

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR *HEPCIDIN* DAN *RETICULOCYTE HEMOGLOBIN EQUIVALENT* (RET-He) PADA DONOR DARAH RUTIN DAN DONOR DARAH TIDAK RUTIN

ANALYSIS OF *HEPCIDIN* AND *RETICULOCYTE HEMOGLOBIN EQUIVALENT* (RET-He) LEVELS IN ROUTINE BLOOD DONOR AND NON-ROUTINE BLOOD DONOR

ANDY INNA AGUSTINA

C085191008



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**ANALISIS KADAR *HEPCIDIN* DAN *RETICULOCYTE HEMOGLOBIN
EQUIVALENT (RET-He)* PADA DONOR DARAH RUTIN DAN DONOR
DARAH TIDAK RUTIN**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

ANDY INNA AGUSTINA

C085191008

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

TESIS

ANALISIS KADAR *HEPCIDIN* DAN *RETICULOCYTE HEMOGLOBIN EQUIVALENT (RET-He)* PADA DONOR DARAH RUTIN DAN DONOR DARAH TIDAK RUTIN

Disusun dan diajukan oleh:

ANDY INNA AGUSTINA
NIM: C085191008


Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 26 Juni 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

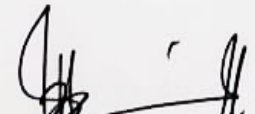
Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K)
 NIP. 19680103 199712 2 001


dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K)
 NIP. 19731208 200212 2 005

Ketua Program Studi
 Ilmu Patologi Klinik




dr. Ulerig Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
 NIP.19680518 199802 2 001


Prof. Dr. dr. Hajani Rasvid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
 NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andy Inna Agustina

Nomor Pokok : C085191008

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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, Juni 2023

Yang menyatakan,



Andy Inna Agustina

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR *HEPCIDIN* DAN *RETICULOCYTE HEMOGLOBIN EQUIVALENT (RET-He)* PADA DONOR DARAH RUTIN DAN DONOR DARAH TIDAK RUTIN”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama dan dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM sebagai Anggota Tim Penilai, dan Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes sebagai Anggota Tim Penilai yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan,

membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, sebagai pembimbing akademik sekaligus penguji penelitian akhir kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati serta memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K) guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik sekaligus Manajer PPDS FK-UNHAS periode 2018-2022, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), sekaligus pembimbing peneltia akhir saya yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), sekaligus ketua penasehat penelitian akhir kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi selama mengerjakan karya akhir ini.
8. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

9. Pembimbing metodologi penelitian, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
10. Dosen penguji Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
11. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
12. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
13. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani Pendidikan.
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan NS1: dr. Rika, dr. Siti, dr. Kery, dr. Stefy, dr. Eva, dr. Tata, dr. Adel, dr. Erda, dr. Anna, dan dr. Dian yang telah berjuang bersama dengan berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
16. Seluruh teman-teman residen Patologi Klinik serta analis yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.

17. Nurilawati, SKM, Titin Gumianti, Narti Ningsih, Bela Shafira, Indriati S. Launtina, S.Si, Andi Rezki Nabila, S.H dan Fani Nuritasari, S.T atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
18. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta Ayahanda Achmad B, Ibunda Andi Hafidah, S.Pdi, Bapak dan ibu mertua atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta dr. Hj. Andi Hasbiah (Alm), Paisal Anwar, S.Kom, Andi Herlina Achmad, S.KM, yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Eko Dedi Saputra, SH dengan penuh cinta penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa yang tulus selama perjalanan pendidikan penulis dalam menyelesaikan pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran untuk menjaga anak-anak dan mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk anandaku tersayang Muhammad Alfaqih Muqoddam, dan Zaina Farzana Shanum dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Kalian merupakan sumber inspirasi dan semangat terbesar bagi Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui

kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Juni 2023

ANDY INNA AGUSTINA

ABSTRAK

ANDY INNA AGUSTINA. Analisis Kadar Hcpidin dan Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-HE) pada Donor Darah Rutin dan Donor Darah Tidak Rutin (dibimbing oleh Rachmawati A. Muhiddin dan Raehana Samad).

Donor darah merupakan salah satu risiko tinggi terjadinya kekurangan zat besi sehingga menjadi perhatian utama dari layanan transfusi darah untuk mencegah kekurangan zat besi pada pendonor darah. *Hcpidin* dan Ret-HE merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk mendeteksi kekurangan zat besi pada pendonor. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis kadar *hepcidin* dan Ret-HE pada pendonor darah rutin dan tidak rutin. Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Sampel penelitian berjumlah 52 orang pendonor darah yang terdiri atas 26 sampel pendonor rutin dan 26 sampel pendonor tidak rutin. *Hcpidin* diperiksa menggunakan metode ELISA, sedangkan Ret-HE diperiksa dengan menggunakan metode *flowcytometry*. Seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik yang sesuai. Hasil penelitian diperoleh pendonor darah yang berjenis kelamin laki-laki (90,4%), lebih banyak dibandingkan perempuan (9,6%) dengan rerata usia 35,7 tahun. Rerata kadar *hepcidin* adalah 6.367,6 pg/mL dan rerata Ret-HE didapatkan 34,2 pg. Kadar *hepcidin* dan Ret-HE pada donor darah rutin dan tidak rutin dalam batas normal, tetapi pada donor rutin lebih rendah kadar *hepcidin* dan Ret-HE dibandingkan donor tidak rutin.



