



UNIVERSITAS
INDONESIA

Yogyakarta, Indonesia

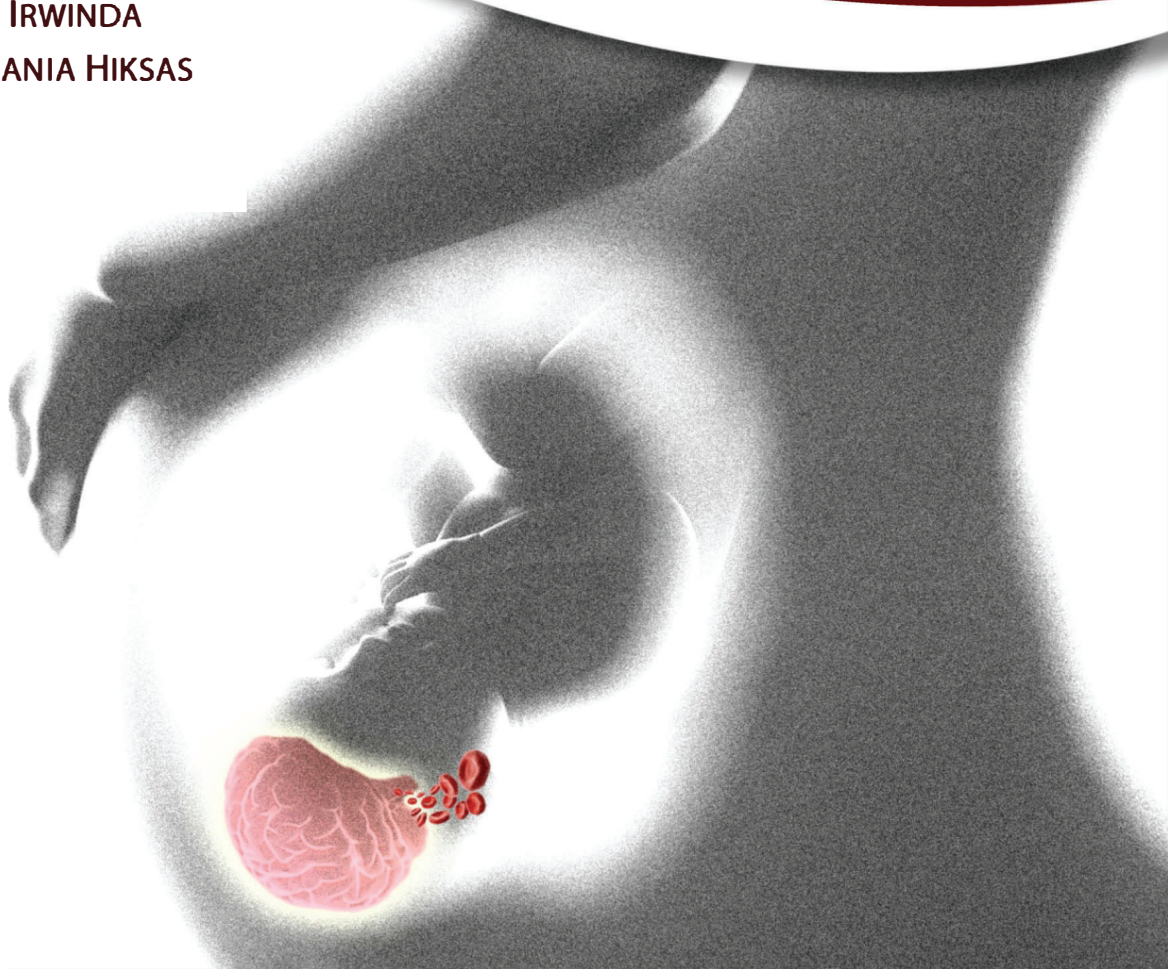
UI PUBLISHING

ANEMIA DEFISIENSI BESI pada kehamilan

NOROYONO WIBOWO

RIMA IRWINDA

RABBANIA HIKSAS



ANEMIA DEFISIENSI BESI PADA KEHAMILAN

Tim Penyusun

Prof. Dr. dr. Noroyono Wibowo, SpOG(K)

Dr. dr. Rima Irwinda, SpOG(K)

dr. Rabbania Hiksas, BMedSc (Hons)

Tim Kontributor

dr. Atikah Sayogo Putri, MSc

dr. Rilla Saeliputri

dr. Inayah Syafitri

dr. Gabriella Argy



ANEMIA DEFISIENSI BESI PADA KEHAMILAN

e-ISBN : 978-623-333-041-1

Tim Penyusun

Prof. Dr. dr. Noroyono Wibowo, SpOG(K)

Dr. dr. Rima Irwinda, SpOG(K)

dr. Rabbania Hiksas, BMedSc (Hons)

Tim Kontributor

dr. Atikah Sayogo Putri, MSc

dr. Rilla Saeliputri

dr. Inayah Syafitri

dr. Gabriella Argy

Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

© Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Cetakan ke-1: 2021

Diterbitkan pertama kali oleh UI Publishing

Anggota IKAPI & APPTI, Jakarta

Jalan Salemba 4, Jakarta 10430

Tel. +62 21 31935373; +62 21 31930172

Kompleks ILRC Gedung B Lt. 1 & 2

Perpustakaan Lama Universitas Indonesia

Kampus UI, Depok, Jawa Barat 16424

Tel. +62 21 788-88199, 788-88278

E-mail: uipublishing@ui.ac.id

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR DIAGRAM	xi
DAFTAR SINGKATAN	xiii
KATA PENGANTAR	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II KOMPOSISI DARAH	3
2.1 Plasma Darah	3
2.2 Eritrosit	3
2.3 Trombosit	5
2.4 Leukosit	6
2.4.1 Neutrofil	7
2.4.2 Eosinofil	7
2.4.3 Basofil	7
2.4.4 Limfosit	7
2.4.5 Monosit	8
BAB III HEMOPOIESIS DAN ERITROPOIESIS	9
3.1 Hemopoiesis	9
3.1.1 Hemopoiesis Embrio	10
3.1.2 Hemopoiesis Janin	10
3.1.3 Hemopoiesis Anak dan Dewasa	11
3.1.4 Diferensiasi Sel Darah.....	11
3.2 Eritropoiesis	12
3.2.1 Sintesis Hemoglobin.....	14
3.2.2 Fungsi Hemoglobin	18
3.3 Homeostasis Besi	16
3.3.1 Kebutuhan Besi Harian.....	17
3.3.2 Absorpsi Besi	18
3.3.3 Transportasi Besi	22

	3.3.4	Cadangan/Penyimpanan Besi.....	22
	3.3.5	Peran Mikronutrien pada Eritropoiesis dan Homeostasis besi	23
	3.4	Gangguan Proses Eritropoiesis.....	24
BAB IV		ERITROPOIESIS DALAM KEHAMILAN	29
	4.1	Eritropoiesis pada Wanita Hamil.....	29
	4.1.1	Volume Plasma dan Darah	29
	4.1.2	Volume Eritrosit	30
	4.1.3	Hemoglobin dan Hematokrit.....	30
	4.1.4	Indeks Eritrosit	31
	4.1.5	Hormon yang Berperan pada Eritropoiesis Maternal	31
	4.1.6	Besi	32
	4.1.7	Peran Mikronutrien Lain	34
	4.2	Eritropoiesis pada Janin	36
	4.2.1	Suplai Oksigen Janin.....	36
	4.2.2	Perubahan Hemoglobin dan Hematokrit Janin	36
	4.2.3	Besi	37
	4.2.4	Hormon yang Berperan pada Eritropoiesis Janin.....	37
	4.3	Transportasi Besi pada Plasenta.....	38
BAB V		PENGARUH DEFISIENSI BESI PADA KEHAMILAN	43
	5.1	Maternal	43
	5.2	Plasenta	44
	5.3	Janin dan Neonatus	44
	5.3.1	Jangka Pendek.....	44
	5.3.2	Jangka Panjang.....	46
BAB VI		ANEMIA DALAM KEHAMILAN DAN NIFAS	51
	6.1	Definisi	51
	6.2	Faktor Risiko Anemia pada Kehamilan dan Nifas	51
	6.3	Jenis Anemia pada Kehamilan dan Nifas.....	53
	6.3.1	Anemia karena Perdarahan.....	53
	6.3.2	Anemia Hipoproliferatif.....	53
	6.3.3	Anemia akibat Proses Inflamasi	54
	6.3.4	Anemia karena Penyakit Ginjal	55
	6.4	Tanda dan Gejala	55

BAB VII	DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA ANEMIA DEFISIENSI BESI PADA KEHAMILAN	59
7.1	Diagnosis Anemia Defisiensi Besi dalam Kehamilan	59
7.1.1	Pemeriksaan Penunjang.....	61
7.2	Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi pada Kehamilan	68
7.2.1	Pencegahan Anemia Defisiensi Besi pada Kehamilan	68
7.2.2	Jenis Preparat Besi	70
7.2.3	Evaluasi Terapi	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Bentuk Khas Eritrosit	4
Gambar 2.2	Jenis-Jenis Leukosit	8
Gambar 3.1	Lokasi Hemopoiesis	10
Gambar 3.2	Diferensiasi Sel Punca	12
Gambar 3.3	Eritropoiesis	13
Gambar 3.4	Struktur Heme	14
Gambar 3.5	Perubahan Sintesis Globin pada Fase Kehidupan	15
Gambar 3.6	Distribusi Besi dalam Tubuh	16
Gambar 3.7	Mekanisme Absorpsi Besi	19
Gambar 3.8	Hepsidin sebagai Regulator Utama Besi di Sirkulasi	20
Gambar 3.9	Peran Mikronutrien pada Eritropoiesis dan Metabolisme Besi	23
Gambar 3.10	Regulasi Eritropoiesis.....	24
Gambar 4.1	Ilustrasi Perubahan Hematologi selama Kehamilan	30
Gambar 4.2	TIBC dan Saturasi Tansferin pada Beberapa Kondisi	33
Gambar 4.3	Peran Vitamin B6, B9 (Asam Folat), dan B12 dalam Metabolisme Homosistein	34
Gambar 4.4	Variasi Konsentrasi Serum Maternal tiap Trimester Kehamilan	35
Gambar 4.5	Ilustrasi Transpor Besi pada Plasenta	39
Gambar 5.1	Peran Besi dalam Perkembangan Otak Janin.....	46
Gambar 7.1	Stadium Defisiensi Besi.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Kebutuhan Besi Harian	17
Tabel 3.2	Kandungan Besi Heme dan Non Heme pada Bahan Makanan	18
Tabel 4.1	Normal Perubahan Hematologi Maternal selama Kehamilan	32
Tabel 4.2	Kebutuhan Besi selama Kehamilan	32
Tabel 4.3	Rekomendasi Angka Kecukupan Besi Elemental Oral Harian dalam Kehamilan	33
Tabel 5.1	Pengaruh Defisiensi Besi dalam Kehamilan	47
Tabel 6.1	Nilai Normal Hb, Eritrosit, dan Hematokrit.....	51
Tabel 7.1	Gambaran Laboratorium sesuai Stadium Defisiensi Besi.....	60
Tabel 7.2	Referensi Batas Nilai Defisiensi Besi pada Kehamilan	67
Tabel 7.3	Pemberian Suplementasi Besi.....	69
Tabel 7.4	Rekomendasi Tatalaksana ADB pada Kehamilan di Asia-Pasifik....	70
Tabel 7.5	Jenis Preparat Besi dan Kandungan Besi Elementalnya	71
Tabel 7.6	Berbagai Preparat Besi Intravena.....	72
Tabel 7.7	Waktu Respon Terapi Berdasarkan Beberapa Parameter Laboratorium:	73

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 3.1	Etiologi Anemia dan Parameter Penilaiannya	26
Diagram 7.1	Diagnosis Anemia Defisiensi Besi dalam Kehamilan Menggunakan Nilai RDW	68
Diagram 7.2	Alur Diagnosis Anemia dalam Kehamilan.....	68

DAFTAR SINGKATAN

2,3-DPG	<i>2,3-Bisphosphoglyceric acid</i>
ADB	Anemia Defisiensi Besi
ALP	<i>Alkaline Phosphatase</i>
APGAR	<i>Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BFU-E	<i>Burst-Forming Unit-Erythroid</i>
CFU-E	<i>Colony-Forming Unit-Erythroid</i>
CFU-GEMM	<i>Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte</i>
CFU-L	<i>Colony Forming Unit-Lymphoid</i>
CO ₂	Karbondioksida
DcytB	<i>Duodenal cytochrome B</i>
DMT-1	<i>Divalent Metal Transporter 1</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPL	Darah Perifer Lengkap
EPO	Eritropoietin
Hb	Hemoglobin
HbF	<i>Hemoglobin Fetal</i>
HCP-1	<i>Heme Carrier Protein 1</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPL	<i>Human Placental Lactogen</i>
HSCs	<i>Hematopoietic Stem Cells</i>
Ht	Hematokrit
IPC	<i>Iron Polymaltose Complex</i>
IRE-BP	<i>Iron-Responsive Element-Binding Proteins</i>
IUFD	<i>Intrauterine Fetal Death</i>
MCH	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCV	<i>Mean Corpuscular Volume</i>
mRNA	<i>messenger RNA</i>
NICU	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NK cells	<i>Natural Killer cells</i>

O ₂	Oksigen
PJT	Pertumbuhan Janin Terhambat
RDW	<i>Red-cell Distribution Width</i>
RES	<i>Reticulo-Endothelial System</i>
Ret-He	<i>Reticulocyte Hemoglobin Content</i>
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SI	<i>Serum Iron/Serum Besi</i>
sTfR	<i>Soluble Transferin Receptor</i>
TfR	<i>Transferin Receptor</i>
TIBC	<i>Total Iron Binding Capacity</i>
TSAT	<i>Transferrin Saturation</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulisan buku *Anemia Defisiensi Besi pada Kehamilan* ini dapat diselesaikan. Seperti yang telah diketahui, prevalensi anemia dalam kehamilan di Indonesia cukup tinggi. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) sebanyak 73,2% ibu hamil mendapatkan tablet tambah darah (TTD), namun kejadian anemia pada ibu hamil meningkat dari 37,1% (Riskesmas 2013), menjadi 48,9% (Riskesmas 2018).

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang paling sering terjadi pada kehamilan. Menurut WHO hampir 2 miliar orang di seluruh dunia menderita defisiensi besi, dan hingga 50% di antaranya adalah ibu hamil. Zat besi merupakan nutrisi yang sangat penting dalam menghadapi perubahan fisiologis dalam kehamilan, pertumbuhan dan perkembangan janin dan mencegah komplikasi kehamilan dan persalinan. Apabila kebutuhan zat besi selama kehamilan tidak terpenuhi dapat menyebabkan komplikasi pada ibu seperti anemia, preeklamsia, persalinan preterm, infeksi, perdarahan pasca salin, produksi ASI berkurang dan depresi pasca salin. Kelahiran preterm, pertumbuhan janin terhambat, berat badan lahir rendah merupakan salah satu komplikasi pada janin akibat defisiensi besi intrauterin. Defisiensi besi dapat menyebabkan perkembangan salah satu organ terpenting dalam janin yaitu otak menjadi tidak optimal, sehingga menimbulkan efek jangka pendek dan panjang, seperti gangguan kognitif, motorik, serta perkembangan emosi sosial.

Mengingat pentingnya pemahaman yang menyeluruh mengenai anemia defisiensi besi dalam kehamilan, buku ini merangkum referensi berbasis bukti mengenai diagnosis dan tatalaksana, serta komplikasi yang ditimbulkannya. Buku ini diharapkan dapat menjadi acuan praktis bagi mahasiswa kedokteran, dokter umum, peserta program pendidikan spesialis/PPDS, dokter spesialis obstetri dan ginekologi, ataupun semua tenaga medis yang memberikan pelayanan pada ibu hamil.

Semoga buku ini dapat bermanfaat untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas ibu hamil dan janin, dalam rangka meningkatkan kualitas generasi Indonesia di masa mendatang.

Terima Kasih

Dr. dr. Rima Irwinda, Sp.OG(K)

BAB I

PENDAHULUAN

Anemia merupakan salah satu masalah kesehatan global. Prevalensi anemia pada kehamilan bervariasi, bergantung pada kondisi sosio-ekonomi, gaya hidup, pola makan, serta sikap dan perilaku yang berbeda mengenai kesehatan. Sekitar 50% kasus anemia disebabkan oleh defisiensi besi. Penyebab lain anemia adalah defisiensi mikronutrien lain (vitamin A, riboflavin (B2), B6, asam folat (B9), dan B12), infeksi akut atau kronis (seperti malaria, infeksi cacing tambang, skistosomiasis, tuberkulosis, dan HIV), serta kelainan sintesis hemoglobin yang diturunkan (seperti hemoglobinopati).^{1,2}

Berdasarkan data World Health Organization (WHO) 2011, secara global prevalensi anemia pada ibu hamil di seluruh dunia sebesar 38,2%, dengan prevalensi paling tinggi di wilayah Asia Tenggara, yakni 48,7%.¹ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi anemia defisiensi besi pada ibu hamil di Indonesia adalah 48,9%, jumlah ini meningkat 11,8% jika dibandingkan dengan angka di tahun 2013.³

Anemia defisiensi besi terjadi pada 75% kasus anemia akibat defisiensi nutrisi. Tingginya prevalensi defisiensi zat besi dan mikronutrien lain selama kehamilan di negara berkembang masih menjadi masalah, dan anemia masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal yang cukup sering.^{4,5} Anemia defisiensi besi pada maternal dapat menyebabkan gangguan kinerja fisik, kesulitan bernapas, kelelahan, palpitasi, kesulitan tidur, penurunan kinerja kognitif, dan perilaku serta depresi postpartum. Anemia pada kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko preeklamsia, perdarahan pasca salin, infeksi, dan lama rawat inap.⁶ Pada janin dan bayi yang dilahirkan, anemia defisiensi besi dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat, berat badan lahir rendah, dan kelahiran preterm. Besi juga bermanfaat untuk metabolisme dan fungsi saraf. Anak yang lahir dengan defisiensi besi berisiko mengalami kesulitan perkembangan kognitif, sosial-emosional, fungsi adaptif, dan motorik.^{7,8}

Referensi

1. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva; 2015.
2. Gary C, Kenneth L, Steven B. Williams Obstetrics. United States: Mcgraw Hill; 2018.
3. Depatemen Kesehatan Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2018. 2018.
4. Carlo G, Renzo D, Giardina I. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Heal*. 2015;11(6):891–900.
5. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: A systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Heal*. 2013;1(1):16–25.
6. Rukuni R, Bhattacharya S, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ, Knight M. Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: A retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(5):555–64.
7. Abu-Ouf NM, Jan MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Med J*. 2015 Feb;36(2):146–9.
8. Breymann C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339–47.

