



UNIVERSITAS INDONESIA

**EVALUASI INDEKS ERITROSIT DALAM DIAGNOSIS
DEFISIENSI BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
KRONIK DENGAN HEMODIALISIS RUTIN**

TESIS

LINNY LUCIANA

1706099994

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI KLINIK
JAKARTA
MEI 2021**



UNIVERSITAS INDONESIA

**EVALUASI INDEKS ERITROSIT DALAM DIAGNOSIS
DEFISIENSI BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK
DENGAN HEMODIALISIS RUTIN**

TESIS


Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis pada Program Studi Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

**LINNY LUCIANA
1706099994**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PATOLOGI KLINIK
JAKARTA
MEI 2021**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Linny
NPM : 1706099994
Tanda Tangan : 
Tanggal : 21 Mei 2021

HALAMAN PENGESAHAN

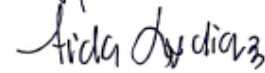
Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Linny Luciana
NPM : 1706099994
Program Studi : Patologi Klinik
Judul Tesis : Evaluasi Indeks Eritrosit dalam Diagnosis Defisiensi Besi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik dengan Hemodialisis Rutin

Telah berhasil dipertahankan di depan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Patologi Klinik pada Program Studi Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Yusra, SpPK (K), PhD
Pembimbing : dr. Aida Lydia, SpPD-KGH, PhD
Penguji : Prof. dr. Suzanna Immanuel, SpPK (K)
Penguji : dr. Nuri Dyah Indrasari, SpPK (K)
Penguji : Dr. dr. Merci Monica br Pasaribu, SpPK

()

()

()

()

()

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 21 Mei 2021

KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan penyertaan-Nya saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa banyak bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak selama masa pendidikan hingga penyusunan tesis ini. Saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Yusra, SpPK (K), PhD dan dr. Aida Lydia, SpPD-KGH, PhD sebagai pembimbing tesis yang telah meluangkan banyak waktu dan pikiran untuk membimbing saya, mulai dari penyusunan proposal hingga tesis ini selesai.
2. Prof. dr. Suzanna Immanuel, SpPK(K), dr. Nuri Dyah Indrasari, SpPK(K), dan Dr. dr. Merci Monica Pasaribu, SpPK sebagai penguji tesis yang telah banyak memberikan masukan perbaikan tesis ini.
3. dr. Joedo Prihartono, MPH yang telah memberi banyak masukan terkait statistika dalam penelitian ini.
4. Dr. dr. Diana Aulia, SpPK(K) yang sudah bersedia menjadi moderator mulai dari proposal hingga presentasi hasil tesis serta memberikan banyak saran untuk perbaikan tesis saya.
5. Guru-guru saya yang telah memberikan banyak ilmu dan bimbingan selama pendidikan: dr. Ninik Sukartini, DMM, SpPK(K); dr. Fify Henrika, SpPK(K); Dr. dr. Tonny Loho, DMM, SpPK(K); Dr. dr. Ina S. Timan, SpPK(K), MARS; dr. July Kumalawati, DMM, SpPK(K); dr. Dewi Wulandari, SpPK, MSc; dr. Astuti Giantini, SpPK(K); dr. Sri Suryo Adiyanti, MKes, SpPK(K); dr. Dean Handimulya Djumaryo, SpPK; dr. Yusuf Bahasoan, SpPK; dan dr. Ro Shinta Christina Solin, SpPK.
6. Seluruh karyawan Departemen Patologi Klinik FKUI RSUPNKM yang telah banyak membantu saya selama proses pendidikan.
7. Tim Hemodialisis RSUPNKM yang membantu menjaring subjek penelitian, mengatur pengambilan sampel, dan melakukan *informed consent* kepada pasien.

8. Ibu Iis Mulyanasari selaku kepala analis hematologi laboratorium pusat RSUPNCM yang membantu proses pemeriksaan sampel hematologi serta pengumpulan data.
9. Ibu Rindha selaku analis imunologi laboratorium pusat RSUPNCM yang membantu proses pemeriksaan sampel kimia serta pengumpulan data.
10. Ibu Widya, Bapak Ngadino, dan Bapak Ubay yang telah banyak membantu kelancaran seluruh proses administrasi dari awal hingga akhir pendidikan.
11. Suami saya, Tony Yulianto, yang terus mendoakan dan memberi dukungan sejak saya memutuskan melanjutkan pendidikan, memaklumi kesibukan selama masa pendidikan, memberikan pendapat untuk menyelesaikan setiap masalah, serta selalu siap mendengarkan dan memberi hiburan di kala susah.
12. Ayah saya, Kwok Wok Sian, almarhumah ibu saya, Jap Nyuk Lian, kakak saya Vonny Luciana Kurniawan, dan adik-adik saya Manny Luciana Kurniawan dan Meinny Luciana Kurniawan yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan baik material dan moral dalam menyelesaikan pendidikan ini.
13. Universitas Kristen Krida Wacana selaku pemberi dukungan material dan fasilitas selama saya menjalani Pendidikan hingga selesai.
14. Rekan PPDS yang memiliki satu payung penelitian dengan saya yaitu dr. Lismawati dan dr. Devi Ariany Effendy yang sudah membuka jalan untuk penyelesaian tugas akhir saya dan bekerja sama dalam melakukan penelitian mulai dari penjarangan pasien hingga mengumpulkan data hasil pemeriksaan dan mengajukan hibah bersama.
15. Teman satu angkatan masuk PPDS Patologi Klinik periode penerimaan Juli 2017, yaitu dr. Aldila Gantinio, dr. Ermi Wahyuni, dr. Fitria Agustanti, dr. Nur Gifarani Pratiwi, dr. Paramita, dr. Sarah Salim Alatas, dan dr. Widya Nugroho Putri yang telah menemani sepanjang perjalanan pendidikan, berbagi suka dan duka, dan tempat bertukar pikiran yang menyenangkan baik mengenai hal serius maupun santai.
16. Semua rekan PPDS Patologi Klinik lainnya terutama dr. Fahrani Imanina, SpPK, dr. Lingnawati, SpPK, dr. Firensca, SpPK, dr. Novianti Santoso, SpPK, dr. Ida Ayu Wayan Mahayani, SpPK, dr. Januarti Sururi, SpPK yang telah menjadi mentor sejak awal masa pendidikan, dr. Benny Dwi Cahya Prasetya dan

Wisdharilla yang sudah menjawab setiap pertanyaan dan berjuang bersama dalam penyelesaian laporan, serta dr. Venny Beauty, SpPK, dr. Sunny Orlena, SpPK dan dr. Jessica Purwanti, SpPK yang selalu sabar menjawab berbagai pertanyaan tentang pendidikan, serta teman-teman lain yang tidak saya sebutkan satu persatu, atas kerjasama, pertemanan, dan bantuan selama pendidikan.

Saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas semua kebaikan dari semua pihak yang telah banyak membantu saya. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat untuk pendidikan, pelayanan, dan kesehatan masyarakat.

Jakarta, 21 Mei 2021

Linny Luciana

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Linny Luciana
NPM : 1706099994
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Evaluasi Indeks Eritrosit Dalam Diagnosis Defisiensi Besi Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Dengan Hemodialisis Rutin

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta

Pada tanggal: 21 Mei 2021

Yang menyatakan



(Linny Luciana)

ABSTRAK

Nama : Linny Luciana
Program studi : Patologi Klinik
Judul : Evaluasi indeks eritrosit dalam diagnosis defisiensi besi pada pasien penyakit ginjal kronik dengan hemodialisis
Pembimbing : dr. Yusra, SpPK(K), PhD, dr. Aida Lydia, PhD, SpPD-KGH

Anemia defisiensi besi merupakan komplikasi terbanyak pasien penyakit ginjal kronik dengan hemodialisis. Evaluasi status besi menggunakan pemeriksaan hematologi yang canggih diperlukan dalam menilai ketersediaan besi untuk eritropoiesis khususnya pada keadaan inflamasi. Parameter ini sangat penting digunakan untuk monitor dan menilai respon terapi anemia. Sebanyak 127 pasien penyakit ginjal kronik dengan hemodialisis yang berusia lebih dari 18 tahun di RSUPN Cipto Mangunkusumo diikutsertakan dalam penelitian ini. *Automated Hematology Analyzer SYSMEX XN 3000* digunakan untuk menilai kadar hemoglobin, persentase eritrosit mikrositik (MICRO-R), persentase eritrosit hipokrom (HYPO-He), dan *reticulocyte haemoglobin content* (RET-He). Kadar feritin diperiksa dengan Cobas e411 dan saturasi transferin diperiksa dengan alat Architect. RET-He dengan titik potong 29,2 pg digunakan sebagai baku emas defisiensi besi. Mean haemoglobin pada kelompok anemia adalah $9,5 \pm 1,5$ g/dL. Pada kelompok defisiensi besi berdasarkan klasifikasi RET-He didapatkan median MICRO-R 7,2 (2,5-42,8) % dan HYPO-He 2,0 (0,3-51,9) %, dan menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan kelompok tidak defisiensi besi ($p=0,000$). Terdapat korelasi negatif yang kuat antara parameter MICRO-R ($r = -0,683$) dan HYPO-He ($r = -0,679$) dengan parameter RET-He. Korelasi MICRO-R dan HYPO-He didapatkan negatif lemah dan bermakna terhadap saturasi transferin. Uji diagnostik pada titik potong parameter MICRO-R 4,15% didapatkan sensitivitas 91,2% dan spesifisitas 72%. Parameter HYPO-He dengan nilai titik potong 1.05% didapatkan sensitivitas 82,4% dan spesifisitas 73,1%. MICRO-R and HYPO-He merupakan parameter hematologi baru yang cukup terpercaya dan murah dalam menilai ketersediaan besi untuk eritropoiesis.

Keywords: MICRO-R , HYPO-He, penyakit ginjal kronik, hemodialisis, defisiensi besi.

ABSTRACT

Name : Linny Luciana
Study program: Clinical Pathology
Title : Evaluation of erythrocyte index in iron deficiency diagnosing in chronic kidney disease patients with hemodialysis
Counsellor : dr. Yusra, SpPK(K), PhD, dr. Aida Lydia, PhD, SpPD-KGH

Iron deficiency anemia was one of the most common complications in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. Iron profile determinations using advanced hematology examinations were needed to measure iron-deficient erythropoiesis especially in the background of inflammation. This parameter became useful to monitor and assess therapeutic response. A total of 127 chronic kidney disease patients who underwent hemodialysis over 18 years old at RSUPN Cipto Mangunkusumo recruited in this diagnostic study. Automated Hematology Analyzer SYSMEX XN 3000 used to measure Haemoglobin concentration, percentage erythrocyte microcytic (MICRO-R), percentage erythrocyte hypochromic (HYPO-He), and reticulocyte haemoglobin (RET-He). Biochemical analytes like serum ferritin performed with Cobas e411 and transferrin saturation level recorded using Architect. The gold standard to define iron deficiency was RET-He < 29.2 pg. Mean haemoglobin value in anemia group were $9,5 \pm 1,5$ g/dL. In iron deficiency group based on RET-He classification, median MICRO-R of 7,2 (2,5-42,8) % and HYPO-He of 2,0 (0,3-51,9) % showed statistical different with no iron deficiency status ($p=0,000$). There was a negative strong correlation between MICRO-R ($r = -0,683$) and HYPO-He ($r = -0,679$) with RET-He. The correlation between MICRO-R and HYPO-He with transferrin saturation was weak but significant. We identified MICRO-R cutoff was 4,15% (sensitivity 91,2%, specificity 72%) and HYPO-He cutoff was 1.05% (sensitivity 82,4%, specificity 73,1%). MICRO-R and HYPO-He were new hematological parameters that were reliable and inexpensive to measure iron-deficient erythropoiesis.

Keywords: HYPO-He, MICRO-R, chronic kidney disease, hemodialysis, iron deficiency.

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah.....	3
1.3. Hipotesis penelitian	4
1.4. Tujuan penelitian.....	4
1.4.1. Tujuan umum.....	4
1.4.2. Tujuan khusus.....	4
1.5. Manfaat penelitian	5
1.5.1. Manfaat klinis.....	5
1.5.2. Manfaat akademis.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
Anemia pada penyakit ginjal kronis (PGK)	6
2.1. Definisi	6
2.2. Epidemiologi	6
2.3. Etiologi	6
2.4. Patogenesis	7
2.5. Pemeriksaan Laboratorium.....	10

2.5.1. Parameter yang digunakan untuk evaluasi besi saat ini	11
2.5.2. Indeks Eritrosit untuk evaluasi status besi	12
2.5.2.1 <i>Reticulocyte Hemoglobin Equivalent</i> (RET-He)	12
2.5.2.2 MICRO-R dan HYPO-He	14
2.6. Tatalaksana.....	16
2.6.1. Suplementasi zat besi pada pasien PGK dengan hemodialisis.....	17
2.7. Kerangka teori	19
2.8. Kerangka konsep.....	20
BAB III. METODE PENELITIAN	21
3.1. Desain penelitian.....	21
3.2. Tempat dan waktu penelitian	21
3.3. Subjek penelitian.....	21
3.4. Besar sampel	22
3.5. Batasan operasional.....	23
3.6. Bahan penelitian dan cara kerja	24
3.7. Alur penelitian.....	25
3.8. Pemeriksaan	26
3.8.1. Pemeriksaan pendahuluan.....	26
3.8.2. Pemeriksaan kadar hemoglobin	26
3.8.3. Pemeriksaan <i>serum iron</i>	26
3.8.4. Pemeriksaan UIBC.....	27
3.8.5. Pemeriksaan feritin.....	27
3.8.5. Pemeriksaan RET-He.....	28
3.8.6. Pemeriksaan MICRO-R	29
3.8.7. Pemeriksaan HYPO-He	29
3.9. Pengolahan data	30
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	32
4.1. Karakteristik subjek penelitian.....	33

4.2. Uji ketelitian dan ketepatan.....	32
4.3. Gambaran MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD	34
4.4. Korelasi MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD	35
4.5. Nilai diagnostik MICRO-R terhadap RET-He pada pasien PGK-HD.....	35
4.6. Nilai diagnostik HYPO-He terhadap RET-He pada pasien PGK-HD.....	36
4.7. Nilai diagnostik MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD	38
BAB V. PEMBAHASAN.....	39
5.1. Karakteristik subjek penelitian.....	39
5.2. Uji ketelitian dan ketepatan.....	40
5.3. Gambaran MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD	41
5.4. Korelasi MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD.....	43
5.5. Nilai diagnostik MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD	44
5.6. Kekuatan dan keterbatasan penelitian.....	45
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
6.1. Kesimpulan	47
6.2. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Etiologi anemia pada penyakit ginjal kronik.....	7
Tabel 3.1	Definisi operasional penelitian.....	23
Tabel 4.1.	Karakteristik subjek penelitian.....	32
Tabel 4.2.	Data pemeriksaan laboratorium subjek penelitian berdasarkan kelompok anemia dan tidak anemia	33
Tabel 4.3.	Uji ketelitian <i>within run</i> dan ketepatan MICRO-R dan HYPO-He.....	33
Tabel 4.4.	Uji ketelitian <i>between days</i> MICRO-R dan HYPO-He.....	34
Tabel 4.5.	Uji ketelitian dan ketepatan ferritin dengan Cobas e411	34
Tabel 4.6.	Gambaran MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD.....	35
Tabel 4.7.	Korelasi MICRO-R dan HYPO-He terhadap RET-He, saturasi transferin, dan ferritin.....	35
Tabel 4.8.	Uji diagnostik indeks MICRO-R dengan baku emas RET-He pada titik potong 4,15	36
Tabel 4.9.	Uji diagnostik indeks HYPO-He dengan baku emas RET-He pada titik potong 1,05	38
Tabel 4.10.	Uji diagnostik gabungan parameter MICRO-R atau HYPO-He dengan baku emas RET-He.....	38
Tabel 4.10.	Uji diagnostik gabungan parameter MICRO-R dan HYPO-He dengan baku emas RET-He.....	38
Tabel 5.1.	Perbandingan CV <i>between days</i> MICRO-R dan HYPO-He	42
Tabel 5.2.	Perbandingan hasil uji diagnostik HYPO-He dengan penelitian lain ..	45
Tabel 5.3	Perbandingan nilai diagnostik MICRO-R, HYPO-He, dan gabungan kedua parameter	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sintesis EPO oleh ginjal sebagai respon terhadap hipoksia.....	8
Gambar 2.2. Mekanisme anemia pada Gagal Ginjal Kronik	9
Gambar 2.3. Parameter baru ditujukan sebagai penanda status besi	10
Gambar 2.4. <i>Scattergram</i> RET	13
Gambar 2.5. Eritrosit mikrositik (MICRO-R, panel atas) dan eritrosit makrositik (MACRO-R, panel bawah) pada histogram eritrosit	14
Gambar 2.6. <i>Scattergram</i> HYPO-He	15
Gambar 2.7. Manajemen untuk <i>iron restricted erythropoiesis</i> pada pasien PGK dengan terapi ESA	17
Gambar 2.8. Kerangka teori penelitian	19
Gambar 2.9. Kerangka konsep penelitian	20
Gambar 3.1. Alur penelitian	25
Gambar 3.2. Prinsip pemeriksaan RET-He.....	29
Gambar 3.3. <i>Scattergram Reticulocyte Channel</i>	30
Gambar 4.1. Kurva ROC dan grafik nilai titik potong MICRO-R	36
Gambar 4.2. Kurva ROC dan grafik nilai titik potong HYPO-He	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data subjek penelitian.....	51
Lampiran 2. Kurva Korelasi MICRO-R dan HYPO-He	56
Lampiran 3. Nilai titik potong MICRO-R dengan baku emas TSAT.....	58
Lampiran 4. Nilai titik potong HYPO-He dengan baku emas RET-He.....	59
Lampiran 5. Keterangan lulus kaji etik.....	60

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

CHr	<i>Reticulocyte hemoglobin content</i>
EPO	Eritropoietin
ESA	<i>Erythropoietin-stimulating agents</i>
IRR	<i>Indonesian Renal Registry</i>
HD	Hemodialisis
HIF	<i>Hypoxia inducible factor</i>
HYPO-He	<i>Percentage of hypochromic erythrocyte</i>
IL	<i>Interleukin</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
L	Laki-laki
MICRO-R	<i>Percentage of microcytic erythrocyte</i>
NDP	Nilai duga positif
NDN	Nilai duga negatif
NKF-KDOQI	<i>National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
P	Perempuan
PERNEFRI	Perhimpunan nefrologi Indonesia
PGK	Penyakit ginjal kronis
PGK-HD	Penyakit ginjal kronis dengan hemodialisis rutin
RET-He	<i>Reticulocyte hemoglobin equivalent</i>
RKP	Rasio kemungkinan positif
RKN	Rasio kemungkinan negatif
SI	<i>Serum iron</i>
T	Tidak

TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSAT	<i>Transferrin saturation</i>
TIBC	<i>Total iron binding capacity</i>
UIBC	<i>Unsaturated iron binding capacity</i>
Y	Ya

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kejadian anemia terjadi pada 80-90% pasien penyakit ginjal kronik (PGK).¹⁻³ Berdasarkan data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dan *the Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency* (PAERI), insiden anemia semakin meningkat dengan meningkatnya stadium PGK, kurang dari 10% pada stadium 1 dan 2, 20–40% pada stadium 3, 50–60% pada stadium 4 dan lebih dari 70% pada stadium 5.⁴

Penapisan anemia defisiensi besi pada PGK sangat penting untuk menghindari komplikasi yang serius.⁴ Hal ini erat kaitannya dengan penurunan kualitas hidup pasien, peningkatan risiko penyakit jantung, lama perawatan di rumah sakit, penurunan kognitif, hingga kematian.⁵ Penyebab utama anemia pada PGK diperkirakan karena defisiensi relatif dari eritropoetin (EPO). Penyebab lainnya yaitu defisiensi besi, defisiensi asam folat atau vitamin B12, inflamasi kronik, perdarahan, dan hemolisis akibat toksin uremia ataupun hemodialisis rutin.^{6,7}

Gangguan homeostasis besi juga memegang peranan penting yang menyebabkan tatalaksana anemia lebih kompleks. Dosis EPO dan suplemen besi harus diatur secara ketat.⁸ Besi merupakan komponen utama dalam pembentukan haemoglobin. Sekitar 60-70% total besi dalam tubuh terdapat pada haemoglobin yang terkandung di dalam eritrosit. Kebutuhan utama besi pada sumsum tulang untuk sintesis haemoglobin dan eritropoiesis sekitar 80% didapatkan dari *turnover* eritrosit.^{9,10} Faktor utama yang menyebabkan defisiensi besi pada pasien hemodialisis adalah kehilangan banyak darah selama hemodialisis, khususnya jumlah residu darah yang signifikan tertinggal di dalam *dialyzer*, set dialisis, dan jarum setiap kali selesai hemodialisis. Secara umum, rerata kehilangan besi pada pasien hemodialisis adalah 1,5-2 gram per tahun. Oleh karena itu, pasien hemodialisis yang tidak menerima terapi suplemen besi akan mudah mengalami defisiensi besi.⁷

Menurut perkembangan terakhir, metode pewarnaan besi sumsum tulang merupakan pemeriksaan baku emas untuk menentukan cadangan besi di dalam tubuh. Parameter lain

yang juga digunakan untuk menilai status besi pada pasien PGK antara lain feritin serum dan saturasi transferin. Feritin digunakan sebagai parameter utama untuk mendiagnosis defisiensi besi absolut. Kadar feritin rendah (<100ng/dL untuk non dialisis, <200ng/dL untuk pasien dialisis) digunakan untuk mendiagnosis defisiensi besi absolut. Feritin serum merupakan prediktor yang baik untuk cadangan besi dalam tubuh. Namun, parameter tersebut memiliki kekurangan yaitu dipengaruhi oleh inflamasi.^{3,9,10} Saat ini terdapat beberapa parameter baru seperti *reticulocyte hemoglobin equivalent* (RET-He), *percentage microcytic* (MICRO-R), dan *percentage hypochromic red cells* (HYPO-He), hepcidin, dan *soluble transferrin receptor* (sTfR) yang dievaluasi dapat digunakan untuk menilai status besi.^{1,7,11}

National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI 2006) dan *National Institute for Health & Care Excellence* (NICE) UK,^{12,13} merekomendasikan nilai *reticulocyte hemoglobin content* (CHr) untuk penentuan status besi pasien PGK dengan hemodialisis. Hal ini disebabkan karena CHr dapat memperkirakan kecukupan besi di sirkulasi, sehingga CHr dapat dipakai sebagai parameter untuk menilai target terapi besi pada pasien PGK dengan hemodialisis.⁸ Pemeriksaan serupa dengan CHr (alat Siemens) adalah *reticulocyte hemoglobin equivalent* (RET-He) (alat hematologi Sysmex). Wirawan dkk tahun 2017, menyimpulkan bahwa CHr memiliki kesesuaian yang baik dengan RET-He, serta dapat saling menggantikan untuk penentuan status besi pasien PGK dengan hemodialisis. Nilai *titik potong* RET-He 29,2 pg didapatkan sensitivitas 95,5%, spesifisitas 94%, nilai duga positif 80,8%, dan nilai duga negatif 98,8%. Pemeriksaan CHr dan RET-He menggambarkan jumlah besi di dalam retikulosit, sehingga dapat memperkirakan ketersediaan besi untuk eritropoiesis, khususnya pada retikulosit.^{8,14} Metha dkk mendapatkan bahwa RET-He menggambarkan cadangan besi di sumsum tulang dengan sensitivitas 98,8% dan spesifisitas 84,21%.¹⁵

Pengukuran MICRO-R, dan HYPO-He diperkenalkan menjadi parameter yang penting dalam mendeteksi perubahan kecil dari eritrosit dengan hemoglobinisasi yang tidak adekuat.¹¹ Pengukuran MICRO-R mengindikasikan persentase eritrosit mikrositik <60fL. Parameter HYPO-He menggambarkan persentase eritrosit hipokrom terhadap kadar Hb (MCH <17pg). HYPO-He dianalisis mempunyai kemampuan yang potensial untuk

menentukan diagnosis diferensial defisiensi besi.^{11,16,17} Kedua parameter di atas dapat digunakan untuk menilai target terapi besi. HYPO-He diperkenalkan berperan dalam memprediksi respon pada pemberian suplemen besi dengan nilai ambang 2,4%.^{18,19} Parameter HYPO-He ditujukan sebagai indikator defisiensi besi fungsional yang baik karena menggambarkan ketersediaan besi. Kedua parameter eritrosit ini diperoleh dari pemeriksaan hematologi menggunakan alat hematologi *analyzer* Sysmex untuk mengukur eritropoesis dengan ketersediaan besi dalam tubuh khususnya pada keadaan inflamasi.^{16,18} Namun saat ini hasil pemeriksaan kedua parameter tersebut belum dimasukkan ke dalam hasil pemeriksaan.

