOGLOBIN RETIKULOSIT UNTUK DETEKSI DEFISIENSI ZAT BESI DI KEHAMILAN

(Diagnostic Validity of Reticulocyte Hemoglobin for Iron Deficiency Detection in Pregnancy)

Tri Ratnaningsih¹, Budi Mulyono¹, Sutaryo², Iwan Dwiprahasto³

ABSTRACT

Entering the second trimester of pregnancy, more iron is required due to the increase in erythrocyte mass, plasma volume and the development of fetus as well as chorion. Iron is needed the most in the third trimester. The existing hematological iron stage parameters can only detect iron deficiency in the latest stage. The aim of this study was to know the assessment validity of Ret-He examination as a new parameter to diagnose iron deficiency in pregnant women with anemia, as well as a screening tool for those in term pregnancy without anemia. The research design was cross sectional. The subjects were women in term pregnancy, gathered from PKU Muhammadiyah Hospital, Bantul Yogyakarta from May to November 2013. A seven (7) mL blood sample was taken from the cubital vein of the subjects. Two mL of the sample was tested for routine hematological examination using an EDTA tube, while the Ret-He was assessed using an automatic hematological instrument Sysmex XT-2000-i (Symex Corporation, Kobe, Japan). The serum of the remaining five (5) mL was used to check the serum iron and TIBC to obtain the saturation value (Tsat) using Cobas analyzer C501 (Roche Diagnostics, Germany), while the serum ferritin (SF) was examined using Minividas. The subjects were classified into two (2) groups based on the Hb levels, namely: anemia ($Hb < 11$ g/dL) and those who did not ($Hb \geq 11$ g/dL). Furthermore, they were also classified into two (2) groups based on transferrin saturation values: iron deficient (Tsat $< 9\%$) and normal (Tsat $\geq 9\%$). From 291 subjects, 59 (20.3%) were found to have anemia and 232 (79.7%) did not. The cut off value of Ret-He to diagnose iron deficiency in pregnant women with anemia was 29.8 pg (82% sensitivity and 72% specificity). Meanwhile, the cut-off value of Ret-He for iron deficiency screening in pregnant women without anemia was 29.8 pg, with a sensitivity and specificity of 92% and 87% respectively. The Ret-He holds a good diagnostic validity to detect iron deficiency in pregnancy, with or without anemia.

Key words: Ret-He, diagnostic validity, iron deficiency, detection, pregnancy

ABSTRAK

Keperluan zat besi ibu hamil meningkat tajam saat memasuki triwulan kedua disebabkan masa eritrosit meningkat, volume plasma, pertumbuhan janin serta plasenta. Keperluan tertinggi terjadi pada triwulan ketiga. Memastikan status zat besi ibu sangat penting karena berpengaruh terhadap mutu kehamilan, persalinan dan bayi yang akan dilahirkan. Tolok ukur status zat besi hematologis selama ini hanya bermanfaat untuk mendeteksi kekurangan zat besi tahap lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesahihan diagnostik Hemoglobin Retikulosit (Ret-He) sebagai tolok ukur baru untuk diagnosis kekurangan zat besi di ibu hamil cukup bulan dengan dan tanpa anemia. Penelitian ini dilakukan dengan rancangan potong lintang. Subjek penelitian adalah ibu hamil cukup bulan di RS PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta antara bulan Mei sampai dengan November 2013. Sampel darah diambil melalui vena kubiti sebanyak tujuh (7) mL. Dua mL sampel darah dimasukkan ke dalam tabung EDTA untuk diperiksa hematologis rutin dan Ret He dengan alat hematologi otomatis Sysmex XT 2000-i (Symex Corporation, Kobe, Jepang). Lima mL sampel serum darah diambil untuk diperiksa serum zat besi dan TIBC-nya untuk memperoleh nilai saturasi transferin (Tsat) menggunakan Cobas analyzer C 501 (Roche Diagnostics, Jerman) dan Serum Feritin (SF) menggunakan Minividas. Berdasarkan kadar Hb subjek dibagi dalam dua (2) kelompok yaitu: anemia ($Hb < 11$ g/dL) dan yang tidak $Hb \geq 11$ dan berdasarkan saturasi transferin subjek dengan Tsat $< 9\%$ disebut menderita kekurangan zat besi dan status yang disebut normal apabila Tsat $\geq 9\%$. Sebanyak 291 subjek diperoleh, yang terdiri dari 59 (20,3%) mengalami anemia dan 232 (79,7%) yang tidak. Nilai *cut off* Ret-He untuk diagnosis kekurangan zat besi di ibu hamil dengan anemia adalah 29,8 pg (kepekaan 82% kekhasan 72%). Sedangkan *cut off* Ret-He untuk menyaring kekurangan zat besi di ibu hamil tanpa anemia adalah 31,95 pg (kepekaan 92%, kekhasan 87%). Ret-He mempunyai kesahihan diagnostik yang baik untuk deteksi kekurangan zat besi di ibu hamil dengan atau tanpa anemia.

