



**HUBUNGAN
KADAR HEMOGLOBIN, HEMATOKRIT,
JUMLAH ERITROSIT
DENGAN KADAR FERRITIN
PADA KEHAMILAN TRIMESTER II DAN III.**

**OLEH:
BEKTI MASTIADJI**

**PPDS-1 PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
DIPONEGORO
RSUP DOKTER KARIADI
SEMARANG
2001**

UPT-PUSTAK-UNDIP

618.3261
MAS
h - c1

**HUBUNGAN
KADAR HEMOGLOBIN, HEMATOKRIT, JUMLAH ERITROSIT
DENGAN KADAR FERRITIN
PADA KEHAMILAN TRIMESTER II DAN III.**

**KARYA ILMIAH AKHIR
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – I
PATOLOGI KLINIK**

**OLEH:
BEKTI MASTIADJI**

**PPDS-1 PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
DIPONEGORO
RSUP DOKTER KARIADI
SEMARANG
2001**

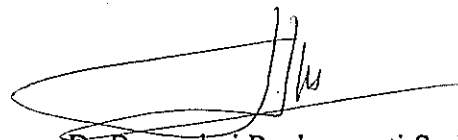
Karya ilmiah akhir ini telah disetujui untuk dipertahankan di hadapan tim penguji
PPDS-1 Patologi Klinik FK UNDIP Semarang

Pembimbing II



Dr M I Tjahjati Djoko Moeljono, Sp PK.

Pembimbing I



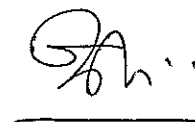
Dr Banundari Rachmawati, Sp PK.

Ketua Program Studi.
Patologi Klinik FK UNDIP



Dr Lisyani Suromo, Sp PK (K).

Kepala Bagian.
Patologi Klinik FK UNDIP



Dr Purwanto A P, Sp PK

ABSTRACT

Back ground: Iron deficiency anaemia is still the major problem in pregnancy, which will increase the mother and foetal morbidity and mortality.

In the first trimester of pregnancy, the requirement of iron about 0,8 mg/day, during second trimester about 4 mg/day while third trimester will be reached until 6,3 mg/day. The mobilisation of ferritin was the consequence of increasing iron.. During the first until third trimester, the blood volume will increase but near delivery it will be stable, so the mean increasing blood volume is about 42% In the pregnant women there was a specific pattern of erythropoiesis, but because of the increasing the blood volume is not incorcordant with the pattern of erythropoiesis it will cause haemodilution as consequence.

The indicator of iron deficiency anaemia was haemoglobin, haematocrite and erythrocyte count as the functional component, while ferritin can be the iron storage. In iron deficiency anaemia the two indicator will give a different manifestation. This condition will influence the diagnose of iron deficiency anaemia

Objective: This study will explain the correlation between ferritin and haemoglobin level, haematocrite ang erythrcyte count in the second and the third trimester of pregnancy.

Method: A cross sectional study was done in the Kecamatan Karang Awen, Demak, Toward 19 women in the second trimester and 59 women in the third trimester. The level of serum ferritin was measured by IRMA methode,while the level of haemoglobin, haematocrite and erythrocyte count by automated haematology analyser

Analysis: Pearson statistical correlation.

Result: In the second trimester of the pregnancy there was no significant correlation between ferritin level and haemoglobin level ($r=0,208$, $p=0,392$), ferritin level and haematocrite ($r=0,055$, $p=0,822$), while there was a significant correlation between ferritin level and erythrocyte count ($r=0,479$, $p=0,038$; $p < 0,05$).

In the third trimester of the pregnancy there were no significant correlation between ferritin level respectively with haemoglobin level ($r=0,231$, $p=0,103$), haematocrite ($r=0,181$; $p=0,541$), and erythrocyte count ($r=0,088$; $p=0,541$).

Conclusion : Ferritin was suggested in define of iron status in the second and third trimester of pregnancy.

Key word : Ferritin, Haemoglobin, Haematocrite, Erythrocyte count, Pregnancy.

ABSTRAK.

Latar belakang: Anemia defisiensi besi masih merupakan salah satu masalah besar pada wanita hamil, karena meningkatkan angka kematian dan kesakitan ibu dan anak. Pada kehamilan trimester I, besi dibutuhkan 0,8 mg/hari, kehamilan trimester II 4 mg/hari, sedangkan trimester III akan meningkat 6,3 mg/hari, sehingga mengakibatkan mobilisasi ferritin. Selama kehamilan trimester I hingga trimester III volume darah akan meningkat tetapi menjelang persalinan menjadi stabil, sehingga rata-rata peningkatan volume darah sekitar 42%. Pada wanita hamil terdapat pola eritropoesis khusus, tetapi karena peningkatan volume darah tidak sejajar dengan pola eritropoesis, maka akan menyebabkan hemodilusi.

Indikator anemia defisiensi besi adalah kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit dan kadar ferritin. Kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit mengukur komponen fungsional, sedang ferritin mengukur simpanan besi. Pada defisiensi besi kedua komponen tersebut menyebabkan manifestasi yang berbeda. Kondisi tersebut akan mempengaruhi diagnosis anemia defisiensi besi.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan menjelaskan hubungan kadar ferritin dan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit pada wanita dengan umur kehamilan trimester II dan III.

Metoda : Penelitian ini memakai pendekatan belah lintang di Kecamatan Karang Awen Kabupaten Demak

Sampel terdiri dari 19 orang dengan kehamilan trimester II dan 51 orang trimester III. Kadar ferritin diperiksa menggunakan metoda IRMA sedangkan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit diperiksa dengan *automated haematology analyser*.

Analisis: Untuk mengetahui hubungan antar variable digunakan korelasi Pearson.

Hasil: Pada kehamilan trimester II tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan kadar hemoglobin ($r=0,208; p=0,392$), kadar ferritin dan hematokrit ($r=0,055; p=0,392$), dan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dengan jumlah eritrosit ($r=0,479; p=0,038; p<0,05$).

Pada kehamilan trimester III tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan kadar hemoglobin ($r=0,231; p=0,103$), kadar ferritin dan hematokrit ($r=0,181; p=0,5412$), kadar ferritin dengan jumlah eritrosit ($r=0,088; p=0,541$).

Kesimpulan: Penentuan anemia pada wanita hamil trimester II dan III, sebaiknya dilengkapi dengan pemeriksaan status besi yaitu dengan ferritin serum.

Kata kunci : Ferritin, Hemoglobin, Hematokrit, Jumlah eritrosit, Hamil.

RIWAYAT HIDUP

Nama : Beki mastiadji
Alamat : Jl Cemara 17 a Wates Alit Batang.
Tempat tanggal lahir : Ambarawa, 11 Januari 1960.
Agama : Islam.
Nama orang tua : Tamsir Jososoedarmo
Mastiatun (Alm)
Status perkawinan : Kawin.
Istri : Kartiningsih.
Anak : 1. Padaka Aji Basundoro.
2. Parama Aji Akasa.
Riwayat pendidikan : 1. Lulus SD Pati Kidul IV Pati, tahun 1972.
2. Lulus SMP I Pati ,tahun 1975.
3. Lulus SMA Negeri Pati, tahun 1979.
4. Lulus FK UNS Surakarta, tahun 1986.

KATA PENGANTAR.

Segala puji bagi Allah, Tuhan semesta alam yang telah melimpahkan berkah dan rahmatNya sehingga kami dapat menyelesaikan tulisan ini sebagai karya akhir dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran UNDIP, RSUP Dokter Kariadi Semarang.

Sehubungan dengan selesainya karya akhir, perkenankanlah dengan tulus hati kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr Banundari Rachmawati, Sp PK selaku pembimbing karya akhir ini yang telah banyak memberikan perhatian dorongan dukungan, bimbingan dan waktunya. Terima kasih yang dalam kepada dr M I Tjahjati Djoko Moeljono, Sp PK selaku pembimbing yang tidak henti-hentinya memberi motivasi dan dukungan.

Juga terima kasih dan penghargaan kepada Dr. Hertanto Wahyu Subagio MS yang telah memberi kesempatan kami untuk bergabung dalam penelitian dan dengan tanpa pamrih telah memberikan perhatian dan bantuan terutama dalam penelitian dan metodologi penelitian serta dorongan dan cambukan sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan

Rasa terima kasih dan penghargaan yang dalam juga kami haturkan kepada Dr. Anggoro DB Sachro DTM&H, SpA (K), Dekan FK UNDIP, Dr. H. Gatot Suharto M Kes MMR, Direktur RSUP Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir dan pendidikan kami.

Terima kasih dan penghargaan kami haturkan kepada dr Purwanto AP, Sp PK selaku Kepala Bagian Patologi Klinik FK UNDIP, guru kami yang telah memberi kesempatan dan motivasi serta inovasi-inovasinya yang memperkaya bekal keilmuan kami.

Penghargaan dan hormat serta terima kasih setinggi-tingginya kami haturkan kepada guru kami dr Lisyani Suromo, Sp PK (K) selaku Ketua Program Studi PPDS-I Patologi Klinik FK UNDIP yang telah memberi kesempatan, dukungan, perhatian dan motivasi yang tidak pernah terputuskan kepada kami untuk menyelesaikan karya akhir dan pendidikan kami.

Rasa terima kasih dan penghargaan yang dalam juga kami haturkan kepada dr Latijani Djamil selaku Kepala Instalasi dan guru kami yang telah memberi kesempatan menimba ilmu dan menerapkan ilmu., dr AP Pradana Sp PK (K) guru kami yang banyak memberi bekal dan motivasi dalam menimba ilmu, dr Affandi

Ichsan, Sp PK (K) guru kami yang telah memberi perhatian, gagasan dan dukungan demi terselesainya karya akhir dan pendidikan ini, dr Sabardiman Sp PK (K) guru kami yang dengan tulus membimbing dan memberi bekal kepada kami, dr Imam Budiwiyono, Sp PK guru kami yang memberi kesempatan sebesar-besarnya kepada kami untuk belajar dan yang tiada henti-hentinya selalu memberi dorongan semangat untuk selalu optimis dan berpikiran positif.

Terima kasih dan penghargaan kepada yang kami hormati segenap Tim Penguji PPDS-1 Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah meluangkan waktu dan memberi kesempatan untuk mempertahankan karya akhir ini.

Terima kasih kami haturkan ibu-ibu di wilayah Kecamatan Karang Awen yang berkenan menjadi responden dalam penelitian ini serta memberikan kesempatan kami untuk melakukan penelitian ini.

Terima kasih juga kami haturkan kepada Pimpinan beserta seluruh staf Laboratorium GAKI FK UNDIP, terutama Mbak Ana, Mbak Ina, Mbak Farida dan Mas Joko. Keluarga Dr Slamet Widodo, serta segenap pimpinan dan karyawan Puskesmas Karang Awen Demak. Juga terima kasih kepada seluruh staf Instalasi Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi yang telah banyak berjasa selama pendidikan dan pembuatan karya akhir ini. Dan tidak lupa semua teman seperjuangan residen Patologi Klinik yang banyak memberikan motivasi, dukungan dan bantuan tanpa pamrih.

Terima kasih istri dan anak-anak saya tercinta yang telah banyak berkorban dan memberi kekuatan sehingga saya bisa menyelesaikan karya akhir dan pendidikan ini.

Kami haturkan terima kasih dan hormat setinggi-tingginya kepada Bapak yang saya hormati, almarhumah Ibu mertua (semoga Allah memberi jalan yang terang), Kak Udin, Yuk Sum dan Tete bertiga hanya dengan restu, doa dan bantuan beliau saya mampu menyelesaikan karya akhir dan pendidikan ini dan tidak lupa kepada Drs Sri Tantoyo Apt, Mas Sri Hardianto dan adik Sigit yang banyak membantu dalam menyelesaikan karya akhir dan pendidikan ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangannya, oleh karena itu saran dan kritik akan kami terima dengan hati terbuka demi perbaikan dimasa mendatang.

