



**KESESUAIAN ANTARA KADAR CRP TERHADAP
JUMLAH NEUTROFIL DAN KADAR FERITIN SERUM
PADA WANITA HAMIL TRIMESTER KEDUA**

**OLEH :
SURYANTO
NIM : G. 3R 098 076**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
2002**

**KESESUAIAN ANTARA KADAR CRP TERHADAP
JUMLAH NEUTROFIL DAN KADAR FERITIN SERUM
PADA WANITA HAMIL TRIMESTER KEDUA**

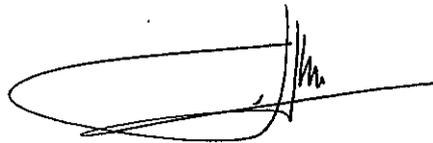
**KARYA AKHIR ILMIAH
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1
BIDANG STUDI PATOLOGI KLINIK**

**OLEH :
SURYANTO
NIM : G. 3R 098 076**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
2002**

**Karya ilmiah ini telah disetujui dan dipertahankan di hadapan tim penguji
PPDS-1 Bidang Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro Semarang pada tanggal 7 Oktober 2002**

Pembimbing II



Dr. Banundari Rachmawati H, Sp.PK

Pembimbing I



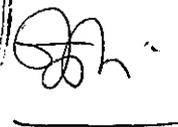
Dr. M. I. Tjahjati DM, Sp.PK

**Ketua Program Studi
Patologi Klinik FK UNDIP**



Dr. Lisyani Suromo, Sp.PK (K)

**Kepala Bagian
Patologi Klinik FK UNDIP**



Dr. Purwanto AP, Sp.PK

THE APPROPRIATION BETWEEN CRP LEVEL IN NEUTROPHILS COUNT, AND SERUM FERRITIN LEVEL IN PREGNANT WOMEN THE SECOND TRIMESTER

Suryanto, Tjahjati, Banundari Rachmawati

Abstracts

Backgrounds: Iron deficiency is considered as the most dominant cause of anemia in pregnant women. Serum ferritin level in iron deficiency may reflect iron storage in the body and will first decrease than the other parameters. The existence of inflammation may confuse interpretation in ferritin level. CRP positive and neutrophilia are inflammation response condition. Serum ferritin level can show an increase when iron deficiency and inflammation coexist.

Objective: The aimed of this study was to explain the appropriation between CRP level in neutrophils count, and serum ferritin level in pregnant women the second trimester.

Methods: The design of this study was appropriation test (*kappa*) using the cross sectional approach. The sample consists of 67 pregnant women in the second trimester taken as study's subjects for measurements of Hb level, serum ferritin, CRP, and neutrophils count. Hb level < 11 g/dl is categorized anemia, whereas ferritin level < 20 µg/L is classified as iron deficiency. CRP is classified as positive when it turns into ≥ 6 mg/L and mean while, for neutrophilia is ≥ 80 %. Computer software SPSS PC version 10.0. is used to determine the *kappa* point.

Results: The categorized anemia was 34 women (64,2%) with the mean of Hb level 10.22 g/dl (SD = 0.76) and 35 women (52,2%) was classified as iron deficiency with the mean of ferritin level 11,85 µg/L (SD = 4,79). CRP positive with neutrophilia was found in two women, whereas for CRP positive with ferritin level ≥ 20 µg/L were found in nine women. The appropriation test of CRP and neutrophils count, showed *kappa* point of 0.2, $p = 0,024$, indicating a low appropriation. The difference was caused by neutrophils count influenced by hemodilution, life span of neutrophils count in circulation (4 – 8 hours), and precence of neutrophils within the injured tissue by development of inflammation. From the appropriation test between CRP towards ferritin level, it was found that *kappa* point was 0.2, $p = 0.037$ which means that there is a low appropriation.

Conclusion: Analytically, there were weak appropriation between CRP with neutrophils count as well as serum ferritin level.

Keyword: CRP, neutrophils count, ferritin, pregnant women.

KESESUAIAN ANTARA KADAR CRP TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL DAN KADAR FERITIN SERUM PADA WANITA HAMIL TRIMESTER KEDUA

Suryanto, Tjahjati, Banundari Rachmawati

ABSTRAK

Latar Belakang : Defisiensi besi dianggap sebagai penyebab yang paling dominan pada anemia wanita hamil. Pemeriksaan feritin serum pada defisiensi besi dapat mencerminkan simpanan besi tubuh. Kadarnya akan menurun paling dini terhadap parameter yang lain. Adanya peradangan dapat mengacaukan interpretasi pada pemeriksaan feritin. CRP positif dan Neutrofilia sebagai respon atas adanya peradangan. Kadar feritin serum dapat meningkat apabila defisiensi besi bersamaan dengan peradangan.

Tujuan : Menjelaskan kesesuaian antara kadar CRP terhadap jumlah neutrofil dan kadar feritin serum pada wanita hamil.

Metode Penelitian : Jenis penelitian adalah uji kesesuaian (*kappa*) dengan pendekatan belah lintang. Sampel sejumlah 67 orang wanita hamil trimester kedua diambil sebagai subyek penelitian kemudian diukur kadar Hb, feritin serum, CRP dan jumlah neutrofil. Status Hb dikategorikan anemia bila Hb < 11 g/dl dan status feritin dikategorikan defisiensi besi bila feritin < 20 µg/L. Status CRP dikategorikan positif bila ≥ 6 mg/L dan jumlah neutrofilia dikategorikan neutrofilia bila ≥ 80%. Untuk menentukan nilai *kappa*, menggunakan perangkat lunak komputer SPSS PC versi 10.0.

Hasil : Empat puluh tiga orang (64,2%) menderita anemia dengan rerata kadar Hb 10,22 g/dl (SB=0,76) dan 35 orang (52,2%) mengalami defisiensi besi dengan rerata kadar feritin serum 11,85 µg/L (SB=4,79). CRP positif dengan neutrofilia adalah 2 orang sedangkan CRP positif dengan kadar feritin ≥ 20 µg/L adalah 9 orang. Hasil uji kesesuaian antara CRP terhadap jumlah neutrofil didapatkan nilai *kappa* = 0,2 , *p* = 0,024 yang berarti terdapat kesesuaian yang lemah. Perbedaan ini disebabkan jumlah neutrofil dapat dipengaruhi oleh hemodilusi, masa hidup di sirkulasi 4-8 jam dan neutrofil dikerahkan menuju jaringan yang rusak akibat perjalanan inflamasi. Hasil uji kesesuaian antara CRP terhadap kadar feritin, didapatkan nilai *kappa* = 0,2 , *p* = 0,037, yang berarti terdapat kesesuaian yang lemah. Hal ini tergantung dari kondisi awal kadar feritin serum pada wanita hamil.

Kesimpulan : Secara statistik terdapat kesesuaian yang lemah antara CRP terhadap jumlah neutrofil dan kadar feritin serum.

Kata Kunci : CRP, jumlah neutrofil, feritin, wanita hamil

RIWAYAT HIDUP

Nama : Suryanto
Tempat/Tgl lahir : Bangka, 2 Desember 1963
Agama : Islam
Status Perkawinan : Kawin, Oktober 1993
Anggota Keluarga :
 Istri : Siti Muslikhati, SH
 Anak : 1. Pramusetya Suryandaru (8 th)
 : 2. Aninditya Luthfi I (Alm)
Nama orang tua : Bpk. Satidjan Hadi Soemarto
 : Ibu Suratdjimah (Alm)
Alamat : Jl. Meranti Timur Dalam III/79,
 : Banyumanik, Semarang.
Pendidikan :
 1. Lulus SD UPTB I, Bangka, tahun 1976
 2. Lulus SMP UPTB, Bangka, tahun 1980
 3. Lulus SMA N 2, Yogyakarta, tahun 1983
 4. Lulus S-1 FK. UNS Surakarta, tahun 1988
 5. Lulus Dokter FK. UNS Surakarta, tahun 1991

KATA PENGANTAR

Dengan menyebut Asma Allah Yang Maha Kaya akan ilmu, dan Yang memberikan kita kemampuan memahami sebagian dari tanda-tanda kebesarannya sehingga kita tergolong manusia yang berilmu, pertama-tama saya memanjatkan puji syukur kehadiran-Nya. Karena hanya atas perkenan dan takdir-Nya sajalah yang memungkinkan saya dapat menyelesaikan tulisan ini sebagai hasil karya akhir dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Studi Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran UNDIP/ RS dr. Kariadi Semarang.

Sehubungan dengan selesainya karya akhir ini, perkenankan saya menyampaikan dengan tulus hati rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada dr. Banundari Rachmawati, SpPK dan dr. MI. Tjahjati DM, SpPK selaku pembimbing karya akhir ini yang telah banyak memberikan perhatian, dorongan, dukungan, bimbingan dan waktunya. Terima kasih yang dalam juga saya sampaikan kepada dr. Lisyani Suromo, SpPK(K) selaku Ketua Program Studi Patologi Klinik FK UNDIP yang ikut juga membantu membimbing karya akhir ini, memberi semangat dan dorongan kepada saya, dan dengan kesabaran seorang ibu, menjadi panutan kami semua didalam menyelesaikan pendidikan ini.

Terima kasih dan penghargaan kami haturkan kepada dr. Purwanto AP, SpPK selaku Kepala Bagian Patologi Klinik FK UNDIP, yang telah banyak memberi saya ilmu dan kiat-kiat dalam memahami sesuatu persoalan khususnya

dibidang Patologi Klinik, selain itu juga memperkaya ilmu saya didalam proses pembelajaran pada mahasiswa Kedokteran.

Rasa terima kasih dan penghargaan yang dalam juga saya sampaikan kepada dr. Latijani Djamil, SpPK(K) selaku Kepala Instalasi Laboratorium RS dr. Kariadi Semarang yang juga guru saya yang telah banyak membimbing saya dan memberi kesempatan untuk menimba ilmu dan menggunakan fasilitas yang disediakan di Laboratorium RS dr. Kariadi Semarang dan juga kepada seluruh karyawan di Instalasi Laboratorium. Kepada dr. Imam Budiwiyono, SpPK, guru saya yang selalu menyediakan waktu berkonsultasi dan memberi dorongan semangat untuk selalu optimis dan berpikiran positif didalam menyelesaikan pendidikan, saya haturkan beribu terima kasih. Kepada dr. Affandi Ikhsan, SpPK(K), dr. Pradana, SpPK(K), dan dr. Sabardiman, SpPK(K) guru senior saya yang memberi ilmu dan menjadi panutan saya didalam menyelesaikan pendidikan ini, saya ucapkan beribu terima kasih, dan semua staf Patologi Klinik lainnya, terima kasih banyak atas dukungannya.

Penghargaan yang setinggi-tingginya serta terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS yang telah memberi kesempatan saya untuk bergabung dalam penelitian ini dan tanpa pamrih telah banyak membantu saya didalam menyelesaikan hasil karya akhir ini khususnya dari pengumpulan data sampai metodologi penelitian.

Rasa terima kasih dan penghargaan yang dalam pula kepada dr. Anggoro DB Sachro DTM&H, SpA(K) selaku Dekan FK UNDIP dan dr. Gatot Suharto,

M. Kes MMR selaku Direktur RS dr. Kariadi Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu dan menyelesaikan masa studi ini.

Kepada segenap Tim Penguji PPDS-1 Fakultas Kedokteran UNDIP/RS. dr. Kariadi Semarang yang telah meluangkan waktu dan memberi kesempatan untuk mempertahankan karya akhir ini, dengan rasa bangga dan tulus mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Slamet Widodo, dr. Aries dan segenap karyawan Puskesmas Karangawen, Kecamatan Karangawen, Kabupaten Demak, dan tidak lupa pula kepada ibu-ibu hamil dan keluarganya karena kerelaannya berpartisipasi dalam penelitian ini. Terima kasih juga saya haturkan kepada Pimpinan dan staf Laboratorium GAKY khususnya mbak Ana, mbak Ina, mbak Farida dan mas Joko yang telah banyak membantu dari pengumpulan sampel sampai hasil pemeriksaan sampel yang diperlukan pada penelitian ini.

Selanjutnya terima kasih saya tujukan kepada Prof. DR. Dr. H. Ismadi yang mendorong saya untuk melanjutkan pendidikan ini, dan tidak lupa pula kepada dr. Erwin Santoso, Sp.A, M.Kes selaku Dekan FK UMY yang telah banyak membantu dan memberikan dana pendidikan ini, serta pengertiannya atas kewajiban saya yang sepenuhnya tidak dapat saya laksanakan.

