

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar Teori

4. Anemia Defisiensi Besi

a. **Definisi**

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang timbul akibat berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoesis, karena cadangan besi kosong (depleted iron store) yang pada akhirnya mengakibatkan pembentukan hemoglobin berkurang (Bakta, 2006) Anemia defisiensi besi merupakan tahap defisiensi besi yang paling parah, yang ditandai oleh penurunan cadangan besi, konsentrasi besi serum, dan saturasi transferin yang rendah, dan konsentrasi hemoglobin atau nilai hematokrit yang menurun (Abdulmuthalib, 2009)

b. **Prevalensi**

Penelitian Schneider dkk1 di negara bagian California Amerika Serikat tahun 2002 pada 498 anak berusia 12 sampai dengan 36 bulan dari keluarga berpenghasilan rendah menemukan prevalensi ADB 3,4% (JM, et al., 2005). Prevalensi anemia pada anak balita di negaranegara berkembang sekitar 40%-45% (HKI, 1997). Di Chili, Lozoff melaporkan prevalensi defisiensi besi diantara 1657 bayi berusia 1 tahun 34,9%, dan dari 186 bayi anemia 84,9% disebabkan oleh ADB (Lozoff, 2006). Di Indonesia ADB merupakan salah satu

masalah kesehatan gizi utama. Data SKRT tahun 2001 menunjukkan prevalensi ADB pada bayi <1 tahun dan bayi 0-6 bulan berturut – turut 55% dan 61,3% (Untoro, et al., 2003). Suatu penelitian terhadap 990 bayi Indonesia berusia 3-5 bulan, menunjukkan prevalensi ADB 71%.

c. **Patofisiologi**

Absorpsi Besi Untuk Pembentukan Hemoglobin. Proses absorpsi besi dibagi menjadi tiga fase (Bakta, 2006), yaitu:

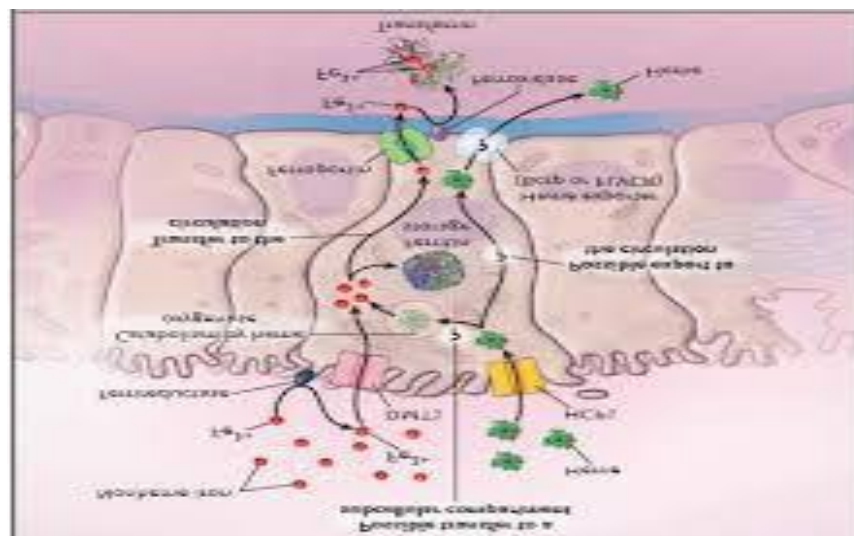
1) **Fase Luminal Besi**

Makanan terdapat dalam dua bentuk, yaitu besi heme dan besi non-heme. Besi heme terdapat dalam daging dan ikan, tingkat absorpsi dan bioavailabilitasnya tinggi. Besi non- heme berasal dari sumber nabati, tingkat absorpsi dan bioavailabilitasnya rendah. Besi dalam makanan diolah di lambung (dilepaskan dari ikatannya dengan senyawa lain) karena pengaruh asam lambung. Kemudian terjadi reduksi dari besi bentuk feri (Fe^{3+}) ke fero (Fe^{2+}) yang dapat diserap di duodenum.

2) **Fase Mukosal**

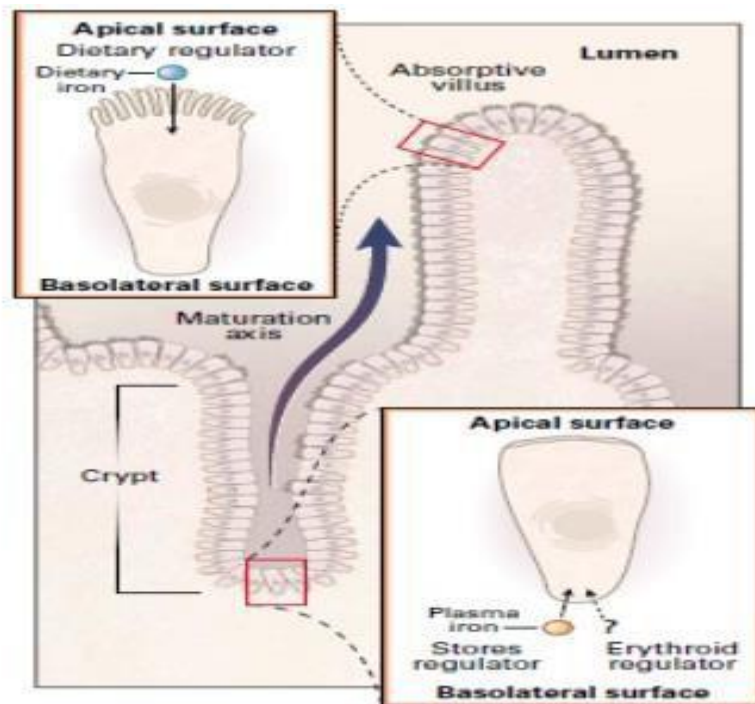
Penyerapan besi terjadi terutama melalui mukosa duodenum dan jejunum proksimal. Penyerapan terjadi secara aktif melalui proses yang sangat kompleks dan terkendali. Besi heme dipertahankan dalam keadaan terlarut oleh pengaruh asam lambung. Pada brush border dari sel absorptif (teletak pada

puncak vili usus, disebut sebagai apical cell), besi feri direduksi menjadi besi fero oleh enzim ferireduktase (Gambar 2.2), mungkin dimediasi oleh protein duodenal cytochrome b-like (DCYTB). Transpor melalui membran difasilitasi oleh vdivalent metal transporter (DMT 1). Setelah besi masuk dalam sitoplasma, sebagian disimpan dalam bentuk feritin, sebagian diloloskan melalui basolateral transporter ke dalam kapiler usus. Pada proses ini terjadi konversi dari feri ke fero oleh enzim ferooksidase (antara lain oleh hephaestin). Kemudian besi bentuk feri diikat oleh apotransferin dalam kapiler usus. Sementara besi non-heme di lumen usus akan berikatan dengan apotransferin membentuk kompleks transferin besi yang kemudian akan masuk ke dalam sel9plmukosa dibantu oleh DMT 1. Besi non-heme akan dilepaskan dan apotransferin akan kembali ke dalam lumen usus (Zulaicha, 2009)



Gambar 1. Absorpsi Besi di Usus Halus (sumber: Andrews, N.C., 2005. *Understanding Heme Transport. N Engl J Med*; 23: 2508-9).

