

**PERBANDINGAN GAMBARAN MORFOLOGI DARAH TEPI DAN
KADAR FERITIN PASIEN GRAVID DENGAN ANEMIA YANG
TINGGAL DI DAERAH PEGUNUNGAN DAN PESISIR PANTAI**

*THE COMPARISON OF PERIPHERAL BLOOD MORPHOLOGY
DESCRIPTION AND FERRITIN LEVEL OF PREGNANCY
WOMAN WITH ANEMIA LIVING IN LOWLAND AND ON
HIGHLAND AREAS*

Disusun dan diajukan oleh:

YULFA RIZKI AMITA

C055171006



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
HASANUDDIN MAKASSAR**

2022

TESIS

**PERBANDINGAN GAMBARAN MORFOLOGI DARAH TEPI DAN
KADAR FERITIN PASIEN GRAVID DENGAN ANEMIA YANG
TINGGAL DI DAERAH PEGUNUNGAN DAN PESISIR PANTAI**

*THE COMPARISON OF PERIPHERAL BLOOD MORPHOLOGY
DESCRIPTION AND FERRITIN LEVEL OF PREGNANCY WOMAN
WITH ANEMIA LIVING IN LOWLAND AND ON HIGHLAND AREAS*

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis-1 dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

YULFA RIZKI AMITA

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
HASANUDDIN MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN GAMBARAN MORFOLOGI DARAH TEPI DAN KADAR FERITIN PASIEN GRAVID DENGAN ANEMIA YANG TINGGAL DI DAERAH PEGUNUNGAN DAN PESISIR PANTAI

Disusun dan diajukan oleh :

YULFA RIZKI AMITA

Nomor Induk : C055171006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program
Studi Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin

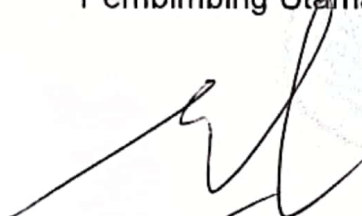
Pada tanggal 13 April 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

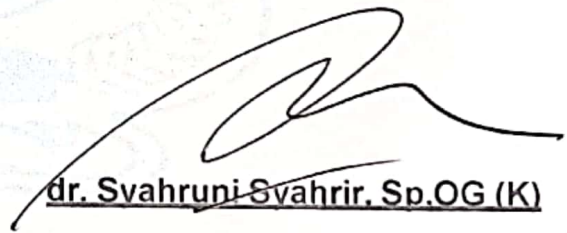
Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



dr. Eddy Hartono, SpOG (K).



dr. Svahruni Svahrir, Sp.OG (K)

Ketua Program Studi Pendidikan.

Dekan Fakultas Kedokteran

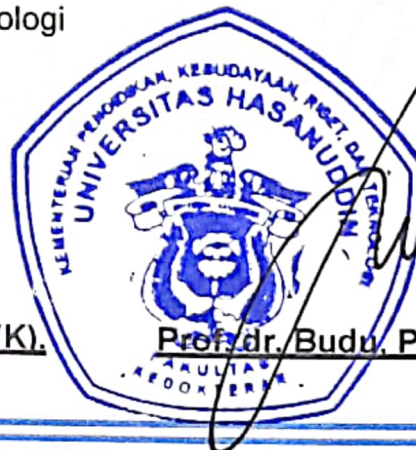
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi

Universitas Hasanuddin

Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Deviana S. Riu, Sp.OG(K).



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Yulfa Rizki Amita
No. Pokok : C055171006
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis-1
Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 23 April 2021

Yang menyatakan,



Yulfa Rizki Amita

PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Perbandingan Gambaran Morfologi Darah Tepi Pasien Gravid dengan Anemia yang Tinggal di Daerah Pegunungan dan Pesisir Pantai” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan suatu hasil bimbingan, kerja keras, kerja sama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **dr. Eddy Hartono, Sp.OG(K)**, **dr. Syahrini Syahrir, Sp.OG(K)**, dan **dr. Firdaus Hamid, P.hD** sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Samrichard Rambulangi, Sp.OG(K)** dan **Dr. dr. Elizabeth C. Jusuf, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Pada kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**,

seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG(K)** yang senantiasa mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
4. Teman-teman seperjuangan peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2017. Teman sejawat yang berjuang bersama-sama dalam pencapaian tiada henti untuk menjadi dokter yang InsyaAllah bermanfaat bagi masyarakat.
5. Kedua orang tua, beserta keluarga terkasih yang telah menjadi penyejuk dan penyemangat dalam setiap langkah penyusunan tesis ini.
6. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 23 April 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to read 'Yulfa Rizki Amita'.

Yulfa Rizki Amita

ABSTRAK

PERBANDINGAN GAMBARAN MORFOLOGI DARAH TEPI DAN KADAR FERITIN PASIEN GRAVID DENGAN ANEMIA YANG TINGGAL DI DAERAH PEGUNUNGAN DAN PESISIR PANTAI

Yulfa Rizki Amita*, Eddy Hartono, Syahrini Syahrir, Firdaus Hamid, Samrichard Rambulangi, Elizabet C. Jusuf

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

E-mail Address: amitayulfa@gmail.com phone : +6281348184434;
pmc@agri.unhas.ac.id

Latar Belakang: Perbedaan ciri morfologi sel darah merah pada kelompok populasi di dataran rendah dan dataran tinggi berdampak pada penentuan diagnosis dan pemberian terapi yang berbeda untuk kesehatan ibu dan janin yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan gambaran morfologi pemeriksaan darah tepi dan kadar feritin pada ibu hamil dengan anemia yang tinggal di dataran tinggi dan dataran rendah.

Metode: Metode yang digunakan adalah studi potong lintang terhadap 75 ibu hamil dengan anemia yang tinggal di dataran tinggi dan dataran rendah yang terdapat di RS Massenrempulu dan RS Sitti Khadijah I. Sampel darah pasien diambil secara intravena dan dilakukan pemeriksaan serologis dan darah tepi. Data diolah menggunakan program SPSS, dianalisis menggunakan uji univariat dan multivariat.

Hasil: Pada kedua hasil uji parametrik dan nonparametrik, hanya ditemukan kadar feritin yang menunjukkan perbedaan bermakna ($p = 0,001$) lebih tinggi pada subjek kelompok dataran rendah ($15,44 \pm 36,92$) dibandingkan dengan subjek kelompok dataran tinggi ($9,55 \pm 30,16$). Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam gambaran morfologi ($p > 0,05$) antara kedua kelompok.

Kesimpulan: Hipoksia yang disebabkan oleh faktor ketinggian menyebabkan perubahan homeostasis besi dan kadar feritin serum dalam darah sehingga tubuh beradaptasi dengan proses eritropoiesis. Penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam gambaran morfologi antara kedua kelompok. Subyek kelompok dataran rendah memiliki kadar feritin yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok subyek dataran tinggi.

Kata kunci: Morfologi darah tepi, kehamilan, anemia, dataran rendah, dataran tinggi



ABSTRACT

The Comparison Of Blood Morphology And Ferritin Level Of Pregnancy Woman With Anemia Living In Lowland And Highland Areas

Yulfa Rizki Amita*, Eddy Hartono, Syahrini Syahrir, Firdaus Hamid, Samrichard Rambulangi, Elizabet C. Jusuf

Obstetrics and Gynecology Department, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

**Corresponding Author.*

E-mail Address: amitayulfa@gmail.com; pmc@agri.unhas.ac.id

Aims: Anemia is experienced by almost 50% of pregnant women in the world. The occurrence of anemia is influenced by many factors. Differences in the morphological features of red blood cells in population groups in the lowlands and the highlands areas have an impact on the determination of diagnosis and the administration of different therapies. Giving therapy that is not causative to the patient cause a negative impact on the health of the mother and the fetus. This study aimed to compare the morphological features of the peripheral blood examination and ferritin level in pregnant women with anemia who live in highland and lowland areas.

Methods: The method used is a Cross-sectional study of 75 pregnant women with anemia living in highland and lowland areas found at Massenrempulu Hospital and Sitti Khadijah I Hospital. The patient's blood sample was taken intravenously and performed serological and peripheral blood examination. Data were processed using the SPSS program, analyzed using univariate and multivariate tests.