Kepada istriku yang tercinta Siti Muslikhati, SH saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga atas kasih sayang, pengertian, kepercayaan, dorongan, dan kesempatan yang telah engkau berikan. Kepada anakku Pramusetya Suryandaru dan almarhum Aninditya Luthfi, maafkanlah ayah atas segala

kekurangan perhatian dan kasih sayang karena kadang-kadang ayah selalu mementingkan pekerjaan.

Ke hadapan ayah Satidjan HS dan Ibu almarhumah, almarhum ayah dan almarhumah ibu mertua Siti Chasanah, saya menyampaikan terima kasih banyak atas do'a dan dorongan serta kasih sayang yang saya terima selama ini. Kepada kakak kandung dan kakak ipar semua terima kasih atas bantuan dan dorongannya, selama saya menyelesaikan pendidikan ini.

Tidak lupa saya ucapkan terimakasih kepada rekan-rekan seperjuangan residen Patologi Klinik yang telah banyak membantu dan dukungannya tanpa pamrih sampai selesainya karya akhir ini.

Akhirnya saya sadari masih banyak kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, karena itu saran dan kritik selalu diharapkan untuk penyempurnaan dan perbaikan di masa datang.

Semoga Allah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, budi baik semuanya.

.....Amin yaa robbal allamin.

Semarang, Oktober 2002

DAFTAR ISI

	hal.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
ABSTRAK	iii
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Anemia pada kehamilan	6
2.2. Anemia defisiensi besi pada kehamilan	8
2.2.1. Mengukur cadangan besi pada defisiensi besi.....	10
2.3. Peradangan pada masa kehamilan.....	12
2.3.1. Indikator pemeriksaan untuk peradangan	14

2.3.1.1 Pemeriksaan jumlah neutrofil	14
2.3.1.2. Pemeriksaan kadar C-Reaktif Protein (CRP)	17
2.4. Hubungan anemia, defisiensi besi dan peradangan	19
2.5. Kerangka Teori.....	22
2.6. Hipotesis	22
 BAB III. METODA PENELITIAN	
3.1. Ruang Lingkup Penelitian	23
3.2. Rancangan Penelitian	23
3.3. Populasi dan Sampel	23
3.4. Alur penanganan sampel	25
3.5. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	26
3.6. Analisis	27
 BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Deskripsi status Hb	28
4.2. Deskripsi status feritin	30
4.3. Deskripsi status feritin terhadap status Hb	31
4.4. Deskripsi jumlah neutrofil terhadap status Hb	33
4.5. Deskripsi kadar CRP terhadap status Hb	34
4.6. Kesesuaian antara kadar CRP dengan jumlah neutrofil	36
4.7. Kesesuaian antara kadar CRP dengan kadar feritin	37
 BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan	40

5.1. Saran	41
RINGKASAN	42
DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR TABEL

1. Urutan tahap-tahap defisiensi besi	9
2. Tes laboratorium untuk petanda inflamasi	14
3. Deskripsi anemia pada wanita hamil	28
5. Deskripsi status feritin serum pada wanita hamil	30
6. Deskripsi anemia dan kadar feritin pada wanita hamil	31
7. Deskripsi jumlah neutrofil pada wanita hamil	33
8. Deskripsi CRP pada wanita hamil	34
8. Hasil pemeriksaan kadar CRP serum positif metoda imunoagglutinas semikuantitatif	35
10. Kesesuaian antara CRP dengan jumlah neutrofil pada wanita hamil	36
11. Kesesuaian antara CRP dengan feritin serum pada wanita hamil	37

DAFTAR GAMBAR

1. Indikator pemeriksaan untuk anemia defisiensi besi	11
2. Hubungan anemia defisiensi besi, daya tahan tubuh dan infeksi.	19
3. Histogram Leukosit dari Sysmex KX-21	51
4. Pemeriksaan CRP di Laboratorium GAKY	69
5. Pemeriksaan Hb dan jumlah neutrofil dengan alat autoanalyzer Sysmex KX-21 di Ladoratorium RS. Dr. Kariadi Semarang.	69
6. Pemeriksaan feritin serum di Laboratorium GAKY	69
7. Seleksi responden pada wanita hamil di Puskesmas Karangawen	70
8. Pengambilan sampel darah vena pada ibu hamil	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Pemeriksaan Laboratorium	49
1. Pemeriksaan hemoglobin darah	49
2. Pemeriksaan jumlah neutrofil.....	50
3. Pemeriksaan kadar CRP serum	52
4. Pemeriksaan kadar feritin serum	53
Lampiran 2 : Hasil analisis menggunakan SPSS v. 10.0	55
Lampiran 3 : Data hasil pemeriksaan	60
Lampiran 4 : Perijinan	62
Lampiran 5 : <i>Ethical Clearance</i>	65
Lampiran 6 : <i>Informed Consent</i>	66
Lampiran 7 : Lembaran kuesioner	67
Lampiran 8 : Dokumentasi	69

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Wanita hamil secara fisiologis banyak mengalami perubahan secara klinis maupun laboratoris. Biasanya terjadi perubahan ringan, seperti halnya anemia fisiologis pada kehamilan. Apabila prevalensi anemia wanita hamil tinggi, defisiensi besi biasanya dianggap sebagai penyebab yang paling dominan. Hal ini disebabkan pada wanita hamil kebutuhan zat besi meningkat 4 – 5 kali lipat. Prevalensi di dunia sangat tinggi, di negara berkembang 55-60 % ibu hamil berada dalam keadaan anemia sedangkan di negara maju angka ini tidak lebih dari 18 %¹. Pemetaan anemia di propinsi Jawa Tengah pada tahun 1999, menunjukkan bahwa prevalensi anemia pada wanita hamil di beberapa Kabupaten masih cukup tinggi bahkan mencapai di atas 80%².

Walmsley RN *et al.* (1999), menjelaskan bahwa penurunan hemoglobin (Hb) adalah tahap paling akhir yang terjadi pada defisiensi besi, sebaliknya penurunan feritin serum adalah tahap paling awal, bahkan terbukti bahwa kadar feritin serum merupakan indikator paling dini yang menurun pada keadaan dimana cadangan besi tubuh berkurang³. Konsentrasi feritin serum memberikan informasi secara langsung mengenai persediaan besi di retikuloendotelial. Satu µg/L feritin serum secara kasar setara dengan 8 mg simpanan besi. Pemeriksaan feritin serum sangat penting dalam mendiagnosis anemia oleh karena defisiensi besi^{4,5,6}.

Diagnosis defisiensi besi pada pasien dengan peradangan atau infeksi yang mendasari, diketahui ternyata peradangan dapat mengacaukan interpretasi pada pemeriksaan status besi. Pada keadaan ini penderita anemia defisiensi besi mungkin memiliki kadar feritin serum normal atau bahkan meningkat^{3,5,7,8}. Van den Broek dan Letsky pada penelitiannya di Malawi Selatan tahun 2000, menyimpulkan bahwa defisiensi besi dan peradangan sering kali muncul bersamaan⁹. Beberapa penelitian terhadap pasien anemia dengan peradangan menunjukkan bahwa feritin serum kurang dari 50 µg/L sangat mengarah ke defisiensi besi, sedangkan kadar lebih dari 100 µg/L menunjukkan bahwa cadangan besi dianggap adekuat^{4,8,10,11}. Peningkatan feritin ini, oleh Ponka *et al.*,(1998) dikatakan bahwa pada peradangan sitokin *Interleukin-1 / IL-1* dan *Interleukin-6 / IL-6* meningkatkan sintesis feritin melalui mekanisme translasi mRNA feritin^{12,13}.

Peradangan atau inflamasi adalah proses patologis, dimana merupakan respons dari sel dan atau menimbulkan kerusakan jaringan. Neutrofilia merupakan garis pertahanan pertama dalam tubuh bila ada kerusakan jaringan atau bila ada benda asing yang masuk dalam tubuh. Pada kehamilan normal jumlah sel neutrofil akan meningkat dan memberikan gambaran yang sama dengan wanita yang tidak hamil dengan infeksi¹⁴. Kemungkinan hal ini adalah karena adanya proses inflamasi sebagai suatu respons imun non spesifik pada masa kehamilan. Peningkatan tersebut disebabkan oleh migrasi neutrofil ke sirkulasi yang berasal dari sumsum tulang dan persediaan marginal intravaskuler.

Hal ini dipengaruhi oleh IL-1, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan endotoksin¹⁵.

Pada proses peradangan aktivitas IL-1 dan IL-6 juga dapat meningkatkan sintesis protein fase akut^{15,16,17}. C-Reaktif Protein (CRP) terdapat dalam serum merupakan salah satu dari protein fase akut sebagai indikator peradangan atau kerusakan jaringan (nekrosis) yang paling sensitif. Meningkat pertama kali, dengan kadar yang dapat mencapai lebih dari seribu kali sebelum infeksi^{18,19}. Pada proses radang akut kadar CRP serum meningkat dalam waktu 4 – 6 jam dan mencapai puncaknya dalam waktu 24 – 48 jam^{20,21, 22,23}. Watts dan Colleagues (1991), mengukur kadar CRP pada kehamilan normal, mendapatkan median kadar CRP selama kehamilan lebih tinggi dari pada wanita tidak hamil, tetapi tidak dilaporkan berapa nilai kadar CRP tersebut. Usia kehamilan tidak memberikan perbedaan kadar CRP. Kadar CRP tidak dipengaruhi oleh anemia atau oleh perubahan protein plasma²⁴.

Witte *et al.* (1986), melaporkan pada penderita anemia defisiensi besi dengan peradangan yang mendasarinya, terdapat hubungan yang positif antara kenaikan kadar feritin serum dengan kenaikan laju endap darah (LED)²⁵. Namun demikian menggunakan indikator LED untuk peradangan hasilnya sulit dipercaya, karena terdapat perubahan hematologi yang fisiologis seperti hemodilusi pada wanita hamil dan selain itu sensitivitas dan spesifitasnya jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan CRP^{19,20,21,26}. Sampai saat ini di Indonesia penelitian

tentang pengaruh peradangan pada status besi dan penegakkan diagnosis defisiensi besi yang muncul secara bersamaan dengan peradangan belum banyak dilaporkan.

Berdasarkan fakta di atas bahwa peningkatan jumlah neutrofil, kadar CRP dan kadar feritin serum di dalam darah adalah sebagai respons atas adanya peradangan atau kerusakan jaringan. Oleh karena itu timbul permasalahan apakah peningkatan kadar feritin serum menunjukkan kecukupan simpanan besi pada ibu hamil atau karena adanya peradangan.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah yang akan dikaji pada penelitian ini adakah kesesuaian antara kadar CRP terhadap jumlah neutrofil dan kadar feritin serum pada wanita hamil.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum :

Mengetahui kesesuaian antara kadar CRP terhadap jumlah neutrofil dan kadar feritin serum pada wanita hamil.

1.3.2. Tujuan khusus :

1. Mendeskripsikan status hemoglobin pada wanita hamil.
2. Mendeskripsikan status feritin serum pada wanita hamil.
3. Mendeskripsikan status feritin terhadap status Hb pada wanita hamil.
4. Mendeskripsikan jumlah neutrofil terhadap status Hb pada wanita hamil.
5. Mendeskripsikan kadar CRP serum terhadap status Hb pada wanita hamil.

6. Menjelaskan kesesuaian antara kadar CRP dengan jumlah neutrofil pada wanita hamil.
7. Menjelaskan kesesuaian antara kadar CRP dengan kadar feritin serum pada wanita hamil.

1.4. Manfaat Penelitian

- 1.4.1. Memberi informasi tambahan mengenai kesesuaian antara kadar CRP terhadap jumlah neutrofil dan kadar feritin serum, pada masa kehamilan.
- 1.4.2. Memberi informasi perlu tidaknya pemeriksaan CRP dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan tambahan pada wanita hamil yang anemia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anemia pada kehamilan

Anemia dalam kehamilan merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang, termasuk Indonesia. Khususnya di negara berkembang, penyebabnya adalah multifaktor, misalnya malaria, infeksi cacing tambang dan gizi. Defisiensi gizi besi bukan satu-satunya penyebab anemia, tetapi apabila prevalensi anemia tinggi, defisiensi besi biasanya dianggap sebagai penyebab yang paling dominan²⁷. Menurut WHO anemia gizi dalam kehamilan adalah suatu kondisi dimana kadar hemoglobin lebih rendah dari normal sebagai akibat dari kekurangan satu atau lebih nutrisi esensial, terlepas dari penyebab mengapa terjadinya defisiensi¹. WHO, memberikan batasan anemia pada kehamilan, yaitu kadar Hb kurang dari 11 g/dl, dan menurut Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal kadar Hb dibawah 11 g/dl pada trimester kesatu dan ketiga atau kadar Hb dibawah 10,5 g/dl pada trimester kedua^{28,29}.

