

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Anemia merupakan permasalahan yang penting dan semakin menjadi sorotan pada penyakit ginjal kronis (PGK). Pada tahun 2010, prevalensi anemia dengan PGK di seluruh dunia diperkirakan mencapai 33% dan kejadiannya meningkat dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG). Penyebab anemia pada PGK adalah multifaktorial. Penyebab yang paling dikenal adalah produksi eritropoietin (EPO) yang tidak adekuat dengan angka kejadian sekitar 50%, namun ternyata defisiensi besi juga merupakan antara penyebab utama anemia pada PGK. Selain itu, anemia pada PGK juga dapat terjadi karena defisiensi asam folat, hemolitik, perdarahan, dan anemia karena penyakit kronik.<sup>1,2</sup>

Data yang dikumpulkan oleh *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III mendapatkan bahwa prevalensi anemia dengan PGK adalah 15,4%. Prevalensi anemia pada PGK meningkat dengan usia, yang berarti bahwa seiring dengan bertambahnya usia, populasi anemia pada PGK juga meningkat. Prevalensi anemia juga meningkat dengan tahapan PGK, yaitu sebanyak 8,4% pada stadium 1 menjadi 53,4% pada stadium 5. Fishbane *et al* (2009) menemukan bahwa angka defisiensi besi yang tinggi pada pria dewasa yaitu 57,8%-58,8% dan wanita 69,9%-72,8% pada PGK stadium 3–5, yang membuktikan bahwa anemia defisiensi besi semakin meningkat pada PGK tahap lanjut.<sup>3,4</sup>

Stansu S *et al* (2010) melakukan penelitian terhadap 100 pasien PGK dengan anemia (Hb <11 gr/dl) yang menjalani aspirasi sumsum tulang yang merupakan baku emas untuk menilai defisiensi besi menemukan bahwa 48% mengalami pengurangan simpanan besi di sumsum tulang. Gotloib L (2006) yang melakukan biopsi sumsum tulang pada 47 pasien PGK dengan anemia yang tidak diketahui penyebabnya melaporkan bahwa 46 dari mereka tidak memiliki bukti adanya endapan besi di sumsum tulang, yang konsisten dengan defisiensi besi yang berat.<sup>5,6</sup>

Limori S (2015) di Jepang melakukan penelitian prospektif terhadap 951 pasien PGK dan menemukan bahwa 15% pasien menderita defisiensi besi. Sebuah penelitian di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada tahun 2015 menemukan dari 39 pasien PGK dengan anemia, didapatkan 5 orang (12,8%) terdiagnosis anemia defisiensi besi.<sup>7,8</sup>

Anemia pada PGK dikaitkan dengan gangguan kognitif, gangguan tidur, progresivitas PGK yang meningkat, komorbiditas kardiovaskular, serta meningkatnya angka mortalitas. Biaya perawatan juga lebih tinggi pada pasien PGK dengan anemia dibandingkan dengan pasien non anemia, selain masalah kelelahan dan penurunan produktivitas.<sup>9</sup>

Anemia pada PGK juga sering dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup. Dalam sebuah penelitian menilai hubungan antara kadar Hb dan kuesioner *Kidney Disease Quality of Life* (KDQofL) pada 1.200 pasien PGK stadium 3-5 mendapatkan bahwa kadar Hb yang lebih tinggi meningkatkan kualitas hidup pasien PGK. Perbaikan berbagai domain kualitas hidup paling dramatis terjadi pada kelompok dengan Hb 11-12 gr/dl.<sup>10</sup>

*Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI)* telah menetapkan ferritin serum dan saturasi transferrin (TSAT) menjadi pemeriksaan utama untuk anemia defisiensi besi pada PGK. Saturasi transferrin (TSAT) adalah besi serum (SI) dibagi dengan *total iron binding capacity* (TIBC) dikali seratus persen, yang menggambarkan jumlah besi di sirkulasi. *Total iron binding capacity* mencerminkan transferrin, suatu protein yang mengikat besi dalam darah.<sup>11</sup>

