

KADAR HEMOGLOBIN RETIKULOSIT DI ANEMIA DAN NONANEMIA AKIBAT DEFISIENSI BESI ABSOLUT DI GAGAL GINJAL TERMINAL TERKAIT HEMODIALISIS

*(Reticulocyte Hemoglobin Level of Absolute Iron Deficiency Anemia and
NonAbsolute Iron Deficiency Anemia In End State Renal Disease Undergoing
Maintenance Hemodialysis)*

Amelia Rachmiwati, Noormartany, Rubin Surachno Gondodiputro, Delita Prihatni

ABSTRACT

Absolute Iron Deficiency Anemia (IDA) is one of the complications in the End State Renal Disease (ESRD) patients undergoing maintenance hemodialysis, with an incidence of 76.4%. If this condition is not properly addressed, it can lead to impaired cardiac function and increased mortality. The incidence of this case is between 30–45%. The determination of the iron status in ESRD patients was set by the Perhimpunan Nefrologi Indonesia 2011 using serum ferritin and transferrin saturation, but they do not provide a meaningful change in the value of the initial state of the iron deficiency. This condition should be examined with other parameters combination as well as those influenced by diurnal variation and infection-inflammation condition. Reticulocyte hemoglobin (Ret-He) parameter can be used as a marker of bone marrow iron availability because these reticulocytes are young erythrocytes released from the bone marrow into the circulation. These conditions were circulated only within a short time about 1-2 days before becoming mature erythrocytes. The aim of this study was to determine the Ret-He level differentiation between absolute IDA and non absolute IDA states in ESRD patients whom underwent maintenance hemodialysis. This research was conducted in the Laboratory of Clinical Pathology-RSHS-Bandung from September 2012 to June 2013. The study design was cross-sectional. All subjects were ESRD patients undergoing hemodialysis maintenance for at least three (3) months and consisted of absolute IDA and non-absolute IDA based on the results of the ferritin and transferrin saturation calculations according to the criteria of Pernefri 2011 Reticulocyte hemoglobin levels were checked using a fluorescence flowcitometry principle in the automated hematology analyser. In this study it was found that the Ret-He mean in the absolute IDA was 26.1 pg/cell and 35.9 pg/cell in non absolute IDA. Statistical analysis was performed using Independent T-test. A total of 61 undergoing maintenance hemodialysis subjects participating in this study comprised patients with absolute IDA and non-absolute IDA who met the inclusion and exclusion criteria. It can be concluded that the Ret-He level in statistical analysis showed absolute IDA which was meaningful lower than nonabsolute IDA in ESRD patients undergoing maintenance hemodialysis ($p < 0.001$).

Key words: Absolute iron deficiency anemia, end state renal disease, maintenance hemodialysis, nonabsolute iron deficiency anemia, Ret-He level

ABSTRAK

Anemia Defisiensi Besi (ADB) absolut merupakan komplikasi Gagal Ginjal Terminal (GGT) dengan Hemodialisis (HD) yang rutin dan dapat mengakibatkan gangguan sistem kardiovaskular serta meningkatkan kematian. Penentuan anemia di pasien GGT berdasarkan Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) 2011 menggunakan tolak ukur feritin dan saturasi transferin, tetapi keduanya kurang peka, sebab harus diperiksa bersamaan serta dipengaruhi ragam diurnal dan infeksi-inflamasi. Tolak ukur Hemoglobin Retikulosit (Ret-He) dapat digunakan sebagai petanda ketersediaan zat besi sumsum tulang terkini, karena retikulosit merupakan eritrosit muda yang dilepaskan dari sumsum tulang ke edaran darah dan beredar singkat antara 1–2 hari. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan Ret-He di ADB absolut dan yang nonADB absolut di pasien GGT terkait HD rutin. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Patologi Klinik-RSHS Bandung sejak September 2012–Juni 2013. Rancangan penelitian adalah potong silang. Subjek penelitian adalah pasien GGT hemodialisis rutin, terdiri dari mereka yang ADB absolut dan bukan berdasarkan hasil feritin dan saturasi transferin. Pemeriksaan Ret-He menggunakan asas *fluorescence flowcitometry*. Sebanyak 61 subjek yang disertakan dalam penelitian ini terdiri dari kelompok ADB absolut dan yang nonADB absolut adalah mereka yang memenuhi patokan kesertaan dan yang tidak. Rerata Ret-He ADB absolut adalah 26,1 pg/sel dan yang nonADB absolut adalah 35,9 pg/sel. Analisis statistik menggunakan *Independent T-test*. Kadar Ret-He ADB absolut lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan yang nonADB absolut pasien GGT yang menjalani HD rutin ($p < 0,001$).

Kata kunci: Anemia defisiensi zat besi absolut, gagal ginjal terminal, hemodialisis rutin, Ret-He, nonanemia defisiensi zat besi absolut

PENDAHULUAN

Anemia hampir selalu ditemukan di pasien Gagal Ginjal Terminal (GGT), yang dikenal dengan anemia ginjal. Hal tersebut terutama disebabkan karena hasil hormon eritropoietin berkurang.^{1,2} Faktor lain yang berperan untuk anemia ginjal pada dasarnya berkaitan dengan penurunan kemampuan ginjal dalam mengeluarkan hasil akhir metabolik yang bersifat racun bagi tubuh, sehingga menyebabkan umur eritrosit memendek, hiperparatiroidisme dan infeksi-inflamasi. Kondisi malnutrisi dan infeksi-inflamasi dapat memperberat anemia dan mengganggu respons terhadap pengobatan *Erythropoiesis Stimulating Agent* (ESA).¹

