

BAB I. PENDAHULUAN

Anemia adalah salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling luas, terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Banyak sekali faktor penyebab anemia seperti kekurangan zat besi, vitamin A, B-6, B-12, riboflavin, dan asam folat. Selain itu penyakit kronis termasuk HIV/AIDS, serta kehilangan darah juga dapat menyebabkan anemia (INACG, 2022). Menurut *Global Burden of Disease*, survey di seluruh dunia menunjukkan bahwa pada tahun 2010 anemia masih mempengaruhi sepertiga populasi, sekitar setengah kasusnya disebabkan oleh defisiensi besi. Perkiraannya adalah sekitar 1.24 miliar orang menderita anemia defisiensi besi. Prevalensi global kekurangan zat besi tanpa anemia angkanya lebih besar dua kali lipat dari anemia defisiensi besi. Masalahnya menjadi relevan jika kita mempertimbangkan defisiensi zat besi fungsional, yang terjadi ketika zat besi sulit dimobilisasi dari simpanan seperti pada peradangan atau infeksi kronis, atau ketika ekspansi eritropoietik yang kuat oleh eritropoietin (EPO) eksogen atau endogen yang menyebabkan peradangan akut. (Camascella, 2018). Angka kejadian anemia di Indonesia terbilang masih cukup tinggi. Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi anemia pada remaja berusia 15-24 tahun sebesar 32%, artinya 3-4 dari 10 remaja menderita anemia. Pada pria, prevalensi anemia adalah sebesar 20.3%, prevalensi tersebut lebih rendah dibandingkan prevalensi anemia pada wanita yaitu sebesar 27,2% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018). Ikatan Dokter Anak Indonesia menyatakan hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) melaporkan kejadian anemia defisiensi besi sebanyak 48.1% pada kelompok usia balita dan 43.7% pada kelompok usia anak sekolah.

Anemia didefinisikan sebagai konsentrasi hemoglobin yang lebih rendah dari batas yang ditentukan oleh WHO (*World Health Organization*). Anemia dapat didiagnosis dengan menganalisis konsentrasi hemoglobin dalam darah atau dengan mengukur proporsi sel darah merah dalam darah lengkap. Hemoglobin adalah protein yang mengandung zat besi dalam sel darah merah yang membawa oksigen dari paru-paru ke sel-sel di seluruh tubuh. (INACG, 2002). Defisiensi besi didefinisikan sebagai

penurunan total kandungan besi dalam tubuh yang ditandai dengan turunnya kadar feritin atau saturasi transferin, sedangkan anemia defisiensi besi terjadi saat kondisi defisiensi besi cukup berat sehingga mengurangi proses eritropoiesis (Sandy dan Andriastuti, 2019)

Menurut Fitriany dan Saputri (2018) anemia defisiensi besi merupakan hasil akhir keseimbangan negatif besi yang berlangsung lama. Anemia defisiensi zat besi terjadi dalam 3 tahap perkembangan yang berurutan, berikut 3 tahap defisiensi besi :

1. Tahap pertama : Tahap ini disebut *iron depletion* atau *store iron deficiency*, ditandai dengan berkurangnya cadangan besi atau tidak adanya cadangan besi. Hemoglobin dan fungsi protein besi lainnya masih normal. Pada keadaan ini terjadi peningkatan absorpsi besi non heme. Feritin serum menurun sedangkan pemeriksaan lain untuk mengetahui adanya kekurangan besi masih normal (besi serum atau *serum iron* : >60 ug/dL).
2. Tahap kedua : Pada tingkat ini yang dikenal dengan istilah *iron deficient erythropoietin* atau *iron limited erythropoiesis* didapatkan suplai besi yang tidak cukup untuk menunjang eritropoiesis (besi serum : 40 - <60 ug/dL). Dari hasil pemeriksaan laboratorium diperoleh nilai besi serum menurun sedangkan *total iron binding capacity* (TIBC) meningkat dan *free erythrocyte porphrin* (FEP) meningkat.
3. Tahap ketiga : Tahap inilah yang disebut sebagai *iron deficiency anemia*. Keadaan ini terjadi bila besi yang menuju eritroid sumsum tulang tidak cukup (besi serum : <40 ug/dL), sehingga menyebabkan penurunan kadar Hb. Dari gambaran tepi darah didapatkan mikrositosis dan hipokromik yang progresif.