Results: In both results of the parametric and nonparametric test, there were found that only ferritin levels showed a significant difference ($p = 0.001$) higher in the lowland areas group subjects (15.44 ± 36.92) compared to the highland areas group subjects (9.55 ± 30.16). There were no significant differences in morphological features ($p > 0.05$) between both groups.

Conclusion: Hypoxia caused by the altitude factor causes changes in iron homeostasis and serum ferritin levels in the blood so that the body adapts to the erythropoiesis process. This study showed no significant differences in morphological features between the two groups. The lowland areas group subjects had a significantly higher ferritin level different than the highland areas group subjects.

Keywords: *Peripheral blood morphology, gravid, anemia, mountains, coast.*



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Anemia	6
B. Morfologi Sel Darah Merah	17
C. Pengaruh Ketinggian Terhadap Morfologi Sel Darah Merah	27
D. Hubungan pola konsumsi makanan dengan anemia	29
E. Kerangka Teori	30
F. Kerangka Konsep	31
G. Hipotesis Penelitian	31
H. Definisi Operasional	32

BAB III METODE PENELITIAN	34
A. Rancangan Penelitian	34
B. Tempat dan Waktu Penelitian	34
C. Populasi, Teknik, dan Besar sample penelitian	34
D. Kriteria Sampel	35
E. Alur Penelitian	36
F. Uji statistik	37
G. Rencana Pengolahan Data	37
H. Penyajian Data	37
I. Aspek Etis	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
A. Hasil Penelitian	39
B. Pembahasan	49
BAB V PENUTUP	61
A. Kesimpulan	60
B. Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Mekanisme Anemia	13
2. Klasifikasi patofisiologis anemia	14
3. Kelainan morfologi sel darah merah dan penyakit yang menyebabkannya	22
4. Definisi operasional	32
5. Karakteristik subyek penelitian	39
6. Analisa Variable Apusan Darah Tepi dan Usia	45
7. Analisa Variable Apusan Darah Tepi dan Feritin	45
8. Tabel Analisa variable apusan darah tepi dan ferritin	45

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Kebutuhan zat besi untuk mengkompensasi turnover normal (peluruhan gastrointestinal), menstruasi, ekspansi massa sel darah merah dan kebutuhan sel darah merah ibu dan janin	9
2. Sel darah merah normal normocytic, normochromic	18
3. (A) Makrosit oval disertai dengan basophilic stippling (B) Sel hipokromik dengan poikilocytosis	20
4. (C) Spherocytes dan basophilic stippling (D) Schistocytes, sel target, echinocytes, acanthocytes dan Polychromasia	21
5. (E) Sel darah merah berbentuk sabit dalam anemia sickle cell, tampak pula adanya sel target, (F) Acanthocytes pada penyakit hati stadium akhir	21
6. Kerangka teori	30
7. Kerangka konsep	31
8. Alur penelitian	36
9. Deskriptif Perbedaan Kadar Feritin di Wilayah Makassar (pesisir) dan Enrekang (pegunungan).	47

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
I. Kuisisioner penelitian	69
II. <i>Dummy table</i>	75

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
ACOG	American College of Obstetricians and Gynaecologists
ANC	Antenatal Care
AS	Apgar Score
Baso	Basofil
BB	Berat Badan
BBLR	Berat Badan Lahir Rendah
CaO ₂	Kandungan Oksigen Arteri
<i>et.al</i>	et alii, berarti 'dan kawan-kawan'
Eo	Eosinofil
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
IMT	Indeks Masa Tubuh
IRT	Ibu Rumah Tangga
Limf	Limfosit
LK	Lingkar Kepala
MCV	Mean Corpuscular Volume
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
Mono	Monosit
Neut	Neutrofil
PaO ₂	Tekanan Parsial Oksigen Inspirasi

PDAM	Perusahaan Daerah Air Minum
PHBS	Perilaku Hidup Bersih dan Sehat
Plt	Platelet
PIH	Pregnancy Induced Hypertension
PNS	Pegawai Negeri Sipil
Posyandu	Pos Pelayanan Terpadu
RBC	Red Blood Cell
RC	Erytrosit
RDW	Red Cell Distribution Width
SaO ₂	Arterial Oxygen Saturation
SD	Sekolah Dasar
SLTP	Sekolah Lanjut Tingkat Pertama
SLTA	Sekolah Lanjut Tingkat Atas
USG	Ultrasonografi
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Anemia pada ibu hamil adalah kondisi ibu dengan kadar Hb kurang dari 11gr/dl pada trimester 1 dan 3 atau kadar Hb kurang dari 10,5 gr/dl pada trimester 2. Definisi anemia secara laboratorik adalah keadaan apabila kadar hemoglobin, hitung eritrosit dan hematokrit (packed-red cell) dibawah batas normal (WHO, 2017). Secara klinis kriteria anemia di Indonesia adalah hemoglobin kurang dari 10 g/dl, hematokrit kurang dari 30% dan eritrosit kurang dari 2,8 juta/mm³ (Bakta 2003).

Dari penelitian WHO, anemia dialami oleh hampir 50% ibu hamil di dunia. Anemia merupakan masalah global yang sangat serius, diperkirakan 18% wanita di negara industri dan 56% di negara berkembang mengalami anemia dan menimbulkan masalah kesehatan pada wanita serta meningkatkan risiko kematian selama kehamilan dan persalinan. Anemia dianggap sebagai faktor risiko utama untuk hasil kehamilan yang tidak menguntungkan. Ini telah dikaitkan dengan persalinan prematur, berat lahir rendah, kematian ibu, dan kematian perinatal. Diperkirakan lebih dari separuh wanita hamil di negara berkembang menderita anemia.

Hb memiliki fungsi fisiologis untuk membawa oksigen, dan oleh karena itu, tekanan oksigen lingkungan dapat mempengaruhi konsentrasi Hb dalam darah. Oksigen lingkungan menurun secara bertahap dengan meningkatnya ketinggian. Penelitian telah menunjukkan bahwa Hb meningkat dengan peningkatan ketinggian terutama ketika ketinggian di atas 1000 m di atas permukaan laut.

Kebutuhan zat besi selama kehamilan meningkat karena harus memasok kebutuhan pertumbuhan janin, pertumbuhan plasenta dan peningkatan volume darah ibu (Tarwoto dan Wasnidar, 2007). Kebutuhan zat besi selama trimester I relatif sedikit yaitu 0,8 mg, kemudian meningkatkan tajam pada trimester II dan III hingga 6,3 mg/hari. Sebagian peningkatan ini bisa terpenuhi dari cadangan besi dan peningkatan adaptif dalam jumlah presentasi besi yang terserap melalui saluran cerna.

Anemia tidak hanya diakibatkan oleh defisiensi nutrisi, namun penyebab anemia adalah multifaktorial, termasuk berkaitan dengan faktor-faktor sosial yang ada. Anemia juga dipengaruhi oleh faktor demografi termasuk ketinggian tempat tinggal dari permukaan laut. Diperkirakan bahwa 20 – 30 juta orang di dunia tinggal di dataran tinggi dengan ketinggian diatas 3000 meter. Penelitian telah membuktikan bahwa prevalensi defisiensi zat besi pada populasi ini cukup tinggi, bukan karena faktor nutrisi namun karena tingginya kebutuhan zat besi akibat ekspansi massa sel darah merah (Cook et al, 2005).

Perbedaan karakteristik morfologi sel darah merah pada kelompok populasi yang berada di dataran rendah (daerah pesisir) dan di dataran tinggi (pegunungan) akan berdampak pada penentuan diagnosis dan pemberian terapi yang berbeda. Anemia yang terjadi pada populasi yang tinggal di daerah dengan ketinggian tertentu akan dipengaruhi oleh banyak hal, misalnya reaksi hipoksia jaringan akibat aklimatisasi dan gangguan eritropoietin yang akan mempengaruhi produksi jumlah sel darah merah dan meningkatkan resiko anemia. Menurut WHO, anemia sebagian besar diakibatkan oleh defisiensi besi. Oleh karena itu, seluruh temuan anemia hipokromik mikrositik pada pemeriksaan darah rutin pasien gravid akan merujuk pada anemia defisiensi besi sehingga terapi yang diberikan adalah terapi suplementasi zat besi. Temuan yang berbeda didapatkan pada penelitian di Ethiopia tahun 2017, bahwa dari 43 wanita yang didiagnosa mengalami anemia hipokromik mikrositik, hanya 3 sample (5%) yang terbukti mengalami anemia defisiensi

besi setelah dilakukan pemeriksaan lanjutan (Gebreegziabher, 2017). Selain itu, penelitian yang dilakukan di Kenya tahun 2007 juga menunjukkan penyebab anemia tertinggi pada populasi mereka adalah anemia hipokromik mikrositik akibat infeksi parasite (Koukounari, 2007).