Kata kunci: Ret-He, kesahihan diagnostik, kekurangan zat besi, deteksi, kehamilan

¹ Bagian Patologi Klinik FK UGM. E-mail: ratnaheriyanto@yahoo.com

² Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UGM

³ Bagian Farmakologi FK UGM

PENDAHULUAN

Anemia ibu hamil masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di berbagai negara terutama yang sedang berkembang, karena kejadiannya yang masih tinggi dan dampaknya terhadap angka kematian dan angka kesakitan baik ibu maupun bayi. Kejadian penyakit ini di negara berkembang berkisar antara 35–75% (rerata 56%) dan di negara maju mencapai 18% dengan lebih separuhnya adalah anemia yang disebabkan oleh kekurangan zat besi.^{1,2} Keperluan zat besi ibu hamil lebih besar daripada perempuan tidak hamil. Keperluan ini mulai meningkat tajam saat memasuki triwulan kedua seiring dengan naiknya keperluan untuk peningkatan masa eritrosit, volume plasma, pertumbuhan janin serta plasenta. Keperluan zat besi tertinggi terjadi dalam kehamilan triwulan ketiga.^{2,3} Dengan demikian bahaya kekurangan di ibu hamil sesuai dengan peningkatan usia kehamilan.⁴

Penelitian di Meksiko tahun 2006 melaporkan peningkatan bahaya tiga kali lipat kejadian anemia bayi dari ibu hamil dengan anemia yang disertai kekurangan zat besi dapat mengganggu pertumbuhan kognitif maupun motorik anak di kemudian hari.⁵ *World Health Organization* menyarankan penggunaan ASI khusus untuk bayi selama enam (6) bulan guna menurunkan angka kejadian infeksi dan meningkatkan tumbuh kembangnya. Agar kegiatan ASI khusus berlangsung lebih banyak, maka perlu upaya pemberantasan masalah yang berpeluang terkait gizi ibu hamil dan menyusui di antaranya nutrisi gizi zat besi sehingga gangguan tumbuh kembang anak akibat kekurangan zat besi dapat dihindarkan.⁶ Fokus diutamakan kepada pembangunan kesehatan Indonesia antara lain peningkatan kesehatan ibu, bayi dan balita dan perbaikan status gizi masyarakat. Peningkatan status gizi balita dengan upaya program “Intervensi 1000 Hari” meliputi perubahan perilaku, suplemen zat gizi mikro dan penanggulangan gizi kurang dan buruk. Semua upaya di atas dalam rangka peningkatan mutu sumber daya manusia salah satunya adalah anak sebagai angkatan penerus bangsa menjadi hal utama Nasional Kabinet Indonesia Bersatu II di bidang Kesehatan.⁷

Upaya deteksi kekurangan zat besi sangat penting untuk segera dapat dilakukan tindakan suplementasi maupun pengobatan zat besi sehingga menyebabkan komplikasi sistemik timbul yang bersifat menetap dapat dicegah.^{8–11} Tolak ukur hematologis untuk diagnosis kekurangan zat besi selama ini hanya bermanfaat untuk mendeteksinya pada tahap lanjut.^{12,13} Perkembangan teknologi yang ada di alat hematologis otomatis dengan metode *flowcytometri* dalam dasawarsa terakhir menghasilkan tolak ukur

yang dapat menunjukkan kandungan hemoglobin dalam retikulosit dalam berbagai telitian mempunyai kenasaban dan ketepatan diagnostik kuat dengan status zat besi. Cara tersebut merupakan yang paling sederhana dalam menilai kekurangan zat besi di ibu hamil cukup bulan.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesahihan diagnostik Ret-He untuk mendiagnosis kekurangan zat besi di ibu hamil bersamaan dengan anemia dan penyaringan kekurangan zat besinya di ibu hamil yang cukup bulan tetapi tanpa anemia. Manfaat yang diharapkan adalah didapat cara lebih sederhana dan tepat guna dalam mendiagnosis kekurangan zat besi lebih dini di ibu hamil cukup bulan sehingga pengambilan keputusan pengobatan dapat segera dilakukan.