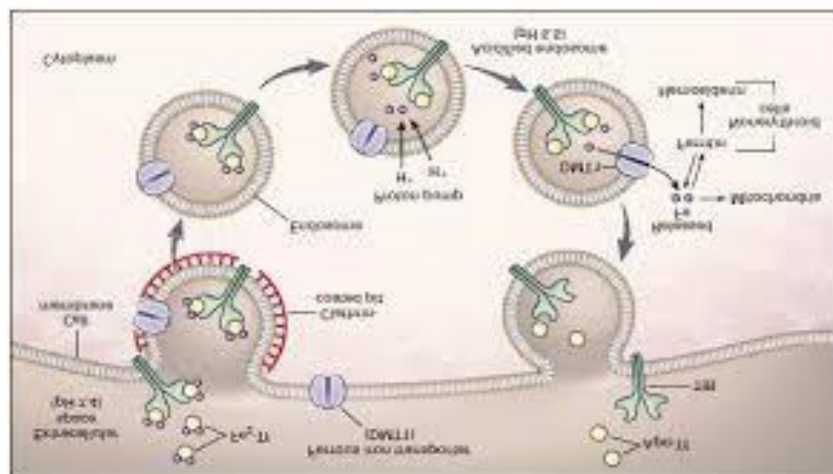
Besar kecilnya besi yang ditahan dalam enterosit atau diloloskan ke basolateral diatur oleh “set point” yang sudah diatur saat enterosit berada pada dasar kript (Gambar 2.3). Kemudian pada saat pematangan, enterosit bermigrasi ke arah puncak vili dan siap menjadi sel absorptif. Adapun mekanisme regulasi set-point dari absorpsi besi ada tiga yaitu, regulator dietetik, regulator simpanan, dan regulator eritropoetik (Bakta, 2006).



Gambar 2Regulasi Absorpsi Besi (sumber: Andrews, N.C., 1999. *Disorders of Iron Metabolism. N Engl J Med*; 26: 1986-95).

3) Fase Korporeal Besi

Setelah diserap melewati bagian basal epitel usus, memasuki kapiler usus. Kemudian dalam darah diikat oleh apotransferin menjadi transferin. Satu molekul transferin dapat mengikat maksimal dua molekul besi. Besi yang terikat pada transferin (Fe^{2+} -Tf) akan berikatan dengan reseptor transferin (transferin receptor = TfR) yang terdapat pada permukaan sel, terutama sel normoblas (Gambar 2.4). Kompleks Fe^{2+} -Tf-TfR akan terlokalisasi pada suatu cekungan yang dilapisi oleh klatrin (clathrin-coated pit). Cekungan ini mengalami invaginasi sehingga membentuk endosom. Suatu pompa proton menurunkan pH dalam endosom sehingga terjadi pelepasan besi dengan transferin. Besi dalam endosom akan dikeluarkan ke sitoplasma dengan bantuan DMT 1, sedangkan ikatan apotransferin dan reseptor transferin mengalami siklus kembali ke permukaan sel dan dapat dipergunakan kembali.



Gambar 3 Siklus Transferin (sumber: Andrews, N. C., 1999. Disorders of Iron Metabolism. N Engl J Med; 26: 1986-95).

Besi yang berada dalam sitoplasma sebagian disimpan dalam bentuk feritin dan sebagian masuk ke mitokondria dan bersama-sama dengan protoporfirin untuk pembentukan heme. Protoporfirin adalah suatu tetrapirrol dimana keempat cincin pirol ini diikat oleh 4 gugusan metan hingga terbentuk suatu rantai protoporfirin. Empat dari enam posisi ordinal fero menjadi chelating kepada protoporfirin oleh enzim heme sintetase ferrocetase. Sehingga terbentuk heme, yaitu suatu kompleks persenyawaan protoporfirin yang mengandung satu atom besi fero ditengahnya (Murray, R.K. dkk. 2003. Biokimia Klinik Edisi 4. Jakarta :EGC.

Seorang anak yang mula-mula berada di dalam keseimbangan besi kemudian menuju ke keadaan anemia defisiensi besi akan melalui 3 stadium yaitu (Dalman, Yip, & Oski , 1993)

1) **Stadium I**

Hanya ditandai oleh kekurangan persediaan besi di dalam depot. Keadaan ini dinamakan stadium deplesi besi. Pada stadium ini baik kadar besi di dalam serum maupun kadar hemoglobin masih normal. Kadar besi di dalam depot dapat ditentukan dengan pemeriksaan sitokimia jaringan hati atau sumsum tulang. Disamping itu kadar feritin/saturasi transferin di dalam serum pun dapat mencerminkan kadar besi di dalam depot.

2) Stadium II

Mulai timbul bila persediaan besi hampir habis. Kadar besi di dalam serum mulai menurun tetapi kadar hemoglobin di dalam darah masih normal. Keadaan ini disebut stadium defisiensi besi.

3) Stadium III

Keadaan ini disebut anemia defisiensi besi. Stadium ini ditandai oleh penurunan kadar hemoglobin MCV, MCH, MCHC disamping penurunan kadar feritin dan kadar besi di dalam serum. Hasil penelitian di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM menunjukkan bahwa 75% dari 47 anak yang mempunyai kadar hemoglobin normal, sudah memperlihatkan kekurangan besi yaitu 1 anak berada dalam stadium-I dan 34 anak berada dalam stadium II. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa 115 dari 383 murid sekolah dasar yang mempunyai kadar hemoglobin normal, telah menunjukkan penurunan kadar besi dalam serumnya.

d. Etiologi

Menurut (Bakta, 2006) anemia defisiensi besi dapat disebabkan oleh karena rendahnya asupan besi, gangguan absorpsi, serta kehilangan besi akibat perdarahan menahun:

- 1) Kehilangan besi sebagai akibat perdarahan menahun dapat berasal dari:

- a) Saluran cerna: akibat dari tukak peptik, pemakaian salisilat atau NSAID, kanker lambung, divertikulosis, hemoroid, dan infeksi cacing tambang
 - b) Saluran genitalia (perempuan): menorrhagia. c. Saluran kemih: hematuria.
 - c) Saluran nafas: hemoptisis.
- 2) Faktor nutrisi, yaitu akibat kurangnya jumlah besi total dalam makanan (asupan yang kurang) atau kualitas besi (bioavailabilitas) besi yang rendah.
 - 3) Kebutuhan besi meningkat, seperti pada prematuritas, anak dalam masa pertumbuhan, dan kehamilan.
 - 4) Gangguan absorpsi besi, seperti pada gastrektomi dan kolitis kronik, atau dikonsumsi bersama kandungan fosfat (sayuran), tanin (teh dan kopi), polyphenol (coklat, teh, dan kopi), dan kalsium(susu)

Penyebab Anemia Defisiensi Berdasar Umur Menurut Saripediatri IDAI

1) Bayi di bawah umur 1 tahun

- a) Persediaan besi yang kurang karena berat badan lahir rendah atau lahir kembar.

2) Anak berumur 1-2 tahun

- a) Masukan (intake) besi yang kurang karena tidak mendapat makanan tambahan (hanya minum susu)
- b) Kebutuhan meningkat karena infeksi berulang/menahun
- c) Malabsorpsi
- d) Kehilangan berlebihan karena perdarahan antara lain karena infestasi parasit dan divertikulum Meckeli.

3) Anak berumur 2-5 tahun

- a) Masukan besi kurang karena jenis makanan kurang mengandung Fe-heme
- b) Kebutuhan meningkat karena infeksi berulang/menahun.
- c) Kehilangan berlebihan karena perdarahan antara lain karena infestasi parasit dan divertikulum Meckeli

4) Anak berumur 5 tahun – masa remaja

- a) Kehilangan berlebihan karena perdarahan antara lain karena infestasi parasit dan poliposis.