Pemberian terapi yang tidak bersifat kausatif pada pasien akan memberikan dampak yang buruk bagi kesehatan ibu dan janin. Selain tatalaksana yang tidak tepat akan menyebabkan kausa penyakit tidak terobati, suplementasi besi bagi pasien gravid yang tidak mengalami anemia defisiensi besi juga berbahaya. Telah banyak dibicarakan di beberapa penelitian sebelumnya bahwa terdapat risiko hasil yang merugikan termasuk pertumbuhan, panjang usia kehamilan, terganggunya kesehatan pencernaan dan tingginya risiko diabetes mellitus gestasional yang diakibatkan oleh asupan tinggi dan status zat besi selama kehamilan. Adaptasi fisiologis atau perkembangan homeostasis besi tampaknya terjadi pada kehamilan untuk memenuhi kebutuhan fisiologis yang lebih tinggi untuk zat besi selama periode ini, tetapi adaptasi ini, bersama dengan kehilangan zat besi yang lebih rendah karena penghentian menstruasi selama kehamilan, berpotensi meningkatkan kerentanan terhadap asupan zat besi yang tinggi pada individu yang penuh zat besi (Brannon, 2017). Kesalahan terapi ini dapat di minimalisir dengan penelurusan penyebab anemia dengan pemeriksaan penunjang tambahan, misalnya pemeriksaan hapusan darah tepi. Untuk mengetahui hubungan antara konsentrasi Hb, feritin pada wanita hamil yang tinggal di dataran tinggi dan belum tersedia data di Sulawesi Selatan, khususnya Makassar perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui perbandingan gambaran morfologi darah tepi pasien gravid dengan anemia yang tinggal di daerah pegunungan dan pesisir Pantai.

B. Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbandingan gambaran morfologi darah tepi pasien gravid dengan anemia yang tinggal di pesisir pantai dan daerah pegunungan?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan gambaran morfologi darah tepi pasien gravid dengan anemia yang tinggal di pesisir pantai dan daerah pegunungan.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran morfologi darah tepi pasien gravid dengan anemia yang tinggal di pesisir pantai.
- b. Mengetahui gambaran morfologi darah tepi pasien gravid dengan anemia yang tinggal di daerah pegunungan.
- c. Mengetahui perbandingan gambaran morfologi darah tepi pasien gravid dengan anemia yang tinggal di pesisir pantai dan daerah pegunungan.

D. Manfaat Penelitian

1. Bidang Pelayanan

- a. Memberikan informasi bagi lembaga kesehatan mengenai sebaran, penyebab, dan gambaran morfologi darah penderita anemia pada ibu gravid terkait dengan faktor sosiodemografi masyarakat.
- b. Sebagai bahan untuk mempertimbangkan diagnosis dan terapi secara individual pada pasien gravid dengan anemia.
- c. Sebagai bahan ukur evaluasi pemberian Fe dan Asam Folat pada pasien gravid dengan anemia

2. Bidang Akademik

- a. Memberikan informasi ilmiah perbandingan gambaran morfologi darah tepi pasien gravid dengan anemia yang tinggal di pesisir pantai dan daerah pegunungan.
- b. Menjadi data bagi penelitian selanjutnya dalam memahami efek ketinggian tempat tinggal dengan morfologi sel darah merah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anemia

1. Definisi

Definisi anemia berbeda antara wanita hamil dan tidak hamil, selain itu batas bawah konsentrasi hemoglobin bervariasi pada populasi yang berbeda. *World Health Organization* (WHO) dan *American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG) mendefinisikan anemia pada kehamilan sebagai berikut:

a. Trimester pertama

Hemoglobin <11 g/dL (kira-kira setara dengan hematokrit <33 persen).

b. Trimester kedua

Hemoglobin <10,5 g/dL (perkiraan hematokrit <31 atau 32 persen).

c. Trimester ketiga

Level hemoglobin <11 g/dL (perkiraan hematokrit <33 persen)

Pada beberapa individu mungkin terjadi penurunan kadar hemoglobin namun masih dalam ambang batas normal. Individu dengan hemoglobin awal 14 g/dL namun menurun menjadi 11 g/dL disertai dengan makrositosis memerlukan pemeriksaan jumlah retikulosit dan pengujian vitamin B12 dan defisiensi folat. Untuk individu dengan hemoglobin awal 14 g/dL yang menurun menjadi 11 g/dL tanpa makrositosis, diperlukan uji defisiensi besi dan defisiensi vitamin B12 dan folat (Auerbach dan Landy, 2019).

2. Etiologi

Anemia fisiologis kehamilan dan defisiensi besi adalah dua penyebab paling umum anemia pada wanita hamil. Namun, potensi penyebab anemia lainnya tidak boleh diabaikan (Auerbach dan Landy, 2019).

a. Fisiologis (dilusional)

Perubahan fisiologis selama kehamilan menghasilkan anemia dilusional meskipun terjadi peningkatan massa sel darah merah (RBC) secara keseluruhan. Volume plasma meningkat 10 hingga 15 persen pada usia kehamilan 6 sampai 12 minggu, meluas dengan cepat pada usia kehamilan 30 hingga 34 minggu, dan kemudian meningkat atau menurun sedikit hingga cukup bulan. Peningkatan volume plasma total saat aterm rata-rata 1100 hingga 1600 mL dan volume plasma total mencapai 4700 hingga 5200 mL, 30 hingga 50 persen di atas wanita non-hamil. Massa RBC juga meningkat, tetapi pada tingkat yang lebih rendah (sekitar 15 hingga 30 persen). Biasanya, perubahan ini menghasilkan anemia ringan (hemoglobin 10 hingga 11 g/dL), tetapi tidak ada kadar hemoglobin atau hematokrit spesifik yang dapat digunakan untuk membedakan anemia dilusional fisiologis dari penyebab anemia lainnya (Auerbach dan Landy, 2019).

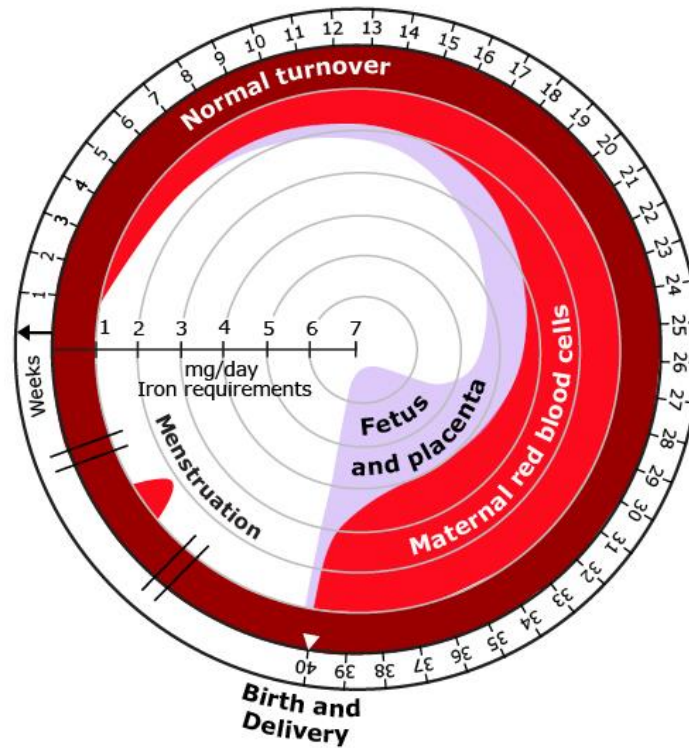
b. Defisiensi zat besi

Defisiensi zat besi adalah penyebab paling umum kedua anemia pada kehamilan setelah anemia fisiologis (yang bukan merupakan kondisi patologis).

