

Artikel asli

## **PERBANDINGAN BEBERAPA METODE DIAGNOSIS ANEMIA DEFISIENSI BESI: usaha mencari cara diagnosis yang tepat untuk penggunaan klinik**

Ketut Suega, I Made Bakta, Losen Adnyana, Tjok Darmayuda  
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RS Sanglah Denpasar, Bali

ABSTRACT

### **COMPARISON BETWEEN DIAGNOSTIC METHODS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA: An effort to find the best diagnostic method in clinical practice**

Iron deficiency anemia (IDA) is the most widespread public health problems. In 1989 WHO report more than one third of world's population suffered from anemia and half of them with iron deficiency anemia. Iron deficiency anemia can cause reduced work capacity in adults and impact motor and mental development in children and adolescents. It also can increase risk of infection, mother mortality rate, affects cognition in adolescents girls and causes fatigue in adult women. IDA may affect visual and auditory functioning and is weakly associated with poor cognitive development in children. The diagnosis of IDA requires proper clinical manifestation, laboratory evidence and also others diagnostic test that support iron deficiency. There are some diagnostic tests frequently use in clinical practice to diagnose IDA, such as the morphology of erythrocyte, examination of serum iron and total iron binding capacity, examination of ferritin serum, and bone marrow staining. Knowing the best of diagnostic methods can use in clinical practice and also knowing the profile of IDA, can leads into better management of IDA in population. A diagnostic test was done in order to know the sensitivity and spesifity of erythrocyte index, serum iron, TIBC, and ferritin serum in dignostic IDA. The study was done at Internal Departement, Sanglah Hospital for 6 months, start from March 2003 until October 2003. The result is Ferritin has the best sensitivity (90.6%) and specificity (90.6%) , with cut off point 35.4 µg/l. MCH as erythrocyte index has sensitivity (84.4%) and specificity (75%) to diagnose IDA, the cut off point is 21.8 pg . Sensitivity and specificity of TIBC is 81.3% and 83.8% with cutt off point 282 µg/l. Sensitivity and specificity saturation of transferin is 84.4% and 79.7% with cutt off point 6%. Serum iron has sensitivity 75.0% and specificity 68.7% with cut off point 17 µg/l.

Keywords: iron deficiency anemia, diagnostic test

### **PENDAHULUAN**

Anemia defisiensi besi merupakan anemia yang paling banyak dijumpai baik di klinik maupun di masyarakat.<sup>1</sup> Menurut WHO pada tahun 1989 lebih dari sepertiga penduduk dunia menderita anemia dan lebih dari setengah kasus anemia tersebut disebabkan oleh karena defisiensi besi.<sup>2</sup> Pada tahun 1990 diperkirakan

terdapat sekitar 500 – 600 juta penduduk dunia menderita anemia defisiensi besi, sebagian besar penderita berada di Negara berkembang. Laporan prevalensi anemia defisiensi besi di Indonesia, termasuk juga di Bali, masih tetap menunjukkan angka yang tinggi.<sup>3</sup>

ADB menimbulkan dampak negatif terhadap kesehatan karena timbulnya anemia sehingga oksigen

yang dihantarkan ke jaringan berkurang. Disamping itu defisiensi besi meskipun tanpa anemia dapat menimbulkan dampak negatif karena besi dibutuhkan oleh berbagai macam enzim dan diperlukan dalam sistem kekebalan tubuh. Defisiensi besi telah terbukti menurunkan kesegaran jasmani, menurunkan tingkat kecerdasan bayi, menurunkan produktivitas dari pekerja, meningkatkan timbulnya infeksi, dan meningkatkan kematian ibu yang sedang melahirkan. Mengingat prevalensinya yang tinggi serta dampak negatifnya terhadap kesehatan maka pencegahan ADB menjadi sangat penting kalau kita ingin meningkatkan kualitas sumber daya manusia. Untuk menyusun strategi pencegahan yang baik maka diperlukan diagnosis yang tepat dan praktis, disamping itu kita juga harus mengenal pola etiologi ADB yang banyak dijumpai di daerah tersebut.<sup>3,4</sup>

Diagnosis anemia defisiensi besi dibuat berdasarkan pemeriksaan klinik dan penunjang laboratorium serta penunjang lainnya, untuk membuktikan adanya anemia defisiensi besi serta mencari penyebab anemia tersebut. Untuk menentukan adanya anemia dan adanya defisiensi besi maka pemeriksaan laboratorium memegang peranan penting. Diagnosis anemia defisiensi besi untuk keperluan klinik dan untuk keperluan penelitian lapangan berbeda dalam beberapa hal. Penelitian lapangan memerlukan cara diagnosis yang praktis, lebih sederhana dan tidak terlalu invasif. Sedangkan ADB di klinik memerlukan pemeriksaan yang akurasinya baik meskipun bersifat invasif. Pemeriksaan yang umum dipakai adalah: (1) pemeriksaan morfologi eritrosit (baik dengan hapusan darah tepi maupun dengan alat hitung elektronik); (2) pemeriksaan kadar besi serum dan total iron binding capacity (TIBC); (3) pemeriksaan kadar feritin serum; (4) pengecatan besi sumsum tulang. Pengecatan besi sumsum tulang bersifat semikualitatif dan invasif sehingga tidak praktis dipakai di lapangan. Pemeriksaan morfologi eritrosit sangat tidak spesifik, karena anemia