BAB II

KOMPOSISI DARAH

Darah adalah salah satu dari organ terbesar dalam tubuh dengan volume lebih dari 5 liter dan berat sekitar 5,5 kg pada laki-laki dengan berat badan 70 kg. Darah bersirkulasi pada seluruh tubuh manusia untuk membantu fungsi organ lain. Pada darah perifer normal, komponen darah terdiri dari 3 tipe sel; sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit) dan trombosit (platelet). Tiga komponen darah tersebut disatukan dalam plasma darah.¹

2.1 Plasma Darah

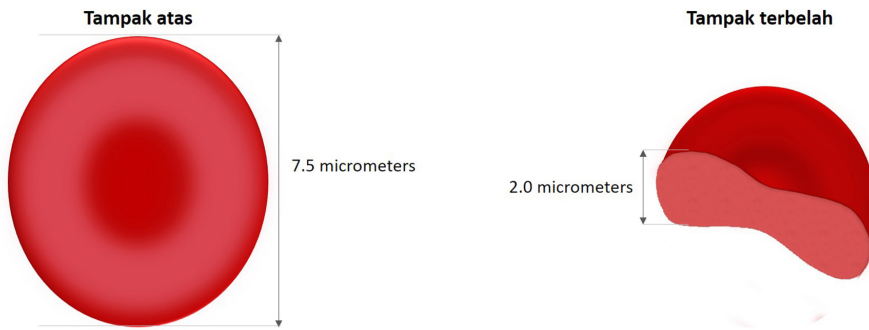
Konsentrasi plasma darah adalah sebesar 50–60% total volume darah. Salah satu kation terbesar yang ada dalam plasma adalah Na^+ , yang diikuti oleh beberapa kation dengan konsentrasi yang lebih sedikit seperti K^+ , Ca^{2+} , Fe^{3+} dan Mg^{2+} . Dalam plasma darah terdapat berbagai protein, dimana komposisi terbesar (sekitar 60%) adalah albumin. Albumin ini yang akan bertanggung jawab pada keseimbangan osmotik antara darah dan jaringan.¹

2.2 Eritrosit

Eritrosit merupakan komposisi darah terbesar, yaitu sebesar 5×10^{12} sel dalam setiap liter darah, dan mencapai 45% dari volume darah. Sekitar 2–3 juta eritrosit diproduksi setiap detiknya. Eritrosit berumur 120 hari dalam sirkulasi sebelum dikirim ke limpa, dan dicerna oleh sel fagosit dari sistem retikuloendotelial. Eritrosit tidak memiliki nukleus atau inti sel.^{1,2}

Bentuk eritrosit yang bikonkaf memudahkannya untuk masuk ke membran kapiler terkecil, dan mampu memfasilitasi pertukaran gas dan partikel antar sel membran dengan memperbesar area permukaan (Gambar 2.1). Hal tersebut menyebabkan lebih banyak hemoglobin yang sampai ke permukaan sel. Fungsi eritrosit yang utama adalah untuk transportasi oksigen dari paru ke jaringan serta transportasi karbondioksida. Efektivitas eritrosit diukur dari kemampuannya untuk masuk ke sistem mikrovaskular tanpa memberikan defek mekanik.¹⁻³

Hemoglobin dalam eritrosit adalah pigmen yang membawa oksigen, yang menentukan kadar warna merah dari eritrosit tersebut. Hemoglobin terdiri dari 2 komponen, yaitu heme dan globin. Heme adalah molekul besi yang mengandung porfirin, serta globin adalah senyawa protein. Terdapat sekitar $5-6 \times 10^6$ molekul hemoglobin pada setiap eritrosit.¹



Gambar 2.1 Bentuk Khas Eritrosit

Membran eritrosit terdiri dari beberapa komponen yaitu:

1. Lipid¹

Eritrosit yang matur tidak memiliki kemampuan untuk mensintesis lipid. Sebanyak 60% dari membran eritrosit terdiri dari salah satu fosfolipid yaitu: fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin, sfingomielin, dan fosfatidil serin. Fosfolipid adalah molekul dengan area kepala yang polar (larut air/hidrofilik) dan area ekor yang tidak polar kaya dengan asam lemak (larut lemak/hidrofobik/lipofilik). Oleh karena itu, struktur molekul fosfolipid pada membran sel akan membentuk suatu susunan *bilayer* dengan kepala hidrofilik mengarah ke arah sitoplasma dan plasma, serta ekor hidrofobik yang saling berkaitan satu dan yang lainnya.

2. Protein¹

Terdapat dua tipe protein pada membran eritrosit:

1. Protein integral
2. Protein perifer

Rh proteins adalah protein integral membran dan merupakan antigen terutama saat transfusi darah dan kehamilan. Tidak adanya protein ini akan merubah bentuk eritrosit serta memperpendek umurnya.

Individu yang memiliki delesi atau mutasi dapat menyebabkan gen RhD tidak aktif, yang disebut sebagai resus negatif. Terdapat sekitar 15–17 % orang Caucasia memiliki Rh (-), sedangkan pada orang Asia hanya 3% saja. Penentuan RhD sangat penting untuk transfusi darah, tatalaksana selama kehamilan, dan untuk pencegahan penyakit hemolitik pada bayi.

Surface receptors. Secara fisiologis, reseptor pada permukaan eritrosit yang paling penting adalah transferin (TfR1 dan TfR2). Selain itu masih banyak reseptor lain seperti insulin, hormon paratiroid, vitamin E, komplemen C3b dan C4b, opioid dan estradiol.

Erythrocytes membrane peripheral protein. Protein ini berinteraksi dengan sitoskeleton, yang berfungsi sebagai penyangga *lipid bilayer*. Terdapat 4 protein yang penting pada sitoskeleton yaitu: *spectrin, ankyrin, band 4.1* dan *actin*.

Fungsi dari membran eritrosit yaitu:¹

1. Memisahkan isi sel dari plasma
2. Menjaga karakteristik bentuk eritrosit
3. Mengatur konsentrasi kation intraseluler

2.3 Trombosit

Trombosit adalah sel darah terbanyak kedua, yaitu sekitar $150\text{--}440 \times 10^9$ dalam setiap 1 liter darah. Bentuk normal dari trombosit adalah diskoid dan tidak bernukleus, dengan sitoplasma granuler. Trombosit memiliki struktur yang sedikit berbeda dengan eritrosit. Bagian terluar dari membrannya kaya dengan reseptor yang membantu trombosit melakukan berbagai fungsi. Trombosit memiliki membran lemak yang asimetris, dan diselubungi oleh lapisan glikolipid, mukopolisakarida dan glikokaliks. Sitoskeleton dari trombosit terdiri dari aktin dan mikrotubulus. Trombosit ini berasal dari sel megakariosit yang berada di sumsum tulang dan berumur 10–12 hari dalam sirkulasi.^{1,4}

Trombosit berperan sangat penting untuk sistem hemostasis darah. Trombosit tidak selamanya melekat pada sel endotel, namun jika terdapat

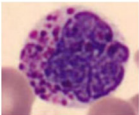
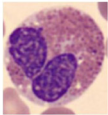
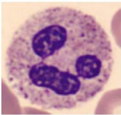
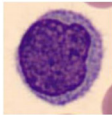
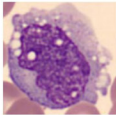
cedera pada pembuluh darah akan terdapat matriks jaringan yang terekspos sehingga trombosit dapat melekat. Perlekatan tersebut akan membuat trombosit mengeluarkan granul yang menginduksi vasokonstriksi, perlekatan *plug* trombosit lain, memicu pertumbuhan bekuan fibrin, dan segala hal yang berhubungan dengan respon perdarahan.^{1,4}

2.4 Leukosit

Terdapat sekitar 5×10^9 leukosit dalam setiap liter darah. Didalamnya terdapat berbagai jenis sel yang secara spesifik dan non-spesifik bekerja sebagai bagian dari sistem imunitas tubuh terhadap organisme atau materi lain dari luar tubuh. Terdapat 5 tipe leukosit: neutrofil, eosinofil, basofil, monosit dan limfosit (Gambar 2.2).⁵

Neutrofil, eosinofil, dan basofil memiliki granul dalam sitoplasmanya, sehingga disebut sebagai granulosit. Ketiga sel ini memiliki respon yang sangat cepat terhadap adanya material lain dari luar. Sel granulosit ini terdapat sekitar 50–75% dari seluruh leukosit yang ada.^{1,5}

Limfosit dan monosit dikenal sebagai leukosit mononuklear karena bentuknya yang tidak bersegregmen, bulat dan bernukleus. Sel ini memiliki granul yang sangat kecil dan tipis yang disebut sebagai *azurophilic granules*. Kedua sel ini bekerja lebih lambat dibanding ketiga sel sebelumnya, namun memiliki kapasitas pertahanan yang lebih tinggi. Limfosit berperan pada imunitas spesifik terhadap antigen, sedangkan monosit adalah sel fagosit tidak spesifik yang beredar dalam sirkulasi, yang memiliki kemiripan dengan makrofag.¹

Jenis Leukosit	Granulosit			Agranulosit	
	Basofil	Eosinofil	Neutrofil	Limfosit	Monosit
Gambar pada mikroskop					
Perkiraan jumlah pada usia dewasa (dalam %)	0,4	2,3	62	30	5,3
Diameter (µm)	10-16	9-15	9-15	Limfosit kecil: 7-8 Limfosit besar: 12-18	12-20

Gambar 2.2 Jenis-Jenis Leukosit⁵

2.4.1 *Neutrofil*^{1,5}

Neutrofil adalah sel yang terbanyak dalam leukosit, yaitu sekitar 60%. Bentuknya yang sangat kecil menjadikan neutrofil dikenal dengan *polymorphonuclear leukocyte*. Sitoplasma leukosit mengandung granul tipis berwarna merah muda pucat, berbeda dengan granul pada sel lain. Granular yang spesifik dari neutrofil berisi cadangan enzim dan zat-zat terkait proses inflamasi, seperti lisosom, glikosidase, nuklease dan mieloperoksidase.

Neutrofil berumur 8–10 jam di sirkulasi, sebelum bergerak ke jaringan dan melewati sel endotel melalui proses diapedesis. Dalam jaringan, sel ini akan berperan pada infeksi bakteri dan virus. Pada keadaan tidak ada infeksi, neutrofil akan melakukan apoptosis dalam waktu 24–48 jam.

2.4.2 *Eosinofil*^{1,5}

Eosinofil hanya terdapat sekitar 1% dalam sirkulasi. Sel ini memiliki lobus ganda, berfungsi menekan respon inflamasi, terutama pada alergi dan infeksi parasit. Eosinofil berumur 4–5 jam dalam sirkulasi, kemudian pindah ke jaringan, dan bertahan selama 14 hari. Sel ini terdapat banyak pada kulit, saluran gastrointestinal serta saluran kemih.

2.4.3 *Basofil*^{1,5}

Basofil adalah sel yang paling sedikit dalam leukosit. Sel ini memiliki granul sitoplasma yang besar dan berwarna *methylene blue* akibat berisi heparin. Basofil berperan dalam reaksi anafilaksis, hipersensitivitas, serta inflamasi.

2.4.4 *Limfosit*^{1,5}

Limfosit adalah leukosit terbanyak di sirkulasi, yaitu sekitar 33%. Sel ini bertanggung jawab sebagai imunitas spesifik terhadap antigen dan membentuk antibodi. Ukuran nukleusnya cukup besar sehingga mudah ditemukan, dan memiliki usia yang beragam (hari hingga tahun).

Terdapat 3 jenis tipe limfosit, dimana setiap tipe memiliki banyak subtype dengan peran yang berbeda-beda pula. Tipe pertama adalah limfosit B yang berjumlah sekitar 1–30% dari limfosit di sirkulasi, dan berfungsi pada imunitas

humoral. Limfosit T berjumlah sekitar 40–80% di sirkulasi dan berperan pada imunitas seluler. Limfosit T ini memiliki banyak sub tipe, di antaranya *T helper*, *T cytotoxic*, *memory T lymphocyte* dan *regulator T lymphocyte*. *Natural Killer cells (NK cells)* adalah sel sitotoksik dengan granul yang besar, berfungsi menghambat pertumbuhan sel kanker dan infeksi virus yang berproliferasi.

2.4.5 Monosit^{4,5}

Monosit berperan sebagai prekursor makrofag dan sel dendritik. Monosit hanya bertahan selama 10 jam dalam sirkulasi, sebelum masuk ke jaringan dan berkembang menjadi sel fagosit yang aktif. Monosit memiliki daya proliferasi terbatas dan dapat bertahan hingga bulan atau tahun. Makrofag jaringan dan prekurnya, serta monosit akan bergabung membentuk sistem retikuloendotelial (RES).

Monosit berukuran cukup besar dibanding sel darah lainnya, dengan diameter 16–22 μm . Makrofag jaringan memiliki beberapa fungsi, yang utamanya berperan pada respon imun tidak spesifik, meskipun pada beberapa kondisi juga dapat berperan dalam imunitas spesifik, yaitu membantu mempresentasikan antigen pada limfosit T.

Referensi

1. Pallister CJ, Watson MS. Haematology. 2ed. United Kingdom: Scion; 2011.
2. Pretorius E, Olumuyiwa-Akeredolu O ofe O, Mbotwe S, Bester J. Erythrocytes and their role as health indicator: Using structure in a patient-orientated precision medicine approach. *Blood Rev.* 2016;30(4):263–74.
3. Ginzburg YZ, Li H. Crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. *Adv Hematol.* 2010;1–12.
4. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195–8.
5. Prinyakupt J, Pluempitiwiriyawej C. Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. *Biomed Eng Online.* 2015;14(1):1–19.

BAB III

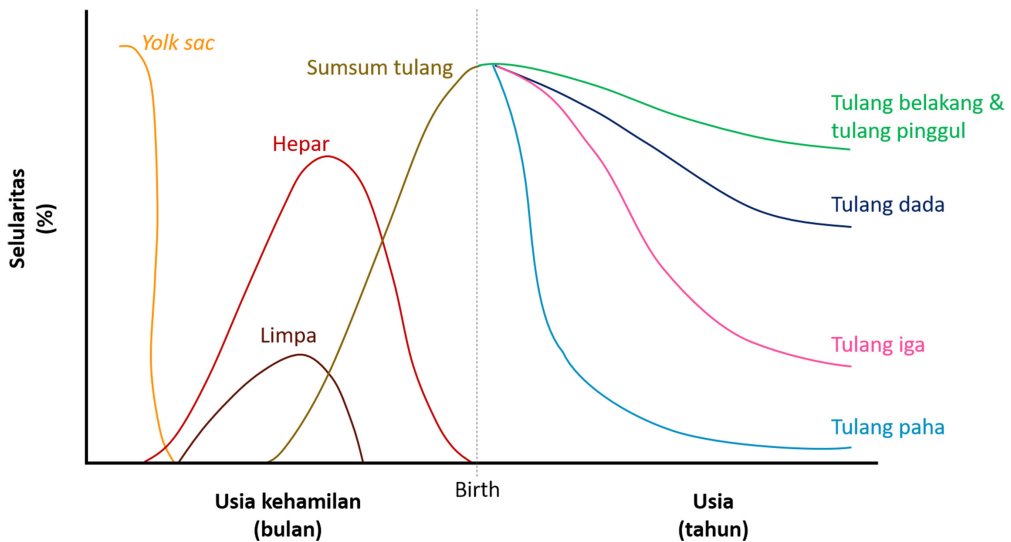
HEMOPOIESIS DAN ERITROPOIESIS

3.1 Hemopoiesis

Hemopoiesis adalah proses produksi dari seluruh sel darah. Beberapa produksi sel darah menurut jenis selnya adalah eritropoiesis (eritrosit), mielopoiesis (granulosit dan monosit), granulopoiesis (granulosit), monopoiesis (monosit), dan trombopoiesis (trombosit/platelet). Produksi limfosit juga merupakan salah satu bagian dari hemopoiesis, namun terdapat beberapa tahap. Hal ini terjadi pada saat bertemu dengan antigen, limfosit dapat berproliferasi lagi untuk membuat sel baru yang sejenis.¹

Hemopoiesis diregulasi oleh beberapa protein faktor pertumbuhan yang memicu proliferasi dan diferensiasi dari sel progenitor untuk memproduksi berbagai tipe sel darah yang akan menjaga homeostasis sel darah di sirkulasi. Sebagai contoh, saat terjadi perdarahan, sekresi eritropoietin (EPO) memicu sel progenitor untuk menghasilkan eritrosit lebih banyak dan menggantikan eritrosit yang hilang.¹

Hemopoiesis terjadi di beberapa lokasi dalam tubuh selama proses perkembangan embrio hingga dewasa. Perubahan lokasi hemopoiesis sejalan dengan terjadinya perubahan sel yang memproduksi serta tipe hemoglobin yang disintesis. Proses paling dini terjadi di *yolk sac* pada embrio berumur 2 minggu kehamilan. Saat janin berumur 6 minggu sampai 30 minggu kehamilan, hepar menjadi titik utama proses hemopoiesis, selain di limpa. Sejak usia kehamilan 40 minggu dan seterusnya, sumsum tulang menjadi lokasi utama hemopoiesis (Gambar 3.1).^{1,2}



Gambar 3.1 Lokasi Hemopoiesis¹

3.1.1 Hemopoiesis Embrio

Hemopoiesis embrio dimulai ketika berumur 2 minggu kehamilan dan terjadi di *yolk sac*, dengan produksi terbesar adalah Hemoglobin Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$ atau HbE). Gen α dan γ mulai teraktivasi saat minggu ke-5 kehamilan, yaitu ketika Hemoglobin Portland ($\zeta_2\nu_2$) dan Hemoglobin gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$) mulai di produksi. Ketiga hemoglobin embrio ini baru terdeteksi saat 10 minggu kehamilan, bersamaan dengan berakhirnya fase *yolk sac* dari eritropoiesis. Leukopoiesis dan trombopoiesis baru dimulai saat 6 minggu kehamilan, saat megakariosit dan granulosit terbentuk. Produksi limfosit dimulai pada minggu ke-7 kehamilan, dengan lokasi di *lymph sac*.^{1,3}

3.1.2 Hemopoiesis Janin

Mulai usia kehamilan 6 minggu aktivitas hemopoiesis terjadi di hepar. Organ ini merupakan pusat hemopoiesis janin hingga usia kehamilan 30 minggu, dimana hemoglobin yang terbanyak terbentuk adalah Hemoglobin F ($\alpha_2\nu_2$). Limpa merupakan organ kedua janin yang aktif melakukan hemopoiesis mulai usia 10 minggu hingga trimester ke-2 kehamilan.^{1,3}

Sumsum tulang menjadi tempat utama hemopoiesis sejak usia kehamilan 20 minggu, dan puncaknya saat usia kehamilan 40 minggu. Proses ini terjadi seiring perubahan tipe hemoglobin yang diproduksi, yaitu bergantinya Hemoglobin F menjadi Hemoglobin A.¹

3.1.3 Hemopoiesis Anak dan Dewasa

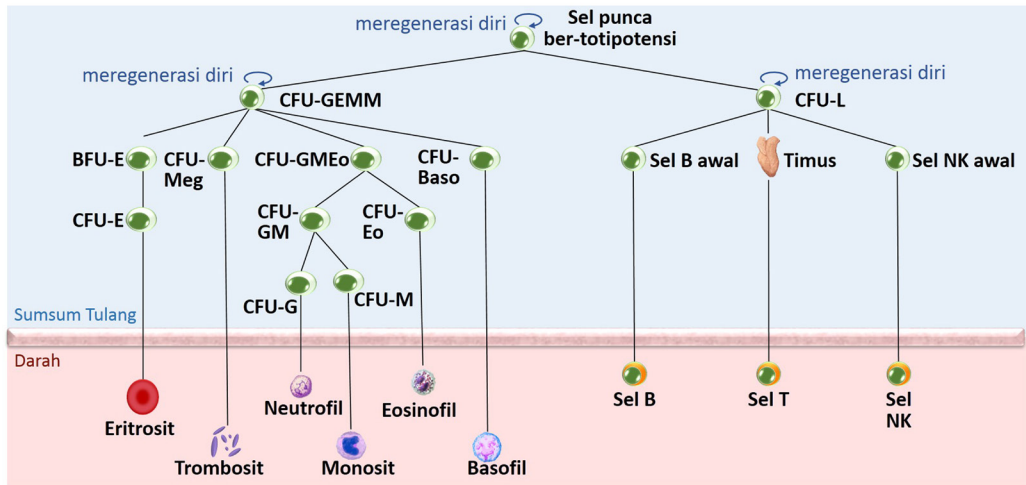
Seiring bertambahnya tinggi badan anak, luas area sumsum tulang juga bertambah. Sumsum tulang pada anak berusia 3 tahun, rata-rata dapat berkembang hingga memiliki volume sebesar 1500 ml. Mayoritas dari sumsum tulang adalah sumsum tulang merah yang aktif, berperan sebagai cadangan produksi eritrosit hingga dewasa.¹