ABSTRACT

ANDY INNA AGUSTINA. *An Analysis of Hepcidin and Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-He) Level in Routine Blood Donor and Non-Routine Blood Donor* (supervised by Rachmawati A. Muhiddin and Raehana Samad)

Blood donor is one of the highest risk of iron deficiency, so it is the primary concern of blood transfusion services to prevent the lack of iron in blood donor. Hepcidin and RET-He are one of the parameters that can be used to detect iron deficiency in donors. The aim of this study is to analyze the level of Hepcidin and RET-He in both routine donor and non-routine blood donor. The cross-sectional design of the study used a blood donor sample of 52 samples consisting of 26 routine donor samples and 26 non-routine blood donor samples. Hepcidin was tested using ELISA method, while RET-He was checked using flowcytometry method. All data obtained were processed by appropriate statistical method. The results of the study show that man blood donors (90.4%) are more than women (9.6%) with an average age of 35.7 years old. The hepcidine rate was 6367.6 pg/mL and the RET-He rate was 34.2 pg. Hepcidin. RET-He level in routine and non-routine blood donors is within normal limits, but routine blood donor has lower level of hepcidin and RET-He than that of non-routine blood donors.

Keywords: blood donors, Hepcidin, RET-He



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesa Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Pendonor Darah	5
2.2	Anemia Defisiensi Besi pada Donor Darah	8
2.3	<i>Hepcidin</i>	9
2.4	<i>Reticulocyte Hemoglobbyne Equivalent (RET-He)</i>	15

BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1	Kerangka Teori	18
3.2	Kerangka Konsep	20

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Desain Penelitian.....	21
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	21
4.3	Populasi Penelitian	21
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	21
4.5	Perkiraan Besar Sampel.....	21
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	23
4.7	Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	23
4.8	Cara Kerja	23
4.9	Skema Alur Penelitian	28
4.10	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	29
4.11	Cara Analisis	29

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1	Hasil.....	30
-----	------------	----

5.2	Pembahasan.....	34
5.3	Keterbatasan.....	37
5.4	Ringkasan.	38
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN		
6.1	Simpulan.....	39
6.2	Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA		
LAMPIRAN		

DAFTAR TABEL

Nomer urut	Halaman
1. Karakteristik subyek penelitian	31
2. Perbedaan karakteristik sampel antara kelompok donor rutin dan donor tidak rutin	32
3. <i>Perbandingan kadar hepcidin dan RET-He antara kelompok donor rutin dan donor tidak rutin.</i>	32

DAFTAR GAMBAR

Nomer urut	Halaman
1. Struktur <i>Hepcidin</i>	11
2. Pengaturan Besi Sistemik oleh <i>Hepcidin</i>	13
3. <i>Nomogram Harry King</i>	22
4. Perbedaan kadar <i>hepcidin</i> antara kelompok donor rutin dan donor tidak rutin.....	33
5. Perbedaan kadar RET-He antara kelompok donor rutin dan donor tidak rutin.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

Nomer urut	Halaman
1. Curriculum vitae	43
2. Formulir persetujuan penelitian	44
3. Etik penelitian	45
4. Dokumentasi	46
5. Hasil Analisis	49

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti lambang/singkatan
CBC	<i>Count Blood Cell</i>
CHr	<i>Content Hemoglobin Reticulocyte</i>
Dcytb	<i>Duodenal Cytocrome B</i>
Dinkes	Dinas Kesehatan
DMT1	<i>Divalent Metal Transporter 1</i>
Hb	Hemoglobin
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
RET-He	<i>Reticulocyte Hemoglobin Equivalent</i>
UPT	Unit Pelaksana Teknis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Transfusi darah adalah suatu proses menyalurkan darah, komponen atau produk darah dari donor ke resepien sebagai upaya pengobatan dan pemulihan Kesehatan (Permenkes No.91, 2015). Pendonor darah merupakan orang yang menyumbangkan darah atau komponennya kepada pasien untuk tujuan penyembuhan penyakit dan pemulihan Kesehatan (Peraturan Pemerintah No.7, 2011). Donor darah terbagi menjadi dua, yaitu donor darah rutin dan donor darah tidak rutin. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 91 tahun 2015, seorang pendonor dianggap rutin bila menyumbangkan darahnya minimal dua kali dalam setahun dengan interval donasi setiap delapan minggu dan frekuensi pengambilan sebanyak enam kali per tahun untuk laki-laki serta empat kali per tahun untuk perempuan (Permenkes No.91, 2015).

Lebih dari 9 juta sukarelawan donor setiap tahun di Amerika Serikat dan hampir 70 % adalah donor berulang. Banyak terjadi kekurangan zat besi pada pendonor berulang. Wanita tiga kali lebih sering mengalami defisiensi zat besi dari pada laki-laki. Secara keseluruhan 35 % dari populasi donor darah di Amerika Serikat diperkirakan kekurangan zat besi (Kiss, 2015). Donor darah dapat mengakibatkan kehilangan zat besi sebanyak 200 mg hingga 250 mg, sementara hanya 1 mg hingga 2 mg zat besi per hari yang dapat diserap melalui diet normal (Aardal Eriksson *et al.*, 2015).

Donor darah merupakan risiko tinggi terjadinya kekurangan zat besi dan salah satu perhatian utama untuk layanan transfusi darah adalah mencegah pendonor darah dari kekurangan zat besi. Namun, tingkat

hemoglobin (Hb) saja mungkin tidak dapat diandalkan untuk mengevaluasi status besi tubuh donor dengan potensi risiko untuk terjadinya defisiensi besi laten karena kadar Hb mungkin normal dengan adanya penurunan simpanan besi yang dapat dideteksi dengan mengukur kadar feritin serum. Namun kadar feritin ini tidak dapat digunakan sebagai prediktor utama defisiensi besi karena merupakan reaktan fase akut yang kadarnya dapat meningkat pada kondisi peradangan dan infeksi (Kaur *et al.*, 2021).

Pengurangan cadangan besi pada donor darah salah satunya disebabkan peningkatan frekuensi donasi yang juga menyebabkan penurunan konsentrasi serum *hepcidin* yang kemudian akan memfasilitasi peningkatan penyerapan zat besi usus. Biosintesis *hepcidin* bertindak sebagai pengatur eritropoiesis dibandingkan sebagai pengatur simpanan besi pada manusia sehat sehingga *hepcidin* serum cenderung pulih ke tingkat normal pada donor darah apabila tersedia cukup besi untuk mendukung sintesis eritrosit baru dan mempertahankan nilai pra hemoglobin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kaur, *et al* Serum *hepcidin* memiliki nilai diagnostik untuk defisiensi besi pada donor darah dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 79,6% (Kaur *et al.*, 2021).