hipokromik mikrositer dapat disebabkan oleh berbagai macam anemia di luar defisiensi besi. Sedangkan pemeriksaan besi serum, TIBC, dan feritin serum sangat dipengaruhi oleh adanya infeksi dan peradangan. Oleh karena frekuensi dan pola infeksi di negeri Barat berbeda dengan di Indonesia, maka akurasi parameter ini sebagai alat diagnosis anemia defisiensi besi di Indonesia perlu diperiksa kembali. Juga yang tidak kalah pentingnya adalah untuk mencari nilai batas (*cut off point*) dari besi serum, TIBC dan feritin serum dalam diagnosis anemia defisiensi besi dengan pengecatan besi sumsum tulang sebagai baku emas (*gold standard*). Disamping itu pemeriksaan untuk mencari penyebab (etiologi) anemia defisiensi besi perlu juga diteliti karena pola etiologi anemia defisiensi berbeda-beda menurut daerah masing-masing. Pada orang dewasa penyebab tersering adalah perdarahan tersembunyi dari saluran cerna, dan di negara tropik penyebab tersering adalah infeksi cacing tambang.<sup>3,5</sup>

Mengingat pentingnya peran diagnosis dengan akurasi yang baik dan disesuaikan dengan setting setempat dan pengenalan pola etiologi ADB yang merupakan prasyarat untuk memberikan terapi di klinik dan dalam menyusun strategi pencegahan anemia defisiensi besi di lapangan, maka penelitian untuk melihat pola klinik dan cara diagnosis yang tepat dalam usaha penanggulangan anemia defisiensi besi di klinik dan di masyarakat sangat perlu dikerjakan.

## BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian untuk penelitian ini adalah uji diagnostik (*diagnostic test*) untuk mengukur sensitivitas dan spesifisitas indeks eritrosit, besi serum & TIBC, serta feritin serum dalam diagnostik anemia defisiensi besi. Penelitian dilakukan pada bangsal rawat inap dan poliklinik obat jalan Laboratorium/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah. Penelitian

dilakukan selama 6 bulan, mulai awal Maret sampai dengan akhir Oktober tahun 2003.

Populasi penelitian ini adalah penderita anemia dengan gangguan metabolisme besi pada orang dewasa di Bali. Sampel adalah penderita anemia dengan gangguan metabolisme besi yang dirawat di Lab/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah dan penderita rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RS Sanglah Denpasar. Kriteria inklusi adalah penderita berusia di atas 12 tahun, kadar Hb < 10 g/dl, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi adalah tidak menderita penyakit jantung anemik dekompensata, fungsi ginjal baik dengan kreatinin serum < 2 mg/dl, tidak menderita anemia aplastik yang ditunjukkan oleh sumsum tulang hipoplasia, tidak menderita penyakit hati kronik, tidak menderita anemia hemolitik, tidak menderita keganasan hematologik.

#### Definisi Operasional Variabel

- a. Anemia : suatu keadaan yang ditandai oleh kadar hemoglobin < 10 g/dl.
- b. Anemia defisiensi besi : suatu anemia yang disertai pengecatan besi sumsum tulang negatif.
- c. Indeks eritrosit adalah nilai MCV, MCH, MCHC yang didapat dari pemeriksaan dengan Sysmex SF 3000 hematology auto analyzer.
- d. Besi serum adalah kadar besi dalam serum yang diukur dengan cara cara Peters et al.
- e. TIBC (*total iron binding capacity*) adalah kemampuan transferin untuk mengikat besi yang diukur dengan cara Iron BP test list dari Roche.
- f. Saturasi transferin adalah besi serum dibagi TIBC kali 100%.
- g. Feritin serum : kadar feritin dalam serum yang diukur dengan cara immunoluminescence.
- h. Pengecatan besi sumsum tulang : hapusan aspirasi sumsum tulang yang dicat dengan pengecatan besi Prussian blue, kemudian dibaca oleh 2 orang

hematologist dengan mikroskop binokuler olympus CH no. seri 383525 dengan kekuatan 100 kali menggunakan minyak imersi. Dikatakan ADB bila cadangan besi sumsum tulang tidak ada / (-) berdasarkan kriteria Bain *et al.*,<sup>6</sup> yaitu tidak ditemukan granula / butir-butir hemosiderin yang berwarna biru gelap di sitoplasma sel-sel retikuloendotelial atau sideroblas.