Gagal ginjal terminal adalah kondisi klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal ireversibel, sampai pada derajat tertentu yang memerlukan pengobatan pengganti fungsi ginjal yang tetap berupa dialisis atau cangkok ginjal. Kondisi tersebut biasa disertai uremia yaitu gejala klinis dan laboratoris tertentu yang terjadi akibat fungsi ginjal menurun di Penyakit Ginjal Kronik (PGK). Gagal ginjal terminal termasuk ke dalam PGK derajat lima (5) dengan penurunan laju penyingkaran glomerulus mencapai <15 mL/menit/1,73m² luas permukaan tubuh.^{1,3}

Anemia yang terkait ginjal umumnya sudah bermanifestasi pada laju penyingkaran glomerulus <50 mL/menit (PGK derajat 3) dan kadar serum kreatinin >12 mg/dL.^{1,3,4} Pasien GGT yang menjalani HD rutin lebih banyak mengalami defisiensi zat besi akibat kehilangan darah.^{1,4} Jumlah pasien GGT defisiensi zat besi adalah sebanyak 25-75%. Jumlah pasien GGT yang defisiensi zat besi absolut yang menjalani HD rutin berdasarkan pemeriksaan baku emas zat besi sumsum tulang adalah 76,4%.^{5,6} Defisiensi zat besi terutama terjadi akibat kehilangan darah selama menjalani HD yang rutin. Semakin lama seorang pasien GGT menjalani HD akan memiliki bahaya kehilangan darah dan zat besi yang semakin besar pula.⁷

Kondisi defisiensi zat besi pasien GGT menyebabkan gangguan eritropoiesis di dalam sumsum tulang, sehingga pembuatan hemoglobin di dalam sel prekursor eritroid (retikulosit) menurun dan kadar hemoglobin dalam retikulosit (Ret-He) merendah.⁸

Diagnosis ADB absolut di pasien GGT yang HD-nya rutin (Pernefri 2011), jika kadar serum feritin sebanyak <200 ng/mL dan saturasi transferin <20%, sedangkan ADB fungsional dan dalam kondisi sama apabila kadar serum feritin ≥ 200 ng/mL dengan saturasi transferin sebanyak <20%.¹

Anemia di pasien GGT yang tidak ditanggulangi dengan baik dapat menyebabkan komplikasi sistem kardiovaskular, antara lain: perikarditis, efusi

perikardium, gangguan katup jantung akibat deposisi/pengendapan fosfat dan tekanan kontraktilitas miokardium karena uremia dan berakhir dengan gagal jantung. Hipertrofi ventrikel kiri dapat terjadi di sekitar 75% pasien GGT yang tidak menjalani dialisis. Penebalan otot ventrikel, kekakuan arteri, aterosklerosis dan kalsifikasi arteri koroner dengan jumlah pasien terkait antara 30–45% yang dapat menurunkan mutu hidup dan meningkatkan angka kematian di antara pasien GGT.⁹

Kondisi defisiensi zat besi di pasien GGT perlu ditemukan pada tahap awal agar segera dapat ditanggulangi. Sebaliknya, pemberian suplemen zat besi bagi pasien yang tidak mengalami defisiensi zat besi tidak akan memberi keuntungan dan hanya akan meningkatkan bahaya kelebihan zat tersebut.^{1,2}

Pemeriksaan status zat besi di pasien GGT yang ditetapkan oleh Pernefri 2011 adalah melalui perhitungan saturasi transferin dan pemeriksaan serum feritin,¹ tetapi tolak ukur tersebut belum memberikan perubahan nilai yang bermakna dalam kondisi defisiensi zat besi tahap awal. Kondisi tersebut harus diperiksa secara gabungan serta dipengaruhi oleh kondisi infeksi-inflamasi. Pemeriksaan Ret-He bermanfaat dalam menetapkan diagnosis defisiensi zat besi tahap awal, karena retikulosit yang dilepaskan dari sumsum tulang ke dalam edaran darah akan beredar selama 1–2 hari sebelum mengalami diferensiasi menjadi eritrosit dewasa. Kadar hemoglobin dalam retikulosit yang beredar di edaran darah dapat diukur.¹⁰ Kelebihan tolak ukur Ret-He adalah bahwa pemeriksaan ini dapat dikerjakan bersamaan dengan yang rutin, sehingga tidak memerlukan tambahan sampel dan menghemat biaya. Dengan demikian perawatan menjadi lebih hemat, tidak dipengaruhi infeksi dan inflamasi serta menggambarkan ketersediaan zat besi terbaru sebelum kadar serum feritin dan saturasi transferin memberikan perubahan.² Kebaruan penelitian ini adalah bahwa tolak ukur Ret-He sebagai petanda ADB absolut pasien GGT yang HD-nya rutin. Hal tersebut sudah pernah diteliti sebelumnya di beberapa negara dengan cara otomatis yang sama dan dengan pembandingan kadar serum feritin <100 ng/mL, namun menunjukkan hasil yang berbeda-beda, sehingga di Indonesia kasus semacam itu perlu diteliti. Penggunaan pembandingan kadar serum feritin yang berbeda, ditetapkan <200 ng/mL sesuai patokan Pernefri 2011. Hal tersebut khususnya akan dikaji di RSUP Dr. Hasan Sadikin-Bandung.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar Ret-He pasien GGT yang disertai dengan HD rutin yang juga mengidap anemia defisiensi zat besi absolut dan tanpa disertai anemia defisiensi zat besi absolut.