5) Usia remaja – dewasa

- a) Pada wanita antara lain karena menstruasi berlebihan

Penyebab anemia gizi pada bayi dan anak (Soemantri, 1982)

1) Pengadaan zat besi yang tidak cukup

- a) Cadangan zat besi pada waktu lahir tidak cukup Berat lahir rendah, lahir kurang bulan, lahir kembar

- b) Ibu waktu mengandung menderita anemia kekurangan zat besi yang berat
- c) Pada masa fetus kehilangan darah pada saat atau sebelum persalinan seperti adanya sirkulasi fetus ibu dan perdarahan retroplasenta
- d) Asupan zat besi kurang cukup

2) Absorpsi kurang

- a) Diare menahun
- b) Sindrom malabsorpsi
- c) Kelainan saluran pencernaan

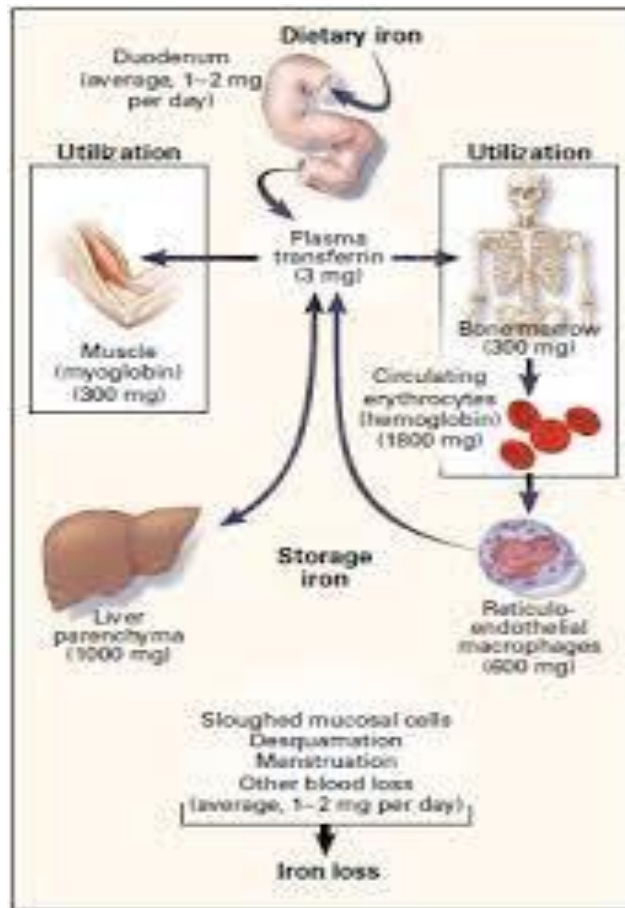
3) Kebutuhan akan zat besi meningkat untuk pertumbuhan, terutama pada lahir kurang bulan dan pada saat akil balik.

4) Kehilangan darah

- a) Perdarahan yang bersifat akut maupun menahun, misalnya pada poliposis rektum, divertikel Meckel
- b) Infestasi parasit, misalnya cacing tambang.

e. Patogenesis

Perdarahan menahun yang menyebabkan kehilangan besi atau kebutuhan besi yang meningkat akan dikompensasi tubuh sehingga cadangan besi makin menurun (Bakta, 2006)



Gambar 4. Distribusi Besi Dalam Tubuh Dewasa (sumber: Andrews, N. C., 1999. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med; 26: 1986-95)

Jika cadangan besi menurun, keadaan ini disebut keseimbangan zat besi yang negatif, yaitu tahap deplesi besi (iron depleted state). Keadaan ini ditandai oleh penurunan kadar feritin serum, peningkatan absorpsi besi dalam usus, serta pengecatan besi dalam sumsum tulang negatif. Apabila kekurangan besi berlanjut terus maka cadangan besi menjadi kosong sama sekali, penyediaan besi untuk eritropoesis berkurang sehingga menimbulkan gangguan pada bentuk eritrosit tetapi anemia secara klinis belum terjadi. Keadaan ini disebut sebagai iron deficient erythropoiesis. Pada fase ini kelainan pertama yang

dijumpai adalah peningkatan kadar free protophorphyrin atau zinc protophorphyrin dalam eritrosit. Saturasi transferin menurun dan kapasitas ikat besi total (total iron binding capacity = TIBC) meningkat, serta peningkatan reseptor transferin dalam serum. Apabila penurunan jumlah besi terus terjadi maka eritropoesis semakin terganggu sehingga kadar hemoglobin mulai menurun (Tabel 2.2). Akibatnya timbul anemia hipokromik mikrositik, disebut sebagai anemia defisiensi besi (“iron deficiency anemia).

.Tabel 1. Distribusi normal komponen besi pada pria dan wanita (mg/kg)

Compound	Men	Women
Storage complexes		
Ferritin	9	4
Hemosiderin	4	1
Transport protein		
Transferrin	<1	<1
Functional compounds		
Hemoglobin	31	31
Myoglobin	4	4
Respiratory enzymes	2	2
Total	50	42

Tabel 2. Perbandingan tahap keseimbangan zat besi yang negatif

Iron status	Stored iron	Transport iron	Functional iron
Iron deficiency anemia	Low	Low	Low
Iron deficiency erithropoiesis	Low	Low	Normal
Iron depletion	Low	Normal	Normal
Normal	Normal	Normal	Normal
Iram overload	High	High	Normal

f. Pengaruh Anemia terhadap Balita Terhadap kekebalan tubuh (imunitas seluler dan humoral)

Kekurangan zat besi dalam tubuh dapat lebih meningkatkan kerawanan terhadap Penyakit infeksi. Seseorang yang menderita defisiensi besi (terutama balita) lebih mudah terserang mikroorganisme, karena kekurangan zat besi berhubungan erat dengan kerusakan kemampuan fungsional dari mekanisme kekebalan tubuh yang penting untuk menahan masuknya penyakit infeksi. Fungsi kekebalan tubuh telah banyak diselidiki pada hewan maupun manusia.

Meskipun telah banyak publikasi yang mengatakan bahwa kekurangan besi menimbulkan konsekuensi fungsional pada sistem kekebalan tubuh, tetapi tidak semua peneliti mencapai kesepakatan tentang kesimpulan terhadap abnormalitas pada fungsi kekebalan spesifik. Laporan klinis yang pertama-tama dilaporkan pada tahun 1928 oleh Mackay (dikutip oleh Scrimshaw-2) mengatakan bahwa bayi-bayi dari keluarga-keluarga miskin di London yang menderita bronchitis dan gastroenteritis menjadi berkurang setelah mereka mendapat terapi zat besi.

Lebih lanjut di Alaska, penyakit diare dan saluran pernafasan lebih umum ditemui pada orang-orang eskimo dan orang-orang asli yang menderita defisiensi besi. Meningitis lebih sering berakibat fatal pada anak-anak dengan kadar hemoglobin di atas 10,1 g/dl.

1) **Imunitas humoral**

Peranan sirkulasi antibodi sampai sekarang dianggap merupakan pertahanan utama terhadap infeksi, dan hal ini dapat didemonstrasikan pada manusia. Pada manusia kemampuan pertahanan tubuh ini berkurang pada orang-orang yang menderita defisiensi besi. Nalder dkk mempelajari pengaruh defisiensi besi terhadap sintesa antibodi pada tikus-tikus dengan menurunkan setiap 10% jumlah zat besi dalam diet. Ditemukan bahwa jumlah produksi antibodi menurun sesudah imunisasi dengan tetanus toksoid, dan penurunan ini secara proporsional sesuai dengan penurunan jumlah zat besi dalam diet. Penurunan titer antibodi tampak lebih erat hubungannya dengan indikator konsumsi zat besi, daripada dengan pemeriksaan kadar hemoglobin, kadar besi dalam serum atau feritin, atau berat badan.