Kekurangan zat besi sangat umum pada wanita usia reproduksi, pada wanita yang belum pernah hamil. Beberapa faktor berkontribusi terhadap kekurangan zat besi dalam populasi ini adalah (Auerbach dan Landy, 2019):

- 1) Wanita di beberapa bagian dunia, terutama di negara berpenghasilan rendah, mengalami defisiensi zat besi.

- 2) Kehilangan darah akibat kehamilan sebelumnya dan/atau menstruasi, serta interval antar kehamilan yang lebih pendek, dapat menyebabkan defisiensi besi atau terbatasnya simpanan zat besi. Kehilangan zat besi fisiologis adalah sekitar 1 mg per hari pada orang dewasa; wanita usia subur membutuhkan tambahan zat besi harian untuk mengkompensasi menstruasi (sekitar 0,8 mg / hari). Kebutuhan zat besi meningkat secara dramatis selama kehamilan karena meningkatnya volume darah ibu dan kebutuhan zat besi untuk produksi sel darah merah janin dan pertumbuhan janin, seperti yang diilustrasikan dalam gambar 1.
- 3) Total kebutuhan kumulatif untuk perluasan massa sel darah merah ibu dan produksi sel darah merah janin/pertumbuhan fetoplacental masing-masing sekitar 500 mg dan 300 hingga 350 mg. Pada trimester pertama, diperlukan sekitar 1 hingga 2 mg/hari zat besi karena peluruhan gastrointestinal normal dan peningkatan massa sel darah merah di awal kehamilan. Pada trimester kedua, kebutuhan meningkat menjadi 4 hingga 5 mg/hari untuk meningkatkan produksi sel darah merah ibu serta produksi sel darah merah janin dan pertumbuhan fetoplasenta. Pada trimester ketiga, permintaan meningkat menjadi sekitar 6 mg/hari karena pada periode ini sel darah merah ibu dan janin mulai diproduksi dan diperlukan juga untuk pertumbuhan fetoplacental. Persalinan menyebabkan hilangnya sekitar 250 mg zat besi (Auerbach dan Landy, 2019).



Gambar 1. Gambar menunjukkan kebutuhan zat besi untuk mengkompensasi turnover normal (peluruhan gastrointestinal), menstruasi, ekspansi massa sel darah merah dan kebutuhan sel darah merah ibu dan janin.

Dikutip dari: Auerbach dan Landy, 2019

- 4) Kondisi mendasar tertentu yang menghalangi asupan zat besi yang memadai atau mengganggu penyerapan zat besi dapat meningkatkan risiko kekurangan zat besi selama kehamilan, terutama jika wanita tersebut belum menerima suplemen yang memadai. Contohnya termasuk mual dan muntah kehamilan,

penyakit radang usus, operasi bariatric (misalnya, bypass lambung), dan kondisi lainnya (Auerbach dan Landy, 2019).

c. Penyebab lain

Penyebab lain anemia selain anemia fisiologis dan defisiensi besi jauh lebih jarang terjadi pada kehamilan. Beberapa penyebab anemia yang diturunkan dan didapat, terutama yang ringan, mungkin hanya mendapat perhatian medis karena tes laboratorium prenatal rutin atau eksaserbasi terkait kehamilan. Contohnya termasuk (Auerbach dan Landy, 2019):

1. Hemoglobinopati seperti thalassemia atau penyakit sel sabit
2. Gangguan membran sel darah merah
3. Anemia didapat

a. Defisiensi folat

Defisiensi folat adalah penyebab paling umum dari anemia megaloblastik selama kehamilan, kondisi ini terkait dengan diet rendah protein hewani, sayuran berdaun segar, dan kacang-kacangan. Asupan folat harian yang disarankan adalah 400 hingga 800 mcg yang dimulai setidaknya satu bulan sebelum konsepsi dan berlanjut sepanjang kehamilan untuk semua wanita yang merencanakan atau mampu hamil. Dosis ini juga cukup untuk mencegah defisiensi asam folat.

b. Kekurangan vitamin B12

Kekurangan vitamin B12 merupakan penyebab anemia makrositik pada kehamilan pada beberapa wanita, terutama mereka yang pernah menjalani gastrektomi parsial atau total atau mereka yang menderita penyakit Crohn.

- c. Kekurangan nutrisi lainnya (misalnya, kekurangan vitamin A) dan/atau infeksi kronis (misalnya, infeksi cacing) dapat menyebabkan anemia, terutama di daerah miskin.
- d. Hemolisis autoimun (misalnya, terkait dengan lupus erythematosus sistemik atau infeksi virus akut) dapat menyebabkan anemia.
- e. Hipotiroidisme dan penyakit ginjal kronis adalah penyebab lain anemia.

3. Patogenesis

Secara umum penyebab anemia adalah (Erber, 2011):

- a. Penurunan produksi sel darah merah: penurunan atau kegagalan eritropoiesis dalam sumsum tulang.
- b. Peningkatan penghancuran sel darah merah atau kematian sel: kematian sel darah merah dipercepat di perifer karena adanya defek intrinsik pada sel darah merah atau efek ekstrinsik. Anemia berkembang ketika aktivitas eritropoietik sumsum tulang tidak dapat mengkompensasi derajat reduksi sel secara adekuat dalam siklus hidup sel darah merah (Erber, 2011).
- c. Anemia delusional atau relatif

Tanda dan gejala anemia merupakan hasil dari penurunan oksigenasi jaringan yang akhirnya memicu disfungsi organ serta disebabkan oleh perubahan adaptif terutama pada sistem kardiovaskuler. Beratnya gejala anemia dipengaruhi oleh (Erber, 2011):

Kecepatan omset anemia

- a. Status sistem kardiovaskular dan pernafasan misalnya Arteri koroner atau obstruksi jalan nafas kronis dapat menyebabkan gejala yang berat meskipun anemia ringan

- b. Usia pasien: neonatus anak-anak dan lansia tidak mampu mengkompensasi perubahan hemoglobin dengan baik.

Gejala anemia antara lain adalah mudah merasa lelah, dyspnea, palpitasi, Angina, sakit kepala, vertigo, gangguan penglihatan, anoreksia, nausea, gangguan usus, gangguan menstruasi dan menurunnya libido. Gejala fisik adalah pallor, gejala sirkulasi hiperkinetik (takikardia, wide pulse pressure dengan pulsasi kapiler, murmur jantung), gejala gagal jantung kongestif dan perdarahan serta eksudat pada retina. Anemia berat juga mungkin menyebabkan proteinuria ringan, gangguan fungsi ginjal ringan dan demam ringan (Erber, 2011).

Anemia kronis derajat sedang biasanya berhubungan dengan sedikit gejala diikuti dengan sedikit peningkatan cardiac output pada saat istirahat dan sedikit penurunan PO₂ vena. Hal ini disebabkan adanya pergeseran substansial kurva disosiasi oksigen ke arah kanan terutama karena adanya peningkatan adaptif kadar 2,3-diphosphoglycerate sel darah merah (Erber, 2011).

Ketika kadar hemoglobin mencapai 7 sampai 8 gram per dl gejala biasanya menjadi lebih jelas. Adaptasi intra eritrosit tidak dapat mempertahankan penghantaran oksigen yang adekuat ke jaringan dan muncul mekanisme kompensasi yang menimbulkan beberapa gejala sbb (Erber, 2011):

- a. Peningkatan stroke volume, denyut jantung dan cardiac output pada saat beristirahat
- b. Redistribusi aliran darah: vasokonstriksi pada kulit dan ginjal dan peningkatan perfusi di jantung, otak dan otot
- c. penurunan PO₂ vena yang kemudian meningkatkan perbedaan oksigen antara arteri dan vena.