Reticulocyte hemoglobin equivalent dapat digunakan sebagai tes skrining rutin untuk mendeteksi kekurangan zat besi pada donor darah sehingga dapat dilakukan intervensi yang sesuai dan tepat waktu seperti pemberian suplementasi Besi (Fe) kepada pendonor. *Reticulocyte hemoglobin equivalent* memiliki sensitivitas 92,7%, spesifisitas 97,16%, sehingga sangat penting untuk dilakukan analisis pemeriksaan RET-He pada donor rutin dan tidak rutin untuk mengetahui kekurangan zat besi pada donor darah (Tiwari *et al.*, 2018).

Penelitian mengenai hal ini belum pernah dilakukan dengan menggunakan parameter *hepcidin* dan RET-He. Sehingga peneliti tertarik untuk menganalisis kadar *hepcidin* dan RET-He pada donor rutin dan donor tidak rutin.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Bagaimana perbandingan kadar *hepcidin* dan RET-He pada donor rutin dan pada donor tidak rutin?”

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbandingan kadar *hepcidin* dan RET-He pada donor rutin dan pada donor tidak rutin

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis kadar *hepcidin* dan RET-He pada donor rutin
2. Menganalisis kadar *hepcidin* dan RET-He pada donor tidak rutin
3. Menganalisis perbedaan kadar *hepcidin* dan RET-He pada donor rutin dan donor tidak rutin

1.4 HIPOTESA PENELITIAN

Kadar *hepcidin* dan kadar RET-He lebih rendah pada donor rutin dibandingkan dengan donor tidak rutin.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian dapat memberikan informasi ilmiah mengenai *hepcidin* dan RET-He pada donor rutin dan donor tidak rutin

2. Data penelitian ini dapat digunakan sebagai pegangan untuk Unit Transfusi Darah (UTD)
3. Memberikan informasi kepada UTD bagaimana mengelola donor setelah transfusi apakah perlu penambahan zat besi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PENDONOR DARAH

Pendonor darah adalah orang yang menyumbangkan darah atau komponennya kepada pasien untuk tujuan penyembuhan penyakit dan pemulihan Kesehatan (Permenkes No.91, 2015). Berdasarkan motivasi dalam mendonorkan darah, pendonor dibedakan menjadi empat jenis yaitu:

- a. Pendonor sukarela yaitu pendonor yang melakukan penyumbangan darah atau komponen darah atas kehendak pribadi dan ikhlas tanpa menerima imbalan baik berupa uang atau pengganti uang. Namun, pendonor sukarela boleh diberikan hadiah kecil seperti makanan dan minuman, atau penggantian biaya transportasi langsung dalam keadaan tertentu.
- b. Pendonor keluarga/pengganti adalah pendonor yang memberikan darahnya ketika dibutuhkan oleh anggota keluarganya atau masyarakat. Pendonor tersebut juga mendonorkan darah atas kepedulian terhadap keluarganya, namun pendonor tersebut tidak secara rutin mendonorkan darah dan keinginannya terbatas hanya pada kerabatnya.
- c. Pendonor bayaran adalah pendonor yang memberikan darahnya dengan syarat akan mendapatkan imbalan atas darah yang telah ia sumbangkan. Imbalan tersebut dapat berupa uang atau hal lain yang dapat diuangkan atau ditransfer ke orang lain.
- d. Pendonor plasma khusus adalah pendonor plasmapheresis yang komponen darahnya digunakan untuk memenuhi kebutuhan bahan baku pembuatan derivat plasma melalui fraksionasi. Pendonor merupakan pendonor sukarela namun dapat diberikan kompensasi

berupa penggantian biaya transportasi langsung dan/atau pelayanan pemeliharaan Kesehatan (Permenkes No.91, 2015).

Berdasarkan frekuensi donor darahnya, pendonor dibedakan menjadi:

- a. Pendonor baru merupakan pendonor yang baru pertama kali melakukan penyumbangan darah.
- b. Pendonor ulang merupakan pendonor yang sudah pernah menyumbangkan darah sebelumnya.
- c. Pendonor rutin merupakan pendonor yang mendonorkan darah selama frekuensi pengambilan donor dalam satu tahun berupa:
 - 1) Pengambilan darah lengkap yaitu wanita 4 kali per tahun dan pria 6 kali per tahun
 - 2) Pengambilan plasmapheresis yaitu 33 pengambilan perdonor per tahun
 - 3) Pengambilan plateletpheresis yaitu 26 pengambilan perdonor per tahun
- d. Pendonor reaktivasi merupakan pendonor ulang yang kembali menyumbangkan darahnya setelah lebih dari 2 tahun (Permenkes No.91, 2015).

Prinsip utama donor darah adalah agar tersedianya darah yang sehat, aman dan berkualitas. Darah donor diharapkan mampu memberikan manfaat yang maksimal dalam pengobatan pasien serta keamanan bagi petugas dan kesehatan bagi pendonor. Oleh karena hal tersebut ada syarat-syarat yang harus dipenuhi sebelum menyumbangkan darah (Permenkes No.91, 2015).

Syarat – syarat umum pendonor sebagai berikut:

1. Berat badan minimal pendonor
 - a. ≥ 55 kg untuk penyumbangan darah 450 mL dan donor apheresis
 - b. ≥ 45 kg untuk penyumbangan darah 350 mL.