METODE

Subjek penelitian adalah pasien GGT yang telah menjalani HD rutin selama minimal tiga (3) bulan terhitung sejak tanggal hemodialisis pertama kali, dengan kekerapan dua (2) x/minggu di Unit Hemodialisis RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung. Penyaringan untuk menentukan subjek yang memenuhi patokan kesertaan dan bukan dilakukan melalui penilaian lewat: catatan medis, anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratoris dengan tiga (3) tahapan sebagai berikut: Penyaringan pertama mencari pasien GGT yang telah menjalani HD selama $\geq$ tiga (3) bulan, yang berusia ≥ 15 tahun, HBsAg nonreaktif, tidak ada riwayat transfusi darah dalam delapan (8) minggu, tidak mendapat pengobatan ESA $\leq$ dua (2) bulan. Subjek yang memenuhi patokan penyaringan pertama ini diikutsertakan dalam penyaringan berikut/kedua. Penyaringan kedua, darah samar tinja diperiksa menggunakan *Fecal Occult Blood Test* (FOBT). Hal ini bertujuan untuk menyaring keberadaan perdarahan yang tidak tampak di saluran cerna yang sering menyertai pasien GGT. Subjek yang hasil FOBT negatif selanjutnya akan diikutsertakan di penyaringan ketiga. Penyaringan ketiga, pasien GGT yang hasil FOBT negatif akan langsung diambil darahnya pada hari yang sama sebanyak lima (5) mL. Darah tersebut kemudian dipilah menjadi dua bagian, yang tiga (3) mL dimasukkan ke dalam tabung tanpa sesuatu isi (*plain*) untuk diambil serumnya sebagai bahan pemeriksaan feritin, zat besi dan TIBC dan sisanya dua (2) mL darah dimasukkan ke dalam tabung berisi antikoagulan *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* (EDTA) dan untuk pemeriksaan Laju Endap Darah (LED). Untuk darah lengkap digunakan program 35 tolok ukur, termasuk yang untuk Ret-He menggunakan alat hematologi otomatis dan sediaan hapusan darah tepi apabila diperlukan untuk penetapan hasil memeriksa darah lengkap.

Jumlah keseluruhan besar subjek penelitian minimal sebanyak 60 berdasarkan rumus ukuran sampel untuk uji hipotesis dua sisi di dua kelompok tidak bergantung.

Bahan penelitian adalah serum untuk memeriksa feritin dan saturasi transferin serta darah dengan antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan Ret-He dengan menggunakan *asas fluorescence flowcitometry* di alat hematologi otomatis. Rancangan penelitian adalah kuantitatif dengan cara amatan potong lintang menggunakan pendekatan analitik untuk menilai perbedaan antar variabel.¹⁴

Metode memeriksa Ret-He adalah fluoresensi dan *light scattering* dengan *asas retikulosit* yang telah terwarnai dengan *polymethine* (*Ret-search* (II)) akan dianalisis secara *flow-cytometry* menggunakan laser

semikonduktor di alat hematologi otomatis. Cara ini akan menghasilkan *scattergram* dengan sebaran dua (2) dimensi antara *forward scattered light* dan *lateral fluorescent light*. *Reticulocyte-Y* merupakan nilai rerata *forward scattered* dari sel retikulosit yang terfluoresensi. Tolok ukur Ret-He merupakan alihan secara matematika menggunakan alur regresi dari Ret-Y, sehingga diperoleh rentang normal kadar Ret He 28,2-35,7 pg/sel.¹⁵

Semua pemeriksaan laboratorik dilakukan di Departemen/UPF Patologi Klinik RSUP Dr Hasan Sadikin-Bandung. Data dicatat dalam borang penelitian sesuai dengan nomor urut kedatangan setiap subjek penelitian. Perbandingan kajian analitik dimulai dengan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk menguji apakah data bersebaran normal atau tidak. Uji *chi-kuadrat* digunakan untuk menganalisis data yang sangat kecil. Perbedaan antar kelompok berdasarkan *Independent T-test* apabila data bersebaran normal atau uji *Mann-Whitney* apabila tidak demikian.¹⁶

Pengambilan sampel dilakukan di Unit Hemodialisis Departemen/UPF Ilmu Penyakit Dalam. Pemeriksaan kadar serum feritin, saturasi transferin dan kadar Ret-He dilakukan di Departemen/UPF Patologi Klinik RSUP Dr Hasan Sadikin/Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Bandung pada bulan Maret–Mei 2013.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri subjek penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin dapat dilihat di Tabel 1.

Usia subjek penelitian dikelompokkan menjadi dewasa muda (15–50 tahun) dan usia tua (>50 tahun) sesuai golongan usia menurut WHO.¹⁷

Sedangkan perbedaan lama HD, indeks masa tubuh (IMT) dan LED subjek dapat dilihat di Tabel 2.

Tabel 1. Ciri subjek penelitian

Ciri	Kelompok penelitian	
	(GGT-HD)+ ADB absolut (n=31)	(GGT-HD)+ nonADB absolut (n=30)
Usia (tahun)		
Rentang	25–75	29–71
20–50	19 (61%)	9 (30%)
>50	12 (39%)	21 (70%)
Jenis kelamin		
Perempuan	13 (42%)	11 (37%)
Laki-laki	18 (58%)	9 (63%)

Keterangan: GGT= Gagal Ginjal Terminal, HD= Hemodialisis, ADB= Anemia Defisiensi Besi, Usia 15–50 tahun=dewasa muda; >50 tahun=usia tua.

Tabel 2. Perbedaan lama HD, IMT dan LED subjek penelitian

Ciri	Kelompok penelitian		Uji statistik
	(GGT-HD) + ADB (n=30)	(GGT-HD) + nonADB (n=31)	
Lama HD (bulan)			
Rentang	8-62	4-96	
Median	29	14	p = 0,001 ⁺
IMT (kg/m ²)			
<18,5 (n (%))	2 (6%)	2 (6%)	
18,5-24,99 (n(%))	29 (94%)	28 (94%)	p=0,681
LED (mm/jam)			
Rerata (±SB)	58 ± 22,9	66 ± 31,5	p = 0,295

Keterangan : GGT= Gagal Ginjal Terminal, HD= Hemodialisis, ADB= Anemia Defisiensi Besi absolut; SB= Simpangan Baku; nilai p atas dasar p<0,05 bermakna; * = bermakna.