Tabel 1. Mekanisme Anemia

Mekanisme	Patogenesis
Penurunan atau tidak efektifnya erithropoiesis	Penurunan eritropoiesis sumsum tulang Peningkatan eritropoiesis total tidak adekuat Peningkatan eritropoiesis yang tidak efektif
Meningkatnya kematian sel atau penurunan siklus hidup sel darah merah	Kehilangan darah akut atau kronis Peningkatan destruksi sel darah merah Splenic pooling atau sekuesterasi
Anemia dilusional	Ekspansi volume plasma

Dikutip dari: Erber, 2011

4. Klasifikasi

Klasifikasi patofisiologis atau mekanis anemia dibuat berdasarkan etiologi anemia. Anemia secara umum dapat dibedakan menjadi anemia sebenarnya (absolut) atau relatif (dilusional), defek yang mendasari dan apakah anemia diwariskan atau didapat. Tabel 2 menggambarkan klasifikasi anemia secara patofisiologis (Erber, 2011).

Tabel 2. Klasifikasi patofisologis anemia

Anemia	Mekanisme	Didapat atau diwariskan	Defek	Gangguan
Absolut	Penurunan produksi atau sel darah merah tidak efektif	Diwariskan	Defek sel progenitor	Congenital dyserythropoietic anemia Congenital sideroblastic anemia Hemoglobinopathies
		Didapat	Kegagalan sumsum tulang Kegagalan atau eritropoiesis	Aplastic anemia Bone marrow infiltration, e.g. leukemia; myelodysplasia Pure red cell aplasia Renal failure

			tidak adekuat	Anemia of chronic disease Iron deficiency Megaloblastic anemia
	Peningkatan destruksi sel darah merah/penurunan ketahanan hidup sel darah merah (hemolisis atau kehilangan darah)	Diwariskan	Defek membran sel Defek enzim sel Defek globin	Hereditary spherocytosis Hereditary stomatocytosis Hereditary pyropoikilocytosis Defisiensi G6PD Pyruvate kinase deficiency Pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency Hemoglobinopathies dan thalassemias
		Didapat	Imun (dimediasi antibodi) Non-immune	Autoimmune hemolytic anemia Allo-immune hemolytic anemia

				Drug-induced hemolytic anemia Blood loss Hypersplenism Microangiopathic hemolytic anemia Liver disease Renal failure Intra-erythrocytic parasites Drug-mediated
Relatif	Anemia dilusional	Didapat	Ekspansi volume plasma	Kehamilan Proteinemia Dalam beberapa jam setelah perdarahan akut

Dikutip dari: Erber, 2011

B. Morfologi Sel Darah Merah

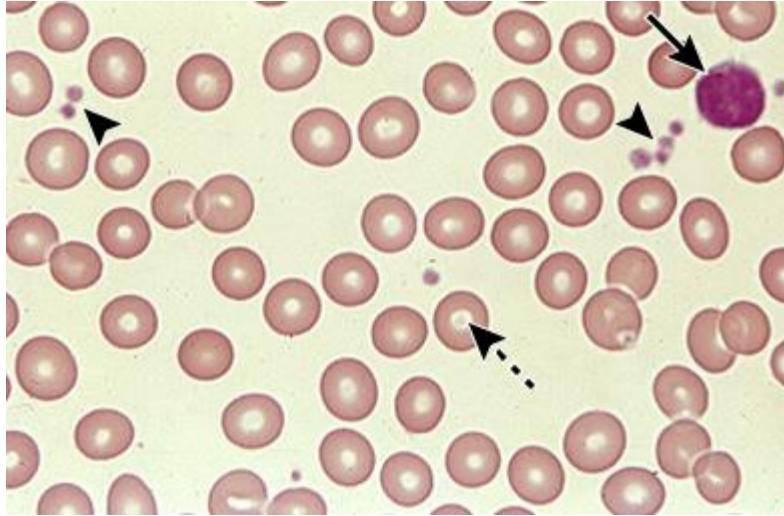
Dasar diagnosis hematologi laboratorium adalah hitung darah lengkap dan pemeriksaan apusan darah perifer. Pada pasien dengan anemia, apusan darah tepi memungkinkan interpretasi diagnostik temuan sel darah merah. Apusan darah tepi termasuk penilaian bentuk, ukuran, warna, inklusi, dan susunan sel darah merah. Kelainan bentuk sel darah merah dan fitur sel darah merah lainnya dapat memberikan informasi dalam menegakkan diagnosis banding. Pada pasien dengan anemia mikrositik, morfologi sel darah merah dapat meningkatkan atau menurunkan kemungkinan diagnostik thalassemia. Pada anemia normositik, morfologi dapat membantu membedakan antara kehilangan darah, kegagalan sumsum tulang, dan hemolisis. Dalam kasus hemolisis, temuan apusan darah tepi dapat membantu penentuan etiologi spesifik. Pada anemia makrositik, morfologi sel darah merah dapat membantu memandu penetapan diagnostik anemia megaloblastik atau nonmegaloblastik. Ketika digunakan dengan benar, morfologi sel darah merah dapat menjadi alat utama untuk merekomendasikan tindak lanjut klinis dan laboratorium yang sesuai untuk menetapkan diagnosis pasti (Ford, 2013).

1. Morfologi sel darah merah normal

Eritrosit adalah sel yang paling banyak dijumpai pada apusan tepi. Pemeriksaan morfologis harus mencakup penilaian ukuran, bentuk, dan warna (pucat), dan adanya inklusi.

a. Ukuran

Sel merah normal mendekati ukuran inti limfosit, dengan diameter 7 hingga 8 mikron dan volume sel rata-rata (mean cell volume/MCV) sekitar 90 femtoliter (gambar 2) (Rosenthal, 2019). Penghitung Coulter Otomatis mengkonfirmasi ukuran sebenarnya, memberikan nilai numerik bentuk MCV. Sel darah merah normal tidak banyak memiliki inklusi intra-sitoplasmik (Adewoyin, 2014).



Gambar 2. Sel darah merah normal normocytic, normochromic
Dikutip dari: Rosenthal, 2014

Di bawah mikroskop, ukuran sel darah merah normal sebanding dengan ukuran nukleus dan limfosit kecil, Normalnya, sel darah merah menunjukkan variasi ukuran yang tidak terlalu lebar, dengan red cell distribution width (RDW) 11-15%. Distribusi rentang sel darah merah yang tinggi menunjukkan adanya perbedaan populasi sel darah merah dengan ukuran yang berbeda (anisositosis). Abnormalitas ukuran sel bisa berupa mikrosit (kecil) atau makrosit (besar). Anisositosis berhubungan dengan MCV. MCV normal antara 76 – 90 femtoliter. MCV <76 fl menunjukkan mikrositosis, sedangkan MCV >96 fl menunjukkan makrositosis. Makrosit mungkin berbentuk oval atau bulat (Adewoyin, 2014).

b. Bentuk

Sel darah merah biasanya tampak bulat, bi-konkaf dan berbentuk seperti piring dengan kontur yang halus. Permutasi bentuk sel darah merah (poikilocytosis) memiliki implikasi berbeda tergantung pada

bentuk spesifik yang diamati. Contoh-contoh kelainan bentuk yang menunjukkan proses patologis adalah sbb (Rosenthal, 2019):

- 1) Sel besar berbentuk oval (makroovalosit) menunjukkan proses megaloblastik (misalnya defisiensi vitamin B12 atau asam folat). Persentase sel oval atau elips yang tinggi (ovalosit, eliptosit) adalah karakteristik sejumlah kelainan sel darah merah yang diwariskan.
- 2) Eritrosit terfragmentasi (schistocytes, sel berbentuk helm, potongan sel darah merah) menunjukkan kerusakan dalam ruang vaskular misalnya pada kasus purpura trombositopenik trombotik, koagulasi intravaskular diseminata, atau kerusakan katup jantung prostetik.
- 3) Sel merah berbentuk seperti tetesan air mata biasanya ditemukan pada pasien dengan hematopoiesis ektramular (misalnya, mielofibrosis primer) serta pada gangguan thalassemic.

c. Warna

Sekitar sepertiga sel darah merah berwarna bening, dengan warna lebih pucat dibagian tengah (gambar 2). Sel darah merah akan berwarna pink ketika diwarnai dengan pewarna Rowmanosky. Penurunan proporsi sel darah merah dengan warna normal mengindikasikan hiperkromia (peningkatan konsentrasi hemoglobin). Jika bagian inti tidak pucat maka disebut dengan spherocytes; sel gelap yang terlihat pada sferositosis herediter dan anemia hemolitik autoimun. Sel merah hipokromik, yang sering juga mikrositik, terlihat dalam kondisi seperti talasemia, defisiensi besi, dan anemia sideroblastik, dan hanya memiliki tepi tipis hemoglobin merah muda. Semburat kebiruan menunjukkan jumlah RNA yang berlebihan, seperti yang terlihat pada retikulosit (Rosenthal, 2019).

d. Inklusi

Keberadaan stippling basofilik dan parasit intra-eritrosit harus dinilai (Erber, 2011).

e. Distribusi sel darah merah.