2. Tekanan darah sistolik 90 – 160 mm Hg, diastolik 60 – 100 mm Hg. Perbedaan antara sistolik dan diastolik harus lebih dari 20 mmHg
3. Denyut nadi 50 – 100x/menit dan teratur
4. Suhu tubuh 36,5 °C – 37,5 °C
5. Kadar hemoglobin 12,5 – 17 g/dL
6. Penampilan pendonor tidak mengarah pada kondisi anemia, jaundice, sianosis, dispneu, ketidakstabilan mental, dibawah pengaruh alkohol atau keracunan obat.
7. Tidak ada risiko terkait gaya hidup, yaitu seseorang yang berada pada lingkungan atau gaya hidup risiko tinggi terkena penyakit infeksi berat yang dapat menular melalui darah.
8. Batas usia minimal pendonor 17 tahun. Pendonor pertama kali usia >60 tahun atau pendonor berulang dengan usia >65 tahun boleh melakukan donor dengan berdasarkan pertimbangan medis dan kondisi kesehatan saat ini.
9. Interval pengambilan darah pada penyumbangan darah lengkap adalah 2 bulan sejak pengambilan darah lengkap terakhir, 1 minggu untuk penyumbangan apheresis plasma dan 2 minggu untuk penyumbangan apheresis plasma dengan trombosit.
10. Penilaian riwayat kesehatan termasuk kondisi kesehatan saat ini, riwayat imunisasi pencegahan penyakit, dan riwayat penyakit infeksi melalui pengisian formulir donor darah dan wawancara yang akan diputuskan oleh petugas pada saat seleksi donor (Permenkes No.91, 2015).

Persyaratan tersebut wajib dipenuhi guna tercapainya ketersediaan darah yang sehat, aman, dan bermanfaat bagi pasien, pendonor, dan petugas (Permenkes No.91, 2015).

Pada pendonor *whole blood* sekitar 450 mL diperkirakan kehilangan zat besi sebesar 200 – 250 mg dengan kadar Hb donor adalah 12,5 gr/dL

atau lebih. Hal ini terjadi karena penipisan 25% simpanan besi rata-rata pada pria dan 75% simpanan besi pada wanita. Penipisan simpanan zat besi yang terus-menerus pada setiap donasi bersama dengan simpanan dan kapasitas yang terbatas untuk penyerapan Fe, tubuh beradaptasi dengan penurunan konsentrasi zat besi pada donor, namun setelah simpanan habis dapat terjadi fase eritropoiesis defisiensi besi yang kemudian berkembang menjadi anemia defisiensi besi. Donor darah menyebabkan risiko tinggi terjadinya kekurangan zat besi, sehingga pencegahan pendonor darah dari kekurangan zat besi merupakan perhatian utama untuk layanan transfusi darah (Kaur *et al.*, 2021).

2.2 ANEMIA DEFISIENSI BESI PADA DONOR DARAH

Besi adalah elemen yang sangat diperlukan dari metabolisme manusia dan peran sentral dalam eritropoiesis serta proses intraseluler lainnya dalam tubuh. Potensi donor individu untuk memberikan darah tanpa menyebabkan anemia defisiensi besi tergantung pada beberapa faktor termasuk perbedaan asupan zat besi, gizi, prevalensi kekurangan zat besi pada populasi tertentu, kehilangan zat besi darah menstruasi pada wanita dan frekuensi donor darah. Studi terbaru menunjukkan bahwa frekuensi kekurangan zat besi tinggi pada donor darah dan lebih jelas tergantung pada frekuensi donor daripada jumlah akumulasi donor (Usman Waheed, Muhammad Arshad, 2018).

Pemeriksaan kadar Hb merupakan salah satu skrining bagi calon pendonor untuk melihat layak tidaknya sebagai pendonor darah yaitu dengan kadar Hb 12 gr/dL bagi donor pria dan 13 gr/dL untuk donor wanita. Pengukuran Hb adalah metode yang mudah dan murah untuk menyingkirkan anemia pada donor. Namun, metode rutin tersebut tidak mencerminkan status kandungan besi total seseorang (Thomas, Mithrasan and Silambanan, 2016).

Prosedur donor, darah yang dikumpulkan sekitar 425 ml hingga 475 ml yang menyebabkan kehilangan zat besi sekitar 200 mg hingga 250 mg atau sekitar 0,5 mg zat besi hilang per setiap mililiter darah yang disumbangkan. Selanjutnya zat besi diambil dari simpanan tubuh sehingga cadangan besi dalam tubuh berkurang dan terjadi deplesi zat besi dalam tubuh yang sering terjadi pada donor rutin dibandingkan donor tidak rutin, hal ini disebabkan kehilangan zat besi yang terus menerus (karena sering donasi) sehingga simpanan zat besi habis dan donor akhirnya mengalami eritropoiesis defisiensi besi sampai anemia defisiensi besi (Thomas, Mithrason and Silambanan, 2016).

Anemia defisiensi besi merupakan faktor pembatas penting untuk jumlah donasi pada donor regular. Sebuah penelitian yang dilakukan di Iran untuk mengevaluasi prevalensi defisiensi besi dan faktor terkaitnya pada 337 donor menunjukkan bahwa prevalensi penurunan simpanan besi meningkat dengan peningkatan jumlah donasi. Prevalensi defisiensi besi pada donor regular wanita dan pria adalah 78% dan 28% sedangkan 55,6% dan 16% dari donor ini mengalami anemia defisiensi besi (Gullbring, Hoglund and Reizenstein, 2015).

Patofisiologi di balik penipisan zat besi terkait donor darah mungkin melibatkan *hepcidin*, peptida yang bekerja dengan menghambat penyerapan zat besi dan meningkatkan retensi zat besi dalam makrofag retikuloendotelial. Laporan sebelumnya menunjukkan bahwa kadar *pro-hepcidin* meningkat sehubungan dengan frekuensi donor darah per tahun (Gullbring, Hoglund and Reizenstein, 2015).

2.3 HEPCIDIN

Hepcidin merupakan hormon peptida yang disintesis oleh hepar, didistribusikan dalam plasma dan diekskresi melalui urin. *Hepcidin* menjadi regulator utama bagi metabolisme zat besi. Sintesis *hepcidin*

terutama dikontrol oleh aktivitas eritropoiesis sumsum tulang, penyimpanan zat besi dan adanya inflamasi dalam tubuh, juga telah dibuktikan merupakan protein fase akut tipe II. *Hepcidin* berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi usus dan pelepasan besi oleh makrofag dan hepatosit. *Hepcidin* yang terikat pada reseptor ferroportin menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit, makrofag dan hepatosit. Sintesis *hepcidin* dirangsang ketika saturasi transferin tinggi (saat terdapat kelebihan besi dan inflamasi), sebaliknya sintesis *hepcidin* dihambat ketika saturasi transferin rendah (pada anemia dan hipoksia). Kelebihan *hepcidin* merupakan kontributor utama terhadap patogenesis anemia inflamasi, dan kekurangan *hepcidin* bertanggung jawab pada sebagian besar kasus hemochromatosis herediter (Purwanto, 2013).