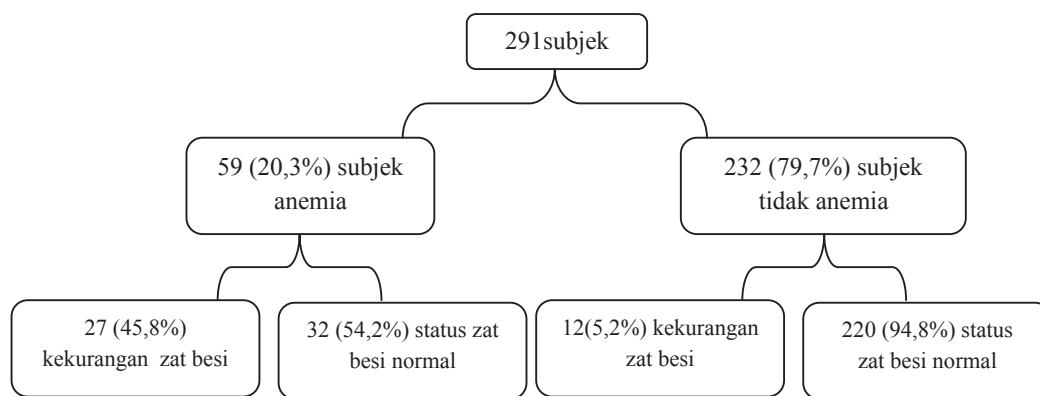
METODE

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan potong lintang. Subjek penelitian adalah ibu hamil cukup bulan di RS PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta antara bulan Mei sampai dengan November 2013. Patokan ketidaksertaan adalah apabila peserta menerima transfusi darah dalam waktu tiga (3) bulan terakhir, angka leukosit $<5900/\mu\text{L}$ atau $>16.900/\mu\text{L}$ dan makrositosis ($\text{MCV}>99\text{ fL}$). Sampel darah diambil melalui vena kubiti sebanyak tujuh (7) mL. Dua mL sampel darah dimasukkan ke dalam tabung EDTA untuk diperiksa hematologis rutin dan Ret-He dengan alat hematologis otomatis *Symex XT 2000-i* (*Symex Corporation*, Kobe, Japan). Lima mL sampel darah diambil serumnya untuk diperiksa serum zat besi dan *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) untuk memperoleh nilai saturasi transferin (Tsat) menggunakan *Cobas analyzer C 501* (*Roche Diagnostics*, Jerman) dan Serum Feritin (SF) menggunakan *Minividas*. Berdasarkan kadar Hb subjek dibagi dalam dua (2) kelompok yaitu pengidap anemia ($\text{Hb}<11\text{ g/dL}$) dan yang tidak $\text{Hb}\geq 11$ dan berdasarkan kadar saturasinya dengan Tsat $<9\%$. Yang bersangkutan disebut menderita kekurangan zat besi dan status zat besi normal apabila Tsat $\geq 9\%$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek ibu hamil cukup bulan dalam persalinan diperoleh sebanyak 291 orang. Rincian pembagian subjek penelitian terlihat di Gambar 1.

Pada penelitian ini patokan anemia apabila kadar $\text{Hb}<11\text{ g/dL}$ dan digunakan Tsat dengan *cut off* $<9\%$ untuk menentukan kekurangan zat besi. Subjek dengan angka leukosit di luar batas normal untuk umur kehamilan cukup bulan ($5,9\text{--}16,9\times 10^3/\mu\text{L}$) tidak



Gambar 1. Rincian pembagian subjek penelitian berdasar kadar Hb dan Tsat.

diikutsertakan dalam analisis. Leukosit secara kasar mampu menyingkirkan kondisi inflamasi akut karena hal tersebut berpengaruh terhadap berbagai tolok ukur status zat besi.^{15,16} Tabel 1 dan 2 memperlihatkan ciri subjek dan hasil memeriksa berbagai tolok ukur terkait hematologis dan biokimia di mereka dengan anemia dan yang tidak.

Analisis Chi kuadrat tidak didapatkan perbedaan bermakna antara semua faktor kebahayaan anemia dengan kejadiannya di subjek penelitian. Hasil ini berbeda dengan telitian di tempat lain yang menunjukkan bahwa faktor tingkat pendidikan, riwayat angka kelahiran tinggi (sering hamil) dan jarak kelahiran yang pendek. Hal di atas berpengaruh terhadap mutu diit ibu dan pengurangan cadangan zat besi di setiap kehamilan akibat proses kehilangan zat besi yang tinggi pada perdarahan persalinan,

keperluan eritropoeisis dan saat laktasi.^{17,18} Kesadaran masyarakat Bantul akan kepentingan kesehatan reproduksi. Reproduksi yang tinggi dapat dilihat dari sebagian besar subjek mempunyai jarak kelahiran panjang, memeriksakan kehamilan >4 kali dan rutin meminum suplemen zat besi. Pelaksanaan gerakan 1000 HPK yang ada berupa intervensi khas di ibu hamil (suplementasi zat besi minimal 90 butir dan cakupan kunjungan sebelum lahir minimal empat/4 kali) mencapai hasil yang cukup baik. Namun, upaya tersebut masih perlu ditingkatkan.

Berdasarkan hasil periksaan di laboratorium kedua kelompok didapatkan perbedaan yang sangat bermakna bagi semua tolok ukur (lihat Tabel 2). Kelompok pengidap anemia memiliki nilai rerata Ret-He $29,40 \pm 4,70$ pg, mirip dengan nilai yang diperoleh di Medan yaitu sebesar $29,59 \pm 4,03$ pg¹⁹, sedangkan

Tabel 1. Ciri subjek penelitian berdasarkan status anemia

Ciri	Jumlah keseluruhan n=291(%)	Anemia n=59(%)	Tidak anemia n=232(%)	P (selang kepercayaan 95%)
Usia ibu melahirkan	14-44**	$29,76 \pm 4,42^*$	$29,84 \pm 5,58^*$	0,914
Tingkat pendidikan				0,246
≤SMA	26(8,9)	3(5,1)	23(9,9)	
>SMA	265(91,1)	56(94,9)	209(90,1)	
Paritas ibu				0,736
0-2	283(97,3)	57(96,6)	226 (97,4)	
≥3	8(2,7)	2(3,4)	6(2,6)	
Jarak kehamilan sekarang dengan kelahiran sebelumnya				0,774
hamil pertama atau >2 tahun	243(83,5)	50(84,7)	193 (83,2)	
≤2 tahun	48(16,5)	9(15,3)	39(16,8)	
Kekerapan ANC				0,442
ANC <4	82(28,2)	19(32,2)	63(27,2)	
ANC ≥4	209(71,8)	40(67,8)	169(72,8)	
Suplementasi zat besi				0,117
Diminum rutin	202(69,4)	36(61)	166(71,6)	
Diminum tidak rutin	89(30,6)	23(39)	66(28,4)	

