

Anemia Defisiensi Zat Besi (Fe)

Intantri Kurniati
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan salah satu penyakit hematologi yang sering ditemukan pada bayi, anak-anak dan perempuan usia reproduksi. Anak-anak dengan ADB akan mengalami gangguan dalam tumbuh-kembang, perubahan perilaku serta gangguan motorik, sehingga dapat mengurangi kemampuan belajar dan menurunkan prestasi belajar di sekolah. Anemia Defisiensi Besi adalah anemia yang disebabkan kurangnya ketersediaan zat besi di dalam tubuh sehingga menyebabkan zat besi yang diperlukan untuk eritropoiesis tidak cukup. Kebutuhan zat besi akan meningkat pada masa pertumbuhan seperti pada bayi, anak-anak, remaja, kehamilan dan menyusui. Pada anak-anak terutama yang mendapat susu formula kebutuhan zat besi meningkat karena sedikit mengandung besi. Diet yang kaya zat besi tidak menjamin ketersediaan zat besi di dalam tubuh karena banyaknya zat besi yang dapat diserap sangat tergantung dari kondisi atau makanan yang dapat menghambat maupun yang mempercepat penyerapan besi. Pada perempuan kehilangan zat besi sering karena menstruasi yang banyak dan lama atau kondisi seperti tumor fibroid maupun malignan uterin. Dalam manajemen anemia defisiensi besi pemeriksaan laboratorium berperan untuk skrining, menegakkan diagnosis, serta memantau keberhasilan terapi.

Kata Kunci : Anemia Zat Besi, Kebutuhan Zat besi, Manajemen Anemia

Iron Deficiency (Fe) Anemia

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) is a haematological disease that is often found in infants, children and women of reproductive age. Children with ADB will experience disruption in development, behavior changes and motor disorders, which can reduce learning abilities and reduce learning achievement at school. Iron deficiency anemia is anemia caused by a lack of iron availability in the body, causing insufficient iron needed for erythropoiesis. Iron needs will increase during growth such as in infants, children, adolescents, pregnancy and breastfeeding. In children, especially those who get formula milk, the need for iron increases because it contains little iron. Iron-rich diets do not guarantee the availability of iron in the body because the amount of iron that can be absorbed depends on the conditions or foods that can inhibit or accelerate iron absorption. In women, iron loss is often due to heavy and prolonged menstruation or conditions such as fibroid tumors or uterine malignancies. In the management of iron deficiency anemia, laboratory examinations play a role in screening, making the diagnosis, and monitoring the success of therapy.

Key Words : Iron Anemia, Iron Requirement, Anemia Management

Korespondensi : dr. Intantri Kurniati, Sp.PK | Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Pendahuluan

Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan salah satu penyakit hematologi yang sering ditemukan pada bayi, anak-anak dan perempuan usia reproduksi. Anak-anak dengan ADB akan mengalami gangguan dalam tumbuh-kembang, perubahan perilaku serta gangguan motorik, sehingga dapat mengurangi kemampuan belajar dan menurunkan prestasi belajar di sekolah. Keadaan ini tentunya dapat menghambat perkembangan kualitas sumber daya manusia. Faktor utama penyebab terjadinya anemia defisiensi

besi pada perempuan usia reproduksi adalah menstruasi dan kehamilan. Mengingat besarnya dampak buruk dari anemia defisiensi zat besi maka perlu kiranya mendapat perhatian yang cukup. Menurut data *World Health Organization* (WHO, 2011) frekuensi defisiensi besi di negara berkembang akan meningkat 2-5 kali menjadi anemia defisiensi besi yang disebabkan beberapa faktor seperti infeksi dan malnutrisi.^{1,2}

Dalam manajemen anemia defisiensi besi pemeriksaan laboratorium berperan untuk skrining, menegakkan

diagnosis, serta memantau keberhasilan terapi.^{2,3}

Pada tinjauan pustaka akan dibahas definisi, metabolisme zat besi, etiologi, patogenesis dan berbagai pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mengelola pasien dengan anemia defisiensi besi.

Isi

Definisi Anemia Defisiensi Besi

Anemia Defisiensi Besi adalah anemia yang disebabkan kurangnya ketersediaan zat besi di dalam tubuh sehingga menyebabkan zat besi yang diperlukan untuk eritropoesis tidak cukup. Hal ini ditandai dengan gambaran eritrosit yang hipokrom-mikrositer, penurunan kadar besi serum, *transferrin* dan cadangan besi, di sertai peningkatan kapasitas ikat besi /*total iron binding capacity* (TIBC).⁴

Etiologi Anemia Defisiensi Besi

Etiologi Anemia defisiensi besi secara umum dibagi 4:

a. Diet atau Asupan Zat Besi yang kurang

Setiap hari zat besi dari tubuh yang diekskresikan melalui kulit dan epitel usus sekitar 1 mg maka diimbangi asupan zat besi melalui diet sekitar 1 mg untuk menjaga keseimbangan asupan dan ekskresi yang berguna untuk kebutuhan produksi eritrosit. Asupan besi yang rendah pada diet yang tidak adekuat dapat menyebabkan cadangan besi berkurang, sehingga proses eritropoesis akan berkurang.³

b. Kebutuhan yang meningkat

Kebutuhan zat besi akan meningkat pada masa pertumbuhan seperti pada bayi, anak-anak, remaja, kehamilan dan menyusui. Pada anak-anak terutama yang mendapat susu formula kebutuhan zat besi meningkat karena sedikit mengandung besi.¹

c. Gangguan Penyerapan

Diet yang kaya zat besi tidak menjamin ketersediaan zat besi di dalam tubuh karena banyaknya zat besi yang dapat diserap sangat tergantung dari kondisi atau makanan yang dapat menghambat maupun yang mempercepat penyerapan besi. Penyerapan besi sangat tergantung dengan adanya asam lambung yang membantu mengubah ion ferri menjadi ion ferro. Gangguan penyerapan besi dapat dijumpai pada pasien dengan sindrom malabsorpsi seperti *gastrectomy*, *gastric bypass*, *celiac disease*.¹

d. Kehilangan Darah yang Kronis

Pada perempuan kehilangan zat besi sering karena menstruasi yang banyak dan lama atau kondisi seperti tumor fibroid maupun malignan uterin. Selain itu, pendarahan melalui saluran cerna bisa disebabkan ulkus, gastritis karena alkohol atau aspirin, tumor, parasit dan hemoroid.³

Patogenesis Anemia Defisiensi Zat Besi

Perkembangan anemia defisiensi besi terdiri 3 tahap:

a. Tahap pertama: Kekurangan besi (delesi besi)