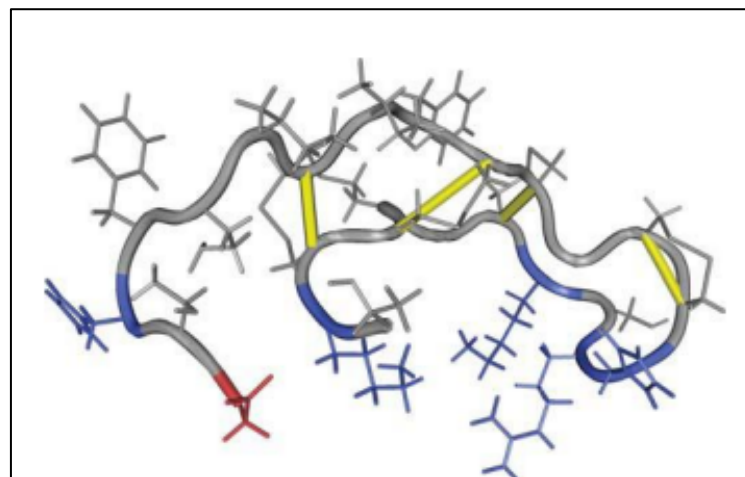
Produksi *hepcidin* diatur dengan ketat yaitu ditingkatkan oleh plasma dan besi hati sebagai mekanisme umpan balik untuk mempertahankan kadar besi tubuh yang stabil, *hepcidin* menurun oleh aktivitas eritroid untuk memastikan suplai besi untuk eritropoiesis serta *hepcidin* meningkat oleh peradangan saat mekanisme pertahanan inang untuk membatasi ketersediaan besi ekstraseluler untuk mikroba karena kadar *hepcidin* mencerminkan integrasi dalam regulasi besi dan bioavailabilitas dalam sirkulasi (Girelli, Nemeth and Swinkels, 2016).

Faktor yang mempengaruhi keseimbangan antara *hepcidin* dan erythropoietin adalah hipoksia. Penurunan *hepcidin* dan simpanan besi dalam makrofag serta hepatosit tersedia untuk eritropoiesis. Kebutuhan zat besi yang meningkat sebagai respons terhadap stimulus erythropoietin dan respons eritropoiesis dapat menyebabkan anemia dan menurunkan konsentrasi serum *hepcidin* (Oliana, 2017).

Hepcidin terdapat dalam bentuk *pro-hepcidin* sebagai prekursor protein, yang terdiri atas 84 residu asam amino. Setelah melalui proses

pembelahan enzimatik pada bagian terminal C, dihasilkan 64 residu asam amino *pro-hepcidin*, yang ditranspor dari sitoplasma ke dalam lumen retikulum endoplasma, diikuti pelepasan 39 residu asam amino proregion peptida oleh enzim *furin-like proprotein convertase*. Bentuk 25 residu asam amino ini merupakan *hepcidin* yang aktif. Bentuk aktif ini pertama kali diidentifikasi dalam urin dan plasma manusia. Selain bentuk 25 residu asam amino, di dalam urin juga terdapat bentuk 20 dan 22 residu asam amino akibat terpotong pada terminal N. Peptida-peptida ini menampilkan aktivitas regulasi besi yang lebih rendah dan mungkin merupakan hasil degradasi dari bentuk 25 residu asam amino (Purwanto, 2013).

Struktur molekul *hepcidin* aktif berbentuk seperti jepit rambut sederhana (*hairpin structure*) dengan jembatan disulfida menghubungkan dua lengan dalam suatu konfigurasi seperti tangga. Analisis struktur *hepcidin* dengan *nuclear magnetic resonance* (NMR) spektroskopi menggambarkan bahwa terdapat empat ikatan disulfida antara molekul sistein dengan satu ikatan disulfida antara dua sistein yang berdekatan dalam *hepcidin* aktif (Gambar 1) (Purwanto, 2013).



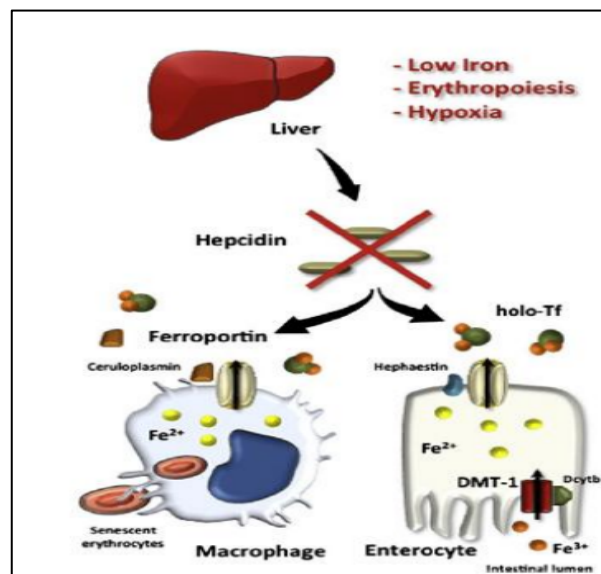
Gambar 1. Struktur *Hepcidin* (Purwanto, 2013)

Umumnya pendonor memiliki kadar Hb dan *hepcidin* lebih rendah dan kadar *eritropoetin* (EPO) lebih tinggi 4 hari setelah donasi (*EPO and Hpcidin Plasma Concentrations in blood donors, 2016*). *Hpcidin* plasma cenderung pulih ke tingkat normal pada donor darah dengan kadar besi yang cukup tersedia untuk mendukung sintesis eritrosit baru dan mempertahankan nilai Hb donasi terlepas dari jumlah simpanan besi yang tersisa. Sebaliknya, konsentrasi plasma *hepcidin* rendah atau menurun pada donor yang hemoglobinnnya belum pulih ke tingkat pra donasi sehingga jika *hepcidin* pulih setelah donor darah maka zat besi yang cukup mungkin tersedia untuk sintesis eritrosit baru selama interval antar donasi, sedangkan jika *hepcidin* tidak pulih maka ini merupakan indikator kurangnya zat besi yang tersedia untuk eritrosit yang baru (Alan E. Mast, 2013).