* Rerata±SB

** Minimum-maksimum

Tabel 2. Nilai tolok ukur laboratorik di subjek yang anemia dan tidak anemia

Tolok ukur	Subjek yang anemia	Subjek yang tidak anemia	P
	(N=59)	(N=232)	
Hb (g/dL)	10,01±0,97	12,47±0,97	0,000*
MCV (fL)	80,89±7,79	87,54±5,56	0,000**
MCH (pg)	25,90±3,20	29,34±2,42	0,000**
MCHC (g/dL)	31,97±1,53	33,50±1,30	0,000**
RDW-CV (%)	15,23±2,35	14,45±1,54	0,003**
Ret-He (pg)	29,40±4,70	34,72±2,92	0,000**
SF (μg/dL)	10,54±8,88	24,73±19,24	0,000**
Tsat (%)	10,86±8,59	18,49±10,12	0,000**

Hb, hemoglobin; MCV, *Mean Cell Volume*; MCH, *Mean Corpuscular Hemoglobin*; MCHC, *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*; RDW, *Red Cell Distribution Width*; Ret-He, *Reticulocyte Hemoglobin equivalent*; SF, Serum Feritin; Tsat, *transferin saturation*

*Uji t-independen, bermakna jika $p < 0,05$

**Uji Mann Whitney, bermakna jika $p < 0,05$

di negeri Belanda mendapatkan sebesar $30,32 \pm 2,08$ pg.²⁰ *World Health Organization* memperkirakan kejadian anemia di negara maju dan berkembang adalah 14% dan 51%, sedangkan pada penelitian ini didapatkan 20,3%. Penyebab Hb di kehamilan yang turun adalah pengembangan fisiologis volume plasma yang meningkat 50% dibandingkan dengan sebelum hamil. Peningkatan ini mulai terjadi pada triwulan kesatu (1) dan kedua (2) untuk memenuhi peredaran yang memadai di plasenta dan mencapai puncaknya di kehamilan minggu ke-24 sampai dengan 32. Menjelang kelahiran, kepekatan Hb meningkat mendekati kadar Hb sebelum kehamilan. Peningkatan ini terjadi pada triwulan ketiga akibat kecepatan eritropoiesis meningkat, yang menaikkan jumlah eritrosit sekitar 25%. Batas bawah nilai rujukan Hb untuk perempuan hamil adalah 11 g/dL dan batas yang disebut anemia berat apabila $Hb < 7$ g/dL.²¹ Mekanisme lain penyebab anemia di kehamilan adalah defisiensi zat besi, infeksi parasit dan inflamasi kronis. Keperluan zat besi harian perempuan meningkat selama kehamilan dengan rerata tiga (3) sampai dengan tujuh (7) kali lipat (dari 1 mg menjadi antara 3–7,5 mg elemen zat besi)

karena keperluan pertumbuhan janin dan plasenta. Peningkatan eritropoiesis selama triwulan ketiga dan kehilangan darah saat persalinan akan meningkatkan keperluan zat besi.²² Melihat profil hasil memeriksa laboratoris di atas, maka dapat diramalkan bahwa sebagian penyebab anemia di subjek tersebut adalah defisiensi zat besi.

Subjek pengidap anemia dengan $Tsat < 9\%$ digolongkan Anemia Defisiensi zat Besi (ADB). Di awal kehamilan, kepekatan feritin dalam serum masih cukup dapat dipercaya untuk menunjukkan kondisi defisiensi zat besi. Pengenceran (hemodilusi) yang terjadi pada triwulan dua dan tiga akan menurunkan kepekatan semua tolok ukur status zat besi sehingga nilai *cut off* yang biasa digunakan perempuan tidak hamil tidak sesuai untuk kondisi hamil. Nilai rentang feritin pada pemakaian baik suplementasi maupun tidak adalah antara 0–116 μg/dL subjek pengidap anemia dengan defisiensi zat besi dan tanpa defisiensi besi. Pengukuran yang berasas berupa angka banding seperti: $ZPP \mu\text{mol/mol haem}$, saturasi-transferin dan $sTfr/\text{feritin}$ lebih dapat dipercaya.¹⁶ Di Tabel 3 ditunjukkan perbandingan nilai tolok ukur laboratoris.