- i. Penyakit jantung anemik dekompensata: adalah gagal jantung kiri atau kongestif yang disebabkan oleh anemia. Diagnosis ditegakkan berdasarkan Buku Pedoman Diagnosis dan Terapi Lab/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar tahun 1993.
- j. Anemia aplastik adalah pansitopenia atau bisitopenia yang memenuhi kriteria International Study Group on Agranulocytosis and Aplastic Anemia.
- k. Penyakit hati kronik adalah penyakit hati yang memenuhi kriteria diagnosis penyakit hati menahun menurut Buku Pedoman Diagnosis dan Terapi Lab/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar tahun 1993.
- l. Anemia hemolitik adalah anemia yang disebabkan oleh proses hemolisis, diagnosis dibuat berdasarkan Buku Pedoman Diagnosis dan Terapi Hematologi, Divisi Hematologi & Onkologi Medik Lab/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar tahun 2000.
- m. Gagal ginjal : menurunnya fungsi ginjal yang ditandai oleh serum kreatinin < 2 mg/dl.
- n. Keganasan hematologik adalah leukemia, mieloma multipel, limfoma maligna dan penyakit mieloproliferatif, yang diagnosis nya dibuat sesuai dengan Buku Pedoman Diagnosis dan Terapi Hematologi, Divisi Hematologi & Onkologi Medik Lab/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar tahun 2000.

Untuk uji diagnosis dilakukan penghitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan nilai

prediktif negatif dengan table 2 X 2 untuk masing-masing pemeriksaan. Untuk membandingkan nilai sensitivitas, spesifisitas, cut off point dari masing-masing pemeriksaan dilakukan analisis dengan ROC.

## HASIL

Dari 96 sampel dalam penelitian ini terdiri atas 38 (39,65%) orang adalah pria dan 58 (60,4%) orang adalah wanita. Rerata usia penderita adalah 43,04 ± 18,80 tahun, dengan usia termuda 13 tahun dan tertua 83 tahun. Berdasarkan golongan umur, sampel paling banyak pada golongan umur 30 – 39 tahun yaitu 32 (33,3%) orang. Rerata Hb 7,03 ± 1,80 g/dl. Berdasarkan berat ringannya anemia, sebagian besar penderita dengan anemia sedang yaitu 43 (44,8%) orang. ADB didapatkan pada 32 (33,3%) orang.

Tabel 1. Karakteristik penderita

Diagnosis	N	Rerata									
		(%)	Umur (th)	Hb (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	SI (ug/dl)	TIBC (ug/dl)	Transferin (%)	Feritin (ug/L)
ADB	32	±	47,0	6,1	69,0	19,3	28,0	14,3	359,5	4,3	10,7
		(33,3)	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Bukan ADB	64	±	19,4	1,9	8,5	3,0	2,8	7,6	86,4	2,9	13,1
		(66,7)	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			18,3	1,55	10,5	4,1	2,2	31,5	90,4	19,9	499,0

## Sensitivitas dan Spesifisitas Indeks Eritrosit

Dengan menggunakan pengecetan besi sumsum tulang sebagai baku emas, dibuat tabel 2 X 2 untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, likelihood ratio (+) dari MCV, MCH dan MCH untuk diagnosis ADB.

Tabel 2. Tabel tabulasi silang MCH dengan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
MCH < 27 pg	31	46	77
MCH ≥ 27 pg	1	18	19
Total	32	64	96

Sensitivitas : 96,9%  
 Nilai Prediktif (+) : 40,3%  
 LR (+) : 1,35

Spesifisitas : 28,1%  
 Nilai Prediktif (-) : 94,7%  
 LR (-) : 0,11

Tabel 3. Tabel tabulasi silang MCV dengan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
MCV < 80 fl	29	33	62
MCV ≥ 80 fl	3	31	34
Total	32	64	96

Sensitivitas : 90,6%  
 Nilai Prediktif (+) : 46,8%  
 LR (+) : 1,76

Spesifisitas : 48,4%  
 Nilai Prediktif (-) : 91,2%  
 LR (-) : 0,19

Tabel 4. Tabel tabulasi silang MCV dan MCH dengan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
MCHC < 31 g/dl	25	34	59
MCHC ≥ 31 g/dl	7	30	37
Total	32	64	96

Sensitivitas : 78,1%  
 Nilai Prediktif (+) : 42,4%  
 LR (+) : 1,47

Spesifisitas : 46,9%  
 Nilai Prediktif (-) : 81,1%  
 LR (-) : 0,47

Tabel 5. Tabel tabulasi silang MCH dan MCV dengan besi sumsum tulang

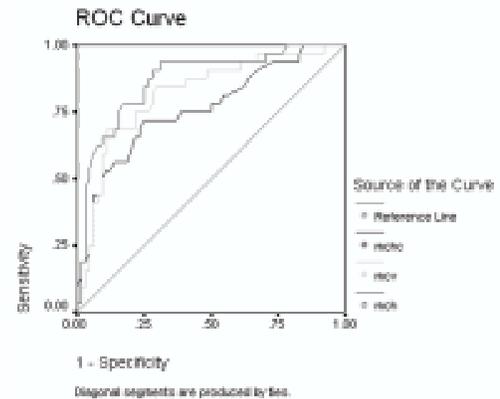
	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
MCH < 27 pg MCV < 80 fl	29	33	62
MCH ≥ 27 pg MCV ≥ 80 fl	3	31	34
Total	32	64	96

Sensitivitas : 90,6%      Spesifisitas : 48,4%  
 Nilai Prediktif (+) : 46,8%      Nilai Prediktif (-) : 91,2%  
 LR (+) : 1,76      LR (-) : 0,19

Tabel 6. Tabel tabulasi silang MCH, MCV dan MCHC dengan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
MCH < 27 pg MCV < 80 fl MCHC < 31 g/dl	24	20	44
MCH ≥ 27 pg MCV ≥ 80 fl MCHC ≥ 31 g/dl	8	44	52
Total	32	64	96