Secara umum pada tahap ini tidak menunjukkan gejala, pada tahap ini persediaan besi di sumsum tulang berkurang. Feritin serum akan menurun akibat meningkatnya penyerapan zat besi oleh mukosa usus sebagai kompensasinya hati akan mensintesis lebih banyak transferin sehingga akan terjadi peningkatan TIBC. Pada keadaan ini tidak menyebabkan anemia (CBC normal) dan morfologi eritrosit normal, distribusi sel darah merah biasanya masih normal.¹

b. Tahap kedua

Disebut juga tahap eritropoesis yang kekurangan besi. Pada tahap ini kandungan hemoglobin (Hb) pada retikulosit mulai menurun, hal ini merefleksikan omset dari eritropoesis yang kekurangan besi. Tetapi karena

sebagian besar eritrosit yang bersirkulasi merupakan eritrosit yang diproduksi saat ketersediaan besi masih adekuat, maka total pengukuran Hb masih dalam batas normal, anemia masih belum tampak. Akan tetapi Hb akan terus mengalami penurunan, *Red Blood Cell distribution Widths* (RDW) akan meningkat karena mulai ada eritrosit yang ukurannya lebih kecil dikeluarkan oleh sumsum tulang. *Serum iron* dan feritin akan menurun, TIBC dan transferin akan meningkat. Reseptor transferrin akan meningkat pada permukaan sel-sel yang kekurangan besi guna menangkap sebanyak mungkin besi yang tersedia. Seperti pada tahap pertama, pada tahap kedua ini juga bersifat subklinis, sehingga biasanya tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium.¹

c. Tahap ketiga

Tahap ini anemia defisiensi besi menjadi jelas, nilai Hb dan hematokrit (Ht) menurun, karena terjadi deplesi pada simpanan dan transport besi maka prekursor eritrosit tidak dapat berkembang secara normal. Eritrosit kemudian akan menjadi hipokromik dan mikrositik. Pada tahap ini terjadi eritropoesis inefektif akibat kurangnya cadangan besi dan transport besi. Pasien akan menunjukkan tanda-tanda anemia dari yang tidak spesifik hingga tanda-tanda anemia berat¹

Patofisiologi Anemia Defisiensi Besi

Pada tahap deplesi besi di sumsum tulang, gambaran darah tepi masih dalam batas normal. Pada tahap defisiensi besi kadar Hb mulai berkurang tapi gambaran eritrosit masih normal. Oksigenasi yang berkurang akibat anemia menyebabkan kebutuhan eritropoetin yang besar dan merangsang sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit, Peningkatan Jumlah lekosit pada anemia defisiensi besi t sangat jarang terjadi, paling sering dijumpai nilai *Mean Corpuscular volume* (MCV) yang rendah dari eritrosit. Pada

morfologi darah tepi dijumpai anisositosis dan poikilositosis (target sel). Nilai feritin serum yang rendah merupakan diagnosis untuk defisiensi besi, tapi kadang beberapa kasus nilai feritin serum masih dijumpai normal, Feritin serum dapat meningkat pada kondisi inflamasi akut. Serum besi yang rendah dapat ditemui pada beberapa penyakit, sehingga serum besi, transferrin tidak bisa menjadi indikator yang tetap untuk defisiensi besi. Khususnya bila serum besi berkurang maka TIBC di serum juga akan meningkat. Rasio besi dan TIBC kurang dari 20% ditemukan pada tahap defisiensi besi tapi akan meningkat pada tahap anemia defisiensi besi. Soluble Transferrin reseptor (sTfR) akan dilepaskan oleh prekursor *erythroid* dan meningkat pada tahap defisiensi besi. Rasio yang tinggi antara TfR terhadap ferritin bisa memprediksi defisiensi besi karena ferritin merupakan nilai diagnosis yang kecil.⁷

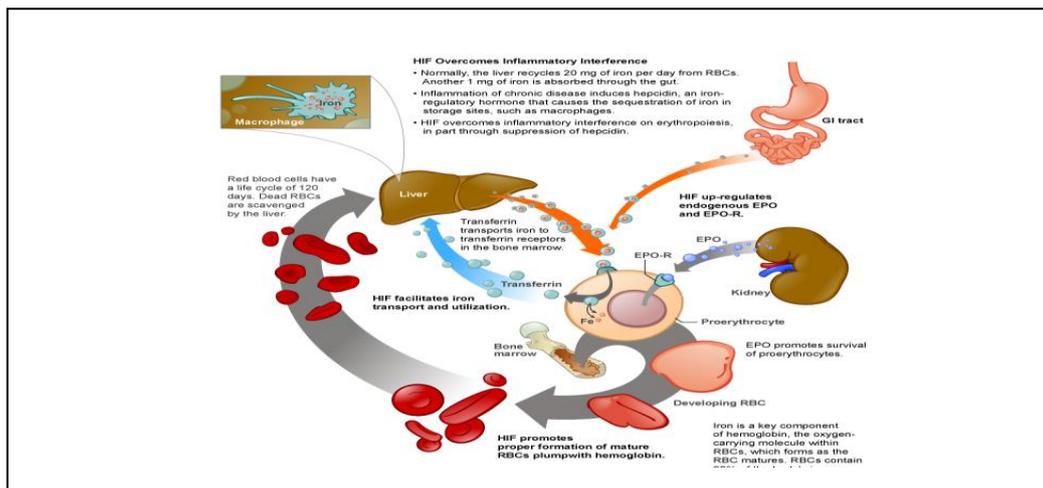
Pemantauan respon hematologi untuk terapi dengan pemberian suplemen besi, biopsi sumsum tulang hanya dilakukan untuk konfirmasi dalam menegakkan diagnosa defisiensi besi.⁷

Metabolisme Zat Besi

Sumber zat besi untuk metabolisme besi berasal dari makanan dan proses penghancuran eritrosit (daur ulang) di retikulo endotelial oleh makrofag. Zat besi yang berasal dari makanan ada 2 bentuk yaitu heme (contoh daging, ikan, ayam, udang, cumi) dan non heme (contoh sayuran, buah, kacang-kacangan, beras, pasta). Zat besi yang berasal dari makanan dalam bentuk ion ferri yang harus direduksi dahulu menjadi bentuk ion ferro sebelum diabsorpsi. Proses absorpsi ini dipermudah oleh suasana asam seperti adanya asam hidroklorida yang diproduksi oleh sel parietal lambung, vitamin C, beberapa substansi seperti fruktosa dan asam amino. Bentuk ion

ferro ini kemudian diabsorpsi oleh sel mukosa usus halus, di dalam sel mukosa usus bentuk ion ferro akan mengalami oksidasi menjadi bentuk ion ferri kembali. Sebagian kecil ion ferri ini akan berikatan dengan apoferritin membentuk feritin, dan sebagian besar akan mengalami reduksi menjadi bentuk ion ferro lagi yang akan dilepaskan ke dalam peredaran darah dan ion ferro direoksidasi menjadi bentuk ion ferri yang kemudian

berikatan dengan *transferin* dan disimpan sebagai cadangan di dalam hati, lien dan sumsum tulang dalam bentuk feritin. Bila cadangan besi dalam tubuh berkurang atau kebutuhan besi meningkat, maka absorpsi zat besi akan meningkat, sebaliknya bila cadangan zat besi meningkat maka absorpsi akan berkurang.^{8,9} Gambar 2.1 berikut menunjukkan metabolisme besi di dalam tubuh.¹⁰