Pada kehamilan volume darah bertambah banyak, namun demikian bertambahnya sel-sel darah merah, tetap lebih rendah dibandingkan dengan bertambahnya volume plasma sehingga terjadi hemodilusi. Hemodilusi dianggap sebagai penyesuaian diri secara fisiologis dalam kehamilan dan bermanfaat bagi wanita hamil. Laros (1992), melaporkan bahwa pada kehamilan normal terjadi peningkatan volume darah sebesar 36 % dengan mencapai maksimum terjadi pada umur kehamilan 34 minggu. Volume plasma naik 47 % dan volume eritrosit

naik 17 %. Keadaan hemodilusi ini akan menyebabkan penurunan Hb, hematokrit dan jumlah sel eritrosit, tetapi tidak menyebabkan perubahan *mean corpuscular volume* (MCV) atau *mean corpuscular hemoglobin* (MCH)³⁰. Wirawan dan Roni (2000), melaporkan penurunan Hb tersebut mulai jelas pada kehamilan minggu ke-16 dan mencapai puncaknya pada minggu ke-32³¹. Akibat penurunan kadar Hb karena proses ini timbul keadaan yang disebut anemia fisiologis pada kehamilan. Evaluasi berkala pada MCV dan MCH pada anemia karena hemodilusi dapat merupakan indikasi menuju anemia defisiensi besi pada masa kehamilan^{5,30}.

Meningkatnya kebutuhan besi pada wanita hamil menyebabkan kebutuhan besi harian meningkat, terlihat pada Trimester I: 0,8-1 mg/hari, Trimester II: 4 mg/hari dan Trimester III : 6 mg/hari³². Kebutuhan yang tinggi itu memerlukan kandungan besi dalam makanan yang cukup. Kebutuhan yang sedemikian itu sulit dipenuhi oleh sebagian besar wanita hamil sehingga cadangan besi menurun dengan akibat timbulnya defisiensi besi. Keadaan tersebut akan diperparah lagi jika ada sumber perdarahan lain seperti infeksi cacing tambang atau jika cadangan besi tubuh sebelum hamil sudah rendah^{33,34}. Pada umumnya anemia gizi besi disebabkan oleh asupan atau absorpsi besi yang kurang adekuat, perdarahan kronik, peningkatan kebutuhan seperti pada kehamilan dan pertumbuhan, serta sebab-sebab lainnya³².

Di samping kekurangan besi, wanita hamil cenderung kekurangan asam folat yang sangat dibutuhkan dalam pembentukan asam inti (DNA). Kekurangan asam

folat menyebabkan gangguan maturasi inti sehingga terjadi anemia megaloblastik. Vitamin B₁₂ yang juga dibutuhkan dalam pembentukan asam inti, lebih jarang mengalami defisiensi oleh karena cadangannya cukup tinggi dalam tubuh³³.

Anemia mempunyai pengaruh buruk pada janin maupun ibu dalam kehamilan, persalinan maupun nifas. Berbagai penyulit terhadap ibu antara lain ialah : abortus, partus prematurus, partus lama karena inertia uteri, perdarahan postpartum karena atonia uteri, infeksi baik intrapartum maupun postpartum, dan meningkatnya mortalitas akibat persalinan. Sedangkan penyulit terhadap janin antara lain : berat badan lahir rendah, prematuritas, kematian intrauterine, kematian perinatal, dan cacat bawaan (masih bersifat kontroversial)³².

2.2. Anemia defisiensi besi pada kehamilan

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang disebabkan oleh berkurangnya cadangan besi tubuh. Keadaan ini ditandai dengan menurunnya saturasi tranferin, berkurangnya kadar feritin serum atau hemosiderin sumsum tulang³⁴. Bahkan terbukti bahwa kadar feritin serum merupakan indikator yang paling dini menurun pada keadaan dimana cadangan besi tubuh berkurang^{3,12,32}. Walmsley R. N *et al.*(1999), menjelaskan secara berurutan perubahan laboratoris pada defisiensi besi sebagai berikut : (1). penurunan simpanan besi, (2). penurunan feritin serum, (3). penurunan besi serum dengan peningkatan transferin serum, (4). peningkatan *Red Cell Distribution Width* (RDW), (5) penurunan *Mean Corpuscular Volume* (MCV), dan terakhir (6). penurunan hemoglobin³.

Menurunnya cadangan besi akan menimbulkan keadaan defisiensi besi yang terdiri dari tiga tahap, dimulai dari yang paling ringan yaitu tahap pralaten (*iron depletion*), kemudian tahap laten (*iron deficient erythropoiesis*) dan tahap anemia defisiensi besi (*iron deficiency anemia*).

Tabel 1. Urutan tahap-tahap defisiensi besi.

<i>Iron Status</i>	<i>Iron Replete (Normal)</i>	<i>Stage 1 Iron Depleted</i>	<i>Stage 2 Iron Deficient Erythropoiesis</i>	<i>Stage 3 Iron Deficiency Anemia</i>
<i>Serum ferritin (µg/L)</i>	>12	<12	<12	<12
<i>Marrow iron</i>	2-3+	0-1+	0	0
<i>TIBC (µg/dL)</i>	300-360	360	390	410
<i>Serum iron (µg/dL)</i>	65-165	115	<60	<40
<i>Transferin saturation (%)</i>	20-50	30	<15	<10
<i>RDW</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	↑↑↑
<i>MCV</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	↓↓↓
<i>Hemoglobin</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	↓↓↓
<i>RBC morphology</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Microcytic Hypochromic</i>

Dikutip dari Koss W, (1998)⁵.

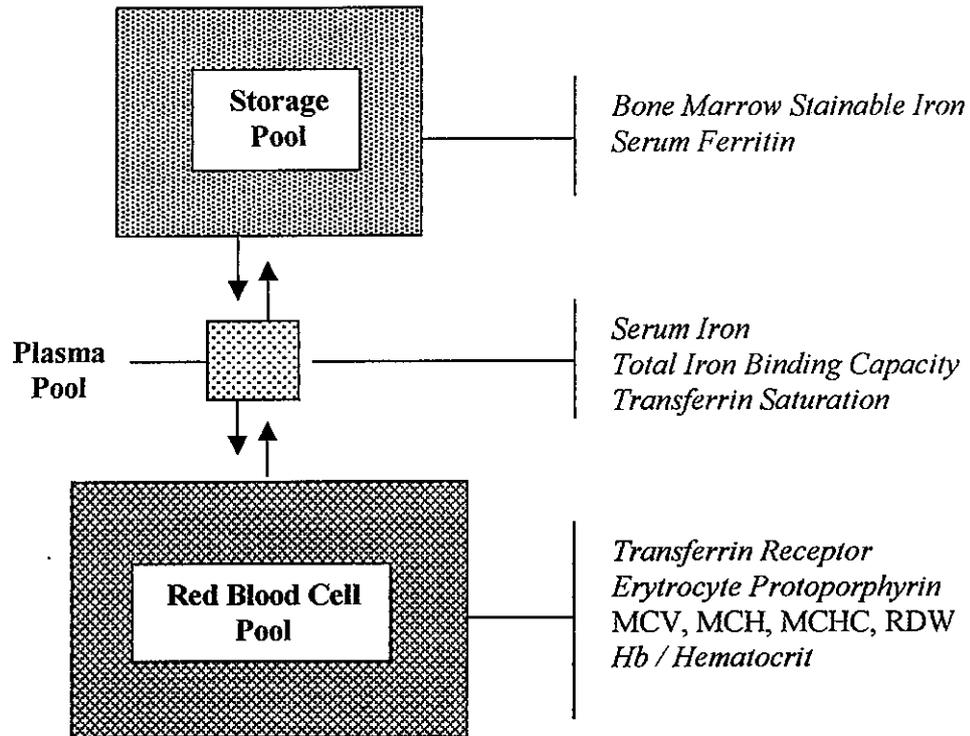
Pada tahap pertama terjadi penurunan feritin serum kurang dari 12 µg/L dan besi di sumsum tulang kosong atau positif satu, sedangkan komponen yang lain seperti kapasitas ikat besi total / *Total Iron Binding Capacity* (TIBC), besi serum / *Serum Iron* (SI), saturasi transferin, RDW, MCV, hemoglobin dan morfologi sel darah merah masih dalam batas normal, dan disebut tahap *depleksi besi*. Pada tahap kedua terjadi penurunan feritin serum, besi serum, saturasi transferin dan besi di sumsum tulang yang kosong, tetapi TIBC meningkat > 390 µg/dL, dan komponen lain masih normal, disebut sebagai *eritropoiesis defisiensi*

besi. Pada tahap ketiga, disebut sebagai *anemia defisiensi besi*. Anemia defisiensi besi adalah tahap yang berat dari defisiensi besi yang ditandai selain kadar feritin serum dan Hb turun, juga semua komponen lain akan mengalami perubahan seperti gambaran morfologi sel darah merah mikrositik hipokrom, sedangkan RDW meningkat dan TIBC meningkat > 410 µg/dL. Perubahan selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1.

Bila wanita hamil juga menderita talasemia, maka kadar Hb dalam darah akan lebih rendah lagi yang menyebabkan kemungkinan timbulnya komplikasi lebih besar pada masa kehamilan atau persalinan, dan pengobatan preparat besi tidak akan memberikan hasil yang diharapkan.³⁵

2.2.1. Mengukur cadangan besi pada defisiensi besi

Pemeriksaan laboratorium untuk menilai adanya defisiensi besi antara lain ; (1). kumpulan simpanan besi (*storage pool*) : pengecatan besi pada sumsum tulang dan kadar feritin serum, (2). kumpulan plasma (*plasma pool*) : besi serum (*serum iron*), *Total Iron Binding Capacity*, dan saturasi transferin, (3). Kumpulan komponen sel darah merah (*red blood cell pool*) : reseptor transferin, protoporphirin eritrosit, indeks eritrosit, *Red Cell Distribution Width* (RDW), dan hemoglobin atau hematokrit. Indikator laboratorik untuk defisiensi besi tersebut dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Indikator pemeriksaan untuk anemia defisiensi besi
 Dikutip dari Dallman PR. *et al.*(1993)³⁶.

Untuk mengetahui cadangan besi tubuh dapat dilakukan pemeriksaan kadar besi serum / *Serum Iron* (SI), kapasitas ikat besi total / *Total Iron Binding Capacity* (TIBC), feritin serum dan pemeriksaan yang dapat memastikan cadangan besi berkurang adalah pemeriksaan hemosiderin sumsum tulang dengan pulasan biru Prusia. Pemeriksaan saturasi transferin merupakan hasil perhitungan kadar *Serum Iron* (SI) dibagi kadar *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) dikali 100%. Dalam keadaan normal saturasi transferin 20 – 45%. Pada anemia defisiensi besi akan didapatkan kadar SI menurun dan TIBC meningkat, sehingga

saturasi transferin menurun. Penurunan saturasi transferin sampai di bawah 5% memastikan diagnosis anemia defisiensi besi³⁴.

Pemeriksaan kadar feritin serum saat ini sudah banyak dikerjakan untuk diagnosis defisiensi besi, karena terbukti bahwa kadar feritin serum sebagai indikator yang paling dini menurun pada keadaan dimana cadangan besi tubuh menurun. Pemeriksaan kadar feritin serum, dapat dilakukan dengan metoda *immunoradiometric assay* (IRMA) dan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).