Sensitivitas : 75,0%      Spesifisitas : 68,8%  
 Nilai Prediktif (+) : 54,5%      Nilai Prediktif (-) : 84,6%  
 LR (+) : 2,40      LR (-) : 0,36



Gambar 1. ROC untuk indeks eritrosit (MCH, MCV dan MCHC)

Tabel 7. Area under the curve indeks eritrosit

Variabel	Area	Std error	Asymtotic Sig.	Asymtotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
				MCH	0,870
MCV	0,819	0,047	0,000	0,727	0,911
MCHC	0,760	0,054	0,000	0,654	0,866

### Sensitivitas dan Spesifisitas Besi Serum, TIBC, Saturasi Transferin dan Feritin Serum

Dengan menggunakan pengecetan besi sumsum tulang sebagai baku emas, dibuat tabel 2 X 2 untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, likelihood ratio (+) dari besi serum, TIBC, saturasi transferin dan feritin serum untuk diagnosis ADB.

Tabel 8. Tabulasi silang besi serum dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
Besi serum < 50 ug/dl	32	50	59
Besi serum ≥ 50 ug/dl	0	14	14
Total	32	64	96

Sensitivitas : 100,0%      Spesifisitas : 21,9%  
 Nilai Prediktif (+) : 39,0%    Nilai Prediktif (-) : 100,0%  
 LR (+) : 1,28                  LR (-) : 0,00

Tabel 9. Tabulasi silang TIBC dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
TIBC > 350 ug/dl	22	6	28
TIBC ≤ 350 ug/dl	10	58	68
Total	32	64	96

Sensitivitas : 68,8%      Spesifisitas : 90,6%  
 Nilai Prediktif (+) : 78,6%    Nilai Prediktif (-) : 85,3%  
 LR (+) : 7,32                  LR (-) : 0,34

Tabel 10. Tabulasi silang saturasi transferin dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
Sat. Transf < 15%	31	37	68
Sat. Transf ≥ 15%	1	27	28
Total	32	64	96

Sensitivitas : 96,9%      Spesifisitas : 42,4%  
 Nilai Prediktif (+) : 45,6%    Nilai Prediktif (-) : 96,4%  
 LR (+) : 1,62                  LR (-) : 0,07

Tabel 11. Tabulasi silang besi serum, TIBC dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
Besi serum < 50 ug/dl TIBC > 350 ug/dl	22	5	27
Besi serum ≥ 50 ug/dl TIBC ≤ 350 ug/dl	10	59	69
Total	32	64	96

Sensitivitas : 68,8%      Spesifisitas : 92,2%  
 Nilai Prediktif (+) : 81,5%    Nilai Prediktif (-) : 85,5%  
 LR (+) : 8,82                  LR (-) : 0,34

Tabel 12. Tabulasi silang besi serum, saturasi transferin dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
Besi serum < 50 ug/dl Sat. Transf < 15%	31	37	68
Besi serum ≥ 50 ug/dl Sat. Transf ≥ 15%	1	27	69
Total	32	64	96

Sensitivitas : 96,9%      Spesifisitas : 42,2%  
 Nilai Prediktif (+) : 45,5%    Nilai Prediktif (-) : 96,4%  
 LR (+) : 1,68                  LR (-) : 0,07

Tabel 13. Tabulasi silang TIBC, saturasi transferin dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
TIBC > 350 ug/dl Sat. Transf < 15%	22	5	27
TIBC ≤ 350 ug/dl Sat. Transf ≥ 15%	10	59	69
Total	32	64	96

Sensitivitas : 68,8%      Spesifisitas : 92,2%  
 Nilai Prediktif (+) : 81,5%      Nilai Prediktif (-) : 85,5%  
 LR (+) : 7,32      LR (-) : 0,34

Tabel 14. Tabulasi silang besi serum, TIBC, saturasi transferin dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
Besi serum < 50 ug/dl TIBC > 350 ug/dl Sat. Transf < 15%	22	5	27
Besi serum ≥ 50 ug/dl TIBC ≤ 350 ug/dl Sat. Transf ≥ 15%	10	59	69
Total	32	64	96

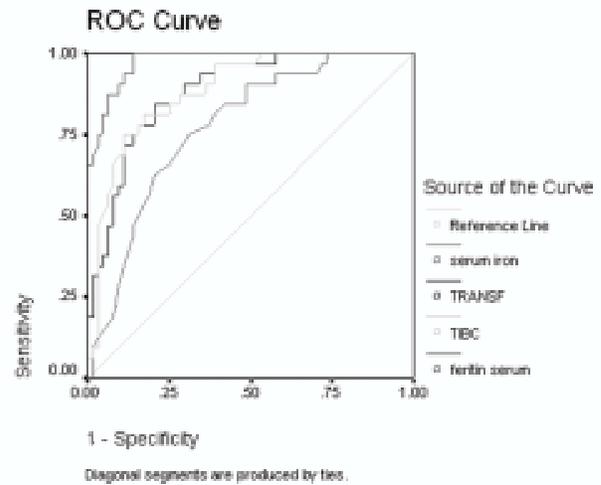
Sensitivitas : 68,8%      Spesifisitas : 92,2%  
 Nilai Prediktif (+) : 81,5%      Nilai Prediktif (-) : 85,5%  
 LR (+) : 7,32      LR (-) : 0,34