2) **Imunitas sel mediated**

Invitro responsif dari limfosit dalam darah tepi dari pasien defisiensi besi terhadap berbagai mitogen dan antigen merupakan topik hangat yang saling kontraversial. Bhaskaram dan Reddy menemukan bahwa terdapat reduksi yang nyata jumlah sel T pada 9 anak yang menderita defisiensi besi. Sesudah pemberian Suplemen besi selama empat minggu, jumlah sel T naik bermakna. Srikanti dkk membagi 88 anak menjadi empat kelompok menurut kadar hemoglobin yaitu defisiensi besi berat ($Hb < 8,0$ g/dl). Pada

anak yang defisiensi besi sedang (Hb antara 8,0 - 10,0 g/dl), defisiensi ringan (Hb antara 10,1 - 12,0 g/dl), dan normal (Hb > 12 g/dl). Pada anak yang defisiensi berat dan sedang terjadi depresi respons terhadap PHA oleh limfosit, sedangkan pada kelompok defisiensi ringan dan normal tidak menunjukkan hal serupa. Keadaan ini diperbaiki dengan terapi besi.

3) Fagositosis

Faktor penting lainnya dalam aspek defisiensi besi adalah aktivitas fungsional sel fagositosis. Dalam hal ini, defisiensi besi dapat mengganggu sintesa asam nukleat mekanisme seluler yang membutuhkan metaloenzim yang mengandung Fe. Schrimshaw melaporkan bahwa sel-sel sumsum tulang dari penderita kurang besi mengandung asam nukleat yang sedikit dan laju inkorporasi (3H) thymidin menjadi DNA menurun. Kerusakan ini dapat dinormalkan dengan terapi besi. Sebagai tambahan, kurang tersedianya zat besi untuk enzim nyeloperoksidase menyebabkan kemampuan sel ini membunuh bakteri menurun.

Anak-anak yang menderita defisiensi besi menyebabkan persentase limfosit T menurun, dan keadaan ini dapat diperbaiki dengan suplementasi besi. Menurunnya produksi makrofag juga dilaporkan oleh beberapa peneliti. Secara umum sel T, di mana limfosit berasal, berkurang pada hewan dan orang yang menderita defisiensi besi. Terjadi penurunan produksi limfosit

dalam respons terhadap mitogen, dan ribonucleotide reductase juga menurun. Semuanya ini dapat kembali normal setelah diberikan suplemen besi.

4) **Terhadap kemampuan intelektual**

Telah banyak penelitian dilakukan mengenai hubungan antara keadaan kurang besi dan dengan uji kognitif. Walaupun ada beberapa penelitian mengemukakan bahwa defisiensi besi kurang nyata hubungannya dengan kemunduran intelektual tetapi banyak penelitian membuktikan bahwa defisiensi besi mempengaruhi pemusnahan perhatian (atensi), kecerdasan (IQ), dan prestasi belajar di sekolah. Dengan memberikan intervensi besi maka nilai kognitif tersebut naik secara nyata.

Salah satu penelitian di Guatemala terhadap bayi berumur 6-24 bulan. Hasil, penelitian tsb menyatakan bahwa ada perbedaan skor mental ($p < 0,05$) dan skor motorik ($p < 0,05$) antara kelompok anemia kurang besi dengan kelompok normal. Pollit, dkk melakukan penelitian di Cambridge terhadap 15 orang anak usia 3-6 tahun yang menderita defisiensi besi dan 15 orang anak yang normal, status besinya sebagai kontrol. Pada awal penelitian anak yang menderita defisiensi besi menunjukkan skor yang lebih rendah daripada anak yang normal terhadap uji oddity learning. Setelah 12 minggu diberikan preparat besi dengan skor rendah pada awal penelitian, menjadi normal status besinya diikuti

dengan kenaikan skor kognitif yang nyata sehingga menyamai skor kognitif anak yang normal yang dalam hal ini sebagai kelompok kontrol.

g. Manifestasi Klinis

1) Gejala Umum

Gejala umum anemia disebut juga sebagai sindrom anemia (anemic syndrome) dijumpai pada anemia defisiensi besi apabila kadar hemoglobin kurang dari 7-8 g/dl. Gejala ini berupa badan lemah, lesu, cepat lelah, mata berkunang-kunang, serta telinga mendenging. Pada pemeriksaan fisik dijumpai pasien yang pucat, terutama pada konjungtiva dan jaringan di bawah kuku (Bakta, 2006). Pada umumnya sudah disepakati bahwa bila kadar hemoglobin < 7 gr/dl maka gejala-gejala dan tanda-tanda anemia akan jelas.

2) Gejala Khas

Gejala yang khas dijumpai pada defisiensi besi, tetapi tidak dijumpai pada anemia jenis lain adalah:

- a) Koilonychia, yaitu kuku sendok (spoon nail), kuku menjadi rapuh, bergaris-garis vertikal dan menjadi cekung sehingga mirip sendok.
- b) Atrofi papil lidah, yaitu permukaan lidah menjadi licin dan mengkilap karena papil lidah menghilang.

- c) Stomatitis angularis (cheilosis), yaitu adanya peradangan pada sudut mulut sehingga tampak sebagai bercak berwarna pucat adkeputihan.
- d) Disfagia, yaitu nyeri menelan karena kerusakan epitel hipofaring.

Manifestasi klinis dari anemia defisiensi besi biasanya tidak ada atau lambat munculnya pada anak-anak dan hemoglobin (dengan nilai rujukan $< 11\text{g/dl}$) mempunyai sensitivitas yang rendah, hanya 23% untuk anemia defisiensi besi pada anak-anak (White, 2005). Ada parameter lain yang tingkat keefektifannya tinggi untuk melakukan screening pada anemia defisiensi besi pada balita, seperti Reticulocyte Hemoglobin Content (Ret-Hb) (DiCanzio, Brugnara, Zurakowski, Boyd, & Platt, 1999). Pendekatan diagnostik alternatif termasuk riwayat pemberian nutrisi dan kombinasi yang sesuai dari parameter laboratorium diperlukan.

Gejala anemia dapat digolongkan menjadi 3 jenis gejala (Bakta, 2006), yaitu

1) **Gejala umum anemia.**

Gejala umum anemia, disebut juga sebagai sindrom anemia, timbul karna iskemia organ target serta akibat mekanisme kompensasi tubuh terhadap penurunan kadar hemoglobin. Gejala ini muncul pada setiap kasus anemia setelah penurunan kadar

hemoglobin sampai tahap tertentu. Sindrom anemia terdiri dari rasa lelmah, lesu, cepat lelah, telinga berdenging, mata berkunang-kunang, kaki terasa dingin, sesak napas, dispepsia. Pada pemeriksaan tampak pucat.

