

**ERITROSIT BERINTI SEBAGAI ALAT PENUNJANG
DIAGNOSIS ASIDOSIS PADA ASFIKSIA NEONATORUM**

*Nucleated Red Blood Cell As Diagnostic Tool For Acidosis In
Neonatal Asphyxia*



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai
derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

Farid Agung Rahmadi

G4A009031

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2013**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS

**ERITROSIT BERINTI SEBAGAI ALAT PENUNJANG DIAGNOSIS
ASIDOSIS PADA ASFIKZIA NEONATORUM**

disusun oleh :

Farid Agung Rahmadi

G4A009031

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 5 Juni 2013
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

DR.Dr. H.M Sholeh Kosim, SpA(K)
NIP: 195107231977121001

Dr. Gatot Irawan Sarosa, SpA(K)
NIP: 196206191989011001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. Dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes, PhD
NIP: 1959052719866032001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Mei 2013

Farid Agung Rahmadi

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Farid Agung Rahmadi
Tempat, tanggal lahir : Semarang, 27 Maret 1983
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki
Alamat : Jln. Kenconowungu Selatan II/9 Semarang

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Hj. Isriati, Semarang, 1987 - 1989
2. SDN Anjasmoro 02, Semarang, 1989 - 1995
3. SMP Negeri 3 Semarang. 1995 - 1998
4. SMA Negeri 3 Semarang, 1998 - 2001
5. Kedokteran Umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, 2001
6. Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, 2009 - sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

- Dokter pada Klinik Mardi Mulya Semarang, 2007 – 2008

D. Keterangan Keluarga

- Ayah Kandung : Ir. Isom Widodo
- Ibu Kandung : Dra. Farichah

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat serta ridlo-Nya, Laporan Penelitian yang berjudul **“Eritrosit berinti sebagai alat penunjang diagnosis asidosis pada asfiksia neonatorum”** dapat diselesaikan, guna memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan kami. Namun, karena dorongan keluarga, bimbingan para guru kami dan kerjasama yang baik dari rekan-rekan maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu kami dalam menyelesaikan penulisan ini, sehingga kiranya tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini kami menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang Prof. Sudharto P. Hadi, MES, PhD dan mantan Rektor Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MSi.Med, Sp.And beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi kami untuk menempuh Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
2. Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Prof. Dr. dr. Anies, MKes, PKK dan mantan direktur Prof. Drs. Y. Warella, MPA, Ph.D yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Prof. Dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes, PhD dan mantan Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K), DMM yang telah memberikan ijin bagi kami untuk menempuh Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dr. Endang Ambarwati, SpRM dan mantan Dekan dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dr. Bambang Wibowo, SpOG(K) dan mantan Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dr. Hendriani Selina, SpA(K), MARS beserta jajaran Direksi yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk meneliti dan menempuh PPDS-1 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, SpA(K) serta dr. Budi Santosa, SpA(K) selaku mantan Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF Kesehatan Anak yang telah memberikan kesempatan kepada

penulis untuk mengikuti PPDS-I dan atas segala ketulusannya dalam memberikan motivasi, bimbingan, wawasan dan arahan untuk menyelesaikan studi.

7. Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K) kami sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas kesabaran, pengertian dalam memberikan arahan, dorongan dan motivasi terus-menerus dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Penghargaan setinggi-tingginya dan rasa terima kasih kami haturkan kepada DR. dr. H. M Sholeh Kosim, SpA(K) sebagai pembimbing utama pada penelitian ini, sebagai guru dan bapak bagi kami atas segala kesabaran dan ketulusannya yang selalu memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. Kepada Dr. Gatot Irawan Sarosa, SpA(K) sebagai pembimbing kedua, kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala ketulusan dalam memberikan bimbingan, serta dorongan, dan motivasi sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan laporan penelitian ini.
10. Kepada (Alm) Prof.Dr.dr.H.Tjahjono, SpPA(K), FIAC, Prof Dr. Lisyani B Suromo, Sp.PK(K), DR. Dr. Moedrik Tamam, SpA(K), Dr.dr.Winarto, SpMK, SpM(K), DMM, DR. Dr. Andrew Johan, MSi, Dr. Dwi Pudjonarko, MKes, SpS, kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesediaannya sebagai tim penguji Proposal dan Tesis serta segala bimbingannya untuk perbaikan dan penyelesaian Tesis ini.