Tabel 3. Nilai tolok ukur laboratoris subjek pengidap anemia dengan defisiensi zat besi dan yang tanpa defisiensi besi

Tolok ukur	Anemia defisiensi zat besi	Anemia bukan defisiensi zat besi	P
	N=27 (45,8%)	N=32 (54,2%)	
Hb (g/dL)	9,70±1,14	10,28±0,70	0,023*
MCV (fL)	77,78±7,21	83,5±7,39	0,001**
MCH (pg)	24,57±2,98	27,03±2,98	0,001**
MCHC (g/dL)	31,54±1,347	32,33±1,59	0,023**
RDW-CV (%)	15,64±2,854	14,97±1,80	0,267**
Ret-He (pg)	26,59±4,03	31,78±3,89	0,000**
SF (μg/L)	7,80±4,60	12,85±10,85	0,027**

Hb, hemoglobin; MCV, *Mean Cell Volume*; MCH, *Mean Corpuscular Hemoglobin*; MCHC, *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*; RDW, *Red Cell Distribution Width*; Ret-He, *Reticulocyte Hemoglobin equivalent*; SF, Serum Feritin

*Uji t-independen, bermakna jika $p < 0,05$

**Uji Mann Whitney, bermakna jika $p < 0,05$

Tabel 4. Perbedaan tolok ukur hematologis berdasarkan saturasi transferin di kelompok ibu yang tidak menderita anemia

Tolok ukur	Defisiensi zat besi (N=12)	Status zat besi normal (N=212)	P
Hb (g/dL)	11,90±0,73	12,49±0,97	0,017*
MCV (fL)	82,46±6,18	87,81±5,40	0,005**
MCH (pg)	26,76±1,98	29,48±2,37	0,000**
MCHC (g/dL)	32,48±0,58	33,56±1,30	0,000**
RDW-CV (%)	14,73±1,04	14,43±1,56	0,115**
Ret-He (pg)	30,39±2,05	34,95±2,78	0,000**
SF (µg/dL)	7,72±2,56	25,65±19,32	0,000**

Hb, Hemoglobin; MCV, Mean Cell Volume; MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin; MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; RDW, Red Cell Distribution Width; Ret-He, Reticulocyte Hemoglobin equivalent; SF, Serum Ferritin

*Uji t-independen, bermakna jika $p < 0,05$

**Uji Mann Whitney, bermakna jika $p < 0,05$

Kecuali RDW, semua hasil laboratorik menunjukkan perbedaan bermakna antara subjek ADB dengan yang anemia dan karena penyebab lainnya. Kemaknaan terbesar terlihat tolok ukur Ret-He ($p=0001$).

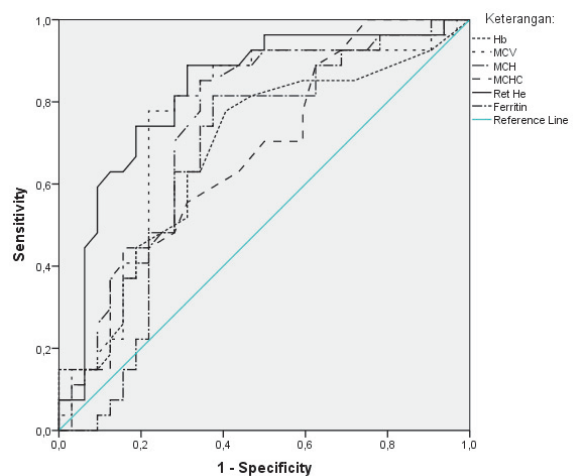
Ibu hamil dengan ADB yang mempunyai kadar Hb lebih rendah daripada jika anemia karena penyebab lain yaitu: pengenceran darah (hemodilusi), infeksi parasit dan inflamasi kronik. Kejadian ADB pada penelitian ini adalah 9,3% dari seluruh subjek dan 45,8% dari yang menderita anemia. Data profil kesehatan Provinsi Yogyakarta tahun 2011 mendapatkan kejadian ibu hamil pengidap anemia 18,90% menurun jika dibandingkan dengan kejadian pada tahun 2010 sebanyak 20,95%. Dan berkejadian tertinggi di kabupaten Bantul yang mencapai 25,60%, sedangkan pada tahun 2012 hal tersebut di sebagian besar kabupaten/kota di DIY berada dalam kisaran antara 15–39%.^{23,24}

Subjek penelitian dengan kadar Hb normal dibagi berdasarkan Tsat menjadi defisiensi zat besi dan status yang normal (lihat Tabel 4). Meskipun belum jatuh dalam anemia, tetapi kadar Hb subjek dengan defisiensi zat besi lebih rendah bermakna daripada yang normal. Pada penelitian ini kelompok defisiensi zat besi memiliki nilai rerata *Ret He* 30,39±2,05 pg, sedangkan di telitian oleh Primiastanti dan Sukartini