2) Gejala khas masing-masing anemia

- a) Anemia Defisiensi Besi
- b) Disfagia, atrofi papil lidah, stomatitis angularis, dan kuku sendok (koilonchia)
- c) Anemia Megaloblastik
- d) Glositis, gangguan neurologik pada defisiensi vitamin B12
- e) Anemia hemolitik
- f) Ikterus, splenomegali, dan hepatomegali
- g) Anemia aplastik
- h) Perdarahan, dan tanda-tanda infeksi

3) Gejala penyakit dasar

Gejala yang timbul akibat penyakit dasar yang menyebabkan anemia sangat bervariasi tergantung yang menyebabkan anemia. Misal, karena infeksi cacing tambang, sakit perut, pembengkakan parotis, dan warna kuning pada telapak tangan.

h. Pemeriksaan

Menurut (guillermo & Riswan, 2003) Pemeriksaan yang dapat dilakukan antara lain:

1) **Pemeriksaan Laboratorium**

a) **Hemoglobin (Hb)**

Hemoglobin adalah parameter status besi yang memberikan suatu ukuran kuantitatif tentang beratnya kekurangan zat besi setelah anemia berkembang. Pada pemeriksaan dan pengawasan Hb dapat dilakukan dengan menggunakan alat sederhana seperti Hb sachli, yang dilakukan minimal 2 kali selama kehamilan, yaitu trimester I dan III.

b) **Penentuan Indeks Eritrosit**

Penentuan indeks eritrosit secara tidak langsung dengan flowcytometri atau menggunakan rumus:

c) **Mean Corpuscular Volume (MCV)**

MCV adalah volume rata-rata eritrosit, MCV akan menurun apabila kekurangan zat besi semakin parah, dan pada saat anemia mulai berkembang. MCV merupakan indikator kekurangan zat besi yang spesifik setelah thalasemia dan anemia penyakit kronis disingkirkan. Dihitung dengan membagi hematokrit dengan angka sel darah merah. Nilai normal 70-100 fl, mikrositik < 70 fl dan makrositik > 100 fl.

d) **Mean Corpuscle Haemoglobin (MCH)**

MCH adalah berat hemoglobin rata-rata dalam satu sel darah merah. Dihitung dengan membagi hemoglobin dengan angka sel darah merah. Nilai normal 27-31 pg,

mikrositik hipokrom < 27 pg dan makrositik > 31 pg. c. Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration (MCHC) MCHC adalah konsentrasi hemoglobin eritrosit rata-rata. Dihitung dengan membagi hemoglobin dengan hematokrit. Nilai normal 30- 35% dan hipokrom $< 30\%$.

e) **Pemeriksaan Hapusan Darah Perifer**

Pemeriksaan hapusan darah perifer dilakukan secara manual. Pemeriksaan menggunakan pembesaran 100 kali dengan memperhatikan ukuran, bentuk inti, sitoplasma sel darah merah. Dengan menggunakan flowcytometry hapusan darah dapat dilihat pada kolom morfology flag.

f) **4. Luas Distribusi Sel Darah Merah (Red Distribution Wide = RDW)**

Luas distribusi sel darah merah adalah parameter sel darah merah yang masih relatif baru, dipakai secara kombinasi dengan parameter lainnya untuk membuat klasifikasi anemia. RDW merupakan variasi dalam ukuran sel merah untuk mendeteksi tingkat anisositosis yang tidak kentara. Kenaikan nilai RDW merupakan manifestasi hematologi paling awal dari kekurangan zat besi, serta lebih peka dari besi serum, jenuh transferin, ataupun serum feritin. MCV rendah bersama dengan naiknya RDW adalah pertanda meyakinkan dari kekurangan zat besi, dan apabila disertai dengan eritrosit

protoporphirin dianggap menjadi diagnostik. Nilai normal 15 %.

g) **Eritrosit Protoporfirin (EP)**

EP diukur dengan memakai haematofluorometer yang hanya membutuhkan beberapa tetes darah dan pengalaman tekniknya tidak terlalu dibutuhkan. EP naik pada tahap lanjut kekurangan besi eritropoesis, naik secara perlahan setelah serangan kekurangan besi terjadi. Keuntungan EP adalah stabilitasnya dalam individu, sedangkan besi serum dan jenuh transferin rentan terhadap variasi individu yang luas. EP secara luas dipakai dalam survei populasi walaupun dalam praktik klinis masih jarang.

h) **Besi Serum (Serum Iron = SI)**

Besi serum peka terhadap kekurangan zat besi ringan, serta menurun setelah cadangan besi habis sebelum tingkat hemoglobin jatuh. Keterbatasan besi serum karena variasi diurnal yang luas dan spesifitasnya yang kurang. Besi serum yang rendah ditemukan setelah kehilangan darah maupun donor, pada kehamilan, infeksi kronis, syok, pireksia, rheumatoid arthritis, dan malignansi. Besi serum dipakai kombinasi dengan parameter lain, dan bukan ukuran mutlak status besi yang spesifik.

i) **Serum Transferin (Tf)**

Transferin adalah protein transport besi dan diukur bersama - sama dengan besi serum. Serum transferin dapat meningkat pada kekurangan besi dan dapat menurun secara keliru pada peradangan akut, infeksi kronis, penyakit ginjal dan keganasan.

j) **Transferrin Saturation (Saturasi Transferin)**

Jenuh transferin adalah rasio besi serum dengan kemampuan mengikat besi, merupakan indikator yang paling akurat dari suplai besi ke sumsum tulang. Penurunan jenuh transferin dibawah 10% merupakan indeks kekurangan suplai besi yang meyakinkan terhadap perkembangan eritrosit. Jenuh transferin dapat menurun pada penyakit peradangan. Jenuh transferin umumnya dipakai pada studi populasi yang disertai dengan indikator status besi lainnya. Tingkat jenuh transferin yang menurun dan serum feritin sering dipakai untuk mengartikan kekurangan zat besi. Jenuh transferin dapat diukur dengan perhitungan rasio besi serum dengan kemampuan mengikat besi total (TIBC), yaitu jumlah besi yang bisa diikat secara khusus oleh plasma.

k) **Serum Feritin**

Serum feritin adalah suatu parameter yang terpercaya dan sensitif untuk menentukan cadangan besi orang sehat. Serum

feritin secara luas dipakai dalam praktek klinik dan pengamatan populasi. Serum feritin < 12 ug/l sangat spesifik untuk kekurangan zat besi, yang berarti kehabisan semua cadangan besi, sehingga dapat dianggap sebagai diagnostik untuk kekurangan zat besi. Rendahnya serum feritin menunjukkan serangan awal kekurangan zat besi, tetapi tidak menunjukkan beratnya kekurangan zat besi karena variabilitasnya sangat tinggi. Penafsiran yang benar dari serum feritin terletak pada pemakaian range referensi yang tepat dan spesifik untuk usia dan jenis kelamin. Konsentrasi serum feritin cenderung lebih rendah pada wanita dari pria, yang menunjukkan cadangan besi lebih rendah pada wanita. Serum feritin pria meningkat pada dekade kedua, dan tetap stabil atau naik secara lambat sampai usia 65 tahun. Pada wanita tetap saja rendah sampai usia 45 tahun, dan mulai meningkat sampai sama seperti pria yang berusia 60-70 tahun, keadaan ini mencerminkan penghentian mensturasi dan melahirkan anak. Pada wanita hamil serum feritin jatuh secara dramatis dibawah 20 ug/l selama trimester II dan III bahkan pada wanita yang mendapatkan suplemen zat besi. Serum feritin adalah reaktan fase akut, dapat juga meningkat pada inflamasi kronis, infeksi, keganasan, penyakit hati, alkohol. Serum feritin diukur dengan mudah memakai Essa immunoradiometris (IRMA),

Radioimmunoassay (RIA), atau Essay immunoabsorben (Elisa).