Semoga Tuhan memberkati.,Amin.

Semarang, Oktober 2001

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
ABSTRACT	iii
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
I. PENDAHULUAN.	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Masalah	3
1.3. Tujuan	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Besi Dalam Tubuh	5
2.2. Penyerapan besi	6
2.3. Transport besi dalam plasma	8
2.4. Metabolisme besi dalam eritroid	10
2.5. Penghancuran Eritrosit	12
2.6. Simpanan besi	12
2.7. Defisiensi besi	14
2.8. Perubahan-perubahan pada wanita hamil	16
2.9. Diagnosa anemia defisiensi besi	19
2.9.1. Pemeriksaan komponen simpanan besi	19
2.9.2. Pemeriksaan komponen transport besi	20
2.9.3. pemeriksaan komponen pada eritrosit	21

2.10. Kerangka teori	23
2.11. Kerangka konsep	24
2.12. Hipotesa	24
2.13. Variabel penelitian	24
2.14. Definisi operasional	25
III. METODE PENELITIAN.	26
3.1. Lokasi penelitian	26
3.2. Waktu penelitian	26
3.3. Ruang lingkup penelitian	26
3.4. Rancangan penelitian	26
3.5. Populasi dan pemilihan sampel	27
3.6. Strategi penelitian	27
3.7. Pengambilan darah	28
3.7.1. Pemeriksaan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit	29
3.7.1.1. Prinsip pemeriksaan hemoglobin	29
3.7.1.2. Prinsip pemeriksaan hematokrit	29
3.7.1.3. Prinsip pemeriksaan jumlah eritrosit	30
3.7.2. Pemeriksaan kadar ferritin	30
3.7.2.1. Prinsip pemeriksaan kadar ferritin dengan Metoda IRMA (Sandwich)	31
3.7.2.2. Prosedur pemeriksaan kadar ferritin	31
3.8. Analisis	32
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.	33
4.1. Hasil pemeriksaan laboratorium	33
4.2. Analisis hubungan ferritin dengan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit	37
V. KESIMPULAN DAN SARAN.	40
5.1. Kesimpulan	40
5.2. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42

DAFTAR TABEL

1. Komponen besi dalam tubuh manusia	5
2. Variabel penelitian	25
3. Hasil pemeriksaan laboratorium responden kehamilan trimester II	33
4. Hasil pemeriksaan laboratorium responden kehamilan trimester II	34
5. Hubungan antar masing-masing variabel kehamilan trimester II	37
6. Hubungan antar masing-masing variabel kehamilan trimester III	39

DAFTAR GAMBAR

1. Skema cara masuk besi pada sel	10
2. Hemodilusi wanita hamil dari trimester I sampai trimester III	16
3. Perubahan kadar hemoglobin	17
4. Kadar ferritin pada kehamilan 12 minggu s/d 40 minggu dengan	19

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Perijinan**
- Lampiran 2 : Ethical Clearence**
- Lampiran 3 : Inform Consent**
- Lampiran 4 : Lembar Kuesioner**
- Lampiran 5 : Hasil analisis**
- Lampiran 6 : Dokumentasi**

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang.

Anemi defisiensi pada ibu hamil merupakan masalah kesehatan masyarakat, karena meningkatkan resiko angka kesakitan dan angka kematian ibu dan bayi ⁽¹⁾. Menurut catatan WHO diperkirakan 30 % dari lima milyar penduduk dunia menderita anemia dengan berbagai sebab.Pada negara yang sudah berkembang 14 % dari wanita hamil menderita anemia, sedang di negara yang sedang berkembang sebanyak 59 % dari semua wanita hamil menderita anemia ⁽²⁾

Indonesia seperti di negara lain yang sedang berkembang, penyebab anemia adalah defisiensi mikronutrien dengan penyebab terbanyak defisiensi besi ⁽³⁾.

Dengan kondisi demikian anemia wanita hamil merupakan masalah tersendiri yang harus ditangani secara serius .

Kebutuhan setiap hari pada kehamilan trimester I relatif kecil, sekitar 0,8 mg namun akan meningkat secara mencolok selama trimester II dan III hingga 6,3 mg per hari ^(1,4) Peningkatan kebutuhan besi akan mengakibatkan penurunan kadar ferritin .Pada kehamilan trimester I, kadar ferritin sekitar 100 ug/l, trimester ke II dapat turun hingga 50 %, sedangkan pada trimester III bahkan bertambah turun 30 % sehingga kadarnya dibawah 20 ug/l . Bila diberi suplementasi besi,maka penurunan tersebut tidak terjadi bahkan dapat terjadi peningkatan ⁽⁶⁾.

Pada kehamilan terjadi peningkatan volume darah yang berbeda jumlahnya pada tiap-tiap trimester ⁽⁷⁾. Mulai kehamilan trimester I meningkat 20 %, trimester II 40 %, sampai dengan pertengahan trimester III terjadi kenaikan volume darah sampai hampir 50%. Sesudahnya sampai menjelang kelahiran, penambahan volume darah hampir tidak terjadi, sehingga rata-rata kenaikan volume darah adalah 42 % ⁽⁷⁾.

Disamping itu pada wanita hamil juga terjadi peningkatan eritropoiesis, hal ini akan mengakibatkan jumlah eritrosit meningkat. Peningkatan jumlah eritrosit pada tiap tahap umur kehamilan juga berbeda. Pada trimester I produksi eritrosit meningkat pelan. Tetapi trimester II sampai dengan trimester III meningkat lebih tajam.

Antara proses hemodilusi (terjadi penambahan volume darah) dan peningkatan jumlah eritrosit tidak sejajar dan berbeda pada setiap tahap umur kehamilan ⁽⁶⁾. Pada awal kehamilan kadar hemoglobin masih normal kemudian terjadi penurunan dengan titik terendah pada akhir trimester II kehamilan dan meningkat lagi pada waktu menjelang persalinan ⁽⁷⁾. Perubahan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit pada trimester I belum begitu nyata, tetapi semakin nyata terutama pada trimester II.

Indikator pemeriksaan defisiensi besi adalah dengan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit dan kadar ferritin ^(5,8,9). Pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit mempunyai kelebihan yaitu murah sederhana dan mudah dilakukan. Kekurangan pemeriksaan ini adalah mengukur status besi pada tempat yang berbeda, karena ferritin mengukur besi simpanan

sedangkan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit mengukur komponen besi fungsional ⁽¹⁰⁾. Pada kenyataannya perubahan yang terjadi karena defisiensi besi simpanan dan defisiensi besi komponen fungsional memberi gambaran yang tidak sama ⁽⁴⁾. Disamping hal tersebut diatas, hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit dipengaruhi pula oleh hemodilusi pada kehamilan.

Keadaan ini tentunya menyulitkan proses diagnosis defisiensi besi pada wanita hamil. Disamping itu secara spesifik hubungan antar parameter tersebut pada berbagai tahap kehamilan belum banyak diteliti.

1.2.Masalah :

Apakah terdapat hubungan antara kadar ferritin dengan kadar hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht) dan jumlah eritrosit pada kehamilan trimester II dan III.

1.3.Tujuan :

1.3.1.Tujuan umum:

Menjelaskan hubungan antara kadar ferritin dengan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit pada kehamilan trimester II dan III.

1.3.2.Tujuan khusus:

- Mendiskripsikan kadar ferritin, kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit pada kehamilan trimester II dan III.
- Menjelaskan hubungan antara kadar ferritin dengan kadar hemoglobin pada kehamilan trimester II dan III.

- Menjelaskan hubungan antara kadar ferritin dengan hematokrit pada kehamilan trimester II dan III..
- Menjelaskan hubungan antara kadar ferritin dengan jumlah eritrosit pada kehamilan trimester II dan III.

1.4. Manfaat penelitian:

- Memberi informasi tentang hubungan antara kadar ferritin dengan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit pada kehamilan trimester II dan III.
- Memberi informasi untuk pengelola program dalam menentukan kebijakan suplementasi besi ibu hamil.
- Memberi informasi bagi peneliti lain untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Besi dalam tubuh.

Total besi dalam tubuh pada wanita adalah 2,3 g atau sekitar 4,2 mg /kg BB pada wanita dengan berat sekitar 55kg⁽¹¹⁾.

Besi terdapat dalam dua bentuk yaitu heme dan non heme. Heme terdiri hemoglobin, mioglobin, enzim hidropersidase dan sitokrom, sedang yang termasuk non heme adalah enzim dehidrogenase, oksidase, transferin dan ferritin⁽¹²⁾.

Sebagian besar zat besi terkandung dalam hemoglobin, kemudian berikutnya berturut-turut adalah sebagai cadangan besi, mioglobin, pool labil besi (besi di dalam sel, cairan intersel), jaringan lain dan pengangkutan besi⁽¹³⁾.

Tabel 1

Komponen besi dalam tubuh manusia

Komponen	Kandungan besi	Total besi (%)
1. Hemoglobin	2000	67
2. Simpanan besi	1000	27
3. Mioglobin	130	3,5
4. Pool labil	80	2,2
5. Jaringan lain	8	0,2
6. Ttransport besi	3	0,08

Sumber :Mazza⁽¹⁴⁾

Secara fungsional, pembagian komponen besi dapat dibagi dalam dua bagian besar yaitu komponen besi fungsional dan komponen cadangan besi. Komponen besi fungsional sebagian besar terikat dalam hemoglobin yang berfungsi mengantar oksigen ke jaringan, sebagai mioglobin yang berfungsi untuk fasilitator penggunaan oksigen dan cadangan oksigen pada otot, sebagai media transport elektron dalam sel dalam bentuk citokrom dan sebagai bagian enzim di berbagai jaringan tubuh ⁽⁷⁾. Meski dalam jumlah yang tidak terlalu besar perubahan perubahan pada komponen fungsional akan memberi akibat dalam tubuh ⁽⁷⁾. Komponen cadangan besi menjaga kebutuhan tubuh terhadap besi dalam bentuk ferritin dan hemosiderin ^(13,15).

2.2. Penyerapan besi.

Pada keadaan normal besi total dalam tubuh jumlahnya kecil, jadi bila terjadi kehilangan besi dari tubuh harus diikuti dengan absorpsi besi dari makanan ⁽¹⁶⁾.

Kehilangan besi dapat terjadi bila terdapat kehilangan sel terutama dari saluran pencernaan, urin dan pengelupasan kulit. Pengeluaran lewat keringat juga merupakan jalur normal kehilangan besi dari tubuh. Jumlah rata-rata tubuh kehilangan besi per hari adalah 1mg pada orang laki-laki dewasa normal dan wanita yang tidak menstruasi ⁽¹⁶⁾.

Dalam keadaan normal penggantian kehilangan besi diperoleh dari diet. Rata-rata dalam diet terdapat 6 mg per 1000 kalori atau 10 – 30 mg per hari masukan besi dalam diet. Tetapi besarnya masukan (*intake*) besi dalam diet sangat

bervariasi tergantung domisili orang tersebut dan tingkat sosial ekonomi. Kira – kira hanya 5 –10 % besi dalam diet yang diserap oleh tubuh. Keadaan ini dapat meningkat beberapa kali lipat bila simpanan besi dalam tubuh kosong. Sebaliknya prosentase absorpsi akan turun pada keadaan kelebihan besi. Jadi keseimbangan besi dalam tubuh dikontrol oleh absorpsi ⁽¹⁷⁾.