Hpcidin berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi intestinal dan pelepasan oleh makrofag. *Hpcidin* terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit, sehingga absorpsi dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis *hepcidin* akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat besi serum maksimal), sebaliknya sintesis *hepcidin* menurun ketika saturasi besi rendah. Ketika simpanan besi memadai atau tinggi, hepar menghasilkan *hepcidin* yang bersirkulasi ke usus halus. *Hpcidin* akan menyebabkan ferroportin diinternalisasi, menekan satu-satunya jalur untuk transfer besi dari enterosit ke plasma. Simpanan besi rendah akan menyebabkan produksi *hepcidin* ditekan dan molekul ferroportin dihasilkan pada membran basolateral enterosit untuk mengangkut besi dari sitoplasma enterosit untuk transferin plasma. Interaksi *hepcidin-ferroportin* juga menjelaskan pengaturan daur ulang besi dalam makrofag dan bertanggung jawab dalam keadaan inflamasi dimana terdapat

banyak makrofag yang mengandung besi dan produksi *hepcidin* tinggi. Peran *hepcidin* menyebabkan ferroportin diinternalisasi, ekspor besi dihambat dan besi terjebak di dalam makrofag (Purwanto, 2013).

Enterosit duodenum menyerap besi makanan dari lumen intestin melalui *divalent metal transporter 1* (DMT1) setelah reduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} oleh *duodenal cytochrome B* (Dcytb). Daur ulang besi dari eritrosit tua dilakukan oleh makrofag yang dimulai saat fagositosis dan lisis eritrosit. Enterosit maupun makrofag melepaskan Fe^{2+} ke plasma melalui ferroportin, yang kemudian direoksidasi menjadi Fe^{3+} oleh hephaestin atau seruloplasmin dan ditangkap oleh apo-Tf sirkulasi. Apabila kekurangan zat besi menyebabkan sekresi *hepcidin* ditekan dan ferroportin diekspresikan kuat pada membran basolateral. Bila kelebihan zat besi, hepar mensekresi *hepcidin* yang berinteraksi dengan molekul ferroportin pada membran basolateral, sehingga ferroportin diendositososis dan terdegradasi. Ekspor besi dari enterosit menurun, dan sel-sel diisi dengan besi. Enterosit yang penuh dengan besi akan dikeluarkan ke dalam lumen usus (Gambar 2) (Purwanto, 2013).



Gambar 2. Pengaturan Besi Sistemik oleh *Hepcidin* (Purwanto, 2013)

Kisaran referensi kadar *hepcidin* dilaporkan oleh Gonzo, *et al*, 2017 pada populasi donor darah di Nambia yaitu berkisar 17,186 - 91,237 ng/mL untuk wanita dan 18,227 - 81,541 ng/mL untuk pria yang dapat digunakan sebagai kriteria pemilihan donor darah dan manajemen penipisan besi yang diinduksi oleh donasi. Studi terbaru pada donor darah di India, peneliti melaporkan bahwa kadar serum *hepcidin* berkorelasi dengan kadar serum feritin dan menyatakan bahwa *hepcidin* efektif sebagai penanda diagnostik defisiensi besi. Nilai rentang referensi yang ditetapkan pada studi ini adalah 6,32–46,06 ng/mL untuk pria dan 3,44–24,78 ng/mL untuk wanita (Sigh ashutosh, chandra hem panday, 2022). *Hepcidin* meningkat akibat pembebanan besi dan inflamasi sedangkan *hepcidin* ditekan oleh eritropoiesis, hipoksia dan defisiensi besi (Lotfi *et al.*, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Kaur, *et al* menunjukkan serum *hepcidin* ditemukan lebih rendah pada kelompok dengan jumlah donasi lebih banyak (kelompok donor untuk keempat kalinya dan telah mendonor sebanyak tiga kali dalam 12 bulan sebelumnya) yang menunjukkan adanya korelasi negatif antara serum *hepcidin* dengan jumlah donasi dalam satu tahun dan hubungan ini signifikan secara statistik. Hal ini dapat dijelaskan dengan fakta bahwa peningkatan frekuensi donasi menyebabkan cadangan besi berkurang, konsentrasi *hepcidin* juga menurun. Penurunan kadar *hepcidin* serum mencerminkan bahwa donor darah dengan cadangan besi yang rendah mungkin memerlukan lebih banyak zat besi, sehingga serum *hepcidin* pada donor darah yang menurun akan memfasilitasi peningkatan penyerapan zat besi di usus (Kaur *et al.*, 2021).

2.4 RETICULOCYTE HEMOGLOBIN EQUIVALENT (RET-He)

Retikulosit adalah eritrosit termuda setelah pematangan di dalam sumsum tulang selama 1-3 hari yang kemudian akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan akan bersirkulasi selama 1-2 hari dalam darah tepi sebelum menjadi eritrosit matur. *Reticulocyte Hemoglobin equivalent* memberikan pengukuran tidak langsung dari besi fungsional yang tersedia untuk produksi sel darah merah baru selama 3-4 hari sebelumnya. Pengukuran RET-He pada sampel darah tepi berguna untuk diagnosis defisiensi besi dan merupakan penanda yang baik untuk menunjukkan defisiensi besi laten pada donor darah (Tiwari *et al.*, 2018).