11. Kepada Dr. Anindita Soetadji, SpA(K) kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya selaku dosen wali yang telah berkenan memberikan dorongan, motivasi dan arahan untuk dapat menyelesaikan studi dan penyusunan laporan penelitian ini.
12. Para guru besar dan guru-guru kami staf pengajar di Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, SpA(K), Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, SpA(K), Ssi (Stat), Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, SpA(K), Prof. Dr. dr. Lydia Kristanti K, SpA(K), Prof. Dr. dr. Harsoyo N, SpA(K), DTM&H, Prof. dr. M. Sidhartani, MSc, SpA(K), Prof. Dr. dr. Tatty Ermin S, SpA(K), PhD (alm), dr. H. R. Rochmanadji Widajat, SpA(K), MARS, dr. Kamilah Budhi R, SpA(K), Dr. dr. Tjipta Bachtera, SpA(K), dr. Budi Santosa, SpA(K), dr. HM Sholeh Kosim, SpA(K), dr. Moedrik Tamam, SpA(K), dr. Rudy Susanto, SpA(K), dr. I. Hartantyo, SpA(K), dr. Hendriani Selina, SpA(K), MARS, dr. JC Susanto, SpA(K), dr. Agus Priyatno, SpA(K), dr. Asri Purwanti, SpA(K), MPd, dr. Bambang Sudarmanto, SpA(K), dr. MM DEAH Hapsari, SpA(K), dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K), DR. dr. Mexitalia Setiawati, SpA(K), dr. M.Heru Muryawan, SpA(K), dr. Gatot Irawan Sarosa, SpA(K), dr. Anindita S, SpA(K), dr. Wistiani, SpA(K) MSi.Med, dr. Moh. Supriyatna, SpA(K), dr. Fitri Hartanto SpA(K), dr. Omega Melyana, SpA, dr. Yetty Movieta Nancy, SpA(K), dr. Ninung Rose D, MSi.Med, SpA, dr. Nahwa A, MSi.Med, SpA, dr. Yusrina Istanti, MSi.Med, SpA, dr. Ms Anam MSi.Med, SpA, dr. Arsita E, Msi.Med, SpA, dr Dewi Ratih, Msi.Med, SpA, dr Agustini Utari,

Msi.Med, SpA, dr Tri Kartika, Msi.Med, SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan kami, hanya Allah SWT yang dapat membalasnya dengan yang lebih baik.

13. Teman-teman seangkatan Januari 2009 (Dr. Elvi Suryati, Dr. Kurnia Dwi Astuti, Dr Bambang, Dr. Citra Primavita M) yang telah berbagi suka dan duka, saling memotivasi dan saling membantu selama menempuh pendidikan. Semoga sukses selalu dan yang terbaik untuk kalian.
14. Seluruh teman sejawat peserta PPDS-I, atas kerjasama yang baik, saling membantu dan memotivasi. Juga tak lupa rasa terima kasih dan penghargaan kepada rekan-rekan paramedik RS Dr. Kariadi di bangsal maupun laboratorium yang telah banyak membantu selama penulis menimba ilmu dan melangsungkan penelitian ini.
15. Kepada Semua bayi dan keluarganya yang telah turut berpartisipasi secara ikhlas dalam penelitian ini, kami sampaikan terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya. Semoga anak-anak kelak dapat menjadi generasi yang lebih baik dan sehat. Untuk mereka semua penelitian ini kami persembahkan.
16. Bakti, hormat dan doa serta terima kasih kepada kedua orangtuaku tercinta Ir Isom Widodo dan Dra Farichah yang dengan penuh kasih sayang, doa dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan kemandirian dan tanggung jawab serta memberikan dorongan semangat, bantuan moril maupun material.