Tabel 3. Perbedaan serum: feritin, zat besi dan TIBC serta saturasi transferin subjek penelitian

Tolok ukur	Kelompok penelitian		Uji statistik
	GGT-HD) + ADB (n=30)	(GGT-HD) + nonADB (n=31)	
Serum feritin (ng/mL)			
Rentang	7,58-199,0	212,7-2644,0	
Median	121,4	613,6	p<0,001 ⁺
Serum zat besi (μg/dL)			
Rentang	10,56-70,00	40,21-205,66	
Median	32,25	63,90	p<0,001 ⁺
TIBC (μg/dL)			
Rentang	130-424	171-364	
Median	256	221,0	p=0,054
Saturasi transferin (%)			
Rentang	3,51-19,94	20,18-58,26	
Median	13,51	27,64	p<0,001 ⁺

Keterangan : GGT=Gagal Ginjal Terminal, HD= Hemodialisis; ADB= Anemia Defisiensi Besi absolut; nilai p atas dasar p<0,05 bermakna; * = bermakna

Tabel 4. Perbedaan kadar Ret-He subjek penelitian

Kadar Ret-He (pg/sel)	Kelompok penelitian		P
	GGT-HD + ADB (n=30)	GGT-HD + Non ADB (n=31)	
Rerata	26,1	35,9	<0,001 ⁺
Simpang baku	4,1	1,8	

Keterangan : t = berdasarkan Independent T-Test dengan nilai p<0,05 berbeda bermakna; * =berbeda bermakna.

Di Tabel 2 tampak sebanyak 61 subjek penelitian dikelompokkan berdasarkan lama menjalani HD (bulan), IMT (kg/m²) dan LED (mm/jam) sebagai petanda inflamasi yang akan berpengaruh terhadap metabolisme besi dan kadar Ret-He.^{1,18}

Uji normalitas 61 orang subjek penelitian berdasarkan data Ret-He di kelompok ADB absolut dan yang nonADB absolut, menunjukkan bahwa kelompok GGT-HD dengan ADB absolut memiliki sebaran data yang normal dengan nilai p=0,220 (p>0,05). Demikian pula kelompok GGT-HD nonADB absolut dengan p=0,316 (p>0,05).

Perbedaan subjek penelitian pasien GGT yang menjalani HD rutin dan disertai ADB absolut dan yang tanpa berdasarkan kadar: serum feritin, zat besi, Total Iron Binding Capacity (TIBC) beserta perhitungan saturasi transferin dapat dilihat di Tabel 3.

Perbedaan kadar Ret-He di kelompok pasien GGT yang menjalani HD rutin disertai ADB absolut dan yang tanpa disertai hal yang sama ditunjukkan di Tabel 4.

Tabel 4 memperlihatkan bahwa berdasarkan hasil analisis yang menggunakan *Independent T-Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan perbedaan kadar Ret-He yang bermakna antara kelompok pasien GGT yang HD rutin disertai ADB absolut dan yang tanpa disertai hal yang sama. Kadar He lebih rendah di kelompok pasien GGT yang menjalani HD rutin dan disertai ADB absolut.

Tabel 2 menunjukkan bahwa kelompok nonADB absolut memiliki median lama menjalani HD lebih singkat, yaitu 14 bulan dibandingkan dengan median yang dijalani kelompok ADB absolut, yaitu 29 bulan. Hasil ini sesuai dengan pernyataan Wilson dkk.⁷, bahwa pasien GGT yang telah menjalani HD lebih lama akan memiliki bahaya kehilangan darah (kehilangan zat besi) lebih banyak.⁷ Kelompok nonADB absolut memiliki subjek penelitian yang telah menjalani HD lebih lama (96 bulan) dibandingkan dengan yang telah menjalani HD paling lama di kelompok ADB absolut (62 bulan). Hal tersebut disebabkan bahwa di kelompok nonADB absolut tersebut, walaupun subjek telah menjalani HD lebih lama, tetapi mereka memiliki riwayat mendapatkan transfusi darah dan suplementasi zat besi intravena yang teratur sebelumnya, sehingga subjek tidak mengalami defisiensi zat besi absolut. Lama menjalani HD kelompok ADB absolut pada penelitian ini menunjukkan lebih panjang waktunya secara bermakna dibandingkan dengan kelompok nonADB absolut (29 bulan bagi ADB absolut dan 14 bulan untuk nonADB absolut) dengan nilai p=0,001 (p<0,005), sehingga sesuai dengan pernyataan Wilson dkk.⁷ Lama menjalani HD yang lebih panjang terdapat di kelompok ADB absolut 29 bulan. Hal tersebut

karena telah mengalami kehilangan darah lebih banyak selama pelaksanaan HD dibandingkan dengan kelompok nonADB absolut yang baru menjalani HD selama 14 bulan.

Berdasarkan Tabel 2 di atas dapat dilihat bahwa hasil analisis statistik untuk data golongan IMT menunjukkan tidak terdapat perbedaan IMT yang bermakna di kelompok ADB absolut dan nonADB absolut dengan nilai $p=0,681$ ($p>0,05$). Sehingga kedua kelompok subjek pada penelitian ini dianggap memiliki status gizi yang relatif sama dan tidak mempengaruhi yang terkait zat besi tubuh dari faktor tersebut.

Indeks Masa Tubuh (IMT) subjek ADB absolut dan nonADB absolut pada penelitian ini sebanyak 94% berada dalam golongan berat badan normal, sehingga dapat disimpulkan bahwa status gizi subjek penelitian relatif baik, karena asupan zat besi dari makanan yang dapat mempengaruhi kadar Ret-He juga mencukupi. Hasil IMT subjek pada penelitian ini sesuai dengan kajian Kalantar-Zadeh dkk.¹⁹ yang menunjukkan rerata IMT $24,9 \pm 6,3$ kg/m², hal tersebut termasuk ke dalam ukuran berat badan normal.