Gambar 2.1. Skema metabolisme Besi

Dikutip dari: Namrata.¹⁰

a. Penyerapan Zat Besi

Besi merupakan komponen *heme* yang sangat penting, salah satu cara untuk mendapatkan besi yang diperlukan adalah melalui diet. Dalam keadaan normal hanya 5-10% besi dalam diet yang diserap, tetapi pada defisiensi besi penyerapan dapat meningkat hingga 20-30%.⁹

Ion ferri yang berasal dari makanan di dalam lambung akan diubah menjadi ion ferro, penyerapan zat besi di mukosa usus halus dalam bentuk ion ferro.¹

Absorpsi besi dari mukosa intestinal dan pelepasannya dari makrofag diatur oleh *hepcidin*. *Hepcidin* adalah protein fase akut yang disintesis dalam hepar dengan adanya stimulasi oleh sitokin pro inflamasi seperti *interleukin* (IL)-1 dan IL-6. Makrofag retikulo endotelial juga menyimpan besi dan

melepaskannya ke sirkulasi. Makrofag mendaur ulang besi dari eritrosit yang difagosit. Setelah eritrosit lisis, hemoglobin didegradasi oleh enzim *heme* oksigenase, besi akan disimpan oleh makrofag. Makrofag juga mendapatkan besi melalui siklus transferrin. Pelepasan besi dari makrofag membutuhkan *ferroportin* dan *ceruloplasmin*. *Ceruloplasmin* berperan mengkatalisis oksidasi besi *ferrous* menjadi *ferric* sehingga dapat berikatan dengan transferrin.^{11,13} *Hepcidin* merupakan regulator penting dan baru ditemukan untuk homeostasis besi. Ada bukti kuat dalam mendukung peranan penting bagi hepcidin disregulasi dalam patogenesis kelebihan zat besi, dan mungkin dalam etiologi dari anemia kronis penyakit. *Hepcidin* menghambat ferroportin (FPN), yang mengangkut besi dari

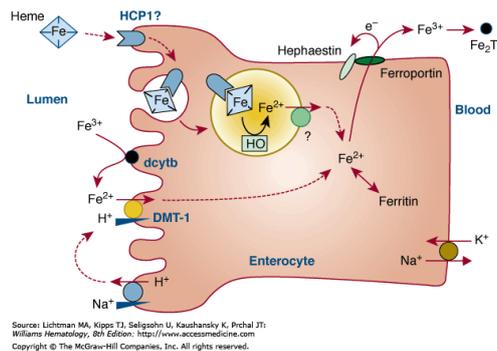
sel dan sangat banyak diekspresikan oleh enterosit, hati dan makrofag. Seperti besi tubuh meningkat, hepcidin diinduksi yang kemudian menghambat pengambilan besi melalui FPN, ini menghambat penyerapan zat besi di dalam usus dan daur ulang besi dari eritrosit oleh makrofag. peradangan.¹¹

b. Transport Besi

Transferin digunakan untuk mengikat ion ferri dan membantu mengirimkan besi ke eritroblast di sumsum tulang melalui sirkulasi plasma. Dua atom dari ion ferri bisa mengikat satu molekul transferin. Besi non *heme* pada permukaan lumen enterosit intestinal akan direduksi oleh *duodenal cytochrome β -like ferri reductase* (Dcytb) dari bentuk ferri menjadi bentuk ion ferro dan ditransportasikan ke dalam sel melalui suatu molekul *Divalent Metal Transporter* (DMT1). Untuk besi *heme*, ambilan intestinal terjadi melalui interaksi dengan *heme carrier protein* (HCP1). Besi pada *heme* kemudian dikatalisasi menjadi ion ferro

dengan bantuan enzim *heme oxygenase* (HO). Besi sebagian ditransportasikan melewati membran basolateral enterosit ke sirkulasi melalui protein transpor *ferroportin* (disebut juga protein IREG1= *iron regulated gene 1*). Enzim hephaestin yang berhubungan dengan *ferroportin* mengoksidasi ion ferro kembali menjadi besi bentuk ion ferri. Ion Ferri berikatan dengan transferin di dalam sistem sirkulasi melewati sirkulasi portal hepar.¹²

Hepcidin mengatur regulasi besi melalui ikatan dengan *ferroportin*, suatu protein transpor transmembran yang diekspresikan pada mukosa sel intestinal dan makrofag. Apabila *hepcidin* berikatan dengan *ferroportin*, akan mengakibatkan *ferroportin* diinternalisasi dan mengalami proteolisis sehingga besi tidak dapat ditranspor keluar dari sel mukosa atau dari makrofag ke dalam plasma.¹³ Gambar 2.2 Transpor besi dari intestinal ke sirkulasi.



Gambar 2.2. Skema Transpor Besi dari Intestinal

Dikutip dari: Hoffbrand.¹²

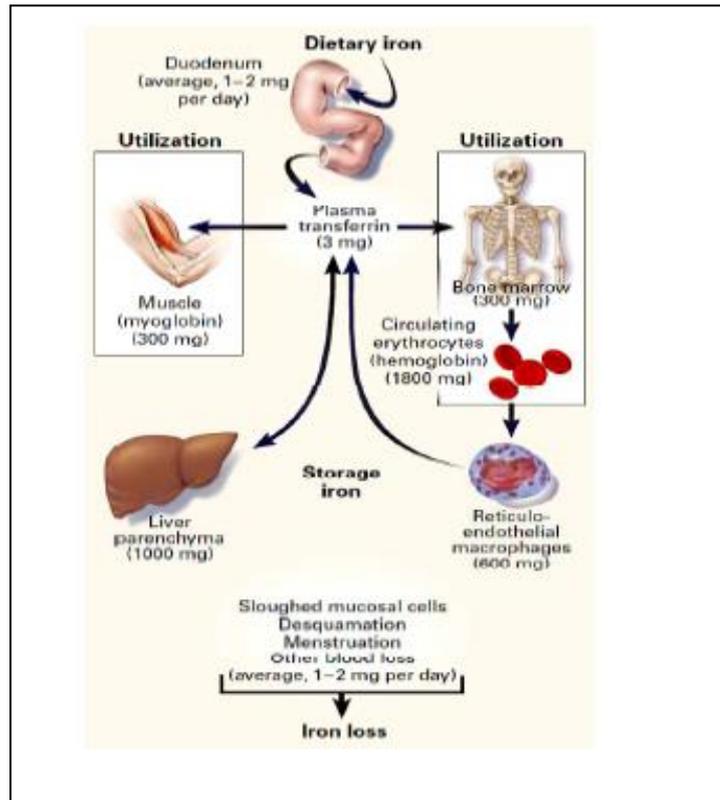
Keterangan gambar :

- DMT: *Divalent Metal Transporter*
- HCP: *Heme Carrier Protein 1*
- Dcytb: *duodenal cytochrom b*

c. Distribusi zat Besi

Kadar besi total dalam tubuh orang dewasa antara 3500-4000 mg, 2/3 nya besi dari total besi di tubuh dapat ditemukan dalam molekul Hb dan 1/3 nya dapat ditemukan sebagai cadangan

di sumsum tulang, hati, lien. Hampir 90% besi disimpan dalam bentuk feritin atau hemosiderin.¹ Distribusi besi ke organ tubuh dapat dilihat pada gambar 2.3 berikut.