17. Terimakasih juga penulis ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satupersatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kiranya hanya Allah SWT yang dapat membalas segala kebaikan, Amin

Tiada gading yang tak retak, kami memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian ini dan memberikan bekal bagi kami untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya dari lubuk hati yang paling dalam, penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan karunia-Nya kepada kita semua, Amin.

Semarang, Mei 2013

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.5. Orisinalitas Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Eritrosit Berinti	7
2.1.1. Eritropoesis	9
2.1.2. Jumlah eritrosit berinti	10
2.1.3. Hemoglobin	12
2.2. Asfiksia Neonatorum	13

2.2.1. Definisi.....	13
2.2.2. Etiologi	13
2.2.3. Patofisiologi	14
2.2.4. Diagnosis	15
2.3. Asidosis	17
2.3.1. Asidosis metabolik	18
2.3.2. Asidosis respiratorik	19
2.3.3. Asidosis pada asfiksia	21
2.4. Eritrosit Berinti dan Asidosis	22
BAB 3. KERANGKA TEORI DAN KONSEP	24
3.1. Kerangka Teori	24
3.2. Kerangka Konsep	25
3.3. Hipotesis	25
BAB 4. METODE PENELITIAN	27
4.1. Ruang Lingkup Penelitian	27
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian	27
4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian	27
4.4. Populasi dan Subyek Penelitian	27
4.4.1. Populasi target	27
4.4.2. Populasi terjangkau	28
4.4.3. Subyek penelitian	28
4.4.3.1. Kriteria Inklusi	28
4.4.3.2. Kriteria Eksklusi	28
4.4.4. Metode sampling	29
4.4.5. Besar sampel penelitian	29
4.5. Variabel Penelitian	30
4.5.1. Variabel bebas	30
4.5.2. Variabel terikat	30

4.5.3. Variabel perancu	30
4.6. Definisi Operasional	31
4.7. Alur Penelitian	32
4.8. Analisis Data..	33
4.9. Etika Penelitian	34
BAB 5. HASIL PENELITIAN	35
5.1. Gambaran Umum Penelitian	35
5.2. Analisis Variabel Perancu	36
5.3. Hubungan Antara Jumlah Eritrosit Berinti dengan Status Asidosis	36
5.4. Status Keasaman Darah Subyek Penelitian	37
5.5. Kurva ROC	38
BAB 6. PEMBAHASAN	40
6.1. Keterbatasan Penelitian	43
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN	44
7.1. Simpulan	44
7.2. Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	xx
LAMPIRAN	xxiii

DAFTAR TABEL

Tabel	Judul	Hal
1	Penelitian yang berhubungan dengan penghitungan jumlah eritrosit berinti	5
2	<i>Apgar Score</i>	16
3	Definisi Operasional.	31
4	Karakteristik subyek penelitian.	35
5	Analisis hubungan antara jumlah eritrosit berinti dengan variabel perancu	36
6	Status keasaman darah subyek penelitian.	37
7	Sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif dari beberapa nilai <i>cut off</i>	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul	Hal
1	Eritrosit berinti	8
2	Kurva disosiasi oksigen	12
3	Bagan kerangka teori	24
4	Bagan kerangka konsep	25
5	Rancangan penelitian	27
6	Bagan alur penelitian	32
7	Kurva ROC	39

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Ethical Clearance
- Lampiran 2. Persetujuan setelah penjelasan (Informed Consent)
- Lampiran 3. Data penelitian
- Lampiran 4. Hasil analisis data

DAFTAR SINGKATAN

AGD	:	Analisis gas darah
ATP	:	Adenosine triphosphate
AUC	:	Area under curve
2,3-DPG	:	2,3-diphosphoglycerate
ECF	:	Extracellular fluid
EPO	:	Eritropoetin
HbA	:	Adult hemoglobin
HbF	:	Fetal hemoglobin
HIF-1	:	Hipoxic inducible factor
HIE	:	Hypoxic ischaemic encephalopathy
HNF-4	:	Hepatic nuclear factor 4
HPHT	:	Hari pertama haid terakhir
ICF	:	Intracellualar fluid
IUGR	:	Intra uterine growth retardation
nRBC	:	Nucleated red blood cells
NaOH)	:	Natrium hidroksida
NaHCO ₃	:	Natrium bikarbonat
NDP	:	Nilai duga positif
NDN	:	Nilai duga negatif
WBC	:	White blood cells