Di Indonesia, pemeriksaan saturasi transferin dan feritin yang dapat menggambarkan ketersediaan besi membutuhkan biaya serta sampel tambahan. Pengukuran parameter baru seperti MICRO-R dan HYPO-He diperkenalkan menjadi parameter untuk menilai ketersediaan besi yang adekuat dan tidak memerlukan biaya tambahan dari pemeriksaan hematologi. Oleh karena itu, beberapa parameter ini dievaluasi lebih lanjut untuk mendiagnosis defisiensi besi pada pasien PGK dengan hemodialisis rutin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah gambaran MICRO-R dan HYPO-He pada pasien hemodialisis rutin dengan defisiensi besi dan tanpa defisiensi besi berdasarkan klasifikasi saturasi transferin dan RET-He di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo?
2. Bagaimana korelasi nilai MICRO-R dan HYPO-He dengan RET-He dan saturasi transferin pada pasien hemodialisis rutin di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo?
3. Bagaimana nilai titik potong MICRO-R dan HYPO-He yang optimal menggunakan baku emas RET-He dengan nilai titik potong <29,2pg pada pasien PGK tahap akhir dengan hemodialisis rutin untuk menegakkan defisiensi besi di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo?
4. Bagaimanakah nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif pemeriksaan MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK dengan hemodialisis rutin menggunakan baku emas RET-He dengan nilai titik potong <29,2pg untuk menegakkan

diagnosis defisiensi besi di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo berdasarkan nilai titik potong yang didapatkan?

1.3 Hipotesis penelitian

1. Terdapat korelasi antara parameter MICRO-R dengan parameter RET-He dan saturasi transferin
2. Terdapat korelasi antara parameter HYPO-He dengan parameter RET-He dan saturasi transferrin

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi parameter MICRO-R dan HYPO-He terhadap RET-He dan korelasinya dengan pemeriksaan RET-He dan saturasi transferin sebagai alat penapisan defisiensi besi pada pasien hemodialisis rutin di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mendapatkan gambaran MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis rutin yang mengalami defisiensi besi dan tanpa defisiensi besi berdasarkan klasifikasi saturasi transferin dan RET-He di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo.
2. Mendapatkan korelasi MICRO-R dan HYPO-He terhadap RET-He dan saturasi transferin pada pasien hemodialisis rutin di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo.
3. Mendapatkan nilai titik potong parameter MICRO-R dan HYPO-He yang optimal menggunakan baku emas RET-He dengan nilai titik potong $<29,2\text{pg}$ untuk mendiagnosis defisiensi besi pada pasien hemodialisis rutin di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo
4. Mendapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif pemeriksaan MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK dengan hemodialisis rutin menggunakan baku emas RET-He dengan nilai titik potong $<29,2\text{pg}$ untuk menegakan diagnosis besi di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo berdasarkan nilai titik potong yang didapatkan

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Manfaat klinis

MICRO-R dan HYPO-He diharapkan menjadi parameter yang dapat digunakan untuk skrining serta lebih terjangkau dalam menilai defisiensi besi pada pasien PGK dengan hemodialisis rutin.

1.5.2 Manfaat akademis

- Mengetahui dan menilai peranan parameter hematologi MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK dengan hemodialisis
- Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai peran parameter MICRO-R dan HYPO-He.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik

2.1. Definisi

Anemia merupakan salah satu komplikasi yang terjadi pada penyakit ginjal kronik.^{1,3,20} Menurut *World Health Organization* (WHO), definisi anemia adalah kadar Hb < 13,0 gr/dL pada laki-laki dan wanita *post menopause* dan kadar Hb < 12,0 gr/dL pada wanita.²¹ *The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) 2006 menyatakan bahwa anemia pada pasien penyakit ginjal kronik jika kadar Hb < 12,0 gr/dL pada wanita, dan kadar Hb < 13,5 gr/dL pada laki-laki.^{1,13,22} Menurut Pernefri 2011, anemia pada PGK pada laki-laki jika kadar Hb < 14 gr/dL dan kadar Hb < 12 gr/dL pada perempuan.²³

2.2. Epidemiologi

Data *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2018 menyatakan bahwa etiologi tersering PGK adalah penyakit ginjal hipertensi (36%), nefropati diabetik (28%), glomerulopati primer (10%). Prevalensi anemia terjadi pada 78% dari seluruh pasien PGK dan saturasi transferin < 20% sebesar 48%.²⁴

Insidens anemia semakin meningkat seiring dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Berdasarkan data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, insidens anemia pada PGK adalah < 10% pada PGK derajat 1 dan 2, 20-40% pada PGK derajat 3, 50-60% pada PGK derajat 4, dan > 70% pada PGK derajat 5.^{4,14} Di RSUP Kariadi Semarang, Adiatma dkk menemukan anemia sebesar 80% pada PGK derajat 1-4, terdapat dan 88% pada PGK derajat 5.²⁵ Angka kejadian defisiensi zat besi pada penderita yang menjalani hemodialisis rutin sekitar 40-77%.²⁶

2.3. Etiologi

Anemia pada pasien PGK dapat disebabkan oleh bermacam-macam hal (**Tabel 2.1**) diantaranya defisiensi produksi eritropoietin (EPO), uremia penghambat eritropoiesis, pemendekan umur eritrosit, gangguan homeostasis zat besi, defisiensi asam folat, serta

proses inflamasi akut dan kronik.^{1,7} Sitokin proinflamasi yang merupakan antagonis EPO dapat menghambat sel-sel progenitor eritroid dan menghambat metabolisme besi. Resistensi EPO disebabkan oleh inflamasi maupun *neocytolysis*. Penyebab lain anemia pada pasien PGK adalah infeksi dan defisiensi besi absolut. Kehilangan darah pada saat dialysis dan flebotomi juga dapat menyebabkan anemia pada PGK.^{7,27}

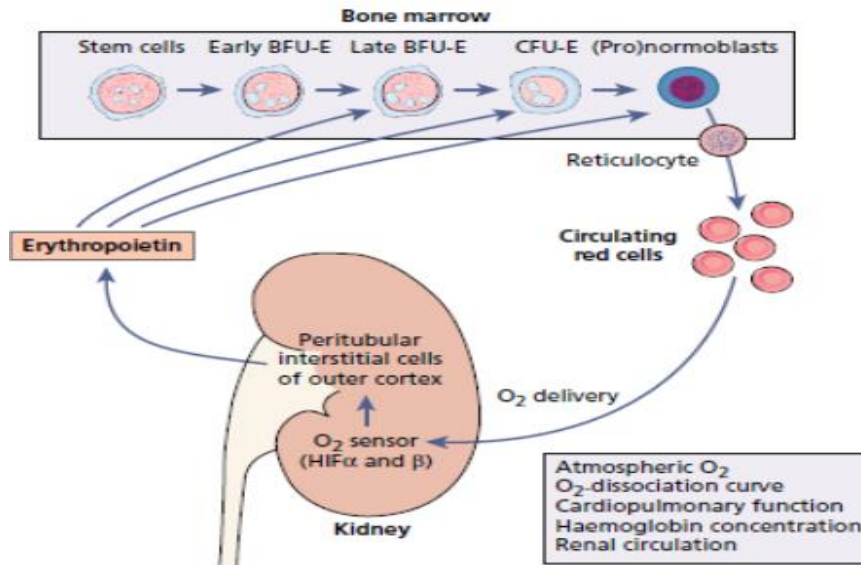
Tabel 2.1 Etiologi Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik¹

Etiologi	Penjabaran etiologi
Penyebab utama	Defisiensi relatif dari eritropoietin
Penyebab tambahan	Kekurangan zat besi
	Inflamasi akut dan kronik
	Pendeknya masa hidup eritrosit
	<i>Bleeding diathesis</i>
Kondisi komorbiditas	Hiperparatiroidisme/ fibrosis sumsum tulang
	Hemoglobinopati, hipotiroid, hipertiroid, kehamilan, penyakit HIV, penyakit autoimun, obat immunosupresi

2.2 Patogenesis

Pada PGK terjadi defisiensi eritropoietin sehingga proses eritropoesis tidak adekuat. Eritropoietin merupakan hormon yang diproduksi sel endotelial kapiler peritubular ginjal. *Hipoxia inducible factor (HIF)* merupakan senyawa yang diproduksi di ginjal sebagai respon ketika terjadi anemia atau hipoksia. Adanya HIF memicu stimulasi sintesis EPO sebagai mekanisme *feedback* kapasitas oksigen yang rendah dalam darah dapat dilihat pada **Gambar 2.1**. Eritropoietin dapat menstimulasi stem sel untuk diferensiasi prekursor eritrosit sehingga mengakibatkan peningkatan kecepatan mitosis, meningkatkan pelepasan retikulosit dari sumsum tulang, serta menginduksi pembentukan hemoglobin.^{1,4,8,27-29}

Toksin uremia diduga menyebabkan anemia pada PGK melalui proses apoptosis eritrosit serta menghambat pembentukan CFU-E in vitro, sehingga usia eritrosit lebih pendek daripada orang normal (sekitar 60-90 hari). Akumulasi toksin uremik dihubungkan dengan stress oksidatif yang dapat mengubah komposisi membran sel dan sitoskeleton eritrosit sehingga mengakibatkan pemendekan umur eritrosit.^{2,7,26}

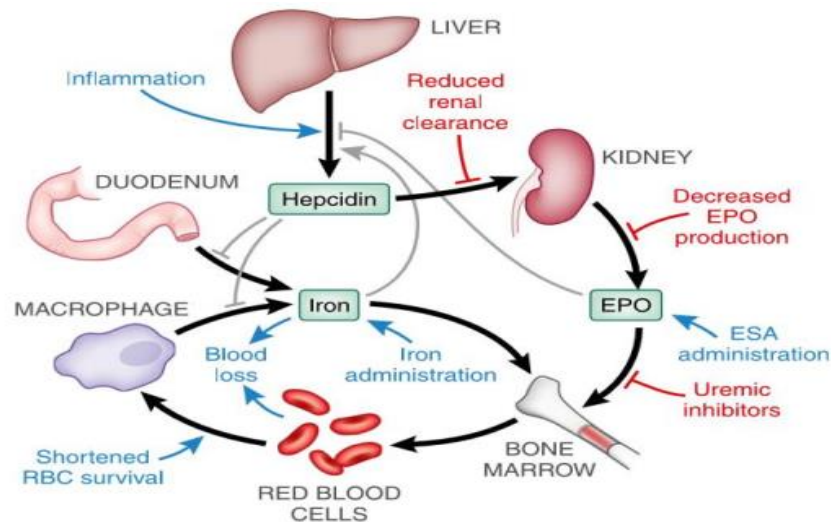


Gambar 2.1 Sintesis EPO oleh ginjal sebagai respon terhadap hipoksia.²⁸

Defisiensi besi merupakan salah satu penyebab tersering anemia pada PGK. Hal ini dapat terjadi akibat asupan yang kurang dan adanya peningkatan kehilangan besi. Asupan besi yang kurang diakibatkan karena kehilangan nafsu makan, interferensi obat yang mengganggu absorpsi besi di saluran cerna (misalnya proton pump inhibitor, pengikat fosfat), atau peningkatan hepcidin yang dapat mengurangi absorpsi besi. Kehilangan besi dapat terjadi terutama pada pasien PGK dengan hemodialisis akibat darah yang tertinggal pada alat dialisis atau flebotomi berulang. Diperkirakan kehilangan besi akibat proses dialisis adalah 1,5-2 gram per tahun.^{4,7,17,30} Terapi *erythropoietin stimulating agent* (ESA) yang diberikan pada pasien PGK juga dapat menyebabkan simpanan besi berkurang karena digunakan untuk eritropoiesis.⁵ Pada pasien yang mendapat terapi ESA, defisiensi besi fungsional dapat terjadi karena kecepatan pelepasan dan transportasi besi tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan besi pada eritropoiesis yang meningkat akibat ESA.^{29,31,32}

Faktor lain seperti inflamasi pada PGK juga berkontribusi sebagai penyebab terjadinya anemia. Sekitar 30-50% pasien PGK dilaporkan terjadi peningkatan sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN- γ). Sitokin proinflamasi dapat menurunkan produksi EPO sehingga menginduksi apoptosis CFU-E.^{4,30} Produksi hepcidin yang meningkat akibat respon terhadap IL-6 dapat mengganggu ketersediaan besi untuk digunakan dalam eritropoiesis (**Gambar 2.2**). Hepcidin merupakan protein yang diproduksi di liver untuk meningkatkan homeostasis sistemik zat besi.^{4,5,7,30}

Pasien PGK dapat mengalami defisiensi besi absolut atau fungsional. Defisiensi besi fungsional terjadi akibat ketidakseimbangan pelepasan zat besi dari penyimpanannya sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan untuk eritropoiesis sering disebut dengan *reticuloendothelial cell iron blockade*, sedangkan pada defisiensi besi absolut terjadi gangguan absorpsi zat besi atau kurangnya asupan besi. Kedua hal tersebut dapat disebabkan oleh hepcidin yang dapat menghambat zat besi yang masuk ke dalam plasma melalui proses degradasi protein transmembran ferroportin pada enterosit duodenum, makrofag, dan hepatosit.^{5,7}

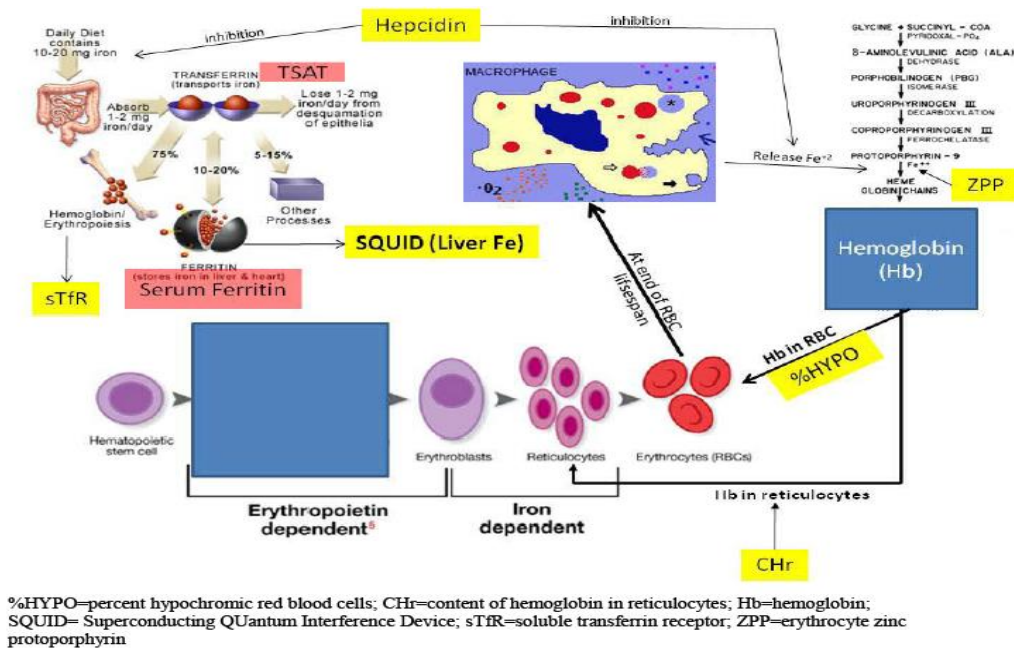


Gambar 2.2 Mekanisme anemia pada Gagal Ginjal Kronik⁵

Eritropoiesis pada defisiensi besi mengakibatkan produksi eritrosit dengan penurunan kandungan hemoglobin sehingga didapatkan gambaran eritrosit mikrositik dan hipokrom. Hemoglobin merupakan protein globular komponen utama eritrosit yang diproduksi oleh *erythroid progenitor cells* di sumsum tulang. Hemoglobin mempunyai empat rantai globin yang terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai beta, keempat rantai globin ini terikat pada cincin porfirin (heme) dengan kandungan besi (*ferro*) di bagian tengahnya. Pada defisiensi besi terjadi penurunan ketersediaan cadangan besi yang akan menghambat produksi rantai haemoglobin. Hal ini menyebabkan penurunan kandungan Hb pada eritrosit baru yang terbentuk. Produksi eritrosit baru mengandung kadar Hb yang rendah dan relatif berukuran kecil dibandingkan dengan eritrosit normal, yang dikenal dengan sebutan mikrositik. Oleh karena itu, pengukuran retikulosit haemoglobin, persentase eritrosit hipokrom, dan persentase eritrosit mikrositik dinyatakan dapat digunakan untuk mendeteksi perubahan kecil dalam eritrosit pada hemoglobinisasi yang inadkuat.^{2,10,33,34}

2.3 Pemeriksaan Laboratorium

Banyak parameter laboratorium yang digunakan untuk menegakkan anemia defisiensi besi. Kadar Hb, indeks eritrosit (*mean cell volume*; MCV, *mean cell hemoglobin*; MCH) digunakan untuk menentukan anemia dan jenisnya. Hitung retikulosit absolut untuk menentukan aktivitas eritropoesis. Kadar serum feritin serta saturasi transferin untuk menentukan cadangan besi dan besi fungsional yang tersedia untuk eritropoesis. HYPO-He untuk mengukur jumlah eritrosit hipokrom (kadar Hb terhadap volume eritrosit), MICRO-R untuk mengukur jumlah eritrosit mikrositik, RET-He untuk mengukur kadar Hb dalam retikulosit. Parameter baru sebagai penanda status besi dapat dilihat pada **Gambar 2.3**.^{5,16,18}



Gambar 2.3 Parameter baru ditujukan sebagai penanda status besi²

Inflamasi yang sering terjadi pada pasien hemodialisis dapat menyebabkan anemia penyakit kronik. Pada inflamasi terjadi peningkatan produksi hepcidin oleh hati. Hepcidin menyebabkan cadangan besi yang tersedia tidak dapat digunakan untuk eritropoesis sehingga terjadi anemia defisiensi besi fungsional. Anemia defisiensi besi fungsional dan absolut perlu dibedakan agar dapat menentukan tatalaksana yang tepat. Baku emas untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi adalah dengan menentukan cadangan besi di sumsum tulang tetapi metode ini cukup invasif dan tidak praktis untuk tes rutin.^{1-4,18} Beberapa

parameter untuk mengevaluasi status besi telah dikenal diantaranya pemeriksaan besi serum, saturasi transferin, dan feritin. Pemeriksaan ekuivalen hemoglobin eritrosit (RET-He), persentase eritrosit mikrositik (MICRO-R), dan hipokrom (HYPO-He) merupakan parameter baru yang digunakan untuk evaluasi status besi yang dihasilkan dari pemeriksaan alat hematologi dengan alat *hematology analyzer* terbaru.