Penelitian ini menggunakan perhitungan IMT sebagai tolok ukur antropometri yang terkait status gizi pasien. Karena IMT memiliki kenasaban yang baik dengan *Malnutrition Inflammation Score* (MIS). *Malnutrition Inflammation Score* adalah penilaian kuantitatif yang digunakan sebagai peramal angka kesakitan dan kematian dalam penatalaksanaan pasien GGT terkait HD yang rutin^{20,21} di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSHS, tetapi karena salah satu patokan MIS menggunakan kadar serum albumin yang tidak diperiksa pada penelitian ini, maka peneliti menggunakan pemeriksaan IMT sebagai pilihan dalam menentukan status gizi subjek penelitian. Pasien dengan hasil IMT $<18,5$ kg/m² luas permukaan tubuh termasuk kekurangan bobot badan dan disimpulkan memiliki status gizi termasuk asupan vitamin dan *trace elements* (antara lain zat besi) yang kurang. Hal tersebut dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan serum Ret-He, feritin dan saturasi transferin (antara lain penurunan pembuatan transferin dan feritin oleh hati). Sedangkan IMT $\geq 18,5$ kg/m² ($18,5-24,99$ kg/m²) termasuk berat badan normal sehingga status gizi subjek cukup baik dan tidak menjadi faktor pengganggu hasil pemeriksaan serum feritin dan perhitungan saturasi transferin dalam penelitian ini.^{22,23} Sebagian besar IMT subjek penelitian kelompok ADB absolut antara $18,5-24,99$ kg/m² (94% subjek) dengan nilai IMT terendah $16,65$ kg/m² dan nilai IMT tertinggi $21,48$ kg/m², hampir sama dengan kelompok nonADB absolut dengan IMT berat badan normal meliputi 94% subjek (nilai IMT terendah $16,44$ kg/m² dan IMT tertinggi $23,5$ kg/m²). Status

gizi subjek termasuk relatif baik. Empat orang subjek yang memiliki IMT $<18,5$ kg/m² (kekurangan bobot badan) sebanyak dua (2) orang dari kelompok ADB absolut dan sejumlah yang sama dari yang bukan. Hal ini disebabkan karena subjek penelitian ini memiliki kelainan bawaan postur tubuh (skoliosis), sehingga pertumbuhan tinggi badan terganggu (tubuh memendek) dan memiliki penyakit dasar diabetes melitus dengan kadar gula yang tidak terkontrol, sehingga tubuh menjadi kurus. Tubuh yang pendek dan atau berat badan yang kurang/kurus menyebabkan hitungan IMT menjadi rendah di bawah rentang IMT normal (kekurangan bobot badan).

Penelitian ini menggunakan tolok ukur LED sebagai petanda inflamasi akibat uremia kronik.^{1,24,25} Derajat inflamasi yang terjadi di subjek penelitian perlu diketahui karena akan mempengaruhi pembuatan hepsidin yang berperan sebagai protein pengatur zat besi utama tubuh. Dengan demikian hal tersebut dapat mengganggu pemenuhan keperluan zat besi untuk pembuatan hemoglobin dalam sel prekursor eritroid, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi kadar Ret-He.^{26,27}

Berdasarkan Tabel 3 di atas terlihat bahwa rerata LED kelompok ADB absolut adalah $58 \pm 22,9$ mm/jam dan rerata LED yang non adalah $66 \pm 31,5$ mm/jam, hal yang menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan LED jumlah kelompok normal. Laju endap darah merupakan petanda yang tidak khas untuk kondisi inflamasi, sehingga membuktikan bahwa jumlah pasien GGT yang menjalani HD rutin terjadi inflamasi.²⁸

Hasil memeriksa petanda inflamasi pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan kajian Shusterman dkk.²⁹ yang menemukan rerata LED di pasien PGK 60 mm/jam (meningkat) tanpa ada penyebab kondisi semacam yang lain (seperti keganasan dan infeksi).²⁹ Tingkat inflamasi yang diketahui melalui pemeriksaan LED pada penelitian ini sesuai pula dengan kajian Bathon dkk.³⁰ yang menemukan bahwa 59% pasien GGT menunjukkan LED ≥ 60 mm/jam dan hal ini membuktikan ada kondisi yang sejenis, yaitu mereka yang menjalani HD rutin.³⁰

Hasil LED sebagai petanda inflamasi di kelompok ADB absolut dan nonADB absolut menggunakan *Independent T-Test* menunjukkan tidak terdapat perbedaan LED yang bermakna di antara kedua kelompok penelitian tersebut ($p=0,295$). Pengaruh inflamasi (antara lain pengaruh kadar hepsidin) yang dapat mengganggu metabolisme zat besi dan mempengaruhi kadar Ret-He di kedua kelompok penelitian ini relatif sama.

Median kadar serum feritin seluruh subjek pada penelitian ini 199 ng/mL (rentang $7,58-2644$ ng/mL). Median kadar serum feritin di kelompok ADB absolut

lebih tinggi dibandingkan dengan kadar feritin normal (laki-laki: 12-300 ng/mL dan perempuan sebanyak: 10-150 ng/mL). Hasil ini serupa dengan beberapa telitian sebelumnya yang dilakukan di sejumlah pasien PGK. Telitian oleh Kalantar-Zadeh dkk.¹⁹ menunjukkan rerata kadar serum feritin di pasien GGT yang menjalani HD rutin $830,5 \pm 473,4$ ng/mL.¹⁹ Telitian yang dilakukan oleh Bell dkk.³¹ menunjukkan bahwa kadar serum feritin merupakan peramal status zat besi tubuh terbaik dibandingkan dengan tolak ukur sejenis lainnya dengan kadar diagnostik 80-350 ng/mL.³¹ Telitian yang dilakukan oleh Kalantar-Zadeh dkk.¹⁹ menunjukkan bahwa kadar serum feritin di skor zat besi sumsum tulang +1 (kondisi defisiensi zat besi absolut) masih lebih tinggi dibandingkan dengan kadar feritin yang normal, yaitu 429 ± 454 ng/mL.¹⁹ Telitian oleh Kalantar-Zadeh dkk.¹⁹ menyimpulkan hasil yang berbeda dengan kajian yang dilakukan oleh Bell dkk.³¹ yaitu kadar serum feritin yang tinggi di pasien GGT yang menjalani HD yang rutin bukan merupakan petunjuk keberadaan kelebihan zat besi dalam tubuh, melainkan sebagai protein tahap akut. Hal yang timbul karena kondisi uremia kronik dan tindakan hemodialisis itu sendiri merupakan faktor penyebab kondisi inflamasi yang terjadi di pasien GGT yang menjalani HD rutin.^{24,25}