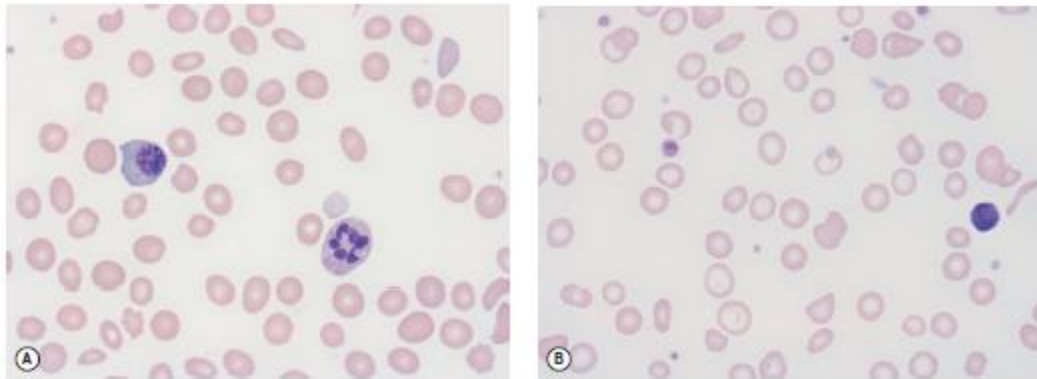
Formasi rouleaux dan aglutinasi mengindikasikan adanya proteinemia (Erber, 2011).

f. Leukosit, jumlah platelet dan morfologi

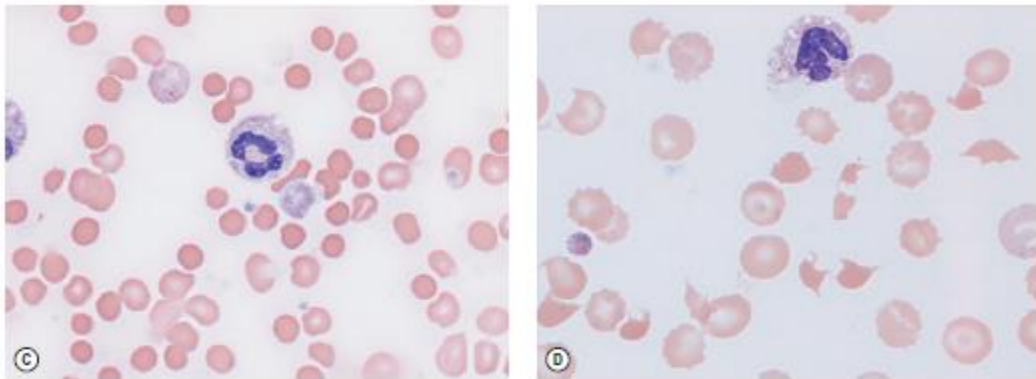
Penilaian mencakup abnormalitas morfologis atau jumlah yang berhubungan dengan anemia tipe tertentu, contohnya, neutrofil yang terlalu bersegmentasi berhubungan dengan anemia megaloblastik atau spherocytosis akibat anemia hemolitik autoimun. Leukoeriblastik menunjukkan adanya infiltrasi sumsum tulang atau fibrosis (Erber, 2011).

2. Morfologi sel darah merah pada anemia

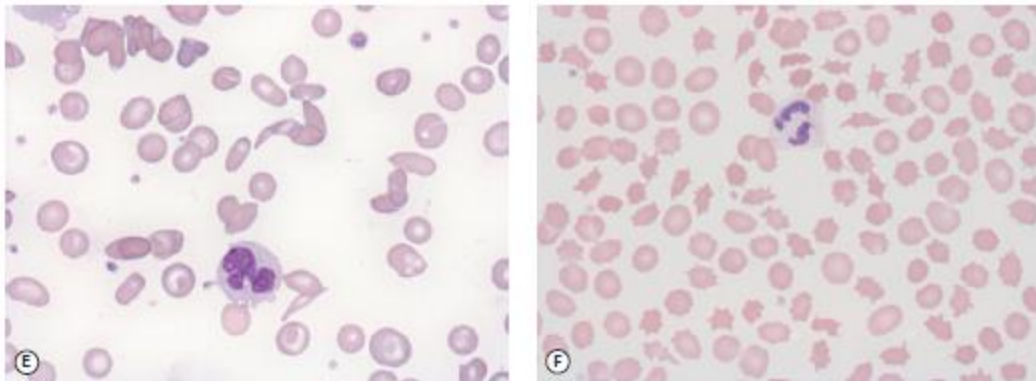
Beberapa temuan umum morfologi sel darah merah dalam anemia ditampilkan dalam tabel 3.



Gambar 3. (A) Makrosit oval disertai dengan basophilic stippling, (B) Sel hipokromik dengan poikilocytosis.



Gambar 4. (C) Spherocytes dan basophilic stippling, (D) Schistocytes, sel target, echinocytes, acanthocytes dan polychromasia



Gambar 5. (E) Sel darah merah berbentuk sabit dalam anemia sickle cell, tampak pula adanya sel target, (F) Acanthocytes pada penyakit hati stadium akhir.

Dikutip dari: Erber, 2011

Tabel 3. Kelainan morfologi sel darah merah dan penyakit yang menyebabkannya

Morfologi sel darah merah	Definisi Morfologis	Hubungan Klinis
Acanthocyte (spur cell)	Sel darah merah berdistribusi secara ireguler, ukurannya bervariasi, memiliki tonjolan seperti duri	Advanced liver disease, hyposplenism, some dyslipidemias, pyruvate kinase deficiency, McLeod phenotype
Anisochromia	Variasi tingkat kepucatan di pusat sel dalam populasi sel darah merah	Iron deficiency, myelodysplasia, hypochromic anemia post transfusion
Anisocytosis	Variasi ukuran dalam populasi sel darah merah	Common nonspecific finding. Seen in iron deficiency, moderate or severe thalassemia, megaloblastic anemia, partially treated anemia of several causes, post transfusion
Basophilic stippling: coarse	Sel darah merah memiliki perubahan warna basofilik granular dengan ukuran yang bervariasi di sepanjang sitoplasma, dalam film Wright-stained	Thalassemia, lead poisoning, myelodysplasia, pyrimidine 5' nucleotidase deficiency, post chemotherapy

Basophilic stippling: fine	Sel darah merah memiliki titik basofilik kecil, tidak seragam, dan berbentuk seperti koma disepanjang sitoplasma, dalam film Wright-stained	Reticulocytosis, normal finding
Bite cell/blister cell	Sel darah merah memiliki lekukan semi-sirkular pada batas sitoplasmik luar. Mungkin juga ditemukan “atap” pada lekukan ini (sel blister) atau tanpa atap (sel bite)	Oxidative hemolysis
Dimorphism	Ditemukan 2 populasi sel darah merah yang berbeda, misalnya mikrosit dan normosit, atau hipokrom dan normokrom	Myelodysplasia, post transfusion, partially treated iron deficiency
Echinocyte (burr cell)	Sel darah merah memiliki 10 – 13 duri pendek yang biasanya memenuhi permukaan eritrosit dan berbeda ukuran. Eritrosit menjadi kasar dan berduri	Artifact, renal failure, post transfusion, phosphate deficiency, burns

	kadang berbentuk seperti bintang.	
Elliptocyte	Sel darah merah berbentuk oval	Iron deficiency, megaloblastic anemia, hereditary elliptocytosis, post chemotherapy
Heinz body	Sel darah merah memiliki submembran atau epimembran kecil yang dapat diamati dengan menggunakan pewarnaan Heinz Body	Oxidative hemolysis, hyposplenism
Howell–Jolly body	Massa tunggal bulat, berukuran besar (diameter 10 – 20% dari sel darah merah), dalam sisi sel darah merah yang mengandung hemoglobin. Akan tampak biru gelap atau ungu dengan Wright-stained film	Hyposplenism, erythroblastosis, myelodysplasia, megaloblastic anemia, post chemotherapy
Hypochromia	Zona keputihan sentral >1/3 diameter sel darah merah	Iron deficiency, thalassemia, anemia of chronic disease