2.5.1 Parameter yang digunakan untuk evaluasi status besi saat ini

Baku emas untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi adalah menentukan cadangan besi di sumsum tulang, tetapi metode ini cukup invasif dan tidak praktis untuk tes rutin. Beberapa parameter yang sering dipakai saat ini untuk menilai status besi yaitu besi serum, *total iron binding capacity* (TIBC), saturasi transferin, dan feritin.⁸ Pemeriksaan besi serum bertujuan mengetahui banyaknya besi yang ada di dalam serum. Besi dalam serum diangkut oleh protein yang disebut transferin ke sumsum tulang. Banyaknya besi yang dapat diangkut oleh transferin disebut TIBC. Feritin merupakan penanda cadangan besi dalam jaringan, sedangkan saturasi transferin adalah parameter untuk menilai besi dalam tubuh yang dapat digunakan untuk mensintesis Hb. Namun parameter seperti feritin dipengaruhi oleh inflamasi dan pengukuran saturasi transferin dipengaruhi oleh irama sirkadian.^{2,17,22}

Saturasi transferin dihitung dengan formula besi serum dibagi TIBC dikalikan 100 dan dinyatakan dalam persentase. Pada keadaan normal, kadar feritin serum 15-30 $\mu\text{g/L}$. Pemeriksaan kadar besi serum dipengaruhi oleh beberapa hal seperti hemolisis, variasi diurnal, suplementasi besi, serta asupan diet. Saturasi transferin juga merupakan reaktan fase akut negatif dimana kadarnya akan menurun pada keadaan inflamasi. Pada anemia defisiensi besi didapatkan kadar besi serum dan saturasi transferin rendah disertai dengan TIBC yang meningkat atau normal.^{17,31}

Pada era penggunaan rekombinan human eritropoetin (rHuEPO), penilaian status besi menggunakan kadar feritin serum, saturasi transferin, dan besi serum. Jika kadar feritin ≤ 30 ng/mL menandakan defisiensi besi yang berat. Pada pasien predialisis dan peritoneal dialisis, defisiensi besi absolut terjadi jika kadar feritin < 100 ng/mL sedangkan pada pasien hemodialisis defisiensi besi absolut terjadi jika kadar feritin < 200 ng/mL dengan saturasi transferin $< 20\%$.^{23,31} Pada keadaan dimana tidak ada faktor yang memperberat seperti

penyakit inflamasi, penyakit hati, atau respons yang buruk dari rHuEPO, feritin serum merupakan indikator yang tepat dari simpanan besi tubuh. Inflamasi pada PGK dengan kadar CRP >10 mg/dL sering dihubungkan dengan peningkatan feritin serum >500 ng/mL, tetapi didapatkan kadar saturasi transferin yang rendah. Belum ada parameter besi dapat memprediksi respon terapi besi intravena pasien hemodialisis dengan kadar feritin yang tinggi (500-1200 ng/mL) dan CRP (>20 mg/dL) dengan saturasi transferin (<25%). Pada pasien hemodialisis dengan kadar CRP <14 mg/dL parameter indeks konvensional besi masih dapat digunakan untuk memprediksi respon terapi besi intravena.^{31,35}

2.5.2 Indeks eritrosit untuk evaluasi status besi

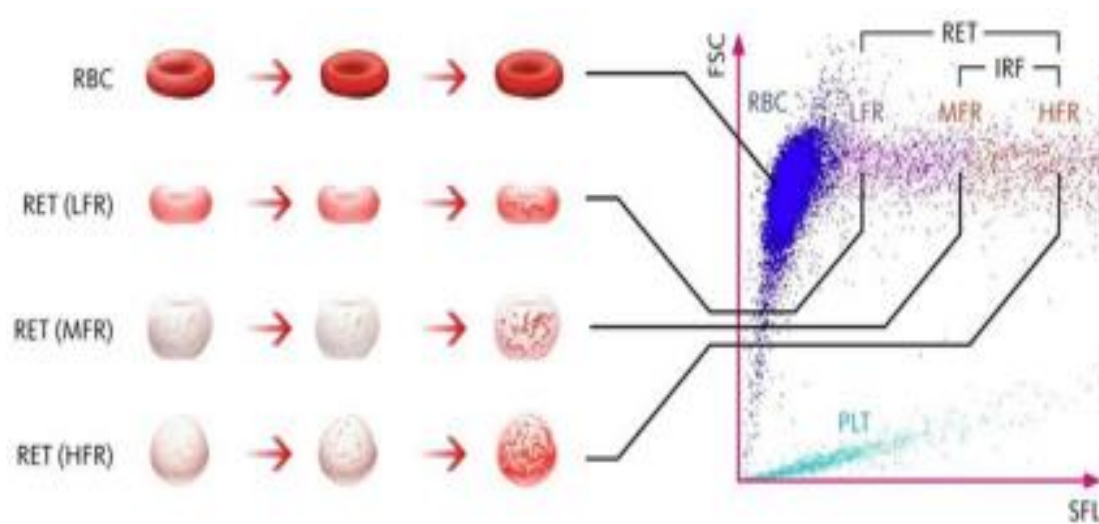
Hemogram merupakan salah satu hasil tes analisis otomatis dan interpretasi terhadap hasil pemeriksaan hematologi. Metode *Flowcytometry* merupakan prinsip yang digunakan alat hematologi otomatis dalam menilai karakteristik satuan sel. Pengukuran MCV, MCH, dan MCHC didapatkan dari perhitungan nilai haemoglobin, sel darah merah, dan hematokrit. Alat hematologi otomatis modern saat ini dapat menyediakan informasi tentang hitung retikulosit, juga tentang karakteristik sel yang berhubungan dengan kualitas eritropoiesis, dan aktivitas eritropoiesis dari sumsum tulang. Parameter yang dinilai adalah RET-He, HYPO-He, dan MICRO-R.^{2,11,18,31,36}

2.5.2.1 *Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (RET-He)*

Pemeriksaan RET-He menggambarkan volume sel dan kadar haemoglobin dalam retikulosit.^{34,37} Retikulosit adalah eritrosit imatur yang masih terdapat residu RNA dengan masa hidup hanya 1-2 hari di darah perifer sebelum menjadi eritrosit matur. Masa hidup eritrosit matur kurang lebih 120 hari sebelum akhirnya difagositosis oleh sel retikuloendotelial di limpa. Oleh karena itu, sulit untuk menilai sintesis Hb dari eritrosit matur. Retikulosit yang dilepaskan dari sumsum tulang dipertimbangkan dapat digunakan untuk mengevaluasi sintesis Hb pada waktu tertentu, maka pengukuran retikulosit haemoglobin digunakan untuk mengevaluasi ketersediaan besi dalam sintesis Hb.^{4,38}

Pengukuran RET-He menggunakan *hematology analyzer* dengan prinsip *flowcytometry* ditambahkan dengan pewarna fluoresensi yang secara spesifik mengikat asam nukleat. Kemudian intensitas *forwards scatter light* akan menggambarkan volume sel, *side scatter light* menggambarkan kompleksitas dari sel seperti nukleus dan granula, dan *side*

fluorescence mengindikasikan kandungan asam nukleat (DNA dan RNA) dalam satu sel. Semakin banyak kandungan asam nukleat maka semakin kuat signal fluorosensinya dapat dilihat pada **Gambar 2.4**.³⁹ Rerata ukuran retikulosit yang berlabel *fluorescence* disebut RET-Y. RET-He adalah hasil perhitungan $5,5569^{0,001\text{RET-Y}}$.⁴⁰



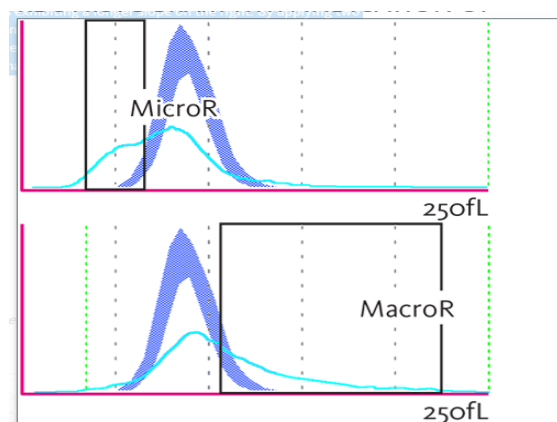
Gambar 2.4 Scattergram RET. Y-axis: Forward scatter, X-Axis: Side fluorescence light.³⁹
RBC: Red Blood Cells; RET (LFR): Low Fluorescence Ratio; RET (MFR): Medium Fluorescence Ratio; RET (HFR): High Fluorescence Ratio; IRF: Immature Reticulocyte Fraction.

NKF-KDOQI 2006 dan NICE (UK),^{12,13} merekomendasikan nilai *reticulocyte hemoglobin content* (CHr) ≥ 29 pg sebagai target terapi besi pada pasien PGK. Wirawan dkk tahun 2016, mendapatkan korelasi positif yang sangat kuat dan kesesuaian yang baik antara nilai RET-He dan CHr dalam menilai status besi pada pasien PGK dengan hemodialisis rutin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mehmet dkk tahun 2019, RET-He didapatkan sangat rendah pada grup anemia defisiensi besi dibanding grup anemia tanpa defisiensi besi.^{14,38} Penelitian tentang performa diagnostik RET-He dalam menganalisis status besi yang dilakukan oleh Chinudomwong dkk menyatakan bahwa nilai RET-He lebih rendah pada anemia defisiensi besi dibandingkan pada kontrol sehat, anemia dengan inflamasi, atau PGK. Namun pada anemia disertai inflamasi dengan nilai feritin yang normal dan tinggi didapatkan nilai RET-He yang rendah. Hal ini menunjukkan bahwa RET-He merupakan parameter yang baik untuk penapisan anemia defisiensi besi.⁴¹

2.5.2.2 MICRO-R dan HYPO-He

Ketika keadaan defisiensi besi dan cadangan besi berkurang secara progresif, *mean cell volume* (MCV), *mean cell hemoglobin* (MCH) cenderung menurun. Pada eritropoiesis dengan defisiensi besi, sintesis molekul Hb tidak adekuat sehingga dihasilkan produk eritrosit dengan konsentrasi Hb yang rendah (hipokrom) dengan ukuran eritrosit menjadi relatif lebih kecil.^{2,7,18,31}

Penilaian parameter MICRO-R didapatkan dari histogram eritrosit *channel* RBC/platelet yang diukur menggunakan teknik impedans dengan prinsip *flowcytometry*. *Hydrodynamic focusing* merupakan metode yang digunakan sehingga sel satu per satu melewati detektor dan menghasilkan kurva distribusi ukuran eritrosit (RBC). Histogram pada eritrosit mikrositik dapat dilihat pada **Gambar 2.5** akan cenderung ke kiri dan menunjukkan puncak di sebelah kiri sehubungan dengan peningkatan dari eritrosit berukuran kecil.^{2,36} Nilai rentang MCV pada kondisi normal adalah 80,6-95,5 fL.¹⁶ Penelitian menunjukkan bahwa MICRO-R mengindikasikan persentase jumlah eritrosit dengan volume <60 fL dari seluruh populasi eritrosit.¹¹

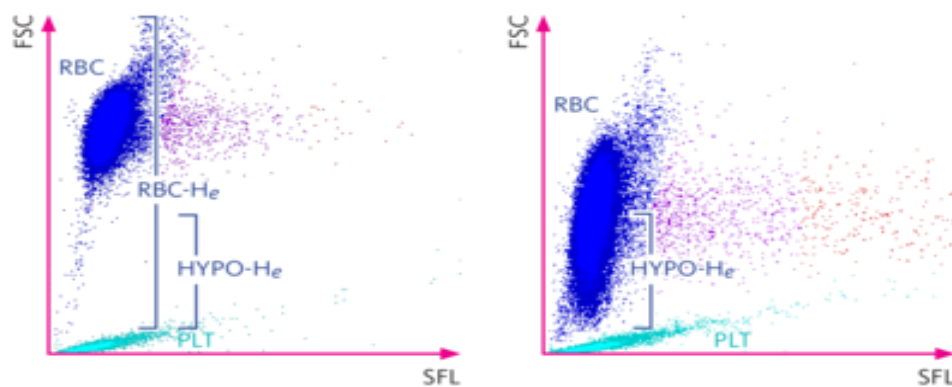


Gambar 2.5. Eritrosit mikrositik (MICRO-R, panel atas) dan eritrosit makrositik (MACRO-R, panel bawah) pada histogram eritrosit

Nilai eritrosit dengan volume <60 fL merupakan ketentuan yang dikeluarkan oleh alat hematologi SYSMEX dan tidak dapat diubah. Nilai tersebut kemungkinan berasal dari beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Moghaddam dkk tentang nilai potong dalam diagnosis anemia defisiensi besi dan thalassemia beta minor didapatkan rerata MCV terendah $61 \pm 3,1$ fL.⁴² Penelitian oleh Shastry dkk yang menilai parameter eritrosit pada PGK didapatkan rentang MCV 57-

132,9 fL.⁴³ Alqaiz dkk menyatakan bahwa nilai titik potong MCV <76 fL dengan kurva ROC=0,768 dapat memprediksi defisiensi besi pada populasi wanita muda sehat.⁴⁴

Parameter HYPO-He merupakan marker untuk mengukur kadar hemoglobin dalam eritrosit matur yang dihitung dari *channel* retikulosit. Pemeriksaan ini dinyatakan lebih akurat dalam mengidentifikasi defisiensi besi dibandingkan dengan saturasi transferin dan feritin. HYPO-He merupakan eritrosit dengan MCH <17 pg. Selain itu pemeriksaan ini juga paling direkomendasikan oleh *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH)¹² untuk identifikasi defisiensi besi. HYPO-He cukup potensial dalam menentukan jenis defisiensi besi pada keadaan inflamasi. Penundaan pemeriksaan dapat menyebabkan pembengkakan eritrosit sehingga meningkatkan persentase eritrosit hipokrom.^{12,31,45}



Gambar 2.6 Scattergram HYPO-he individu sehat (kiri) dan sampel (kanan)³⁶

Setiap sel diplot dalam RET scattergram berdasarkan intensitas fluorescence (x-axis) dan signal high-angle forward-scattered light (y-axis), menggambarkan karakteristik ukuran sel dan kompleksitas sel. Panel kiri menunjukkan sampel dari individu sehat dengan HYPO-He kurang dari 1% dan panel kanan menunjukkan sampel dengan HYPO-He lebih dari 60%.

Parameter HYPO-He diukur dengan *fully automated analyser* menggunakan *fluorescence dye* memungkinkan pengukuran kadar Hb dalam setiap eritrosit.¹⁴ HYPO-He dan HYPER-He merupakan parameter yang dianalisis dari *channel* retikulosit berasal dari kandungan hemoglobin dalam semua eritrosit matur (RBC-He atau dikenal dengan MCH) dibandingkan berdasarkan ukuran sel dari grafik *high-angle forward scatter* (FSC) yang selengkapnya dapat dilihat pada **Gambar 2.6**. Nilai rentang MCH pada kondisi normal adalah 26,9-32,3 pg. HYPO-He merupakan jumlah eritrosit dengan nilai MCH <17 pg dari seluruh populasi eritrosit.^{16,36,46} Nilai MCH <17 pg merupakan ketentuan yang dikeluarkan oleh alat hematologi SYSMEX dan tidak dapat diubah. Nilai tersebut

kemungkinan berasal dari beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Moghaddam dkk tentang nilai potong dalam diagnosis anemia defisiensi besi dan thalassemia beta minor didapatkan rerata MCH terendah 18.1 ± 1 pg.⁴² Penelitian oleh Shastry dkk yang menilai parameter eritrosit pada PGK didapatkan rentang MCH 16,7- 44,8 pg.⁴³ Alquaiz dkk menyatakan bahwa nilai titik potong MCH < 24 pg dengan kurva ROC=0,72 dapat memprediksi defisiensi besi pada populasi wanita muda sehat.⁴⁴

Menurut Urrechaga dkk,¹⁸ nilai HYPO-He berkorelasi negatif dengan kadar Hb ($R = -0,78$) dan kandungan Hb (MCH, $R = -0,75$). Parameter HYPO-He dengan *cut-off* 3,6 % digunakan untuk mendeteksi defisiensi besi, memiliki sensitivitas 91,5 % dan spesifisitas 80,9 %. Penelitian Buttarello dkk yang dikutip oleh Urrechaga dkk³⁶ menyatakan bahwa HYPO-He dengan *cut off* 2,7% dapat digunakan sebagai penanda defisiensi besi pada pasien hemodialisis.

Parameter MICRO-R dan HYPO-He dipengaruhi oleh volume eritrosit. Kedua parameter ini stabil dalam waktu kurang dari 12 jam setelah pengambilan pada suhu kamar. Penyimpanan pada suhu 4° - 8° C menunjukkan penurunan terjadinya pembengkakan eritrosit. MACRO-R menunjukkan pembesaran volume eritrosit dengan mean (SD%) sebesar 4,89 (2,02%) dan MICRO-R menunjukkan pengurangan volume eritrosit dengan mean (SD%) sebesar -17,17 (8,38%) stabil dalam waktu kurang dari 12 jam setelah pengambilan. HYPO-He menunjukkan peningkatan mean (SD%) sebesar 0,73 (4,05%) dan HYPER-He menunjukkan penurunan mean (SD%) sebesar 0,70 (9,72%) pada waktu kurang dari 12 jam setelah disimpan pada suhu 4° to 8° C.⁴⁶

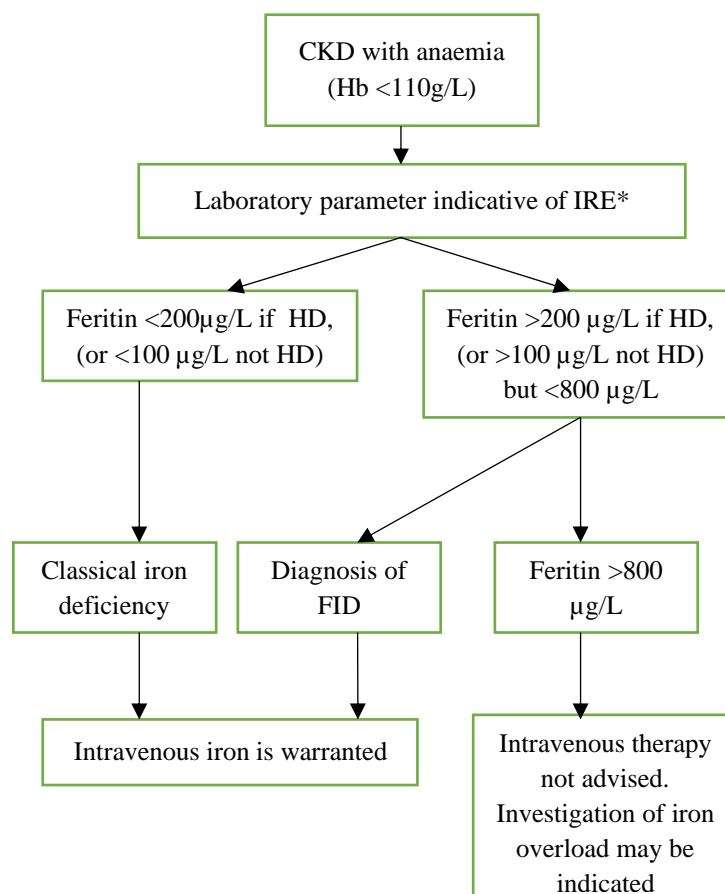
2.4 Tatalaksana

Penatalaksanaan terutama ditujukan pada penyebab utamanya seperti pemberian ESA. Dalam pemberian terapi ESA, status besi harus cukup karena terapi ESA memerlukan besi agar target Hb tercapai. Pemberian transfusi pada penyakit ginjal kronik harus dilakukan berdasarkan indikasi karena transfusi darah dapat menyebabkan kelebihan cairan tubuh, hiperkalemia, dan perburukan fungsi ginjal. Sasaran hemoglobin menurut berbagai studi klinik adalah 11-12 g/dl.¹

2.6.1 Suplementasi zat besi pada pasien PGK dengan hemodialisis²⁶

Suplementasi preparat besi dapat diberikan sebagai (1) profilaksis, untuk mengurangi risiko berkembangnya defisiensi zat besi, (2) terapi defisiensi besi absolut, (3) terapi defisiensi zat besi fungsional, yaitu keadaan dimana cadangan besi cukup tetapi saturasi transferin < 20%, keadaan ini biasa dijumpai pada pasien yang mendapat terapi ESA.

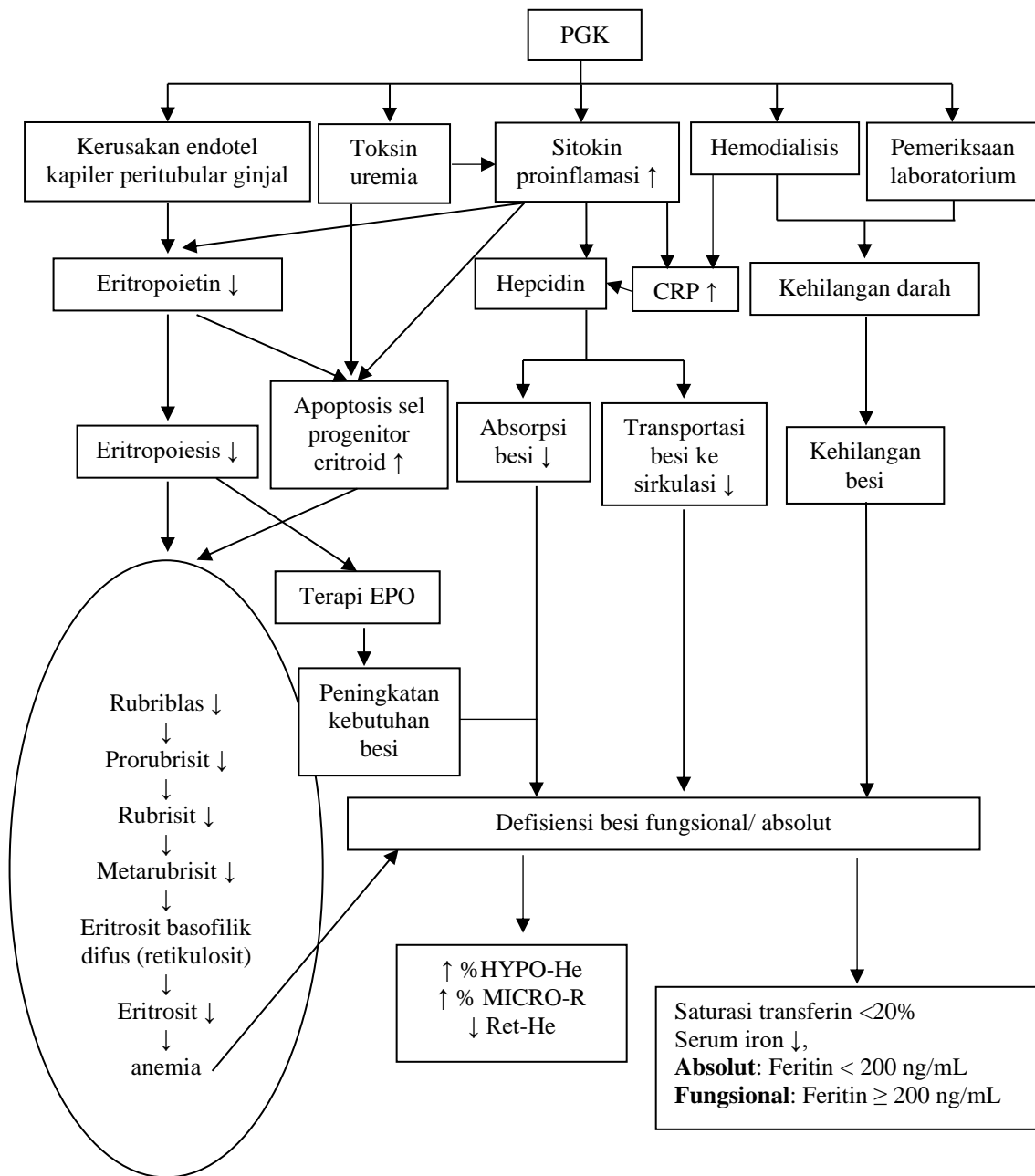
Berbagai faktor menentukan bentuk suplementasi zat besi yang akan diberikan pada pasien PGK dengan hemodialisis rutin. Pemberian suplemen besi secara oral merupakan cara yang mudah dan paling murah untuk diberikan dan terutama bermanfaat dengan dosis minimal 200 mg besi/hari dalam dosis terbagi 2-3 kali/hari. Absorpsi besi dipengaruhi oleh makanan maka sebaiknya diberikan bersamaan saat makan. Beberapa penelitian menyatakan terapi zat besi per oral tidak cukup untuk memperbaiki cadangan zat besi sumsum tulang.