Saat anak beranjak dewasa, pada sumsum tulang sudah tidak terdapat lagi area aktif yang berwarna merah. Sehingga pada perkembangan selanjutnya terdapat proses perubahan sumsum tulang menjadi inaktif dan berubah menjadi kuning. Proses inaktivasi sumsum tulang ini bermula dari diafisis perifer tulang panjang. Pada manusia dewasa, $\frac{3}{4}$ sumsum yang aktif terdapat pada tulang pelvis, vertebra, sternum, dan skapula. Sumsum tulang inaktif berwarna kuning akibat banyak sel lemak (adiposit) yang menjadi cadangan lemak dalam tubuh. Pada saat kebutuhan hemopoiesis naik, sumsum tulang kuning dapat berubah menjadi sumsum tulang merah yang aktif.¹

Pada saat sumsum tulang tidak dapat berfungsi, misalnya pada keganasan, proses hemopoiesis terjadi di hepar dan limpa. Kondisi ini dinamakan homeostasis ekstramedular.¹

3.1.4 Diferensiasi Sel Darah

Sel darah diproduksi terus-menerus selama usia kehidupan. Kompartemen sel punca adalah kumpulan sel yang bertindak sebagai sel prekursor, dimana sel tersebut mampu memproduksi dan berdiferensiasi sendiri. Sel punca untuk semua sel darah matur adalah sel punca totipoten, atau yang biasa disebut sel punca hematopoiesis (*hematopoietic stem cells/HSCs*). Sel ini dapat berdiferensiasi menjadi sel punca limfoid (CFU-L) atau mieloid (CFU-GEMM). Sel punca pluripoten memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi beberapa sel punca unipoten yang akan memproduksi satu jenis sel tertentu (Gambar 3.2).^{1,4}



Gambar 3.2 Diferensiasi Sel Punca¹

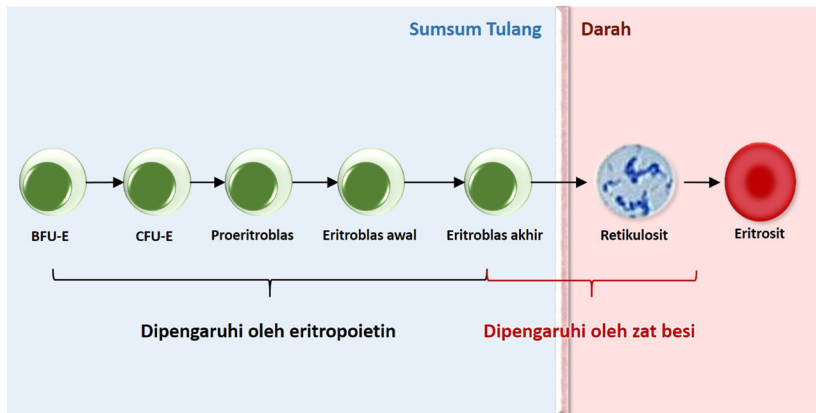
Sumsum tulang terdiri dari sel hemopoiesis dan sel non-hemopoiesis, yang tersusun pada suatu jaringan dinamakan matriks ekstraseluler. Struktur yang membentuk matriks ekstraselular dan sel-sel yang terdapat pada sumsum tulang dinamakan *hemopoietic micro-environment*.¹ Salah satu yang paling penting adalah sitokin, atau lebih tepatnya adalah *hemopoietic growth factors*. Sitokin bertindak sebagai regulator humoral, interaksi antar sel, serta proses lingkungan ekstraseluler sumsum tulang. Pada sumsum tulang dewasa, sel punca memiliki kemampuan membelah dan berdiferensiasi menjadi banyak sel non-hemopoiesis, yang disebut sebagai plastisitas sel.¹

3.2 Eritropoiesis

Homeostasis eritropoiesis dipengaruhi oleh mekanisme umpan balik, kebutuhan tubuh akan oksigen (*tissue hypoxia*) dan transportasinya. Mekanisme umpan balik ini diperantarai oleh hormon glikoprotein yaitu eritropoietin (EPO). EPO merangsang proliferasi dan diferensiasi terminal prekursor eritroid sekaligus menghambat apoptosis prekursor eritrosit.^{4,5}

The burst-forming unit-erythroid/BFU-e (BFU-e) dapat menghasilkan 500 eritrosit matur dalam 6–10 hari pada media berisi EPO. Unit eritroid pembentuk koloni tahap selanjutnya adalah *the colony-forming unit-erythroid/CFU-e*, yaitu sel yang lebih matang dan menghasilkan sekitar 8–32 eritrosit dalam 2–3 hari dalam

kultur dengan EPO. CFU-e akan berdiferensiasi menjadi eritroblas klasik, yaitu proeritroblas, eritroblas basofilik, eritroblas polikromik (atau polikromatofilik), dan eritroblas ortokromik (Gambar 3.3). Tahap selanjutnya dalam diferensiasi adalah retikulosit (juga dikenal sebagai eritrosit polikromatik), yang kemudian membentuk eritrosit. Secara keseluruhan, sekitar 200 miliar eritrosit baru dihasilkan setiap hari.^{1,4}



Gambar 3.3 Eritropoiesis^{1,6}

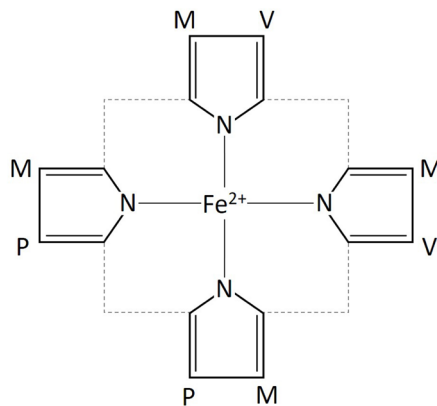
Berkurangnya eritrosit di sirkulasi diikuti dengan rendahnya kadar hemoglobin, dapat menyebabkan berkurangnya aliran oksigen ke jaringan. Hipoksia pada jaringan menyebabkan sel endotel peritubular ginjal teraktivasi dan memicu sekresi EPO. EPO akan berikatan pada BFU-e dan CFU-e pada sumsum tulang, sehingga mempercepat siklus pembentukan eritrosit, meningkatkan kecepatan maturitas sel, dan mempercepat pelepasan eritrosit baru ke sirkulasi. Keadaan ini menyebabkan peningkatan eritrosit disertai peningkatan Hb dan memperbaiki keadaan hipoksia jaringan. Saat hipoksia sudah teratasi, sintesis EPO pun akan menurun.^{1,4}

Besi sangat berguna untuk pembentukan hemoglobin, yang merupakan unit pembawa oksigen dalam eritrosit. Proses pembentukan hemoglobin ini dimulai pada fase eritroblas pertengahan, yaitu di antara eritroblas awal dan eritroblas akhir. Sintesis hemoglobin yang membutuhkan zat besi, membuat proses maturasi eritrosit bergantung pada kadar zat besi tubuh.⁶

3.2.1 Sintesis Hemoglobin

Heme adalah cincin porfirin yang merupakan gabungan dari protoporfirin IX dan besi ferrous (Fe^{2+}) ditengahnya (Gambar 3.4). Heme disintesis di beberapa jaringan tubuh, dimana yang paling penting adalah hepar (sitokrom), otot (mioglobin), dan prekursor sel darah. Proses sintesis heme terjadi di sitosol serta mitokondria melalui kaskade enzimatik delapan langkah, yang disebut sebagai jalur Shemin. Nutrisi juga berperan penting pada proses ini, yaitu zinc sebagai pemicu sintesis enzimatik. Biosintesis heme juga bergantung pada ketersediaan zat besi intraseluler.^{1,7,8}

Fungsi utama gugus heme merupakan protein untuk menyimpan oksigen yang mendukung kontraksi otot, menjaga kadar oksigen intrasel saat aktivitas otot, serta difusi oksigen dari kapiler ke jaringan yang tinggi konsumsi oksigennya yaitu jaringan dengan jumlah mitokondria yang banyak seperti jantung.^{1,9}



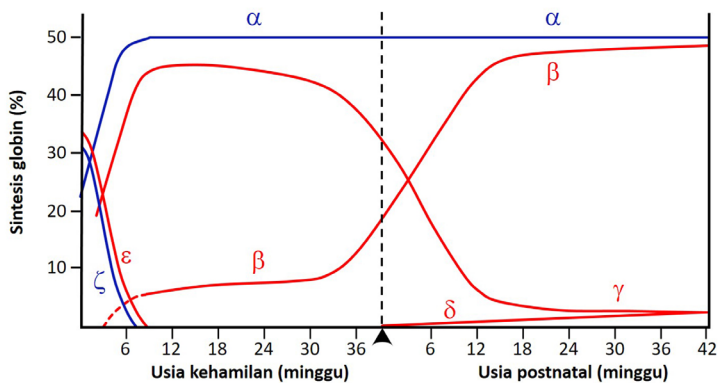
Gambar 3.4 Struktur Heme¹

M = Methyl, N= Nitrogen, V = Vinyl, dan P = Propionyl.

Globin adalah polipeptida rantai tunggal yang dipengaruhi oleh genetik. Pada manusia terdapat 6 tipe globin, yaitu α , β , γ , δ , ζ dan ϵ . Sintesis globin berawal saat usia kehamilan 2 minggu. Pada fase awal, terjadi sintesis gen globin embrionik yaitu ζ dan ϵ , sehingga terbentuk hemoglobin gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), diikuti dengan pembentukan globin α dan γ . Pada akhir minggu ke-10 kehamilan, 3 hemoglobin embrionik yaitu Hb gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb portland ($\zeta_2\gamma_2$), dan Hb gower ($\alpha_2\epsilon_2$) sudah terbentuk.

Semakin besar usia kehamilan, sintesis dari globin ζ dan ϵ akan berkurang dan digantikan oleh globin α dan γ yang terus meningkat. Hal inilah yang membentuk $\alpha_2\gamma_2$, yang dikenal sebagai hemoglobin F. Meningkatnya sintesis globin γ bersamaan dengan eritropoiesis di hepar. HbF merupakan hemoglobin dominan hingga janin lahir. HbF memiliki afinitas oksigen yang lebih tinggi dari Hb dewasa, yang membuat kurva disosiasi oksigen janin berada di sebelah kiri kurva maternal. Hal ini menunjukkan bahwa darah janin lebih mudah untuk mengambil oksigen plasenta, namun lebih sulit untuk melepaskannya ke jaringan. Pergeseran dominasi HbF menjadi Hb dewasa terjadi pada usia 6–12 bulan pasca salin, yang dimediasi oleh hormon glukokortikoid.^{1,10}

Globin β sebenarnya mulai terbentuk bersamaan dengan α dan γ , walaupun dengan jumlah yang masih sedikit. Jumlah globin β mulai bertambah sejak trimester 3 kehamilan, seiring dengan berkembangnya sumsum tulang. Setelah lahir, globin β akan menggantikan globin γ yang mulai menurun (Gambar 3.5).^{1,10}



Gambar 3.5 Perubahan Sintesis Globin pada Fase Kehidupan

3.2.2 Fungsi Hemoglobin

Hemoglobin berfungsi sebagai transporter O_2 dan CO_2 . Setiap hemoglobin molekul mampu membawa 4 molekul oksigen untuk setiap heme. Besi pada hemoglobin yang dapat berfungsi adalah Fe^{2+} , sebaliknya oksigen tidak dapat terikat bila Fe^{2+} teroksidasi menjadi Fe^{3+} .¹

Pada kondisi anemia berat, terjadi peningkatan kebutuhan oksigen pada jaringan. Pada kadar hemoglobin 14,6 g/dL, sebanyak 20 ml oksigen dibawa oleh

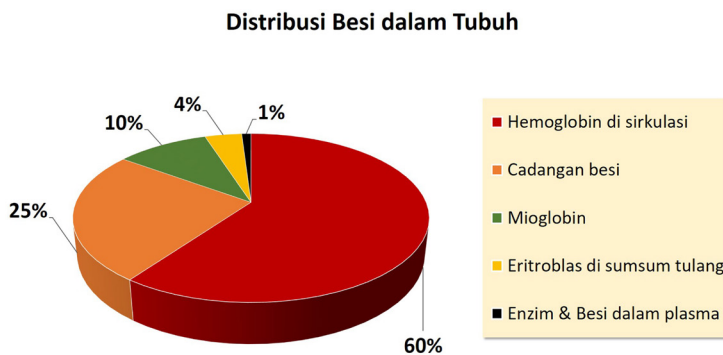
100 ml darah. Bila kadar hemoglobin menurun, misalnya hingga 7 g/dL, oksigen yang dibawa oleh darah maksimal 10 ml dalam setiap 100 ml darah. Pada kondisi ini, tubuh melakukan kompensasi seperti meningkatkan curah jantung dan laju pernafasan. Oleh karena itu, salah satu tanda yang muncul untuk menilai tingkat keparahan anemia adalah sesak napas terutama saat beraktivitas, serta palpitasi.¹

Selain sebagai transportasi oksigen, hemoglobin juga berfungsi sebagai transportasi karbondioksida dari jaringan ke paru-paru. Karbondioksida ditranspor dalam 3 bentuk yaitu; 78% ion bikarbonat (HCO_3^-), 13% protein karbamin, dan 9% larutan di plasma dan air. Hemoglobin berperan sebagai *buffer* yang penting sebagai reseptor ion H^+ yang diproduksi bersamaan dengan ion HCO_3^- .¹

Untuk menjaga struktur dan fungsi hemoglobin dapat dilakukan dengan baik, terdapat beberapa hal yang harus dipenuhi. Di antaranya adalah menjaga kecukupan besi (dalam keadaan Fe^{2+}), pH, serta ikatan 2,3-DPG dengan rantai β -globin.¹

3.3 Homeostasis Besi

Besi memiliki peran penting dalam eritropoiesis, terutama mulai dari proses eritroblas menjadi eritrosit matur. Besi juga berperan dalam transportasi dan cadangan oksigen dalam tubuh. Sebagian besar besi ditemukan di hemoglobin (sekitar 1,5 gr pada wanita di usia reproduksi), dimana fungsi utamanya sebagai transportasi oksigen (Gambar 3.6). Sisanya terdapat di sel otot sebagai mioglobin, dan di tempat penyimpanan besi dalam tubuh lainnya (ferritin dan hemosiderin). Sebagian kecil besi terdapat pada sitokrom untuk membantu metabolisme oksidatif dalam tubuh.¹



Gambar 3.6 Distribusi Besi dalam Tubuh¹

Besi berperan serta untuk menjaga fungsi seluruh organ tubuh berjalan dengan baik. Besi bertindak sebagai komponen penting dalam sumber energi selular (fungsi kerja mitokondria), replikasi dan reparasi DNA, transpor elektron, sintesis neurotransmitter, menjaga status tiroid, fungsi leukosit, dan sintesis asam lemak. Apabila terjadi defisiensi besi, fungsi sel akan terganggu, misalnya replikasi DNA, fungsi mitokondria, dan mempengaruhi sel-sel yang berproliferasi cepat. Hal ini akan menyebabkan optimalisasi fungsi organ menurun dan menurunkan fungsi tubuh secara menyeluruh, yang dapat ditandai dengan mudah lelah serta penurunan kemampuan kognitif.⁹

3.3.1 Kebutuhan Besi Harian

Pada keadaan normal, kebutuhan besi harian tubuh berguna untuk menggantikan besi yang hilang lewat keringat, air mata, urin, serta yang telah digunakan untuk pertumbuhan.¹ Kebutuhan besi harian berbeda pada setiap kehidupan manusia (Tabel 3.1).¹¹

Tabel 3.1 Kebutuhan Besi Harian¹¹

<i>Kelompok Umur</i>	<i>Laki-laki</i>	<i>Perempuan</i>	<i>Hamil</i>	<i>Menyusui</i>
0–5 bulan	0,3 mg	0,3 mg		
6–11 bulan	11 mg	11 mg		
1–3 tahun	7 mg	7 mg		
4–9 tahun	10 mg	10 mg		
10–12 tahun	8 mg	8 mg		
13–18 tahun	11 mg	15 mg		
19–49 tahun	9 mg	18 mg	27 mg	18 mg
50–80 tahun	9 mg	8 mg		

Pada wanita usia reproduktif, kebutuhan besi meningkat karena menstruasi. Pada kehamilan, peningkatan kebutuhan besi sangat tinggi dikarenakan oleh: 1). pertumbuhan janin dan plasenta, 2). meningkatnya volume darah ibu, serta 3). perdarahan yang dialami saat melahirkan. Walaupun begitu, kebutuhan besi akan berbeda tergantung dari fase kehamilan itu sendiri.¹

3.3.2 Absorpsi Besi

Tidak seperti mineral lainnya, kadar besi dalam tubuh diregulasi oleh proses absorpsi. Saat kebutuhan besi terpenuhi, tubuh akan menurunkan absorpsi besi. Sebaliknya, kekurangan besi akan memicu peningkatan absorpsi. Terdapat 2 jenis besi dari makanan, yaitu besi heme dan non heme.¹² Besi heme berasal dari mioglobin dan hemoglobin yang berasal dari sumber hewani, sedangkan besi non heme dapat ditemukan baik pada sumber nabati maupun makanan yang difortifikasi besi. Besi heme cenderung lebih mudah diserap jika dibandingkan dengan besi non heme. Sumber makanan besi heme adalah daging merah, hati ayam, dan seafood. Contoh sumber makanan besi non heme adalah sayur-sayuran hijau seperti bayam, kacang-kacangan seperti kedelai (Tabel 3.2).¹²⁻¹⁴

Jenis Makanan	Besi Heme(mg)
<i>Daging dan unggas (±85 gr)</i>	
Iga sapi	2,4
Bahu kambing	2,3
Daging sapi (15% lemak)	2,2
Daging sapi sirloin	2,0
Hati	5,2-9,9
Ayam	0,9-1,3
<i>Makanan laut (±85 gr)</i>	
Kerang (berbagai tipe)	2,2-23,8
Udang	0,3
Ikan tuna	1,3

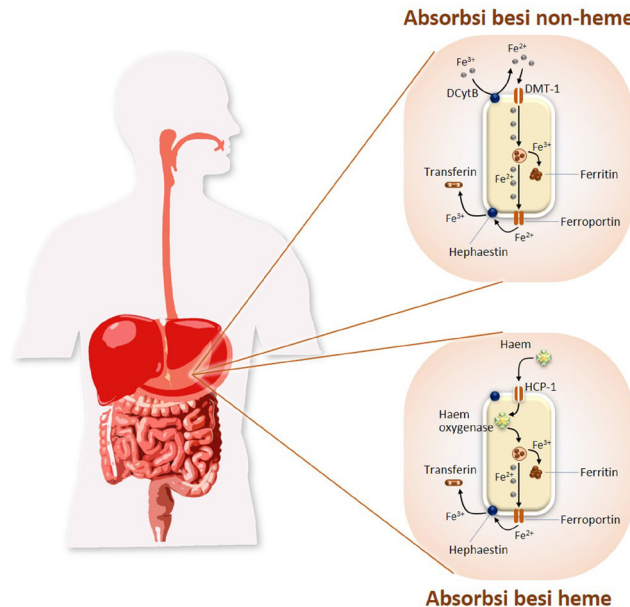
Jenis Makanan	Besi Non-Heme (mg)
<i>Kacang kacang (1/2 gelas masak)</i>	
Kacang kedelai	4,4
Kacang merah	2,6
Kacang mede	2,0
Tahu	3,4
<i>Sayuran (1/2 gelas)</i>	
Bayam	3,2
Brokoli	0,5
Labu	1,7
Kentang (dengan kulitnya)	1,9
Kacang polong	1,0

Mekanisme Absorpsi

Proses absorpsi besi dimulai saat kandungan besi inorganik terpisah dari makanan di dalam lambung, akibat reaksi kimia dari enzim proteolitik dan asam hidroklorida. Produksi asam lambung merupakan salah satu faktor penting pada homeostasis besi. Kadar pH yang rendah dalam lambung dapat mengubah ion Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} sehingga lebih mudah diserap. Penyerapan terbesar terjadi pada duodenum dan jejunum proksimal. Oleh karena itu, pada pasien pengguna obat *proton pump inhibitor*, seperti omeprazol, daya serap besi akan jauh berkurang.^{1,13}

Mekanisme absorpsi besi heme dan non heme sedikit berbeda (Gambar 3.7).