Perbandingan Beberapa Metode Diagnosis Anemia Defisiensi Besi :  
 usaha mencari cara diagnosis yang tepat untuk penggunaan klinik  
 Ketut Suega, I Made Bakta, Losen Adnyana, Tjok Darmayuda

Tabel 15. Tabulasi feritin serum dan besi sumsum tulang

	Besi sumsum tulang		Total
	Negatif	Positif	
Feritin serum < 20 ug/l	24	3	27
Feritin serum ≥ 20 ug/l	8	61	69
Total	32	64	96

Sensitivitas : 75,0%      Spesifisitas : 95,3%  
 Nilai Prediktif (+) : 88,9%      Nilai Prediktif (-) : 88,4%  
 LR (+) : 15,96      LR (-) : 0,26



Gambar 2. ROC untuk besi serum, TIBC, saturasi transferin dan feritin serum

Tabel. 16. Area under the curve besi serum, TIBC, saturasi transferin dan feritin serum

Variabel	Area	Std error	Asymtotic Sig.	Asymtotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Feritin					
Serum	0,976	0,012	0,000	0,953	0,999
TIBC	0,887	0,034	0,000	0,821	0,954
Sat.Transf	0,885	0,034	0,000	0,819	0,951
Besi Serum	0,774	0,048	0,000	0,679	0,869

## PEMBAHASAN

ADB merupakan anemia yang paling sering dijumpai baik di negara maju maupun negara berkembang.<sup>7</sup> ADB lebih sering terjadi pada wanita dan anak-anak.<sup>8</sup> Pada penelitian ini ADB didapatkan lebih banyak pada wanita lebih dari pada laki-laki. Rerata usia penderita adalah  $43,04 \pm 18,80$  tahun. Rerata indeks eritrosit pada penderita ADB lebih rendah dari penderita bukan ADB. Kadar besi serum, saturasi transferin dan feritin serum juga lebih rendah pada kasus-kasus ADB, kecuali pada kadar TIBC.

### Sensitivitas dan Spesifisitas Indeks Eritrosit

Sensitivitas dan spesifisitas indeks eritrosit bervariasi. Sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai MCH di bawah 27 pg sebagai alat diagnosis ADB adalah 96,9% dan 28,1%. Sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai MCV di bawah 80 fl adalah 90,6% dan 48,4%. Sedangkan sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai MCHC di bawah 31 g/dl adalah 78,1% dan 46,9%.

Penggabungan MCH, MCV dan atau MCHC ternyata tidak dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas indeks eritrosit tersebut dalam mendiagnosis ADB. Hal yang sama juga didapatkan oleh Yenny K, *et al.*<sup>9</sup>

Penentuan titik pemilah dari masing-masing nilai

indeks eritrosit dapat ditentukan dengan ROC (gambar 1). MCH memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik. MCV mempunyai sensitivitas dan spesifisitas lebih baik dari MCHC. Titik pemilah yang paling baik untuk MCH adalah 21,8 pg dengan sensitivitas 84,4% dan spesifisitas 75,0%. Titik pemilah yang paling baik untuk MCV adalah 73,6 fl dengan sensitivitas 75,0% dan spesifisitas 78,1%. Titik pemilah yang paling baik untuk MCHC adalah 29,7 g/dl dengan sensitivitas 71,9% dan spesifisitas 75,0%.

Tabel 17. Perbandingan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif (NPP), nilai prediktif negatif (NPN), LR (+) dan LR (-) dari indeks eritrosit

Variabel	MCH (pg)		MCV (fl)		MCHC (g/dl)	
	< 27	< 21,7	< 80	< 73,6	< 31	< 29,7
Sensitivitas (%)	96,9	84,4	90,6	75,0%	78,1	71,9
Spesifisitas (%)	28,1	75,0	48,4	78,1	46,9	75,0
NPP (%)	40,3	69,4	46,8	63,2	42,4	59,0
NPN (%)	94,7	88,3	91,2	86,2	81,1	84,2
LR (+)	1,35	3,38	1,76	3,4	1,47	2,9
LR (-)	0,11	0,26	0,19	0,32	0,47	0,37

Pada penderita ADB, kadar MCH dan MCHC akan menurun sedangkan MCHC kurang sensitif, baru menurun pada penyakit yang telah berlangsung lama atau berat.<sup>1</sup> Derajat perubahan kadar indeks sel eritrosit ini sangat berhubungan dengan berat dan lamanya anemia berlangsung, dimana pada defisiensi besi yang ringan dan berlangsung singkat nilai indeks sel eritrosit ini mungkin normal.<sup>1</sup> Kadar MCV juga dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan dan umur.<sup>10</sup> Ukuran sel darah merah lebih kecil sewaktu bayi dan meningkat pelan-pelan selama masa kanak-kanak. Nilai rata-rata MCV pada wanita sedikit lebih besar daripada laki-laki setelah umur 7 tahun.<sup>10</sup> Kadar MCV dan MCHC kadang tidak banyak bisa memberikan informasi diagnostik ADB karena pada keadaan anemia mikrositik akibat penyebab yang lain

seperti thalasemia dan penyakit hemoglobin E, kadarnya juga akan menurun hanya RDW normal.<sup>11</sup> Thompson<sup>12</sup> pada penelitian terhadap 609 penderita dengan memakai kadar MCV < 80 fL mendapatkan sensitivitas 53% dan spesifisitas 84% dari MCV untuk deteksi ADB.