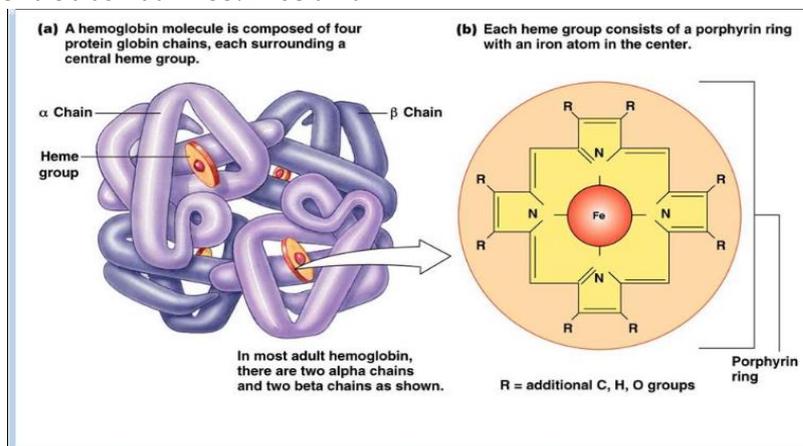


Gambar 2.3 Distribusi Besi Dalam Tubuh
Dikutip dari: Hoffbrand.¹²

Sintesis Hemoglobin

Hemoglobin (Hb) adalah gabungan dari heme dan protein globular (globin) dengan berat molekul 64.4 kDa. Berat hemoglobin sekitar 33% dari berat eritrosit. Sintesis Hb sekitar 66% selama stadium eritroblas dan 33% selama

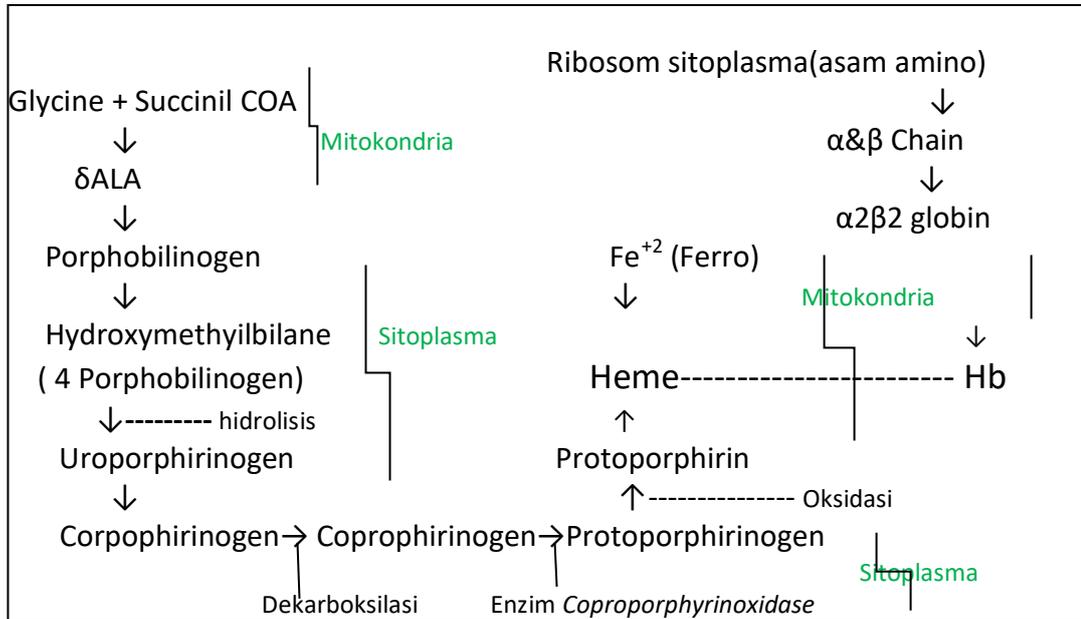
stadium retikulosit. Molekul hemoglobin terdiri dari rantai α dan β ($\alpha_2\beta_2$), komponen heme (terdiri satu atom besi dan cincin porphyrin)¹ Gambar dan keterangan molekul hemoglobin dapat dilihat pada gambar 2.4 berikut.



Gambar 2.4 Molekul Hemoglobin
Dikutip dari : Namrata¹⁰

Ion Ferri yang berasal dari mukosa usus akan dibawa ke membran eritrosit oleh transferin dan masuk membran menuju sitoplasma sebagai bahan untuk produksi Hb. Dalam mitokondria ion

ferri direduksi menjadi ion ferro dan bergabung dengan cincin *protoporphyrin* untuk membentuk heme.¹ Mekanisme sintesis hemoglobin dapat dilihat pada tabel 2.5 berikut.



Gambar 2.5 Sintesis Hemoglobin

Dikutip dari: Harmening¹

Proses sintesis *protoporphyrin* dimulai di dalam mitokondria dengan pembentukan *delta aminolevulinic acid* (δ ALA) berasal dari *glycine* dan *succinyl-CoA*. Seterusnya, proses dilanjutkan dengan pembentukan *porphobilinogen*, *uroporphyrin* dan *coproter* di sitoplasma sel, dua molekul δ ALA bergabung membentuk *porphobilinogen* yang mengandung satu rantai *pyrrole* melalui proses deaminasi, empat *porphobilinogen* digabungkan menjadi *hydroxymethylbilane*, yang kemudian dihidrolisis menjadi *uroporphyrin*. *Uroporphyrin* kemudian mengalami dekarboksilasi menjadi *coporphyrin*. Enzim *coporphyrinoxidase* mengoksidasi *coporphyrin* menjadi *protoporphyrinogen*.

Protoporphyrinogen seterusnya dioksidasi membentuk *protoporphyrin*. Rantai globin digabungkan oleh ribosom sitoplasmik yang dikawal oleh dua kluster *gene* pada kromosom 11 dan 16. Hasil akhirnya adalah molekul globin yang tetramer yaitu dua rantai α -globin

dan dua rantai non- α -globin. Penggabungan molekul hemoglobin ini terjadi di dalam sitoplasma sel. Terdapat sejumlah kecil zat besi, *protoporphyrin* dan rantai globin bebas yang tersisa setelah proses sintesis hemoglobin selesai. Zat besi tersebut disimpan di hati, lien, sumsum tulang, dan otot *skletal* sebagai feritin atau hemosiderin.¹

Globin tersusun atas dua pasang rantai polipeptida yang berbeda, yaitu rantai α dan dua rantai non α ($\beta, \gamma, \delta, \epsilon$). Rantai α terdiri dari 141 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada kromosom 16, sedangkan rantai non α terdiri dari 146 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada kromosom 11. Dua puluh jenis asam amino diperlukan untuk mensintesis rantai-rantai polipeptida globin. Semua jenis asam amino yang membentuk rantai polipeptida adalah sama, adapun perbedaan antara keempat rantai tersebut terletak pada susunan asam aminonya.¹