Reticulocyte Hemoglobin equivalent merupakan indikator *real time* suplai besi (hemoglobinisasi) ke eritrosit yang sedang berkembang dan penanda paling awal dari respons terhadap terapi besi. Hal ini berguna dalam skrining defisiensi besi, diagnosis anemia defisiensi besi dan diagnosis anemia defisiensi besi fungsional (Mouleeswaran, Einstien and Prathiba, 2022).

Penanda untuk penilaian kandungan Hb dalam retikulosit, antara lain RET-He dan *Content Hemoglobin Reticulocyte* (CHr). *Reticulocyte Hemoglobin equivalent* dapat diukur dengan alat analisa hematologi otomatis terbaru dianggap mencerminkan kandungan zat besi dalam retikulosit dan merupakan indeks langsung ketersediaan zat besi di seluler. *Content Hemoglobin Reticulocyte* dan RET-He berkorelasi dengan defisiensi zat besi dan merupakan penanda yang berguna untuk defisiensi zat besi pada bayi dan anak-anak, donor darah dewasa, pasien geriatri, wanita hamil, dan pasien dengan penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis. Berdasarkan penelitian Yasumichi Toki *et al*, dapat disimpulkan bahwa RET-He dapat menjadi penanda yang berguna secara klinis untuk menentukan defisiensi zat besi pada populasi umum. Oleh karena itu, pengukuran awal RET-He lebih berguna pada pasien

dengan anemia sebelum mengukur dengan parameter lain seperti serum ferritin, karena penilaiannya cepat, otomatis dan hanya memerlukan sampel darah EDTA (Toki *et al.*, 2017).

Reticulocyte hemoglobin equivalent mencerminkan kandungan besi dalam retikulosit dan mewakili Hb eritrosit muda yang baru saja dilepaskan dari sumsum tulang. *Reticulocyte Hemoglobin equivalent* dapat menunjukkan bioavailabilitas besi untuk eritropoiesis yang efektif. Selain itu, pengukurannya juga dapat mendeteksi perubahan status zat besi lebih awal dari Hb eritrosit yang matur. Nilai RET-He yang rendah menunjukkan bahwa besi tidak tersedia untuk proses eritropoiesis (Salam *et al.*, 2020).

Kelebihan RET-He yaitu dapat membantu mengidentifikasi keadaan defisiensi besi secara dini karena pemeriksaannya yang otomatis dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan *Count Blood Cell* (CBC) sehingga tidak perlu melakukan tindakan prosedur invasif seperti aspirasi sumsum tulang. *Reticulocyte Hemoglobin equivalent* juga tidak dipengaruhi oleh adanya peradangan (Mouleeswaran, Einstien and Prathiba, 2022).

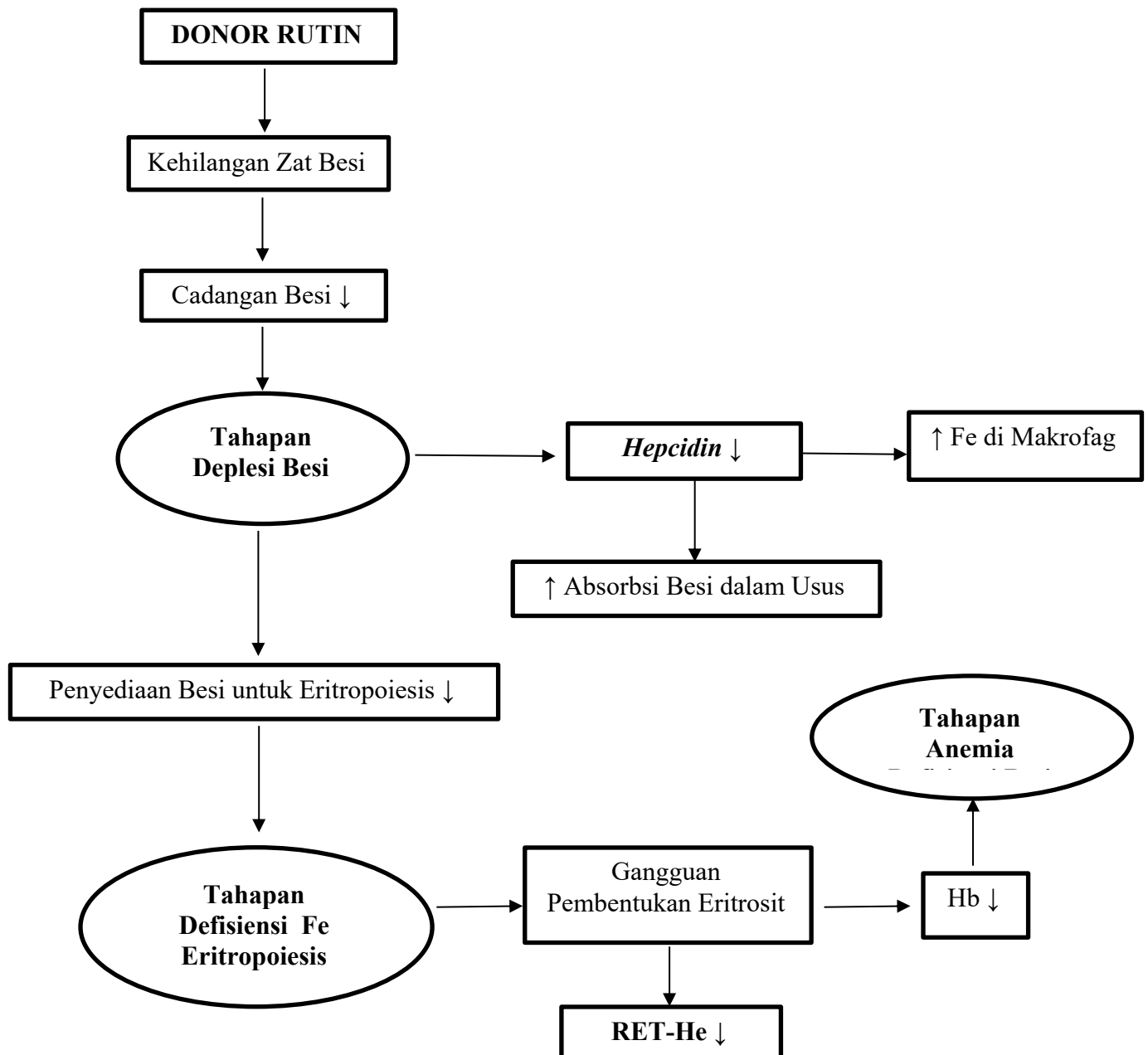
Pemeriksaan RET-He adalah pengukuran kandungan hemoglobin dalam retikulosit yang hanya dapat dikerjakan dengan *automated hematology analyzer*. Metode yang digunakan adalah *flowcytometry*. Parameter ini mengukur kadar Hb per sel dengan pemancaran cahaya sudut akan tetapi kedua hal tersebut bukan parameter yang identik. Pengukuran RET-He memberikan gambaran sesungguhnya dari ketersediaan besi untuk sintesa hemoglobin dalam sel darah merah selama periode 3 - 4 hari sebelumnya, karena retikulosit yang beredar dalam darah perifer sebagai retikulosit hanya 24 – 48 jam setelah diproduksi sumsum tulang. Pasien masih mungkin memiliki penyimpanan zat besi yang memadai akan tetapi mengalami defisiensi besi untuk