Gambar 2.7. Manajemen untuk iron restricted erythropoiesis pada pasien PGK dengan terapi ESA
IRE (iron-restricted erythropoiesis) is defined by: Percentage of hypochromic red cells (%HRC) > 6%. Reticulocyte haemoglobin content (CHr) < 29 pg. Reticulocyte haemoglobin equivalent (Ret-He) < 30,6pg. CKD, chronic kidney disease; ESA, erythropoiesis stimulating agent; FID, functional iron deficiency; HD: haemodialisis (modifikasi dari *British Journal Hematology Guideline*)

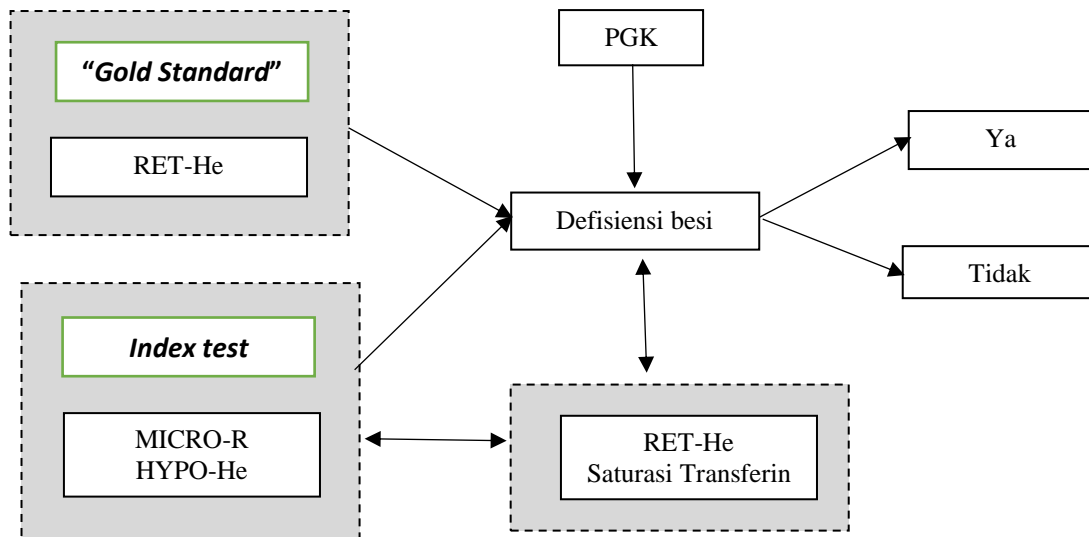
Pemberian zat besi parenteral bermanfaat untuk terapi dan pencegahan defisiensi zat besi pada pasien hemodialisis. Pemberian preparat besi parenteral diindikasikan untuk (1) koreksi defisiensi zat besi bila kadar feritin serum < 100 ng/ml, terutama bila penderita akan mendapat terapi ESA, (2) keadaan defisiensi zat besi fungsional dimana pemberian ESA memberikan respon tidak optimal atau tidak memberikan respon sama sekali, (3) keadaan defisiensi zat besi tetapi preparat besi per oral tidak dapat ditoleransi oleh penderita. Berikut contoh algoritma untuk terapi pada pasien dengan defisiensi besi fungsional yang sudah menggunakan parameter RET-He untuk kriteria penapisan berdasarkan *British Journal Hematology Guideline* dapat dilihat pada **Gambar 2.7**.

2.7 Kerangka Teori




Gambar 2.8. Kerangka teori penelitian

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.9. Kerangka konsep penelitian

Keterangan:

 : ruang lingkup penelitian

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian diagnostik parameter MICRO-R dan HYPO-He terhadap RET-He serta korelasi terhadap saturasi transferin dalam menegakkan defisiensi besi pada pasien hemodialisis rutin dengan pendekatan potong lintang. Penelitian ini termasuk salah satu dari penelitian terintegrasi dengan judul “Anemia defisiensi besi pada gagal ginjal kronik dengan hemodialisis” yang terdiri dari tiga penelitian, dua diantaranya adalah:

1. Uji Diagnostik *Soluble Transferrin Receptor* Serum dan Indeks *Soluble Transferrin Receptor* dengan Marker Besi Pada Pasien Hemodialisis Rutin Dalam Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi
2. Pengaruh inflamasi terhadap Marker Besi Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hemodialisis

3.2. Tempat dan waktu penelitian

Subyek penelitian diperoleh dari pasien Unit Hemodialisis Divisi Ginjal Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM). Penelitian ini merupakan salah satu dari tiga penelitian dengan judul utama “Anemia defisiensi besi pada gagal ginjal kronik dengan hemodialisis” serta sudah lolos kaji etik pada 29 Januari 2018 dengan nomor 0087/UN2.F1/ETIK/2018. Salah satu judul dari penelitian utama sudah dipresentasikan pada tahun 2018, sedangkan dua judul penelitian lainnya yang salah satunya adalah penelitian ini akan dipresentasikan pada tahun 2021. Pemeriksaan semua parameter penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUPNKM. Penelitian dilakukan pada bulan Agustus 2018 sampai September 2018.

3.3. Subyek penelitian

Populasi target adalah semua penderita PGK yang menjalani hemodialisis rutin.

Populasi terjangkau adalah semua penderita PGK yang menjalani hemodialisis rutin di unit Hemodialisis RSUPNCM. Subyek penelitian adalah pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis rutin di RSUPNCM yang memenuhi kriteria sampel.

Kriteria masukan:

1. Pasien hemodialisis rutin minimal dua kali seminggu selama 3 bulan terakhir,
2. Usia ≥ 18 tahun,
3. Bersedia mengikuti penelitian ini dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria tolakan: tidak ada.

Kriteria *drop out*: Sampel serum hemolisis, ikterik, atau lipemik.

3.4. Besar sampel

Besar sampel minimal untuk gambaran eritrosit mikrositik hipokrom pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis rutin:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{(d)^2}$$

n : jumlah sampel

$Z\alpha$: nilai derivat baku pada tingkat kemaknaan (α) = 0.05, yaitu 1.96

P : Prevalensi pasien PGK dengan gambaran eritrosit mikrositik hipokrom 9%.²⁵

Q : 1-P

d : presisi penelitian, ditetapkan sebesar 7.5 %

Besar sampel minimal didapatkan 56 subjek penelitian.

Perhitungan besar sampel untuk uji diagnostik persentase hipokrom pada pasien PGK dengan hemodialisis menggunakan perhitungan besar sampel uji diagnostik dengan rumus besar sampel sebagai berikut:

$$n = \frac{Z\alpha^2 \text{sen}(1 - \text{sen})}{d^2P}$$

n : jumlah sampel

$Z\alpha$: nilai derivat baku pada tingkat kemaknaan (α) = 0.05, yaitu 1.96

Sen : sensitivitas persentase eritrosit hipokrom untuk deteksi anemia defisiensi besi ditetapkan sebesar 91,5%.¹⁸

P : prevalensi defisiensi besi pada pasien PGK dengan hemodialisis di Indonesia sebesar 48%.²⁴

d : presisi penelitian, ditetapkan sebesar 7.5 %

Dari perhitungan rumus tersebut didapatkan besar sampel sebesar 111 subjek penelitian. Perhitungan besar sampel untuk korelasi persentase hipokrom dan persentase mikrositik pada pasien PGK dengan hemodialisis menggunakan perhitungan besar sampel korelatif dengan rumus besar sampel sebagai berikut:

$$n = \left(\frac{(z\alpha + z\beta)}{0.5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

n : besar sampel minimal

α : kesalahan tipe satu, ditetapkan sebesar 0,05

$z\alpha$: nilai standar untuk α 0,05; yaitu 1,96

β : kesalahan tipe dua, ditetapkan sebesar 0,20

$z\beta$: nilai standar untuk β 0,20; yaitu 0,842

r : koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan 0,5 oleh peneliti.

Besar sampel minimal didapatkan 60 subjek penelitian.

Besar sampel minimal yang akan digunakan pada penelitian ini sebesar **111 subjek penelitian yang diambil secara *consecutive*** sampai jumlah sampel terpenuhi.

3.5. Batasan operasional

Definisi operasional penelitian ini dapat dilihat selengkapnya pada **Tabel 3.1.**

Tabel 3.1. Definisi operasional penelitian

No	Istilah	Definisi	Penentuan	Skala
1.	PGK dengan hemodialysis rutin	Tindakan hemodialisis pada pasien PGK tahap akhir selama minimal 2 kali seminggu dan telah berlangsung setidaknya selama tiga bulan yang dibuktikan dengan catatan rekam medis atau hasil anamensis	Data diperoleh dari rekam medik/ wawancara	-
2.	Jenis kelamin	Jenis kelamin laki-laki dan perempuan	Keterangan yang terdapat pada Kartu Tanda Penduduk (KTP)	Kategorik
3.	Usia	Periode mulai pasien lahir sampai data diambil, dalam hitungan tahun	Keterangan pada Kartu Tanda Penduduk (KTP)	Numerik

Tabel 3.1. Definisi operasional penelitian (lanjutan)

No	Istilah	Definisi	Penentuan	Skala
4.	Durasi hemodialisis	Periode dari pasien memulai terapi hemodialisis sampai data diambil, dalam hitungan bulan	Data diperoleh dari rekam medik	Numerik
5.	Terapi ESA	Terapi ESA yang diberikan dalam periode 1 bulan terakhir dari pengambilan data. Data terbagi menjadi terapi ESA dan tidak terapi ESA	Data diperoleh dari rekam medik	Kategorik
6.	Terapi besi	Terapi besi yang diberikan dalam periode 1 bulan terakhir dari pengambilan data. Data terbagi menjadi terapi besi dan tidak terapi besi	Data diperoleh dari rekam medik	Kategorik
7.	Anemia	Nilai hemoglobin pada laki-laki jika Hb < 13 g/dl dan perempuan jika Hb < 12 g/dl. ²¹	Pengukuran kadar hemoglobin pada alat Sysmex XN-3000	Numerik
8.	Target hemoglobin	1. Target hemoglobin tidak tercapai, Hb: < 10 2. Target hemoglobin tercapai, Hb: 10-12 3. Kadar hemoglobin melebihi target, Hb: > 13	Klasifikasi sesuai Konsensus PERNEFRI 2011 ²³	Kategorik
9.	Defisiensi besi berdasarkan saturasi transferin dan feritin	1. defisiensi besi absolut (Feritin < 200, saturasi transferin < 20%) 2. defisiensi besi fungsional (Feritin ≥ 200, saturasi transferin < 20%) 3. Tanpa defisiensi besi (saturasi transferin ≥ 20%) ^{23,31}	Hasil pemeriksaan feritin dan saturasi transferin	Kategorik
10	Defisiensi besi berdasarkan baku emas RET-He	Defisiensi besi jika nilai RET-He < 29,2 pg, dan tidak defisiensi besi jika nilai RET-He ≥ 29,2 pg. ¹⁴	Hasil pemeriksaan RET-He pada alat Sysmex XN-3000	Numerik
11.	Persentase eritrosit mikrositik (MICRO-R)	Persentase jumlah eritrosit hipokrom dengan <i>mean cellular volume</i> (MCV) < 60 fL. ¹¹	Hasil pemeriksaan MICRO pada alat Sysmex XN-3000	Numerik
12.	Persentase eritrosit hipokrom HYPO-He	Persentase jumlah eritrosit hipokrom dengan <i>mean cellular hemoglobin</i> (MCH) < 17 pg. ³⁶	Hasil pemeriksaan HYPO-He pada alat Sysmex XN-3000	Numerik

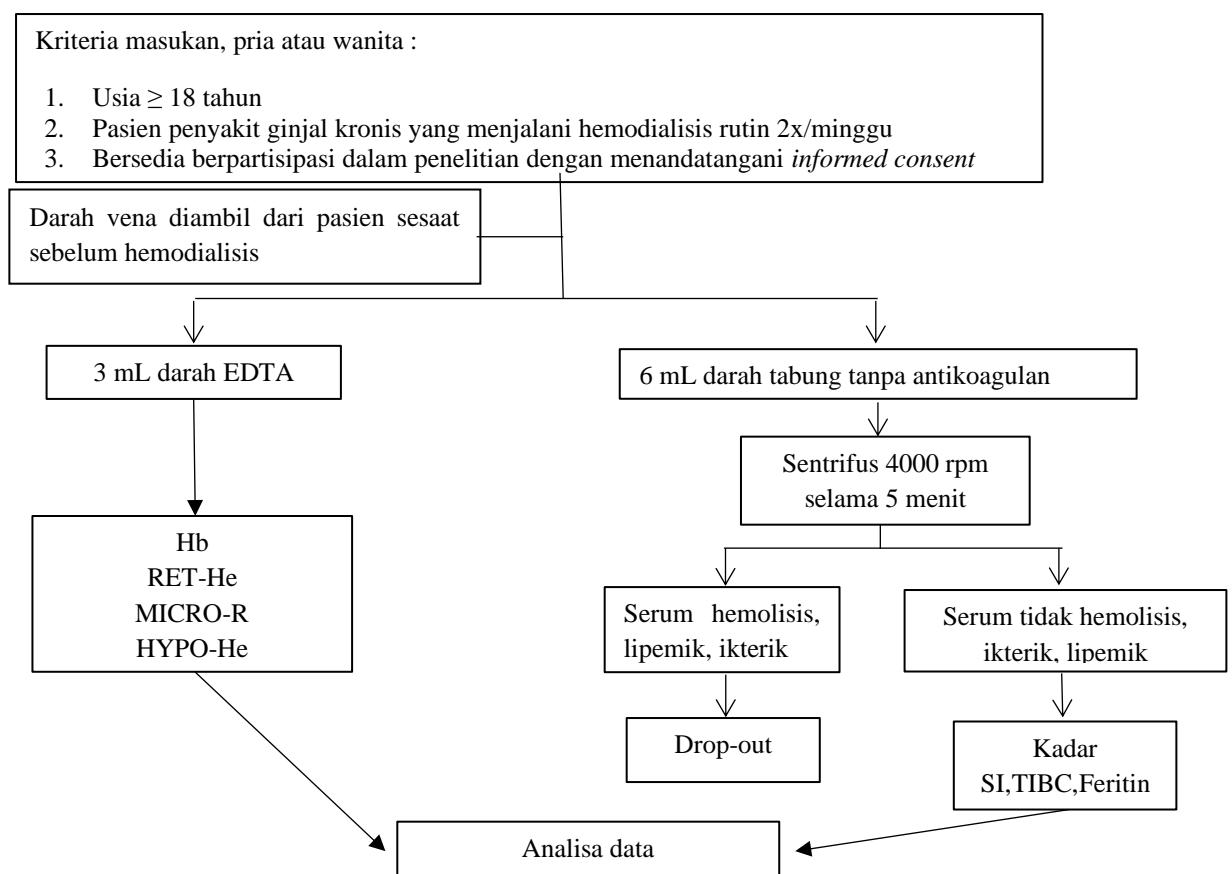
3.6. Bahan penelitian dan cara kerja

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan mengenai penelitian dan diminta kesediaannya untuk diikutsertakan dalam penelitian dengan menandatangani

informed consent. Jika subyek sudah setuju dan menandatangani *informed consent*, selanjutnya subyek diambil darah sebanyak 9 mL dari akses hemodialisis dengan menggunakan semprit steril, kemudian dimasukkan 3 mL ke dalam tabung darah dengan antikoagulan *tripotassium ethylene diamine tetra acetate* (K₃EDTA) dan 6 mL tabung *clot activator* sebelum dilakukan hemodialisis. Setiap tabung dibolak-balik delapan kali untuk mencampur antikoagulan dengan darah.

Darah K₃EDTA dilakukan pemeriksaan hematologi rutin, RET-He, MICRO-R, dan HYPO-He kurang dari 3 jam dari pengambilan darah pada suhu ruang.^{15,30,36} Pemeriksaan parameter hematologi dilakukan dengan menggunakan *hematology analyzer* Sysmex XN-3000. Darah dalam tabung tanpa antikoagulan, dilakukan sentrifugasi 4000 rpm selama 5 menit, kemudian serum dipisahkan dan dialikuot. Serum kemudian diperiksa feritin, *serum iron*, dan UIBC.

3.7. Alur penelitian



Gambar 3.1. Alur penelitian

3.8. Pemeriksaan

3.8.1. Pemeriksaan pendahuluan

Uji ketelitian dan ketepatan untuk pemeriksaan MICRO-R dan HYPO-He dilakukan dengan tiga level bahan kontrol sedangkan untuk pemeriksaan feritin dilakukan dengan dua level bahan kontrol. Uji ketelitian terdiri atas uji ketelitian *within run* dilakukan sebanyak 10 kali berturut-turut pada hari yang sama dan uji ketelitian *between days* dilakukan selama 10 hari. Uji ketepatan dilakukan pada saat yang sama dengan uji ketelitian *within run*.

3.8.2. Pemeriksaan kadar hemoglobin⁴⁰

1. Bahan : darah K₃EDTA
2. Alat : *hematology analyzer* Sysmex XN-3000
3. Kalibrator : XN CAL
4. Kontrol : terdiri atas 3 level, yaitu XN Check level 1, 2, dan 3
5. Reagen : Sulfolyser
6. Prinsip pemeriksaan:

Pengukuran kadar hemoglobin menggunakan prinsip fotometri. Darah ditambahkan sulfolyser untuk melisiskan eritrosit. Bagian hidrofobik *sodium lauryl sulfate* (SLS) berikatan dengan globin, sehingga terjadi perubahan bentuk (restrukturisasi) globin dan oksidasi ferro menjadi ferri. Hal ini menyebabkan bagian hidrofilik SLS berikatan dengan gugus ferri, sehingga membentuk kompleks SLS-hemoglobin. Absorbans SLS-hemoglobin diukur dengan fotometer pada panjang gelombang 555 nm. Absorbans SLS-hemoglobin proporsional dengan kadar hemoglobin.

3.8.3. Pemeriksaan serum iron⁴⁷

1. Bahan : serum
2. Alat : Abbott Architect
3. Kalibrator : Multiconstituent calibrator
4. Kontrol : terdiri atas 2 level, yaitu normal dan patologis
5. Reagen : Multigent iron
6. Prinsip pemeriksaan:

Pada pH 4.8, besi akan dilepaskan dari ikatannya dengan transferin dan kemudian direduksi menjadi bentuk ferro. Ion ferro akan membentuk kompleks dengan Ferene-S. Kompleks tersebut merupakan kompleks stabil yang berwarna dimana intensitas warnanya akan sebanding dengan jumlah besi pada sampel.

3.8.4. Pemeriksaan UIBC⁴⁸

1. Bahan : serum
2. Alat : Abbott Architect
3. Kalibrator : Multigent UIBC liquid calibrator
4. Kontrol : terdiri atas 2 level, yaitu normal dan abnormal
5. Reagen : Multigent UIBC
6. Prinsip pemeriksaan:

Sampel akan ditambahkan dengan buffer alkalin yang mengandung konsentrasi besi yang diketahui sehingga dapat berikatan pada tempat yang tersedia pada transferin. Besi yang tetap bebas setelah tersaturasi dengan transferin akan direduksi menjadi bentuk ferro yang kemudian akan membentuk kompleks berwarna yang stabil dengan Ferene-S. Intensitas warna akan diukur pada panjang gelombang 580-600 nm. Nilai UIBC didapatkan dari selisih total jumlah yang ditambahkan dengan jumlah yang tidak terikat besi.