Kebutuhan Zat Besi

Kebutuhan besi di dalam tubuh per hari dipengaruhi oleh kondisi fisiologis seperti menstruasi, kehamilan, menyusui dan masa pertumbuhan. Pada kehamilan dan menyusui kebutuhan besi per hari meningkat sekitar 3.0 mg dari nilai minimum, pada kehamilan trimester kedua dan ketiga kebutuhan besi meningkat sekitar 5- 6 mg dari nilai minimum, sehingga kebutuhan besi total selama kehamilan sekitar 1000 mg.¹

Di Amerika, insidensi hipoferremia pada wanita sekitar (13.9%) dibandingkan pada laki-laki (8.3%). Pada anak-anak yang umurnya kurang dari 2 tahun sering terjadi anemia defisiensi besi karena kebutuhan zat

besi meningkat pada masa pertumbuhan⁸

Pada wanita menyusui dan wanita hamil jumlah zat besi dalam tubuhnya juga akan berkurang. Pada masa kehamilan, besi dan asam folat akan dibutuhkan untuk metabolisme ibu beserta janinnya. Jumlah besi yang cukup pada ibu hamil sangat penting untuk mencegah anemia defisiensi besi pada janinnya. Kebutuhan besi pada bayi sekitar 0,5 mg/hari tapi jumlah ini tidak mencukupi pada Asi sehingga bayi yang hanya mendapatkan Asi saja bisa berisiko untuk menjadi anemia defisiensi besi, maka banyak susu formula untuk anak-anak mengandung tambahan zat besi.^{1,9} Kebutuhan zat besi per hari dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Kebutuhan Besi per Hari menurut Jenis Kelamin dan Usia

Jenis kelamin	Usia	Kebutuhan Fe (mg)
Laki-laki	Dewasa	8 mg
Wanita	>50 tahun	8 mg
	19-50 tahun	18 mg
	Hamil	27 mg
	Menyusui	9-10 mg
Remaja perempuan	9-18 tahun	8-15 mg
Remaja laki-laki	9-18 tahun	8-11 mg
Anak-anak (0-8 tahun)	4-8 tahun	10 mg
	1-3 tahun	7 mg
	7 bulan-1 tahun	11 mg
	0-6 bulan	0,27 mg

Dikutip dari:Kattalin⁹

Diagnosis Anemia Defisiensi Besi

Baku emas untuk mengidentifikasi defisiensi besi adalah biopsi langsung sumsum tulang yang diwarnai dengan pewarnaan *prussian blue* namun aspirasi sumsum tulang bersifat *invasive* bila dilakukan secara rutin sehingga biasanya dilakukan pemeriksaan tidak langsung yang meliputi pemeriksaan hematologi dan biokimia. Pemeriksaan hematologi berdasarkan gambaran eritrosit yaitu Hb dan MCV sedangkan

pemeriksaan biokimia berdasarkan metabolisme besi yaitu *Zinc protoporphyrin* (ZPP) dan konsentrasi feritin serum. Pemeriksaan hematologi lebih banyak tersedia dan harganya relatif tidak mahal dibandingkan untuk pemeriksaan biokimia. Pemeriksaan biokimia ini dapat mendeteksi defisiensi besi sebelum terjadi anemia. Pemeriksaan hematologi yang baru yaitu *reticulocyte hemoglobin content* (CHr) dapat membantu mendiagnosis

defisiensi besi sebelum terjadinya anemia.²

Parameter laboratorium pada Anemia Defisiensi Besi

Parameter untuk skrining dan pemeriksaan laboratorium untuk ADB dapat dilakukan pemeriksaan tes hematologi (Hb, Ht, RDW, MCV,CHR), tes biokimia (serum ferritin, TIBC, ZPP, serum besi, saturasi transferrin).²

Pemeriksaan Hematologi untuk diagnosis Anemia Defisiensi Besi

a. Hemoglobin dan Hematokrit

Pemeriksaan Hemoglobin lebih sensitif dan dapat langsung menentukan anemia dibandingkan Hematokrit. Kedua pemeriksaan ini

Nilai normal Hematokrit:

- Laki-laki : 42-52%
- Perempuan : 37-47%
- Perempuan hamil : >33%
- Bayi baru lahir : 44-64%
- 6-18 tahun : 32-44%
- 2-8 minggu : 39-59%
- 2-6 bulan : 35-50%
- 6 bulan – 1 tahun : 29-43%
- 1-6 tahun : 30-40%

b. Indeks Eritrosit

Mean corpuscular volume (MCV), *mean cell hemoglobin* (MCH) dan *mean cell hemoglobin concentration* (MCHC) memberikan informasi tentang karakter dari eritrosit. *Mean corpuscular volume* merupakan rasio dari hematokrit dibagi eritrosit, MCH merupakan rasio dari Hb dengan eritrosit dan MCHC merupakan rasio dari Hb dengan Ht. Parameter ini digunakan untuk menilai kategori anemia mikrositik, makrositik dan normositik. Nilai rata-rata MCV merupakan volume eritrosit pada histogram. Nilai MCV kurang dari 60 fL akan menunjukkan gambaran eritrosit yang mikrosit maka gambaran

tidak mahal, hasil cepat untuk menilai anemia dan sering digunakan untuk skrining defisiensi besi. Hb dan Ht merupakan penanda yang terlambat untuk defisiensi besi sehingga tidak spesifik untuk anemia defisiensi besi dan prediksinya kurang sebagai anemia defisiensi besi.² Menurut WHO definisi anemia adalah Hb kurang dari 13 g/dL untuk laki-laki usia > 15 tahun, kurang dari 12 g/dL untuk perempuan usia > 15 tahun dan kurang dari 11 g/dL untuk perempuan hamil. Nilai hematokrit dalam persen lebih kurang 3 kali kadar Hb bila ukuran eritrosit dalam batas normal. Bila nilai Ht menurun merupakan indikasi anemia.^{2,15}

histogram akan miring ke kiri, sedangkan nilai MCV yang lebih dari 120 fL akan terlihat pada histogram miring ke kanan dan ini menunjukkan eritrosit yang makrosit. Metode ini menggunakan impedan dimana menilai sel berdasarkan ukuran, jumlah dan volume. dapat memberikan informasi tentang karakter dari eritrosit. *Mean corpuscular volume* menggambarkan klasifikasi eritrosit yang normokrom, mikrosit dan makrosit. *Mean cell hemoglobin* menggambarkan rata-rata berat dari Hb per eritrosit. *Mean cell hemoglobin concentration* menggambarkan klasifikasi eritrosit normokrom atau hipokrom.¹⁵

$$MCV = \frac{Hct(\%) \times 10}{RBC \text{ count}/mm^3} = fl$$

$$MCHC = \frac{Hb \times 100}{Hct} = \%$$

$$MCH = \frac{Hb \times 10}{RBC \text{ count}/mm^3} = pg$$

Nilai normal : MCV 60-120 fl

MCH 28-31 pg

MCHC 32-36%

c. Red blood cell distribution widths (RDW)