Besi diserap terutama di usus pertengahan jejunum dan kapasitas absorpsi makin ke kaudal intestinum makin berkurang ⁽¹⁸⁾.

Komponen diet yang dapat mempengaruhi peningkatan penyerapan besi adalah askorbat dan daging. Askorbat akan meningkatkan reduksi ferri menjadi ferro yaitu bentuk ion yang dapat di serap. Berbagai daging termasuk daging sapi, kambing, babi, ayam dan ikan akan meningkatkan absorpsi besi non heme. Diduga terdapat komponen protein dengan berat molekul rendah yang mempermudah terjadinya *soluble complex* suatu kompleks *soluble ferri chelate* yang akan mempermudah absorpsi ^(13,19).

Walaupun begitu tidak semua protein dapat meningkatkan absorpsi besi. Putih telur dan susu sapi akan menghambat penyerapan sedang ASI akan meningkatkan penyerapan. Protein dari sayuran juga dapat menghambat absorpsi besi misalnya fitat, fosfat dan fosfoprotein juga mempunyai efek yang sama, demikian juga tannin yang terdapat di teh dan kopi. Mineral-mineral *zinc, cadmium* dan *calcium* juga mengganggu absorpsi ⁽¹⁶⁾.

Lingkungan gastrointestinal mempunyai efek yang penting pada absorpsi besi non heme. Cairan getah lambung adalah medium yang melarutkan dan mereduksi besi sehingga absorpsi besi akan terganggu pada keadaan *aklorhidria*

sedang cairan pankreas mempunyai efek yang sebaliknya. Keberadaan pankreas ini adalah penting dalam regulasi absorpsi besi.

Total besi tubuh tergantung pada besarnya absorpsi besi oleh sebab itu regulasi absorpsi menjadi sangat penting. Dua faktor yang berperan penting dalam regulasi besi adalah jumlah simpanan besi dan eritropoiesis^(13,20).

Simpanan kosong absorpsi besi akan meningkat, ketika simpanan berlebih absorpsi besi akan menurun. Kedua adalah eritropoiesis. Absorpsi besi meningkat ketika produksi sel darah meningkat dan sebaliknya absorpsi menurun ketika produksi eritrosit menurun.

2.3. Transport besi dalam plasma.

Besi dalam plasma akan berikatan dengan protein yang bertugas mengangkut besi dari plasma ke sel yang membutuhkan, protein pengangkut ini disebut transferin. Transferin disintesa terutama di hati pada *rough-endoplasmic reticulum*, selain itu dalam jumlah kecil disintesa oleh jaringan limfoid, jaringan testis, jaringan ovarium dan jaringan mammae. Tapi sintesa ini jumlahnya tidak begitu penting karena sangat kecil^(13,20).

Rata-rata normal besi plasma kurang lebih 18 $\mu\text{mol/l}$ dan TIBC adalah 58 mikro mol/l jadi kira-kira hanya 1/3 transferin yang dapat terikat⁽²¹⁾.

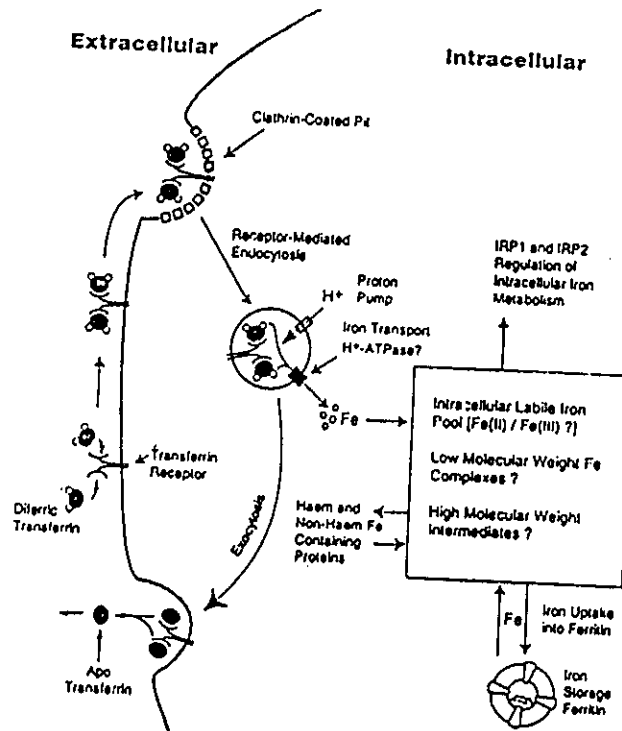
Dalam keadaan fisiologis transferin memiliki afinitas yang besar terhadap besi. Dengan kemampuan afinitas ini transferin dapat membawa besi maksimal dua ion ferro. Afinitas ini dapat diturunkan oleh pH yang rendah atau oleh reduksi besi

ferro ⁽²⁰⁾. Logam lain misalnya *Copper, Cromium, Manganese* dan *Cobalt* dapat terikat dengan transferin tapi afinitas nya lebih rendah dari besi ⁽¹³⁾.

Transferin mengantar dan meneruskan secara langsung besi pada prekursor sel darah merah atau sel yang membutuhkan. Di membran sel, transferin akan diikat oleh reseptor spesifik yang disebut reseptor transferin ^(20,22).

Jumlah reseptor transferin tergantung jenis atau maturasi sel, selama pematangan eritrosit jumlah reseptor transferin meningkat sampai puncaknya pada stadium intermediet eritroblas. Jumlah reseptor transferin menurun pada retikulusit dan pada eritrosit matang reseptor transferin sudah tidak ada karena dirusak oleh proteolitik ⁽¹³⁾. Pecahan reseptor transferin dapat ditemukan di plasma dan konsentrasinya berhubungan dengan eritropoisis. Kenaikan plasma reseptor transferin adalah satu indikator kekurangan besi pada jaringan.

Sesudah terbentuk komplek transferin reseptor, terjadi proses endositosis. Pertama, membran sel akan membentuk vesikel, didalam vesikel ini terjadi proses pengasaman oleh karena pemompaan proton ke dalam vesikel. Dengan adanya penurunan pH, maka besi terlepas dan masuk ke plasma sel, sedangkan vesikel kembali ke permukaan sel di mana pH yang netral menyebabkan pelepasan apotransferin ke plasma. Cara besi masuk dalam sel seperti terlihat di gambar 3.



Gambar 1

Skema cara masuk besi pada sel.

Sumber: Ponca et al ⁽¹⁵⁾

2.4. Metabolisme besi pada eritroid.

Dalam keadaan normal kira-kira 80 -90 % besi yang masuk sel akan diolah mitokondria dan membentuk heme dan sebagian besar sisanya disimpan sebagai ferritin ⁽¹³⁾. Ferritin dalam sel darah merah berperan menjaga kebutuhan besi. Mekanismenya adalah ferritin dapat menyimpan besi kemudian mengeluarkan, tergantung kebutuhan sel tersebut sehingga, memungkinkan ferritin sebagai kelengkapan sintesa hemoglobin ⁽²¹⁾. Proses maturasi sel eritrosit dan proliferasi sel berjalan secara simultan sehingga menghasilkan eritrosit dengan berbagai umur, eritroid mempunyai masing-masing ukuran dan ini tergantung dengan umurnya.

Sintesa hemoglobin berlangsung pada stadium CFU-E (*Colony Forming Unit-Eritoid*), pada stadium basofilik eritroblast, kadar hemoglobin sedemikian sehingga sudah dapat terdeteksi oleh pengecatan Romanowsky. Sintesa hemoglobin terus berlanjut sampai stadium ortokromatik dan kemudian menurun sesudah pengeluaran inti sel.

Dalam perkembangan morfologi eritrosit, degenerasi inti mulai dapat dilihat pada stadium basofilik eritroblast. Sampai pada stadium ortokromatik, inti sel sama sekali tidak aktif, sehingga tidak dapat mensintesa DNA atau RNA. Kemunduran fungsi ini penyebabnya belum diketahui secara pasti, biasanya dihubungkan dengan kadar hemoglobin dalam inti sel. Hemoglobin dibentuk pada sel yang masih berinti, akan molekul hemoglobin ini akan memasuki membran inti melalui pori-pori membran, setelah konsentrasi hemoglobin intra nuklear mencapai titik kritis kurang lebih 20 gr per desiliter, maka hemoglobin akan merusak histon. Kerusakan histon ini akan mengakibatkan kerusakan pada kromosom dan inti menjadi memadat ⁽¹³⁾.

Berkaitan dengan pendapat tadi maka maturasi sel dan ukuran akhir dari sel darah merah berhubungan pula dengan kadar hemoglobin. Pada anemia defisiensi besi, eritrosit mikrositik terjadi karena untuk mencapai kadar hemoglobin kritis intra seluler (20g/dl) dibutuhkan waktu yang lama. Dengan waktu yang lama sel darah merah akan lebih tua dan ukurannya relatif lebih kecil dari stadium sebelumnya ⁽¹³⁾.

2.5. Penghancuran eritrosit.

Eritrosit yang sudah tua dan hemoglobin dihancurkan oleh sel-sel SRE (Sistim Retikulo Endothelial), terutama dalam hati dan limpa, kemampuan penghancuran ini sebesar 20 % dalam beberapa jam. Zat besi yang bebas diangkut kembali oleh transferin untuk selanjutnya dipergunakan lagi untuk pembuatan hemoglobin baru. Kemampuan pemakaian kembali berbeda pada masing-masing orang dengan variasi antara 19 – 69 % dalam waktu 12 hari, sisanya masuk ke dalam cadangan sebagai ferritin dan hemosiderin ⁽²⁴⁾.

Bila kebutuhan untuk pembuatan hemoglobin meningkat, maka cadangan besi akan dimobilisir secara cepat ⁽²³⁾. Sebaliknya pada keadaan seperti infeksi, inflamasi atau proses keganasan, pemakaian zat besi sebagai hasil pemecahan oleh sel-sel SRE berjalan lebih perlahan dibandingkan dengan keadaan normal ^(13,23).

Perbedaan ini disebabkan karena perubahan kemampuan pelepasan zat besi dari SRE. Dalam keadaan inflamasi menahun pelepasan zat besi oleh SRE menurun, dengan demikian cadangan zat besi bertambah. Hal ini akan mengakibatkan pelepasan zat besi ke eritroid menjadi kurang, transport zat besi dari pool plasma ke sumsum tulang menjadi kurang, konsentrasi plasma zat besi menurun dan aktifitas eritropoiesis menurun.

2.6. Simpanan besi.

Simpanan besi dalam tubuh mempunyai dua bentuk yaitu ferritin yang mempunyai sifat larut dalam air dan Hemosiderin yang tidak larut dalam air ⁽¹⁴⁾. Ferritin terutama terdapat di liver, sumsum tulang dan otot tulang. Pada orang

yang sehat kebanyakan simpanan besi adalah ferritin dan sebagian kecil disimpan sebagai hemosiderin ⁽¹³⁾.

Kebanyakan ferritin disintesa pada ribosom tapi sebagian kecil juga dibuat di retikulum endoplasma . Apo protein dibentuk lebih dahulu kemudian unsur besi ditambahkan. Besi dalam bentuk ion ferro masuk melalui salah satu dari enam pori-pori yang dimilikinya. Sewaktu memasuki pori-pori tersebut ion ferro dioksidasi menjadi ion ferri ⁽¹³⁾. Simpanan besi disimpan dalam bentuk mikro kristal dengan jumlah yang bervariasi antara 500 – 1000 atom besi per molekul bila lebih dari 1000 atom maka *uptake* besi menjadi kurang ⁽¹⁴⁾.