Kekurangan besi dengan atau tanpa anemia, terutama yang berlangsung lama dan terjadi pada usia 0-2 tahun dapat mengganggu tumbuh kembang anak, antara lain menimbulkan efek pada mekanisme pertahanan tubuh dan gangguan pada perkembangan otak. Meskipun anemia dapat diobati, akan tetapi gangguan perkembangan neurokognitif yang timbul akibat defisiensi besi bersifat permanen. Sehingga identifikasi adanya defisiensi besi sangat penting untuk memulai sedini mungkin terapi besi untuk mencegah komplikasi jangka panjang anemia defisiensi besi (Sandy dan Andriastuti, 2019).

Baku emas untuk mengidentifikasi defisiensi adalah tes direk dengan biopsi sumsum tulang menggunakan pengecatan *Prussian Blue*, dalam keadaan normal sumsum tulang terdapat 33% *sideroblast* yaitu *normoblast* yang mengandung zat besi, hanya pasien dengan penurunan zat besi sumsum yang mungkin mendapat manfaat dari terapi besi (Fischbach and Dunning, 2015). Namun pemeriksaan biopsi sumsum tulang bersifat invasif dan sulit diterapkan, sehingga dilakukan pemeriksaan tidak langsung sebagai solusinya meliputi tes hematologi dan tes biokimia. Menurut Flemming (2015) pemeriksaan saturasi transferin dapat digunakan untuk mendiagnosa defisiensi besi, saturasi transferin diperoleh dari perhitungan persentase kadar besi serum dibagi TIBC. Parameter lain yang digunakan untuk skrining status besi adalah hemoglobin (Hb), indeks eritrosit dan feritin. Namun pemeriksaan tersebut tidak praktis untuk skrining karena dipengaruhi oleh variabilitas biologis seperti variasi diurnal, makanan, dan inflamasi. Selain itu memerlukan beberapa kali proses pengambilan darah dan mahal.

Reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) merupakan suatu parameter hematologi yang terdapat pada alat Sysmex XN-2000 untuk mengukur kandungan hemoglobin retikulosit. Hemoglobin dalam retikulosit menginformasikan kondisi hemoglobinisasi sumsum tulang dalam 24-48 jam sebelum diperiksa sedangkan hemoglobin dalam eritrosit menginformasikan kondisi hemoglobinisasi sumsum tulang dalam 8-12 minggu sebelum dilakukan pemeriksaan sesuai umur rata-rata eritrosit di sirkulasi. Secara umum defisiensi besi fungsional mengacu pada kegagalan melepaskan besi dengan cukup cepat untuk mengimbangi kebutuhan sumsum tulang untuk eritropoiesis. Hal tersebut dapat terjadi bahkan ketika tubuh memiliki simpanan zat besi yang memadai. Mengukur kandungan hemoglobin retikulosit dapat menilai langsung zat besi yang sebenarnya digunakan untuk biosintesis hemoglobin sehingga dapat menunjukkan apakah tersedia zat besi yang cukup untuk eritropoiesis. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) merekomendasikan *content hemoglobin reticulocyte* (CHr) dalam menilai status besi pada pasien *chronic kidney disease undergoing routine hemodialysis* (CKD-HD) dengan cut off ≥ 29 pg sebagai target pemberian suplementasi besi pada pasien CKD-HD. CHr merupakan parameter yang sama dengan RET-He, berdasarkan hasil

penelitian Wirawan *et al* (2017), CHr pada alat ADVIA 2120 dan *reticulocyte hemoglobin equivalent* (RET-He) pada alat Sysmex XN 2000 memiliki kesesuaian yang baik dalam mengukur hemoglobin pada retikulosit untuk menilai status besi. Pada penelitian Fishbane *et al* (1997) yang melibatkan 164 pasien hemodialisis kronis, ketika subkelompok pasien secara acak diberikan dosis tunggal dekstran besi IV (100mg) menunjukkan CHr <26 pg dapat memprediksi defisiensi besi pada tahap awal dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 80%.

Telah dilakukan beberapa penelitian mengenai kadar RET-He pada anemia defisiensi besi penderita penyakit ginjal kronik, anemia defisiensi pada ibu hamil, anemia defisiensi pada anak dengan cut-off yang berbeda-beda, namun belum ada yang melakukan penelitian peran RET-He pada tahap perkembangan defisiensi besi. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui peran RET-He dalam mendeteksi tahap perkembangan defisiensi besi dibandingkan dengan pemeriksaan biomarker penanda status besi lain yaitu feritin, besi, TIBC dan saturasi transferin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peran RET-He pada tahap perkembangan defisiensi besi dan hubungannya dengan feritin, besi, TIBC dan saturasi transferin. Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Terdapat hubungan antara RET-He dengan feritin
2. Terdapat hubungan antara RET-He dengan besi
3. Terdapat hubungan antara RET-He dengan TIBC
4. Terdapat hubungan antara RET-He dengan saturasi transferin