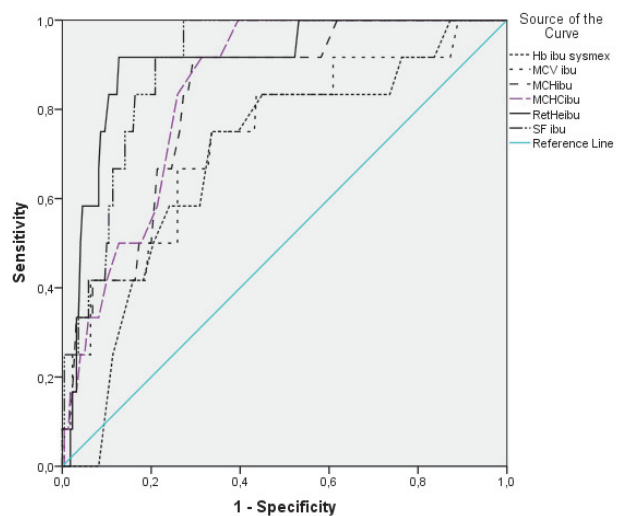
Tabel 5. Nilai AUC tolok ukur status zat besi untuk mendiagnosis defisiensi besi di ibu hamil dengan anemia

Tolok ukur	AUC	P
Hb (g/dL)	0,679	0,018
MCV (fL)	0,756	0,001
MCH (pg)	0,742	0,001
MCHC (g/dL)	0,672	0,023
Ret-He (pg)	0,825	0,000
SF (µg/dL)	0,668	0,027

P bermakna jika $< 0,05$



Gambar 2. Kurva ROC berbagai tolok ukur laboratorik dalam diagnosis defisiensi zat besi ibu hamil dengan anemia



Gambar 3. Kurva ROC berbagai tolok ukur laboratorik dalam mendiagnosis defisiensi zat besi ibu hamil tanpa anemia

di Jakarta mendapatkan nilai sebesar $33,60 \pm 1,88$ pg. Namun, penelitian tersebut dilakukan di subjek ibu hamil triwulan 1–2. Perbedaan sangat bermakna didapatkan di tolak ukur: MCV, MCH, MCHC, *Ret He* dan SF ($p < 0,01$).²⁵

Penampilan Diagnostik Ret-He

Penilaian penampilan diagnostik dilakukan dengan membandingkan hasil yang didapat dari uji baku emasnya. Pada penelitian ini Ret-He diuji diagnostik untuk menetapkan defisiensi zat besi bagi ibu hamil cukup bulan dengan dan tanpa anemia dengan menggunakan Tsat sebagai baku emas di *cut off* $< 9\%$. Hasil menilai diagnostik Ret-He dapat dilihat dari nilai *Area Under Curve* (AUC) yang dihasilkan kurva ROC di berbagai titik potong nilai *cut off* Ret-He dengan baku emas Tsat (lihat Gambar 2 dan 3). Tabel 5 dan 6 menunjukkan nilai AUC tolak ukur status zat besi untuk mendiagnosis defisiensi zat besi di ibu hamil dengan dan tanpa anemia.

Nilai AUC merupakan ukuran kekuatan uji diagnostik tertentu dalam membedakan ada tidaknya penyakit di pasien. Pada penelitian ini didapatkan Ret-He bernilai AUC tertinggi baik di kelompok ibu anemia maupun yang tidak anemia (lihat Tabel 5 dan 6). Tabel 7 menunjukkan nilai uji diagnostik Ret-He untuk deteksi defisiensi zat besi di subjek anemia dan yang tidak. Untuk penentuan subjek anemia yang menderita defisiensi zat besi diperoleh nilai *cut off* Ret-He 29,8 pg. Dan untuk penentuan subjek tidak anemia disertai menderita defisiensi zat besi diperoleh nilai *cut off* Ret-He 31,95 pg (lihat Tabel 7).

Dibandingkan dengan penelitian serupa di tempat lain di Indonesia maupun di luar negeri penampilan diagnostik Ret-He pada penelitian ini menunjukkan hasil lebih baik. Beberapa telitian yang telah dilakukan

untuk menilai manfaat Ret-He dalam mendeteksi defisiensi zat besi di populasi ibu hamil antara lain dilakukan di Jakarta pada tahun 2013²⁵ yang meneliti peran Ret-He sebagai uji saring defisiensi zat besi di 100 ibu hamil triwulan 1 dan 2 mendapatkan hasil nilai *cut off* 33,65 pg (kepekaan 67% dan kekhasan 64,18% dan AUC 0,664) dengan feritin sebagai baku emas. Telitian di Medan¹⁹ dengan 68 ibu hamil triwulan 3 yang bertujuan membandingkan ketepatan diagnostik Ret-He menggunakan Tsat $< 16\%$ sebagai baku emas untuk menentukan tolak ukur yang lebih baik dalam mendeteksi defisiensi zat besi, mendapatkan nilai *cut off* Ret-He untuk mendeteksinya $< 31,45$ pg dengan kepekaan 63,6% dan kekhasan 79,2% dan AUC 0,761. Penelitian di Finlandia tahun 2008¹⁴ menilai petanda diagnostik status zat besi menggunakan CHr yaitu tolak ukur yang serupa dengan Ret-He di 202 perempuan hamil cukup bulan dengan memperbandingkan terhadap % sat $\leq 11\%$ untuk deteksi defisiensi zat besi mendapatkan *cut off* 28,8 pg, dengan kepekaan 82,6% dan kekhasan 71,3% dengan AUC 0,79.