Ambang batas atau *Cut off* kadar feritin serum sangat bervariasi tergantung pada metoda pemeriksaan yang digunakan atau ketentuan hasil penelitian pada suatu wilayah tertentu (*literatur/referensi*). Van den Broek (2000) dan Linker (2001) menentukan *cut off* kadar feritin serum untuk defisiensi besi adalah $< 30 \mu\text{g/L}$ ^{9,37}. Laros (1992) menentukan batas *iron deficient state* adalah $< 20 \mu\text{g/L}$ ²⁸, Pauli *et al.* (1998) menentukan batas kadar feritin serum pada defisiensi besi adalah $< 22 \mu\text{g/L}$ ¹¹ dan *International Nutritional Anemia Consultative Group* (INACG) tahun 2002, menentukan ambang batas deplesi besi adalah kadar feritin $< 12 \mu\text{g/L}$ ³⁸.

2.3. Peradangan pada masa kehamilan.

Peradangan atau inflamasi adalah mekanisme penting yang diperlukan tubuh untuk mempertahankan diri dari bahaya seperti kerusakan jaringan, invasi mikroorganisme, antigen dan bahan asing yang mengganggu keseimbangan yang juga dapat memperbaiki gangguan struktur dan fungsi jaringan yang ditimbulkan

bahaya tersebut. Mekanisme fungsional sistem pertahanan tubuh wanita hamil sangat kompleks yang didukung oleh komponen-komponen yang bekerja secara interaktif dan koordinatif dengan diperantarai oleh mediator khusus sehingga ia mampu mengenali dengan baik dirinya sendiri atau *self* dan sekaligus membedakan dengan zat asing termasuk mengenal adanya hasil konsepsi. Namun disisi lain dapat terjadi penyimpangan yang berfungsi negatif (destruktif). Selama kehamilan terjadi juga kenaikan peranan sistem imun bawaan yaitu sel-sel NK dan makrofag. Sel-sel NK banyak didapatkan di mukosa uterus, dimana akan terjadi peninggian kadar NK dan sel makrofag pada wanita-wanita hamil. Adanya peranan Th-2 dan pasifnya peranan Th-1, aktivitas kenaikan sel NK maupun makrofag dari uterus tetap tidak menimbulkan gangguan selama kehamilan³⁹.

Selain itu terlihat perubahan jumlah neutrofil pada wanita hamil yang menyerupai jumlah neutrofil wanita tidak hamil yang terinfeksi, yaitu neutrofilia dan aktivitas alkali fosfatase yang terdapat dalam granula neutrofil bentuk matur. Peningkatan aktivitas seperti itu tidak khusus terjadi pada kehamilan, tetapi dapat terjadi pada banyak keadaan, termasuk sebagian besar peradangan. Selama kehamilan terjadi neutrofilia yang terdiri dari sebagian besar bentuk matur^{14,20}.

Peradangan ditimbulkan oleh banyak faktor antara lain infeksi mikroba, kerusakan jaringan akibat fisik dan kimia, aliran sirkulasi yang terganggu dan kerusakan jaringan karena proses imun. Sekalipun etiologi pasti tidak diketahui, memastikan atau menyingkirkan adanya suatu proses peradangan dengan pemeriksaan laboratoris pada seseorang pasien yang menunjukkan gejala atau

tanda-tanda yang tidak jelas akan dapat membantu. Neutrofilia dan kenaikan kadar CRP merupakan petanda dari proses peradangan yang meningkat lebih awal sebelum timbulnya demam pada proses peradangan^{16,19,20}.

2.3.1. Indikator pemeriksaan untuk peradangan.

Petanda inflamasi adalah tes laboratorium yang digunakan dalam menegakkan diagnosis, evaluasi klinik dan *follow up* penyakit inflamasi. Pada saat inflamasi masih bersifat superfisial, luasnya inflamasi dapat ditentukan melalui pemeriksaan fisik atau inspeksi, tetapi pada kasus dimana lesi peradangan lebih dalam diperlukan suatu pemeriksaan laboratorium untuk memastikan adanya inflamasi. Beberapa petanda inflamasi yang penting dalam klinik dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Tes Laboratorium untuk Petanda Inflamsi

-
1. Laju Endap Darah (LED) atau *Erythrocyte sedimentation rate*
 2. Hitung jumlah lekosit dan hitung jenis leukosit
 3. Fraksi protein serum
 4. *Acut phase proteins (acut phase reactants) : Sialic acid, CRP*
-

Dikutip dari Kawai T (1994)²⁶

2.3.1.1. Pemeriksaan jumlah neutrofil

Jumlah absolut neutrofil atau relatif neutrofil dalam darah tepi dapat diketahui dengan mudah melalui pemeriksaan jumlah dan hitung jenis leukosit. Hampir 90% dari granulosit dalam sirkulasi terdiri atas neutrofil. Masa hidupnya dalam aliran darah adalah sekitar 4 – 8 jam tetapi dalam jaringan sel itu dapat

hidup lebih lama. Neutrofil dapat bergerak menuju daerah inflamasi karena dirangsang oleh faktor kemotaktik yang antara lain dilepaskan oleh komplemen atau limfosit teraktivasi. Seperti halnya makrofag, fungsi neutrofil yang utama adalah memberikan respon imun nonspesifik dengan melakukan fagositosis serta membunuh atau menyingkirkan mikroorganisme yang masuk. Fungsi ini didukung dan ditingkatkan oleh komplemen atau antibodi, dan untuk mengikat komplemen dan antibodi neutrofil mempunyai reseptor untuk Fc IgG maupun reseptor untuk C3b. Neutrofil mempunyai granula yang berisi enzim-enzim perusak dan berbagai protein yang selain dapat merusak mikroorganisme juga dapat menstimulir reaksi inflamasi bila dilepaskan¹⁶.

Segmen neutrofil adalah seri granulosit matang pada sitoplasmanya mengandung granula yang dapat bereaksi baik dengan zat warna basa maupun asam. Pada sediaan darah yang diwarnai dengan pulasan Wright, granula itu membentuk warna netral atau biru. Selain itu pemeriksaan jumlah neutrofil dapat dilakukan secara otomatis menggunakan alat otomatis hitung sel darah atau *Blood counter automatic* dengan prinsip *flow cytometri*. Prinsip *Flow cytometri* dapat menghitung serta membedakan sel satu dari yang lain.

Prinsip *Flow cytometri* ada dua cara yaitu : impedansi listrik (*electrical impedance*) dan pendar cahaya (*light scattering*). Impedansi listrik adalah penghitungan jumlah dan ukuran sel dengan cara mengukur perubahan tahanan listrik yang diakibatkan oleh sel sewaktu melalui celah yang sempit. Perubahan itu kemudian dideteksi oleh alat sensor sebagai pulsa listrik dan amplitudo. Pulsa

listrik mendeteksi sebagai jumlah sel melalui celah tersebut sedangkan amplitudo mendeteksi sebagai ukuran volume dari masing-masing sel darah tersebut. Pendar cahaya (*light scattering*) adalah sinar yang mengenai sel dalam larutan yang bergerak melewatinya, akan dihamburkan, dipantulkan, atau dibiaskan ke semua arah. Beberapa detektor yang diletakkan pada sudut-sudut tertentu akan menangkap berkas-berkas sinar sesudah melewati sel itu. Pulsa cahaya yang berasal dari hamburan cahaya, intensitas warna atau fluoresensi, diubah menjadi pulsa listrik. Pulsa ini oleh program komputer dipakai untuk menghitung jumlah, ukuran, maupun isi bagian dalam yang merupakan ciri dari masing-masing sel. Hamburan cahaya dengan arah lurus (*forward scattered light*) mendeteksi volume dan ukuran sel. Sedangkan yang dibiaskan dengan sudut 90 derajat (*right angle scattered light*) menunjukkan isi granula sitoplasma⁴⁰.

Neutrofilia merupakan keadaan leukositosis karena terjadi peningkatan jumlah leukosit secara keseluruhan dengan predominan sel neutrofil, keadaan ini lebih sering terjadi dibandingkan dengan leukositosis karena peningkatan seri limfosit, eosinofil, basofil, maupun monosit²⁰. Nilai rujukan pada dewasa dari neutrofil pada darah tepi antara 2000 – 7500 /mm³, nilai rujukan sangat dipengaruhi umur. Rata-rata jumlah neutrofil 3000 – 4000 /mm³ atau 50 – 70%. Dianggap neutrofilia apabila jumlah absolut neutrofil pada darah tepi lebih besar dari 8000/mm³ atau dengan hitung jenis segmen neutrofil dan batang neutrofil lebih besar dari 80 %⁴¹.

2.3.1.2. Pemeriksaan kadar C-Reaktif Protein (CRP)

Peradangan merupakan suatu reaksi pelindung jaringan ikat vaskuler terhadap rangsangan yang bersifat merusak, termasuk infeksi. Respon peradangan berhubungan dengan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pembentukan sel-sel peradangan (terutama neutrofil pada peradangan akut), pelepasan mediator peradangan dari sel-sel ini (amina vasoaktif, prostanoid dan intermediat oksigen reaktif), dan pelepasan sitokin. Sitokin *Interleukin-1* (IL-1) dan *Interleukin-6* (IL-6) terutama dihasilkan sebagai respon akut, suatu perubahan produksi protein plasma oleh sel-sel hati. Peningkatan sintesa CRP di sel-sel parenkim hati diduga dicetuskan oleh IL-1, yang berasal dari makrofag yang terstimulir^{15,17,21,26}.

CRP termasuk golongan protein pentraksin. Disebut demikian karena protein ini mempunyai lima sub unit identik, yang dikodekan oleh satu gen pada kromosom no. 1, yang bergabung membentuk suatu struktur pentamer berbentuk piringan yang stabil. Dinamakan CRP karena protein ini bereaksi dengan polisakarida C somatik dari *Streptococcus pneumoniae*, dan ditemukan pertama kali oleh Tillet dan Frances pada tahun 1930^{19,22,42}.

Pada tahun 1941, McLeod dan Avery menyebut protein tersebut sebagai C-Reaktif protein (CRP). Mc Carthy tahun 1947 telah berhasil melakukan kristalisasi CRP dan tahun 1953-1954, Word telah berhasil memurnikan CRP, kristal CRP berbentuk jajaran genjang yang simetris. Berdasarkan analisis kimia didapatkan bahwa kristal CRP mengandung 14,60 % nitrogen dan tidak

mengandung fosfat. Kristal CRP memiliki kelarutan yang sangat rendah pada keadaan tanpa garam dan mengendap pada suhu dingin⁴².

Adanya CRP dalam serum tidak tergantung dari keadaan imunologi seseorang dan tidak berhubungan dengan pembentukan antibodi, hal ini didukung dengan pendapat sebagai berikut⁴² : (1). Dijumpai CRP dalam serum hanya pada fase akut dan menghilang pada masa penyembuhan. (2). Reaksinya tidak spesifik dan tidak ada hubungannya dengan tempat infeksi atau jaringan yang rusak. (3). Tidak dapat bereaksi tanpa kalsium. (4). CRP dijumpai pada serum neonatal dini, karena organ neonatal belum mampu membentuk antibodi. (5). CRP dijumpai pada serum penderita agamaglobulinemia.

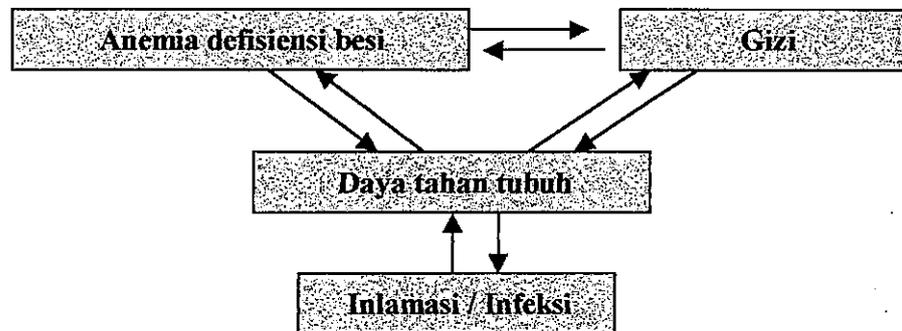
CRP merupakan protein abnormal yang muncul dalam darah pada stadium akut berbagai kelainan inflamasi. CRP termasuk protein fase akut hanya dihasilkan oleh hati yang akan meningkat konsentrasinya didalam darah setelah terdapat infeksi, peradangan atau kerusakan jaringan dalam waktu 6 jam. Konsentrasi di dalam plasma dapat meningkat 2 kali lipat setiap 8 jam, dan mencapai puncak setelah 50 jam¹⁹. CRP terdapat dalam serum pada orang sehat dengan kadar yang rendah, yaitu antara 0,03 – 4,94 mg/L¹⁸. Diantara beberapa jenis protein fase akut, CRP merupakan jenis yang paling sensitif dan bermanfaat dalam klinik karena dapat menunjukkan peningkatan lebih dari 1000 kali sebelum timbulnya demam ataupun infeksi^{22,26}.