### Sensitivitas dan Spesifisitas Besi Serum, TIBC, Saturasi Transferin, Feritin Serum

Sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai besi serum di bawah 50 ug/dl sebagai alat diagnosis ADB adalah 100,0%, tetapi sensitifitasnya rendah yaitu 21,9%. Sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai TIBC di atas 350 ug/dl adalah 68,8% dan 90,6%. Sensitivitas dan spesifisitas dengan nilai saturasi transferin di bawah 15% adalah 96,9% dan 42,4%. Penggabungan nilai besi serum, TIBC dan saturasi transferin untuk diagnosis ADB, tidak dapat meningkatkan sensitifitas maupun spesifisitasnya (tabel 11 – 14). Feritin serum dengan nilai di bawah 20 ug/l memiliki sensitifitas dan spesifisitas 75,0% dan 95,3%.

Penentuan titik pemilah dari masing-masing nilai besi serum, TIBC, saturasi transferin dan feritin serum dapat ditentukan dengan ROC (gambar 2). Feritin serum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik. TIBC dan saturasi transferin mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang hampir sama. Sedangkan besi serum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling rendah.

Titik pemilah yang paling baik untuk feritin serum dalam mendiagnosis ADB adalah 35,4 ug/l dengan sensitivitas 90,6% dan spesifisitas 90,6%. Titik pemilah yang paling baik untuk TIBC adalah 282 ug/dl dengan sensitivitas 81,3% dan spesifisitas 82,8%. Titik pemilah yang paling baik untuk saturasi transferin adalah 6,0% dengan sensitivitas 84,4% dan spesifisitas 79,7%%. Titik pemilah yang paling baik untuk besi serum adalah 17 ug/dl dengan sensitivitas 75,0% dan spesifisitas 68,7%.

Tabel 18. Perbandingan sensitivitas, spesifisitas, NPP, NPN, LR (+) dan LR (-) dari besi serum, TIBC, saturasi transferin dan feritin serum

Variabel	Besi Serum		TIBC		Sat. Transf		Feritin serum	
	(ug/dl)		(ug/dl)		(%)		(ug/l)	
	< 50	< 17	> 350	> 282	< 15	< 6	< 20	< 35,4
Sensitivitas (%)	100,0	75,0	68,8	81,3	96,9	84,4%	75,0	90,6
Spesifisitas (%)	21,9	68,7	90,6	82,8	42,4	79,7	95,3	90,6
NPP (%)	39,0	54,6	78,6	70,3	45,6	67,5	88,9	82,9
NPN (%)	100,0	84,6	85,3	89,8	96,4	91,1	88,4	95,1
LR (+)	1,28	2,40	7,32	4,73	1,62	4,16	15,96	9,6
LR (-)	0,00	0,36	0,34	0,23	0,07	0,20	0,26	0,10

Besi serum dan saturasi transferin merupakan indikator dari kebutuhan dan penyediaan besi plasma dan tidak menggambarkan keadaan cadangan besi.<sup>13</sup> Kadar besi serum ditentukan oleh keseimbangan dari beberapa faktor yaitu penyerapan besi, penggunaan besi untuk sintesis hemoglobin, pelepasan besi dari penghancuran sel darah merah dan ukuran cadangan besi. Kadar besi serum mengikuti perubahan ritme sirkadian dan berfluktuasi sampai 100 mg/dL selama 1 hari.<sup>10</sup> Pada orang normal kadar besi serum paling tinggi pada pagi hari dan mencapai titik nadir pada malam hari.<sup>10,14</sup> Variasi diurnal ini dipengaruhi oleh kortek adrenal dan sistem saraf otonom.<sup>10</sup> Pada wanita usia produktif, kadar besi serum rendah pada saat menstruasi.<sup>14</sup>

Pada penderita ADB, kadar besi serum menurun dengan kadar rata-rata 28 mg/dL biasanya bervariasi antara 10 – 61 mg/dL.<sup>1</sup> Kadar besi serum yang rendah juga bisa didapatkan pada penderita dengan infeksi akut, inflamasi akut ataupun kronik, keganasan, pembedahan dan minor injuri.<sup>13-15</sup> Di samping itu penggunaan besi serum untuk diagnostik ADB mempunyai keterbatasan yaitu sifatnya tidak stabil, perubahan tiba-tiba dengan kadar besar bisa terjadi pada orang sehat dimana perbedaan > 20% bisa terjadi selama 10 menit.<sup>15</sup> Burns *et al.*,<sup>16</sup> pada penelitiannya terhadap 301 penderita

dengan menggunakan kriteria besi serum  $< 11 \mu\text{mol/l}$  mendapatkan diagnostik ADB sebesar 41% melalui pemeriksaan besi serum dibandingkan pemeriksaan standar. Sensitivitas besi serum untuk diagnostik ADB didapatkan sebesar 78% dengan spesifisitas hanya 36%.