Nilai *cut off* Ret-He yang sama dengan hasil meneliti ini, yaitu 29,6 pg digunakan oleh Schoorl²⁰ sebagai dasar untuk meneliti pengaruh suplementasi zat besi terhadap perubahan nilai Ret-He dan RBC-He di 25 pasien ibu hamil triwulan tiga yang menderita anemia. Suplemen diberikan untuk ibu hamil yang mempunyai Hb ≤ 110 g/L, *Ret-He* $< 29,6$ pg dan *zinc protoporphyrin* > 75 mol/mol hem nilai Ret-He $< 29,6$ pg. Oleh karena hasil meneliti menunjukkan perubahan bermakna pada peningkatan nilai Ret-He (dari $23,6 \pm 2,8$ pg menjadi $28,3 \pm 2,6$ pg; $P = < 0,001$) setelah suplementasi, maka tolak ukur Ret-He disarankan untuk dimasukkan ke dalam muatan aturan penyarangan anemia dan pemantauan jangka pendek dampak suplementasi zat besi.

Nilai *cut off* Ret-He yang diperoleh dari penelitian ini untuk mendeteksi defisiensi zat besi di ibu hamil tanpa anemia didapatkan angka yang lebih tinggi daripada subjek yang anemia (31,95 pg vs 29,60 pg). Pasien defisiensi zat besi yang disertai penurunan Hb (anemia) menunjukkan tahap lanjut dari hal terkait, yaitu kandungan zat besi di sumsum tulang sudah jauh berkurang dibandingkan dengan pada tahap sebelum menetap maupun menetap (sebelum anemia) sehingga hemoglobinisasi prekursor eritrosit juga berkurang yang berakibat kandungan Hb dalam retikulosit juga lebih rendah. Penampilan diagnostik Ret-He untuk deteksi defisiensi zat besi lebih bagus di subjek tanpa

Tabel 6. Nilai AUC tolak ukur status zat besi untuk mendiagnosis defisiensinya di ibu hamil tanpa anemia

Tolak ukur	AUC	P
Hb (g/dL)	0,695	0,023
MCV (fL)	0,738	0,005
MCH (pg)	0,822	0,000
MCHC (g/dL)	0,843	0,000
Ret-He (pg)	0,905	0,000
SF (μ g/dL)	0,900	0,027

P bermakna jika $< 0,05$

Tabel 7. Nilai uji diagnostik Ret-He untuk mendeteksi defisiensi zat besi di subjek anemia dan yang tidak anemia

Kelompok	AUC	Cut off	Kepekaan	Kekhasan	NRP	NRN	LR(+)	LR(-)
Anemia	0,825	29,60 pg	82%	72%	73%	82%	2,89	0,25
Tidak anemia	0,905	31,95 pg	92%	87%	28%	99%	7,2	0,09

anemia dibandingkan dengan anemia (AUC 0,905, kepekaan 92%, kekhasan 87% vs AUC 0,825 kepekaan 82%, kekhasan 72%). Hal ini dimungkinkan dalam kondisi ibu hamil pengidap anemia dengan banyak kelainan yang berpengaruh terhadap metabolisme besi, bukan hanya defisiensi besi saja, tetapi faktor: infeksi dan inflamasi, penyakit kronis dan penyakit hemoglobinopati, meskipun pada penelitian ini sudah berupaya dikeluarkan dengan menelusur riwayat sakit dan menyingkirkan subjek dengan abnormalitas angka leukosit. Namun, Hb tidak dianalisis untuk mendeteksi penyakit hemoglobinopati. Faktor perancu di atas kemungkinan besar tidak dijumpai di subjek tanpa anemia. Anemia yang ada dalam kehamilan dipengaruhi berbagai faktor/penyakit yang melatarbelakangi sehingga juga akan berdampak terhadap pembentukan eritrosit (eritropoeisis). Hal ini juga yang menjadi penjelasan mengapa penampilan diagnostik ferritin untuk deteksi defisiensi zat besi di subjek dengan anemia lebih buruk daripada yang tanpa anemia. Untuk subjek tanpa anemia ferritin mempunyai AUC yang terluas kedua setelah Ret-He dibandingkan dengan subjek pengidap anemia dan mendapatkan luas AUC yang rendah. Kadar serum ferritin memang merupakan tolok ukur biokimiawi paling peka dan khas menunjukkan kondisi defisiensi zat besi tanpa inflamasi (*simple iron deficiency*). Kekhasan tolok ukur ini mencapai 100% dibandingkan dengan pemeriksaan zat besi sumsum tulang sebagai baku emas.²⁶ Seringkali kadar serum ferritin tidak sebanding dengan cadangan zat besi sesungguhnya, oleh karena sebagai protein tahapan akut kadarnya meningkat dalam: kondisi inflamasi, infeksi, atau keganasan.²⁷ Diperoleh kenasaban antara SF dan hitung leukosit serta perbedaannya berdasarkan jumlahnya.²⁸

SIMPULAN

Nilai *cut off* Ret-He untuk mendiagnosis defisiensi zat besi di ibu hamil pengidap anemia adalah 29,8 pg (kepekaan 82% kekhasan 72%). Nilai *cut off* Ret-He untuk penyaringan defisiensi zat besi di ibu hamil tanpa anemia adalah 29,8 pg (kepekaan 92%, kekhasan 87%). Dibandingkan ferritin, Ret-He mempunyai kesahihan diagnostik yang lebih baik

untuk deteksi defisiensi zat besi di ibu hamil dengan atau tanpa anemia.