3.8.5. Pemeriksaan feritin⁴⁹

1. Bahan : serum
2. Alat : Cobas e411
3. Kalibrator : Feritin CalSet
4. Kontrol : terdiri atas 2 level, yaitu Elecsys PreciControl level 1 dan 2.
5. Reagen :
 - Mikropartikel yang dilabel M Streptavidin 0.72 mg/mL
 - R1 Anti-Feritin-Ab~biotin ;monoklonal anti-feritin antibodi berlabel biotin (tikus) 3.0 mg/L; buffer fosfat 100 mmol/L, pH 7.2

- R2 Anti-feritin-Ab~Ru(bpy)₂+3: antibodi monoklonal anti-feritin (tikus) berlabel ruthenium kompleks 6.0 mg/L; buffer fosfat 100 mmol/L, pH 7.2
6. Prinsip pemeriksaan:
Feritin yang terdapat dalam sampel akan membentuk kompleks *sandwich* bila ditambahkan reagen mengandung antibodi monoklonal feritin yang berlabel biotin dan antibodi monoklonal feritin yang berlabel ruthenium. Kompleks akan melekat pada mikropartikel melalui interaksi biotin-streptavidin. Mikropartikel akan melekat ke elektroda secara magnetik. Alirkan listrik dari elektroda akan menginduksi emisi *chemiluminescent* dari ruthenium. Emisi akan diukur oleh photomultiplier. Banyaknya emisi yang ditangkap oleh photomultiplier sebanding dengan kadar feritin
 7. Stabilitas: 7 hari pada 2-8°C, 12 bulan pada -20°C
 8. Nilai rujukan: Laki-laki: 30 – 400 ng/ml, Perempuan: 13 – 150 ng/ml

3.8.6. Pemeriksaan RET-He⁴⁰

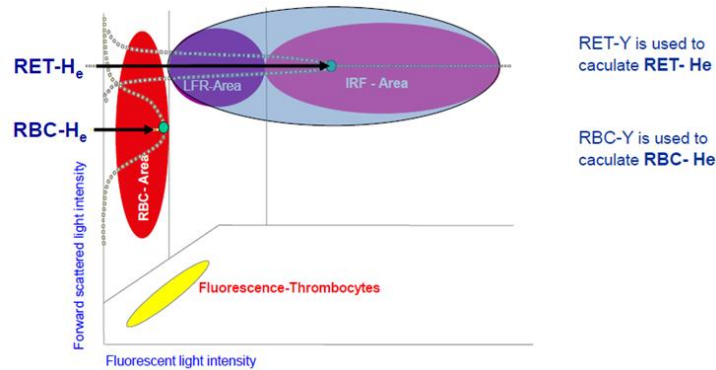
1. Bahan : darah K₃EDTA
2. Alat : *hematology analyzer* XN-3000 (Sysmex, Jepang)
3. Kalibrator : XN CAL (Sysmex, Jepang)
4. Kontrol : XN Check level 1, 2, dan 3 (Sysmex, Jepang)
5. Reagen : Cellpack DFL dan fluorocell RET (Sysmex, Jepang)

6. Prinsip pemeriksaan:

Pengukuran RET-He menggunakan prinsip *flow cytometry*. Darah diaspirasi ke dalam alat, diencerkan menggunakan cellpack DFL dengan rasio 1:200, kemudian diwarnai dengan pewarna polimetin menggunakan fluorocell RET yang akan mewarnai RNA retikulosit. Suspensi sel dari *channel* retikulosit dialirkan satu persatu, lalu ditembakkan laser semikonduktor dengan panjang gelombang 633 nm. Hasil diplot ke diagram sebar 2 dimensi, yaitu sumbu x menggambarkan intensitas *lateral fluorescent light* yang mengukur jumlah RNA yang terwarnai, dan sumbu y menggambarkan intensitas *forward scatter light* yang mengukur ukuran sel. Prinsip pemeriksaan RET-He dapat dilihat pada **Gambar 3.2** Analisis diagram akan membedakan eritrosit matur dan

retikulosit. Rerata ukuran retikulosit yang berlabel *fluorescence* disebut RET-Y. Dengan menggunakan rumus $5,5569^{0,001\text{RET-Y}}$ diperoleh nilai RET-He.^{2,11,40}

7. Stabilitas: 48 jam pada 20-25°C
8. Nilai rujukan: Normal $\geq 29,2 \text{ pg}^{14}$



Gambar 3.2. Prinsip pemeriksaan RET-He^{2,40}

3.8.7. Pemeriksaan MICRO-R⁴⁰

1. Bahan : darah K₃EDTA
2. Alat : *hematology analyzer* Sysmex XN-3000
3. Kalibrator : XN CAL
4. Kontrol : terdiri atas 3 level, yaitu XN Check level 1, 2, dan 3
5. Reagen : Cellpack DFL dan fluorocell RET
6. Prinsip pemeriksaan:

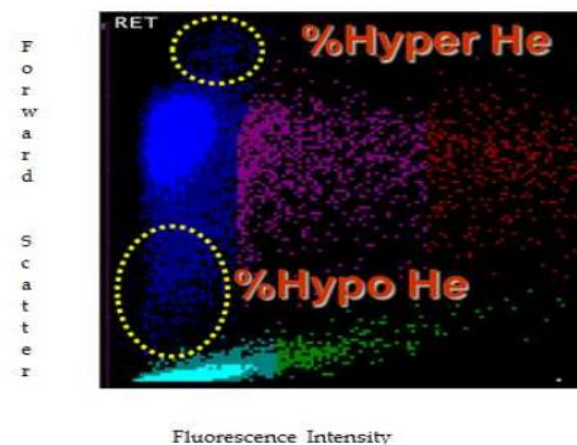
Pengukuran parameter ini menggunakan prinsip *flow cytometry*. Penilaian eritrosit mikrositik didapatkan dari histogram eritrosit. Sampel histogram eritrosit pada eritrosit mikrositik akan cenderung ke kiri dan sering menunjukkan puncak di sebelah kiri sehubungan dengan peningkatan dari eritrosit berukuran kecil dapat dilihat pada **Gambar 2.5**.³⁶ MICRO-R mengindikasikan persentase jumlah eritrosit dengan volume <60 fL dari seluruh populasi eritrosit.

7. Stabilitas: <12 jam pada suhu ruang dan suhu 2-8°C
8. Nilai rujukan: 0-3,8%.¹⁶

3.8.8. Pemeriksaan HYPO-He⁴⁰

1. Bahan : darah K₃EDTA

2. Alat : *hematology analyzer* Sysmex XN-3000
3. Kalibrator : XN CAL
4. Kontrol : terdiri atas 3 level, yaitu XN Check level 1, 2, dan 3
5. Reagen : Cellpack DFL dan fluorocell RET
6. Prinsip pemeriksaan:
Pengukuran parameter ini menggunakan prinsip *flow cytometry*. Nilai persentase eritrosit hipokrom merupakan perhitungan otomatis dari alat dari kandungan hemoglobin pada eritrosit dengan nilai *mean cellular hemoglobin* (MCH) <17 pg. Parameter HYPO-He ini didapatkan dari *channel* retikulosit dapat dilihat pada **gambar 3.3**.³⁶
9. Stabilitas: <12 jam pada suhu ruang dan suhu 2-8°C
10. Nilai rujukan: 0 – 1,3%.¹⁶



Gambar 3.3 Scattergram Reticulocyte Channel. Distribusi dua dimensi dari cahaya forward scatter dan fluorescence terlihat di scattergram, mengindikasikan sel eritrosit matang dan retikulosit. Forward scatter berhubungan dengan kandungan hemoglobin.

3.9. Pengolahan data

Analisis data dilakukan dengan program SPSS 20. Data hasil uji ketelitian dan ketepatan pemeriksaan laboratorium dimasukkan dalam tabel dan dihitung nilai rerata (mean), *standard deviation* (SD), *coefficient of variant* (CV) dan besar penyimpangan (d). Nilai CV merupakan persentase nilai SD dibagi dengan rerata, sedangkan penyimpangan merupakan persentase dari selisih terbesar antara nilai yang diperiksa dan nilai target dibagi nilai target.

Data hasil uji ketelitian dan ketepatan kemudian ditampilkan dalam tabel induk. Uji distribusi menggunakan uji Kolmogorov Smirnov (KS). Bila didapatkan nilai $p > 0,05$

berarti distribusi data normal maka data ditampilkan dalam rerata dan SD. Bila didapatkan nilai $p < 0,05$ berarti distribusi data tidak normal maka data ditampilkan dalam median, nilai minimum dan maksimum. Uji Korelasi dilakukan dengan menghubungkan parameter MICRO-R dan HYPO-He dengan parameter RET-He dan saturasi transferin. Jika data terdistribusi normal maka kekuatan hubungan dihitung menggunakan uji korelasi pearson. Sebaliknya, jika distribusi data tidak normal maka kekuatan hubungan dihitung menggunakan uji korelasi spearman.

Nilai *titik potong* MICRO-R dan HYPO-He didapat melalui pembuatan kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Setelah itu, dilakukan perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN) dari nilai MICRO-R dan HYPO-He dengan titik potong yang didapat. Penghitungan sensitivitas, spesifisitas, NDP, NDN MICRO-R dan HYPO-He menggunakan tabel 2x2 terhadap parameter baku emas yaitu RET-He.

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik subjek penelitian

Penelitian dilakukan sejak Februari 2018 hingga Mei 2021. Sebanyak 127 subjek penelitian diikutsertakan pada periode Agustus-September 2018 memiliki sebaran hampir sama antara laki-laki dan perempuan dan rerata usia subjek penelitian adalah $50,2 \pm 13,9$ tahun. Anemia terjadi pada hampir seluruh subjek penelitian. Sejumlah 84,3% subjek mendapatkan terapi ESA dan 11,8% subjek mendapatkan terapi besi. Subjek yang mencapai target hemoglobin (10-12 g/dL) hanya 36,2%. Karakteristik subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada **Tabel 4.1**.

Tabel 4.1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Frekuensi
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	63 (49,6)
Perempuan	64 (50,4)
Usia, Mean +/- SD (tahun)	50,2 ± 13,9
Durasi hemodialisis, Median (rentang) tahun	5,0 (0,5-30,0)
Terapi ESA, n (%)	
Ya	107 (84,3)
Tidak	20 (15,7)
Terapi besi, n (%)	
Ya	15 (11,8)
Tidak	112 (88,2)
Anemia, n (%)	
Ya	125 (98,4)
Tidak	2 (1,6)
Target Hemoglobin, n (%)	
Subjek yang kurang dari target hemoglobin (< 10 g/dL)	76 (59,8)
Subjek yang mencapai target hemoglobin (10-12 g/dL)	46 (36,2)
Subjek yang melebihi target hemoglobin (> 12 g/dL)	5 (4)

Pada penelitian ini sudah dilakukan uji ketelitian dan ketepatan untuk parameter MICRO-R, HYPO-He, dan Ferritin. Ketiga parameter tersebut masih dalam rekomendasi dengan CV alat <10% untuk uji *within run* dapat dilihat pada **Tabel 4.3**. Setelah uji tersebut memenuhi kriteria yang ditetapkan, sampel yang didapat kemudian diperiksa menggunakan alat tersebut.

Berdasarkan definisi anemia dari WHO, subjek penelitian dikelompokkan menjadi dua, yaitu kelompok anemia dan tidak anemia. Pada kelompok anemia rerata hemoglobin adalah $9,5 \pm 1,4$ g/dL, median RET-He 30,6 (20,4-35,5) pg, saturasi transferin 23 (4-

100)%, feritin 256,6 (3,4-3658) ng/mL, median HYPO-He 0,9 (0,1 – 51,9) % dan MICRO-R 3,5 (0,4 – 42,8) %. Data pemeriksaan laboratorium selengkapnya dapat dilihat pada **Tabel 4.2**.

Tabel 4.2. Data pemeriksaan laboratorium subjek penelitian berdasarkan kelompok anemia dan tidak anemia

Jenis Pemeriksaan	Anemia n=125	Tidak Anemia n=2
Hemoglobin, Mean +/- SD (g/dL)	9,5 ± 1,4	12,7 ± 0,4
RET-He, Median (rentang) pg	30,6 (20,4 – 35,5)	31,45 (31,1 – 31,8)
HYPO-He, Median (rentang) %	0,9 (0,1-51,9)	1,0 (0,5-1,5)
MICRO-R, Median (rentang) %	3,5 (0,4-42,8)	2,65 (2,6-2,7)
Saturasi transferin, Median (rentang) %	23,0 (4,0 – 100,0)	28,0 (27,0 – 29,0)
Feritin, Median (rentang) ng/mL	256,6 (3,4 – 3658,0)	262,2 (107,8 – 416,5)

4.2. Uji ketelitian dan ketepatan

Uji ketelitian *within run* dan uji ketepatan menggunakan bahan kontrol level 1, level 2, dan level 3 pada alat SYSMEX XN-3000 untuk pemeriksaan parameter MICRO-R dan HYPO-He. Pemeriksaan dilakukan sebanyak 10 kali berturut-turut pada hari yang sama. Hasil uji ketelitian *within run* dan ketepatan dapat dilihat pada **Tabel 4.3**.

Tabel 4.3. Uji ketelitian dan ketepatan MICRO-R dan HYPO-He pada SYSMEX XN-3000

Uji ke	MICRO-R			HYPO-He		
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 1	Level 2	Level 3
1	17,1	6,3	2,2	1,8	0,6	0,5
2	17,3	6,5	2,2	1,9	0,5	0,5
3	17,5	6,6	2,2	1,9	0,6	0,6
4	17	6,7	2,1	1,9	0,7	0,5
5	16,5	6,5	2,1	1,9	0,6	0,5
6	16,7	6,7	2,1	2	0,6	0,5
7	17,3	6,4	2,1	1,9	0,6	0,5
8	17,4	6,5	2,1	1,8	0,6	0,6
9	17,1	6,3	2,1	1,8	0,6	0,5
10	16,5	6,5	2	2	0,6	0,5
Rerata (%)	17,04	6,50	2,12	1,95	0,60	0,52
Target (mg/L)	17,4	6,5	2,1	1,5	0,4	0,2
SD	0,36	0,14	0,06	0,07	0,05	0,04
CV (%)	2,1	2,2	3,0	3,9	7,9	8,1
d(%)	(-0,05)-0,005	(-0,03)-0,03	(-0,04)-0,04	0,2-0,33	0,25-0,75	1,5-2

Uji ketelitian *between days* pada untuk parameter MICRO-R dan HYPO-He juga dilakukan selama 10 hari berturut-turut dapat dilihat pada **Tabel 4.4**.

Tabel 4.4. Uji ketelitian *between days* MICRO-R dan HYPO-He pada SYSMEX XN-3000

Uji hari ke	MICRO-R			HYPO-He		
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 1	Level 2	Level 3
1	21.5	9.9	2.5	1.6	0.7	0.3
2	18.6	9.3	2.2	2.2	0.8	0.3
3	18.6	8.8	2.2	2	0.8	0.4
4	18.1	9	2.1	2.1	0.7	0.3
5	18	9.4	2	1.9	0.8	0.3
6	18.3	8.7	2.1	2	0.7	0.3
7	18.4	9.2	2	2.2	0.8	0.3
8	16.7	8.7	1.8	2.2	0.9	0.4
9	18.2	8.8	1.9	2.2	0.8	0.3
10	20	9.7	2.4	2.1	0.8	0.3
Rerata (%)	18.64	9.15	2.12	2.05	0.78	0.32
SD	1.29	0.42	0.21	0.19	0.06	0.04
CV (%)	7	5	10	9	8	13

Uji ketelitian *within run* dan uji ketepatan menggunakan bahan kontrol level 1 dan level 2 juga dilakukan untuk parameter feritin pada alat Cobas e411 pada **Tabel 4.5**.

Tabel 4.5. Uji ketelitian dan ketepatan feritin dengan Cobas e411

Uji ke	Feritin (ng/mL)	
	Level 1	Level 2
1	25,77	197,4
2	27,03	199,6
3	27,23	188,7
4	24,96	186,6
5	24,56	194,3
Rerata (mg/L)	25,91	193,32
Target (mg/L)	27,90	214,0
SD	1,19	5,56
CV (%)	4,62	2,87
d(%)	(-0,02)-(-0,12)	(-0,07)-(-0,13)

4.3. Gambaran MICRO-R dan HYPO-He PGK-HD

Gambaran MICRO-R dan HYPO-He dikelompokkan berdasarkan klasifikasi defisiensi besi dan tidak defisiensi besi. Klasifikasi defisiensi besi dibagi menjadi dua kelompok yang ditegaskan berdasarkan saturasi transferin dan feritin serta RET-He. Pada kelompok defisiensi besi berdasarkan saturasi transferin dan feritin dibedakan menjadi defisiensi absolut, fungsional, dan tidak defisiensi besi. Pada kelompok defisiensi besi berdasarkan RET-He dengan titik potong $<29,2\text{pg}$ dibedakan defisiensi besi dan tidak defisiensi. Gambaran MICRO-R dan HYPO-He berdasarkan kedua klasifikasi defisiensi besi dapat dilihat selengkapnya pada **Tabel 4.6**.

Tabel 4.6. Gambaran MICRO-R dan HYPO-He pada Pasien PGK -HD

Faktor determinan (n)	MICRO-R Median (min-max)	HYPO-He Median (min-max)
PGK dengan hemodialisis rutin (n=127)	3,5 (0,4 – 42,8)	0,9 (0,1-51,9)
Klasifikasi sesuai saturasi transferin dan Feritin		
Defisiensi besi absolut (n=29, 23%)	4,4 (0,6-26,5)	1,5 (0,1-42)
Defisiensi besi fungsional (n=13, 10%)	3,8 (0,4-25,1)	0,8 (0,2-10,2)
Tidak defisiensi besi (n=85, 67%)	3,1 (0,5-42,8)	0,8 (0,1-51,9)
Klasifikasi sesuai RET-He		
Defisiensi besi (n=34, 26,7%)	7,2 (2,5-42,8)	2,0 (0,3-51,9)
Tidak defisiensi besi (n=93, 73,3%)	2,5 (0,4-15,8)	0,6 (0,1-42,0)

4.4. Korelasi MICRO-R dan HYPO-He terhadap RET-He dan saturasi transferrin pada pasien PGK-HD

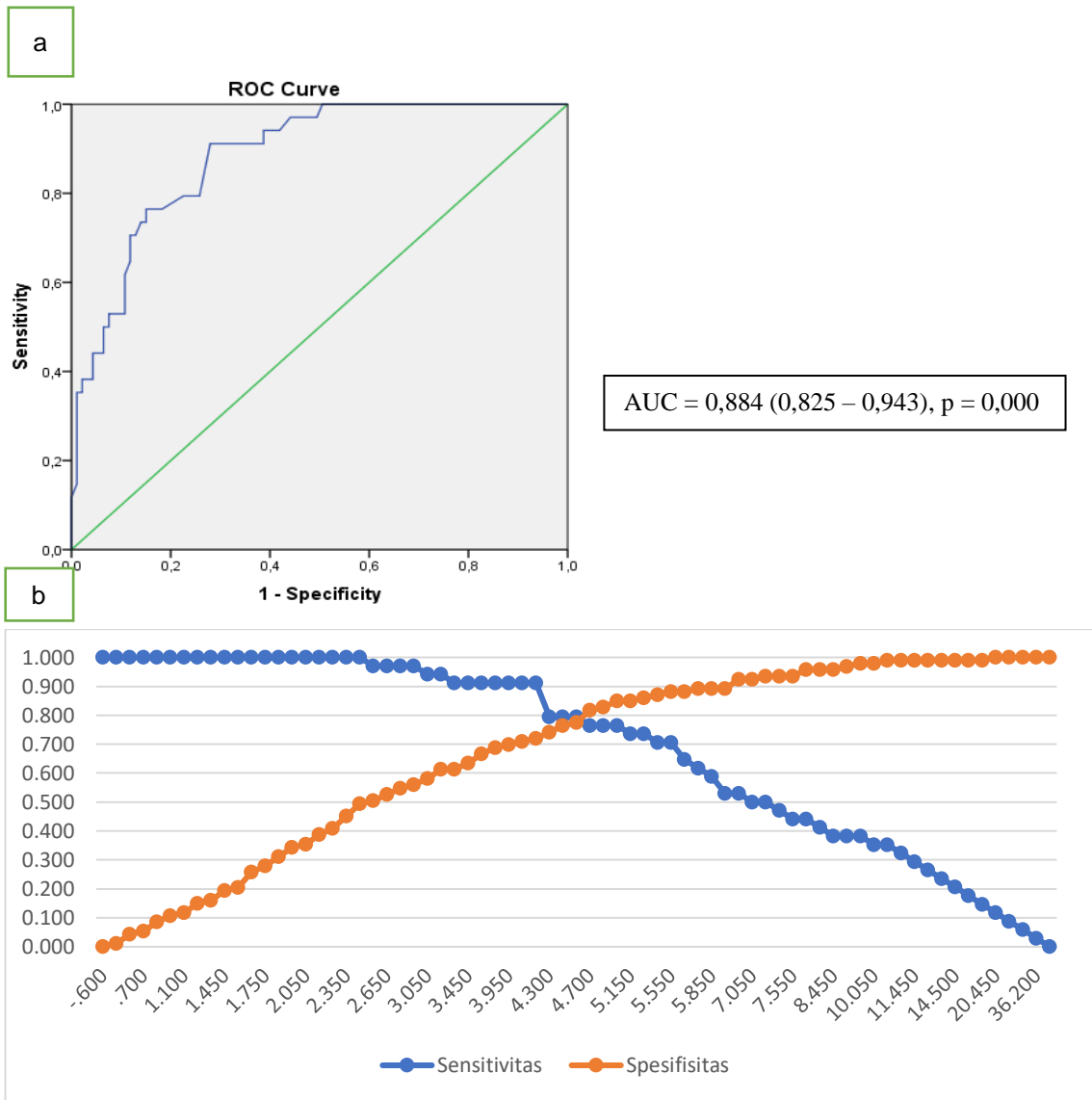
Uji Korelasi MICRO-R dan HYPO-He terhadap RET-He dan saturasi transferrin dilakukan dengan uji Spearman karena distribusi data yang tidak normal. MICRO-R dan HYPO-He berkorelasi negatif kuat dengan RET-He dan berkorelasi negatif lemah dengan saturasi transferin. Uji korelasi MICRO-R dan HYPO-He selengkapnya terdapat pada Tabel 4.7.