Dengan demikian ferritin adalah protein yang menyimpan dan mengontrol pelepasan besi, sehingga tubuh mempunyai *buffer* untuk melawan kekurangan besi. Bila darah kekurangan besi, ferritin akan melepas besi dalam jumlah yang lebih banyak. Apabila darah dan jaringan terdapat banyak besi maka ferritin akan membantu menyimpan kelebihan besi.

Mobilisasi besi dari ferritin tergantung pada molekul kecil sebagai reduktor. Yang tergolong reduktor termasuk asam ascorbat, sistein. Super oxide diketahui memobilisir besi dari ferritin in vitro. Mobilisasi diawali dari simpanan besi dalam bentuk ferri dalam *crystalline mineral* direduksi menjadi ferro. Besi akan menjadi lebih mudah larut, kemudian ferritin akan melepas ion tersebut .

Ferritin terdapat juga di plasma tetapi dalam jumlah yang sangat kecil. Ternyata jumlah ferritin yang beredar di dalam plasma darah, sebanding dengan konsentrasi ferritin dalam tubuh yaitu seperseribu dari jumlah ferritin di dalam tubuh atau apabila terdapat 1ug ferritin serum, setara dengan 10 mg simpanan besi

Perbandingan ini terdapat pada kondisi sehat, pada kondisi kekurangan besi dan kondisi kelebihan besi, sehingga digunakan sebagai pemeriksann yang menggambarkan status besi^(7,13).

2.7.Defisiensi besi.

Defisiensi besi adalah salah satu penyebab penyakit nutrisi yang paling banyak di dunia. Defisiensi besi pada derajat yang berbeda akan memberi akibat yang berbeda pada tubuh. Untuk menentukan derajat defisiensi besi dilakukan pemeriksaan status besi.

.Disamping status besi yang normal, derajat defisiensi besi dapat dibagi menjadi tiga tingkatan yaitu deplesi simpanan besi, Iron Defisiensi Eritropoisis (IDE) dan Iron Defisiensi Anemia (IDA)^(4,7)

Pada status besi yang normal, simpanan besi mempunyai kadar normal, transport besi normal, eritropoesis normal dan komponen besi fungsional misalnya hemoglobin, mioglobin , sitokrom kadarnya juga normal.

Stadium deplesi simpanan besi adalah suatu keadaan kekurangan simpanan besi dimana tidak ada kelainan fisiologi. Pada pemeriksaan kadar ferritin terdapat penurunan, kurang dari 22 ug/l. Walaupun terdapat deplesi simpanan besi tetapi transport besi normal, eritropoisis normal dan komponen besi fungsional juga masih normal. Orang yang mempunyai deplesi besi tidak memiliki simpanan besi yang dimobilisasi ketika badan membutuhkan lebih banyak besi. Pemeriksaan alternatif adalah biopsi sumsum tulang yang dilanjutkan

dengan pengecatan khusus untuk besi guna melihat estimasi jumlah simpanan besi.

Sedangkan IDE adalah kondisi status besi dimana selain terdapat penurunan kadar ferritin kurang dari 22 ug/l juga terdapat penurunan komponen transport besi, penurunan eritropoiesis dan terdapat penurunan komponen besi fungsional. Stadium ini ditandai dengan penurunan kadar besi serum dan kenaikan *Iron Binding Capacity* dimana perubahan ini hasil dari penurunan saturasi transferin.

Jumlah besi yang tersedia tidak mencukupi untuk mengganti besi yang hilang, yang dibutuhkan untuk pertumbuhan atau untuk fungsi yang lain. Pada stadium ini produksi sel darah merah menjadi terbatas sehingga dan terjadi kenaikan kadar protophorpirin eritrosit.

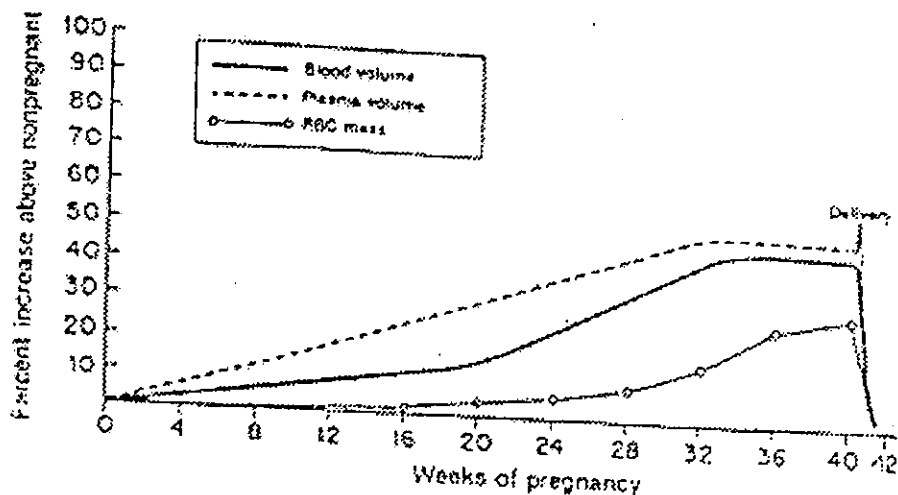
Stadium anemia defisiensi besi, adalah bentuk defisiensi besi yang paling berat. Pada stadium ini selain terjadi pengosongan simpanan besi juga terjadi penurunan komponen transport besi dan komponen besi fungsional. Defisiensi besi ini akan menyebabkan menurunnya penggunaan besi untuk komponen fungsional termasuk hemoglobin, dimana penurunan ini secara bertahap berkembang sampai terjadi anemia. Eritrosit pada stadium ini juga akan mengalami perubahan dari yang ringan sampai dengan eritrosit yang mempunyai morfologi mikrositik hipokromik. Karakteristik yang lain adalah dijumpai kenaikan protophorphirin eritrosit.

2.8. Perubahan-perubahan pada wanita hamil.

Volume darah wanita hamil meningkat selama kehamilan. Rata-rata kenaikan 40-45% lebih besar dibandingkan wanita yang tidak hamil. Pada wanita kenaikan volume darah sangat bervariasi, hal ini tidak tergantung dengan berat janin, tetapi tergantung oleh pembesaran uterus terutama karena adanya penambahan vaskularisasi. Keadaan ini sangat berguna untuk melindungi ibu dan anak melawan efek kelainan *venous return* sewaktu posisi *supinasi* dan posisi tegak. Disamping itu juga untuk menetralkan akibat kehilangan darah.

Volume darah ibu mulai meningkat mulai trimester I, meningkat tajam pada trimester II dan pada trimester III meningkat pelan dan mencapai puncak beberapa minggu sebelum kehamilan berakhir⁽⁸⁾

Disamping itu terdapat juga kenaikan produksi sel darah merah. Pada sumsum tulang terdapat gambaran hiperplasi eritroid dan kenaikan retikulosit. Pada pemeriksaan kadar eritropoetin (EPO) didapat peningkatan dua sampai tiga kali lipat.



Hemodilusi pada wanita hamil dari trimester I sampai trimester III.

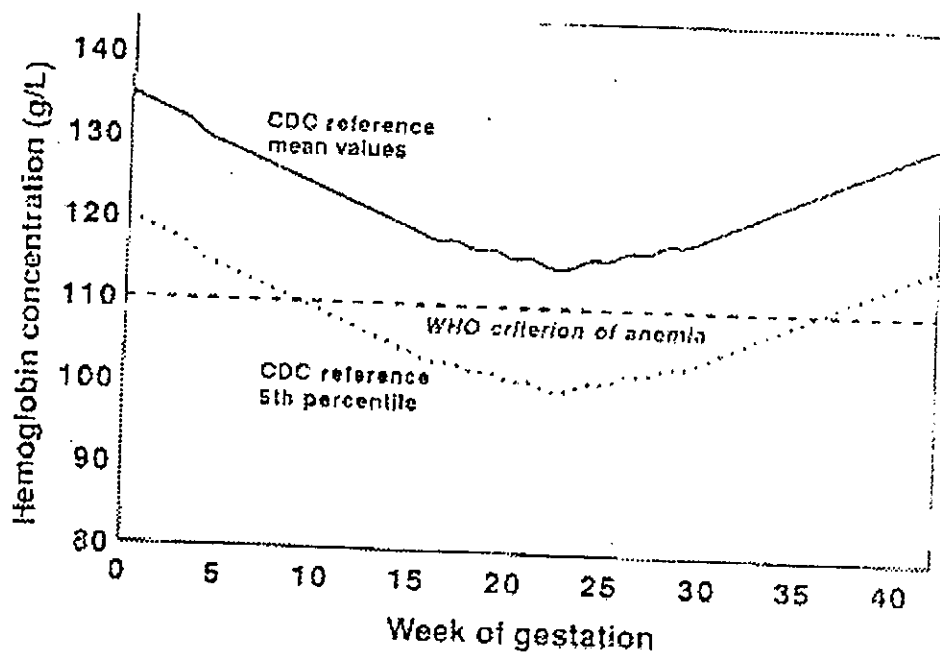
Sumber : Cuningham⁽⁷⁾.

Peningkatan ini terjadi pada trimester I tetapi lebih nyata sesudah pertengahan trimester II sampai beberapa saat menjelang persalinan ⁽⁸⁾

Peningkatan volume darah dan peningkatan produksi sel darah merah tidak seimbang, volume darah meningkat kurang lebih 42% sedang peningkatan massa eritrosit hanya sekitar sepertiganya, keadaan ini akan mengakibatkan terjadinya hemodilusi⁽²⁵⁾.

Begitu juga dengan hematokrit, pada kehamilan normal akan menurun sebagai konsekuensi fisiologis dengan adanya hemodilusi.

Kadar hemoglobin pada wanita hamil akan mengalami penurunan sampai puncak penurunan sekitar akhir trimester II masa kehamilan. Dengan diet yang cukup maka kadar hemoglobin akan meningkat lagi mendekati kadar awal kehamilan. Tetap bila simpanan besi dan suplementasi tidak cukup maka dapat terjadi penurunan kadar hemoglobin ⁽¹⁰⁾.



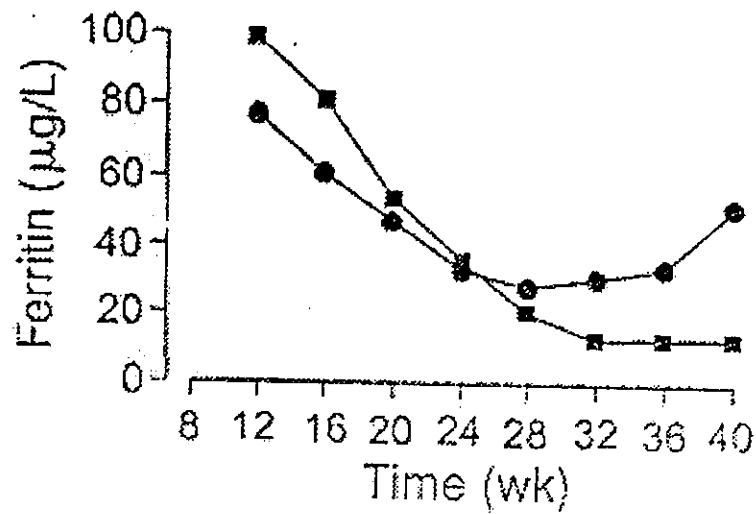
Perubahan kadar Hemoglobin

Sumber :Beaton ⁽¹⁰⁾.