Hal ini juga didukung oleh hasil memeriksa inflamasi melalui tolak ukur LED di keseluruhan jumlah subjek penelitian ini yang nilainya meningkat, dengan rerata $62 \pm 27,6$ mm/jam. Serum feritin selain sebagai tolak ukur status zat besi tubuh, juga merupakan salah satu protein tahap akut yang kadarnya dapat meningkat dalam kondisi infeksi atau inflamasi kronik.^{6,26}

Kondisi inflamasi sering terjadi di pasien GGT yang menjalani HD rutin dengan jumlah pasien 40–60%.¹⁹ Penyebab inflamasi di pasien GGT yang menjalani HD rutin adalah multifaktorial. Antara lain karena ada penumpukan komponen sisa hasil akhir metabolisme, penurunan aktivitas antioksidasi dalam serum, infeksi menjangkau pembuluh darah, cairan dialisis yang bersifat tidak terlalu steril (*less-than sterile*) dan teknik pemakaian tabung berulang untuk dialisis (*re-use tube dialysis*). Kondisi inflamasi kronik yang terjadi pada pasien ini akan meningkatkan kadar serum feritin.³²

Kadar serum feritin pasien PGK di telitian Margetic dkk.³³ didapatkan lebih tinggi, yaitu $357,7$ ng/mL (rentang 18,8-778,8 ng/mL) daripada penelitian ini. Kajian ini menunjukkan median $199,0$ ng/mL (rentang 7,58-2644,0 ng/mL). Telitian tersebut juga menunjukkan perbedaan kadar feritin yang bermakna ($p < 0,045$) berdasarkan hasil memeriksa dengan *C-Reactive Protein* (CRP) ≤ 5 mg/dL dan CRP > 5 mg/dL sebagai tolak ukur petanda inflamasi,³³ yang berfungsi untuk hal yang sama dengan LED

yang digunakan di pada penelitian ini. Penelitian ini menggunakan tolak ukur LED yang lebih sederhana pemakaiannya dibandingkan dengan CRP sebagai petanda inflamasi. Hasil uji statistiknya dianalisis menggunakan *Independent T-Test* yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna nilai LED di kelompok ADB absolut dan yang bukan, dengan nilai $p = 0,295$ ($p > 0,05$). Tingkat inflamasi yang terjadi di kedua kelompok subjek penelitian dapat mengganggu kadar Ret-He dianggap relatif sama. Hasil yang sama juga ditunjukkan di telitian Rambod dkk.³⁵ yang menunjukkan ada kadar feritin yang tinggi (> 500 ng/mL) yang disebabkan oleh peningkatan sitokin inflamasi *Interleukin-6*.³⁵ *Interleukin-6* merupakan sitokin inflamasi yang dilepaskan oleh makrofag yang teraktivasi akibat ada inflamasi/uremia kronik dan berfungsi sebagai petandanya pula.²⁶ Data telitian tersebut menjadi dasar pertimbangan bahwa kondisi inflamasi dapat merupakan sebagai penyebab kadar feritin pada penelitian ini meningkat.

Telitian Kalantar-Zadeh dkk.¹⁹ menunjukkan ada hubungan kadar serum feritin dengan tingkat inflamasi, gizi dan status zat besi di pasien GGT yang mengalami HD rutin.^{19,36}

Hasil meneliti di Tabel 3 mendapatkan saturasi transferin di kelompok ADB absolut didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan median 13,51% (rentang antara 3,51–19,94%). Hal tersebut dibandingkan dengan saturasi transferin di kelompok nonADB absolut yang menunjukkan median 27,64% (rentang antara 20,18–58,26%). Hasil ini sesuai dengan patokan defisiensi zat besi pasien GGT berdasarkan Pernefri 2011, yaitu saturasi transferin $< 20\%$.¹ Hasil meneliti yang dilakukan oleh Rahman dkk.³⁷ mendapatkan rerata saturasi transferin yang lebih tinggi, yaitu 23,8%. Saturasi transferin merupakan perbandingan dari dua tolak ukur defisiensi zat besi, yaitu kadar serumnya dan TIBC, sehingga hal yang bersangkutan dengannya lebih tinggi daripada telitian Rahman dkk.³⁷ Hal tersebut akan menyebabkan hitungan saturasi transferin menjadi lebih tinggi pula dibandingkan dengan hal yang sama kajian ini.