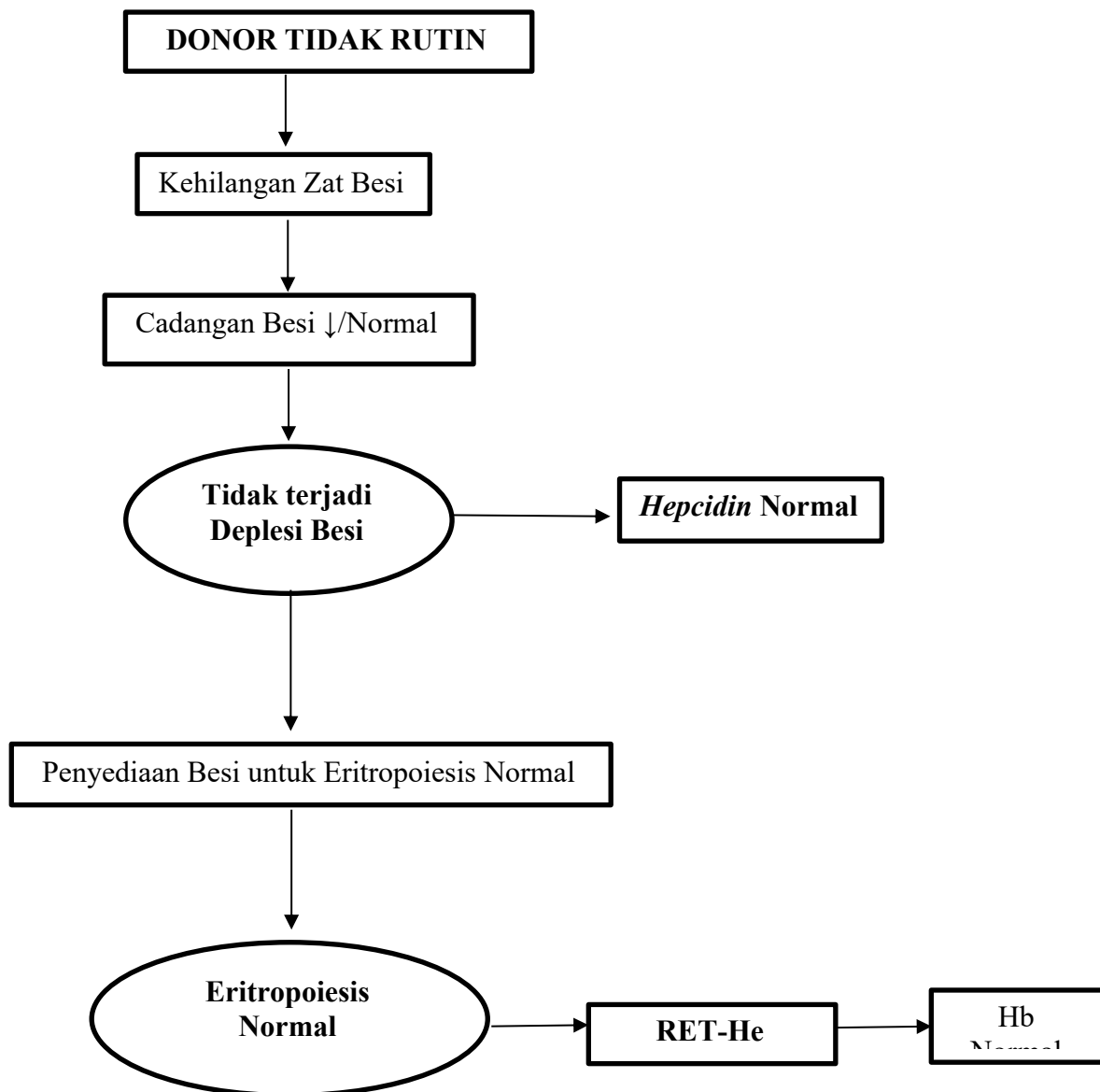
eritropoiesis (defisiensi besi fungsional). Penanda status zat besi, yaitu feritin, besi serum dan saturasi transferin mungkin sulit untuk diinterpretasikan dalam keadaan peradangan akut. Kandungan hemoglobin pada retikulosit memberikan informasi paling awal terjadinya defisiensi besi fungsional (Suega, 2015).

Menurut Chinudomwong P et al, menerapkan nilai cutoff RET-He adalah 30 pg, dalam mendiagnosa anemia defisiensi besi memiliki sensitivitas 96%, spesifisitas 97.4%, PPV 80%, dan NPV 99.6%. RET-He > 30 pg digunakan untuk menyingkirkan anemia defisiensi besi karena sensitivitas dan spesifitas diagnostiknya sangat baik (Chinudomwong P et al, 2020).

BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori





3.2 Kerangka Konsep