Besi heme diserap melalui reseptor spesifik *Heme carrier protein 1 (HCP-1)*, yang berada pada enterosit duodenum. Setelah diabsorbsi, hanya sekitar 5% dari besi yang terabsorbsi digunakan untuk sintesis heme. Sekitar 90% lainnya, sintesis heme menggunakan daur ulang besi dari hemoglobin dan eritrosit yang sudah tua.¹



Gambar 3.7 Mekanisme Absorpsi Besi¹

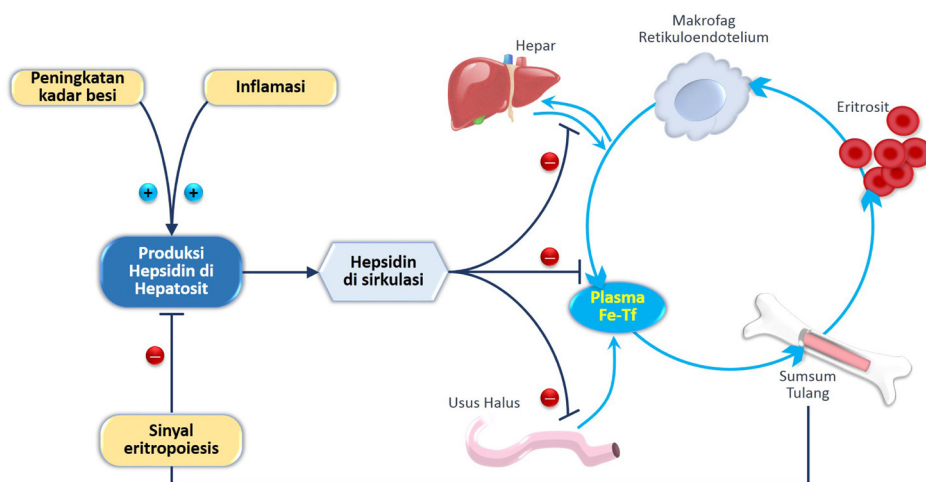
Pada besi non heme, *divalent metal transporter 1 (DMT-1)* sebagai transporter protein yang berada dalam enterosit duodenum, bekerja dengan menginternalisasi besi untuk masuk ke enterosit. Oleh karena protein ini hanya dapat berikatan pada Fe^{2+} , Fe^{3+} sebelumnya akan dikonversikan dahulu menjadi Fe^{2+} oleh *duodenal cytochrome B (DcytB)*. Ekspresi dari DMT-1 akan berubah, tergantung oleh cadangan besi dalam tubuh. Pada keadaan defisiensi besi, terjadi peningkatan regulasi DMT-1 untuk meningkatkan absorpsi. Sedangkan, bila keadaan besi berlebih, DMT-1 akan menurunkan regulasinya untuk menekan absorpsi besi.^{1,4} Kadar DMT-1 dan DcytB dipengaruhi oleh kondisi hipoksia pada mukosa usus yaitu *hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2 α)*. Pada kondisi anemia defisiensi besi, kadar DMT-1 dan DcytB pada enterosit akan meningkat. Kelainan lainnya seperti mutasi pada DMT-1 akan mengakibatkan mikrostik anemia dan kadar besi pada hepar yang berlebih.¹³

Baik besi heme ataupun non heme yang telah diabsorbsi di enterosit, dapat

disimpan sebagai feritin atau ditransportasikan ke membran basolateral sel untuk keluar ke sirkulasi melalui ferroportin.¹³

Besi heme diabsorpsi ke enterosit melalui reseptor HCP-1. Sementara pada besi non heme membutuhkan aktivitas dari DCytB dan DMT-1. Setelah besi diserap ke dalam enterosit, sebagian besar besi akan disimpan pada feritin atau di keluarkan ke sirkulasi melalui ferroportin dan berikatan dengan transferin.

Hepsidin adalah hormon peptida yang dibentuk di hepar, merupakan pengatur utama homeostasis besi dalam tubuh. Pada keadaan peningkatan kadar besi dalam darah, sitokin inflamasi, dan kadar oksigen, hepsidin akan meningkat. Hepsidin mengatur kadar besi plasma dan distribusi besi di jaringan dengan menghambat absorpsi besi di usus, pelepasan dari makrofag, dan mobilisasi besi dari hepar. Hepsidin bekerja dengan berikatan dengan **feroportin**, sehingga menurunkan regulasi ferroportin serta menghilangkannya dari permukaan sel. Penurunan aktivitas dari ferroportin ini menyebabkan penurunan pelepasan zat besi ke sirkulasi dari duodenum dan sistem retikuloendotelial. Oleh karena itu, hepsidin juga berpotensi untuk meregulasi eksresi besi melalui pengelupasan enterosit (serta feritin di dalamnya) sehingga dapat keluar dari tubuh maupun feses. Sebaliknya, apabila kadar hepsidin rendah, ferroportin akan dapat bekerja sehingga Fe^{2+} dapat dilepaskan dari enterosit, dimana akan dioksidasi lagi menjadi Fe^{3+} untuk berikatan pada protein transferin di sirkulasi (Gambar 3.8). Pada anemia penyakit kronis, dimana terdapat inflamasi yang tinggi, menyebabkan peningkatan besi tersimpan dalam sel dengan bentuk feritin.^{1,4,13,15}



Gambar 3.8 Hepsidin sebagai Regulator Utama Besi di Sirkulasi¹⁶

Peningkatan besi di sirkulasi dan keadaan inflamasi akan meningkatkan hepsidin, sehingga menekan proses eritropoiesis di sumsum tulang, menghambat absorpsi besi di usus, serta menghambat pelepasan besi dari sistem retikuloendotelial.

Pemicu dan Penghambat Absorpsi Besi

Dari konsumsi harian besi, diperkirakan hanya 25–30% besi yang dapat diabsorpsi.^{17,18} Namun, proses absorpsi besi tersebut juga bergantung pada asupan makanan yang dapat menghambat dan meningkatkan absorpsinya. Absorpsi besi heme lebih mudah dan efisien, serta tidak berpengaruh terhadap asupan makanan lainnya. Sebaliknya, pada besi non heme terdapat beberapa senyawa pemicu dan penghambat penyerapannya.^{21,24} Berikut adalah beberapa senyawa tersebut:

Senyawa atau penghambat absorpsi besi non heme:^{1,13,16,17}

- **Polifenol** dalam teh hitam dan herbal, kopi, anggur, kacang-kacangan, sereal, buah, dan sayuran.
- **Kalsium** menghambat absorpsi ke dalam enterosit.
- **Protein hewani** seperti kasein, putih telur, dan protein dari tumbuhan (protein kedelai).
- **Asam oksalat** ditemukan dalam bayam, lobak, dan kacang-kacangan.
- **Zinc** yang terlalu tinggi menurunkan absorpsi besi. Hal ini dikarenakan zinc dapat mempengaruhi kadar DMT-1 dan ferroportin pada enterosit di usus.

Senyawa pemicu absorpsi besi non heme yaitu:^{13,16,17}

- **Vitamin C** (Asam Askorbat) dapat membentuk kelasi dengan besi (Fe^{3+}) pada lambung dengan pH rendah sehingga besi dapat menyerap pada lingkungan basa di duodenum. Konsumsi makanan penghambat absorpsi besi dapat tidak menimbulkan pengaruh bila dikombinasikan dengan vitamin C.
- **Asam sitrat**, pada lemon, jeruk nipis, atau nanas dapat membantu penyerapan zat besi.
- **Vitamin A** sangat mempengaruhi metabolisme besi, termasuk didalamnya proses absorpsi, produksi eritrosit dan mobilisasi pada jaringan penyimpanan besi.

Kondisi lain yang dapat mempengaruhi penyerapan besi adalah penyakit pada mukosa usus terutama pada duodenum. Contohnya adalah kanker duodenum, ulkus duodenum, dan penyakit crohn's.¹³

3.3.3 Transportasi Besi

Besi akan berikatan dengan protein karier spesifik disirkulasi yaitu transferin. Transferin berperan untuk mengkelasi besi sehingga mudah diserap, mencegah formasi *reactive oxygen spesies* (ROS), dan memfasilitasi transportasi besi ke dalam sel.¹³ Terdapat 2 jenis reseptor transferin (*transferin-receptor-1/TfR1* dan *transferin-receptor-2/TfR2*) pada membran eritroblas. Konsentrasi plasma TfR merupakan indikator yang sensitif untuk memperkirakan kadar besi di darah dan jaringan. Plasma darah normal memiliki transferin sekitar 300 µg/dL yang mampu berikatan dengan besi. Hal ini lazim disebut kapasitas ikat besi total atau *total iron binding capacity* (TIBC) yang merupakan salah satu tolak ukur status besi dalam tubuh. Transferin plasma 33% tersaturasi dengan besi.¹

Sintesis reseptor transferin dan feritin diregulasi oleh status besi tubuh. Prekursor eritroid, memiliki *iron-responsive element-binding proteins* (IRE-BP) yang akan berikatan dengan rangkaian *iron-responsive elements* pada reseptor transferin dan mRNA feritin. Pada saat kebutuhan besi tercukupi, ikatan IRE-BP dengan reseptor transferin dan mRNA feritin akan berkurang, sehingga terjadi peningkatan sintesis feritin dan penurunan sintesis reseptor transferin (dengan cara menurunkan absorpsi besi dan meningkatkan cadangan/penyimpanan besi). Pada defisiensi besi ikatan IRE-BP dengan reseptor transferin dan mRNA feritin meningkat, sehingga terjadi penurunan sintesis feritin dan peningkatan sintesis reseptor transferin.¹

3.3.4 Cadangan/Penyimpanan Besi

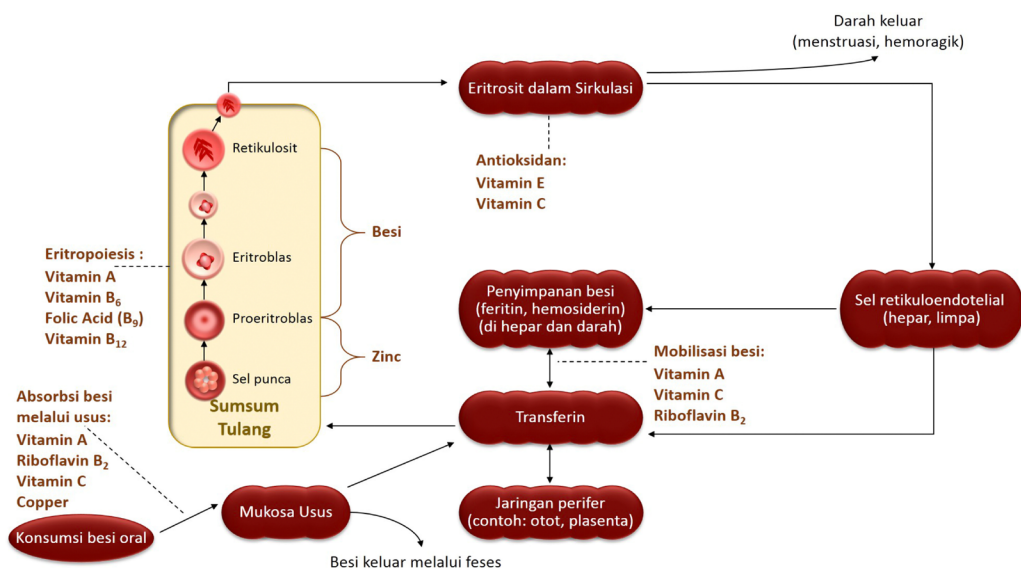
Proses penyimpanan besi adalah proses yang sangat penting pada homeostasis besi dengan membuat ion besi menjadi bentuk yang tidak toksik, serta sebagai cadangan. Sekitar ¼ besi dalam tubuh disimpan dalam hepar, makrofag dan sumsum tulang. Terdapat 2 bentuk penyimpanan cadangan besi, yaitu feritin dan hemosiderin.^{1,4}

Feritin merupakan protein berbentuk sferis yang menyimpan besi dalam bentuk Fe³⁺, dan merupakan 2/3 total cadangan besi. Setiap molekul feritin mengandung 5000 besi. Feritin berada pada seluruh sel, terutama terdapat di hepatosit dan sel retikuloendotelial. Feritin plasma terbentuk dari makrofag jaringan dan menjadi salah satu penanda penting status besi. Hemosiderin adalah cadangan besi yang berasal dari pemecahan eritrosit. Hemosiderin

merepresentasikan berbagai tahap degradasi feritin. Pada sumsum tulang, hemosiderin dapat terlihat dengan menggunakan mikroskop dan Perl's stain, yang menjadi salah satu tolak ukur cadangan besi.^{1,4}

3.3.5 Peran Mikronutrien pada Eritropoiesis dan Homeostasis Besi

Untuk memastikan eritropoiesis dan homeostasis besi berlangsung secara efektif, diperlukan berbagai jenis nutrisi yang ikut berperan (Gambar 3.9). Proses diferensiasi sel punca sampai terbentuk eritrosit matur memerlukan peran vitamin A, vitamin B2, B6, asam folat (B9), B12, serta zinc. Asam folat dan vitamin B12 dibutuhkan untuk sintesis DNA dan RNA, terutama dalam proses diferensiasi sistem hemopoiesis dan eritropoiesis. Vitamin B6 dan besi sangat berguna untuk sintesis hemoglobin. Zinc merupakan kofaktor untuk protein sintesis dan regulator diferensiasi sel.^{19–21}



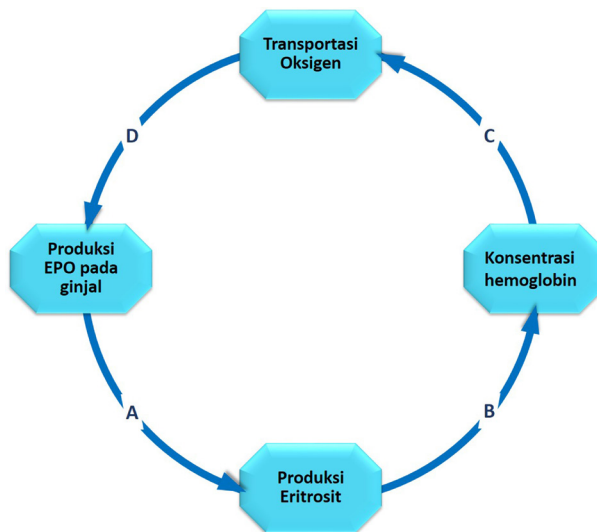
Gambar 3.9 Peran Mikronutrien pada Eritropoiesis dan Metabolisme Besi²¹

Proses absorpsi besi di usus dipengaruhi oleh vitamin A, vitamin B2, vitamin C, dan *copper*. Pengaturan mobilisasi besi pada sirkulasi, seperti pengaturan penyimpanan dan pelepasan besi di feritin, hemosiderin, hepar, serta sistem retikuloendotelial, dipengaruhi oleh vitamin A, vitamin B2, dan vitamin C. Vitamin A dan vitamin B2 sangat berpengaruh pada mobilisasi besi, sehingga defisiensi pada

kedua vitamin ini akan menyebabkan eritropoiesis terganggu. Selain berpengaruh pada absorpsi besi, vitamin C merupakan antioksidan yang efektif bersama dengan vitamin E, untuk menjaga eritrosit dari peningkatan stress oksidatif yang tidak terkendali.²¹⁻²³ *Copper* merupakan regulator utama transportasi besi dari saluran cerna bagian atas ke usus, serta pengatur lepasnya besi dari sel ke sirkulasi.⁶

3.4 Gangguan Proses Eritropoiesis

Gambar 3.10 merupakan ilustrasi proses regulasi eritropoiesis yang terganggu, dan dapat menyebabkan anemia.



Gambar 3.10 Regulasi Eritropoiesis¹

Abnormalitas pada salah satu proses tersebut dapat menyebabkan anemia

- A. Proses ini tergantung pada materi-materi yang penting untuk membuat eritrosit, yaitu defisiensi EPO, berkurangnya stem sel, seperti pada kelainan sumsum tulang atau mielofibrosis, defisiensi nutrisi seperti besi, vitamin B12 atau asam folat.
- B. Kondisi yang dapat mengganggu sintesis hemoglobin adalah thalasemia, dimana kemampuan sintesis globin berkurang, atau kondisi seperti defisiensi besi dan asam folat yang dapat mengganggu sintesis heme. Berkurangnya

kemampuan eritrosit untuk bertahan di sirkulasi bergantung oleh defek intrinsik dan ekstrinsik, sehingga hemoglobin dapat rendah walaupun produksinya sudah cukup. Contoh defek intrinsik adalah abnormalitas kongenital dari struktur hemoglobin dan membran. Contoh defek ekstrinsik adalah infeksi seperti malaria, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), kondisi fisik seperti terlalu dingin atau panas, dan lainnya.

Transportasi oksigen dapat terganggu bila hemoglobin abnormal dengan afinitas oksigen yang terganggu. Hemoglobin yang memiliki afinitas oksigen terlalu tinggi, akan menghambat aliran oksigen ke jaringan, sehingga menyebabkan hipoksia jaringan. Respon yang terjadi pada kondisi ini adalah polisitemia, dimana terjadi pada penyakit jantung dan paru atau berkurangnya oksigen di atmosfer. Disisi lain, Hb dengan afinitas oksigen rendah akan mengurangi kemampuannya untuk memberi sinyal pada produksi EPO, sehingga menyebabkan berkurangnya hemoglobin di sirkulasi.

- C. Sintesis EPO diregulasi oleh kebutuhan oksigen di jaringan, dimana keadaan hipoksia akan meningkatkan sintesis. Produksi EPO dapat terganggu pada gangguan ginjal, sehingga dapat menyebabkan anemia kronis. Pada keganasan EPO yang disintesis sumsum tulang meningkat dan menyebabkan kondisi polisitemia.