Tabel 4.7. Korelasi HYPO-He, dan MICRO-R terhadap RET-He dan saturasi transferin

Parameter	RET-He		Saturasi transferin	
	r	p	r	p
MICRO-R	-0,679	0,000	-0,248	0,005
HYPO-He	-0,648	0,000	-0,250	0,005

4.5. Nilai diagnostik MICRO-R terhadap RET-He pada pasien PGK-HD

Dengan uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok defisiensi besi dan tidak defisiensi besi pada parameter MICRO-R (P=0,000). Analisis dilanjutkan dengan kurva ROC dan didapatkan *area under curve* (AUC) sebesar 88,4 %, dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Kurva ROC (a) dan grafik nilai titik potong (b) MICRO-R berdasarkan RET-He

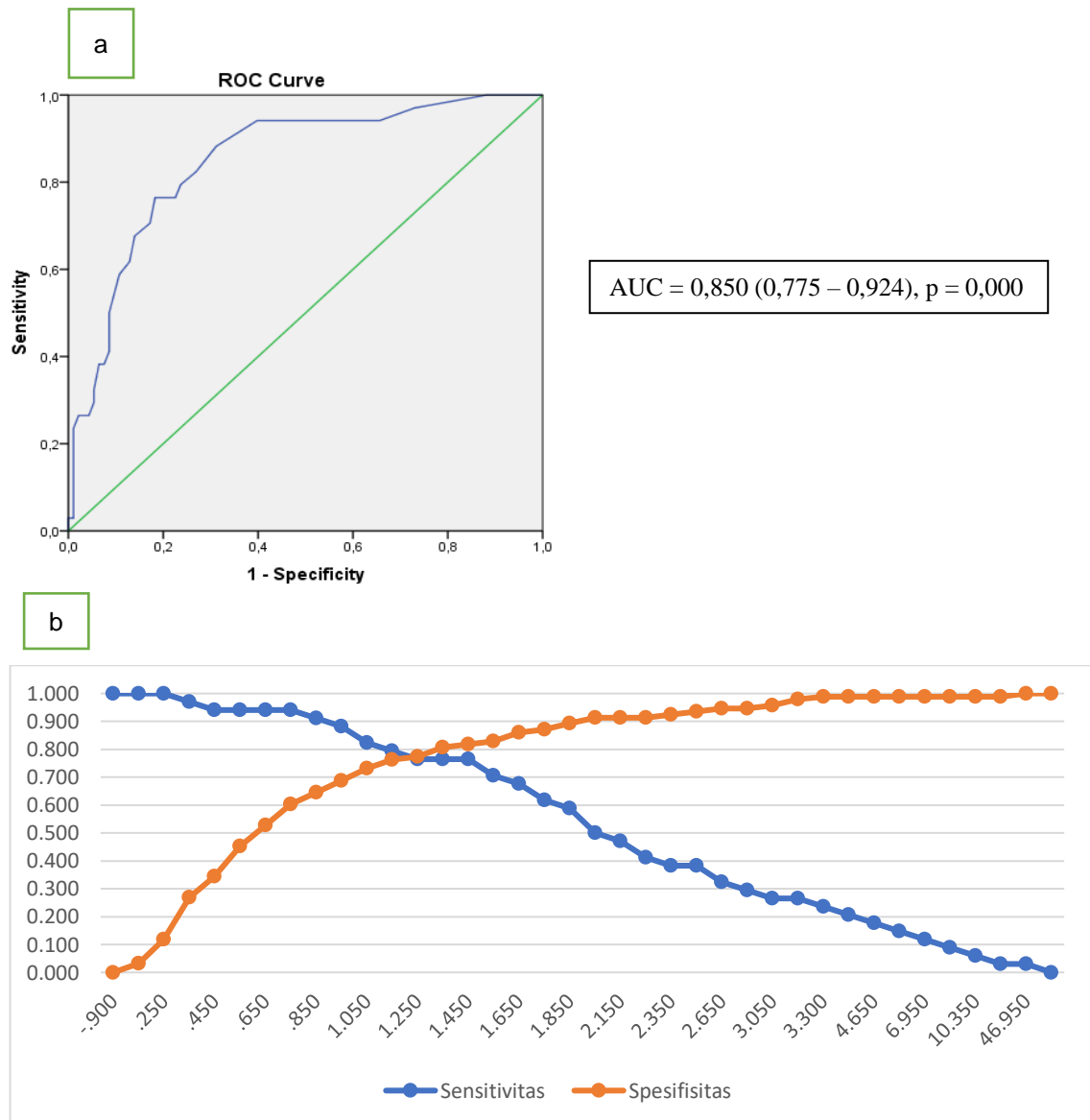
Titik potong optimal untuk MICRO-R ditentukan dari grafik nilai titik potong dan didapatkan sebesar 4,15%. Nilai diagnostik MICRO-R pada titik potong tersebut sensitivitas 91,2%, spesifisitas 72%, nilai duga positif (NDP) 54,4%, nilai duga negatif (NDN) 95,7% yang perhitungannya diperoleh dari tabel 2x2 pada **Tabel 4.8.**

Tabel 4.8. Uji diagnostik indeks MICRO-R dengan baku emas RET-He pada titik potong 4,15

Defisiensi besi berdasarkan MICRO-R	Defisiensi besi berdasarkan RET-He		Jumlah
	RET-He <29,2 pg	RET-He ≥29,2pg	
Defisiensi besi (MICRO-R ≥4,15)	31	26	57
Tidak defisiensi besi (MICRO-R <4,15)	3	67	70
Total	34	93	127
Sensitivitas	= 91,2%	NDP = 54,3%	
Spesifisitas	= 72%	NDN = 95,7%	

4.6. Nilai diagnostik HYPO-He terhadap RET-He pada pasien PGK-HD

Dengan uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok defisiensi besi dan tidak defisiensi besi pada parameter HYPO-He ($P=0,000$). Analisis dilanjutkan dengan kurva ROC dan didapatkan *area under curve* (AUC) sebesar 85,0 %, dapat dilihat pada **Gambar 4.2**.



Gambar 4.2. Kurva ROC (a) dan grafik nilai titik potong (b) HYPO-He berdasarkan RET-He

Titik potong optimal untuk HYPO-He ditentukan dari grafik nilai titik potong dan didapatkan sebesar 1,05%. Nilai diagnostik HYPO-He pada titik potong tersebut didapatkan sensitivitas 82,4%, spesifisitas 73,1%, nilai duga positif (NDP) 52,8%, nilai duga negatif (NDN) 91,9% yang perhitungannya diperoleh dari tabel 2x2 pada **Tabel 4.9**.

Tabel 4.9. Uji diagnostik indeks HYPO-He dengan baku emas RET-He pada titik potong 1,05

Defisiensi besi berdasarkan HYPO-He	Defisiensi besi berdasarkan RET-He		Jumlah
	RET-He <29,2 pg	RET-He ≥29,2pg	
Defisiensi besi (HYPO-He ≥1,05)	28	25	53
Tidak defisiensi besi (HYPO-He <1,05)	6	68	74
Total	34	93	127
Sensitivitas	= 82,4%	NDP = 52,8%	
Spesifisitas	= 73,1%	NDN = 91,9%	

4.7. Nilai diagnostik gabungan MICRO-R dan HYPO-He terhadap RET-He pada pasien PGK-HD

Nilai sensitivitas dan spesifisitas gabungan MICRO-R atau HYPO-He didapatkan sensitivitas 97,1%, spesifisitas 58,1%, nilai duga positif (NDP) 45,8%, nilai duga negatif (NDN) 98,2% yang perhitungannya diperoleh dari **Tabel 4.10**.

Tabel 4.10. Uji diagnostik indeks kombinasi gabungan parameter MICRO-R atau HYPO-He dengan baku emas RET-He

Defisiensi besi kombinasi dua parameter MICRO-R ≥4,15 atau HYPO-He ≥1,05	Defisiensi besi berdasarkan RET-He		Jumlah
	RET-He <29,2 pg	RET-He ≥29,2pg	
Defisiensi besi	33	39	72
Tidak defisiensi besi	1	54	55
Total	34	93	127
Sensitivitas	= 97,1%	NDP = 45,8%	
Spesifisitas	= 58,1%	NDN = 98,2%	

Nilai sensitivitas dan spesifisitas gabungan MICRO-R dan HYPO-He didapatkan sensitivitas 97,1%, spesifisitas 58,1%, nilai duga positif (NDP) 45,8%, nilai duga negatif (NDN) 98,2% yang perhitungannya diperoleh dari **Tabel 4.11**.

Tabel 4.11. Uji diagnostik indeks kombinasi gabungan parameter MICRO-R dan HYPO-He dengan baku emas RET-He

Defisiensi besi kombinasi dua parameter MICRO-R ≥4,15 atau HYPO-He ≥1,05	Defisiensi besi berdasarkan RET-He		Jumlah
	RET-He <29,2 pg	RET-He ≥29,2pg	
Defisiensi besi	26	12	38
Tidak defisiensi besi	8	81	89
Total	34	93	127
Sensitivitas	= 76,5%	NDP = 68,4%	
Spesifisitas	= 87,1%	NDN = 91,0%	

BAB V

PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik subjek penelitian

Pada penelitian ini didapatkan distribusi data jenis kelamin yang hampir sama antara perempuan (50,4%) dan laki-laki (49,6%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian Rovani dkk di Makassar,⁵⁰ namun berbeda dengan data IRR tahun 2018 yang mendapatkan laki-laki (57%) lebih banyak daripada perempuan (43%).²⁴

Rerata usia subjek penelitian ini didapatkan $50,2 \pm 13,9$ tahun yang relatif sama dengan penelitian Rovani dkk⁵⁰ dengan median usia 52 tahun (19-71 tahun) dan penelitian Dhanny dkk²⁵ dengan rerata usia $54,8 \pm 12,9$ tahun. Bertambahnya usia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya PGK, sehingga prevalensi PGK cukup sering pada usia lanjut (≥ 50 tahun). Pada usia lanjut didapatkan laju filtrasi glomerulus menurun, serta bertambahnya faktor komorbid seiring dengan pertambahan usia.^{25,50}

Salah satu penyebab anemia pada pasien PGK adalah proses hemodialisis itu sendiri. Pada penelitian ini durasi hemodialisis 5 tahun dengan rentang lamanya hemodialisis yang sangat lebar antara 6 bulan - 30 tahun dan hampir semua mengalami anemia. Pada penelitian Francois dkk yang memiliki median durasi hemodialisis 6,5 bulan dengan rentang lamanya hemodialisis antara 4 bulan-5,3 tahun dengan proporsi anemia sebanyak 78,9%. Penelitian Arjun dkk menyatakan bahwa kadar hemoglobin memiliki korelasi negatif yang kuat dan bermakna terhadap durasi hemodialisis ($r=-0,74$, $p=0,00$).⁵¹ Hal ini menunjukkan bahwa kejadian anemia semakin meningkat seiring dengan lamanya hemodialisis. Hemodialisis dapat menyebabkan pasien kehilangan besi 1,5-2 gram per tahun. Selain itu durasi hemodialisis yang lama dapat menyebabkan inflamasi kronik yang mempengaruhi produksi EPO serta mengganggu sirkulasi besi karena kadar hepcidin yang meningkat.^{2,7,26}

Pada penelitian ini subjek yang mendapat terapi ESA sebanyak 84,3% dan subjek yang mencapai target hemoglobin sebanyak 40,2% pasien. Hal ini kemungkinan disebabkan karena terapi ESA yang kurang efektif akibat terdapat defisiensi besi, yang didukung dengan data terapi besi yang diterima hanya pada 11,8% subjek. Pada penelitian Francois dkk subjek yang mendapatkan terapi ESA hanya 29,5%, namun terapi besi diberikan

pada 17,9% subjek, dengan kejadian anemia yang lebih sedikit daripada penelitian ini.⁵² Defisiensi besi yang terjadi dapat meningkatkan resistensi terhadap ESA.^{7,26}

Jumlah pasien PGK-HD yang menderita anemia berdasarkan kriteria WHO (pada penelitian ini didapatkan sebesar 98,4%. Hal ini serupa pada penelitian yang dilakukan Arjun dkk dimana 100% pasien PGK-HD mengalami anemia.⁵¹ Namun sedikit berbeda dengan jumlah pasien PGK-HD yang mengalami anemia pada penelitian Francois dkk yaitu sebanyak 78,9%.⁵² Alasan perbedaan jumlah ini kemungkinan karena kriteria yang digunakan untuk mendiagnosis anemia pada penelitian Francois dkk adalah kriteria anemia menurut KDOQI 2000 dengan kadar Hb < 11 g/dL. Pada penelitian ini, apabila digunakan *cut off* yang sama seperti penelitian Francois dkk, yaitu hemoglobin kurang dari 11g/dL, diperoleh prevalensi anemia sebesar 85,8%, masih lebih tinggi apabila dibandingkan penelitian Francois dkk. Berdasarkan penelitian retrospektif kohort Anat dkk, kejadian anemia berat (Hb < 10,5 g/dL) dihubungkan dengan peningkatan angka mortalitas dan peningkatan angka kejadian komplikasi kardiovaskular.⁵³

Pada kelompok anemia didapatkan rerata hemoglobin sebesar $9,5 \pm 1,4$ g/dL. Francois dkk mendapatkan rerata hemoglobin yang lebih rendah sebesar $8,6 \pm 1,9$ g/dL.⁵² Walaupun kejadian anemia lebih rendah pada penelitian Francois, namun rerata hemoglobin didapatkan lebih rendah. Rerata hemoglobin pada penelitian ini lebih baik daripada penelitian Francois kemungkinan karena terapi ESA diberikan pada 84,3% subjek.

Pada kategori anemia, median RET-He didapatkan 30,6 (20,4-35,5) pg, saturasi transferin sebesar 23 (4-100) %, serta feritin sebesar 256,6 (3,4-3658) ng/mL. Rovani dkk mendapatkan median yang hampir sama dengan penelitian ini (RET-He 31,2 (21,4-36,6) pg, saturasi transferin 25 (5-95) %).⁵⁰ Parameter MICRO-R dan HYPO-He pada penelitian ini belum dapat dibandingkan dengan penelitian lain karena keterbatasan informasi. Kedua parameter tersebut tidak dapat dibandingkan antara kelompok anemia dan tidak anemia karena jumlah subjek yang tidak anemia hanya dua orang.

5.2. Uji ketelitian dan ketepatan

Uji ketelitian *within run* dan ketepatan pemeriksaan parameter MICRO-R pada alat SYSMEX XN-3000 menggunakan tiga level bahan kontrol. Hasil uji ketelitian *between days* untuk parameter MICRO-R pada penelitian ini secara keseluruhan didapatkan lebih

baik dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Schapkaitz dkk (CV untuk kontrol level 1 sebesar 7% dibandingkan dengan 10,2%, untuk kontrol level 2 didapatkan CV sebesar 5% dibandingkan dengan 10,1%, sedangkan untuk kontrol level 3 didapatkan CV sebesar 10% dibandingkan dengan 9,23%).⁴⁶ Variasi CV yang didapatkan antara dua penelitian ini kemungkinan disebabkan karena stabilitas penyimpanan bahan kontrol yang terkait dengan faktor suhu atau homogenitas yang kurang, atau penguapan karena botol kontrol yang terlalu lama terbuka.^{46,54}

Uji ketelitian *within run* dan ketepatan pemeriksaan parameter HYPO-He pada alat SYSMEX XN-3000 menggunakan tiga level bahan kontrol. Hasil uji ketelitian *within run* pemeriksaan parameter HYPO-He pada penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Butarello dkk yaitu semakin besar nilai kontrol, semakin rendah CV yang didapat. Pernyataan tersebut terlihat dari hasil uji ketelitian *within run* pada penelitian ini untuk CV kontrol level 1 (nilai abnormal tinggi) sebesar 3,9%, CV kontrol level 2 sebesar 7,9%, dan CV kontrol level 3 (nilai abnormal rendah) sebesar 8,1%.⁵⁵ Pada penelitian ini uji ketelitian *between days* didapatkan secara keseluruhan lebih baik jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Schapkaitz dkk (CV untuk kontrol level 1 sebesar 9% dibandingkan dengan 8,91%, kontrol level 2 sebesar 8% dibandingkan dengan 11,74%, sedangkan kontrol level 3 sebesar 13% dibandingkan dengan 19,7%).⁴⁶ Variasi CV yang didapatkan antara dua penelitian ini kemungkinan disebabkan karena stabilitas penyimpanan bahan kontrol yang terkait dengan faktor suhu atau homogenitas yang kurang, atau penguapan karena botol kontrol yang terlalu lama terbuka.^{46,54}

Uji ketelitian *within run* dan ketepatan pemeriksaan parameter feritin pada alat Cobas e411 menggunakan dua level bahan kontrol. Hasil uji ketelitian *within run* parameter feritin pada penelitian ini dalam batas rekomendasi pabrik, yaitu kurang dari 10% untuk kedua level.⁵⁶

Pabrik tidak memberikan batas rekomendasi CV untuk pemeriksaan parameter MICRO-R dan HYPO-He sehingga hasil uji ketelitian tidak dapat dibandingkan dengan CV pabrik. Berdasarkan CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) CV yang masih diperbolehkan untuk parameter hematologi adalah 10%. Pada penelitian ini didapatkan CV *within run* yang masih dalam batas rekomendasi CLSI.^{57,58} Perbandingan CV dengan penelitian lain selengkapnya terdapat pada **Tabel 5.1**.

Tabel 5.1 Perbandingan CV *between days* MICRO-R dan HYPO-He

<i>CV between days (%)</i>	Penelitian ini	Schapkaitz dkk
MICRO-R (nilai target kontrol)		
Level 1 (17,4%)	7	10,2
Level 2 (6,5%)	5	10,1
Level 3 (2,1%)	10	9,23
HYPO-He (nilai target kontrol)		
Level 1 (1,5%)	9	8,91
Level 2 (0,4%)	8	11,74
Level 3 (0,2%)	13	19,7

5.3. Gambaran MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD

Gambaran MICRO-R 3,5 (0,4-42,8) pada penelitian ini didapatkan lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian Patricia dkk⁵⁹ (2,32±2,62% pada laki-laki dan 2,11±1,74% pada perempuan) dan Urrechaga dkk⁶⁰ (2,5±2,4%). Sedangkan gambaran HYPO-He 0,9 (0,1-51,9) pada penelitian ini hampir sama dengan Patricia dkk⁵⁹ (0,8±1,25% pada laki-laki dan perempuan) dan sedikit lebih rendah dari penelitian Urrechaga dkk⁶⁰ (1,7±1,8%). Perbedaan gambaran ini dapat disebabkan karena distribusi data yang tidak normal dan PGK yang menjadi subjek penelitian ini sudah menjalani hemodialisis berbeda populasi subjek pada penelitian lain mulai dari PGK derajat I-V sampai dengan pasien PGK-HD.

Pada klasifikasi defisiensi besi sesuai saturasi transferin dan feritin dibagi menjadi tiga kelompok yaitu defisiensi besi absolut, defisiensi besi fungsional, dan tidak defisiensi besi dengan masing-masing nilai median MICRO-R 4,4 (0,6-26,5) %, 3,8 (0,4-25,1) %, 3,1 (0,5-42,8) % dan nilai median HYPO-He 1,5 (0,1-42) %, 0,8 (0,2-10,2) %, 0,8 (0,1-51,9) %. Jika diperhatikan terdapat perbedaan nilai median yang cukup jauh antara kategori defisiensi besi absolut dengan dua kategori lainnya. Namun nilai median didapatkan hampir sama antara kategori defisiensi besi fungsional dan tidak defisiensi besi. Gambaran nilai median kedua parameter di atas perlu dievaluasi lebih lanjut untuk mengetahui kemaknaan perbedaan nilai tersebut secara statistik. Penelitian ini tidak menghitung perbedaan bermakna nilai kedua parameter. Belum ada penelitian lain yang mengklasifikasikan kedua parameter berdasarkan kelompok di atas pada subjek PGK-HD sehingga tidak bisa dibandingkan.

Pada klasifikasi defisiensi besi sesuai RET-He dibagi menjadi dua kelompok yaitu defisiensi besi dan tidak defisiensi besi dengan masing-masing nilai median MICRO-R

7,2 (2,5-42,8) %, 2,5 (0,4-15,8) % dan HYPO-He 2,0 (0,3-51,9) %, 0,6 (0,1-42,0) %. Nilai median didapatkan berbeda cukup jauh antara dua kelompok tersebut. Analisa statistik menggunakan uji Mann-Whitney dilakukan untuk menguji perbedaan nilai median kedua parameter dan menunjukkan perbedaan nilai median bermakna secara statistik ($p=0,000$). Nilai median HYPO-He pada kelompok defisiensi besi berdasarkan RET-He penelitian ini serupa dengan rerata HYPO-He penelitian Urrechaga dkk yaitu $1,9 \pm 2,4\%$ pada populasi pasien PGK yang mendapat terapi ESA dan besi.¹⁸

5.4. Korelasi MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD

Parameter MICRO-R dan HYPO-He didapatkan berkorelasi negatif kuat terhadap parameter RET-He. Penelitian oleh Urrechaga dkk dimana terdapat korelasi negatif yang kuat dan bermakna secara statistik antara parameter MICRO-R dan MCV ($r = -0,91$, $p < 0,001$) serta antara parameter HYPO-He dan MCH ($r = -0,75$, $p < 0,001$).⁶⁰ Kekuatan hubungan MICRO-R dan HYPO-He pada penelitian ini menunjukkan bahwa semakin rendah nilai RET-He maka semakin banyak populasi eritrosit yang mikrositik dan hipokrom. Pada keadaan defisiensi besi produksi rantai haemoglobin akan terganggu dan menyebabkan penurunan kandungan Hb pada eritrosit baru yang terbentuk. Produksi eritrosit baru akan mengandung kadar Hb yang rendah dan berukuran relatif kecil dibandingkan dengan eritrosit normal.^{2,10}

Korelasi negatif lemah didapatkan antara parameter MICRO-R dan HYPO-He terhadap parameter saturasi transferin. Hal ini dapat disebabkan karena parameter saturasi transferin merupakan protein fase akut negatif yang kadarnya akan menurun pada keadaan inflamasi. Sesuai dengan penelitian ini terdapat perbedaan sebesar 6% untuk diagnosis tidak defisiensi besi antara klasifikasi berdasarkan saturasi transferin dan feritin (67%) dengan RET-He (73%).