DAFTAR PUSTAKA

- De Benoist B, Mc Lean E, Egli I, Cogswell, M. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005. 1st Ed., Geneva, World Health Organization Press, 2008; 4-7.
- Raza N, Sarwar I, Munazza B, Ayub M, Sulemen M. Assesment of Iron Deficiency in Pregnant Women By Determining Iron Status. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2011; 23(2): 36-40.
- Thomas H B. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr, 2000; 72(1): 257S-64S.
- Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cusick SE, Lacher DA, Grummer-Strawn LM. Assessment of Iron Status in US Pregnant Women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. Am J Clin Nutr, 2011; 93(6): 1312-20.
- Meinzen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, Gallegos HO, Palacios GMR, Morrow AL. Risk of Infant Anemia Is Associated with Exclusive Breast-Feeding and Maternal Anemia in a Mexican Cohort. J. Nutr, 2006; 136(2): 452-8.
- WHO. The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding: Report of an expert Consultation. Geneva, World Health Organization Press, 2002; 1-2.
- Biro Perencanaan Dan Anggaran Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan. Program Prioritas Kementerian Kesehatan TA 2012-2013. Jakarta, 2012; 3-4.
- Brugnara C, Zurakowski D, Dicanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children. JAMA, 1999; 281(23): 2225-30.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical Markers and Hematologic Indices in the Diagnosis of Functional Iron Deficiency. Clin Chem, 2002; 48(7): 1066-76.
- Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent And Assessment of Iron Deficient states. Clin. Lab. Haematol, 2005; 28(5): 303-308.
- Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/> on January 2014.
- Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C. Screening Healthy Infants for Iron Deficiency Using Reticulocyte Hemoglobin Content. JAMA, 2005; 294(8): 924-30.
- Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the Laboratory Diagnosis of Functional Iron Deficiency. British Journal of Haematology, 2013; 161(5): 639-648.
- Ervasti M. Doctoral Disertation. Evaluation of Iron Status Using Methods Based on the Features of Red Blood Cells and Reticulocytes Evaluation. Kuopio University Publications D. Medical Sciences, 2008; 436.
- Cunningham FG. Laboratory Values in Normal Pregnancy: Protocol for High Risk Pregnancies, an Evidence Based Approach. 6th Ed., Oxford, Blackwell Science, 2010; 587-8.

16. Bain BJ, Bates I, Lewis SM. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th Ed., Amsterdam, Elsevier, 2012; 255–256.
17. Suega K, Dharmayuda TG, Sutarga IM, Bakta IM. Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women in Bali, Indonesia: A profile of Risk Factors and Epidemiology. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2002; 33(3): 604–7.
18. Abdelhafez AM, El-Soadaa SS. Prevalence and Risk Factors of Anemia among a Sample of Pregnant Females Attending Primary Health Care Centers in Makkah, Saudi Arabia. *Pakistan Journal of Nutrition*, 2012; 11(12): 1113–20.
19. Surbakti IS, Aman AK, Sitepu M. 2013. Perbandingan Retikulosit Hemoglobin (Ret-He) dengan Feritin sebagai Parameter Diagnostik pada Ibu Hamil Yang Mengalami Defisiensi Besi. *Buku Panduan Acara dan Kumpulan Abstrak Konas VIII-PIT XII PDS Patklin*, Yogyakarta, 2013; 140.
20. Schoorl M, Gaag D, Bartels P. Effects of Iron Supplementation on Red Blood Cell Hemoglobin Content in Pregnancy. *Hematology Reports*, 2012; 4(e24): 91–4.
21. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)(<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed 1 Agustus 2014).
22. Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. *Ann Hematol*, 2001; 80: 26–31.
23. DINKES PROV DIY. *Profil Kesehatan Provinsi D.I. Yogyakarta Tahun 2011*. Dinas Kesehatan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, Yogyakarta, 2012; 48–9.
24. DINKES PROV DIY. *Profil Kesehatan Provinsi D.I. Yogyakarta Tahun 2012*. Dinas Kesehatan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, 2013; 52–3.
25. Primiastanti P, Sukartini N. Iron Deficiency in Pregnant Women by Haemoglobin Reticulocyte (Ret-He). *Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2013; 19(3): 1–2.
26. Milman N. Iron and Pregnancy - A Delicate Balance. *Ann Hematol*, 2006; 85: 559–65.
27. Ong KH, Tan HL, Lai HC, Kuperan P. Accuracy of Various Iron Parameters in the Prediction of Iron Deficiency in an Acute Care Hospital. *Ann Acad Med Singapore*, 2005; 34: 437–40.
28. Ratnaningsih T. *Profil Soluble Transferrin Receptor (sTfR) pada Penderita TBC Paru dengan dan tanpa Anemia*. Tesis, Yogyakarta, Universitas Gadjah Mada, 2007; 75–6.