Kadar Ret-He kelompok ADB absolut didapatkan rerata $26,1 \pm 4,1$ pg/sel, yang berbeda bermakna dengan rerata di kelompok yang nonADB absolut. Yaitu didapatkan sebesar $35,9 \pm 1,8$ pg/sel dengan analisis menggunakan uji statistik *Independent T-Test* dengan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Walaupun demikian, untuk mengetahui apakah tolak ukur Ret-He ini dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk ADB absolut maupun yang fungsional untuk dilakukan uji kesahihan lebih lanjut. Rerata kadar Ret-He di kelompok ADB absolut pada penelitian ini lebih rendah daripada rentang normalnya yaitu 26,1 pg/sel. Hal tersebut menunjukkan bahwa memang terdapat

defisiensi zat besi untuk eritropoiesis di dalam sumsum tulang di kelompok ADB absolut tersebut.^{35,36}

Kelompok nonADB absolut sebanyak 21 dari 30 subjek sebanyak (70%) menunjukkan bahwa kadar serum ferritin >500 ng/mL, karena terdapat riwayat transfusi darah dalam waktu enam bulan sebelum pengambilan sampel, walaupun pelaksanaan terakhirnya dilakukan > dua (2) bulan sebelum pengambilannya untuk kajian ini (sesuai patokan kesertaan dan yang bukan). Kondisi tersebut disesuaikan dengan perkiraan usia rerata eritrosit di pasien PGK, yaitu sekitar antara 45–60 hari.^{4,24,25} Telitian yang dilakukan oleh Moreb dkk.⁴⁰ di pasien GGT yang menjalani HD rutin, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar serum ferritin dengan riwayat transfusi darah yang diberikan setiap bulan ($p < 0,001$).⁴⁰ Kadar ferritin yang tinggi di kelompok nonADB absolut pada penelitian ini lebih mengarah kepada keterkaitan riwayat transfusi darah dibandingkan dengan kondisi inflamasi. Mengingat tolok ukur inflamasi yang digunakan pada penelitian ini yaitu LED menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok kajian ini ($p = 0,295$ atau $p > 0,05$). Pengaruh peningkatan ferritin yang merupakan salah satu protein tahap akut akibat kondisi inflamasi di kedua kelompok penelitian ini dapat dianggap relatif sama.

Dalam telitian Karlsson⁴¹ ditemukan batas kadar Ret-He 30,5 pg/sel untuk ADB absolut di sejumlah kelompok nonPGK. Telitian tersebut melibatkan 60 orang subjek penelitian yang menggunakan baku emas yang paling peka dalam menentukan status zat besi tubuh, yaitu berdasarkan skornya yang terdapat di sumsum tulang. Subjek di telitian Karlsson⁴¹ yang pewarnaan biru Prussian negatif dimasukkan ke dalam kelompok ADB absolut, sedangkan rerata kadar Ret-He kelompok tersebut pada penelitian ini ditemukan lebih rendah, yaitu 26,1 pg/sel. Hal tersebut membuktikan bahwa jumlah pasien GGT yang menjalani HD rutin mengalami kehilangan darah (kehabisan zat besi) lebih banyak daripada yang nonPGK atau GGT nonHD. Penelitian ini menggunakan baku pemeriksaan ferritin dan saturasi transferin yang kurang peka dibandingkan dengan pemeriksaan baku emas pewarnaan zat besi sumsum tulang seperti yang digunakan di kajian yang dilakukan oleh Karlsson.⁴¹

Kadar Ret-He kelompok ADB absolut di telitian ini ditemukan lebih rendah yaitu 26,1 pg/sel dibandingkan dengan yang untuk menentukan ADB di telitian Buttarello dkk.³⁵ yang menemukan hasilnya 30,6 pg/sel. Hal tersebut karena di telitian Buttarello dkk.³⁵ menggunakan acuan kadar serum ferritin yang lebih tinggi daripada yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu berkadar ≥ 200 ng/mL dan saturasi

transferin <20% (sesuai patokan NKF/K-DOQI 2006, yaitu untuk anemia defisiensi zat besi fungsional).³⁵ Dengan demikian, kadar Ret-He yang ditemukan menjadi lebih tinggi pula dibandingkan dengan yang ada pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan telitian yang dilakukan oleh Brugnara dkk.² yang menemukan bahwa di sejumlah pasien GGT yang menjalani HD rutin. Kadar Ret-He di kelompok ADB absolut lebih rendah dibandingkan dengan yang berfungsi.²

SIMPULAN

Kadar Ret-He pasien GGT yang menjalani HD rutin yang disertai ADB absolut lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tanpa disertai kondisi yang sama. Para peneliti masih menganggap diperlukan kajian lebih lanjut untuk mengetahui kesahihan tolok ukur Ret-He baik sebagai petanda ADB absolut maupun yang untuk fungsional di sejumlah pasien PGK. Hal itu terutama bagi yang menjalani HD rutin dan mendapat pengobatan ESA, serta menggunakan baku emas pewarnaan zat besi sumsum tulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Konsensus Manajemen Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik. Ed ke-2., Jakarta, Pemefti, 2011; 11-19.
2. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Assessment of Iron-Deficient States. *Journal of Clinical and Laboratory Haematology*. 2006; 28 (5): 303-8.
3. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in Adults. *American Journal Kidney Disease*. 2006; 47 (5 Suppl3): S16-85.
4. Skorecki K, Bargman J. Chronic Kidney Disease. Dalam: Jameson J, Loscalzo J, editor. *Harrison's Nephrology and Acid Base Disorders*. New York, McGraw Hill, 2010; 113-36.
5. Spinowitz B, Kausz A, Baptista J, Noble S, Sotiranathan R, Bernardo M. Ferumoxytol for Treating Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (8): 1599-605.
6. Hori W. Iron Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease: Taking the High Road. *Port J Nephrol Hypert*. 2009; 23 (1): 5-10.
7. Wilson L. End State Renal Disease: Uremic Syndrome. Dalam: Price S, Wilson L, editor. *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes*. Massachusetts, Mosby Elsevier, 2006; 954-5.
8. Wysocka J, Turowski D. New Reticulocyte Indices and Their Utility in Hematologic Diagnosis. *Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*; 2010; 49: 498-502.
9. Adamson J. Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. Dalam: Longo D, editor. *Harrison's Hematology and Oncology*. Ed ke-17., New York, McGraw Hill, 2010; 70-80.
10. Bell A, Hamnering DM. Morphology of Human Blood and Marrow Cells. Dalam: Hamnering DM, editor. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Philadelphia, PA Davis Company, 2009; 1-91.