Secara etiologi, anemia dapat disebabkan akibat hipoproliferatif, kelainan maturasi eritrosit, serta hemoragik atau hemolisis. Kelainan hipoproliferatif dapat terjadi akibat kerusakan sumsum tulang, defisiensi besi dan menurunnya stimulasi eritropoiesis seperti pada kelainan ginjal, inflamasi ataupun gangguan metabolik. Kelainan maturasi eritrosit dapat terjadi di sitoplasma maupun nukleus. Kelainan pada sitoplasma di antaranya adalah thalasemia, defisiensi besi, maupun sideroblastik. Sedangkan defisiensi asam folat, vitamin B12, maupun anemia refrakter dapat mempengaruhi maturasi nukleus yang abnormal. Penyebab kelainan hemolisis dapat terjadi akibat kehilangan darah masif, hemolisis intravaskular, penyakit autoimun, hemoglobinopati atau adanya kerusakan metabolik/membran. Penilaian jenis anemia ini dapat diprediksi berdasarkan indeks eritrosit, serta aktivitas eritropoiesis dapat diprediksi berdasarkan nilai retikulosit (Diagram 3.1).²⁴

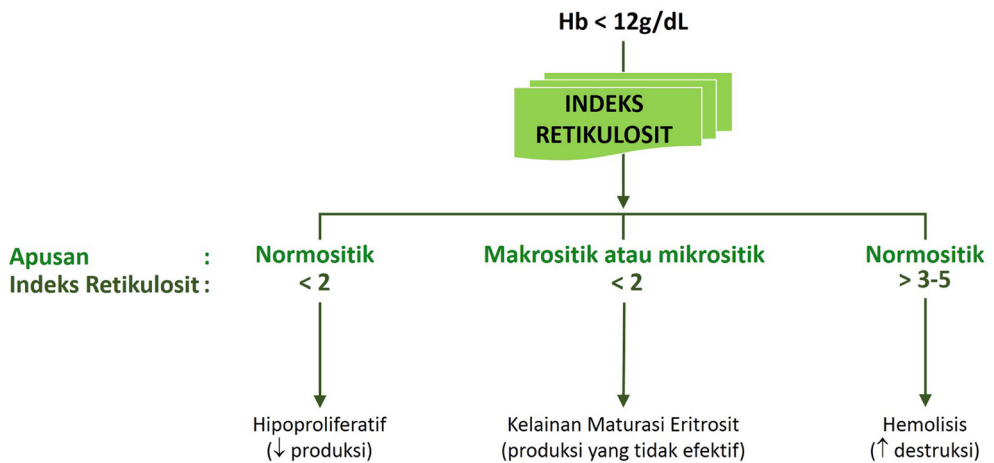
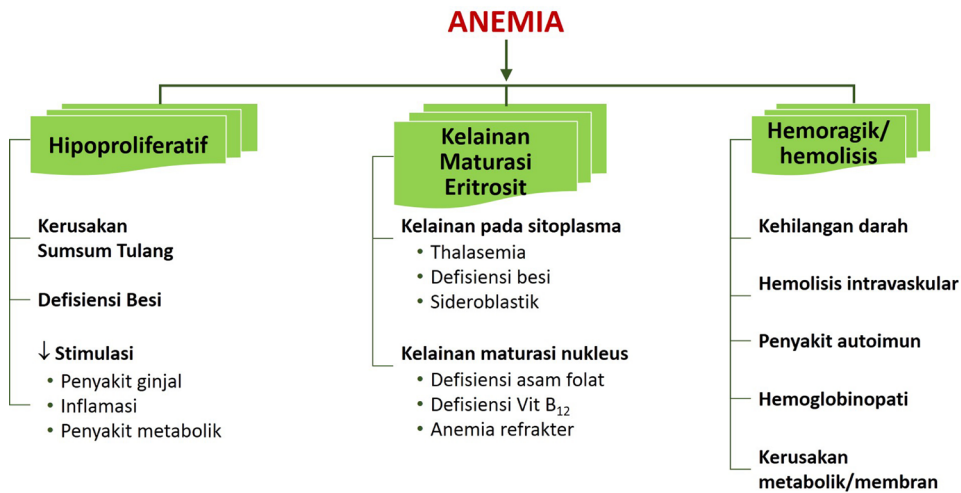


Diagram 3.1 Etiologi Anemia dan Parameter Penilaiannya^{24,25}

Referensi

1. Pallister CJ, Watson MS. Haematology. 2ed ed. United Kingdom: Scion; 2011.
2. Dudek R. BRS Embryology. United States; 2011.
3. Huch R, Breyman C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. Bremen: UNI-MED; 2005.
4. K.Singh A. Erythropoiesis: The roles of erythropoietin and iron. Textb Nephro-Endocrinology. 2018;207–15.

5. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2015 May;22(3):199–205.
6. Chan LN, Mike LA. The science and practice of micronutrient supplementations in nutritional anemia: An evidence-based review. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(6):656–72.
7. Ogun AS, Joy N V, Valentine M. Biochemistry, heme synthesis. In *Treasure Island (FL)*; 2020.
8. Harvey JW. Iron metabolism and its disorders. *Clin Biochem Domest Anim.* 2008;259–85.
9. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Obstetrics.* 24th editi. Mc Graw Hill. 2014.
10. Zitnik G, Peterson K, Stamatoyannopoulos G, Papayannopoulou T. Effects of butyrate and glucocorticoids on gamma-to beta-globin gene switching In somatic cell hybrids. *Mol Cell Biol.* 1995;15(2):790–5.
11. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 28 Tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan bagi Masyarakat Indonesia: Depkes. 2019. Indonesia.
12. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1461–7.
13. Ems T, Lucia KS, Huecker MR. *Biochemistry , Iron Absorption.* 2020;2–5.
14. Food Data Central. USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 28 Nutrients: Iron, Fe (mg). USDA Natl Nutr Database Stand Ref Release 28. 2015;
15. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1567S-1574S.
16. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1559S-1566S.
17. Cao C, O’Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. *Nutr Rev.* 2013;71(1):35–51.
18. Milman N. Oral iron prophylaxis in pregnancy: Not too little and not too

much! J Pregnancy. 2012;2012(Table 1).

19. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: The roles of folate, vitamin B 12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:105–31.
20. Mydlik M, Derzsiova K. Erythrocyte vitamins B1, B2, and B6 and Erythropoietin. *J Nephrol.* 1993;13:464–6.
21. Huges-Jones N, Wickramasinghe S. *Lecture Notes on Haematology.* Oxford: Blackwell Science; 1996.
22. Revin V V., Gromova N V., Revina ES, Samonova AY, Tychkov AY, Bochkareva SS, et al. The influence of oxidative stress and natural antioxidants on morphometric parameters of red blood cells, the hemoglobin oxygen binding capacity, and the activity of antioxidant enzymes. *Biomed Res Int.* 2019;2019(2003).
23. Al-Naama LM, Hassan MK, Mehdi JK. Association of erythrocytes antioxidant enzymes and their cofactors with markers of oxidative stress in patients with sickle cell anemia. *Qatar Med J.* 2015;2015(2):1–10.
24. DiPiroJT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition.* 9th ed. Pennsylvania: McGraw-Hill Companies; 2017.
25. Hilman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. *Hematology in clinical practice.* 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 2010.

BAB IV

ERITROPOIESIS DALAM KEHAMILAN

4.1 Eritropoiesis pada Wanita Hamil

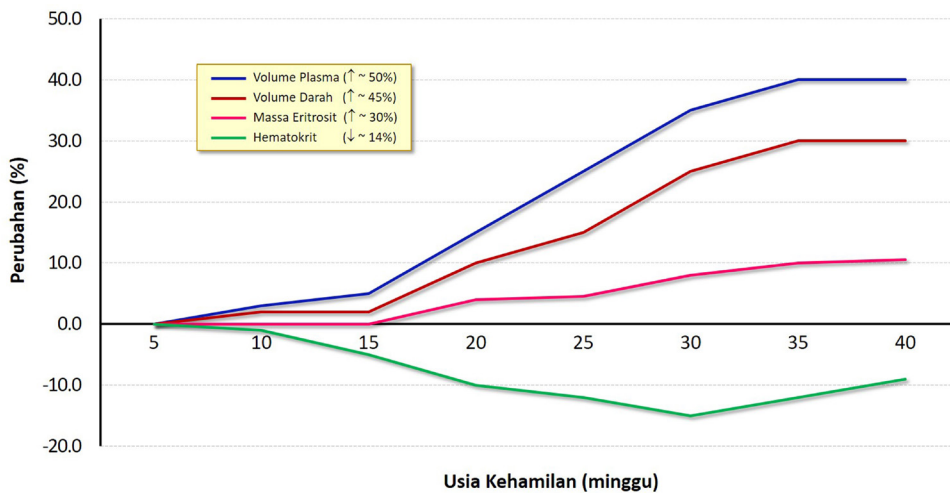
Perubahan eritropoiesis selama kehamilan adalah salah satu bentuk adaptasi yang bertujuan mendukung tumbuh kembang janin. Perubahan ini erat kaitannya dengan perubahan hormon selama kehamilan, dan semakin jelas seiring bertambahnya usia kehamilan, kebutuhan oksigen maternal, plasenta, dan janin serta sirkulasi fetoplasenta yang meningkat.¹

Volume darah maternal meningkat tajam selama kehamilan, terlebih pada kehamilan multipel. Ekspansi volume darah yang tidak adekuat dapat menimbulkan komplikasi pada kehamilan dan gangguan pertumbuhan janin. Peningkatan volume darah maternal diikuti oleh peningkatan *cardiac output* melalui peningkatan frekuensi jantung, *stroke volume*, kapasitas vena dan perfusi organ terutama uterus.¹ Di bawah ini adalah komponen-komponen yang mengalami perubahan selama kehamilan:

4.1.1 Volume Plasma dan Darah

Peningkatan volume plasma dimulai sejak awal kehamilan sebesar 10–15%, dan meningkat tajam pada trimester 2, lalu laju peningkatannya cenderung melandai (Gambar 4.1). Total volume plasma selama kehamilan berkisar 4700–5200 ml, atau 50% lebih banyak dibandingkan sebelum hamil. Peningkatan volume plasma ini diikuti dengan peningkatan total volume darah yang juga meningkat sejalan dengan peningkatan volume plasma. Pada usia kehamilan aterm, total volume darah meningkat hingga hampir 50%, dengan rata-rata 100ml/kg.^{2–5}

Kenaikan volume plasma berhubungan dengan berat atau jumlah janin. Ekspansi volume yang tidak adekuat menyebabkan komplikasi kehamilan, di antaranya preeklamsia dan pertumbuhan janin terhambat. Volume plasma pasca salin berkurang dengan cepat, dan kembali naik pada hari kedua sampai kelima pasca salin, akibat peningkatan sekresi aldosteron.^{1,5}



Gambar 4.1 Ilustrasi Perubahan Hematologi selama Kehamilan⁶

4.1.2 *Volume Eritrosit*

Selama kehamilan, volume eritrosit juga mengalami peningkatan, namun tidak sebanyak peningkatan volume plasma, sehingga terjadi dilusi eritrosit selama kehamilan. Peningkatan volume eritrosit berkisar antara 18–30%, atau 240–400 ml, bergantung pada status dan suplementasi besi maternal. Peningkatan massa eritrosit memerlukan besi, folat, dan vitamin B12. Pada wanita hamil yang tidak diberikan suplementasi besi, peningkatan volume eritrosit hanya berkisar 15–20%. Sama halnya dengan volume plasma, peningkatan volume eritrosit berkorelasi positif dengan berat janin.^{4,5}

4.1.3 *Hemoglobin dan Hematokrit*

Peningkatan volume eritrosit yang tidak sebanding dengan peningkatan volume plasma menyebabkan penurunan konsentrasi hemoglobin dan hematokrit. Hal inilah yang mendasari istilah anemia fisiologis pada kehamilan. Penurunan nilai hemoglobin terlihat pada trimester 2, sesuai dengan ekspansi volume plasma tertinggi (Gambar 4.1). Mendekati kehamilan aterm, konsentrasi hemoglobin kembali meningkat akibat konsentrasi plasma yang menetap (plateau).^{2,5}

4.1.4 Indeks Eritrosit

Pada wanita hamil tanpa defisiensi besi, terdapat kenaikan jumlah eritrosit muda yang berukuran besar sehingga meningkatkan nilai MCV sebesar 4–20 fl. Kenaikan fisiologis ini menyulitkan penilaian defisiensi besi melalui volume eritrosit, karena defisiensi besi dapat terjadi meskipun nilai MCV normal. Selama kehamilan, bentuk eritrosit cenderung lebih sferis, sehingga memiliki nilai fragilitas osmotik yang lebih besar, dan memiliki waktu hidup yang lebih pendek.¹

4.1.5 Hormon yang Berperan pada Eritropoiesis Maternal

a) Eritropoietin (EPO)

EPO meningkat sebesar 50% selama kehamilan. Mekanismenya masih belum jelas, namun diperkirakan akibat peningkatan hormon *human placental lactogen* (HPL). Produksi EPO selama kehamilan sebagian besar terjadi di ginjal. Peningkatan EPO menstimulasi peningkatan massa eritrosit, untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang meningkat selama kehamilan.⁷ Pada wanita hamil dengan obesitas, konsentrasi EPO ditemukan lebih tinggi.⁸

b) Hepsidin

Regulasi peningkatan kebutuhan besi dalam kehamilan sangat bergantung pada konsentrasi hepsidin. Saat kehamilan, konsentrasi hepsidin akan menurun pada trimester 2 dan 3. Rendahnya konsentrasi hepsidin ini akan meningkatkan ketersediaan besi di sirkulasi dengan cara meningkatkan absorpsi besi pada makanan dan meningkatkan pelepasan besi dari penyimpanannya. Studi menunjukkan kadar hepsidin maternal berkorelasi negatif dengan kadar besi heme dan non heme di tubuh janin. Rendahnya kadar hepsidin maternal akan memaksimalkan proses transportasi besi ke janin. Sebaliknya, peningkatan kadar hepsidin maternal, dapat menurunkan kadar besi yang ditransportasikan ke janin.^{9–11}

Kadar hepsidin maternal dipengaruhi oleh eritropoiesis dan proses inflamasi. Kehamilan dengan preeklamsia, terdapat peningkatan respon inflamasi, sehingga terdapat peningkatan hepsidin.⁹ Kadar hepsidin meningkat pasca salin akibat perubahan fisiologis saat persalinan dimana terjadi stress. Derajat peningkatan hepsidin juga berbeda antara persalinan pervaginam dan seksio sesarea. Ibu melahirkan dengan seksio sesarea setelah 3 hari pasca salin ditemukan memiliki

kadar hepsidin yang lebih tinggi dibandingkan ibu yang melahirkan pervaginam akibat adanya respon inflamasi yang lebih tinggi.⁹

Tabel 4.1 Normal Perubahan Hematologi Maternal selama Kehamilan

Hemoglobin	↓
Hematokrit	↓
Hitung jenis eritrosit	↓
MCV/MCH/MCHC	Tidak berubah

4.1.6 Besi

Perubahan hematologi selama kehamilan dikaitkan dengan balans besi yang negatif. Selama kehamilan, dibutuhkan sekitar 1000 mg besi untuk ibu dan janin (Tabel 4.1). Kebutuhan besi di setiap trimester kehamilan tidaklah sama, dan cenderung meningkat seiring bertambahnya usia kehamilan. Pada trimester pertama, perkiraan kebutuhan besi sekitar 0,8 mg/hari. Pada fase ini, kadar besi maternal akan dimobilisasi untuk memenuhi kebutuhan janin serta mempersiapkan cadangan kebutuhan besi untuk peningkatan eritropoiesis saat kehamilan berlanjut.^{1,6,9,12}

Mulai memasuki trimester 2 sampai akhir kehamilan, kebutuhan besi meningkat tajam untuk proses eritropoiesis maternal, plasenta, serta pertumbuhan janin. Diperkirakan kebutuhan besi dapat mencapai 7,5 mg/hari pada trimester ketiga. Bila tubuh tidak memiliki kadar besi yang cukup, penurunan kadar serum besi akan terlihat pada trimester ke-2 dan ke-3 ini.^{1,6,9,12}

Oleh karena peningkatan kebutuhan besi yang sangat tinggi saat kehamilan, terdapat perubahan fisiologis homeostasis besi untuk meningkatkan absorpsi dan mobilisasi zat besi dari penyimpanannya. Hal ini dikaitkan dengan perubahan hormon EPO dan hepsidin maternal.^{1,6,12}

Tabel 4.2 Kebutuhan Besi selama Kehamilan¹³

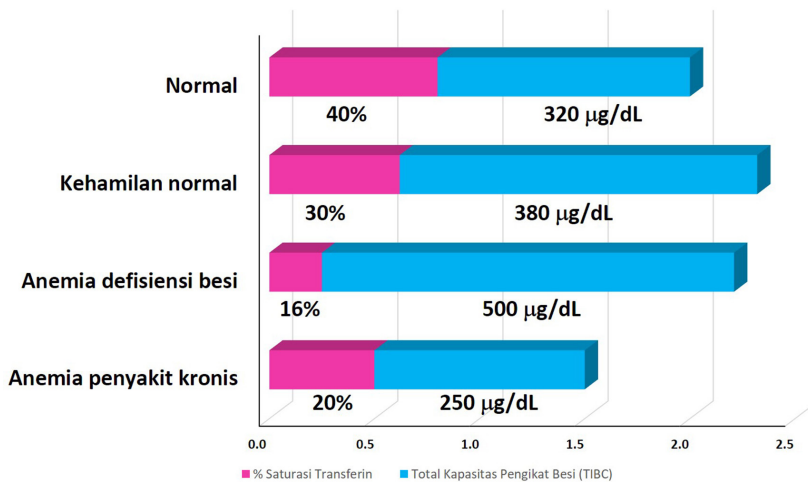
<i>Kebutuhan Besi selama Kehamilan</i>	
Eksresi Besi (Saluran Cerna, Urin, Kulit)	200 mg selama Hamil
Maternal (Peningkatan Volume Eritrosit)	500 mg selama Hamil
Janin, Uterus, Plasenta	300 mg selama Hamil
Total Kebutuhan Besi	1000 mg selama Hamil

Tabel 4.3 Rekomendasi Angka Kecukupan Besi Elemental Oral Harian dalam Kehamilan¹⁴

	<i>Kebutuhan besi harian (mg)</i>
Trimester 1	18
Trimester 2	27
Trimester 3	27

Feritin dianggap sebagai baku emas untuk menilai cadangan besi selama kehamilan. Nilai feritin <15 µg/L menunjukkan kondisi defisiensi cadangan besi tanpa inflamasi derajat sedang atau tinggi.¹⁵

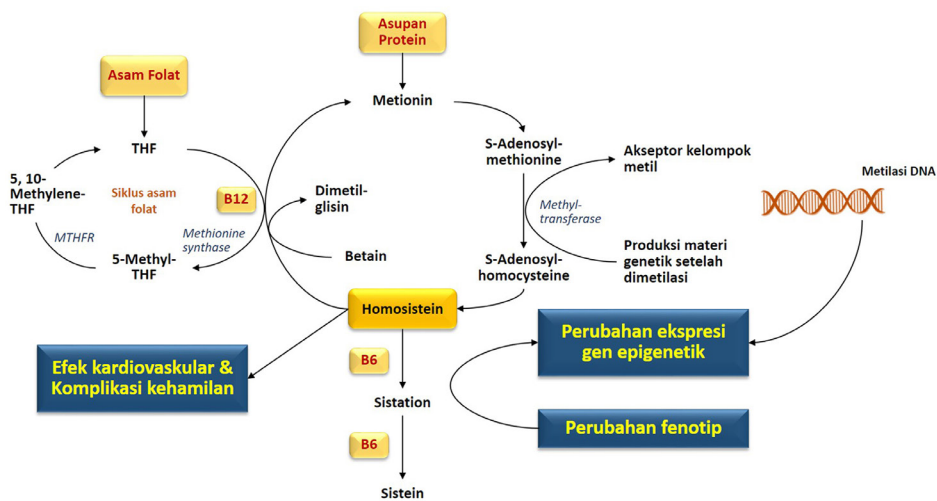
Peningkatan kebutuhan besi dalam kehamilan akan meningkatkan kadar TIBC dan menurunkan saturasi transferin. Kadar TIBC meningkat selama kehamilan, hingga mencapai 15% dibandingkan kadar wanita tidak hamil. Berikut adalah perbedaan kadar TIBC dan saturasi transferin dalam keadaan normal, hamil, dan beberapa contoh penyakit (Gambar 4.2).^{12,16}



Gambar 4.2 TIBC dan Saturasi Tansferin pada Beberapa Kondisi¹⁶

4.1.7 Peran Mikronutrien Lain

Kebutuhan vitamin B6 selama kehamilan mengalami peningkatan yaitu dari 1,3 mg sebelum hamil, menjadi 1,9 mg saat hamil. Vitamin B6 bersama folat, vitamin B12, dan kolin, merupakan kofaktor enzim untuk metabolisme homosistein (Gambar 4.3). Peningkatan kadar homosistein selama kehamilan dapat meningkatkan risiko preeklamsia, kelahiran preterm, janin kecil masa kehamilan (*small for gestational age/SGA*), dan berat bayi lahir rendah. Makanan kaya akan vitamin B6 di antaranya adalah ikan tuna, daging, kentang, serta sayur dan buah. Pada kondisi inflamasi sistemik, ketergantungan alkohol atau asupan makan yang rendah, kadar vitamin B6 cenderung lebih rendah.^{13,17}