2.4. Hubungan anemia, defisiensi besi dan peradangan

Anemia terutama karena defisiensi besi akan meningkatkan bahaya infeksi melalui gangguan pada fungsi imunitas seluler dan daya fagositosis neutrofil. Perubahan status imun pada masa kehamilan akan meningkatkan resiko infeksi pada ibu hamil. Respon imun yang lemah pada masa kehamilan ini akan memungkinkan penyebaran infeksi lewat plasenta ke janinnya¹⁴.

Daya tahan tubuh terhadap inflamasi atau infeksi dipengaruhi oleh meiloperoksidase (MPO), sedangkan MPO sendiri terdapat dalam granula azurofilik dan granula primer sel-sel neutrofil. Pada waktu terjadinya proses membunuh bakteri, granula tersebut akan masuk ke dalam fagosom dengan konsentrasi tinggi. Hubungan produksi MPO dengan kadar zat besi membuktikan bahwa berkurangnya kemampuan membunuh kuman oleh sel polimorfonuklear (PMN) terjadi pada kasus-kasus anemia kekurangan zat besi⁴³.

Hubungan anemia defisiensi besi, daya tahan tubuh dan inflamasi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hubungan anemia defisiensi besi, daya tahan tubuh dan, infeksi
Dikutip dari Soemantri AG (1978)⁴³

Perubahan pada salah satu dari ketiga variabel secara teoritis akan mempengaruhi variabel lain. Misalnya, memperbaiki anemia kekurangan zat besi dengan jalan memperbaiki gizi atau suplementasi khusus dapat memperbaiki daya tahan tubuh atau mengurangi infeksi.

Anemia defisiensi besi bersamaan dengan peradangan mungkin memiliki kadar feritin serum normal atau bahkan meningkat^{4,8}. Diagnosis defisiensi besi pada pasien dengan peradangan yang mendasari, ternyata peradangan dapat mengacaukan interpretasi pada pemeriksaan status besi⁷. Kadar feritin serum berkorelasi positif dengan hemosiderin sumsum tulang, tetapi dapat terjadi peningkatan feritin serum sebagai respons nonspesifik terhadap proses inflamasi atau infeksi^{3,4,6,7,44,45}.

Menurut Reksodiputro (1994), pada keadaan infeksi kadar transferin akan menurun. Hal ini antara lain disebabkan oleh karena transferin difagosit oleh makrofag, akibatnya besi yang tertimbun dalam sistim retikulo endotel (SRE) akan berjumlah amat banyak (hemosiderin). Sedangkan karena transferin jumlahnya rendah maka besi dari mukosa usus tidak dapat masuk ke dalam darah untuk kemudian sebagai transferin digunakan eritroblas membuat hemoglobin dalam sel darah muda tersebut³³.

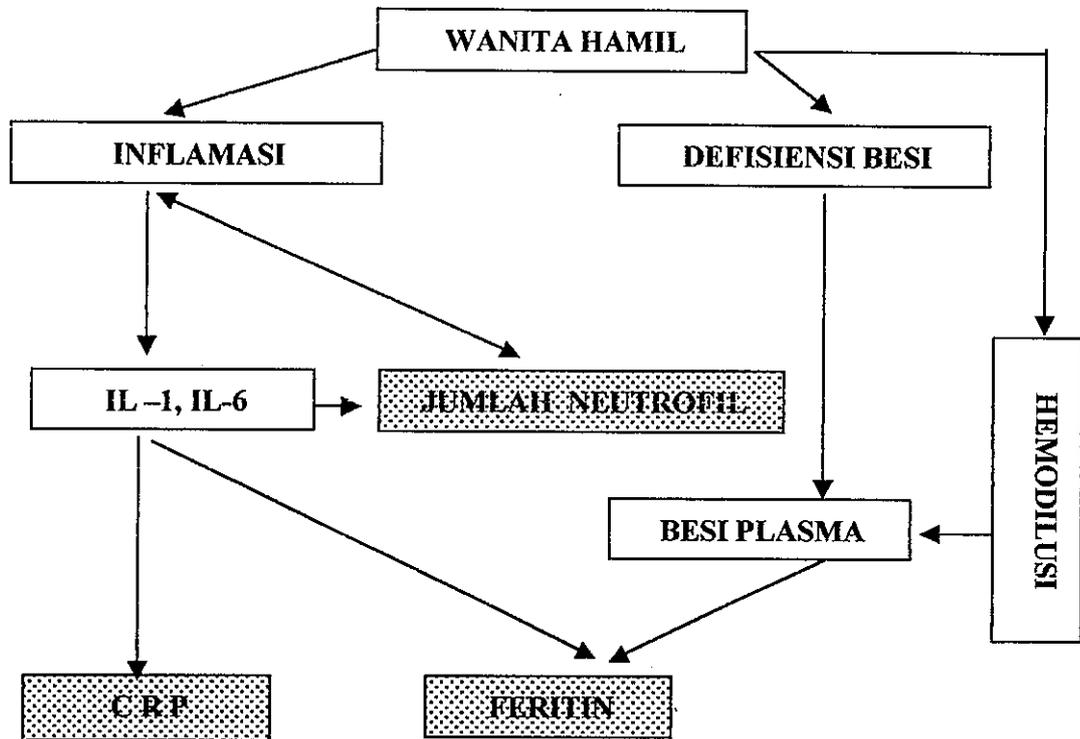
Soemantri (1978), menjelaskan pada keadaan infeksi atau inflamasi, pemakaian zat besi sebagai hasil pemecahan oleh sel-sel SRE berjalan dengan perlahan-lahan dibandingkan dengan keadaan normal. Pada keadaan ini disebabkan karena perubahan kemampuan pelepasan zat besi dari SRE. Dalam

keadaan inflamasi, pelepasan zat besi oleh SRE menurun, dengan cadangan zat besi bertambah. Kejadian ini akan mengakibatkan (1) pelepasan zat besi ke normoblas menjadi berkurang, (2) transport zat besi dari pool plasma ke sumsum tulang menjadi kurang, (3) konsentrasi plasma zat besi menurun, (4) aktivitas eritropoesis menurun⁴⁴.

Pada infeksi atau inflamasi terjadi proses vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pembentukan sel-sel peradangan (terutama neutrofil pada peradangan akut), pelepasan mediator peradangan dari sel-sel ini (amina vasoaktif, prostanoid dan intermediate oksigen reaktif), dan pelepasan sitokin. Sitokin IL-1 dan IL-6 terutama dihasilkan sebagai respon akut, suatu perubahan produksi protein plasma oleh sel-sel hati. Means (1998) dan Wirawan (2000) menjelaskan bahwa pada inflamasi terjadi peningkatan IL-1, TNF- α dan *interferon gamma* yang menghambat produksi eritropoetin (EPO) serta menghambat efek proliferasi dan maturasi prekursor eritroid sehingga simpanan besi didalam tubuh akan meningkat^{31,45}. Ponka *et al.*,(1998) menambahkan bahwa sitokin IL-1 dan IL-6 meningkatkan sintesis feritin melalui mekanisme translasi mRNA feritin^{12,13}.

Aktivitas IL-1 dapat menunjukkan manifestasi reaksi inflamasi misalnya demam, peningkatan kadar CRP, leukositosis, infiltrasi leukosit pada daerah inflamasi dan lain-lain. Sedangkan aktivitas IL-6 bermacam-macam, salah satunya juga memegang peran penting pada respon fase akut dengan meningkatkan sintesis protein fase akut (CRP) oleh hepatosit¹⁶.

2.5 Kerangka Teori



2.6. Hipotesis

1. Ada kesesuaian antara CRP serum dengan jumlah neutrofil pada wanita hamil.
2. Ada kesesuaian antara CRP serum dengan feritin serum pada wanita hamil.

BAB III METODA PENELITIAN

3.1. Ruang Lingkup Penelitian

3.1.1. Ruang Lingkup Ilmu

Ruang lingkup penelitian adalah Ilmu Patologi Klinik

3.1.2. Ruang Lingkup Waktu

Waktu penelitian dari persiapan, penelitian pendahuluan, pengambilan sampel sampai analisis data dan penulisan laporan dilaksanakan bulan November 2001 sampai bulan Juli 2002.

3.1.3. Ruang Lingkup Tempat

Sampel diambil di Puskesmas Karangawen I dan II, Kabupaten Demak, propinsi Jawa Tengah, kemudian diperiksa di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.

3.2. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang dipakai pada penelitian ini adalah uji kesesuaian (*kappa*) dengan pendekatan belah lintang.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah seluruh wanita hamil di Kecamatan Karangawen yang meliputi wilayah kerja Puskesmas Karangawen I dan II.

3.3.2. Sampel

Sampel diambil dari sampel penelitian pemenang Program **Que Project 2001** pada wanita hamil sebanyak 70 orang. Perhitungan jumlah sampel berdasarkan *Computer Programs for Epidemiologic Analysis* PEPI versi 2⁴⁶, dengan mempertimbangkan tingkat kemaknaan $\alpha = 0.05$, *power* = 90%, perkiraan proporsi pada kelompok kontrol 0.40, serta mengikuti kriteria inklusi dan eksklusi.

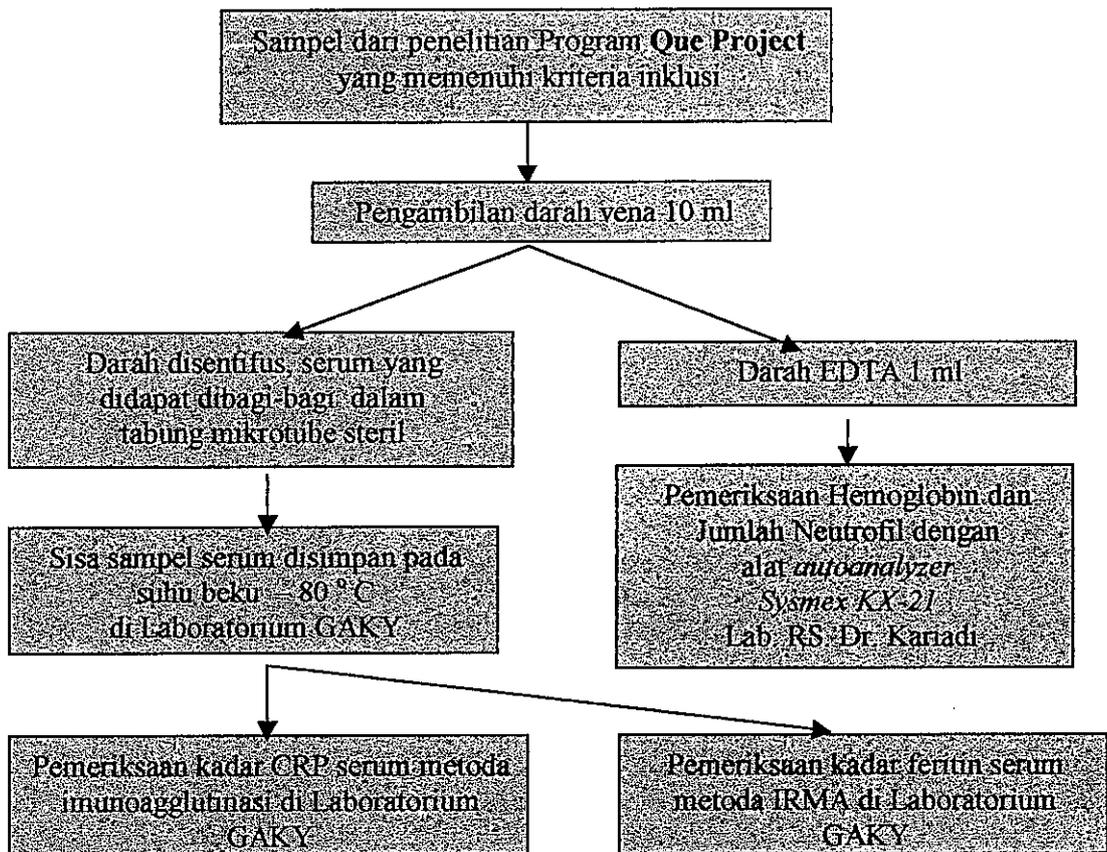
a. Kriteria inklusi :

- Tidak hipertensi dan tidak hiperemesis gravidarum
- Ibu dengan gizi baik (diukur berat badan, tinggi badan, lingkar lengan atas dan disaring dengan kuesioner)
- Kooperatif.
- Bersedia mengikuti penelitian (menandatangani *informed consent*).

b. Kriteria eksklusi :

- Penderita dengan penyakit sistemik.
- Tidak kooperatif
- Ibu hamil yang menolak mengikuti penelitian (tidak menyetujui *informed consent*).