2) **Pemeriksaan Sum-sum Tulang**

Masih dianggap sebagai standar emas untuk penilaian cadangan besi, walaupun mempunyai beberapa keterbatasan. Pemeriksaan histologis sumsum tulang dilakukan untuk menilai jumlah hemosiderin dalam sel-sel retikulum. Tanda karakteristik dari kekurangan zat besi adalah tidak ada besi retikuler. Keterbatasan metode ini seperti sifat subjektifnya sehingga tergantung keahlian pemeriksa, jumlah struma sumsum yang memadai dan teknik yang dipergunakan. Pengujian sumsum tulang adalah suatu teknik invasif, sehingga sedikit dipakai untuk mengevaluasi cadangan besi dalam populasi umum

2. Suplemen Besi Sebagai Pencegahan

a. **Definisi Zat Besi**

Zat besi merupakan unsur kelumit (trace element) terpenting bagi manusia. Besi dengan konsentrasi tinggi terdapat dalam sel darah merah, yaitu sebagai bagian dari molekul hemoglobin yang menyangkut oksigen dari paru-paru. Hemoglobin akan mengangkut oksigen ke sel-sel yang membutuhkannya untuk metabolisme glukosa, lemak dan protein menjadi energi (ATP). Besi juga merupakan bagian dari system enzim dan mioglobin, yaitu molekul yang mirip Hemoglobin yang terdapat di dalam sel-sel otot.

Mioglobin akan berkaitan dengan oksigen dan mengangkutnya melalui darah ke sel-sel otot. Mioglobin yang berkaitan dengan oksigen inilah menyebabkan daging dan otot-otot menjadi berwarna merah. Di samping sebagai komponen Hemoglobin dan mioglobin, besi juga merupakan komponen dari enzim oksidase pemindah energi, yaitu : sitokrom oksidase, xanthine oksidase, suksinat dan dehidrogenase, katalase dan peroksidase.

b. Zat Besi Dalam Tubuh

Zat besi dalam tubuh terdiri dari dua bagian, yaitu yang fungsional dan yang reserve (simpanan). Zat besi yang fungsional sebagian besar dalam bentuk Hemoglobin (Hb), sebagian kecil dalam bentuk myoglobin, dan jumlah yang sangat kecil tetapi vital adalah hem enzim dan non hem enzim. Zat besi yang ada dalam bentuk reserve tidak mempunyai fungsi fisiologi selain daripada sebagai buffer yaitu menyediakan zat besi kalau dibutuhkan untuk kompartmen fungsional. Apabila zat besi cukup dalam bentuk simpanan, maka kebutuhan kan eritropoiesis (pembentukan sel darah merah) dalam sumsum tulang akan selalu terpenuhi.

Dalam keadaan normal, jumlah zat besi dalam bentuk reserve ini adalah kurang lebih seperempat dari total zat besi yang ada dalam tubuh. Zat besi yang disimpan sebagai reserve ini, berbentuk feritin dan hemosiderin, terdapat dalam hati, limpa, dan sumsum tulang. Pada keadaan tubuh memerlukan zat besi dalam jumlah banyak,

misalnya pada anak yang sedang tumbuh (balita), wanita menstruasi dan wanita hamil, jumlah reserve biasanya rendah. Pada bayi, anak dan remaja yang mengalami masa pertumbuhan, maka kebutuhan zat besi untuk pertumbuhan perlu ditambahkan kepada jumlah zat besi yang dikeluarkan lewat basal.

Dalam memenuhi kebutuhan akan zat gizi, dikenal dua istilah kecukupan (allowance) dan kebutuhan gizi (requirement). Kecukupan menunjukkan kecukupan rata – rata zat gizi setiap hari bagi hampir semua orang menurut golongan umur, jenis kelamin, ukuran tubuh dan aktifitas untuk mencapai derajat kesehatan yang optimal. Sedangkan kebutuhan gizi menunjukkan banyaknya zat gizi minimal yang diperlukan masing – masing individu untuk hidup sehat. Dalam kecukupan sudah dihitung faktor variasi kebutuhan antar individu, sehingga kecukupan kecuali energi, setingkat dengan kebutuhan ditambah dua kali simpangan baku.

Dengan demikian kecukupan sudah mencakup lebih dari 97,5% populasi (Muhilal et al, 1993). Pada bayi, anak dan remaja yang mengalami masa pertumbuhan perlu ditambahkan kepada jumlah zat besi yang dikeluarkan lewat basal. Kebutuhan zat besi relatif lebih tinggi pada bayi dan anak daripada orang dewasa apabila dihitung berdasarkan per kg berat badan. Bayi yang berumur dibawah 1 tahun, dan anak berumur 6 – 16 tahun membutuhkan jumlah zat besi sama banyaknya dengan laki – laki dewasa. Tetapi

berat badannya dan kebutuhan energi lebih rendah daripada laki – laki dewasa. Untuk dapat memenuhi jumlah zat besi yang dibutuhkan ini, maka bayi dan remaja harus dapat mengabsorbsi zat besi yang lebih banyak per 1000 kkal yang dikonsumsi.

Kebutuhan zat besi pada anak balita dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

Tabel :3 Kebutuhan Zat Besi Anak Balita.

Umur	Kebutuhan
0-6 bulan	3 mg
7-12 bulan	5 mg
1-3 tahun	8 mg
4-6 tahun	9 mg

Sumber : Muhilal, et l 1993.

c. Zat Besi Dalam Makanan

Dalam makanan terdapat 2 macam zat besi yaitu besi heme dan besi non hem. Besi non hem merupakan sumber utama zat besi dalam makanannya. Terdapat dalam semua jenis sayuran misalnya sayuran hijau, kacang – kacangan, kentang dan sebagian dalam makanan hewani. Sedangkan besi hem hampir semua terdapat dalam makanan hewani antara lain daging, ikan, ayam, hati dan organ – organ lain.

d. Metabolisme Zat Besi

Untuk menjaga badan supaya tidak anemia, maka keseimbangan zat besi di dalam badan perlu .dipertahankan. Keseimbangan disini diartikan bahwa jumlah zat besi yang dikeluarkan

dari badan sama dengan jumlah besi yang diperoleh badan dari makanan. Suatu skema proses metabolisme zat besi untuk mempertahankan keseimbangan zat besi di dalam badan, dapat dilihat pada skema di bawah ini :

Setiap hari turn over zat besi ini berjumlah 35 mg, tetapi tidak semuanya harus didapatkan dari makanan. Sebagian besar yaitu sebanyak 34 mg didapat dari penghancuran sel – sel darah merah tua, yang kemudian disaring oleh tubuh untuk dapat dipergunakan lagi oleh sumsum tulang untuk pembentukan sel – sel darah merah baru. Hanya 1 mg zat besi dari penghancuran sel – sel darah merah tua yang dikeluarkan oleh tubuh melalui kulit, saluran pencernaan dan air kencing. Jumlah zat besi yang hilang lewat jalur ini disebut sebagai kehilangan basal (iron basal losses).

e. Penyerapan Zat Besi

Absorpsi zat besi dipengaruhi oleh banyak faktor yaitu :

- 1) Kebutuhan tubuh akan besi, tubuh akan menyerap sebanyak yang dibutuhkan. Bila besi simpanan berkurang, maka penyerapan besi akan meningkat.
- 2) Rendahnya asam klorida pada lambung (kondisi basa) dapat menurunkan penyerapan Asam klorida akan mereduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} yang lebih mudah diserap oleh mukosa usus.
- 3) Adanya vitamin C gugus SH (sulfidril) dan asam amino sulfur dapat meningkatkan absorpsi karena dapat mereduksi besi dalam

bentuk ferri menjadi ferro. Vitamin C dapat meningkatkan absorpsi besi dari makanan melalui pembentukan kompleks ferro askorbat. Kombinasi 200 mg asam askorbat dengan garam besi dapat meningkatkan penyerapan besi sebesar 25 – 50 persen.