Saturasi transferrin (TSAT) dan ferritin serum adalah parameter laboratorium yang paling banyak digunakan untuk menilai status besi, tetapi kedua penanda ini memiliki variabilitas biologis yang berlebihan. Penanda ini menunjukkan korelasi yang relatif buruk dengan simpanan besi di sumsum tulang dan respon eritropoietik terhadap besi.<sup>12</sup>

Meningkatnya prevalensi komorbiditas yang multipel pada pasien anemia dengan PGK telah menyebabkan penggunaan ferritin serum dan saturasi transferrin tidak akurat dalam mendiagnosis anemia defisiensi besi. Ferritin serum merupakan suatu reaktan fase akut dan keadaan inflamasi dapat menghambat mobilisasi besi dari penyimpanan di retikuloendotelial. Hal ini menjadi dilema; apakah peningkatan kadar TSAT karena cadangan besi yang tinggi, atau apakah karena keadaan inflamasi? Jika pasien memiliki TSAT rendah, maka haruskah pasien diberikan terapi besi atau tidak?<sup>13</sup>

Inflamasi umum terjadi pada PGK, sehingga mempersulit diagnosis anemia defisiensi besi. Inflamasi meningkatkan kadar hepsidin, suatu hormon peptida yang disintesis terutama di hati untuk mengatur metabolisme besi dengan cara menghambat pelepasan besi dari makrofag dan hepatosit serta menghambat penyerapan besi oleh usus. Kadar TSAT biasanya rendah (<20%) pada pasien

dengan kadar hepsidin tinggi karena besi tidak dilepaskan untuk berikatan dengan transferrin.<sup>12</sup>

Terdapat banyak pemeriksaan yang dapat digunakan untuk mengevaluasi anemia defisiensi besi, namun hingga saat ini belum terdapat pemeriksaan tunggal yang efektif dan efisien. Baku emas untuk identifikasi defisiensi besi adalah pemeriksaan direk yaitu biopsi sumsum tulang dengan pengecatan *Prussian blue*, dengan hasil akhir butir hemosiderin negatif pada defisiensi besi menunjukkan cadangan besi yang negatif. Namun biopsi sumsum tulang merupakan suatu prosedur pemeriksaan yang sangat invasif, sehingga pemeriksaan tidak langsung lebih sering digunakan.<sup>12</sup>

Transferrin bertanggung jawab terhadap transpor besi plasma ke sel dengan cara berinteraksi dengan reseptor membran yang dikenal sebagai reseptor transferrin (TfR). Suatu bentuk terlarut dari TfR yang dikenal sebagai *soluble transferrin receptor* (sTfR) telah diidentifikasi pada serum manusia. *Soluble transferrin receptor* ini adalah suatu monomer reseptor jaringan yang terpotong, sehingga terjadi kekurangan 100 asam amino pertama, dan bersirkulasi dalam bentuk kompleks transferrin dan reseptornya.<sup>14</sup>

Kadar sTfR penting untuk menilai aktivitas eritropoiesis di sumsum tulang. Kadar sTfR meningkat ketika eritropoiesis distimulasi oleh hemolisis atau keadaan eritropoiesis yang tidak efektif. Pengukuran sTfR sangat membantu untuk menyelidiki patofisiologi anemia, dan secara kuantitatif dapat mengevaluasi eritropoiesis dan kapasitas proliferasi sumsum pada setiap derajat anemia.<sup>14</sup>

Status besi sangat mempengaruhi kadar sTfR, yang mana menunjukkan peningkatan yang berarti pada anemia defisiensi besi tetapi kadarnya normal pada anemia karena inflamasi, sehingga sangat membantu dalam diagnosis banding anemia mikrositik. Pemeriksaan ini sangat berguna untuk mengidentifikasi defisiensi besi secara bersamaan pada pasien dengan inflamasi. Dapat dibuat kesimpulan bahwa sTfR sangat berharga untuk menilai aktivitas eritropoiesis sumsum tulang secara kuantitatif dan sebagai biomarker defisiensi besi di sumsum tulang.<sup>14</sup>