Di dalam plasma, besi akan berikatan dengan transferin.<sup>14</sup> Kapasitas ikatan besi total mencerminkan gangguan cadangan besi namun kurang sensitif dibandingkan feritin serum. Kapasitas ikatan besi total ini akan mulai meningkat saat cadangan besi mulai berkurang.<sup>10</sup> Pada penderita ADB kapasitas ikatan besi total ini biasanya akan meningkat tetapi bisa juga didapatkan normal atau menurun. Burns *et al.*,<sup>16</sup> pada penelitiannya terhadap 301 penderita dengan menggunakan kriteria kapasitas ikatan besi total  $> 45 \mu\text{mol} / \text{l}$  mendapatkan diagnostik ADB sebesar 84% melalui pemeriksaan kapasitas ikatan besi total dibandingkan pemeriksaan standar. Kapasitas ikatan besi total ini mempunyai sensitivitas yang lebih rendah yaitu 55,9% untuk diagnostik ADB namun spesifisitasnya lebih tinggi yaitu sebesar 87,3%. Psaty *et al.*,<sup>17</sup> dalam penelitiannya mendapatkan bahwa kadar kapasitas ikatan besi total  $> 400 \mu\text{g/dL}$  meyakinkan untuk diagnostik ADB sedangkan kadar  $< 200 \mu\text{g/dL}$  sebagian besar dapat menyingkirkan diagnostik ADB. Psaty *et al.*,<sup>17</sup> mendapatkan bahwa penggunaan kapasitas ikatan besi total untuk diagnostik ADB lebih baik dibandingkan saturasi transferin.

Saturasi transferin  $< 16\%$  merupakan kriteria diagnostik untuk defisiensi besi *uncomplicated*.<sup>13</sup> Saturasi transferin ini lebih sensitif sebagai indeks status besi dibandingkan besi serum. Saturasi transferin lebih akurat mencerminkan kemampuan besi untuk proses hematopoiesis namun saturasi transferin ini mempunyai keterbatasan karena sangat tergantung pada kadar besi serum yang mempunyai sifat sangat labil.<sup>10</sup> Burns<sup>16</sup> pada penelitiannya dengan menggunakan kriteria saturasi transferin  $< 20\%$  mendapatkan diagnostik ADB berdasarkan saturasi transferin sebesar 50% dengan sensitivitas 76,5% dan spesifisitas sebesar 45,6%.

Feritin serum merupakan indikator yang baik terhadap cadangan besi. Di daerah pedesaan tropis kadar feritin umumnya lebih tinggi, karena di daerah tropis banyak terdapat penyakit inflamasi.<sup>13</sup>

Beberapa keadaan patologis akan menyebabkan peningkatan kadar feritin serum yaitu seperti pada penyakit inflamasi akut maupun kronis, penyakit hati seperti hepatitis, keganasan darah dan neuroblastoma, pemberian preparat besi parenteral atau peroral dalam jangka panjang.<sup>14</sup> Kadar feritin serum juga meningkat pada penderita dengan infeksi akut, penderita dengan infeksi kronik dimana besi dari kompartemen sel darah merah akan pindah ke sel retikuloendotelial sebagai cadangan besi yang dicerminkan oleh feritin serum yang meningkat.<sup>17</sup> Kadar feritin serum menunjukkan korelasi yang baik dengan kandungan besi dalam sumsum tulang.<sup>18</sup>

Dibandingkan metode pemeriksaan yang lain, pemeriksaan feritin serum mempunyai spesifisitas yang lebih tinggi. Burns *et al.*,<sup>16</sup> pada penelitiannya terhadap 301 penderita mendapatkan sensitivitas sebesar 52,5% dan spesifisitas 95% dari feritin serum untuk diagnosis ADB dengan memakai titik pemilah feritin  $< 13 \mu\text{g/l}$ . Sedangkan Zanella *et al.*,<sup>19</sup> mendapatkan sensitivitas 95% dengan spesifisitas sebesar 82% dari feritin serum pada diagnosis 272 penderita defisiensi besi tanpa komplikasi. Van Zeben *et al.*,<sup>20</sup> dengan memakai titik pemilah feritin  $< 30 \mu\text{g/l}$  bahkan mendapatkan spesifisitas sebesar 90% dengan sensitivitas 100% dari feritin serum untuk diagnosis defisiensi besi pada evaluasi terhadap 104 penderita dengan mikrositosis. Pada orang tua, feritin serum juga merupakan pilihan terbaik untuk diagnosis ADB.<sup>21</sup>

Penelitian di RSUP Sanglah dilakukan oleh Somayana, *et al.*,<sup>22</sup> dengan jumlah sampel 72 orang mendapatkan kadar feritin serum  $40 \mu\text{g/l}$  sebagai titik pemilah terbaik untuk diagnosis ADB, dengan sensitivitas 89,47% dan spesifisitas 92,45%. Pada penelitian ini mendapatkan titik pemilah yang paling

baik adalah 35,4 ug/l dengan sensitivitas 90,6% dan spesifisitas 90,6%. Titik pemilah ini lebih tinggi lebih tinggi dari hasil penelitian-penelitian yang lain dan juga dari buku ajar yang menggunakan modifikasi dari kriteria Kerlin et al. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh tingginya infeksi atau inflamasi yang menyertai penderita-penderita dengan ADB. Oleh karena itu titik pemilah feritin serum dalam diagnosis ADB lebih tinggi di negara-negara tropis dibandingkan di negara-negara maju.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