- 4) Kelebihan fosfat di dalam usus dapat menyebabkan terbentuknya kompleks besi fosfat yang tidak dapat diserap.
- 5) Adanya fitat juga akan menurunkan ketersediaan Fe - Protein hewani dapat meningkatkan penyerapan Fe - Fungsi usus yang terganggu, misalnya diare dapat menurunkan penyerapan Fe.
- 6) Penyakit infeksi juga dapat menurunkan penyerapan Fe Zat besi diserap di dalam duodenum dan jejunum bagian atas melalui proses yang kompleks.

Proses ini meliputi tahap – tahap utama sebagai berikut :

- 1) Besi yang terdapat di dalam bahan pangan, baik dalam bentuk Fe^{3+} atau Fe^{2+} mula – mula mengalami proses pencernaan.
- 2) Di dalam lambung Fe^{3+} larut dalam asam lambung, kemudian diikat oleh gastroferin dan direduksi menjadi Fe^{2+}
- 3) Di dalam usus Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} . Fe^{3+} selanjutnya berikatan dengan apoferitin yang kemudian ditransformasi menjadi feritin, membebaskan Fe^{2+} ke dalam plasma darah.
- 4) Di dalam plasma, Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} dan berikatan dengan transferitin Transferitin mengangkut Fe^{2+} ke dalam

sumsum tulang untuk bergabung membentuk hemoglobin. Besi dalam plasma ada dalam keseimbangan.

- 5) Transferrin mengangkut Fe^{2+} ke dalam tempat penyimpanan besi di dalam tubuh (hati, sumsum tulang, limpa, sistem retikuloendotelial), kemudian dioksidasi menjadi Fe^{3+} . Fe^{3+} ini bergabung dengan apoferritin membentuk ferritin yang kemudian disimpan, besi yang terdapat pada plasma seimbang dengan bentuk yang disimpan.

f. Rekomendasi Pemberian Zat Besi Menurut IDAI

1) Suplementasi untuk bayi prematur/bayi berat lahir rendah (BBLR)

Bayi berat lahir rendah (BBLR) merupakan kelompok risiko tinggi mengalami DB. Menurut World Health Organization (WHO), suplementasi besi dapat diberikan secara massal, mulai usia 2-23 bulan dengan dosis tunggal 2 mg/kgBB/hari (WHO, 2001). Bayi dengan berat lahir rendah memiliki risiko 10 kali lipat lebih tinggi mengalami DB. Pada dua tahun pertama kehidupannya, saat terjadi paku tumbuh, kebutuhan besi akan meningkat (Vendt, Grunberg, Leedo, Tillmann, & Talvik, 2007). Bayi prematur perlu mendapat suplementasi besi sekurangnya 2 mg/kg/hari sampai usia 12 bulan. Suplementasi sebaiknya dimulai sejak usia 1 bulan dan diteruskan sampai bayi mendapat susu formula yang difortifikasi atau

mendapat makanan padat yang mengandung cukup besi (Baker & Greer , 2010). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Amerika merekomendasikan bayi-bayi yang lahir prematur atau BBLR diberikan suplementasi besi 2-4 mg/kg/hari (maksimum 15 mg/hari) sejak usia 1 bulan, diteruskan sampai usia 12 bulan.¹⁰ Pada bayi berat lahir sangat rendah (BBSLR), direkomendasikan suplementasi besi diberikan lebih awal (Rao & Geogieff, 2009).

2) Suplementasi untuk bayi cukup bulan

Pada bayi cukup bulan dan anak usia di bawah 2 tahun, suplementasi besi diberikan jika prevalens ADB tinggi (di atas 40%) atau tidak mendapat makanan dengan fortifikasi. Suplementasi ini diberikan mulai usia 6-23 bulan dengan dosis 2 mg/ kgBB/hari (WHO,

2001). Hal tersebut atas pertimbangan bahwa prevalens DB pada bayi yang mendapat ASI usia 0-6 bulan hanya 6%, namun meningkat pada usia 9-12 bulan yaitu sekitar 65% (Kohli-Kumar, 2001). Bayi yang mendapat ASI eksklusif selama 6 bulan dan kemudian tidak mendapat besi secara adekuat dari makanan, dianjurkan pemberian suplementasi besi dengan dosis 1 mg/kg/hari (CDSP, 1998).

Untuk mencegah terjadinya defisiensi besi pada tahun pertama kehidupan, pada bayi yang mendapatkan ASI perlu

diberikan suplementasi besi sejak usia 4 atau 6 bulan (Allen, 2002). The American Academy of Pediatrics (AAP) merekomendasikan pemberian suplementasi besi pada bayi yang mendapat ASI eksklusif mulai usia 4 bulan dengan dosis 1 mg/kg/hari dilanjutkan sampai bayi mendapat makanan tambahan yang mengandung cukup besi (Baker & Greer, 2010). Bayi yang mendapat ASI parsial (>50% asupannya adalah ASI) atau tidak mendapat ASI serta tidak mendapatkan makanan tambahan yang mengandung besi, suplementasi besi juga diberikan mulai usia 4 bulan dengan dosis 1 mg/kg/hari (Baker & Greer, 2010)

3. Air Susu Ibu

a. Definisi

Air Susu Ibu (ASI) merupakan makanan paling sempurna bagi bayi, karena mengandung semua zat gizi yang sesuai dengan kebutuhan untuk tumbuh kembang bayi (Rinaningsih, 2008) World Health Organization (WHO) mengatakan bahwa ASI adalah makanan terbaik untuk bayi, terutama ASI mengandung semua kebutuhan penting bayi selama enam bulan setelah lahir. Tidak hanya melindungi bayi juga melawan berbagai macam penyakit seperti flu, diare dan sindrom kematian bayi mendadak, tetapi dapat juga mencegah penyakit-penyakit masa depan seperti asma, alergi, dan kegemukan, dan juga berpengaruh pada intelektualitas anak (Christina, 2009)

b. Komposisi ASI

Komposisi ASI sedemikian spesifiknya sehingga sari satu ibu ke ibu yang lainnya berbeda. Komposisi ASI tidak tetap dan tidak sama dari waktu ke waktu. Komposisi ASI berbeda dari ke hari, bahkan dari menit ke menit. Komposisi ASI disesuaikan dengan kebutuhan bayi pada saat itu (Roesli, 2005).