Kebutuhan besi pada wanita hamil sekitar 1000mg, kurang lebih 300 mg ditransfer aktif ke janin dan plasenta, sekitar 200 mg hilang lewat berbagai rute. Dengan adanya kenaikan volume sirkulasi eritrosit sekitar 450 ml akan membutuhkan 500 mg besi, karena setiap 1 ml eritrosit mengandung 1,1 mg besi sehingga kebutuhan besi selama kehamilan adalah separuhnya. Oleh karena itu kebutuhan besi akan meningkat selama paruh kedua kehamilan, kurang lebih 6 – 7 mg per hari.

Karena jumlah ini tidak dapat dipenuhi dari simpanan besi maka kebutuhan besi yang disebabkan karena kenaikan eritrosit tidak akan terpenuhi tanpa tambahan besi dari luar maka kadar hemoglobin dan hematokrit akan turun. Produksi hemoglobin pada janin tidak terganggu karena besi lewat plasenta jumlahnya cukup hal ini menjadikan hemoglobin normal ^(8,9).

Sehingga jumlah besi yang diserap dari diet bersama dengan mobilisasi besi dari simpanan biasanya tidak mencukupi untuk kebutuhan sewaktu hamil. Hal ini mengakibatkan absorpsi di usus meningkat sedang. Bila wanita hamil tanpa anemi tidak diberi besi maka kadar ferritin akan turun pada kehamilan paruh kedua ⁽⁸⁾.



Gambar 4

Kadar ferritin kehamilan 12 minggu s/d 40 minggu, dengan suplementasi (□) dan tanpa suplementasi (●).

Sumber : Bothwel ⁽⁵⁾

2.9. Pemeriksaan laboratorium anemia defisiensi besi.

Pemeriksaan untuk diagnosis anemia defisiensi besi meliputi pemeriksaan komponen simpanan besi, komponen di plasma dan komponen yang ada di eritrosit^(7,26).

2.9.1. Pemeriksaan komponen simpanan besi.

Komponen simpanan besi dapat langsung diperiksa dengan aspirasi sumsum tulang kemudian dilanjutkan dengan pengecatan. Walaupun cara ini adalah yang paling baik, tetapi cara ini tidak praktis dan terlalu invasif pada

pasien. Pada anemia defisiensi besi hasil pengecatan adalah kurang menyerap warna ⁽¹³⁾.

Ferritin serum merupakan pemeriksaan alternatif yang dipandang tidak invasif terhadap pasien ⁽²⁷⁾. Kadar ferritin dalam serum sangat kecil, secara garis besar sebanding dengan simpanan besi sehingga dapat membantu untuk evaluasi status besi termasuk menegakkan diagnosis kekurangan besi.

Kadar ferritin dipengaruhi oleh beberapa kondisi yaitu perubahan umur, jenis kelamin, inflamasi. Kadar ferritin wanita lebih rendah. Kadar ferritin yang lebih rendah dari normal merupakan indikasi deplesi simpanan besi.

2.9.2. Pemeriksaan komponen transport besi.

Pemeriksaan laboratorium yang bertujuan mengetahui komponen transport adalah besi serum (serum iron / SI), transferin dan TIBC (Total Iron Binding Capacity) ⁽²⁹⁾ Saturasi transferin adalah transferin yang terikat dengan besi, pada saturasi transferin yang rendah merupakan indikasi tingginya proporsi *iron binding site* yang kosong. Saturasi transferin dipengaruhi variasi diurnal dan harian pada manusia, hal ini dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan. Variasi diurnal pada pemeriksaan saturasi transferin lebih besar dibanding hemoglobin dan hematokrit. Saturasi transferin adalah indikator pemeriksaan IDE, tetapi pada deplesi besi kurang sensitif dibanding dengan pemeriksaan ferritin ^(4,6)

Kadar besi serum (SI) adalah pemeriksaan jumlah total besi dalam serum. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang rutin tetapi konsentrasi serum besi meningkat sesudah makan dan menurun pada infeksi atau inflamasi. Disamping

itu terdapat variasi diurnal yaitu meningkat pada pagi hari dan menurun pada malam hari. Variasi harian tiap individu bahkan lebih besar dibanding pemeriksaan hemoglobin dan hematokrit ⁽⁶⁾

TIBC adalah pemeriksaan untuk melihat kapasitas ikatan besi dalam serum jadi, TIBC akan meningkat pada konsentrasi besi rendah dan menurun pada besi serum yang tinggi. Faktor lain yang mempengaruhi hasil tes adalah inflamasi penyakit kronik, penyakit liver, ginjal, keganasan dan malnutrisi. Variasi harian lebih rendah dibanding pemeriksaan besi serum, pemeriksaan TIBC kurang sensitif untuk pemeriksaan defisiensi besi karena perubahan TIBC terjadi sesudah deplesi besi.

2.9.3. Pemeriksaan komponen pada eritrosit.

Eritrosit protophorpirin (Ep) adalah suatu prekursor dari hemoglobin, sehingga konsentrasi Ep di dalam darah meningkat ketika pada produksi hemoglobin terjadi kekurangan besi. Ep juga meningkat pada keracunan, infeksi atau inflamasi, disamping itu Ep mempunyai variasi harian.

Eritrosit protophorpirin meningkat sebagai indikator awal IDE, bukan sebagai indikator rendahnya simpanan .

Reseptor transferin di serum berkorelasi dengan jumlah reseptor pada membran sel, dimana ini merupakan gambaran kebutuhan sel terhadap besi. Reseptor transferin meningkat pada defisiensi besi dan peningkatan eritropoisis. Pemeriksaan ini tidak dipengaruhi oleh inflamasi dan variasi biologi, tetapi pemeriksaan ini sulit didapat dan sangat mahal.

Pemeriksaan komponen besi pada eritrosit yang lain adalah hemoglobin dan hematokrit. Karena alasan biaya murah dan hasil yang cepat maka tes ini sering digunakan. Pemeriksaan ini merupakan refleksi jumlah besi fungsional dibadan⁽³⁰⁾. Pemeriksaan hemoglobin ini merupakan pemeriksaan yang bersifat lebih langsung dan sensitif. Pada mikronutrien besi, perubahan kadar hemoglobin dan hematokrit hanya terjadi pada stadium defisiensi besi, maka kedua pemeriksaan ini merupakan indikator akhir dari pada stadium defisiensi besi, dengan kata lain tes ini spesifik untuk menentukan anemia defisiensi besi^(4,6)

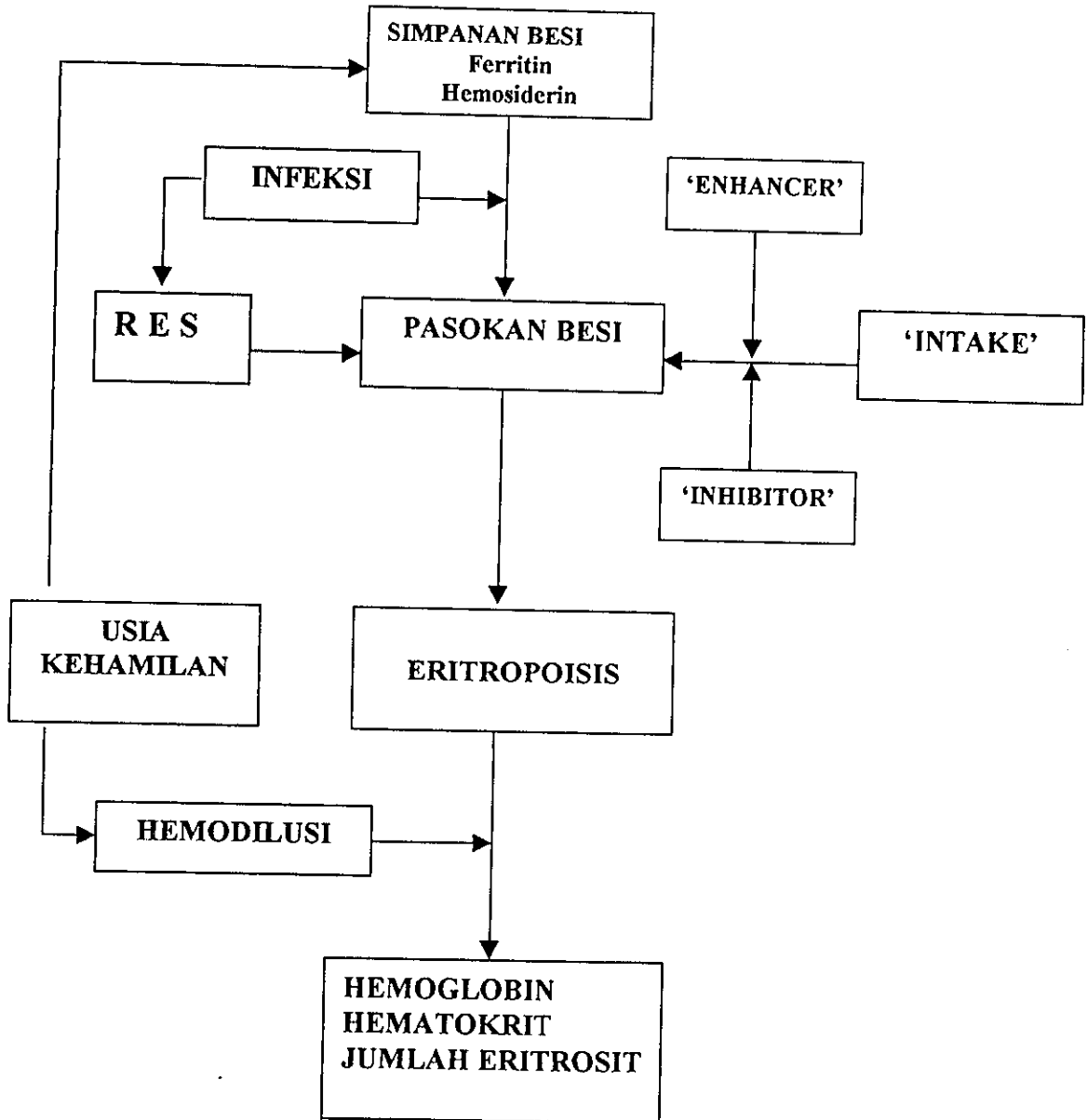
Rangkaian pemeriksaan hemoglobin dan hematokrit adalah jumlah eritrosit, karena ini merupakan dasar untuk beberapa parameter yang digunakan untuk evaluasi sel eritrosit. Parameter tersebut adalah Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC).

Diantara MCV, MCH dan MCHC maka parameter MCV adalah yang paling mempunyai makna dalam anemia defisiensi besi. Tetapi perubahan morfologi eritrosit terjadi pada defisiensi besi stadium akhir, sehingga MCV merupakan indikator yang jelek untuk defisiensi besi tahap awal⁽¹⁴⁾.

Defisiensi besi di tegakkan sebagai tidak adanya simpanan besi pada pengecatan besi di sumsum tulang⁽³¹⁾, atau terdapat kenaikan kadar hemoglobin sebanyak 1 gr per desiliter sesudah pemberian besi selama 4 minggu. Sekarang diketahui bahwa defisiensi besi mempunyai potensial efek negatif terhadap kehamilan, hal ini membuat penentuan status defisiensi besi menjadi penting sebagai pencegahan menjadi anemia kekurangan besi.