1. Indek eritosit MCH memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik untuk mendiagnosis ADB. Titik pemilah yang paling baik untuk MCH adalah 21,8 pg dengan sensitivitas 84,4% dan spesifisitas 75,0%. Titik pemilah yang paling baik untuk MCV adalah 73,6 fl dengan sensitivitas 75,0% dan spesifisitas 78,1%. Titik pemilah yang paling baik untuk MCHC adalah 29,7 g/dl dengan sensitivitas 71,9% dan spesifisitas 75,0%.
2. Feritin serum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik. TIBC dan saturasi transferin mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang hampir sama. Sedangkan besi serum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang paling rendah.
3. Titik pemilah yang paling baik untuk feritin serum dalam mendiagnosis ADB adalah 35,4 ug/l dengan sensitivitas 90,6% dan spesifisitas 90,6%. Titik pemilah yang paling baik untuk TIBC adalah 282 ug/dl dengan sensitivitas 81,3% dan spesifisitas 82,8%. Titik pemilah yang paling baik untuk saturasi transferin adalah 6,0% dengan sensitivitas 84,4% dan spesifisitas 79,7%. Titik pemilah yang paling baik untuk besi serum adalah 17 ug/dl dengan sensitivitas 75,0% dan spesifisitas 68,7%.

4. Di daerah tropik dimana kasus infeksi atau inflamasi masih banyak dijumpai, tampaknya titik pemilah feritin serum < 35,4 ug/l masih dapat dipakai untuk diagnosis ADB.

### Saran

Berdasarkan penelitian ini disarankan untuk menggunakan titik pemilah feritin serum < 35,4 ug/l untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi di RS Sanglah, Denpasar.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foester J, Athen JW, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1999.p.808-39.
2. Maeyer DEM. Pencegahan dan pengawasan anemia defisiensi besi. In: Ronaldy DH, editor. *Genewa: WHO; 1995*.
3. Bakta IM. Infeksi caceng tambang pada orang dewasa dan perannya sebagai salah satu penyebab anemia defisiensi besi. (Disertasi), Surabaya, 1993.
4. WHO. *Technical Report Series No. 405. Nutritional anaemias*. Genewa: WHO; 1968.p.9.
5. Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH. *Haematology*. 4th ed. UK: Blackwell Science; 2001.p. 28-42.
6. Bain J, Clark DM, Lampert IA. *Bone marrow pathology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992.p.27-30.
7. Conrad ME. Iron deficiency anemia. *Medicine Journal* 2002;3:114-24.
8. Khusus H, Yip R, Schultink W, Dillon DHS. *World Health Organization hemoglobin cut off points for detection of anemia are valid for an*

- indonesian population. *J of Nutrition* 1999;129:1669-74.
9. Yenny K, Bakta M. Pemeriksaan indeks eritrosit sebagai uji saring anemia defisiensi besi (karya akhir). Denpasar: Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar; 2004.
  10. Lanzkowsky P. Problems in diagnosis of iron deficiency anemia. *Pediatric Annals* 1985;14:618-34.
  11. Farley PC, Foland J. Iron deficiency anemia: how to diagnostic and correct. *Postgrad Med* 1990;87:89-96.
  12. Thompson WG, Meola T, Lipkin M, Freedman MI. Red cell distribution width, mean corpuscular volume, and transferin saturation in the diagnosis of iron deficiency. *Arch Intern Med* 1988;48:2128-30.
  13. Bichile SK. Diagnosis of iron deficiency. *JAPI* 1989;37:681-2.
  14. Lam SK and Quah TC. Iron deficiency. A diagnostic problem. *J of Sin Paediatric Soc* 1987;33:1353.
  15. Cavill I, Jacobs A, Worwood M. Diagnostic methods for iron status. *Ann Clin Biochem* 1986;23:168-71.
  16. Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum test for iron deficiency in hospitalized patients. *AM J Clin Pathol* 1990;93:240-5.
  17. Psaty BM, Tierny WM, Martin DK, Mc Donald CJ. The value of serum iron studies as a test for iron deficiency anemia in a county hospital. *J Gen Intern Med* 1987;2:160-67.
  18. Kimber RJ, Rudzki Z, Blunden RW. Iron deficiency and iron overload: serum ferritin and serum iron in clinical medicine. *Pathology* 1983;15:497-503.
  19. Zanella A, Gridelli L, Berzuni A, Coloti MT, Mozzi F, et al. Sensitivity and predictive value of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med* 1989;113:73-8.
  20. Van Zeben D, Bieger R, Van Wermeskerken RKA, Castel A, Herman J. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *Eur J Haematol* 1990;44:105-8.
  21. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1992;88:205-9.
  22. Somayana G, Bakta M. Pemeriksaan ferritin serum sebagai sarana diagnosis anemia defisiensi besi (karya akhir). Denpasar: Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar; 2005