3.4. Alur Penanganan Sampel



3.5. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

1. Kadar Hemoglobin

Hasil pemeriksaan Hemoglobin menggunakan *Autoanalyzer Sysmex KX-21* dengan nilai ambang batas anemia menurut kriteria WHO < 11 g/dl, skala pengukuran nominal yang dikategorikan anemia dan tidak anemia (≥ 11 g/dl).

2. Kadar feritin serum

Hasil pemeriksaan kadar feritin serum menggunakan metoda IRMA (*Immuno Radiometric Assay*), dengan nilai ambang batas defisiensi besi < 20 $\mu\text{g/L}$, skala pengukuran nominal yang dikategorikan defisiensi besi dan tidak defisiensi besi (≥ 20 $\mu\text{g/L}$).

3. Jumlah neutrofil

Hasil pemeriksaan persentase jumlah neutrofil menggunakan *Autoanalyzer Sysmex KX-21*, dengan nilai ambang batas adanya peradangan jumlah neutrofil $\geq 80\%$ (neutrofilia), skala pengukuran nominal yang dikategorikan neutrofilia dan normal ($< 80\%$).

4. Kadar CRP serum

Hasil pemeriksaan kadar CRP di dalam serum menggunakan reaksi agglutinasi metoda *Latex-Immunoagglutination Assay semikuantitatif* dengan nilai ambang batas adanya peradangan bila ≥ 6 mg/L atau positif, skala pengukuran nominal yang dikategorikan positif dan normal (< 6 mg/L).

3.6. Analisis

1. Setelah didapatkan jumlah sampel yang diperlukan, kemudian dilakukan pengolahan data.
2. Analisis penelitian dilakukan dengan menggunakan komputer, perangkat lunak yang dipakai adalah *SPSS PC* versi 10.0. Tahap analisis dilakukan dalam dua tahap, yakni analisis deskriptif dan uji kesesuaian (*kappa*)⁴⁷. Analisis deskriptif dilakukan pada semua variabel, dan analisis uji kesesuaian (*kappa*) untuk mengetahui kesesuaian antara CRP terhadap jumlah neutrofil dan antara CRP terhadap feritin serum pada wanita hamil.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Responden penelitian adalah wanita hamil Trimester II dengan usia kehamilan antara 14 – 24 minggu yang memeriksakan kehamilannya di wilayah kerja Puskesmas Karangawen I dan II, di Kecamatan Karangawen, Kabupaten Demak, Jawa Tengah. Pada penelitian diperoleh 70 responden wanita hamil sebagai subyek penelitian. Dari pengumpulan data hasil pemeriksaan beberapa variabel, setelah data di sunting dan ditabulasi terdapat tiga hasil *print out* pemeriksaan jumlah neutrofil yang tidak muncul angkanya, maka ketiga data tersebut dikeluarkan dari penelitian ini. Sehingga data yang dapat dianalisis pada penelitian ini sebanyak 67 responden.

4.1. Deskripsi status hemoglobin pada wanita hamil

Tabel 1. Hasil pemeriksaan Hb, jumlah neutrofil, CRP dan Feritin serum (N=67)

Variabel	Minimum	Maksimum	Rerata	SB
Hb (g/dl)	7,9	12,5	10,551	0,900
Jumlah neutrofil (%)	60,2	82,1	71,152	5,108
CRP serum (mg/L)	< 6	384	9,13	48,14
Feritin serum (ug/L)	3,7	74,8	22,121	14,520

Rerata hasil pemeriksaan kadar Hb, jumlah neutrofil, CRP dan feritin serum pada 67 responden didapatkan masing-masing secara berurutan adalah 10,55g/dl; 71,152%; 9,13 mg/L; dan 22,121 ug/L, dapat dilihat pada Tabel 1.

Penentuan ambang batas pengukuran setiap variabel dalam penelitian ini ditetapkan untuk anemia wanita hamil menurut kriteria WHO Hb < 11 g/dl, defisiensi besi bila kadar feritin serum < 20 ug/L. Untuk menentukan adanya peradangan, neutrofilia bila jumlah neutrofil \geq 80%, dan CRP positif bila kadarnya \geq 6 mg/L. Penilaian dari masing-masing variabel ini dikategorikan dalam skala pengukuran nominal, dimana untuk status kadar Hb dikategorikan anemia dan tidak anemia, status feritin serum dikategorikan defisiensi besi dan tidak defisiensi besi. Untuk status jumlah neutrofil dikategorikan neutrofilia dan normal, dan berdasarkan CRP dikategorikan positif dan normal.

Tabel 2. Deskripsi Anemia pada wanita hamil (N=67)

Status Hemoglobin	n	%	Rerata	SB
- Anemia	43	64,2	10,22	0,76
- Tidak anemia	24	35,8	11,41	0,43

Prevalensi anemia pada seluruh sampel penelitian wanita hamil menurut kriteria WHO cukup tinggi, yakni sebesar 64,2% rerata 10,22 g/dl, dapat dilihat pada Tabel 2.

Prevalensi anemia yang tinggi ini, biasanya dianggap bahwa defisiensi besi sebagai penyebab yang paling dominan. Pada umumnya anemia gizi besi disebabkan oleh asupan atau absorpsi besi yang kurang adekuat, perdarahan kronik, peningkatan kebutuhan seperti pada kehamilan dan pertumbuhan, serta sebab-sebab lainnya³².

4.2. Deskripsi status feritin serum pada wanita hamil

Deskripsi defisiensi besi pada wanita hamil dapat, dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Deskripsi kadar feritin pada wanita hamil (N=67)

Status Feritin serum	n	%	Rerata	SB
- Defisiensi besi (< 20 ug/L)	35	52,2	11,85	4,79
- Tidak defisiensi besi (\geq 20 ug/L)	32	47,8	33,35	13,21

Pada penelitian ini yang diamati terdapat 35 responden (52,2%) mengalami defisiensi besi, kadar feritin rerata 11,85 ug/dl, dan 32 responden (47,8 %) yang tidak defisiensi besi., kadar feritin rerata 33,35 ug/L.

Meningkatnya kebutuhan besi pada wanita hamil menyebabkan kebutuhan besi harian meningkat. Kebutuhan yang tinggi itu memerlukan kandungan besi dalam makanan yang cukup. Kebutuhan yang sedemikian itu sulit dipenuhi oleh sebagian besar wanita hamil sehingga cadangan besi menurun dengan akibat timbulnya defisiensi besi. Pada keadaan dimana cadangan besi tubuh berkurang, pemeriksaan kadar feritin serum merupakan indikator yang paling dini menurun. Penurunan feritin serum menjadi bukti yang menentukan dari berkurangnya simpanan besi di dalam tubuh.

4.3. Deskripsi status feritin terhadap status Hb pada wanita hamil

Tabel 4. Deskripsi anemia dan kadar feritin wanita hamil (N=67)

Status Feritin serum	Status Hb (WHO < 11 g/dl)		Total
	Anemia	Tidak anemia	
- Defisiensi (< 20 ug/L)	28 (41,8 %)	7 (10,4 %)	35 (52,2 %)
- Tidak defisiensi (≥ 20 ug/L)	15 (22,4 %)	17 (25,4 %)	32 (47,8 %)
Total	43 (64,2 %)	24 (35,8 %)	67 (100 %)

$$X^2 = 7,979 \quad df = 1 \quad p = 0,005$$

Dari tabel 4, terlihat bahwa anemia defisiensi besi cukup dominan (41,8 %). Angka prevalensi ini akan menjadi lebih tinggi jika menggunakan ambang batas feritin < 30 ug/L seperti yang dilakukan di Malawi selatan. Terdapat 10,4 % wanita hamil memasuki tahap deplesi besi atau tahap eritropoiesis defisiensi besi, untuk membedakan kedua tahap tersebut diperlukan indikator lain, seperti SI dan TIBC atau ratio SI dengan TIBC. Tiga puluh dua responden (47,8 %) mempunyai kadar feritin diatas 20 ug/L dengan anemia 15 responden (22,4 %) dan tanpa anemia 17 responden (25,4%). Pada hasil analisis *Chi-square* untuk mengetahui hubungan kedua variabel tersebut diperoleh $X^2 = 7,979$; $df = 1$; dan $p = 0,005$ yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara status feritin serum dengan status Hb.

Belum jelas apakah kadar feritin yang tinggi ini benar-benar menggambarkan simpanan besi yang adekuat atau peningkatan palsu oleh suatu peradangan. Pada penurunan kadar Hb yang terlihat selama kehamilan pada

wanita sehat dan tidak mengalami defisiensi besi, dapat disebabkan oleh bertambahnya volume plasma yang relatif besar bila dibandingkan dengan peningkatan massa hemoglobin dan volume sel darah merah. Secara fisiologis, terjadinya hemodilusi lebih menonjol pada trimester kedua.

Defisiensi besi adalah penyebab utama anemia selama kehamilan. Adapun tahapan penurunan jumlah simpanan besi terdiri dari tiga tahap, yaitu tahap deplesi besi, tahap eritropoiesis defisiensi besi dan tahap anemia defisiensi besi.

Tahap pertama yang disebut deplesi besi dapat diketahui berdasarkan pemeriksaan feritin serum. Pada tahap ini terjadi penurunan kadar feritin serum pertama kali, dan belum terjadi perubahan komponen lainnya di dalam darah termasuk produksi Hb. Sehingga kadar Hb masih didalam batas nilai rujukan. Sebaliknya pengukuran kadar feritin yang rendah ini sukar diperkirakan apakah turunnya saat kehamilan atau sebelum hamil memang benar-benar rendah kadar feritinnya. Sehingga disepakati bahwa rendahnya besi pada saat akhir kehamilan merupakan hal yang fisiologis. Namun sebaliknya pada tahap ini bisa saja kadar feritin meningkat oleh karena adanya proses peradangan atau infeksi. Berkaitan dengan masalah ini menurut INACG (*International Nutritional Anemia Consultative Group*) tahun 2002, penilaian kadar feritin serum menjadi tidak akurat lagi untuk penilaian tahap deplesi³⁸.

Pada tahap kedua yang disebut eritropoiesis defisiensi besi, oleh karena penurunan kadar feritin yang semakin menurun maka ratio besi plasma dan TIBC

juga akan rendah, tetapi belum menyebabkan penurunan Hb. Pada tahap ketiga atau tahap anemia defisiensi besi, merupakan tahap terberat dari defisiensi besi, selain terjadi penurunan Hb, eritrosit akan mengalami perubahan morfologi yang klasik dalam bentuk hipokromia dan mikrositosis.

4.4. Deskripsi jumlah neutrofil terhadap status Hb pada wanita hamil

Hasil pemeriksaan pada wanita hamil anemia dan tidak anemia dengan peradangan menggunakan indikator jumlah neutrofil, dapat disimak pada Tabel 5 berikut.

Tabel 5. Deskripsi jumlah neutrofil pada wanita hamil (N=67)

Status Jumlah neutrofil	Anemia n (%)	Tdk Anemia n (%)	Total n (%)
- Neutrofilia (≥ 80 %)	1 (1,5%)	2 (3,0%)	3 (4,5%)
- Normal (< 80 %)	42 (62,7%)	22 (32,8%)	64 (95,5%)
Total	43 (64,2%)	24 (35,8%)	67 (100%)

Dari tabel 5 terlihat bahwa sebagian besar wanita hamil memperlihatkan neutrofil normal adalah 64 responden (95,5%). Sebaliknya tiga responden (4,5%) yang memperlihatkan neutrofilia. Hal ini terdapat kontroversi dengan teori yang menyatakan pada kehamilan normal jumlah neutrofil akan meningkat dan memberikan gambaran yang sama dengan wanita yang tidak hamil dengan peradangan¹⁴. Sebagian besar wanita hamil tidak memperlihatkan neutrofilia, salah satu kemungkinannya adalah pemilihan sampel yang usia kehamilannya

terbatas hanya pada trimester kedua. Secara fisiologis, pada trimester kedua terjadi hemodilusi dalam jumlah yang sangat besar, sehingga penentuan indikator jumlah neutrofil sangat dipengaruhi keadaan ini dan dapat ditunjukkan sebagian besar 42 responden (62,7%) terjadi pada kelompok wanita hamil dengan anemia. Keadaan ini belum dapat menyingkirkan kemungkinan dari peradangan.