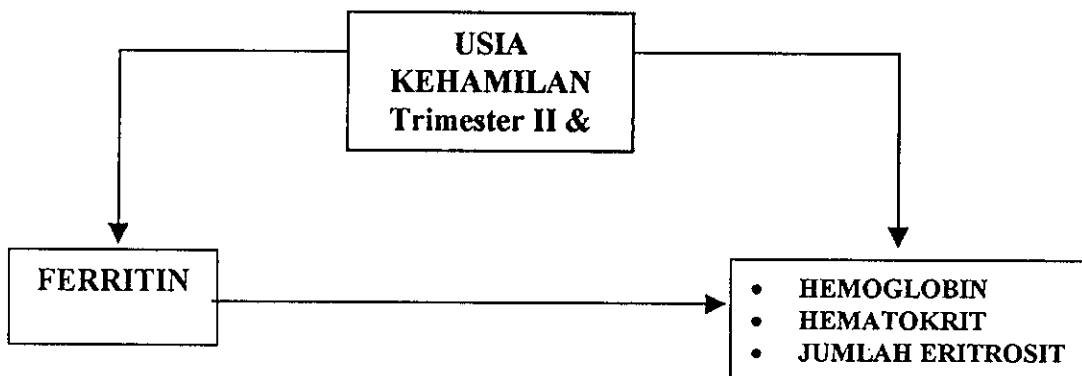
2.10. Kerangka teori.

Berdasarkan tinjauan pustaka yang diurai diatas ,maka disusun kerangka teori di bawah ini



2.11. Kerangka konsep.

Berdasarkan kerangka teori maka disusun suatu kerangka konsep, merupakan variabel yang dipilih yang akan dituangkan dalam penelitian.



2.12. Hipotesa

Dari kerangka konsep disusun hipotesa sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara ferritin dengan Hemoglobin
2. Terdapat hubungan antara ferritin dengan Hematokrit
3. Terdapat hubungan antara ferritin dengan jumlah eritrosit

2.13. Variabel Penelitian.

Variabel bebas adalah ferritin dan variabel tergantung adalah hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit sedangkan variabel pengganggu adalah usia kehamilan.

Tabel 2
Variabel penelitian.

Sifat variabel	Jenis variabel	Skala kategori
Bebas	Ferritin	Rasio
Tergantung	Hemoglobin	Rasio
	Hematokrit	Interval
	Jumlah eritrosit	Rasio

2.14. Definisi operasional

Definisi operasional adalah:

- Kadar Hemoglobin adalah kadar dalam serum yang diperiksa menggunakan metoda SLS (Sodium lauryl sulfate) dari *automated hematology analyzer* dengan satuan g/dl ⁽³⁴⁾
- Hematokrit adalah darah yang diperiksa secara langsung dengan metoda deteksi DC dari *automated hematology analyzer* ⁽³⁴⁾.
- Jumlah eritrosit adalah jumlah sel darah merah tiap milimeter³, yang diperiksa dengan metoda deteksi DC dari *automated hematology analyzer* ⁽³⁴⁾ dengan nilai rujukan 4.539.000-5.437.000 ml ⁽¹⁴⁾.
- Kadar ferritin adalah kadar dalam serum yang diperiksa dengan metoda IRMA ⁽³⁵⁾ dengan cut of point 22 uL ⁽⁴⁾
- Usia kehamilan adalah usia kehamilan trimester II dan III

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Lokasi penelitian

Penelitian dilaksanakan di Kecamatan Karang Awen, Kabupaten Demak, Jawa Tengah. Pemilihan lokasi berdasarkan pertimbangan tingginya angka prevalensi anemia dan jarak dari Semarang yang tidak begitu jauh⁽³⁶⁾.

3.2. Waktu penelitian

Waktu penelitian dari persiapan, penelitian pendahuluan, pengambilan sampel, pemeriksaan sampel sampai analisa dan penulisan laporan dikerjakan selama sembilan bulan mulai November 2000 sampai bulan Oktober 2001

3.3. Ruang lingkup penelitian

Ruang lingkup bidang ilmu yang diteliti adalah bidang Patologi Klinik dengan titik berat pada bidang Hematologi.

3.4. Jenis Penelitian.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*), yang bertujuan untuk mendiskripsikan variabel-variabel dan menganalisis hubungannya.

3.5. Populasi dan pemilihan sampel.

Populasi penelitian adalah seluruh wanita hamil di Kecamatan Karang Awen Kab Demak Jawa Tengah.

Sampel penelitian adalah ibu hamil yang memeriksakan kehamilan di Polindes/Pukesmas diambil secara purposif bersama-sama dengan peneliti peserta PPDS I PK, S2 dan S3 Fakultas Kedokteran UNDIP. Bersedia menjadi responden dengan menandatangani inform consent.

Kriteria inklusi adalah :

1. Usia kehamilan trimester II dan III.
2. Pemeriksaan fisik dalam batas normal termasuk suhu, tensi, nadi dan tidak ada tanda-tanda radang.
3. Tidak hiperemesis gravidarum, tidak ada tanda-tanda pre-eklamsi.

3.6. Strategi penelitian.

Strategi pemilihan sampel diambil langkah-langkah sebagai berikut:

1. Dilakukan penelitian pendahuluan, dengan data wanita hamil diambil dari penelitian pemenang Que Project.
2. Dilakukan seleksi register wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi.
3. Dilakukan pendekatan untuk ikut menjadi responden penelitian
4. Dilakukan pemeriksaan fisik terhadap responden.
5. Diminta menandatangani inform consent.

6. Dikumpulkan pada waktu yang telah ditentukan.
7. Dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit serta pemeriksaan ferritin serum.

3.7. Pengambilan darah.

Responden diambil darah pada vena superfisialis yaitu V. mediana cubiti dengan cara kerja seperti dibawah ini⁽³³⁾.

Vena dibendung di sebelah proksimal lipat siku kemudian dilakukan disinfektan pada Vena Mediana cubiti dengan kapas beralkohol 70 %, kemudian spuit diperiksa, apakah dapat dipergunakan dengan baik.

Setelah alkohol kering, vena ditusuk dengan posisi jarum 45 derajat, arah jarum sejajar aksis vena dengan ujung menghadap ke atas.

Setelah vena tertusuk, jarum diputar 90 derajat sehingga ujung jarum menghadap kebawah, kemudian tusukan dilanjutkan menyusur vena, jika tusukan tepat maka darah akan mengalir pada ujung spuit.

Dihisap dengan pelan hingga mencapai 10 cc, torniquet dilepas kemudian jarum ditarik dan tekan tempat tusukan dengan kapas alkohol.

Jarum dilepas darah dialirkan sebanyak 1cc ke tabung reaksi I yang berisi EDTA, sisanya ke tabung II .

Tabung I dilakukan pemeriksaan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit dengan *automated hematology analyzer*, tabung II (sisanya) disentrifus, diambil serumnya diantaranya untuk pemeriksaan ferritin serum .

3.7.1. Pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit

Automated hematology analyzer digunakan untuk memeriksa hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit dengan cara kerja berikut ini ⁽³⁴⁾.

Alat *automated hematology analyzer* dikalibrasi, diprogram, kemudian sample darah EDTA dibuat homogen, tabung sampel tersebut diletakkan pada tempat pengambilan sampel. Alat penghisap akan mengambil darah, ditunggu selama 60 detik, maka kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit akan tercetak pada kertas *print out*

3.7.1.1. Prinsip pemeriksaan hemoglobin.

Membran sel darah merah dilisis oleh stromatolyser WH-KX-21, kemudian molekul hemoglobin dilepas.

Ion ferro dalam molekul hemoglobin oleh sodium lauryl sulfate (SLS) dirubah menjadi ferri yang disebut methemoglobin. Methemoglobin dengan SLS membentuk kompleks disebut SLS-Hb, kompleks tersebut dibaca dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 555 ⁽³⁴⁾.

3.7.1.2. Prinsip pemeriksaan hematokrit.

Sampel darah EDTA dihisap, kemudian dicampur dengan reagen cellpack, kemudian dilewatkan tabung yang dilengkapi dengan *tranducer* dan *sensor start-sensor stop*. Tranduser akan mengukur tinggi pulsa yang sesuai dengan volume sel darah merah, start sensor-stop sensor mengukur volume whole blood.

Kemudian data diolah di komputer dibandingkan volume sel darah merah dan volume darah ⁽³⁴⁾.

3.7.1.3. Prinsip pemeriksaan jumlah eritrosit.

Sampel darah EDTA diisap, kemudian dicampur dengan *reagen cellpack*. Campuran dilewatkan dalam tabung bersekat yang dihubungkan dengan *apertura* yang diapit dengan *internal elektroda* dan *eksternal elektroda*. Kedua *elektroda* ini berfungsi mendeteksi perubahan potensial eritrosit yang melewati *apertura*. Perbedaan potensial yang terjadi diolah komputer, maka jumlah eritrosit yang terhitung disajikan dalam kertas *print out* ⁽³⁴⁾.

3.7.2. Pemeriksaan kadar ferritin.

Alat-alat :

- *Gamma counter.*
- *Rack shaker.*
- *Micropipette /pipet mikro.*
- *Foam decanting rack.*
- *Dispenser buffer.*

Materi :

- *Ferritin Ab-coated Tube* : tabung polystyrene yang tercoated antibodi monoklonal anti ferritin.
- *I¹²⁵ Ferritin Ab* : antibodi poliklonal anti-ferritin dengan perunut I¹²⁵.

- *Ferritin calibrator* : satu set kalibrator sebanyak 8 macam berlabel A s/d H.
- *Ferritin assay buffer* .
- Serum kontrol ferritin dengan tiga macam kadar yang berbeda.
- Buffer pencuci .

3.7.2.1.Prinsip pemeriksaan kadar ferritin dengan metoda IRMA (sandwich).

Ferritin membentuk kompleks antigen-antibodi antara antibodi monoklonal anti ferritin yang terdapat pada permukaan tabung polystyrene, ferritin dan antibodi poliklonal anti-ferritin berlabel radio aktif (I^{125}) sebagai perunut.

Antibodi poliklonal anti ferritin berlabel radio aktif yang tidak terikat pada reaksi tersebut dihilangkan dengan dekantasi dan pencucian.

Komplek antigen-antibodi yang berlabel radioaktif kemudian dibaca dengan gamma counter.

Konsentrasi ferritin sesuai dengan radioaktifitas yang terukur sesudah dibandingkan dengan kurve kalibrasi ⁽³⁵⁾.

3.7.2.2.Prosedur pemeriksaan kadar ferritin.

- Disediakam 16 tabung (8 pasang), dua tabung diberi label A untuk *non spesifik binding*, label B hingga H masing-masing dua tabung untuk kalibrasi, tiga pasang tabung untuk kontrol dan tabung selanjutnya untuk sampel .

- Sepuluh mikro liter reagen kalibrator dimasukkan ke masing-masing tabung kalibrasi sesuai dengan label, 10 uL serum kontrol ke tabung kontrol dan 10 uL serum ke tabung sampel .
- Kemudian ditambahkan 200 uL *ferritin assay buffer* ke tiap tabung.
- Di inkubasi selama 30 menit dengan pengocokan diatas *shaker*.
- Didekantasi, kemudian ditambah buffer pencuci 2 ml pada tiap tabung, tunggu 1-2 menit kemudian di dekantasi lagi.
- Setelah itu ditambahkan 100 uL antibodi anti ferritin yang berlabel I 125 pada setiap tabung.
- Di inkubasi selama 30 menit dengan pengocokan diatas *shaker*.
- Didekantasi, kemudian tambahkan buffer pencuci 2 ml pada tiap tabung, tunggu 1-2 menit kemudian di dekantasi lagi.
- Kemudian dibaca dengan *gamma counter* selama satu menit.
- Konsentrasi ferritin sesuai dengan radioaktifitas yang terukur sesudah dibandingkan dengan kurva kalibrasi.

3.8. Analisis.

Data yang terkumpul diedit dan dientry, kemudian dianalisis dengan menggunakan komputer perangkat lunak SPSS PC versi 7,5.