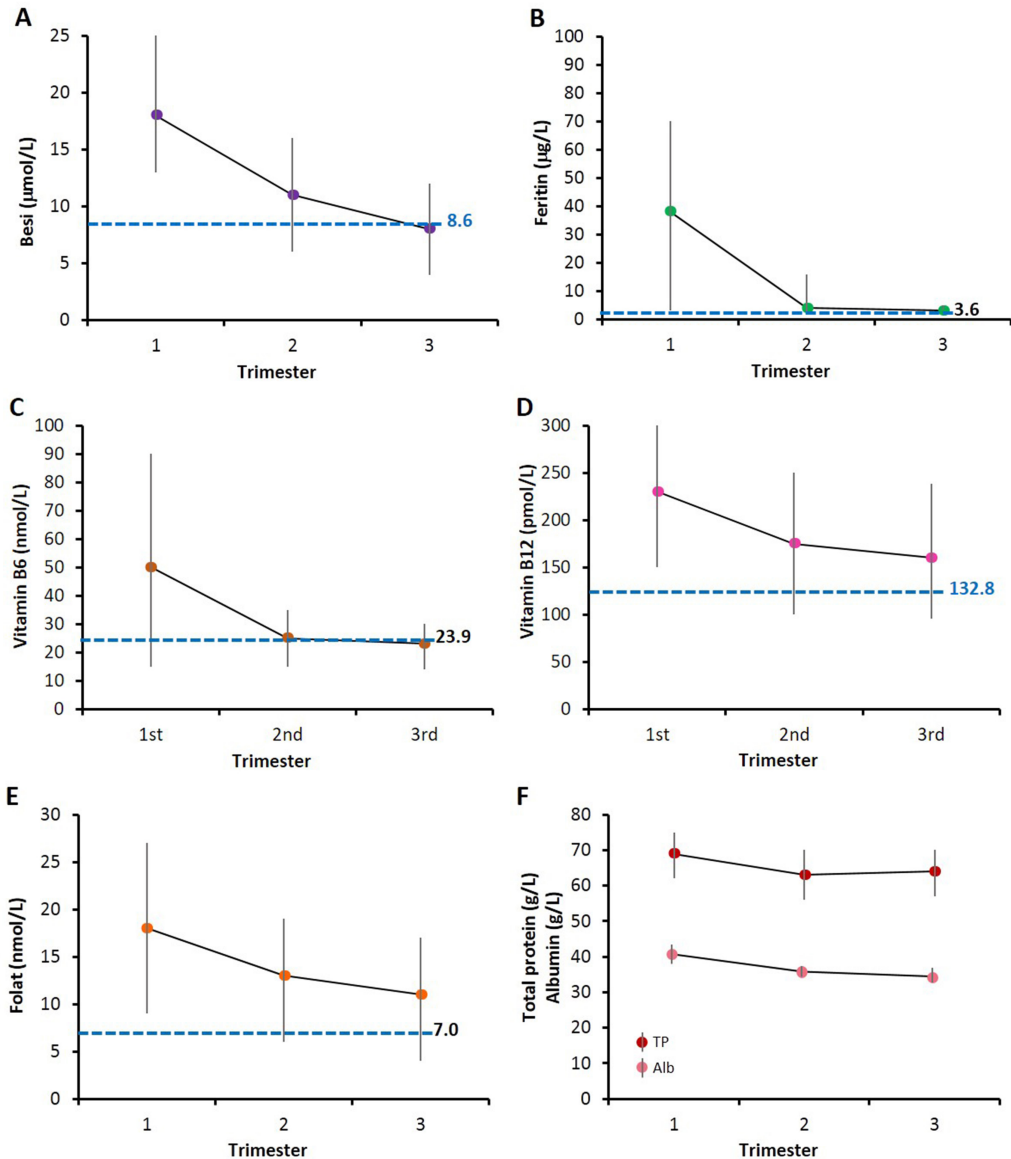


Gambar 4.3 Peran Vitamin B6, B9 (Asam Folat), dan B12 dalam Metabolisme Homosistein¹³

Vitamin B6, B9 (Asam Folat), dan B12, serta sumber protein dari makanan akan berinteraksi untuk mempertahankan kadar homosistein yang sesuai untuk meregulasi metilasi DNA. Metilasi DNA merupakan salah satu proses yang berkaitan dengan perubahan epigenetik dan fenotip, yang dapat mempengaruhi kesehatan dan penyakit jangka panjang.

Kebutuhan asam folat juga mengalami peningkatan selama kehamilan, yang diperlukan untuk pembentukan sel janin, plasenta, uterus, dan ekspansi volume eritrosit. Transpor asam folat ke janin terjadi melalui transpor aktif. Kebutuhan harian folat selama kehamilan adalah 400–600 µg. Konsentrasi asam folat maternal mengalami penurunan selama kehamilan, dan defisiensi asam folat lebih umum

terjadi dibandingkan defisiensi vitamin B12 (Gambar 4.4). Anemia megaloblastik yang terjadi pada kehamilan pada umumnya disebabkan oleh defisiensi folat. Sumber makanan kaya folat di antaranya adalah kacang-kacangan, sayuran hijau, buah sitrus, dan produk dari tepung terigu yang sudah difortifikasi.^{13,17,18}



Gambar 4.4 Variasi Konsentrasi Serum Maternal tiap Trimester Kehamilan¹⁸

A. Zat Besi, B. Ferritin, C. Vitamin B6, D. Vitamin B12, E. Folat (Vitamin B9), F. Total Protein/Albumin.

Kebutuhan vitamin B12 selama kehamilan meningkat, yaitu sebanyak 2,6 µg per hari. Kebutuhan ini dapat terpenuhi melalui asupan sumber makanan kaya vitamin B12, seperti produk hewani, susu serta turunannya. Kecukupan vitamin B12 menjadi masalah pada vegetarian atau perokok. Konsentrasi vitamin B12 di darah tali pusat lebih tinggi dibandingkan darah maternal, hal ini menandakan vitamin B12 yang diabsorpsi maternal sebagian besar akan ditransfer ke janin.^{13,17}

4.2 Eritropoiesis pada Janin

Ibu dan janin memiliki sirkulasi darah yang terpisah (hemokorial). Proses eritropoiesis janin sangat bergantung pada kondisi maternal, terutama status besi dan kecukupan oksigen.¹⁹

4.2.1 Suplai Oksigen Janin

Suplai oksigen janin bergantung dari oksigen pada darah maternal di plasenta. Pada awal kehamilan, embrio primordial mendapat suplai oksigen dari difusi jaringan maternal dan *yolk sac*, hingga hari ke 21 pasca konsepsi dimana terjadi kontak dengan lakuna darah maternal. Pada trimester pertama, metabolisme janin dan plasenta sebagian besar merupakan metabolisme anaerob dengan suplai oksigen yang sangat rendah.¹⁹

Darah maternal yang mengalir ke plasenta memiliki pO_2 dan $SatO_2$ yang sangat tinggi (105–110 mmHg, 97–98%) yang disebabkan oleh hiperventilasi pada kehamilan. Sementara itu, pada darah vena umbilikal janin pada usia lanjut kehamilan normal hanya terdeteksi pO_2 sebesar 30 mmHg dengan $SatO_2$ 70%, yang disebabkan oleh adanya *shunting* darah vena. Besar pO_2 plasenta berfluktuasi selama periode kehamilan, dimana rerata pO_2 pada trimester pertama sebesar 2,6% (20 mmHg), kemudian naik menjadi 7,9% (60 mmHg) pada trimester kedua, dan kembali turun pada trimester ketiga akhir sebesar 5,3% (40 mmHg).²⁰

4.2.2 Perubahan Hemoglobin dan Hematokrit Janin

Selama perkembangan janin, terjadi peningkatan jumlah eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit. Hemoglobin janin pada trimester dua berkisar 12 g/dL dan naik menjadi 18 g/dL pada akhir kehamilan aterm. Peningkatan ini sejalan dengan penurunan tekanan parsial oksigen dan saturasi oksigen pada darah janin, yang

disebabkan perubahan rasio plasenta dan janin. Hal ini menunjukkan jumlah oksigen yang terkandung dalam darah janin per unit volume cenderung konstan selama kehamilan.^{1,21}

4.2.3 Besi

Besi sangat dibutuhkan selama pertumbuhan dan perkembangan janin. Contohnya adalah untuk perkembangan organ seperti hepar, ginjal, dan terutama otak dan sistem saraf pusat. Pada saat organogenesis, konsumsi oksigen janin akan meningkat sehingga diperlukan besi sebagai katalisator produksi ATP, serta transportasi oksigen dalam sitokrom. Defisiensi besi pada saat embriogenesis dan organogenesis dapat berakibat pada anomali kongenital.^{22–25}

Selama kehamilan, diperlukan kurang lebih 350 mg tambahan besi untuk plasenta dan embrio/janin. Per kilogramnya, janin membutuhkan 70–75 mg besi, yang sebagian besar (50–55 mg/KgBB) dialokasikan di hemoglobin, simpanan besi di hati, limpa, dan ginjal (10 mg/KgBB), dan sisanya berada di mioglobin dan enzim. Janin menyimpan besi dalam jumlah yang cukup besar karena akan digunakan dalam 6–9 bulan pertama kehidupan neonatus.^{1,11,22,26}

Kebutuhan besi janin sangatlah bergantung pada konsentrasi besi maternal. Kurangnya daya kompensasi janin bila terjadi defisiensi besi, menyebabkan kondisi anemia defisiensi besi pada maternal dapat menyebabkan defisiensi besi pada janin dengan berbagai komplikasinya.²⁷

4.2.4 Hormon yang Berperan pada Eritropoiesis Janin

a) Eritropoietin (EPO)

EPO merupakan kunci utama eritropoiesis selama perkembangan embrio dan janin. Janin memproduksi EPO sendiri, yang dapat terdeteksi mulai usia kehamilan 16 minggu. EPO maternal tidak dapat menembus sawar darah plasenta. Mula-mula EPO diproduksi oleh *yolk sac*, lalu hepatosit, kemudian sel fibroblas peritubular ginjal pada akhir kehamilan, yang saat dewasa diambil alih oleh korteks ginjal. Pada kondisi hipoksia, produksi EPO di plasenta dengan laju produksi 15 kali lebih besar dibandingkan produksi di ginjal.^{16,28,29}

Kadar EPO janin mengalami peningkatan hingga 50 U/L pada kehamilan aterm tanpa komplikasi. Kadar ini lebih besar dibandingkan dengan kadar maternal. Tidak

ada korelasi antara kadar EPO maternal dengan janin.¹

Kadar EPO berhubungan dengan oksigenasi janin. Pada janin dengan defisiensi oksigen kronik, seperti pada pertumbuhan janin terhambat, penyakit maternal seperti anemia berat, hipertensi/preeklamsia, dan diabetes, ditemukan peningkatan kadar EPO plasma dan cairan amnion, serta jumlah eritrosit pada darah tali pusat. Dengan kata lain, peningkatan kadar EPO merupakan indikator defisiensi oksigen pada janin.^{29,30}

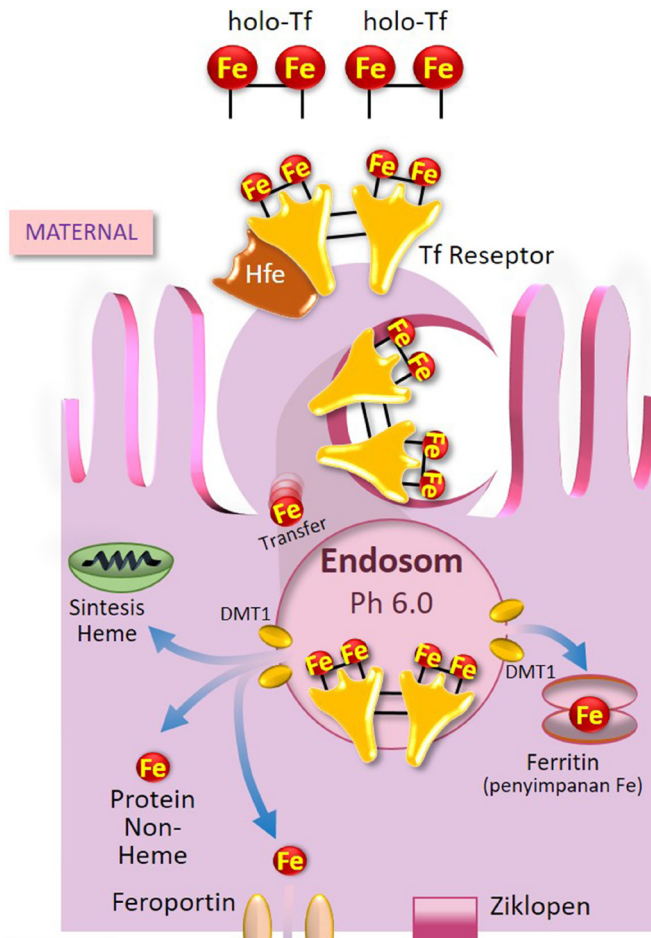
b) Hepsidin

Hepsidin pada janin di produksi di hepar. Hepsidin terdapat pada tali pusat sehingga dapat meregulasi transportasi besi dari maternal ke janin melewati plasenta. Kadar hepsidin pada janin akan mempengaruhi banyaknya ekspresi ferroportin yang terdapat pada basolateral dari sinsitiotrofoblas yang menghadap ke sirkulasi janin. Ferroportin inilah yang bertindak sebagai transporter besi dari sinsitiotrofoblas plasenta ke sirkulasi janin.^{6,9,27}

Selama kehamilan, plasenta menyimpan 90 mg besi untuk kebutuhan fisiologisnya dan menyalurkan 270 mg besi ke janin. Transfer besi ke janin paling banyak jumlahnya terjadi pada trimester ketiga. Hal ini terjadi bersamaan dengan ditemukannya peningkatan kadar hepsidin janin dan rendahnya kadar hepsidin maternal.^{6,9,22}

4.3 Transportasi Besi pada Plasenta

Transportasi besi ke janin melalui transpor aktif plasenta secara unidireksional, dimana besi hanya di transpor dari sisi maternal ke janin. Besi akan dibawa pada sirkulasi maternal dengan berikatan dengan transferin. Pada membran apikal sinsitiotrofoblas terdapat banyak reseptor transferin (TfR). Ikatan Fe-Transferin dan TfR sangat bergantung pada pH, yaitu sekitar 7,4. Setelah berikatan, kompleks Fe-Tf/TfR akan mengalami endositosis.^{9,31} Keadaan pH endosom yang lebih rendah lagi akan membuat besi terdisosiasi, dan besi akan ditranspor ke dalam sitosol oleh DMT-1. Besi akan digunakan untuk proses seluler, disimpan dalam feritin atau diekspor ke sirkulasi janin melalui ferroportin (Gambar 4.5).^{9,31}



Gambar 4.5 Ilustrasi Transpor Besi pada Plasenta⁹

Pada plasenta juga terdapat zyklopen, yang merupakan enzim feroksidase untuk merubah bentuk fero menjadi feri setelah besi dilepaskan oleh feroporin, agar dapat berikatan dengan transferin pada sirkulasi janin. Disisi lain, TfR dan Tf kemudian kembali ke permukaan ibu dari sinsitiotrofoblas di mana Tf dilepaskan ke sirkulasi ibu.^{9,31}

Feritin sebagai reservoir besi lebih tinggi nilainya pada janin dibandingkan maternal. Karena proses transpor aktif yang melawan gradien ini, janin dapat menerima suplai besi meskipun ibu dalam kondisi anemia defisiensi besi; sebaliknya, janin dapat mengalami defisiensi besi meskipun ibu memiliki simpanan besi yang cukup. Beberapa faktor yang mempengaruhi transpor besi janin antara lain penyakit

maternal seperti hipertensi dan diabetes, insufisiensi plasenta, dan hipoksia janin kronik, yang meningkatkan kebutuhan besi janin untuk melakukan kompensasi eritropoiesis.⁶

Referensi

1. Huch R, Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. Bremen: UNI-MED; 2005.
2. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):177–87.
3. Akinlaja O. Hematological changes in pregnancy—the preparation for intrapartum blood loss. *Obstet Gynecol Int J.* 2016;4(3):1–5.
4. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):33–9.
5. Paidas MJ, Hossain N. Hematologic changes in pregnancy. In: *Hematology: basic principles and practice.* 2011. p. 1–11.
6. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1567S-1574S.
7. Paidas M, Hossain N. Hematologic changes in pregnancy. In: *Hemostasis And Thrombosis In Obstetrics & Gynecology.* 2010. p. 1–11.
8. Vega-Sánchez R, Tolentino-Dolores MC, Cerezo-Rodríguez B, Chehaibar-Besil G, Flores-Quijano ME. Erythropoiesis and red cell indices undergo adjustments during pregnancy in response to maternal body size but not inflammation. *Nutrients.* 2020;12(4).
9. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients.* 2014;6(8):3062–83.
10. Sangkhae V, Fisher AL, Wong S, Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Chu A, et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest.* 2020;130(2):625–40.

11. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. *Nutr Rev*. 2013;71(1):35–51.
12. Sharma JB, Shankar M. Anemia in pregnancy. *Indian J Med Res*. 2010;23(4):253–60.
13. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Okene E, Postonf L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”#. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(Suppl 4):S213-253.
14. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 28 Tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan bagi Masyarakat Indonesia: Depkes. 2019. Indonesia.
15. Breymann C. Iron Deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339–47.
16. Pallister CJ, Watson MS. *Haematology*. 2ed ed. United Kingdom: Scion; 2011.
17. Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong TY, Roberts C, Hague W. Folate, Vitamin B12, Vitamin B6 and homocysteine: Impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr*. 2013;9(2):155–66.
18. Hisano M, Suzuki R, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K. Vitamin B6 deficiency and anemia in pregnancy. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(2):221–3.
19. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, Skepper JN, Jauniaux E. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2954–9.
20. Kay H, Nelson M, Wang Y. *The Placenta: From development to disease*. United Kingdom: John Wiley & Sons; 2011.
21. Gary C, Kenneth L, Steven B. *Williams Obstetrics*. United States: Mcgraw Hill; 2018.
22. Kämmerer L, Mohammad G, Wolna M, Robbins PA, Lakhali-Littleton S. Fetal liver hepcidin secures iron stores in utero. *Blood*. 2020;136(13):1549–57.
23. Gambling L, Kennedy C, Mcardle HJ. Iron and copper in fetal development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011;22(6):637–44.

24. McCann S, Amadó MP, Moore SE. The role of iron in brain development: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(7):1–23.
25. Ashworth CJ, Antipatis C. Review Micronutrient programming of development throughout gestation. *Reproduction*. 2001;527–35.
26. Fisher M, Biggs R. Iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 1955;385–6.
27. Ganz T. The role of hepcidin in fetal iron homeostasis. *Blood*. 2020;136(13):1472–4.
28. Wood WG. Haemoglobin synthesis during human fetal development. *Br Med Bull*. 1976;32(3):282–7.
29. Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: Markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology*. 2009;95(2):105–16.
30. Teramo K, Piñeiro-Ramos JD. Fetal chronic hypoxia and oxidative stress in diabetic pregnancy. Could fetal erythropoietin improve offspring outcomes? *Free Radic Biol Med*. 2019;142:32–7.
31. Duck K, Connor J. Iron uptake and transport across physiological barriers. *Biometals*. 2016;29.