4.5. Deskripsi kadar CRP terhadap status Hb pada wanita hamil

Hasil pemeriksaan pada wanita hamil anemia dan tidak anemia dengan peradangan menggunakan indikator kadar CRP, dapat disimak pada Tabel 6 berikut.

Tabel 6. Deskripsi Kadar CRP pada wanita hamil (N=67)

Status Kadar CRP	Anemia n (%)	Tdk Anemia n (%)	Total n (%)
- Positif (≥ 6 mg/L)	4 (6,0%)	8 (11,9%)	12 (17,9%)
- Normal (< 6 mg/L)	39 (58,2%)	16 (23,9%)	55 (82,1%)
Total	43 (64,2%)	24 (35,8%)	67 (100%)

Dari tabel 6 terlihat bahwa pada wanita hamil dengan kadar CRP serum positif didapat 12 responden (17,9%), diantaranya empat responden (6,0%) terjadi pada kelompok wanita hamil dengan anemia. Penentuan kadar CRP positif yang dilanjutkan berdasarkan perhitungan menggunakan metoda Lateks imunoagglutinasasi semikuantitatif dengan cara pengenceran, didapatkan kadar 12 mg/L pada sembilan responden (75 %), dan selanjutnya dengan kadar 24 mg/L, 96

mg/L, dan 384 mg/L masing-masing satu responden (8,33%), dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan kadar CRP serum positif metoda Imunoaglutinasi semikuantitatif (N= 12)

CRP positif	N	%
- 12 mg/L	9	75,0 %
- 24 mg/L	1	8,33 %
- 96 mg/L	1	8,33 %
- 384 mg/L	1	8,33 %

Hasil dari penelitian yang memperlihatkan indikator CRP untuk peradangan pada wanita hamil dengan anemia belum banyak dilaporkan. Walaupun data pembandingan untuk tingkat nasional belum tersedia, namun dari laporan penelitian di Malawi selatan tahun 2000, mendapatkan angka prevalensi tinggi untuk anemia wanita hamil dengan CRP positif (*cut off* > 3 mg/L metoda *Tina-quant Immunoturbidimetric assay*) yaitu 84,3% dari 147 wanita hamil dengan anemia⁹. Perbedaan yang jauh ini disebabkan penentuan nilai ambang batas dan metoda pemeriksaan berbeda, selain itu kemungkinan status kesehatan wanita hamil di Malawi dengan di lokasi penelitian ini sangat berbeda.

4.6. Kesesuaian antara CRP dengan jumlah neutrofil pada wanita hamil

Untuk menilai kesesuaian antara CRP positif dengan neutrofilia pada kasus peradangan pada wanita hamil secara statistik menggunakan uji *kappa* didapatkan kesesuaian yang lemah antara CRP dengan jumlah neutrofil ($p = 0,024$; $kappa = 0,2$), dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Kesesuaian antara CRP dengan jumlah neutrofil pada wanita hamil (Tabel 2 X 2)

Status Jumlah neutrofil	Status CRP serum		Total
	positif	Normal	
- Neutrofilia (≥ 80 %)	2 (3,0 %)	1 (1,5 %)	3 (4,5 %)
- Normal (< 80 %)	10 (14,9 %)	54 (80,6 %)	64 (95,5 %)
Total	12 (17,9 %)	55 (82,1 %)	67 (100 %)

$Kappa = 0,2$ $p = 0,024$

Hal ini menjelaskan bahwa variabel CRP dengan variabel jumlah neutrofil bersama-sama sebagai indikator peradangan, secara statistik terdapat kesesuaian yang lemah. Berdasarkan teori, peningkatan kadar CRP serum dan jumlah neutrofil merupakan tanda dini bila ada kerusakan jaringan dan keduanya bersama-sama dipengaruhi oleh aktivitas sitokin IL-1 yang berasal dari makrofag yang terstimulir. Kesesuaian yang lemah ini kemungkinan disebabkan jumlah neutrofil dapat dipengaruhi oleh adanya hemodilusi pada wanita hamil. Sebaliknya CRP tidak dipengaruhi oleh peningkatan volume plasma²⁴. Selain itu perjalanan dari proses peradangan pada wanita hamil umumnya berlangsung lama, sehingga jumlah neutrofil menurun, oleh karena neutrofil dikerahkan dari

sirkulasi dan bergerak ke tempat jaringan yang rusak atau peradangan dan masa hidup di sirkulasi darah hanya 4 – 8 jam^{15,21}.

4.7. Kesesuaian antara CRP dengan feritin serum pada wanita hamil

Hasil lengkap dari model akhir uji kesesuaian dengan dua indikator CRP dan feritin serum tersebut menggunakan tabel 2 X 2, dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Kesesuaian antara CRP dengan Feritin serum pada wanita hamil
(Tabel 2 X 2)

Status feritin serum	Status CRP serum		Total
	Positif	Normal	
- Tidak defisiensi (≥ 20 ug/L)	9 (13,4 %)	23 (34,3 %)	32 (47,8 %)
- Defisiensi (< 20 ug/L)	3 (4,5 %)	32 (47,8 %)	35 (52,2 %)
Total	12 (17,9%)	55 (82,1%)	67 (100%)

$Kappa = 0,2$ $p = 0,037$

Dari tabel 9 terlihat bahwa pada kelompok dengan CRP positif sebagian besar mengalami simpanan besi yang normal, yaitu sembilan responden (13,4%), sedangkan pada kelompok dengan CRP normal sebagian besar mengalami defisiensi besi 32 responden (47,8%). Dari hasil analisis uji kesesuaian antara status CRP serum dengan status feritin serum secara statistik didapatkan kesesuaian yang lemah ($p = 0,037$; $kappa = 0,2$). Hal ini kemungkinan tergantung dari kondisi kadar feritin pada wanita hamil atau tahap-tahap defisiensi besi. Pada kondisi ini kadar feritin bisa normal, meningkat atau masih dibawah nilai ambang batas. Untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Dari tabel 9

di atas juga memperlihatkan prevalensi wanita hamil dengan defisiensi gizi besi yang sesungguhnya cukup tinggi, yaitu 52,2%.

Temuan senada yang diperoleh Van den Broek dan Letsky tahun 2000 di Malawi selatan, didapatkan kelompok anemia wanita hamil dengan kadar CRP positif sebagian besar mengalami kadar feritin yang normal, yaitu 73,5%⁹. Hal ini memperlihatkan kadar feritin akan normal atau meningkat pada orang yang mengalami peradangan. Sehingga penentuan ambang batas feritin serum pada defisiensi besi pada masalah ini menjadi tidak jelas. Beberapa penelitian terhadap pasien anemia defisiensi besi dengan peradangan memprediksi feritin serum kurang dari 50 ug/L sangat mengarah ke defisiensi besi^{4,8,10,11}. Penyebab dari peningkatan feritin serum tersebut, salah satu teori yang diungkapkan oleh Ponka *et al*, tahun 1998 menyatakan sitokin IL-1 dan IL-6 pada proses peradangan akan meningkatkan sintesis feritin melalui mekanisme translasi mRNA feritin^{12,13}.

Penggunaan indikator CRP untuk peradangan terhadap penilaian status feritin serum pada wanita hamil adalah sangat penting. Berdasarkan feritin dan CRP merupakan sama-sama sebagai *acute phase reactant* akan meningkat kadarnya di dalam serum bila terdapat proses peradangan. Hal ini penting untuk membantu didalam diagnosis defisiensi besi terutama tahap defisiensi yang berat atau anemia defisiensi besi. Penilaian status simpanan besi menggunakan kadar feritin serum pada kasus defisiensi besi akan menjadi tidak akurat lagi pada wanita hamil anemia dengan peradangan. Untuk itu penggunaan indikator CRP setidaknya dapat membantu didalam menginterpretasi hasil pengukuran kadar

feritin serum, dan tidak terlalu dini untuk menyatakan feritin yang tinggi selalu dikaitkan dengan simpanan besi yang cukup.

Hasil penelitian ini paling tidak menambah pemahaman bahwa menggunakan indikator tunggal feritin serum didalam penilaian status cadangan besi kurang akurat apabila disertai peradangan atau infeksi, tidak saja pada kelompok wanita hamil tetapi juga pada kelompok lainnya yang rawan kekurangan gizi, anemia defisiensi besi dan inflamasi atau infeksi, seperti pada bayi dan anak sekolah. Hubungan dari ketiga variabel yaitu; gizi, anemia defisiensi besi dan inflamasi atau infeksi secara teoritis saling mempengaruhi. Untuk itu memperbaiki gizi atau suplementasi khusus pada kelompok tersebut dapat memperbaiki anemia kekurangan gizi dan sekaligus memperbaiki daya tahan tubuh⁴³.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

5.1.1. Empat puluh tiga responden (64,2 %) dikategorikan menderita anemia dan 24 responden (35,8%) dikategorikan tidak menderita anemia.

5.1.2. Tiga puluh lima responden (52,2 %) dikategorikan defisiensi besi, rerata kadar feritin serum adalah 11,85 ug/L dan 32 responden (47,8 %) dikategorikan tidak defisiensi besi dengan rerata kadar feritin serum 33,35 ug/L.

5.1.3. Defisiensi besi didapatkan 35 responden (52,2%) yang terdiri dari anemia 28 responden (41,8 %) dan tidak anemia tujuh responden (10,4%). Tidak defisiensi besi didapatkan 32 responden (47,8%) yang terdiri dari anemia 15 responden (22,4%) dan tidak anemia 17 responden (25,4 %). Terdapat hubungan antara status Hb dengan status feritin serum ($X^2 = 7,979$; $df = 1$; $p = 0,005$).

5.1.4. Neutrofilia didapatkan tiga responden (4,5%) yang terdiri dari anemia satu responden (1,5%) dan tidak anemia dua responden (3,0%). Jumlah neutrofil normal (< 80%) didapatkan 64 responden (95,5%) yang terdiri dari anemia 42 responden (62,7%) dan tidak anemia 22 responden (32,8%).

5.1.5. CRP positif didapatkan 12 responden (17,9%) yang terdiri dari anemia empat responden (6,0%) dan tidak anemia delapan responden (11,9%). CRP negatif didapatkan 55 responden (82,1%) yang terdiri dari anemia 39

responden (58,2%) dan tidak anemia 16 responden (23,9%). Frekuensi terbanyak dengan kadar CRP serum 12 mg/L, adalah sembilan responden (75,0 %).

5.1.6. Terdapat kesesuaian yang lemah (uji *kappa*) antara CRP dengan jumlah neutrofil ($p = 0,024$; $kappa = 0,2$).

5.1.7. Terdapat kesesuaian yang lemah (uji *kappa*) antara CRP dengan kadar feritin serum ($p = 0,037$; $kappa = 0,2$).

5.2. Saran

5.2.1. Pemeriksaan kadar feritin pada status anemia dengan peradangan, penggunaan pemeriksaan CRP hendaknya dapat dipertimbangkan bersama-sama untuk menilai simpanan besi yang sesungguhnya, karena kadar feritin bisa saja meningkat palsu oleh karena adanya proses peradangan.

5.2.2. Untuk mengetahui kesesuaian yang lebih bermakna antara peningkatan kadar feritin terhadap proses peradangan diperlukan penelitian lebih lanjut dengan variabel yang lebih banyak dan memperhitungkan berbagai variabel pengganggu.

RINGKASAN

Defisiensi besi dianggap sebagai penyebab yang paling dominan, apabila prevalensi anemia tinggi pada wanita hamil. Menurut Welmsley RN. *et. al*, (1999) secara laboratorik kadar feritin menurun paling dini pada defisiensi besi. Pengukuran feritin serum mencerminkan simpanan besi tubuh. Defisiensi besi dan peradangan sering kali muncul bersamaan, seperti yang dilaporkan oleh Van den Broek dan Letsky, tahun 2000 di Malawi Selatan. Adanya peradangan konsentrasi feritin dapat meningkat. Menurut *INACG*, (2002) berkaitan dengan masalah ini, penilaian feritin menjadi tidak akurat lagi untuk tahap deplesi besi.