Dalam suatu penelitian pada orang dewasa ditemukan peningkatan RDW >15% mempunyai sensitivitas antara 71-100% dan spesifitas 50% dalam mendiagnosis defisiensi besi (ADB). Penelitian lain pada bayi berusia 12 bulan peningkatan RDW diatas 14% mempunyai sensitivitas 100% dan spesifitas 82%. Karena RDW spesifitasnya tidak dapat digunakan secara tunggal untuk skrining ADB akan tetapi harus digabungkan MCV untuk dapat membedakan berbagai jenis anemia.²

d. Retikulosit

Retikulosit merupakan gambaran sirkulasi eritrosit yang *immature* dan menurun pada defisiensi besi. Nilai retikulosit dapat menggambarkan respons dan potensi sumsum tulang. Pada anemia defisiensi besi yang disebabkan kehilangan darah jumlah retikulosit akan meningkat. Retikulosit sering digunakan sebagai parameter untuk menilai respon sumsum tulang terhadap suplemen besi. Jika eritropoiesis terstimulasi maka retikulosit tahap maturasi awal akan dikeluarkan ke dalam sirkulasi darah perifer, hal ini disebut sebagai *'left shift reticulocyte'*.^{2,16}

Retikulosit (%) x Hct pasien (%)

45 (%)

e. Reticulocyte Hemoglobin content (CHr)

Retikulosit merupakan tahapan diferensiasi jalur eritroid sebelum menjadi eritrosit matang, yaitu eritrosit muda, yang baru dilepaskan dari sumsum tulang dan masih mengandung Ribosom Nuclead Acid (RNA). Retikulosit berukuran lebih besar dari eritrosit matang. Retikulosit akan berada di sumsum tulang sekitar 2-3 hari sebelum dilepaskan ke sirkulasi perifer. Retikulosit pada sirkulasi perifer akan berada selama 1-2 hari sebelum menjadi eritrosit yang matang.¹⁶

akan membentuk hemoglobin dalam sumsum tulang sehingga memperkirakan ketersediaan fungsional terkini untuk eritrosit. Parameter ini merupakan indikator yang sensitif untuk *iron deficient erythropoiesis* karena masa hidup retikulosit yang singkat. *Reticulocyte Hemoglobin content (CHr)* yang rendah menunjukkan indikasi awal defisiensi besi. Parameter ini dapat diperiksa bersamaan dengan analisis hematologi rutin lainnya. Keuntungan parameter ini dibandingkan pemeriksaan feritin dan transferin adalah CHr tidak dipengaruhi oleh *'acute phase reactant'*. Nilai rujukan CHr adalah 28,2-35,7 pg.^{17,18}

Pemeriksaan CHr menggambarkan kandungan hemoglobin yang terdapat dalam retikulosit (Ret-He) yang memberikan informasi yang lebih akurat mengenai pasokan besi pada eritropoesis. Pemeriksaan Ret-He merupakan penilaian langsung jumlah besi yang

Reticulocyte Hemoglobin content (Ret-He) merupakan konsentrasi protein yang mengandung besi dalam retikulosit, digunakan pada beberapa laboratorium hematologi dengan menggunakan alat hematologi otomatis

dengan metode *flowcytometry* yang juga menentukan indek eritrosit dan retikulosit.² Pemeriksaan hematologi

untuk mendiagnosis ADB dapat dilihat pada tabel 2.2

Tabel 2.2 Pemeriksaan Hematologi untuk Anemia Defisiensi Besi

Pemeriksaan Hematologi	Normal	Depleksi besi	Defisiensi besi Tanpa anemia	Anemi Defisiensi besi
Hemoglobin(g/dl)	N \geq 11	N \geq 11	N \geq 11	\downarrow \leq 11
MCV (fl)	N70-100	N70-100	N70-100	\downarrow $<$ 70
RDW (%)	N $<$ 15	N $<$ 15	N $<$ 15	\uparrow \geq 15
Chr (pg)	N \geq 29	N \geq 29	N $<$ 29	\downarrow $<$ 29
Retikulosit	N 1-5	N 1-5	N 1-5	\downarrow $<$ 1

Dikutip dari: Ann Chen²

Pemeriksaan Biokimia untuk Anemia Defisiensi Besi

Cadangan besi yang kurang merupakan tanda awal dari defisiensi besi. Feritin serum memiliki spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis defisiensi besi, terutama jika dikombinasi dengan penanda lain seperti hemoglobin. Pemeriksaan biokimia yang dilakukan dalam manajemen anemia defisiensi besi adalah feritin serum, *Total Iron Binding capacity* (TIBC), saturasi transferin, Zinc Protoporphyrin (ZPP) dan *soluble Transferrin Receptor* (sTfR).²

a. Feritin Serum

Kadar feritin serum menunjukkan ketersediaan besi tubuh karena protein berikatan dengan cadangan besi di dalam tubuh. Feritin serum juga merupakan reaktan fase akut sehingga bisa meningkat pada keadaan inflamasi dan infeksi kronik.²

Prinsip pemeriksaan feritin serum yaitu mengukur pendaran cahaya pada zat kimia yang dicetuskan oleh tenaga listrik menggunakan metode *Sandwich Electro Chemiluminescence Immuno Assay* (*Sandwich ECLIA*).¹⁹

Nilai rujukan kadar feritin serum :¹⁹

- Laki-laki: 12-300 ng/mL (12-300 mcg/L-Satuan Internasional Unit/SI Unit)
- Wanita: 10-150 ng/mL (10-150 mcg/L-SI Unit)
- Bayi baru lahir: 25-200 ng/mL
- Bayi usia $<$ 1 bulan : 200-600 ng/mL
- Bayi usia 2-5 bulan : 50-200 ng/mL
- Usia 6 bulan-15 tahun: 7-142 ng/mL

b. Total Iron-Binding Capacity (TIBC)

Total Iron Binding Capacity menunjukkan kadar besi total di dalam serum jika semua transferin terikat dengan besi. Transferin adalah protein yang terbentuk di dalam hati yang berfungsi sebagai pembawa besi ke sumsum tulang untuk sintesis hemoglobin atau digunakan oleh sel tubuh.²⁰

Kadar TIBC dihitung berdasarkan penjumlahan *Unsaturated Iron Binding Capacity* (UIBC) dengan besi serum. Nilai rujukan UIBC 160-280 μ g/dL.²⁰

$$\text{TIBC} = \text{UIBC} + \text{Fe serum}$$

Nilai normal antara 250 – 450 µg/dl. *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) efektif untuk mengukur secara tidak langsung konsentrasi *transferrin*. Kondisi malnutrisi, inflamasi, infeksi kronik dan kanker dapat menyebabkan TIBC menurun.^{1,2}

c. Saturasi transferrin

Saturasi transferin merupakan jumlah besi yang ada di plasma atau serum. Kadar besi dalam serum dan TIBC digunakan untuk menghitung persen saturasi. Nilai Saturasi transferrin kurang dari 16% merupakan indikator adanya defisiensi besi. Saturasi transferin dapat meningkat jika terjadi kelebihan jumlah besi (overload).^{1,2}

$$\text{Saturasi transferin (\%sat)} = \frac{\text{serum besi } (\mu\text{g/dl}) \times 100}{\text{TIBC}}$$