Menurut waktu terbentuknya, perbedaan komposisi ASI dari hari ke hari sebagai berikut

- 1) Kolostrum, merupakan cairan pertama yang keluar pada hari pertama sampai hari keempat. Komposisinya selalu berubah dari hari ke hari, merupakan cairan yang kental dengan warna kekuningan. Lebih banyak mengandung protein, sedangkan kadar lemak dan karbohidratnya lebih rendah dibandingkan ASI matur.
- 2) ASI transisi atau ASI peralihan, ASI yang di ekskresi pada hari ke 4-7 dan hari ke 10-14. Kadar protein berkurang, sedangkan kadar lemak dan karbohidrat meningkat.
- 3) ASI matang/ matur, ASI yang diproduksi dari hari ke 14 sampai seterusnya

c. Keuntungan dan manfaat pemberian ASI

- 1) Sebagai nutrisi terbaik, terdapat nutrien-nutrien khusus dalam ASI yang tidak terdapat atau hanya sedikit terdapat pada susu sapi, misalnya nutrien yang terdapat untuk pertumbuhan otak

- 2) Meningkatkan daya tahan tubuh, sudah menjadi kenyataan bahwa mortalitas dan morbiditas bayi penerima ASI eksklusif jauh lebih kecil dibandingkan yang tidak mendapatkan ASI eksklusif
- 3) Meningkatkan kecerdasan, terdapat dua faktor penentu kecerdasan, yaitu
 - a) Faktor genetik, atau faktor bawaan sangat menentukan potensi genetik atau bawaan yang di turunkan oleh orangtua. Faktor ini tidak dapat dimanipulasi maupun direkayasa
 - b) Faktor lingkungan, faktor ini mempunyai banyak aspek dan dapat dimanipulasi atau direkayasa
- 4) Meningkatkan jalinan kasih sayang. Bayi yang sering berada di dekapan ibu pada waktu menyusui akan merasakan kasih sayang ibunya, serta akan merasa aman dan tentram, terutama karna masih mendengar yang telah dikenal sejak dalam kandungan(roesli, 2006)

Keuntungan lain pemberian ASI

- 1) Tidak mudah tercemar, ASI selalu steril sedangkan susu formula mudah tercemar bakteri
- 2) Melindungi bayi dari infeksi, karena ASI mengandung antibodi
- 3) Lebih murah dan ekonomis
- 4) Mengandung vitamin yang cukup
- 5) Mencegah anemia karena kekurangan zat besi, zat besi dari susu sapi tidak dapat diserap secara sempurna, sehingga bayi susu formula sering menderita anemia karena kekurangan besi.

d. Zat besi pada ASI

Bayi aterm normal biasanya lahir dengan hemoglobin tinggi (16-22 gr/dl), Zat besi yang diperoleh dari pemecahan hemoglobin digunakan kembali. Bayi tersebut juga memiliki persediaan zat besi dalam jumlah banyak cukup untuk setidaknya 4-6 bulan.

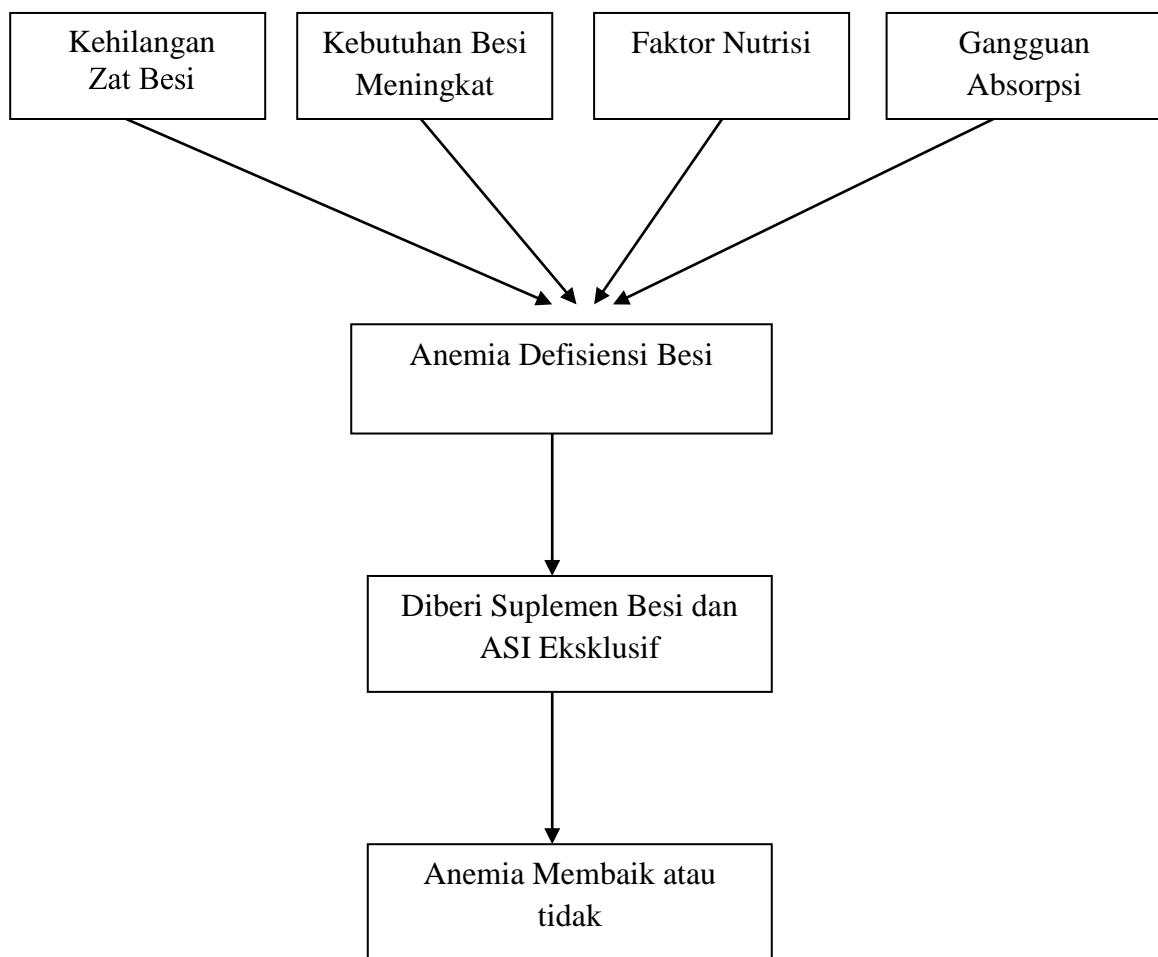
Kandungan zat besi baik di dalam ASI maupun susu formula keduanya sama-sama rendah. Namun bayi yang mendapat ASI berisiko lebih kecil mengalami kekurangan zat besi dibanding dengan bayi yang mendapat susu formula. Karena zat besi yang berasal dari ASI lebih mudah diserap, yaitu 20 – 50 % atau sekitar 5 kali lipat dibandingkan pada susu formula yang hanya 4 – 7 %.²²

Zat besi pada susu formula lebih sulit diserap karena adanya asam fitat yang menyebabkan rangkaian interaksi kompleks di usus sehingga menghambat absorpsi besi dan bayi dapat mengalami anemia karena perdarahan kecil di usus.³ Walaupun kadar besi relatif rendah tetapi cukup untuk bayi sampai umur 6 bulan. Keadaan ini tidak perlu dkuatirkan karena dengan pemberian makanan padat yang mengandung zat besi mulai usia 6 bulan maka masalah kekurangan zat besi ini juga dapat diatasi

B. Kerangka Teori

1. Definisi , prevalensi, patofisiologi, etiologi, manifestasi klinis anemia
2. Suplemen besi sebagai pencegahan terhadap anemia
3. Pemberian ASI eksklusif dan pengaruhnya terhadap anemia defisiensi besi

C. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan kerangka teori dan kerangka konsep tersebut, maka penulis menggunakan rumusan hipotesis kerja dalam penelitian yaitu

H0 : Tidak terdapat hubungan antara pemberian suplemen besi terhadap kejadian anemia defisiensi besi pada anak dengan riwayat pemberian ASI eksklusif dan ASI tidak eksklusif.

H1 : Terdapat hubungan antara pemberian suplemen besi terhadap kejadian anemia defisiensi besi pada anak dengan riwayat pemberian ASI eksklusif dan ASI tidak eksklusif.