Peningkatan feritin, oleh Ponka *et. al*, (1998) dijelaskan bahwa sitokin IL-1 dan IL-6 pada proses peradangan akan meningkatkan sintesis feritin melalui mekanisme translasi mRNA feritin. Aktivitas sitokin IL-1 dan IL-6 juga meningkatkan sintesis CRP pada sel-sel parenkim hati. Selain itu sitokin IL-1 menyebabkan migrasi neutrofil ke sirkulasi dari persediaan marginal intravaskuler dan sumsum tulang.

Adanya peningkatan jumlah neutrofil, kadar CRP dan kadar feritin adalah sebagai respon atas adanya peradangan, oleh karena itu tujuan penelitian ini menjelaskan apakah ada kesesuaian antara CRP dengan jumlah neutrofil dan kadar CRP pada wanita hamil.

Penelitian dilakukan terhadap wanita hamil sebanyak 67 orang dengan usia kehamilan 14-24 minggu dan memenuhi kriteria inklusi, di Puskesmas Karangawen I dan II, Kecamatan Karangawen, Kabupaten Demak. Rancangan penelitian adalah uji kesesuaian (*kappa*) dengan pendekatan belah lintang.

Dilakukan pemeriksaan terhadap variabel kadar Hb, jumlah neutrofil, CRP dan feritin serum pada wanita hamil. Status Hb dikategorikan anemia bila Hb < 11 g/dl, status feritin dikategorikan defisiensi besi bila < 20 ug/L, status jumlah neutrofil dikategorikan adanya peradangan bila jumlah neutrofil \geq 80% (neutrofilia) dan status CRP dikategorikan adanya peradangan bila CRP \geq 6 mg/L (positip). Tahap analisis dilakukan dalam dua tahap, yakni analisis deskriptif dan uji kesesuaian (*kappa*) menggunakan perangkat lunak kompeter *SPSS versi 10.0*.

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar Hb pada wanita hamil 10,5 g/dl (SB=0,90), feritin 22,1 ug/L (SB=14,52), dan jumlah neutrofil 71,15% (SB=5,108). CRP positip didapatkan pada 12 orang wanita hamil (17,9%). CRP positip dengan neutrofilia adalah 2 orang, sedangkan CRP positip dengan kadar feritin \geq 20 ug/L adalah 9 orang. Hasil uji kesesuaian antara CRP dengan jumlah neutrofil, terdapat kesesuaian yang lemah (*kappa* = 0,2; *p* = 0,024). Perbedaan ini disebabkan jumlah neutrofil dipengaruhi hemodilusi pada kehamilan, masa hidup sel neutrofil di sirkulasi darah 4-8 jam, dan neutrofil dikerahkan dari sirkulasi menuju jaringan yang rusak karena perkembangan dari inflamasi. Hasil uji kesesuaian antara CRP dengan feritin serum, juga terdapat kesesuaian yang lemah (*kappa* = 0,2; *p* = 0,037). Sebaliknya dari tabel 2X2 pada kolom dan baris memperlihatkan prevalensi defisiensi besi sesungguhnya pada wanita hamil sebanyak 52,2%.

Secara statistik diperoleh kesesuaian yang lemah antara CRP dengan jumlah neutrofil dan feritin serum pada wanita hamil

DAFTAR PUSTAKA

1. Soejoenoes A. Anemia Pada Kehamilan. KONAS IX PHTDI dan Temu Ilmiah Nasional Hematologi, Onkologi Medik dan Kedokteran Transfusi, 7 – 9 September. Semarang, 2001.
2. Suharyo H. Pemetaan anemia gizi dan faktor-faktor determinan pada ibu hamil dan anak balita di Jawa Tengah. Lembaga penelitian Kesehatan. 1999.
3. Walmsley RN, Watkinson LR, Cain HJ. Plasma Iron : Case in Chemical Pathology a diagnostic approach, 4th edition, World Scientific, Singapore 1999 : 238 – 46.
4. Fitzsimons EJ, Brock JH. The anaemia of chronic disease. British Medical Journal 2001, 322 : 811 - 2
5. Koss W. Anemias of Abnormal iron Metabolism and Hemochromatosis. In : Koepke JA, Martin EA, Steininger CA eds. Clinical Hematology, Principles, Procedures and Correlations, 9th edition, Lippincott, Philadelphia, 1998 : 175 – 85.
6. Means RT. The Anemia of Chronic Disorders. In : Lee *et al.* eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th edition, Williams & Wilkins A Waverly Company, Philadelphia, 1998 : 979 – 1010.
7. Ahluwalia N. Diagnostic utility of Serum Transferrin receptors Measurement in Assesing Iron Status. Nutrition Reviews, vol. 56, No.5, Lawrence 1998.
8. Waterbury L. Hematologi. Terjemahan Sugi Suhandi, editor Susiani Wijaya dan Alexander Santoso, edisi 1, EGC, Jakarta, 2000 : 16 – 7.
9. Van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of Anemia in Pregnancy in South Malawi, Am. J. Clinical Nutrition. Washington DC, July 2000, volume 72, number 1(s) : 247s – 56s.
10. Wick M, Pinggera W, Lechmann P. Ferritin in iron metabolism diagnostic strategies. New York , Springer- Verlag, 1991 : 1 – 48.
11. Pauli S, Karl P, Allan R, Kerttu I. Serum Tranferrin receptor-ferritin index identify healthy subject sub clinical iron deficit. Blood. Volume 92, 1998 : 2934 - 9.
12. Ponka P, Beaumont C, Richardson D.R. Function and Regulation of Transferrin and Ferritin, Seminar in Hematology, vol. 35, no. 1, 1998 : 35-51.

13. Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J. Biol. Chem*, Vol 265, Issue 24, 08, 1990 : 14572-8.
14. Ledger W. *Maternal Infections during Pregnancy. Medicine of the Fetus and Mother*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992 : 1183-91.
15. Baratawidjaja KG. *Imunologi Dasar*. Edisi ketiga. Fakultas Kedokteran UI. 1996 : 219-220.
16. Kresno SB. *Imunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Edisi keempat. Balai Penerbit FK. UI. Jakarta 2001.
17. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *The New England Journal of Medicine*. Volume 340. Number 6. February, 1999 : 448-54.
18. Lubis R, Toybee E, Sibuea DH, Sembiring P. Gambaran Kadar C-Reaktif Protein Serum Ibu pada Persalinan Resiko Infeksi Tinggi. *Naskah PIT POGI XI*, Semarang, 1999 : 97-111.
19. Priyatna A. C-Reaktif Protein (CRP) Sebagai Faktor Penduga Risiko Komplikasi Sindroma Koroner Akut, *Buletin Amrind Bio-Clinik (ABC) Laboratorium Klinik Utama*, Tahun 1, Edisi 1, Jakarta 2001.
20. Smith JW, Speicher CE. *Pemilihan Uji Laboratorium yang Efektif*. Editor Siti Boedina Kresna. Alih bahasa Joko Suyuno. Edisi kedua. EGC. Jakarta 1996 : 113-19.
21. Segal LH, Ron Y. *The Inflammatory Response*. In: *Immunology and Inflammation, Basic Mechanisms and Clinical Consequences*. Mc Graw-Hill, Inc. New York. 1994 : 359-83.
22. Lorenz R. *Arti klinis dari C-Reaktif Protein Diagnosa dan Pemantauan*, Boehringer Mannheim, 1987
23. Ravel R. *Serum Proteins*. In : *Clinical Laboratory Medicine, Clinical Application of Laboratory Data*, 4th ed. Chicago Year Book Medical Publisher Inc. 1984 : 236 – 7.
24. Cunningham FG, Mc Donald PC, Grant NF. *Maternal Adaptions to Pregnancy in William Obstetrics*, 20th ed. Connecticut : Prentice-Hall International Inc, 1997 : 205– 6.

25. Djulbegovic B. Iron Deficiency Anemia. Reasoning and Decision Making in Hematology, Churchill Livingstone Inc. New York, 1992: 21- 4.
26. Kawai T. Inflammatory markers, Asian Med. J. vol.37, No.10, Japan, 1994 : 533-40.
27. Stolzrus RJ. Defining iron-deficiency anemia in public health terms : A time for reflection. J Nutr 2001 ; 131 suppl : 565-67.
28. De Maeyer EM. Pencegahan dan Pengawasan Anemia Defisiensi Besi. WHO. Jenewa, diterjemahkan oleh Ronarsy D.H. Edisi 2, Widya medika, Jakarta, 1995.
29. Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro GH, Waspodo W. Anemia dalam Kehamilan, Buku Acuan Nasional, Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Cetakan Ke 2, JNPKKR-POGI, YBP-SP. Jakarta, 2001 : 281-4.
30. Laros RK. Hematologic Disorders of Pregnancy. Medicine of the Fetus and Mother, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992 : 1139 - 51.
31. Wirawan R, Roni M. Erythropoietin : pathophysiology, laboratory aspects and clinical application, Majalah Kedokteran Indonesia, Volume. 50, Nomor. 1, 2000 : 27-34.
32. Bakta IM. Anemia pada kehamilan, Dexa Media No.4, Vol.6, Januari 1994, Jakarta 1994 : 5 – 8
33. Reksodiputro AH. Mekanisme Anemia Defisiensi Besi. Cermin Dunia Kedokteran, 1994, No. 95 : 5 – 9
34. Wirawan R. Diagnosis Anemia. Majalah Kedokteran Indonesia, Vol.45, No.12, Desember 1995, Jakarta 1995 : 713-21.
35. Wirawan R, Kumalawati J, Wiknjosastro G.H, Aryasatiani E. Penapisan Hemoglobinopati pada Wanita Hamil dan Korelasi Kadar Feritin Serum dengan Kadar Hemoglobin A2. Indonesian Journal Of Clinical Pathology, Vol. 2, No. 1, 1994 : 21 – 29.
36. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. Hematology of Infancy and Childhood. 4th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1993: 413-25.

37. Linker CA. Iron Deficiency Anemia. In : Tierney L.M, Mc Phee S.J, Papadakis M.A. eds. Current Medical Diagnosis and Treatment 2001. 40th edition, Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill, 2001.
38. INACG. Anemia ,iron deficiency, and iron deficiency. The International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) Secretariat : Washington DC. March, 2002
39. Adiyono W. Immunologi kehamilan. Simposium Infertilitas PIT XIII. Malang, 2 Juli 2002.
40. Fujimoto K. Principles of Measurement in Hematology Analyzers Manufactured by Sysmex Corporation. Sysmex Journal International. Vol. 9, No. 1. Kobe Jepang 1999 : 31- 4.
41. Dacie SJV, Lewis SM. Practical Haematology. 7th edition. Crurchill Livingstone, London 1991 : 109 – 10.
42. Haris Z, Sulin D. Gambaran kadar C-Reaktif Protein Serum Ibu pada Persalinan dengan Ketuban Pecah Dini. Makalah KOGI XI, Denpasar, 2000.
43. Soemantri AG. Hubungan Anemia Kekurangan Zat Besi dengan Konsentrasi dan Prestasi Belajar. Desertasi untuk mendapatkan gelar Doktor dalam Ilmu Kedokteran. FK. UNDIP, Juni 1978.
44. Lewandrawski EL, Lewandrawski K. The Plasma Protein. In : Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 4th edition, W.B, Saunders Company, Philadelphia, 1996 : 259 - 76
45. Lee GR. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. In : Lee *et al.* eds. Wintrobe's Clinical Hematology, 10th edition, Williams & Wilkins A Waverly Company, Philadelphia, 1998 : 979 – 1010.
46. Gahlinger PM, Abramson JH. Computer programs for epidemiologic analysis. PEPI version 2. Stone Mountain: USD Inc; 1995 : 277-86.
47. Santoso S. SPSS versi 10, Mengolah Data Statistik Secara Profesional. PT Elex Media Komputindo Grmedia. Jakarta, 2001: 201-7.
48. Takeda Y, Automated Hematology Analyzer KX-21 Histogram Hand Book, First Edition, Sysmex Corporation, Kobe, Japan, 1998.
49. Brosur Pemeriksaan CRP, Latexs-Immunoaglutination C-RP, Human Reagen. 2000.

50. Brosur Pemeriksaan Feritin, Coat-A-Count Ferritin IRMA, Diagnostic Products Corporation. 2001.