BAB V

PENGARUH DEFISIENSI BESI PADA KEHAMILAN

Pada ibu hamil dengan defisiensi besi ringan, transpor besi akan diutamakan untuk janin dan belum terdapat perubahan klinis pada ibu. Sedangkan, pada ibu hamil dengan defisiensi besi sedang-berat, seluruh unit maternal-plasenta-janin kekurangan besi sehingga meningkatkan risiko bagi ibu, janin, serta risiko jangka pendek dan panjang bagi bayi yang dilahirkan. Luaran maternal dan bayi berhubungan dengan derajat keparahan anemia.^{1,2}

5.1 Maternal

Defisiensi besi berat dapat mempengaruhi berbagai fungsi tubuh, seperti performa mental dan fisik menurun, meningkatkan stress kardiovaskular (takikardia, hipotensi), terganggunya fungsi enzim, termoregulasi, fungsi muskular, fungsi neurologis dan respon imun yang menyebabkan peningkatan risiko infeksi.³ Anemia pada maternal berhubungan dengan perdarahan antepartum (OR 1,26; 95% CI (1,17–1,36)), infeksi pasca salin (OR 1,89; 95% CI (1,39–2,57)), tranfusi darah (OR 1,87; 95% CI (1,65–2,13)), serta perdarahan pasca salin (OR 1,19; CI 95% (0,91–1,56)).⁴ Hal ini dipicu oleh rendahnya toleransi akibat kehilangan darah yang banyak saat melahirkan, dan meningkatnya risiko infeksi.³

Kadar besi juga memiliki hubungan dengan kejadian preeklamsia. Perubahan struktur dan fungsi plasenta pada kondisi anemia defisiensi besi dapat meningkatkan risiko preeklamsia. Sebuah studi menunjukkan kadar serum besi 21–80 µg/dL pada usia kehamilan 10–14 minggu, memiliki risiko terjadinya hipertensi dalam kehamilan sebesar 2,19 kali lipat dibandingkan dengan ibu hamil dengan serum besi >121 µg/dL (OR 2,19; 95% CI (1,24–3,88) p = 0,007).⁵ Ibu hamil dengan anemia juga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular baik

jangka pendek, seperti gagal jantung saat kehamilan, maupun jangka panjang (OR 1,6; 95% CI (1,0–2,8)).^{6,7}

Anemia defisiensi besi meningkatkan risiko preeklamsia, perdarahan antepartum dan pasca salin, transfusi darah, serta infeksi pasca salin.

5.2 Plasenta

Kesehatan dan fungsi plasenta sangat dipengaruhi oleh kadar besi. Bersamaan dengan zinc dan asam folat, besi berperan penting dalam memicu aktivitas *superoxide dismutase*, yang merupakan antioksidan untuk mencegah efek negatif radikal bebas yang berlebihan di unit fetoplasenta.^{8,9}

Defisiensi besi dengan dan tanpa anemia berpengaruh pada angiogenesis, vaskulogenesis, dan perkembangan plasenta. Kadar feritin yang rendah selama awal kehamilan memicu angiogenesis plasenta, sedangkan anemia dalam kehamilan memicu hipertrofi plasenta dan peningkatan kapilarisasi untuk peningkatan vaskularisasi plasenta. Hal ini menunjukkan bahwa defisiensi besi, anemia, dan hipoksia menimbulkan mekanisme kompensasi plasenta, terutama angiogenesis.^{8,10}

Defisiensi besi juga mempengaruhi fungsi plasenta. Ibu dengan defisiensi besi berisiko mengalami peningkatan sitokin proinflamasi, leptin, dan *tumor necrosis factors* (TNF- α) di plasenta. Dimana hal ini dapat meningkatkan risiko komplikasi kehamilan seperti preeklamsia, kelahiran preterm, dan pertumbuhan janin terhambat.¹¹ Transfer nutrisi plasenta seperti asam amino, kolesterol dan triasilgliserol pada janin akan berkurang, sehingga nutrisi tersebut lebih rendah pada janin.¹⁰

5.3 Janin dan Neonatus

5.3.1 Jangka Pendek

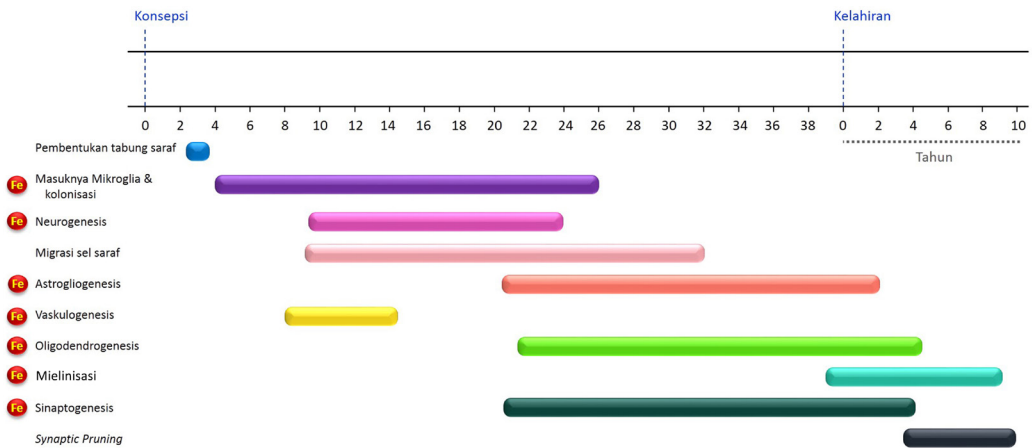
Anemia defisiensi besi maternal sejak awal kehamilan berkorelasi negatif terhadap berat dan maturitas janin. Sebuah telaah sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa kadar Hb pada trimester 1 <11 g/dL memiliki risiko kelahiran

preterm (OR 1,1), berat bayi lahir rendah (OR 1,17), dan SGA (OR 1,14). Pada kadar Hb <9,0 g/dL peningkatan risiko kejadian komplikasi kehamilan tersebut pun meningkat menjadi kelahiran preterm (OR 1,72), berat bayi lahir rendah (OR 2,14), dan SGA (OR 1,37).¹² Pada trimester 3, kadar Hb <10 g/dL meningkatkan risiko kelahiran preterm sebanyak 2x lipat (OR = 2,64) dan berat bayi lahir rendah 3x lipat (OR 3,61).¹² Bila Hb terus menurun, risiko kelahiran preterm sebesar 60% pada Hb <9,0 g/dL.⁹

Terdapat bukti, bahwa ada hubungan antara waktu kejadian dan durasi defisiensi besi dan anemia, dengan perubahan patologi fetoplasenta. Beberapa studi telah meneliti efek besi terhadap luaran neonatal. Didapatkan bahwa rendahnya kadar feritin sangat berkaitan dengan angka kejadian PJT.¹³ Risiko pertumbuhan janin terhambat (PJT) dan *Intrauterine Fetal Death (IUFD)* meningkat dapat pada Hb <9,0 g/dL.^{9,12,14} Anemia dalam kehamilan menimbulkan risiko PJT dengan OR 3,32; 95% CI (1,83–6,02),¹³ serta IUFD dengan OR 1,19; 95% CI (1,09–1,29).¹⁵

Anemia defisiensi besi selama kehamilan berhubungan dengan pertumbuhan janin terhambat, IUFD, kelahiran preterm, gangguan pertumbuhan dan perkembangan otak janin, dan BBLR.

Besi sangat berguna untuk perkembangan organ janin, di antaranya hepar, ginjal, dan otak.³ Defisiensi besi pada trimester ketiga mengakibatkan perubahan struktur otak neonatus yaitu susunan dendrit yang lebih sederhana. Proses memori dimediasi oleh struktur hipokampus yang pada masa perkembangan janin dan neonatus memiliki tingkat metabolisme yang tinggi, sehingga sangat rentan bila terjadi defisiensi zat yang mendukung metabolisme energi.¹⁶ Berikut adalah peran besi dalam perkembangan otak janin (Gambar 5.1), yang mengindikasikan pentingnya kebutuhan besi tercukupi sejak awal masa kehamilan.¹⁷



Gambar 5.1 Peran Besi dalam Perkembangan Otak Janin¹⁷

5.3.2 Jangka Panjang

Anak-anak yang lahir dengan cadangan besi yang rendah, akan memiliki cadangan besi yang rendah pada usia 6–9 bulan dan berisiko tinggi mengalami defisiensi besi.^{18,19}

Defisiensi besi juga memiliki efek jangka panjang perkembangan struktur otak, sistem neurotransmitter, serta proses mielinisasi. Janin atau neonatus dengan defisiensi besi berisiko mengalami gangguan neurokognitif & *neurobehavior* jangka panjang walaupun memiliki cadangan besi yang cukup pada usia 9 bulan.^{10,20–22} Rendahnya kadar besi neonatus dapat mengurangi kemampuan mengingat pada usia 3,5 sampai 4 tahun.¹⁶ Sebuah penelitian menemukan bahwa kadar feritin tali pusat <7,6 mcg/L berasosiasi dengan gangguan bahasa dan kendali gerakan motorik halus pada usia anak 5 tahun. Gejala gangguan perkembangan sistem saraf seperti lambatnya memproses informasi, fungsi motorik yang lemah, dan disfungsi sosial pada usia anak-anak serta depresi dan ansietas pada usia dewasa, disebabkan oleh disregulasi genetik akibat defisiensi besi prenatal yang konsisten hingga saat dewasa.^{2,10,23,24}

Beberapa studi menyebutkan bahwa anak yang lahir dari ibu dengan anemia defisiensi besi, memiliki risiko berkembangnya berbagai kelainan seperti obesitas, diabetes, hipertensi, dan berbagai penyakit kardiovaskular di kehidupannya

nanti. Hal merupakan fenomena yang dikenal sebagai pemrograman penyakit saat janin (*fetal programming*) di masa selanjutnya.^{8,10}

Tabel 5.1 Pengaruh Defisiensi Besi dalam Kehamilan²⁵⁻²⁷

<i>Risiko Maternal</i>		
<i>Saat Kehamilan</i>	<i>Saat pasca salin</i>	<i>Risiko Plasenta</i>
Preeklamsia-eklamsia	Produksi ASI terhambat	Perubahan struktur
Kelahiran preterm	Depresi pasca salin	Perubahan fungsi
Persalinan seksio sesarea	Perdarahan pasca salin	Limitasi transportasi nutrisi
Tranfusi Darah	Infeksi rahim/ endometritis	Gangguan pertumbuhan plasenta
Risiko penyakit kardiovaskular	Infeksi luka operasi/perineum	Insufisiensi plasenta kronik
Gangguan fisik dan mental	Rawat inap lebih lama	
<i>Risiko Janin - Anak</i>		
<i>Jangka Pendek</i>	<i>Jangka Panjang</i>	
Kematian janin (<i>IUFD</i>) & <i>stillbirth</i>	Gangguan neurokognitif	
Pertumbuhan janin terhambat	Gangguan saraf	
Prematuritas	Fungsi motorik lemah	
Berat bayi lahir rendah (<2500g)	Disfungsi sosial	
Gangguan pertumbuhan dan perkembangan otak	Daya ingat lemah	
	Gangguan psikis (depresi dan ansietas)	
	Obesitas	
	Diabetes	
	Penyakit kardiovaskular	
	Anemia	

Referensi

1. Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, Joseph KS. Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1234–44.
2. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci.* 2010 Apr;13(2):54–70.
3. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153–70.
4. Rukuni R, Bhattacharya S, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ, Knight M. Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: A retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(5):555–64.
5. Lewandowska M, Sajdak S, Lubiński J. Can serum iron concentrations in early healthy pregnancy be risk marker of pregnancy-induced hypertension? *Nutrients.* 2019 May 16;11(5):1086.
6. Erez Azulay C, Pariente G, Shoham-Vardi I, Kessous R, Sergienko R, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy and subsequent risk for cardiovascular disease. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(15):1762–5.
7. Gupta N, Gupta S, Lalchandani A, Gupta R, Diwedi S, Singh J. Relationship of degree of anemia as direct or indirect causes of heart failure and its impact on maternal and fetal outcome. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2014;3(4):982.
8. Gary C, Kenneth L, Steven B. Williams Obstetrics. United States: Mcgraw Hill; 2018.
9. Huch R, Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. Bremen: UNI-MED; 2005.
10. Alwan N, Hamamy H. Maternal iron status in pregnancy and long-term health outcomes in the offspring. *J Pediatr Genet.* 2015;04(02):111–23.
11. Dzhabbarova YK, Ismoilova ST, Musakhodzhayeva DA. Importance of cytokines in the pathogenesis of preeclampsia in pregnant women with iron deficiency anemia. *J Obstet women's Dis.* 2019;68(5):37–44.
12. Sukrat B, Wilasrusmee C, Siribumrungwong B, McEvoy M, Okascharoen C, Attia J, et al. Hemoglobin concentration and pregnancy outcomes:

A systematic review and meta-analysis. Janjua N, editor. *Biomed Res Int*. 2013;2013:769057.

13. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347(7916):1–19.
14. Society For Maternal-Fetal Medicine Publications C, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obs Gynecol*. 2012;206(4):300–8.
15. Surve R, Jain A. Risk factors associated with intrauterine growth restriction (IUGR) in neonates: A matched case -control study in Tertiary Care Hospital. *Pravara Med Rev*. 2019;11(3):33–43.
16. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):516–24.
17. Menassa DA, Gomez-Nicola D. Microglial dynamics during human brain development. *Front Immunol*. 2018;9(MAY).
18. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1567S-1574S.
19. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. *Nutr Rev*. 2013;71(1):35–51.
20. Kennedy BC, Wallin DJ, Tran P V., Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early-life iron deficiency. *Fetal Dev Res Brain Behav Environ Influ Emerg Technol*. 2016;69(Suppl 1):295–316.
21. Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, DeRegnier RA. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr*. 2002;141(3):405–9.
22. McCann S, Amadó MP, Moore SE. The role of iron in brain development: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(7):1–23.
23. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: Delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):683–90.
24. Angulo-Kinzler RM, Peirano P, Lin E, Algarin C, Garrido M, Lozoff B. Twenty-four-hour motor activity in human infants with and without iron deficiency anemia. *Early Hum Dev*. 2002;70(1–2):85–101.

25. Ajepe AA, Okunade KS, Sekumade AI, Daramola ES, Beke MO, Ijasan O, et al. Prevalence and foetomaternal effects of iron deficiency anaemia among pregnant women in Lagos, Nigeria. *PLoS One*. 2020;15(1):1–13.
26. Breyman, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med*. 2011;39(2):113–21.
27. Carlo G, Renzo D, Giardina I. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Heal*. 2015;

BAB VI

ANEMIA DALAM KEHAMILAN DAN NIFAS

6.1 Definisi

Anemia merupakan keadaan tidak mencukupinya eritrosit untuk mengantarkan kebutuhan oksigen jaringan. Karena hal ini sulit diukur, maka anemia didefinisikan sebagai rendahnya konsentrasi hemoglobin (Hb), hitung eritrosit, dan hematokrit (Hct) dari nilai normal (Tabel 6.1).

Berdasarkan WHO, anemia pada kehamilan ditegakkan apabila kadar hemoglobin (Hb) <11 g/dL atau hematokrit (Ht) <33%, serta anemia pasca salin apabila didapatkan Hb <10 g/dL.¹ *Center for disease control and prevention* mendefinisikan anemia sebagai kondisi dengan kadar Hb <11 g/dL pada trimester pertama dan ketiga, Hb <10,5 g/dL pada trimester kedua, serta <10 g/dL pada pasca persalinan.²

Tabel 6.1 Nilai Normal Hb, Eritrosit, dan Hematokrit

	Hb (g/dL)	Eritrosit ($\times 10^{12}/L$)	Ht (%)
Wanita dewasa	11,7–15,7	3,8–5,2	36–46
Wanita hamil	>11	3,42–4,55	>33
Wanita pasca salin	>10	3,42–4,55	>30

6.2 Faktor Risiko Anemia pada Kehamilan dan Nifas

Pada kehamilan terdapat beberapa kondisi yang dapat meningkatkan risiko anemia, di antaranya:

- Asupan Nutrisi

Asupan nutrisi sangat berpengaruh terhadap risiko anemia pada ibu hamil. Perubahan fisiologis maternal yang membutuhkan banyak nutrisi perlu

diimbangi dengan asupan nutrisi yang cukup. Selain kekurangan zat besi, kurangnya kadar asam folat dan vitamin B12 masih sering terjadi pada ibu hamil. Oleh karena itu, ibu hamil disarankan untuk mengonsumsi makanan yang memiliki komposisi nutrisi bervariasi, khususnya besi, asam folat, dan vitamin B12 untuk mencegah anemia.³

- **Diabetes Gestasional**

Pada kondisi hiperglikemi, transferin yang mengakomodasi peningkatan kebutuhan besi janin mengalami hiperglikosilasi sehingga tidak dapat berfungsi optimal. Akibatnya transpor besi ke janin berkurang, dan besi terutama digunakan untuk memproduksi eritrosit, sehingga tidak mencukupi kebutuhan perkembangan organ janin. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sekitar 40–90% kadar besi berkurang pada organ neonatus yang lahir dari ibu dengan diabetes.^{4,5}

- **Kehamilan multipel**

Kebutuhan besi pada kehamilan multipel lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan tunggal. Ibu dengan kehamilan multipel cenderung mengalami peningkatan berat badan berlebih dibandingkan kehamilan tunggal, yang dapat meningkatkan mediator inflamasi sistemik seperti IL-6, sehingga meningkatkan kebutuhan besi. Hal ini menyebabkan ibu dengan kehamilan multipel memiliki risiko yang lebih besar mengalami defisiensi besi.⁶

- **Kehamilan remaja**

Anemia pada kehamilan remaja disebabkan oleh multifaktorial, seperti akibat penyakit infeksi, genetik, atau belum tercukupinya status nutrisi yang optimal. Masa remaja telah dibuktikan sebagai fase yang rentan defisiensi nutrisi. Peningkatan risiko anemia pada remaja disebabkan masih diperlukannya besi pada fase tumbuh kembang yang belum selesai.^{6,7}

Sebuah studi di Amerika menyatakan bahwa sebanyak 9–13% remaja menderita anemia pada trimester 1, dan meningkat menjadi 57–66% pada trimester 3.^{7,8}

- **Inflamasi dan infeksi dalam kehamilan**

Kondisi infeksi dan inflamasi dapat memicu keadaan defisiensi besi. Infeksi seperti cacah, tuberculosis, HIV, malaria, maupun penyakit lain seperti

inflammatory bowel disease atau keganasan akan memperburuk keadaan anemia, dan anemia pun akan memperburuk kondisi inflamasi dan/atau infeksi tersebut.⁵

6.3 Jenis Anemia Pada Kehamilan dan Nifas

6.3.1 Anemia karena Perdarahan

1. Masa Kehamilan

Anemia akibat perdarahan dapat terjadi selama masa kehamilan (perdarahan antepartum), namun lebih sering terjadi pada pasca salin (perdarahan postpartum/pasca salin). Etiologi dari perdarahan antepartum tersering adalah plasenta previa, solusio plasenta dan perdarahan saluran cerna akibat inflamasi (*Crohn's disease*, kolitis ulseratif). Kehilangan darah selama kehamilan dapat menyebabkan anemia berat, hingga terjadi peningkatan angka kelahiran preterm. Selain itu, anemia berat juga dapat meningkatkan risiko anemia pasca salin dan kebutuhan transfusi pada maternal saat peripartum.^{9,10}

2. Masa Nifas

Secara umum, kehilangan darah hingga 30% dari volume total darah (sekitar 15 ml/kg berat badan) dapat dikompensasi oleh tubuh. Kehilangan darah sebanyak 1000 ml atau lebih dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal. Perdarahan pasca salin adalah salah satu penyebab terbanyak mortalitas maternal, terutama di negara berkembang. Kematian ibu akibat perdarahan dapat dicegah dengan manajemen aktif kala 3, pemberian agen uterotonika dan resusitasi cairan, intervensi bedah, dan ketersediaan darah untuk transfusi.^{9,10}

Jumlah darah yang hilang dapat diperkirakan dengan beberapa metode termasuk pengukuran secara langsung, dan menggunakan selisih nilai hematokrit atau konsentrasi hemoglobin.⁹

6.3.2 Anemia Hipoproliferatif

1. Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi merupakan anemia yang paling sering terjadi saat

kehamilan, yang dipicu oleh perubahan fisiologis maternal. Secara lebih mendetail dapat dilihat di Bab VII.