11. Alatas H, Karyomanggolo W, Musa DA, Boediarso A, Oesman IN. Desain Penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Ed ke-3., Jakarta, Sagung Seto, 2010; 92-110.
12. Pagana K, Pagana T. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. St Louis, Mosby Elsevier, 2010; 336-339.
13. Cobas C. Systems, Editor. Fe- UBC-Roche Customer Technical Support. VI ed. Indianapolis: Roche Diagnostics. GmbH, D-68298 Mannheim. 2006; 1-3.
14. Elecsys and Cobas e. Analyzers, editor. Ferritin-Roche Customer Technical Support. Indianapolis: Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim. 2007; 1-10.
15. Sysmex Corporation. Principle for Measuring Reticulocytes with XE 5000 and XE 2100, Making Use of Bioimaging Technology. 2007 [diunduh 2 Februari 2011]. Tersedia dari: <http://www.sysmex.de/files/1/Image>.
16. Grobbee D, Hoes A. A Clinical Epidemiology: Principles, Methods and Applications for Clinical Research. Massachusetts, Jones and Bartlett Publishers, 2006; 231-233.
17. World Health Organization. Health Statistics and Health Information Systems. 2013 [diunduh 16 Juni 2013]. Tersedia dari: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en>.
18. Smith L. Hematopoiesis. Dalam: Rodak B, Fritsma G, Keohane E, editor. Clinical Principles and Applications. St Louis-Missouri, Elsevier-Saunders, 2012; 66-82.
19. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association Between Serum Ferritin and Measures of Inflammation, Nutrition and Iron in Hemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (1): 141-9.
20. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A Malnutrition-Inflammation Score Is Correlated With Morbidity and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J of Kidney Dis*. 2001; 38 (6): 1251-63.
21. Afsar B, Sezer S, Ozdemir FN, Celik H, Elsurur R, Haberal M. Malnutrition-Inflammation Score Is a Useful Tool In Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2005; 26 (6): 705-11.
22. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. 2004. Tersedia dari: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
23. World Health Organization. Expert Consultation. Appropriate Body Mass Index for Asian Populations and Its Implication for Policy and Intervention Strategies. Philadelphia, The Lancet. 2004; 157-63.
24. Alper AB. Uremia. Medscape Reference Drugs, Diseases and Procedures. 2012; 1-5.
25. Christopher MM. Uremia and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 2008; 63 (1): 1-13.
26. Macdougall IC. New Anemia Therapies: Translating Novel Strategies From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59 (3): 444-51.
27. Hoffbrand A, Moss E, Pettit J. Erythropoiesis and General Aspects of Anemia. *Essential Haematology*. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2006; 12-42.
28. Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. Ed ke-4., St Louis, Missouri, Mosby Elsevier, 2010; 234-5.
29. Shusterman N, Kummel PL, Kiechle FL. Factors Influencing Erythrocyte Sedimentation in Patients With Chronic Renal Failure. *Arch Intern Med*. 1985; 145: 1796-9.
30. Bathon J, Graves J, Jens P, Hamrick R, Mayes M. The Erythrocyte Sedimentation Rate in End-Stage Renal Failure. *Am J Kidney Dis*. 1987; 10 (1): 34-40.
31. Bell J, Kincaid W, Morgan R, Bunce H, Alperin J, Sarles H. Serum Ferritin Assays and Bone Marrow Iron Stores in Patient on Maintenance Hemodialysis. *Kidney Int*. 1980; 17: 237-41.
32. Horl WH. Clinical aspects of Iron Use In the Anemia of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (2): 382-93.
33. Margetic S, Topic E, Tesija Kuna A, I V. Soluble Transferrin Receptor and Transferrin Receptor-Ferritin Index in Anemia of Chronic Kidney Disease. *Dial Transplant*. 2006; 35: 520-30.
34. Beerenhout C, Bekers O, Kooman JP, Van der Sande FM, Leunissen KM. A Comparison Between The Soluble Transferrin Receptor, Transferrin Saturation and Serum Ferritin as Markers of Iron State in Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2002; 92: 32-5.
35. Rambod M, Kovacsdy CE, Kalantar-Zadeh K. Combined High Serum Ferritin and Low Iron saturation In Hemodialysis Patients: The Role of Inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (2): 1691-701.
36. Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *Am J of Kidney Dis*. 2003; 42 (5): 864-81.
37. Rahman MM, Dutta PK, Hoque M, Khan MIH, Banik D, Dutta AK. Evaluation of Iron Status by Bone Marrow Iron Stain and Its Correlation with Serum Iron Profile in Chronic kidney Disease (CKD). *J Bangladesh Coll Phys Surg*. 2007; 25 (3): 117-20.
38. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, Cantaro S, Olios F. Diagnosis of Iron deficiency in Patient Undergoing Hemodialysis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2010; 133 (6): 949-54.
39. Jonckheere S, Dierick J, Vanhoutheim H, Devleeschouwer M, Stove V. Erythrocyte Indices in the Assessment of Iron Status in Dialysis Dependent Patients with End State Renal Disease on Continuous Erythropoietin Receptor Activator versus Epoetin Beta Therapy. *Acta Haematol* 313785. 2010; 1-7.
40. Moreb J, Popvitz MM, Friedlaender MM, Korijn A, Hershko C. Evaluation of Iron Status in Patients on Chronic Hemodialysis: Relative Usefulness of Bone Marrow Hemosiderin, Serum Ferritin, Transferrin Saturation, Mean Corpuscular Volume and Red Cell Protoporphyrin. *Nephron*. 1983; 35 (3): 196-200.
41. Karlsson T. Comparative Evaluation of the Reticulocyte Hemoglobin Content Assay When Screening for Iron Deficiency in Elderly Anemic Patients. Uppsala Sweden: Uppsala University Hospital, Hematology Do, 2011; 2011 Article ID 925907: 1-3