Nilai rujukan saturasi transferin adalah sebagai berikut.¹

- Laki-laki : 20-50%
- Wanita : 15-50%
- Remaja : 15-55%
- Bayi baru lahir : 12-15%

d. Zinc protoporphyrin (ZPP)

Zinc protoporphyrin adalah bergabungnya *Zinc* ke dalam protoporphyrin mulai dari proses awal hingga akhir dari biosintesis heme. Ketika besi tidak dapat bergabung dengan *protoporphyrin* untuk membentuk heme maka produksi ZPP akan meningkat dan rasio ZPP/heme juga meningkat. *ZPP/heme* mencerminkan suatu status besi sejak dimulainya sintesis hemoglobin dan bisa mendeteksi defisiensi besi sebelum sampai terjadinya anemia.^{1,2} Nilai rujukan ZPP:²⁰ 16-65 µg/dl.

e. soluble Transferrin Receptor (sTfR)

Transferin merupakan protein yang diproduksi di hepar yang berperan untuk transpor besi. Reseptor transferin merupakan protein transmembran yang ditemukan pada sel yang membutuhkan

besi dalam jumlah besar, yaitu sel-sel yang mensintesis hemoglobin dan plasenta. Transpor besi ke dalam eritroblas diperantari oleh interaksi transferin plasma dengan reseptor sel permukaan (TfR). Jumlah reseptor transferin merefleksikan potensi proliferasi sel. Reseptor transferin yang dapat ditemukan di dalam serum adalah dalam bentuk terlarut (*soluble*) sehingga disebut *soluble Transferrin Receptor (sTfR)*.²¹

Pemeriksaan penanda biologik yang akurat dan tidak dipengaruhi oleh inflamasi diperlukan untuk menilai status besi tubuh. Konsentrasi *sTfR* tidak dipengaruhi oleh reaksi fase akut seperti gangguan fungsi hepar akut atau keganasan seperti halnya feritin, sehingga parameter ini dapat menjadi pilihan untuk membedakan antara anemia penyakit kronis dengan anemia

defisiensi besi karena tidak terpengaruh oleh adanya infeksi/inflamasi.²²

Pemeriksaan sTfR dapat dilakukan dengan beberapa metode dengan prinsip *immunoassay*.²⁴

- a. Metode Imunoturbidimetri
Prinsip: antibodi anti-sTfR yang terikat lateks bereaksi dengan antigen sTfR yang terdapat pada bahan pemeriksaan sehingga akan membentuk kompleks antigen-antibodi. Derajat aglutinasi yang terjadi diukur menggunakan metode turbidimetri
- b. Metode Imunofluoresensi

Prinsip : *Rapid one-step immunofluorometry*

- c. Metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*(ELISA)

Prinsip : reaksi antara antibodi anti sTfR yang dilekatkan pada sumuran (*well*) akan bereaksi dengan sTfR di dalam bahan pemeriksaan membentuk kompleks antigen-antibodi

Nilai rujukan sTfR serum :²⁰

Laki-laki : 2.16-4.54 mg/L.

Wanita : 1.79-4.63 mg/L.

Nilai berbagai parameter biokimia dalam manajemen ADB dapat dilihat pada tabel 2.4

Tabel 2.3 Pemeriksaan Biokimia untuk Anemia Defisiensi Besi

Pemeriksaan Kimia	Normal	Depleksi besi	Defisiensi besi tanpa Anemia	Anemia Defisiensi Besi
Serum ferritin (mcg/dl)(mcg/l)	N 100±60 (1000±600)	↓ < 20(200)	↓ ≤ 10(100)	↓ < 10(100)
Serum besi (ncg/dl)(mcmol/l)	N 115±50 (20.6±9)	N < 115(20.6)	↓ < 60(10.7)	↓ < 40(7.2)
TIBC	N 330±30 (59±5.4)	N 330±390 (64.4 – 69.8)	N / ↑390-410 (69.8 – 73.4)	↑ >10 (73.4)
Transferrin saturasi(%)	N 35±15	N < 30	↓ < 20	↓ < 10
Serum Transferrin reseptor(nmol/l)	N < 35	↑ ≥ 35	↑ ≥ 35	↑ ≥ 35
ZPP(mcmol/mol)	N < 40	N < 40	↑ ≥ 40	↑ ≥ 70

Dikutip dari: Ann Chen Wu²

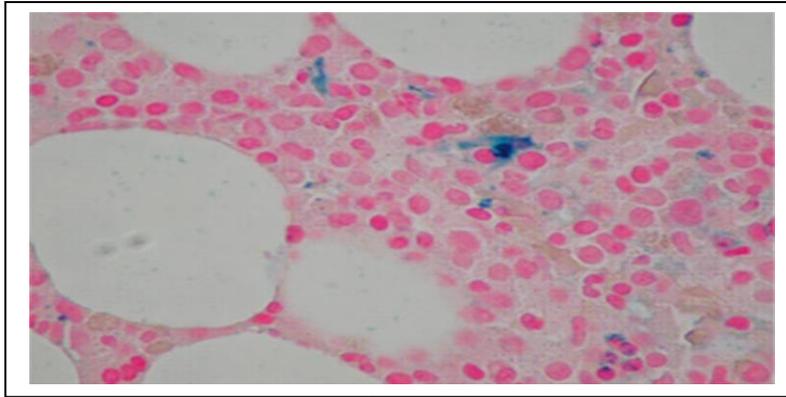
Pemeriksaan Penunjang lain

Salah satu pemeriksaan penunjang lainnya adalah pemeriksaan sumsum tulang, dan pemeriksaan sumsum tulang diindikasikan pada defisiensi besi yang diagnosis sulit ditegakkan dan pemeriksaan-pemeriksaan lainnya yang memberikan hasil meragukan. Pada defisiensi besi, pemeriksaan sumsum tulang dengan pewarnaan *prussian blue* menunjukkan gambaran hiperplastik pada tahap awal, dengan penurunan

rasio myeloid-eritroid (M:E ratio), karena peningkatan dari eritropoiesis. Dengan terus berlangsungnya proses defisiensi besi, hiperplasia akan menghilang dan akan berlanjut dengan produksi RBC yang semakin melambat. Normoblast polikromatofil yang akan memperlihatkan perubahan morfologi yang paling jelas. Perbandingan nukleus dan sitoplasma akan menjadi *asinkron*, dengan pematangan sitoplasma lebih lambat dibandingkan pematangan

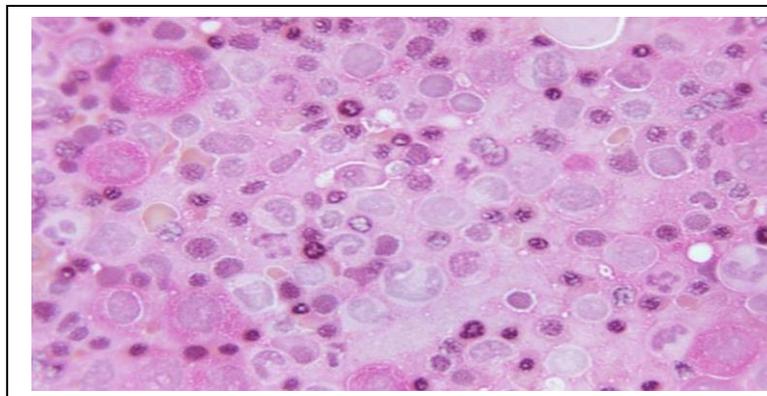
nukleus. Sitoplasma tetap berwarna kebiru-biruan setelah nukleus mulai berkondensasi. Membran sel tampak ireguler dan biasanya disebut “*shaggy*”.