5.5. Nilai diagnostik MICRO-R dan HYPO-He pada pasien PGK-HD

Penelitian diagnostik ini menggunakan baku emas RET-He dengan titik potong $<29,2\text{pg}$ untuk menentukan anemia defisiensi besi pada pasien PGK-HD yang sudah sesuai dengan rekomendasi NKF-KDOQI dan NICE.¹²⁻¹⁴ Selain itu didukung oleh penelitian Metha dkk yang menyatakan RET-He merupakan parameter yang baik untuk menggambarkan cadangan besi di sumsum tulang.¹⁵ Penelitian tentang MICRO-R dan HYPO-He yang

masih terbatas serta nilai referensi yang masih bervariasi dari berbagai studi menjadi alasan peneliti untuk mencari nilai titik potong yang optimal untuk menentukan anemia defisiensi besi pada PGK.

Analisis kurva ROC untuk parameter MICRO-R pada penelitian ini didapatkan AUC sebesar 88,4%. Nilai AUC tersebut menunjukkan apabila parameter MICRO-R digunakan untuk evaluasi status besi pada eritropoiesis pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 88 orang pasien. Nilai titik potong baru untuk MICRO-R didapatkan 4,15% dengan sensitivitas 91,2% dan spesifisitas 72%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa parameter MICRO-R dapat digunakan untuk skrining evaluasi status besi dimana memenuhi sensitivitas parameter untuk skrining yaitu lebih dari 80%.⁶¹

Penelitian Patricia dkk pada populasi pasien PGK-HD dengan baku emas diagnosis anemia berdasarkan klasifikasi WHO mendapatkan sensitivitas 12,3% dan spesifisitas 98,3% dengan titik potong MICRO-R 4,45% untuk jenis kelamin laki-laki, sedangkan untuk jenis kelamin perempuan didapatkan sensitivitas 87,9% dan spesifisitas 30,5% dengan titik potong 0,85%.⁵⁹ Belum ada penelitian lainnya yang menentukan nilai titik potong parameter MICRO-R untuk skrining evaluasi status besi sehingga tidak dapat dibandingkan lebih jauh. Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian Patricia dkk kemungkinan disebabkan oleh karena perbedaan baku emas yang digunakan, perbedaan populasi penelitian, serta variasi nilai parameter MICRO-R terhadap suku, ras, atau jenis kelamin yang belum diteliti lebih jauh.

Analisis kurva ROC untuk parameter HYPO-He pada penelitian ini didapatkan AUC sebesar 85,0%. Nilai AUC tersebut menunjukkan apabila parameter MICRO-R digunakan untuk evaluasi status besi pada eritropoiesis pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 85 orang pasien. Nilai titik potong baru parameter HYPO-He didapatkan 1,05% berdasarkan pertimbangan sensitivitas parameter dengan sensitivitas 82,4% dan spesifisitas 73,1%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa parameter HYPO-He dapat digunakan untuk skrining evaluasi status besi dimana memenuhi sensitivitas parameter untuk skrining yaitu lebih dari 80%.

Penelitian yang dilakukan oleh Urrechaga dkk pada pasien PGK, thalassemia, dan anemia defisiensi besi menunjukkan AUC 0,963 (Interval kepercayaan, 0,928-0,985) dengan nilai titik potong HYPO-He 1,8% didapatkan sensitivitas 98,3% dan spesifisitas

91,1%.⁶⁰ Jika diperhatikan nilai titik potong HYPO-He yang didapatkan pada penelitian ini dibandingkan dengan penelitian Urrechaga dkk (1,05% vs 1,8%) hanya sedikit berbeda. Hal ini kemungkinan karena baku emas yang digunakan penelitian ini sama dengan baku emas pada penelitian Urrechaga dkk yaitu RET-He dengan nilai titik potong yang sedikit berbeda (<29,2pg vs 29pg). Selain itu populasi yang digunakan pada penelitian Urrechaga dkk adalah pasien PGK dengan derajat yang bervariasi. Secara umum, perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian-penelitian lain kemungkinan disebabkan karena perbedaan baku emas yang digunakan, perbedaan populasi penelitian, serta perbedaan titik potong yang digunakan dapat dilihat pada **Tabel 5.2**.

Tabel 5.2 Perbandingan uji diagnostik HYPO-He dengan penelitian lain

Penelitian	Baku emas	Populasi	n	Titik potong	Sensitivitas (%)	Spesifitas (%)	NDP (%)	NDN (%)
Penelitian ini	RET-He	PGK-HD	127	1,05	82,4	73,1	52,8	91,9
Patricia dkk⁵⁷	Hemoglobin (kriteria WHO)	Anemia pada (PGK-HD, Subjek sehat)	90	0,35	67,8	84,5	NA	NA
Butarello dkk⁵¹	Hemoglobin (peningkatan $\geq 1\text{g/dL}$)	PGK-HD Terapi besi	69	2,7	34	87	NA	NA
Urrechaga dkk¹⁸	sTfR	Penyakit kronik*	241	3,6	91,5	80,9	NA	NA
Urrechaga dkk⁵⁸	RET-He	PGK, thalassemia, anemia defisiensi besi	300	1,8	98,3	91,1	NA	NA

Keterangan: *Termasuk PGK
Singkatan: n: jumlah sampel

Pada penelitian ini juga dilakukan perhitungan diagnostik gabungan MICRO-R serta HYPO-He dengan menggunakan baku emas RET-He dan didapatkan nilai sensitivitas yang lebih baik. Sensitivitas MICRO-R didapatkan lebih tinggi dibandingkan dengan HYPO-He. Hal ini mungkin disebabkan karena ukuran eritrosit yang sudah mulai mikrositik pada stadium dua defisiensi besi yaitu fase *iron-deficient erythropoiesis*. Pada fase ini juga ditemukan penurunan kadar CHr walaupun belum terjadi anemia.⁶² Untuk itu parameter MICRO-R dapat digunakan untuk skrining defisiensi besi. Spesifitas yang didapatkan untuk parameter HYPO-He lebih baik dibandingkan MICRO-R. Berdasarkan nilai sensitivitas dan spesifitas yang didapat, parameter HYPO-He lebih spesifik dalam mendiagnosis defisiensi besi.

Pemeriksaan parameter MICRO-R pada dasarnya tidak membutuhkan biaya tambahan karena sudah dapat dianalisis dari pemeriksaan darah lengkap. Berbeda untuk parameter HYPO-He yang masih membutuhkan tambahan biaya untuk pemeriksaan parameter tersebut karena harus memeriksakan parameter retikulosit. Dalam aplikasi klinis untuk menegakkan diagnosis defisiensi besi dianjurkan dengan pemeriksaan kombinasi parameter RET-He, MICRO-R, dan HYPO-He dengan pertimbangan pertambahan biaya yang lebih ringan dibandingkan pemeriksaan parameter besi lainnya seperti besi serum, saturasi transferrin, dan feritin. Namun dinilai dari sisi ekonomis parameter MICRO-R saja dapat dipertimbangkan untuk skrining evaluasi status besi mengingat sensitivitasnya yang cukup tinggi. Ringkasan perbandingan nilai diagnostik parameter MICRO-R dan HYPO-He dapat dilihat pada **Tabel 5.3**.

Tabel 5.3 Perbandingan nilai diagnostik MICRO-R, HYPO-He, dan gabungan kedua parameter

Nilai diagnostik (%)	MICRO-R	HYPO-He	MICRO-R atau HYPO-He	MICRO-R dan HYPO-He
Sensitivitas	91,2	82,4	97,1	76,5
Spesifisitas	72	73,1	58,1	87,1
Nilai duga positif (NDP)	54,3	52,8	45,8	68,4
Nilai duga negatif (NDN)	95,7	91,9	98,2	91,0

5.6. Kekuatan dan keterbatasan penelitian

Sepengetahuan peneliti, penelitian parameter MICRO-R dan HYPO-He belum diteliti di Indonesia terhadap pasien PGK dengan hemodialisis. Pemeriksaan ini sudah dapat dilakukan dengan biaya terjangkau, namun penggunaannya masih belum maksimal untuk mengevaluasi status besi. Pemeriksaan status besi untuk kedua parameter hanya dilakukan satu kali sehingga tidak menilai respon setelah diberikan terapi besi.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Penelitian pada 127 pasien PGK-HD di Unit Hemodialisis Divisi Ginjal Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN-CM, didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Nilai median MICRO-R dan HYPO-He secara keseluruhan masing-masing adalah 3,5 (0,4-42,8) dan 0,9 (0,1-51,9). Pada klasifikasi defisiensi besi sesuai saturasi transferin dan feritin dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok defisiensi besi absolut, kelompok defisiensi besi fungsional, dan kelompok tidak defisiensi besi dengan masing-masing nilai median MICRO-R 4,4 (0,6-26,5) %, 3,8 (0,4-25,1) %, 3,1 (0,5-42,8) % dan nilai median HYPO-He 1,5 (0,1-42) %, 0,8 (0,2-10,2) %, 0,8 (0,1-51,9) %. Pada klasifikasi defisiensi besi sesuai RET-He dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok defisiensi besi dan kelompok tidak defisiensi besi dengan masing-masing nilai median MICRO-R 7,2 (2,5-42,8) %, 2,5 (0,4-15,8) % dan HYPO-He 2,0 (0,3-51,9) %, 0,6 (0,1-42,0) %.
2. Parameter MICRO-R dan HYPO-He berkorelasi negatif kuat terhadap parameter RET-He. Parameter MICRO-R dan HYPO-He berkorelasi negatif lemah terhadap saturasi transferin. Tidak terdapat korelasi parameter MICRO-R dan HYPO-He terhadap feritin.
3. Dengan baku emas RET-He < 29,2 pg, didapatkan titik potong optimal MICRO-R adalah 4,15% dan HYPO-He adalah 1,05%.
4. Uji diagnostik MICRO-R dengan baku emas RET-He < 29,2 pg, didapatkan sensitivitas 91,2%, spesifisitas 72%, NDP 54,3%, dan NDN 95,7%, sedangkan pada HYPO-He didapatkan sensitivitas 82,4%, spesifisitas 73,1%, NDP 52,8%, dan NDN 91,9%. Pada uji diagnostik dengan penggabungan kedua parameter menggunakan formula “atau” didapatkan sensitivitas meningkat >5% menjadi 97,1% dibandingkan penggunaan parameter MICRO-R saja. Jika menggunakan formula “dan” maka akan didapatkan spesifisitas meningkat >10% menjadi 87,1% dibandingkan penggunaan parameter tunggal.

6.2. Saran

Parameter MICRO-R dan HYPO-He dapat dipertimbangkan untuk dijadikan parameter alternatif yang cukup baik untuk evaluasi status besi pada pasien PGK dengan hemodialisis. Untuk penelitian lanjutan disarankan penelitian secara kohort dengan pemeriksaan parameter MICRO-R dan HYPO-He sebelum dan sesudah mendapat terapi besi sehingga dapat mengevaluasi kedua parameter tersebut dalam menilai respon terapi.

Daftar Pustaka

1. Suwitra K. Penyakit ginjal kronik. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K SM SS, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2017. p. 2159–65.
2. Chung M, Chan JA, Moorthy D, Hadar N, Ratichek SJ, Concannon TW, et al. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease: Future Research Need. *Futur Res Needs Pap.* 2012;33(83).
3. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9(1):2–5.
4. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev [Internet].* 2010;24(1):39–47.
5. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631–4.
6. Suyatno FE, Rotty LWA, Moeis ES. Gambaran Anemia Defisiensi Besi Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium V Yang Menjalani Hemodialisis Di Instalasi Tindakan Hemodialisis Rsup Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *e-CliniC.* 2016;4(1).
7. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed Pap.* 2015;159(2):197–202.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl [Internet].* 2012;2(4):279–335.
9. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: The roles of folate, vitamin B 12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24(February 2004):105–31.
10. Hubbard J, Robinson S. The erythrocyte. In: McKenzie SB WJ, editor. *Clinical laboratory hematology.* 3rd ed. England: Pearson Education Limited; 2016. p. 90–108.
11. Schoorl M, Schoorl M, Van Pelt J, Bartels PCM. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination. *Hematol Rep.* 2015;7(2):52–5.
12. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. 2013;(April):639–48.
13. National Kidney Foundation. Executive Summary. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(SUPPL. 3):11–5.
14. Wirawan R, Tedja AT, Henrika F, Lydia A. Concordance between Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Reticulocyte Hemoglobin Content in CKD Patients Undergoing Hemodialysis. *Acta Med Indones.* 2017;49(1):34–40.
15. Mehta S, Goyal LK, Kaushik D, Gulati S, Sharma N, Harshvardhan L, et al. Reticulocyte hemoglobin vis-a-vis serum ferritin as a marker of bone marrow iron store in iron deficiency anemia. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(NOVEMBER):38–42.
16. Ambayya A, Su AT, Osman NH, Nik-samsudin NR, Khalid K, Chang KM, et al. Haematological Reference Intervals in a Multiethnic Population. 2014;9(3):1–7.
17. Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2017;21:S21–7.
18. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Percentage of hypochromic erythrocytes as a potential marker of iron availability. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(4):685–7.
19. Urrechaga E. Discriminant value of % microcytic/% hypochromic ratio in the differential diagnosis of microcytic anemia. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(12):1752–8.
20. Dmitrieva O, De Lusignan S, Macdougall IC, Gallagher H, Tomson C, Harris K, et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: Cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):1–9.
21. Palaka E, Grandy S, Van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes - A Systematic Literature Review. *Int J Nephrol.* 2020;2020.

22. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia*. 2018;38(1):8–12.
23. PERNEFRI. Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2011. 1689–1699 p.
24. Alfiatin, Suhaimi N, Supriadi R. 11 th Report Of Indonesian Renal Registry 2018. 2018;1–46.
25. Adiatma D, Tobing M. Prevalensi Dan Jenis Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisis Reguler (Studi Di Rsup Dr. Kariadi Semarang). *J Kedokt Diponegoro*. 2014;3(1):137839.
26. Bandiara R. Penatalaksanaan anemi defisiensi besi pada pasien yang menjalani hemodialisis. In: *Registrasi Unit Dialisis SeJabar”PPGII Jabar Di Hotel Papandayan Bandung*. 2003.
27. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52.
28. Hoffbrand A, Pettit J, Moss P. Erythropoiesis and general aspect of anemia. In: *Essential hematology*. 7th ed. USA: Wiley-Blackwell; 2016. p. 15–32.
29. Hazin MAA. Anemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s55–8.
30. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(2):227–38.
31. Bahrainwala J, Berns JS. Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* [Internet]. 2016;36(2):94–8.
32. Wilson L. Penyakit ginjal kronik. In: Hartanto H, Susi N, Wulansari P, Mahanani D, editors. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. 6th ed. Jakarta: EGC; 2019. p. 912–45.
33. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066–76.
34. Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: A new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2000;37(2):93–130.
35. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin , Hpcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic. *Nutr MDPI*. 2018;10(1173):1–33.
36. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Assessing Iron Status in CKD Patients : New Laboratory Parameters. 2010;
37. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. *Clinica Chimica Acta Reticulocyte hemoglobin content*. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;504(January):138–45.
38. Uçar MA, Falay M, Dağdas S, Ceran F, Uurlu SM, Özet G. The importance of ret-he in the diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia and the evaluation of response to oral iron therapy. 2019;38(4):496–502.
39. Hönemann C, Doll D, Luedi MM, Ruebsam L. *iMedPub Journals Reticulocyte Haemoglobin as a Routine Parameter in Preoperative Iron Deficiency Assessment Reticulocyte Haemoglobin RET-He Measurement Technology of Reticulocyte Haemoglobin RET-He*. 2021;(ID):3–6.
40. Sysmex Corporation. XN series instruction for use. Kobe: Sysmex; 2017.
41. Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(6):1–7.
42. Miri-Moghaddam E, Sargolzaie N. Cut off determination of discrimination indices in differential diagnosis between iron deficiency anemia and β - thalassemia minor. *Int J Hematol Stem Cell Res*. 2014;8(2):27–32.
43. Shastry I, Belurkar S. The spectrum of red blood cell parameters in chronic kidney disease: A study of 300 cases. *J Appl Hematol*. 2019;10(2):61–6.
44. AlQuaiz JM, Abdulghani HM, Khawaja RA, Shaffi-Ahamed S. Accuracy of various iron

- parameters in the prediction of iron deficiency anemia among healthy women of child bearing age, Saudi Arabia. *Iran Red Crescent Med J.* 2012;14(7):397–401.
45. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):263–73.
 46. Schapkaitz E. Stability of New Erythrocyte and Reticulocyte Parameters in Testing for Anemia on the Sysmex XN 9000. 2018;219–25.
 47. Abbott. Iron [package insert]. Germany; 2015.
 48. Abbott. UIBC Liquid [package insert]. 2015.
 49. Abbott. Quanta Ferritin [package insert]. Germany; 2013.
 50. Rovani F, Nurulita A, Arif M. Analysis of RET-HE in chronic kidney disease patients at DR.Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2018;25(1):7–10.
 51. Chakravarti A, Ukey A, Bajaj P, Saragade P. A Study of Hematological Profile in Patients of Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis at a Tertiary Health Care Institute. *MVP J Med Sci.* 2017;4(2):107–12.
 52. Kaze FF, Kengne AP, Mambap AT, Halle MP, Mbanya D, Ashuntantang G. Anemia in patients on chronic hemodialysis in cameroon: Prevalence, characteristics and management in low resources setting. *Afr Health Sci.* 2015;15(1):253–60.
 53. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44–50.
 54. PMK no.43 tahun 2013. Penyelenggaraan laboratorium yang baik. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
 55. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Mezzapelle G, Plebani M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(12):1939–45.
 56. Kamei D, Tsuchiya K, Miura H, Nitta K, Akiba T. Inter-Method Variability of Ferritin and Transferrin Saturation Measurement Methods in Patients on Hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2017;21(1):43–51.
 57. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision of Quantitative Measurement Procedures; Approve Guideline. 3rd ed. 2014.
 58. Nability MB, Harr KE, Camus MS, Flatland B, Vap LM. ASVCP QALS TEa Hematology Version 1.0 (final approved) ASVCP Guidelines: Allowable Total Error Hematology Version 1.0 (December 2017). ASVCP Guidel [Internet]. 2017;0(December 2017).
 59. Scherer PS, Moraes D, Munhoz TP, Sgnaolin V. New red blood cell and reticulocyte parameters and reference values for healthy individuals and in chronic kidney disease. *J Bras Patol e Med Lab.* 2015;51(2):77–84.
 60. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Potential utility of the new sysmex XE 5000 red blood cell extended parameters in the study of disorders of iron metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(11):1411–6.
 61. Bujang MA, Adnan TH. Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(10):YE01–6.
 62. McKenzie SB. Anemias of Disordered Iron Metabolism and Heme Synthesis. In: SB WM, editor. *Clinical laboratory hematology.* 3rd ed. England: Pearson Education Limited; 2016. p. 230–57.