Irregularly contracted cell	Sel darah merah kecil, gelap dan hanya sedikit memiliki kepuccatan sentral. Margin luar tidak melingkar: tampak berdekatan, tertekan atau mengkerut.	Nonspecific finding seen in a variety of conditions including G6PD deficiency, hemoglobinopathies, and normal neonates
Pappenheimer body	Biasanya berwarna biru gelap atau ungu, kecil dan banyak di sisi sel darah merah yang mengandung hemoglobin. Hanya di satu bagian sel darah merah, tidak seperti basophilic stippling yang ditemukan hampir di seluruh bagian sel darah merah	Iron overload, hyposplenism, myelodysplasia
Polychromasia	Sel darah merah lebih besar dan lebih biru dari eritrosit normal	Reticulocytosis, normal neonate
RBC agglutination	Beberapa sel darah merah menyatu membentuk masa multisel menyerupai buah anggur	Cold agglutinin, cold autoimmune hemolytic anemia

Rouleaux	Agregasi sel darah merah menyerupai tumpukan koin	Normal finding in the thick part of the blood smear, hypergammaglobulinemia (monoclonal or polyclonal)
Schistocyte	Sel darah merah tampak terfragmentasi, hanya sedikit yang berbentuk bulat, malahan berbentuk triangular atau morfologi angulasi lainnya. Seringkali tidak ditemukan zona keputihan di pusat sel darah merah.	RBC fragmentation syndromes, for example, microangiopathic hemolytic anemia and hemolysis secondary to cardiac valve
Sickle cell	Sel darah merah tipis dan memanjang dengan titik pada tiap akhirnya, tidak ada keputihan sentral dan berbentuk L, V atau S.	Severe sickling syndrome, for example, SS, SC and SD
Spherocyte	Sel bulat, padat (tidak memiliki keputihan sentral), mengarah pada penebalan sel dan diameter umumnya lebih kecil.	Autoimmune hemolytic anemia, alloimmune hemolytic anemia (e.g., hemolytic disease of the newborn), hereditary spherocytosis

Stomatocyte	Daerah keputatan sentral menyerupai mulut atau cangkir	Artifact, obstructive liver disease, hereditary stomatocytosis, South East Asian ovalocytosis, Rh null syndrome
Target cell	Sel darah merah memiliki satu area merah di tengah – tengah zona keputatan sentral	Thalassemia, liver disease, hyposplenism, Hgb C disease or SC disease, hereditary xerocytosis. May be seen in iron deficiency
Teardrop cell	Sel darah merah berbentuk menyerupai tetesan air	Nonspecific finding seen in several conditions including myelofibrosis

Dikutip dari: Ford, 2013

C. Pengaruh Ketinggian Terhadap Morfologi Sel Darah Merah

Anemia tidak hanya diakibatkan oleh defisiensi nutrisi, namun penyebab anemia adalah multifaktorial, termasuk berkaitan dengan faktor-faktor sosial yang ada. Anemia juga dipengaruhi oleh faktor demografi termasuk ketinggian tempat tinggal dari permukaan laut. Diperkirakan bahwa 20 – 30 juta orang di dunia tinggal di dataran tinggi dengan ketinggian diatas 3000 meter. Penelitian telah membuktikan bahwa prevalensi defisiensi zat besi pada populasi ini cukup tinggi, bukan karena faktor nutrisi namun karena tingginya kebutuhan zat besi akibat ekspansi massa sel darah merah (Cook et al, 2005).

Dalam sebuah penelitian oleh Rowles dan Williams (1983) pada pendaki gunung ditemukan bahwa hipoksia yang disebabkan oleh rendahnya kadar oksigen di dataran tinggi meningkatkan proporsi sel darah merah dengan morfologi abnormal termasuk echinocytes (Rowles dan Williams, 1983). Samaja et al (1993) menemukan bahwa sel darah merah lebih cepat menua dan mengalami polycythemia pada kelompok sampel yang berada di ketinggian 5000 meter di atas permukaan laut (Samaja et al, 1993).

Mekanisme yang berperan dalam perubahan pada morfologi sel darah merah terkait ketinggian tempat tinggal dijelaskan oleh Ruiz-Arguelles dkk (1980) sbb:

1. Fase 1: dari permukaan laut hingga 1000 meter di atas permukaan laut.
Terjadi peningkatan sel darah merah tanpa perubahan atau sedikit penurunan Hb dan PCV. Hal ini kemudian menyebabkan penurunan MCV dan peningkatan MCHC.
2. Fase 2: dari 1000 meter hingga 2200 meter di atas permukaan laut.
Ditemukan peningkatan sel darah merah, Hb dan PCV. Hal ini menyebabkan penurunan MCV lebih besar dan MCHC meningkat lebih tinggi. Fase 2 menunjukkan adanya peningkatan produksi sel darah merah normokromik namun relatif mikrositik.
3. Fase 3: dari 2200 hingga 2700 meter di atas permukaan laut.
Ditemukan peningkatan Hb dan PCV, namun tidak ditemukan perubahan jumlah sel. Teori ini menjelaskan bahwa selain peningkatan total volume darah, morfologi sel darah merah juga mengalami perubahan yaitu dengan peningkatan produksi sel darah merah normokromik, dan relatif makrositik.

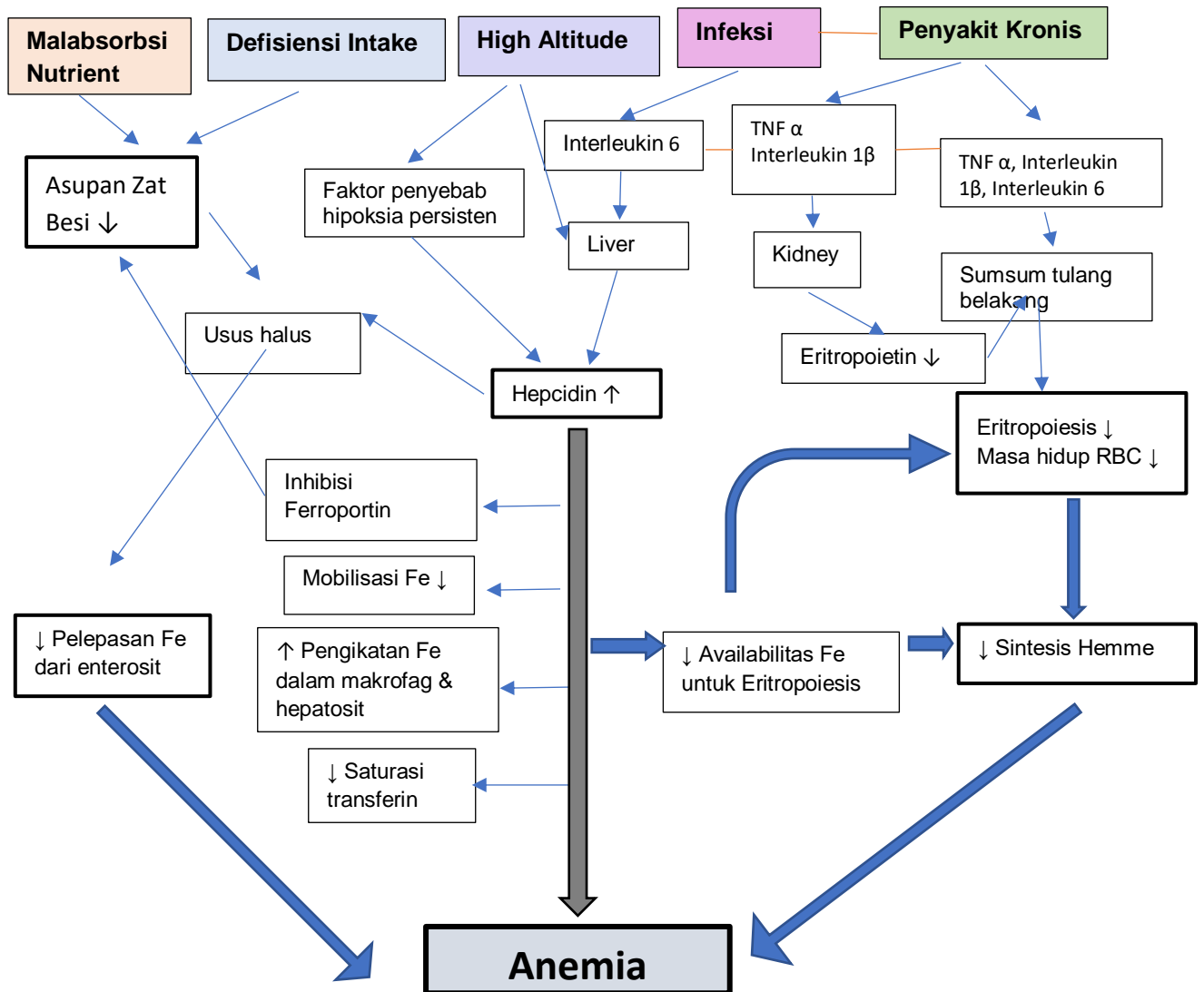
Menurut penelitian yang dilakukan oleh Xing Y et al pada tahun 2014, tingkat hemoglobin rendah dan tingkat prevalensi anemia tinggi di antara wanita hamil di dataran tinggi (Tibet). Usia kehamilan, etnis, tempat tinggal dan pendapatan ditemukan berhubungan secara signifikan dengan tingkat hemoglobin dan terjadinya anemia pada populasi penelitian. Orang hamil tinggal di dataran tinggi memiliki tingkat Hb lebih rendah daripada orang