ABSTRAK

Latar Belakang : Asfiksia neonatorum merupakan penyebab utama kematian neonatus sebesar 19% dari lima juta bayi lahir hidup di dunia setiap tahun. Asfiksia mengakibatkan hipoksia, hiperkapnia, dan asidosis. Baku emas pemeriksaan asidosis adalah dengan pH darah arteri yang belum dapat dilakukan di tempat dengan sarana yang terbatas. Hipoksia memicu terjadi peningkatan jumlah eritrosit dan eritrosit berinti. Peningkatan jumlah ini bertujuan untuk meningkatkan oksigenasi jaringan dan berbanding lurus dengan semakin beratnya hipoksia. Pemeriksaan jumlah eritrosit berinti dapat dilakukan di tempat dengan sarana terbatas dengan pembacaan preparat darah apus.

Tujuan : Membuktikan jumlah eritrosit berinti dapat menjadi alat penunjang diagnosis asidosis pada asfiksia neonatorum

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik. Asfiksia ditentukan dengan nilai Apgar, asidosis ditentukan dengan pH dari pemeriksaan analisis gas darah, dan eritrosit berinti diperiksa menggunakan preparat darah apus. Analisis statistik menggunakan uji Spearmans, ROC, X^2 , sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif. Analisis data menggunakan program komputer.

Hasil : Subyek penelitian berjumlah 49 neonatus asfiksia dengan jumlah bayi yang mengalami asidosis sebanyak 23. Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah eritrosit berinti dengan asidosis ($p < 0,0001$), dengan nilai korelasi sedang ($r = -0,516$). Jumlah eritrosit berinti 7/100 leukosit memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebesar 82,6% dan 69,2%, NDP dan NDN sebesar 70,4% dan 81,8%.

Simpulan : Terdapat hubungan sedang negatif antara jumlah eritrosit berinti dengan asidosis. Jumlah eritrosit berinti 7/100 leukosit dapat digunakan sebagai alat penunjang diagnosis asidosis pada asfiksia neonatorum.

Kata kunci : Eritrosit berinti, asidosis, asfiksia.

ABSTRACT

Background : Neonatal asphyxia is the major cause of neonatal death, which is 19% from 5 million life births in one year. Asphyxia leads to hypoxia, hypercapnia, and acidosis. The gold standard for acidosis examination is arterial pH that cannot be done in the limited facilities. Hypoxia causes the increasing of red blood cell and nucleated red blood cell (nRBC) due to the compensation of oxygen demand. It has positive correlation with the severity of hypoxia. Nucleated red blood cell examination available in the limited facilities with blood smear examination.

Purpose : To prove that nRBC can be used as diagnostic tool for acidosis in neonatal asphyxia.

Methods : This is a diagnostic test study. Asphyxia was determine with Apgar score, acidosis by pH in blood gas analysis examination, and nRBC determine with blood smear. Statistical analysis used Spearmans test, ROC, X^2 , sensitivity, specificity, positive and negative predictive value. The data were analyzed with computer program.

Results : The subjects were 49 neonates with asphyxia which are 23 of them got acidosis. There is a correlation between nRBC and acidosis ($p < 0,0001$), with moderate correlative value ($r = -0,516$). nRBC 7/100 White blood cell (WBC) has sensitivity and specificity 82,6% and 69,2% respectively, positive and negative predictive value 70,4% and 81,8% respectively.

Conclusions : There is a moderate negative correlation between nRBC and acidosis. nRBC value 7/100 WBC can be used as diagnostic tool for acidosis in neonatal asphyxia.

Key words : nRBC, acidosis, asphyxia.