Lampiran 1. Data subjek penelitian

No	Usia (Tahun)	Seks (L/P)	ESA (Y/T)	Besi (Y/T)	Durasi (Tahun)	Hb (g/dL)	Ht (%)	RET-He (pg)	SI (µg/dL)	TIBC (µg/dL)	TSAT (%)	Feritin (ng/mL)	HYPO-He (%)	MICRO-R (%)
1	69	L	Y	Y	6	10,1	31,5	30,8	71	269	26	113	0,8	1,6
2	63	L	Y	T	1	9	27,1	32,2	63	209	30	207,3	0,3	1,3
3	52	L	Y	T	10	9,7	28,1	31,7	61	264	23	146,6	1,4	4,9
4	42	L	Y	T	7	10,8	31,8	25,7	31	220	14	137,3	1,7	26,5
5	58	L	T	Y	5	6,8	20,2	28,4	29	225	13	314,8	1,8	8,3
6	59	P	T	T	7	11,7	35,7	30,2	56	192	29	460,1	0,6	1,4
7	40	L	T	T	1	7,8	22,4	31,4	46	162	28	846,3	1,6	6,1
8	46	P	Y	T	7	7,1	20,2	32	63	324	19	27,89	0,4	2,4
9	60	L	Y	T	10	9,1	28,8	28,9	39	170	23	876,3	3,4	5,6
10	45	L	Y	T	9	10,6	30,9	32,1	125	228	55	234	0,3	1,7
11	58	P	T	T	0,5	11,2	33,4	30,6	40	165	24	179,2	1,8	5,7
12	42	P	Y	T	1	9,9	30,6	25,5	52	226	23	139,6	4,8	9,2
13	77	P	Y	T	1	8,5	24,7	29,5	44	274	16	65,05	1,9	8,8
14	60	P	Y	T	2	10,4	30,2	31,1	41	233	18	174	3	1,5
15	43	P	Y	T	4	8,5	24,8	31,9	37	258	14	279,9	0,2	1,2
16	48	L	Y	T	8	10,9	31,2	33,2	50	266	19	183,6	0,6	1,4
17	64	L	Y	T	0,5	9,3	27,6	29	65	223	29	920	0,3	4,2
18	47	L	Y	T	0,5	8,7	25,3	29,4	62	247	25	256,6	0,4	3,9
19	54	L	Y	T	7	13	38,4	31,1	78	271	29	416,5	0,5	2,7
20	25	P	Y	T	10	10,7	32,9	28,8	31	200	16	88,93	1,5	11,3
21	71	P	Y	T	3	8,7	26,4	33,7	91	141	65	3658	0,8	4,9
22	71	L	Y	T	1	10,9	31,8	34,2	111	240	46	459,2	0,2	0,9
23	35	L	Y	T	5	7,6	22,5	31	38	177	21	321,6	0,8	3,1

No	Usia (Tahun)	Seks (L/P)	ESA (Y/T)	Besi (Y/T)	Durasi (Tahun)	Hb (g/dL)	Ht (%)	RET-He (pg)	SI (µg/dL)	TIBC (µg/dL)	TSAT (%)	Feritin (ng/mL)	HYPO-He (%)	MICRO-R (%)
24	53	P	Y	T	1	9,4	28	29,9	42	247	17	162,4	0,5	2,3
25	58	L	Y	T	7	8,9	24,1	31,7	50	181	28	146	0,4	5,4
26	47	L	Y	T	1	7,6	23	22,8	141	209	67	1802	5,3	42,8
27	22	L	Y	T	4	10,2	31,1	28,9	43	220	20	1016	1	4,2
28	55	L	Y	T	2	10,5	31,1	29,5	54	275	20	280,7	0,4	2,6
29	54	P	Y	T	4	10,9	30,8	26,9	15	223	7	195,7	1,9	7,7
30	50	L	Y	T	4	7,2	23,4	27,3	49	272	18	609,2	2,1	5,9
31	41	L	Y	T	2	9,3	27,1	31,5	83	239	35	672,1	3,2	10,9
32	68	P	T	T	2	11,7	34,2	34,5	160	252	63	737,6	0,3	0,5
33	38	L	Y	T	2	12,3	36,7	29,5	35	282	12	36,72	3,1	15,8
34	61	P	Y	T	3	8,8	24,8	32,5	45	266	17	276,4	0,6	4
35	58	L	Y	T	15	9,5	28	28,7	51	241	21	168,1	3,2	7,4
36	65	P	Y	Y	1	11	33,6	32,4	66	230	29	415,9	0,5	4,8
37	57	L	T	T	30	10	30,3	29,1	56	256	22	70,49	1,2	4,6
38	54	L	Y	T	5	10,1	30	35,5	40	236	17	345,3	0,4	0,4
39	39	P	Y	Y	9	11,5	34,5	31,3	63	245	26	317,1	0,7	1,9
40	70	L	Y	T	3	7,9	24	29,9	66	163	40	364,8	0,6	1,9
41	46	L	Y	T	8	9	26,7	34,8	73	230	32	358,6	0,5	3,1
42	67	L	Y	T	10	9,5	29,5	32	67	234	29	163,1	1,1	2,4
43	57	P	Y	T	21	8,7	26,5	29,7	52	229	23	214,9	1,2	2,7
44	51	P	T	T	10	11,1	33,3	30,6	47	299	16	78,78	0,3	4,5
45	36	P	Y	T	7	7,6	23,3	26,1	45	215	21	472,6	2,3	14
46	56	L	Y	T	3	11,6	35,4	30,2	69	303	23	20,94	0,9	3,5
47	63	L	Y	T	6	10	30	26,2	42	287	15	18,21	0,8	3,3
48	63	P	Y	T	3	10,1	29,9	29,6	44	207	21	132,3	0,7	2,3
49	58	L	Y	T	12	9,7	28,6	30,2	65	210	31	217,1	0,4	3,5

No	Usia (Tahun)	Seks (L/P)	ESA (Y/T)	Besi (Y/T)	Durasi (Tahun)	Hb (g/dL)	Ht (%)	RET-He (pg)	SI (µg/dL)	TIBC (µg/dL)	TSAT (%)	Feritin (ng/mL)	HYPO-He (%)	MICRO-R (%)
50	58	L	Y	T	3	9,4	26,8	31,8	32	233	14	6,42	1,1	4,6
51	53	P	Y	T	2	9,3	27,1	33,7	88	180	49	553,7	0,2	0,5
52	32	P	Y	T	0,5	9,4	26,1	34	116	179	65	366	0,6	1,9
53	39	P	Y	T	9	10,5	31,3	30,4	40	204	20	419	0,9	6,1
54	37	P	Y	T	2	8,9	26,6	29,8	99	282	35	17,4	0,7	2
55	44	L	Y	Y	1	11,3	32,9	31,1	40	264	15	80,82	0,5	4,4
56	64	P	Y	T	20	9,7	27,5	32,3	57	226	25	103,6	1,3	2,3
57	58	L	T	T	9	12,1	36,8	26,9	21	316	7	15,49	1,6	5,4
58	33	L	Y	T	3	8,2	25,7	27	43	238	18	7,08	4,5	5,9
59	35	L	T	T	8	12,6	38,8	28	57	285	20	32,21	1,5	5,1
60	54	L	Y	T	3	8,1	24,1	29,6	47	231	20	834,3	1	8,6
61	64	P	Y	T	1	9	26,9	29,8	44	250	18	43,49	1,7	3,4
62	43	L	Y	T	6	10,3	29,9	32,3	60	202	30	715,8	0,3	3,1
63	45	P	T	T	8	8,1	24,8	28,6	33	256	13	101	0,4	5,8
64	60	P	Y	Y	7	8,3	24,8	27,7	38	147	26	1962	1,7	7,5
65	64	L	Y	T	5	7,8	22,6	32,1	65	301	22	62,38	1,1	5,2
66	44	P	T	T	11	10,8	32,1	31,1	64	264	24	269,2	0,3	0,9
67	58	L	Y	T	5	7,8	22,9	32,5	81	196	41	1577	0,4	1,8
68	42	P	Y	Y	3	9,9	29,8	30,8	50	244	20	120,3	0,7	3
69	35	P	Y	T	4	8,5	24,8	34,3	104	279	37	328	0,2	1
70	46	P	Y	T	4	7,8	23,9	29,2	43	187	23	451,1	1,6	3,4
71	72	P	Y	T	6	6,8	20,4	30,7	129	328	39	154,9	1,8	1,6
72	54	L	T	T	0,5	8,7	26,1	31,1	37	194	19	276	0,3	1,2
73	73	L	Y	T	1	7,8	23,2	32,3	71	288	25	91,59	1	3,5
74	57	L	Y	Y	4	6,8	21	27,5	29	223	13	1106	10,2	25,1
75	19	L	T	T	4	9,5	28,7	25,3	32	139	23	1203	1,9	12,3

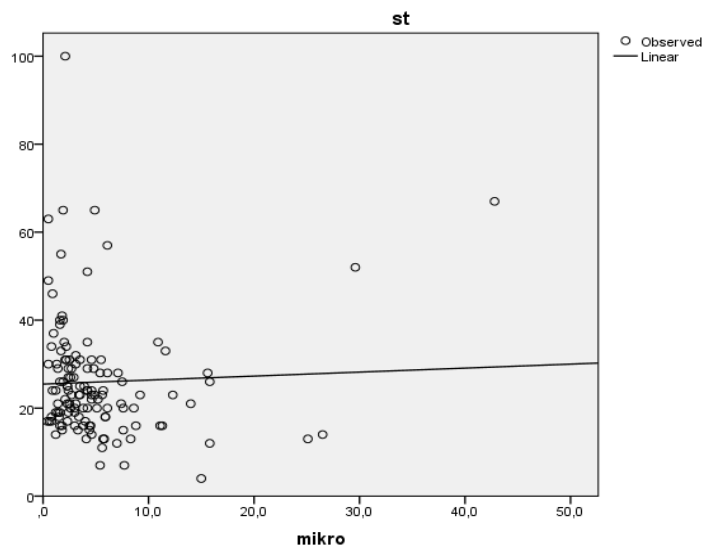
No	Usia (Tahun)	Seks (L/P)	ESA (Y/T)	Besi (Y/T)	Durasi (Tahun)	Hb (g/dL)	Ht (%)	RET-He (pg)	SI (µg/dL)	TIBC (µg/dL)	TSAT (%)	Feritin (ng/mL)	HYPO-He (%)	MICRO-R (%)
76	36	L	Y	T	11	9,3	26	32,1	151	264	57	356,9	1,1	4,6
77	18	P	Y	T	2	10,3	30,9	24,9	50	179	28	565,9	0,2	0,5
78	44	L	T	T	8	9,7	29,5	30,3	39	160	24	438,8	0,6	1,9
79	19	L	Y	T	2	9,2	26,4	30,2	47	198	24	1494	0,9	6,1
80	48	P	Y	T	17	9,8	29,6	30	60	193	31	388,3	0,7	2
81	54	P	Y	T	14	10,5	31,3	31,8	39	249	16	136,3	0,5	4,4
82	58	P	Y	T	4	9,2	26,9	31,7	46	202	23	455,8	1,3	2,3
83	20	L	Y	T	8	10,3	30,4	29,6	71	202	35	175,9	1,6	5,4
84	49	P	Y	T	3	10,4	29,9	31,3	65	213	31	296,3	4,5	5,9
85	62	L	T	T	2	7,8	23,8	30,4	35	218	16	286,2	1,5	5,1
86	23	P	Y	T	4	8,1	24,4	27	49	192	26	231,1	1	8,6
87	39	L	Y	Y	11	10,2	28,8	20,4	77	235	33	128,3	1,7	3,4
88	49	L	Y	T	10	11,3	33,7	31,4	32	217	15	338,1	0,3	3,1
89	19	L	Y	T	3	6,9	19,7	28,9	88	172	51	655,5	0,4	5,8
90	56	L	Y	T	3	9,8	28,1	30,3	59	298	20	120,2	1,7	7,5
91	28	P	Y	T	10	11,8	35	33,4	53	178	30	276,6	1,1	5,2
92	47	P	Y	T	3	9	27	26,8	45	290	16	117,6	0,3	0,9
93	48	P	Y	T	4	9,7	29,8	30,7	72	220	33	342,5	0,4	1,8
94	68	P	Y	T	12	8,9	25,9	32,6	70	257	27	39,95	0,7	3
95	59	L	T	T	4	10,8	32,2	31,5	48	193	25	352,3	0,2	1
96	34	L	Y	T	12	10,8	30,8	29,7	32	214	15	513,7	1,6	3,4
97	67	P	Y	T	2	8,4	24,4	29,5	46	366	13	45,85	1,8	1,6
98	57	P	Y	T	1	9,6	29,6	28,7	38	320	12	3,37	0,3	1,2
99	61	P	Y	T	5	9	27,4	28,4	41	328	13	48,3	1	3,5
100	49	P	Y	T	6	11,3	33,8	33,7	52	332	16	104	10,2	25,1
101	51	L	T	T	3	10,6	33	29	47	290	16	89,07	1,9	12,3

No	Usia (Tahun)	Seks (L/P)	ESA (Y/T)	Besi (Y/T)	Durasi (Tahun)	Hb (g/dL)	Ht (%)	RET-He (pg)	SI (µg/dL)	TIBC (µg/dL)	TSAT (%)	Feritin (ng/mL)	HYPO-He (%)	MICRO-R (%)
102	41	P	Y	T	6	10,6	31,3	29,8	51	167	31	406	1	5,5
103	60	P	Y	T	11	9	27,7	28,2	25	238	11	244,5	2,5	5,6
104	52	P	Y	T	3	10,3	30,8	31,8	42	239	18	181,6	0,2	0,8
105	52	P	Y	T	12	12,4	37,5	31,8	88	332	27	107,8	1,5	2,6
106	63	P	T	T	3	8,6	26,7	23,3	11	265	4	107,2	8,6	15
107	18	P	Y	Y	2	6,2	18,4	28,3	53	223	24	758,4	2,2	4,2
108	51	L	Y	T	8	8,2	23,9	31,9	59	172	34	1641	0,7	2,2
109	73	L	Y	T	6	11,6	34,6	30,5	58	311	19	38,41	2,4	1,6
110	61	P	Y	T	0,5	8,7	26,9	22,5	101	196	52	1605	10,5	29,6
111	40	P	Y	T	11	11,3	35,1	30	45	281	16	51,41	42	4,4
112	46	P	Y	Y	2	7,3	21,2	32	40	195	21	995	0,3	1,4
113	37	L	Y	T	10	10,6	31,5	30,9	57	337	17	82,31	0,1	0,6
114	43	L	Y	T	14	10,4	31,6	31,7	94	235	40	606,4	0,6	1,6
115	67	L	Y	Y	5	9,7	28,9	31,9	44	223	20	101	2,3	7,6
116	50	L	Y	T	3	10,2	30,1	33,1	46	238	19	427,4	1,3	3
117	62	P	Y	T	10	6,2	19,5	25,9	48	229	21	143	2,2	2,5
118	31	P	Y	Y	13	9,4	27,9	30,7	60	253	24	546,7	0,5	4,6
119	54	P	Y	Y	14	7,6	24,4	29,5	48	172	28	753,9	3,1	7,1
120	45	L	Y	Y	7	10,3	29,9	32,5	71	302	24	105,6	0,3	1,2
121	52	P	T	T	12	8,8	26,1	30,9	56	180	31	330,5	0,9	2,5
122	56	P	T	T	16	11,4	33,9	31,8	44	204	22	10,09	0,3	2,1
123	18	P	Y	T	5	8,1	24	32,6	204	204	100	1980	0,5	2,1
124	53	P	Y	T	3	7	20,5	32,2	57	168	34	492,5	0,1	0,8
125	37	P	Y	T	8	10,8	32	33,2	73	235	31	1938	0,3	2,2
126	79	L	Y	T	5	9	25,9	34,2	41	241	17	253,9	0,3	0,8
127	66	P	Y	T	8	10,7	33,3	31,3	69	255	27	83,97	0,5	2,9

Keterangan: P: Perempuan, L: Laki-laki, Y: Ya, T: Tidak

Lampiran 2. Kurva Korelasi MICRO-R dan HYPO-He

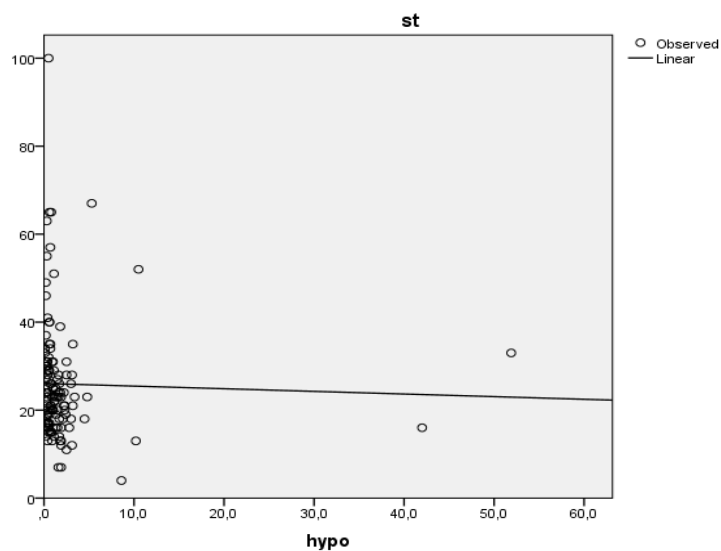
Hubungan MICRO-R dengan Saturasi Transferin



Ket: Koefisien korelasi (R_{Spearman}) = -0,248 dengan nilai $p = 0,005$

Terdapat korelasi yang lemah meskipun secara statistik bermakna karena jumlah sampel yang besar

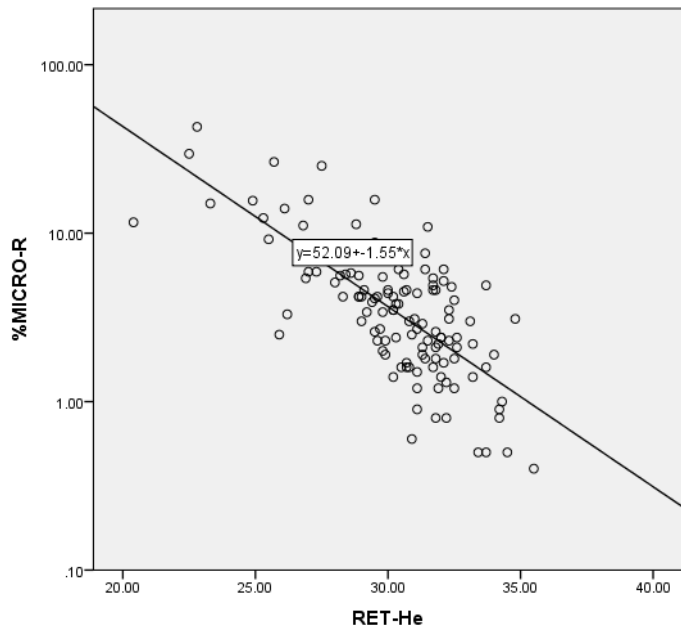
Hubungan HYPO-He dengan Saturasi Transferin



Ket: Koefisien korelasi (R_{Spearman}) = -0,250 dengan nilai $p = 0,005$

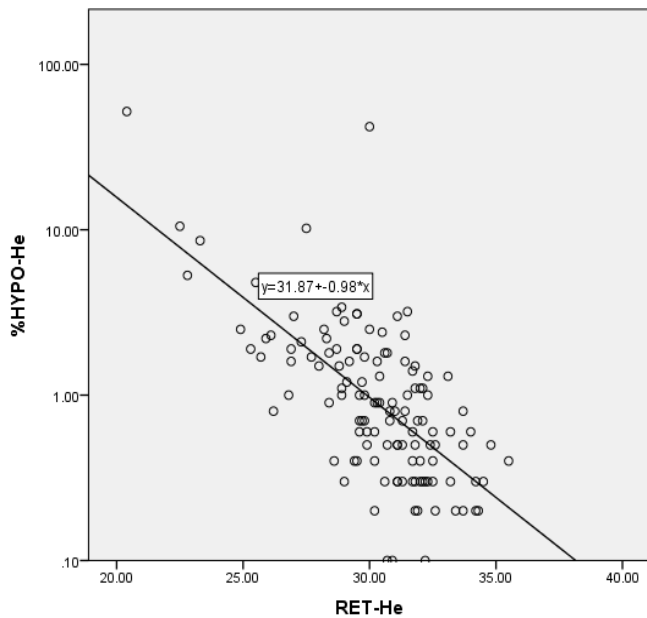
Terdapat korelasi yang lemah meskipun secara statistik bermakna karena jumlah sampel yang besar

Hubungan MICRO-R dengan RET-He



Ket: Koefisien korelasi (R_{Spearman}) = -0,679 dengan nilai $p = 0,000$
Terdapat korelasi negatif kuat dan secara statistik bermakna

Hubungan HYPO-He dengan RET-He



Ket: Koefisien korelasi (R_{Spearman}) = -0,648 dengan nilai $p = 0,000$
Terdapat korelasi negatif kuat dan secara statistik bermakna


Lampiran 3. Nilai titik potong MICRO-R dengan baku emas RET-He

MICRO-R	Sensitivity	1 - Specificity
-.6000	1.000	1.000
.4500	1.000	.989
.5500	1.000	.957
.7000	1.000	.946
.8500	1.000	.914
.9500	1.000	.892
1.1000	1.000	.882
1.2500	1.000	.849
1.3500	1.000	.839
1.4500	1.000	.806
1.5500	1.000	.796
1.6500	1.000	.742
1.7500	1.000	.720
1.8500	1.000	.688
1.9500	1.000	.656
2.0500	1.000	.645
2.1500	1.000	.613
2.2500	1.000	.591
2.3500	1.000	.548
2.4500	1.000	.505
2.5500	.971	.495
2.6500	.971	.473
2.8000	.971	.452
2.9500	.971	.441
3.0500	.941	.419
3.2000	.941	.387
3.3500	.912	.387
3.4500	.912	.366
3.6500	.912	.333
3.8500	.912	.312
3.9500	.912	.301
4.0500	.912	.290
4.1500	.912	.280
4.3000	.794	.258
4.4500	.794	.237
4.5500	.794	.226
4.7000	.765	.183
4.8500	.765	.172
5.0000	.765	.151
5.1500	.735	.151
5.3000	.735	.140
5.4500	.706	.129
5.5500	.706	.118
5.6500	.647	.118
5.7500	.618	.108
5.8500	.588	.108
6.0000	.529	.108

Lampiran 4. Nilai titik potong HYPO-He dengan baku emas RET-He

HYPO-He	Sensitivity	1 - Specificity
-.9000	1.000	1.000
.1500	1.000	.968
.2500	1.000	.882
.3500	.971	.731
.4500	.941	.656
.5500	.941	.548
.6500	.941	.473
.7500	.941	.398
.8500	.912	.355
.9500	.882	.312
1.0500	.824	.269
1.1500	.794	.237
1.2500	.765	.226
1.3500	.765	.194
1.4500	.765	.183
1.5500	.706	.172
1.6500	.676	.140
1.7500	.618	.129
1.8500	.588	.108
2.0000	.500	.086
2.1500	.471	.086
2.2500	.412	.086
2.3500	.382	.075
2.4500	.382	.065
2.6500	.324	.054
2.9000	.294	.054
3.0500	.265	.043
3.1500	.265	.022
3.3000	.235	.011
3.9500	.206	.011
4.6500	.176	.011
5.0500	.147	.011
6.9500	.118	.011
9.4000	.088	.011
10.3500	.059	.011
26.2500	.029	.011
46.9500	.029	.000
52.9000	.000	.000

Lampiran 5. Keterangan lolos kaji etik



UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Salemba Raya No.5, Jakarta 10430
PO.Box 1388
T. 62.21.3912477, 31930371, 31930373,
3922877, 3927360, 3153236
F. 62.21.3912477, 31930372, 3157288
E. humas@fk.ui.ac.id, office@fk.ui.ac.id
fk.ui.ac.id

Nomor 2007 /UN2.F1/ETIK/2018

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berikut informasi yang diberikan kepada calon subjek yang berjudul:

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol including the information given to the potential subjects entitled:

"Anemia Defisiensi Besi pada Pasien Gagal Ginjal Kronik dengan Hemodialisa".
No. protokol: 18-01-0115

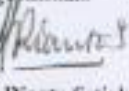
Peneliti Utama : dr. Yusra, SpPK, PhD
Principal Investigator

Nama Institusi : Patologi Klinik FKUI-RSCM
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol berikut informasi yang diberikan kepada calon subjek.
and approves the above mentioned protocol including the information given to the potential subjects.

29 JAN 2018

Ketua
Chairman



Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK

* Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.
** Peneliti bertanggung jawab

1. Menjaga keabsahan identitas subjek penelitian.
2. Menyerahkan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya ketetapan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini ethical approval harus diperpanjang.
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (serious adverse events).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subjek, sebelum protokol penelitian mendapat lolos kaji etik dan sebelum memperoleh informed consent dari subjek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.
6. Caramandi nomor protokol (I) pada setiap komunikasi dengan KIKP FKUI-RSCM.

Semua prosedur persetujuan dilakukan sesuai dengan standar K15-GCP
All procedure of Ethical Approval are performed in accordance with K15-GCP standard procedure.