tinggal di dataran rendah. Penduduk asli yang telah menetap lama di dataran tinggi mengalami beberapa adaptasi fisik telah menyebabkan perubahan spesifik pada Hb dengan meningkatnya ketinggian. Penduduk dataran tinggi memiliki kapasitas vital yang lebih tinggi, sehingga dapat meningkatkan kapasitas untuk memindahkan lebih banyak oksigen melalui paru-paru yang diharapkan dapat menghasilkan lebih banyak oksigen dalam aliran darah. Ciri fisiologis yang ditemukan pada orang tinggal di dataran tinggi adalah jaringan kapiler lebih padat yang membuat pertukaran oksigen lebih menyeluruh sehingga memiliki kemampuan yang lebih baik untuk mengakomodasi keadaan rendah oksigen tanpa meningkatkan konsentrasi hemoglobin (Xing Y et al, 2014).

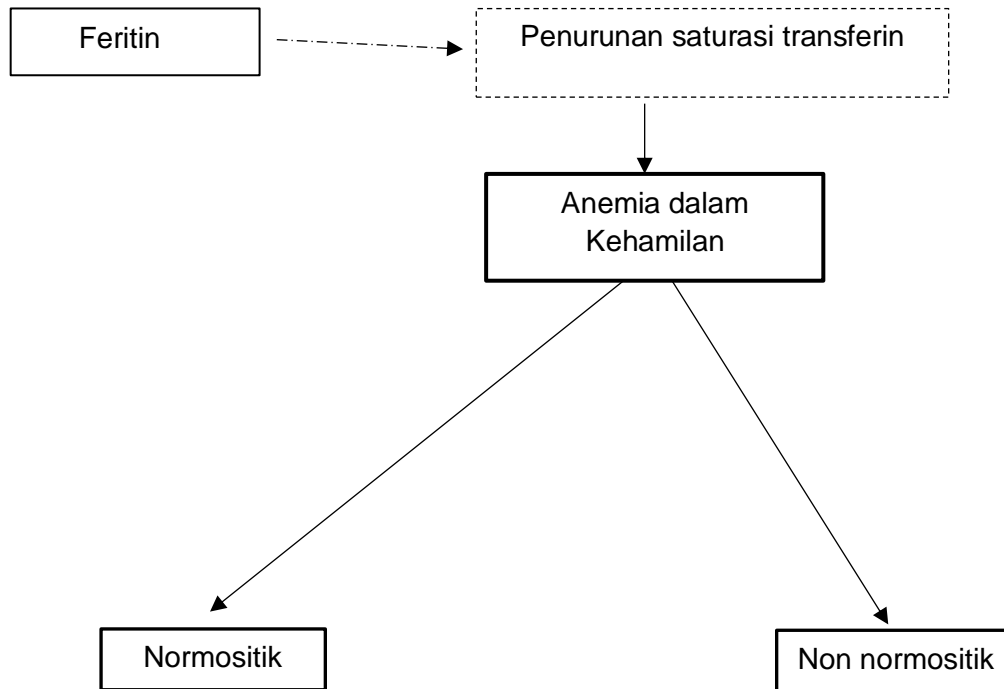
D. Hubungan pola konsumsi makanan dengan anemia

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Ghana pada tahun 2020, mayoritas anemia ditemukan pada 56,5% populasi penelitian dimana prevalensi anemia lebih tinggi pada penduduk pedesaan dibandingkan penduduk perkotaan. Mayoritas responden kekurangan asupan zat besi, seng, folat, kalsium dan vitamin A. Dari 379 responden perempuan, hanya 28,8% yang memenuhi keragaman pola makan minimum. Prediktor independen dari konsentrasi hemoglobin adalah usia kehamilan, usia ibu dan skor keragaman makanan. (Ayunsu et al, 2020)

E. Kerangka Teori



F. Kerangka Konsep



Keterangan:

- Variabel bebas
- Variabel antara
- Variabel terikat

G. Hipotesis

Terdapat perbedaan gambaran morfologi darah tepi pada pasien gravid dengan anemia yang tinggal di pegunungan dan pesisir pantai.

H. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil ukur
Anemia	Kadar hemoglobin <11 gr/L di trimester I dan III atau < 10 gr/L di trimester II	Pemeriksaan darah lengkap	Hb 9- 10 gr %: anemia ringan. Hb 7-8 gr %: anemia sedang. Hb < 7 gr % disebut anemia berat
Daerah Pegunungan	Daerah dengan ketinggian antara 500 – 1000 meter diatas permukaan laut	Google earth	Fase 1: dari permukaan laut hingga 1000 meter diatas permukaan laut Fase 2: dari 1000 meter hingga 2200 meter diatas permukaan laut Fase 3: dari 2200 hingga 2700 meter diatas permukaan laut.
Daerah Pesisir Pantai	Daerah dengan ketinggian antara 75 - 150 meter diatas permukaan laut	Google earth	Ketinggian antara 75 - 150 meter diatas permukaan laut
Paritas	Jumlah kehamilan yang menghasilkan janin yang mampu hidup di luar rahim	Perhitungan dari HPHT maupun USG	Primigravida adalah seorang ibu yang sedang hamil untuk pertama kali. Multigravida adalah seorang ibu yang hamil lebih dari 1 sampai 5 kali

				Grande multipara adalah perempuan yang telah melahirkan 5 orang anak atau lebih
IMT	merupakan alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan	Timbangan berat badan	berat	Underweight: <18,5 Normal: 18,5–22,9 Overweight: ≥23 Berisiko: 23-24,9 Obese I: 25-29,9 Obese II: ≥30
Morfologi sel darah merah	merupakan sebuah indikator yang digunakan untuk melihat kelainan bentuk, ukuran, warna, inklusi dan susunan sel darah merah	Apusan darah tepi		Ukuran (berdasarkan MCV) Mikrositik: <76 fl Normal: 76-90 fl Makrositik: >96 fl Bentuk: Anisositosis Poikilositosis (ada bentuk patologis) Warna: Hipokromik (lebih pucat) Normokromik Inklusi: Ada tidaknya stippling basofilik dan parasit intra-eritrosit