Pada penelitian sebelumnya, sTfR telah terbukti lebih unggul dari ferritin serum dalam membedakan antara anemia defisiensi besi dan anemia karena inflamasi. Ayesya *et al* (2016) telah melakukan sebuah penelitian terhadap 145 penderita anemia defisiensi besi atau anemia penyakit kronis dan mendapatkan bahwa sTfR dapat membedakan antara dua etiologi anemia tersebut. Anemia defisiensi besi memiliki nilai sTfR yang lebih tinggi dibandingkan dengan anemia penyakit kronis dengan jumlah simpanan besi normal.<sup>15</sup>

Penanda biokimia konvensional untuk menentukan metabolisme besi diketahui sangat terpengaruh pada fase akut sehingga korelasi klinis sulit untuk didapatkan. Akan tetapi, pengukuran hemoglobin dalam sel darah merah yang masih belum matang, yaitu retikulosit, tidak terpengaruh oleh respon fase akut tersebut. Retikulosit merupakan bentuk awal dari perkembangan sel darah merah. Retikulosit diproduksi di sumsum tulang dan keluar ke dalam darah, untuk berkembang menjadi sel darah merah matang dalam satu atau dua hari. Retikulosit sangat aktif memproduksi hemoglobin, sedangkan sel darah merah matang tidak.<sup>16</sup>



Dengan melihat retikulosit, gambaran produksi sel darah merah di sumsum tulang bisa didapatkan. Oleh itu, saat ini telah dikembangkan suatu parameter baru yaitu *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) yang menghitung kandungan hemoglobin di dalam retikulosit. Parameter ini menunjukkan variabilitas yang rendah dibandingkan indikator status besi lainnya.<sup>16,17</sup>

Studi yang meneliti sensitivitas dan spesifisitas dalam mendiagnosis defisiensi besi dengan Ret He antara lain dilakukan oleh Chuang *et al* (2003) yang mendapatkan nilai sensitivitas Ret He sebanyak 78% dan spesifisitas 87%. Fishbane *et al* (2001) menemukan bahwa Ret He kurang bervariasi dan lebih akurat dibanding TSAT. Dalam studi selanjutnya, Fishbane *et al* juga menetapkan bahwa nilai *cutoff* bagi Ret He adalah 32 pg.<sup>18,19</sup>

Mast *et al* (2002) melaporkan bahwa Ret He lebih sensitif dibandingkan ferritin, TSAT, dan MCV untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi pada PGK. Pada pasien yang menjalani hemodialisa rutin, Ret He memiliki sensitivitas 73% dan spesifisitas 100% untuk mendiagnosis defisiensi besi. Deng *et al* (2011) melaporkan Ret He memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan ferritin dan MCV untuk diagnosis defisiensi besi.<sup>20,21</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti ingin mengetahui korelasi kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) dan *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) pada penyakit ginjal kronis dengan anemia defisiensi besi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) dan *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) pada penyakit ginjal kronis dengan anemia defisiensi besi?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) dan *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) pada penyakit ginjal kronis dengan anemia defisiensi besi.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) pada penyakit ginjal kronis dengan anemia defisiensi besi.
2. Mengetahui rerata kadar *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) pada penyakit ginjal kronis dengan anemia defisiensi besi.
3. Mengetahui korelasi kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) dan *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) pada penyakit ginjal kronis dengan anemia defisiensi besi.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi *soluble transferrin receptor* (sTfR) dan *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) pada penyakit ginjal kronis dengan anemia defisiensi besi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi untuk melakukan pemeriksaan *soluble transferrin receptor* (sTfR) dan *reticulocyte hemoglobin equivalent* (Ret-He) untuk diagnosis anemia defisiensi besi pada penyakit ginjal kronis.