Pada ADB gambaran sumsum tulang dengan pewarnaan prussian blue tidak ada besi yang terwarnai.^{1,2}



Gambar 2.6 Defisiensi Besi pada Sumsum Tulang

Dikutip dari : Nilman²³



Gambar 2.7 Anemia Defisiensi Besi pada Sumsum Tulang

Dikutip dari : Nilman²³

Monitoring terapi Anemia defisiensi Besi

Dalam waktu 4 hari sampai 30 hari setelah pengobatan didapatkan peningkatan kadar hemoglobin, setelah 1 bulan terapi Hb akan meningkat 1 g/dl. Cadangan besi akan terpenuhi 1–3 bulan setelah terapi. Respons pengobatan mula–mula tampak pada perbaikan besi intraseluler dalam waktu 12 – 24 jam. Hiperplasia seri eritropoetik dalam sumsum tulang terjadi dalam waktu 36-48 jam. Hemoglobin, MCV,

RDW, serum ferritin harus diperiksa kembali. Terapi besi harus dilanjutkan 2-3 bulan setelah kadar Hb mencapai normal dan Hb harus tetap diperiksa sampai 6 bulan setelah selesai terapi besi. Untuk menghindari adanya kelebihan besi maka jangka waktu terapi tidak boleh lebih dari 5 bulan.²

Ringkasan

Anemia Defisiensi Besi (ADB) merupakan penyakit hematologi yang paling sering ditemukan pada bayi, anak

dan perempuan usia reproduksi. Efek dari ADB pada anak-anak dapat mengakibatkan penurunan fungsi kognitif, perubahan perilaku dan terganggu tumbuh-kembang. Penyebab ADB yang paling sering ditemukan pada anak disebabkan infeksi dan malnutrisi.

Mengingat besarnya dampak dari Anemia Defisiensi Besi oleh sebab itu perlu mendapat perhatian dan penanganan segera. ADB dapat dideteksi lebih awal dengan melakukan skrining pada pemeriksaan hematologi (Hb, Ht, Indek eritrosit, Retikulosit, Retikulosit-Hemoglobin, dan Distribusi Eritrosit) dan kimia (feritin serum, *Total Iron Binding Capacity*, Saturasi Transferin, *Zinc Protoporphyrin* dan *soluble Transferrin receptor*)

Daftar Pustaka

1. Harmening D. Iron metabolism and Hypochromic Anemias. Dalam: Harmening D, editor. *Clinical Hematology and Fundamental of hemostasis*. USA:Philadelphia2009. hlm. 124-5.
2. WU Ann C LL. screening for iron deficiency. *Pediatric in review*. 2002 5 may;23:171-7.
3. R Bernadette FG, K Elaine. Disorder of Iron and Heme Metabolism. Dalam: Wurm E, editor. *Hematology Clinical Principles and Applications*. Edisi ke-4. St Louis: Missouri, Elsevier Saunder: Andrew Allen; 2012. hlm. 254-8.
4. Laposata M. Disease of Red blood Cell. dalam *The Diagnosis of Disease in The clinical laboratory*. Mc Groww Hill Medical. hlm. 218-9
5. Zaskia, Kiess The High Prevalence of Low Haemoglobin Concentration among Indonesian Infant Age 3-5 Months is related to Maternal Anemia. 2002. 132: 2215-21
6. lis. Pusat Penelitian Dan Pengembangan Gizi dan makanan (P3GM) Depkes RI. Pemberian zat besi Fe dalam Kehamilan. Universitas Islam Sultan agung Semarang.
7. McPhee, Ganong, *Patophysiology of Disease and Introduction of Clinical medicine*. Ed. 5: 231
8. Mc Cance. Alteration of Erythrocyte Function. *Patophysiology the Biologic Basic Disease in Adult and A Children*. Ed 5. Darlene Como : 2003 hlm: 933-4
9. Kattalin A. Optimal Management of Iron Deficiense Anemia do to poor dietary. *International Journal of General medicine*. 2011:741-50
10. Namrata C. Structure of Haemoglobin and Iron Metabolsm. An overview published. February 3, 2013
11. Adamson JW. Iron Deficiency and other Hypoproliferative Anemias. In : KLongo DL. *Harrisons's Hematology and Oncology*. Edisi ke-17. New York: Mc Graw Hill, 2010. hlm. 70-80.
12. Hoffbrand AV, Moss PA, Pettit JE. Erythropoiesis and General Aspects of Anaemia. Dalam : *Essential Haematology*. Edisi ke-5. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. hlm. 12-42
13. Andrews NC. Iron Deficiency and Related Disorders. In: Greer GM, Paraskevas F, Glader B (editors). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Edisi ke-11. Philadelphia: Lippincot, Williams, Wilkins, 2004. hlm. 947-1009.
14. Bionich PL. Shortcoming in infan Iron Deficiency Screening Method. *Official Journal of The American Academy of Pediatrics*. 2012:291-3

15. Harmening D. Morphology of Human Blood and Marrow Cells. Dalam: Harmenin D, editor. Clinical Hematology and Fundamental of hemostasis. USA:Philadelphia2009. hlm. 124-5.
16. [Wysocka J, Turowski D](#). New Reticulocyte Indices and Their Utility in Hematologic Diagnosis. [Pol Merkur Lekarski](#) [abstract]. 2010 [diunduh 2 Februari2011]. Tersedia dari: PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070726>.
17. Pagana KD, Pagana TJ . Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, Edisi ke-4. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010.hlm.246-8.
18. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detwiler TC, Essex DW, et al. Measurement of Soluble Transferrin Receptor in Serum of healthy Adults. Clinical Chemistry. 1998;44:35-9. [Diunduh 30 Januari 2012]. Tersedia dari <http://www.clinchem>
19. Pagana KD, Pagana TJ . Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, Edisi ke-4. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010.hlm.246-8.
20. Pagana KD, Pagana TJ . Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, Edisi ke-4. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010.hlm.336-9.
21. Bain BJ. Blood Cells a Practical Guide. Edisi ke-4. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. hlm. 30-53.
22. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble Transferrin Receptors and Iron Deficiency, a Step beyond Ferritin. A Systematic Review. The Journal of Gastrointestinal Liver Disease. 2009;18:345-52. [Diunduh 30 Januari 2012].
23. Nilman. Article Diagnosis Iron Deficiency. Departement of Medicine. Copenhagen University,Hospital Rigshospitalet.