Uji statistik yang digunakan untuk menguji hubungan antar variabel adalah uji korelasi Pearson.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 160 responden yang didata, terdapat 70 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 70 responden terdiri 19 responden dengan umur kehamilan trimester II dan 51 responden trimester III.

4.1. Hasil pemeriksaan laboratorium

Hasil pemeriksaan laboratorium responden dapat dilihat pada table 3 dan 4.

Tabel 3

Hasil pemeriksaan laboratorium responden umur kehamilan trimester II

	Rerata	Simpang baku	Maks	Min	Jumlah
Kadar Ferritin (uL)	24,268	13,00	55,2	4,2	19
Kadar Hemoglobin (g/dL)	10,458	0,572	11,3	8,8	19
Hematokrit (%)	30,958	1,586	33	26,2	19
Juml eritrosit (juta/mL)	3,5768	0,3685	4,77	3,15	19

Didapat kadar ferritin tertinggi 55,2 uL dan terendah 4,2 uL, dengan rerata 24,268 uL. Kadar hemoglobin tertinggi 11,3 g/dL dan terendah 8,8 g/dL dengan rerata 10,458 g/dL. Hematokrit dengan nilai tertinggi 33 % dan terendah 26,2 % dengan rerata 30,958 % Jumlah eritrosit tertinggi 4,77 juta/mL dan terendah 3,15 juta /mL dengan rerata 3,5768 juta/mL,

Tabel 4

Hasil pemeriksaan laboratorium responden umur kehamilan trimester III

	Rerata	Simpang baku	Maks	Min	Jumlah
Kadar Ferritin (uL)	21,698	15,474	74,8	3,7	51
Kadar Hemoglobin (g/dL)	10,594	0,996	12,5	7,9	51
Hematokrit (%)	31,759	2,742	38,6	25,8	51
Juml eritrosit (juta/mL)	3,6755	0,4729	5,41	2,79	51

Didapat kadar ferritin tertinggi 74,8 uL dan terendah 3,7 uL, dengan rerata 21,698 uL. Kadar hemoglobin tertinggi 12,5 g/dL dan terendah 7,9 g/dL dengan rerata 10,594 g/dL. Hematokrit dengan nilai tertinggi 38,6 % dan terendah 25,8 % dengan rerata 31,759 % Jumlah eritrosit tertinggi 5,41 juta/mL dan terendah 2,79 juta /mL dengan rerata 3,6755 juta/mL.

Bila merujuk *cut of point* kadar ferritin menurut Pauli S (22 uL) rerata kadar ferritin kehamilan trimester II mempunyai cadangan besi normal dan pada trimester III berkurang walaupun hanya 0,302 uL. Sesuai table 3 dan 4 kadar ferritin pada kehamilan trimester II (29,268 uL) lebih tinggi dibanding trimester III (21,698 uL). Hal ini sesuai dengan pendapat Beaton bahwa kebutuhan besi yang meningkat, maka makin berkurang persediaan simpanan besi.

Menurut Bakta kebutuhan besi kehamilan trimester adalah II 4 mg/hari, trimester III meningkat menjadi 6 mg/hari. Kebutuhan yang demikian tinggi itu sulit dipenuhi dari diet, karena menurut Bothwell besi yang didapat dari diet pada kehamilan trimester II adalah 1,9 mg/hari, pada trimester III adalah 3-4 mg/hari, paling banyak 5 mg/hari, sehingga besi dibongkar dari ferritin.

Menurut Bothwell, penurunan kadar ferritin pada kehamilan trimester II hingga trimester III dapat mencapai lebih 50 uL merupakan akibat dari peningkatan kebutuhan besi, kemudian penurunan berlanjut pada kehamilan trimester III.

Rerata kadar hemoglobin trimester II dan trimester III lebih kecil dari *cut of point* yaitu pada kehamilan trimester II adalah 10,5 mg/dL, pada kehamilan trimester III adalah 11 g/dL, ini berarti responden rata-rata menderita anemia. Menurut Ray Yip penurunan kadar hemoglobin pada wanita hamil di negara sedang berkembang adalah defisiensi besi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Hellen Keller International, bahwa Indonesia sebagian besar disebabkan oleh defisiensi besi. ^(28,37)

Rerata kadar hemoglobin trimester II lebih kecil dibanding trimester III, hal ini sesuai yang dinyatakan oleh Beaton bahwa gambaran kadar hemoglobin wanita hamil seperti lembah, awal kehamilan mulai turun sampai akhir trimester II kemudian meningkat sampai menjelang persalinan. Rekomendasi untuk defisiensi besi di Amerika/USA disebutkan bahwa umur kehamilan tertentu mempunyai kadar

hemoglobin maksimal untuk anemia yang tertentu pula. Minggu ke 12 kehamilan kadar hemoglobin 11,0 g/dL, minggu ke 16 kadar hemoglobin 10,6 g/dL minggu ke 20 kadar hemoglobin 10,5 g/dL, minggu ke 24 kadar hemoglobin 10,5 g/dL, minggu ke 28 kadar hemoglobin 10,7 g/dL, minggu ke 32 kadar hemoglobin 11,0 g/dL, minggu ke 36 mempunyai kadar hemoglobin 11,4 g/dL dan menjelang persalinan kadar hemoglobin 11,9 g/dL⁽³⁷⁾.

Rerata hematokrit pada kehamilan trimester II lebih kecil dibanding trimester III . Sesuai dengan pendapat Cuningham yang menyatakan bahwa hemodilusi mengalami percepatan sampai awal trimester III kemudian percepatan ini akan berkurang sampai menjelang persalinan, hal ini mengakibatkan perubahan hematokrit. Nilai hematokrit yang direkomendasikan di USA, pada kehamilan trimester I : 33%, trimester II : 32 %, pada trimester III : 33 %, minggu ke 36 kehamilan sampai dengan menjelang persalinan 34%⁽³⁷⁾. Sesuai De Meyer nilai hematokrit adalah tiga kali kadar hemoglobin, merujuk dari pendapat tersebut maka *cut of point* hematokrit pada kehamilan trimester II : 31,5% dan trimester III : 33%, hal ini sesuai dengan nilai hematokrit yang direkomendasikan di USA. Pada penelitian ini nilai hematokrit pada kehamilan trimester II dan trimester III mempunyai nilai lebih rendah *cut of point*. Seperti halnya hemoglobin, penurunan hematokrit dapat terjadi karena peningkatan hemodilusi, cacing, malaria, diet yang tidak cukup, kehilangan darah dan penyakit hemoglobinopati dan penyakit infeksi^(28,37).

Rerata jumlah eritrosit pada kehamilan trimester II lebih kecil dibanding trimester III Hal ini sesuai dengan pendapat Cuningham, bahwa secara komulatif peningkatan eritrosit mencapai puncaknya pada trimester III.

Mazza menyatakan bahwa jumlah eritrosit pada wanita adalah 4,2-5,4 juta/mL. Sehingga dalam penelitian ini jumlah eritrosit dibawah normal. Hal ini disebabkan karena hemodilusi.

4.2. Analisis Hubungan Ferritin dengan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit

Analisis hubungan antar variabel digunakan uji korelasi Pearson.

Pada kehamilan trimester II dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5.

Hubungan antara masing-masing variabel pada kehamilan trimester II

Variabel	Kadar Ferritin	
	r.	p.
Kadar Hemoglobin	0,208	0,392
Hematokrit	0,055	0,822
Jumlah eritrosit	0,479	0,038

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dengan kadar hemoglobin ($r=0,208, p=0,392$), kadar ferritin dengan hematokrit

($r=0,055, p=0,822$). Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan jumlah eritrosit ($r=0,479, p=0,038$).

Tidak adanya hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dengan kadar hemoglobin dan hematokrit pada trimester II disebabkan oleh hemodilusi, karena menurut Sarwono hemodilusi mulai jelas pada usia kehamilan trimester ke II. Menurut Cuningham menyatakan bahwa peningkatan volume darah ibu perlahan mulai pada umur kehamilan trimester I, meningkat tajam pada trimester II dan meningkat pelan sebelum persalinan, sehingga mengakibatkan penurunan hemoglobin dan hematokrit. Tapi ferritin dengan jumlah eritrosit mempunyai hubungan yang bermakna, berarti kenaikan kadar ferritin dapat meningkatkan jumlah eritrosit. Hal ini sesuai pendapat De Meyer yang menggambarkan pertambahan eritrosit digambarkan seperti genta dimana awal pertambahan eritrosit pada akhir trimester I, puncak terdapat di pertengahan trimester II dan akhir pertambahan sel darah merah pada trimester III. Keadaan ini sesuai dengan Beaton yang menyatakan bahwa rata-rata kebutuhan besi untuk pembentukan eritrosit pada trimester I adalah 0 mg/hari, pada kehamilan trimester II adalah 2,7 mg/hari dan pada trimester III juga 2,7 mg/hari. Hal ini menggambarkan pada kehamilan trimester II terjadi puncak pembentukan eritrosit dan pada pergantian ke trimester III terjadi penurunan pembentukan eritrosit. Sehingga peningkatan kadar ferritin sejalan dengan pembentukan eritrosit hal ini berarti kenaikan kadar ferritin akan meningkatkan jumlah eritrosit.

Pada trimester III terlihat pada tabel 6.

Tabel 6.

Hubungan antara masing-masing variabel pada kehamilan trimester III

Variabel	Kadar Ferritin	
	r.	p.
Kadar Hemoglobin	0,231	0,103
Hematokrit	0,181	0,204
Jumlah eritrosit	-0,088	0,541

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dengan hemoglobin ($r=0,231, p=0,103$), antara kadar ferritin dengan hematokrit ($r=0,181, p=0,204$), antara kadar ferritin dan jumlah eritrosit ($r=-0,088, p=0,541$)

Kadar ferritin tidak terdapat hubungan bermakna dengan hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit, bahkan ferritin mempunyai hubungan yang terbalik dengan jumlah eritrosit. Hal ini disebabkan hemodilusi percepatannya sudah mulai berkurang, kebutuhan besi untuk pembentukan eritrosit mulai menurun dan kebutuhan besi untuk janin meningkat, mencapai puncaknya pada trimester III. Hal ini sesuai dengan yang digambarkan oleh De Meyer, dan sesuai dengan pendapat Beaton yang menyatakan bahwa pada trimester III terjadi peningkatan kebutuhan besi mencapai 62 mg/hari dengan rincian 0,8mg untuk kebutuhan basal, 2,7 mg untuk pembentukan eritrosit dan 2,7 mg untuk plasenta dan janin. Keadaan ini menyebabkan ferritin yang tersedia digunakan terutama untuk kebutuhan janin dan plasenta.

BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan.

1. Kadar ferritin pada responden dengan umur kehamilan trimester II lebih tinggi dibanding trimester III.
2. Kadar hemoglobin pada responden dengan umur kehamilan trimester II lebih rendah dibanding trimester III.
3. Nilai hematokrit pada responden dengan umur kehamilan trimester II lebih rendah dibanding trimester III.
4. Jumlah eritrosit pada responden dengan umur kehamilan trimester II lebih rendah dibanding trimester III.
5. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan kadar hemoglobin pada responden dengan umur kehamilan trimester II.
6. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan hematokrit pada responden dengan umur kehamilan trimester II.
7. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan jumlah eritrosit pada responden dengan umur kehamilan trimester II.
8. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan kadar hemoglobin pada responden dengan umur kehamilan trimester III.

9. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan hematokrit pada responden dengan umur kehamilan trimester III.
10. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin dan jumlah eritrosit pada responden dengan umur kehamilan trimester III.

5.2.Saran.

1. Penentuan anemia pada wanita hamil trimester II dan III, hendaknya dilengkapi dengan pemeriksaan status besi yaitu dengan ferritin serum.
2. Pemeriksaan status besi hendaknya dilakukan pada ante natal care trimester I, karena dapat dilakukan pencegahan bila kekurangan simpanan besi dengan pemberian suplementasi besi.
3. Penelitian lebih lanjut dengan parameter dan responden yang lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stephenson LS. Possible new developments in community control of iron deficiency anemia. *Nutrition reviews*. 53. 1995 : 23-30
2. De Mayer. Pencegahan dan pengawasan anemia defisiensi besi. WHO. Jenewa, Diterjemahkan Ronardy D H. *Widya medika*. Jakarta. 1987 : 3-29.
3. Hellen Keller International. Iron deficiency anemia in Indonesia. New York. 1997.
4. Pauli S, Karl P, Allan R, Kerttu I. Serum transferrin receptor-ferritin indeks identify Healthy subject sub clinic iron deficit. *Blood*. 92. 1998 : 2934-9.
5. Looker A C, Gunter E W, Jhonson C L .Methode to asses iron status in various NHANES surveys. *Nutrition Reviews*. 53. 1995 : 246-54.
6. Bothwell T H. Iron requirement in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 265s-71s.
7. Cunningham F G et al. *Physiology of pregnancy in William obstetrics*. 20th ed.. Texas.Prentice Hall Int. 1993 : 200-07.
8. Mahomed K, Hytten F. Iron and folat suplemen in pregnancy in: *Effektif care in pregnancy and childbirth*. Oxfort Univ Press, 1989 : 301-16.
9. Beaton G. Iron need during pregnancy:do we need to rethink our target. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 257s-54s.

10. Nathan G D, Oski F A. Iron deficiency and related nutritional anemia in Hematology of infancy and childhood. 4th ed. London. WB Saunders & co, 1993 : 413-50
11. Conrad M E. Iron overloading disorders and iron regulation in: Seminar hematology .35, 1, 1998 : 1-4.
12. Sumantri AG. Anemia kecukupan zat besi dengan presasi belajar. Undip press. Semarang , 1978.
13. Talen M J. The mature eritrocyte in: Wintrobe's Clinical Hematology . 9th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1993 : 116-27.
14. Mazza J J, Fairbanks V F. Iron deficiency anemia in: Manual of clinical hematology . 2nd ed. Boston. Little brown & co, 1995:17-37
15. Ponka P, Beaumont C, Richardson D S. Function and regulation of transferrin and ferritin in: Seminar hematology. 35, 1, 1998 : 35-54.
16. Harvard Education. Iron deficiency. Harvard univ: URL. <http://www/siclebwh.harvard.edu/tc.def.html>, 1999
17. Uzel C, Conrad M E. Absorbtion of heme iron in: Seminar hematology .35, 1, 1998 : 27-34
18. Wood R J, Okheehan. Recently identified molecular aspect of intestine iron absorption. Boston , 1998
19. Umbreit J N, Conrad ME, Moore EG, Lotour L F. Iron absorption and cellular transport the mobilferrin paraferitin paradigma in: Seminar hematology. 35, 1, 1998 : 13-26.

20. Nixon P. Iron transport, storage and overload : URL [http://www. \ Down loaded \ Iron transport storage and overlo ad 2htm](http://www.irontransport.com/irontransportstorageandoverload2.htm). Queensland, 2000.
21. Burtis CA, Edward RA. Tietz: Fundamentals of clinical chemistry. 4 th ed. Texas. WB Saunders, & co, 1997.
22. Eisenstein R S Bieming P. Iron regulation protein, iron responsive element and iron homeostasis . American soceity for Nutrional science, 1998
23. Dessypris E N. Erythropoietin in Congress of the international society of hematology asian-pacific divicion. Bangkok, 1999.
24. Casday R, Frey R. Iron use and storage in the body :ferritin and molecular representation. St Louis
25. Cunningham F G et al. Hematology disorder in:William obstetrics. 20th ed.. Texas. Prentice Hall Int, 1993 : 200-07.
26. NN. Screening for iron deficiency anemia-including iron profilaxis:URL.[http://www:A:\ Clinical Preventive Services.htm](http://www.AmericanClinicalPreventiveServices.com)
27. Griffith W J, Kelly A L, Cox T M. Inherited disorders of iron storage and transport.UN Cambridge.1999:431-35
28. Van den Broek N,Letsky E.Etiology of anemia in pregnancy in South Malawi. Am J Clin Nutr , 2000 ; 72 : 747s-56s
29. I Made Bakta. Anemia pada pada kehamilan . Dexa Media, 1994 ; 4, 6 : 5-7
30. Yip R. Significance of an abnormal low or high hemoglobin concentration during pregnancy special consideration of iron nutrition. Am J Clin Nutr, 2000 ; 72 : 272-79.

31. Dacie J V, Lewis SM. Basic haematological techniques in: Practical haematology. 7th ed. New York . Churchill Livingstone, 1991 : 37-51
32. Eckman J R. Disorder of red cell : URL [http/ww \ Ig G Disorders of red cell.htm](http://www \ Ig G Disorders of red cell.htm). 2000.
33. WHO .Haematology in : Manual of basic techniques for a health laboratory. Geneva, 1980: 371-77
34. Yukio Takeda. Histogram Hand Book in: Manual of Automated hematology analyzer KX-21 . Osaka : 1-6
35. Coat-A-Count Ferritin IRMA . Catalog Numbers : I K F E 1
36. Watik Pratiknya. Statistik untuk penelitian kedokteran, pendekatan rancangan .Jogjakarta.PAU-PPAI Univ Terbuka dan UGM.
- 37.Higgs DR. Weatherall DJ. Screening and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies in Clinical haematology, London . 6-I.1993: 263-67
- 38.Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States :URL.<http://www//A:\ Fe ..|Recommendations.ht>, 1998

DAFTAR PUSTAKA

1. Stephenson LS. Possible new developments in community control of iron deficiency anemia. *Nutrition reviews*. 53. 1995 : 23-30
2. De Mayer. Pencegahan dan pengawasan anemia defisiensi besi. WHO. Jenewa, Diterjemahkan Ronardy D H. Widya medika. Jakarta. 1987 : 3-29.
3. Hellen Keller International. Iron deficiency anemia in Indonesia. New York. 1997.
4. Pauli S, Karl P, Allan R, Kerttu I. Serum transferrin receptor-ferritin indeks identify Healthy subject sub clinic iron deficit. *Blood*. 92. 1998 : 2934-9.
5. Looker A C, Gunter E W, Jhonson C L .Methode to asses iron status in various NHANES surveys. *Nutrition Reviews*. 53. 1995 : 246-54.
6. Bothwell T H. Iron requirement in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 265s-71s.
7. Cunningham F G et al. *Physiology of pregnancy in William obstetrics*. 20th ed.. Texas. Prentice Hall Int. 1993 : 200-07.
8. Mahomed K, Hytten F. Iron and folat suplemen in pregnancy in: *Effektif care in pregnancy and childbirth*. Oxford Univ Press, 1989 : 301-16.
9. Beaton G. Iron need during pregnancy:do we need to rethink our target. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 257s-54s.

10. Nathan G D, Oski F A. Iron deficiency and related nutritional anemia in Hematology of infancy and childhood. 4th ed. London. WB Saunders & co, 1993 : 413-50
11. Conrad M E. Iron overloading disorders and iron regulation in: Seminar hematology .35, 1, 1998 : 1-4.
12. Sumantri AG. Anemia kecukupan zat besi dengan presasi belajar. Undip press. Semarang , 1978.
13. Talen M J. The mature eritocyte in: Wintrobe's Clinical Hematology . 9th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1993 : 116-27.
14. Mazza J J, Fairbanks V F. Iron deficiency anemia in: Manual of clinical hematology . 2nd ed. Boston.Little brown & co, 1995:17-37
15. Ponka P, Beaumont C, Richardson D S. Function and regulation of transferrin and ferritin in: Seminar hematology. 35, 1, 1998 : 35-54.
16. Harvard Education. Iron deficiency. Harvard univ: URL. <http://www.google.yahoo.com/bin/siclebwh.harvard.edu/tc.def.html>, 1999
17. Uzel C, Conrad M E. Absorbtion of heme iron in: Seminar hematology .35, 1, 1998 : 27-34
18. Wood R J, Okheehan. Recently identified molecular aspect of intestine iron absorption. Boston , 1998
19. Umbreit J N, Conrad ME, Moore EG, Lotour L F. Iron absorption and cellular transport the mobilferrin paraferitin paradigma in:Seminar hematology. 35, 1, 1998 : 13-26.

20. Nixon P. Iron transport, storage and overload : URL [http://www. google yahoo.com / bin. query . biosci . edu . au / GMC / dload / iron ovr 01.2 PISC pdf.](http://www.google.yahoo.com/bin/query.biosci.edu.au/GMC/download/iron_ovr01.2PISC.pdf)
21. Burtis CA, Edward RA. Tietz: Fundamentals of clinical chemistry. 4 th ed. Texas. WB Saunders, & co, 1997.
22. Eisenstein R S Bieming P. Iron regulation protein, iron responsive element and iron homeostasis . American soceity for Nutritional science, 1998
23. Dessypris E N. Erythropoietin in Congress of the international society of hematology asian-pacific divicion. Bangkok, 1999.
24. Casday R, Frey R. Iron use and storage in the body :ferritin and molecular representation. St Louis
25. Cunningham F G et al. Hematology disorder in:William obstetrics. 20th ed.. Texas. Prentice Hall Int, 1993 : 200-07.
26. NN. Screening for iron deficiency anemia - including iron profilaxis : URL.[http / www: // google.yahoo.com / bin query / text.nlm.nih.gov / cps 28 html](http://www://google.yahoo.com/bin/query/text.nlm.nih.gov/cps28.html)
27. Griffith W J, Kelly A L, Cox T M. Inherited disorders of iron storage and transport.UN Cambridge.1999:431-35
28. Van den Broek N,Letsky E.Etiology of anemia in pregnancy in South Malawi. Am J Clin Nutr , 2000 ; 72 : 747s-56s
29. I Made Bakta. Anemia pada pada kehamilan . Dexa Media, 1994 ; 4, 6 : 5-7

30. Yip R. Significance of an abnormal low or high hemoglobin concentration during pregnancy special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr*, 2000 ; 72 : 272-79.
31. Dacie J V, Lewis SM. Basic haematological techniques in: Practical haematology. 7th ed. New York . Churchill Livingstone, 1991 : 37-51
32. Eckman J R. Disorder of red cell : URL [http://www // google.yahoo.com / bin / query.unictit / medint / ematologia /.htm](http://www.google.yahoo.com/bin/query.unictit/medint/ematologia/.htm).
33. WHO .Haematology in : Manual of basic techniques for a health laboratory. Geneva, 1980: 371-77
34. Yukio Takeda. Histogram Hand Book in: Manual of Automated hematology analyzer KX-21 . Osaka : 1-6
35. Coat-A-Count Ferritin IRMA . Catalog Numbers : I K F E I
36. Watik Pratiknya. Statistik untuk penelitian kedokteran, pendekatan rancangan .Jogjakarta.PAU-PPAI Univ Terbuka dan UGM.
- 37.Higgs DR. Weatherall DJ. Screening and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies in *Clinical haematology*, London . 6-I.1993: 263-67
- 38.Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States :URL.[http. / www // google yahoo . com / bin / quary / cpm.net.columbia.edu / text / gcps.0033 htm](http://www.google.yahoo.com/bin/quary/cpm.net.columbia.edu/text/gcps.0033.htm).