2. Anemia Defisiensi Asam Folat, Vitamin B12, dan B6

a) Defisiensi Asam Folat

Anemia yang disebabkan oleh defisiensi asam folat jarang terjadi di negara industrial, namun dapat terjadi pada wanita dengan diet tidak seimbang, malabsorpsi dan penyalahgunaan alkohol. Gejala yang muncul diawal kehamilan (disamping gejala umum anemia) meliputi mual, muntah serta anoreksia yang memburuk seiring terjadinya anemia. Trombositopenia dan leukopenia dapat terjadi pada beberapa kasus.^{9,10}

b) Defisiensi Vitamin B12

Anemia pada kehamilan jarang disebabkan oleh defisiensi vitamin B12. Anemia ini dapat disebabkan oleh defisiensi faktor intrinsik seperti riwayat operasi lambung, akibat sekunder dari malabsorpsi, serta inflamasi saluran cerna kronis. Selain adanya anemia makrositik, gejala lain dari defisiensi vitamin B12 lainnya adalah gejala defisit neuropsikiatri seperti paraesthesia, rasa kebas, depresi, mudah marah, dan otot yang lemah.^{9,11,12}

Ibu dengan kadar vitamin B12 yang rendah, memiliki risiko berbagai komplikasi kehamilan di antaranya defek tabung saraf (*neural tube defect*), abortus spontan, PJT, dan berat bayi lahir rendah. Anak yang lahir pada ibu dengan defisiensi vitamin B12 memiliki berbagai risiko abnormalitas kognitif, anemia, serta diabetes tipe 2 di kemudian hari.^{13,14}

c) Defisiensi Vitamin B6

Pada ibu hamil dengan anemia yang tidak responsif terhadap pemberian zat besi, perlu dipertimbangkan adanya defisiensi vitamin B6. Kadar vitamin B6 pada kehamilan dipengaruhi oleh *alkaline phosphatase* (ALP) yang diproduksi oleh plasenta. Defisiensi vitamin B6 dapat menginisiasi proses enzimatik sintesis heme dan penggunaan zat besi di sel eritropoeisis. Defisiensi dari kedua mikronutrien ini menyebabkan anemia mikrositik hipokrom dan gambaran darah tepi yang sulit dibedakan. Karena itu diperlukan pemeriksaan kadar keduanya untuk dapat menegakkan diagnosis yang tepat.¹⁵

6.3.3 Anemia Akibat Proses Inflamasi

Anemia dapat terjadi akibat infeksi parasit maupun bakteri (contoh: pielonefritis akut), infeksi virus kronis (contoh: HIV), dan penyakit inflamasi kronis yang mempengaruhi pencernaan (*Crohn's disease*, kolitis ulseratif). Anemia disebabkan akibat adanya inhibisi hematopoiesis yang dimediasi oleh sitokin, dan menurunnya pelepasan zat besi ke dalam eritrosit dari sistem retikuloendotelial.^{9,10}

Beberapa bakteri (contoh: *Staphylococcus*) menggunakan zat besi untuk reaksi enzimatisnya. Zat besi diambil tidak hanya dari penghancuran transferin, namun juga dari eritrosit setelah penghancurannya dari molekul heme.^{9,10}

6.3.4 Anemia karena Penyakit Ginjal

Pasien dengan gagal ginjal atau dengan transplantasi ginjal dapat terjadi anemia sedang hingga berat selama kehamilan. Pada wanita dengan kondisi ini terjadi defisiensi eritropoietin, anemia normositik, dan anemia hipoproliferatif. Secara umum, wanita dengan riwayat terapi substitusi eritropoietin rekombinan, memiliki kebutuhan rhEPO yang meningkat selama kehamilan. Penambahan volume darah pun lebih sedikit dibanding kehamilan normal terutama dengan pada keadaan gagal ginjal. Meskipun demikian, peningkatan volume darah tetap terjadi sehingga kondisi anemia yang telah ada sebelumnya semakin memberat. Angka kejadian kelahiran preterm lebih tinggi pada anemia karena penyakit ginjal.⁹

6.4 Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala yang ditemukan pada ibu hamil dengan defisiensi besi mirip dengan gejala anemia pada umumnya, yaitu akibat penurunan penghantaran oksigen ke jaringan. Pada kondisi awal, pasien akan memiliki toleransi yang rendah untuk melakukan aktivitas fisik, sesak saat beraktifitas ringan, serta mudah lelah. Bila derajat anemia makin parah, tanda dan gejala klinis pun menjadi lebih jelas, seperti penurunan kinerja dan daya tahan, apatis, gelisah, gangguan kognitif dan konsentrasi, sesak, berdebar, pusing berputar, hipotensi ortostatik, serta ditemukan pucat seluruh tubuh, dan murmur sistolik pada katup mitral jantung. Keparahan derajat gejala yang diderita pasien juga

berkaitan dengan komorbiditas yang ada pada pasien. Misalnya, pasien dengan kelainan jantung dan paru, manifestasinya akan menjadi lebih jelas.^{16,17}

Gejala anemia dapat dibedakan menjadi akut dan kronis. Anemia akut akan menyebabkan sesak yang tiba-tiba, pusing, dan kelelahan yang mendadak. Pada kondisi anemia kronis seperti defisiensi besi, gejala yang muncul bersifat gradual, dan baru disadari oleh pasien saat kondisi eritrosit sudah sangat rendah.¹⁷

Khusus pada anemia defisiensi besi, kondisi defisiensi besi yang parah akan merusak enzim yang memerlukan besi, seperti sitokrom di banyak jaringan pada tubuh. Hal ini akan terlihat paling signifikan pada kulit yang menjadi sangat tidak sehat. Di antaranya adalah:^{16,17}

- Koilonikia: kuku berbentuk cekung dan sangat rapuh
- Angular stomatitis: luka atau ulkus pada ujung mulut
- Glositis: peradangan pada mulut
- Antropik gastritis: inflamasi pada gaster
- Achlorydria: kekurangan asam hialuronat pada gaster
- Disfagia: sulit menelan (akibat *plummer-vinson syndrome* atau *Peterson-Brown-Kelly syndrome*)

Referensi

1. World Health Organization. Recommendation on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
2. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports. 1998 Apr;47(RR-3):1–29.
3. VanderJagt DJ, Brock HS, Melah GS, El-Nafaty AU, Crossey MJ, Glew RH. Nutritional factors associated with anaemia in pregnant women in northern Nigeria. J Heal Popul Nutr. 2007;25(1):75–81.

4. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, Mills MM, Johnson DE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1992;121(1):109–14.
5. Gangopadhyay R, Karoshi M, Keith L. Anemia and pregnancy: A link to maternal chronic diseases. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;115(SUPPL. 1):S11–5.
6. Cao C, O’Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. *Nutr Rev*. 2013;71(1):35–51.
7. Pinho-Pompeu M, Surita FG, Pastore DA, Paulino DSM, Pinto e Silva JL. Anemia in pregnant adolescents: impact of treatment on perinatal outcomes. *J Matern Neonatal Med*. 2017;30(10):1158–62.
8. Johnson-Spear MA, Yip R. Hemoglobin difference between black and white women with comparable iron status: Justification for race-specific anemia criteria. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(1):117–21.
9. Gary C, Kenneth L, Steven B. *Williams Obstetrics*. United States: Mcgraw Hill; 2018.
10. Huch R, Breyman C. *Anaemia in pregnancy and the puerperium*. Bremen: UNI-MED; 2005.
11. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Okene E, Postonf L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”#. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(Suppl 4):S213–253.
12. J Siddiqua T. Vitamin B12 deficiency in pregnancy and lactation: Is there a need for pre and post-natal supplementation? *J Nutr Disord Ther*. 2014;04(02).
13. Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011;22(6):619–23.
14. Chandyo RK, Ulak M, Kvestad I, Shrestha M, Ranjitkar S, Basnet S, et al. The effects of vitamin B12 supplementation in pregnancy and postpartum on growth and neurodevelopment in early childhood: Study Protocol for a Randomized Placebo Controlled Trial. *BMJ Open*. 2017;7(8):1–10.

15. Hisano M, Suzuki R, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K. Vitamin B6 deficiency and anemia in pregnancy. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):221–3.
16. Sharma JB, Shankar M. Anemia in pregnancy. *Indian J Med Res.* 2010;23(4):253–60.
17. Pallister CJ, Watson MS. *Haematology.* 2ed ed. United Kingdom: Scion; 2011.

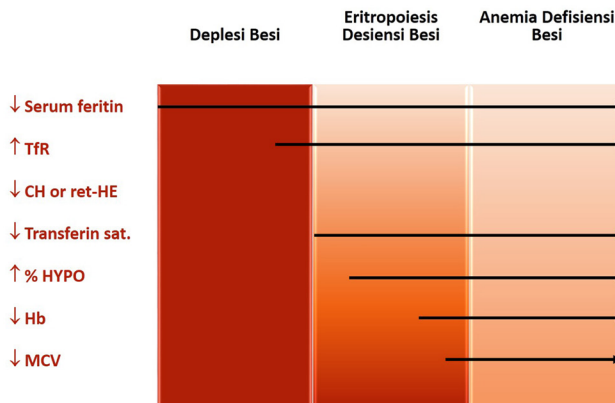
BAB VII

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA ANEMIA DEFISIENSI BESI PADA KEHAMILAN

7.1 Diagnosis Anemia Defisiensi Besi dalam Kehamilan

Berdasarkan WHO, anemia defisiensi besi adalah kondisi dimana tubuh kekurangan besi, yang terbukti dengan tanda kekurangan besi pada jaringan dan tidak tercukupinya cadangan besi dalam tubuh, disertai dengan penurunan kadar hemoglobin lebih dari 2 standard deviasi dari nilai referensi pada populasi yang sama.¹ Kehamilan mengakibatkan perubahan fisiologis ibu sehingga meningkatkan risiko anemia, dimana paling rentan dimulai pada usia kehamilan sekitar 20-24 minggu.² Dari berbagai tipe anemia dalam kehamilan yang telah dijelaskan di bab sebelumnya, anemia defisiensi besi adalah yang sampai saat ini merupakan penyebab anemia yang paling sering terjadi dalam kehamilan.³

Anemia defisiensi besi digambarkan dengan eritrosit mikrositik hipokrom. Spektrum defisiensi besi (Gambar 7.1) dimulai dari depleksi besi (menurunnya cadangan besi), eritropoiesis defisiensi besi (cadangan dan transportasi besi menurun), dan anemia defisiensi besi (cadangan, transportasi besi dan besi fungsional rendah).⁴



Gambar 7.1 Stadium Defisiensi Besi

Perubahan parameter hematologi dan biokimia pada stadium anemia defisiensi besi. (Transferin sat.: *serum transferin saturation*; Hb: hemoglobin; MCV: *mean corpuscular volume*; % HYPO: % hipokromik eritrosit; TfR: reseptor serum transferin; Chr or ret-HE: *reticulocyte haemoglobin content*).

Berikut adalah beberapa stadium anemia defisiensi besi (Tabel 7.1):^{3,5}

- Stadium 1 – Depleksi besi
Depleksi cadangan besi ditandai dengan penurunan serum feritin (<40 µg/L), sedangkan pemeriksaan hemoglobin dan besi serum masih normal. Pada stadium ini terjadi peningkatan absorpsi besi di usus.
- Stadium 2 – Eritropoiesis defisiensi besi
Apabila keadaan depleksi besi terus berlanjut, cadangan besi akan menjadi sangat rendah, sehingga penyediaan besi untuk eritropoiesis berkurang. Kondisi ini disebut eritropoiesis defisiensi besi, dimana manifestasi klinis anemia belum terlihat dan kadar hemoglobin masih normal. Pemeriksaan laboratorium didapatkan penurunan besi serum (SI) dan saturasi transferin, sedangkan *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) meningkat.
- Stadium 3 – Anemia defisiensi besi
Pada anemia defisiensi besi sudah terjadi gangguan fungsi, ditandai dengan penurunan kadar Hb, MCV, MCH disamping penurunan kadar feritin dan kadar besi di dalam serum. Gambaran darah tepi didapatkan mikrositik dan hipokromik. Pada kondisi ini biasanya manifestasi klinis anemia dapat mulai terlihat.

Tabel 7.1 Gambaran Laboratorium sesuai Stadium Defisiensi Besi⁶

<i>Stadium Defisiensi Besi</i>	<i>Karakteristik</i>
Depleksi besi	Feritin <40 µg/L Normal Hb / Ht Normal Eritrosit
Eritropoiesis defisiensi besi	Feritin <20 µg/L TSAT <20 % Serum iron <60 mcg/dL Normal Hb/Ht
Anemia defisiensi besi	Feritin <15 µg/L MCV <80 fL, MCH <26 pg TSAT <16% Serum iron <40 µg/dL Hemoglobin <11 g/dL ;Ht <33 % RDW >14,5%

7.1.1 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan skrining anemia pada kehamilan disarankan untuk dilakukan pada saat trimester 1, saat usia 24–28 minggu, serta dalam 24–48 jam pascalin (sesuai indikasi).^{7,8}

Untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi (ADB) dapat dilakukan beberapa parameter pemeriksaan berikut ini:

1. Konsentrasi hemoglobin (Hb)

Hemoglobin merupakan protein dalam darah yang dapat merepresentasikan kadar besi di sirkulasi. WHO mengklasifikasikan derajat keparahan anemia sebagai berikut:⁹

- a. Ringan : kadar Hb <11 mg/dL
- b. Sedang : kadar Hb <10 mg/dL
- c. Berat : kadar Hb <7 mg/dL

2. Kadar hematokrit (Ht)

$$\text{Ht} = \frac{\text{Eritrosit} \times \text{MCV}}{10}$$

Hematokrit adalah jumlah eritrosit pada volume darah keseluruhan yang dihitung dalam persentase. Pada kehamilan terjadi peningkatan volume plasma yang jumlahnya tidak berimbang dengan peningkatan jumlah eritrosit sehingga menyebabkan penurunan kadar hematokrit dalam kehamilan. Kadar hematokrit <33% mengindikasikan adanya anemia.^{9,10}

3. Hitung eritrosit

Anemia ditandai dengan penurunan jumlah eritrosit yang disertai dengan berkurangnya kadar hemoglobin atau perubahan morfologi eritrosit.¹¹ Pada ibu hamil, jumlah hitung eritrosit <3,42 x10⁶/mm³ dapat dikatakan anemia.¹²

4. Mean Corpuscular Volume (MCV) dan Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)

MCV adalah ukuran atau volume rata-rata eritrosit. Sedangkan MCH adalah rata-rata konsentrasi hemoglobin dalam satu sel eritrosit. Pada anemia defisiensi

besi terjadi penurunan nilai MCV <80 fl dan MCH <26 pg, serta pada apusan darah tepi tampak gambaran eritrosit mikrositik hipokrom. Selain anemia defisiensi besi, anemia mikrositik hipokrom juga dapat ditemukan pada thalasemia, anemia sideroblastik, atau anemia karena penyakit kronik.¹⁰

Selama kehamilan terjadi peningkatan eritropoiesis akibat peningkatan hormon *human placental lactogen* (HPL), sehingga akan meningkatkan persentase eritrosit muda yang besar. Hal ini mengakibatkan diagnosis defisiensi besi melalui mikrositosis lebih sulit selama kehamilan, dan defisiensi besi dapat terjadi meskipun MCV masih normal.¹³

$$\text{MCV (fL)} = \frac{\text{Ht (\%)} \times 10}{\text{Eritrosit (juta/\mu L)}}$$
$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Hb (g/dL)} \times 10}{\text{Eritrosit (juta/\mu L)}}$$
$$\text{MCHC (g/dL)} = \frac{\text{Hb (g/dL)} \times 100}{\text{Ht (\%)}}$$

5. *Red-cell Distribution Width* (RDW)

RDW merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan karena termasuk dalam pemeriksaan Darah Perifer Lengkap (DPL). RDW menunjukkan variasi ukuran eritrosit dan dapat melihat adanya defisiensi besi lebih awal. RDW yang tinggi merefleksikan heterogenitas MCV (anisositosis), yang dapat disebabkan gangguan maturasi atau degradasi eritrosit. Tidak seperti MCV yang masih normal pada tahap prelaten dan laten defisiensi besi, RDW akan mengalami peningkatan akibat jumlah sel mikrositik yang meningkat. Selain anemia defisiensi besi, peningkatan RDW juga dapat ditemukan pada anemia megaloblastik akibat defisiensi asam folat atau vitamin B12, anemia sideroblastik, sindrom mielodisplastik, hemoglobinopati, serta pasien anemia yang telah mendapatkan transfusi darah.^{13,14} Studi menunjukkan nilai RDW >14,5 % mengkonfirmasi diagnosis anemia defisiensi besi dengan sensitivitas 43,8% dan spesifisitas 73,7%.¹⁵

6. Retikulosit

Retikulosit merupakan eritrosit imatur yang dilepaskan ke sirkulasi dan hanya berada dalam sirkulasi selama 1–2 hari sebelum mengalami maturasi. Retikulosit dapat digunakan untuk menilai respons sumsum tulang terhadap anemia. Jumlah retikulosit normal adalah sekitar 50.000–100.000/ μl untuk hitung absolut dan 0,6–2% untuk persentasi absolut, namun nilai ini memiliki *standard error* yang cukup tinggi. Untuk penilaian efektivitas produksi eritrosit yang lebih baik, nilai retikulosit absolut perlu dikoreksi dengan kadar hematokrit dan waktu maturasi retikulosit di sirkulasi, yang dinamakan *reticulocyte production index* (RPI). Nilai RPI <2% berhubungan dengan kondisi anemia hipoproliferatif dan kelainan maturasi eritrosit, seperti pada anemia defisiensi besi. Kadar retikulosit ini juga dapat digunakan untuk penilaian awal respon terapi anemia (besi, asam folat, atau transplantasi sumsum tulang).^{16–18}

$$\text{Retikulosit (\%)} = \frac{\text{Jumlah retikulosit} \times 100\%}{1000 (\text{Jumlah eritrosit yang diobservasi})}$$

$$\text{Retikulosit Absolut (x10}^9\text{/L)} = \frac{\text{Jumlah eritrosit (x10}^{12}\text{/L)} \times \text{Retikulosit (\%)}}{100}$$

$$\text{RPI (\%)} = \frac{\text{Retikulosit (\%)} \times \text{Ht (L/L)}}{0.45 (\text{L/L})}$$

Lama maturasi retikulosit

7. Reticulocyte Hemoglobin Content (Ret-He/CHR)

Ret-He menggambarkan ketersediaan zat besi untuk eritropoiesis, sehingga penurunan Ret-He dapat digunakan untuk deteksi awal defisiensi besi. Ret-He merupakan indikator paling awal untuk mengetahui penurunan ataupun peningkatan availabilitas besi di sumsum tulang.^{19,20}

Ret-He merupakan petanda muatan dari hemoglobin selular, yang dapat digunakan untuk mengevaluasi defisiensi besi. Keuntungan utama pemeriksaan Ret-He adalah menunjukkan hasil pemeriksaan *real time* dan termasuk ke dalam pemeriksaan DPL yang rutin dilakukan, sehingga tidak dibutuhkan teknik

pemeriksaan tambahan. Ret-He juga lebih akurat dibandingkan dengan feritin dan saturasi transferin dalam mendeteksi defisiensi besi pada pasien dengan inflamasi atau penyakit kronis.^{19,21,22}

Ret-He memberikan informasi mengenai respon pasien terhadap terapi. Terapi besi menghasilkan kenaikan hb yang signifikan dalam 2–3 minggu, sedangkan Ret-He memberikan respon hanya dalam 2 hari. Dengan menggunakan batas <27,2 pg, Ret-He dapat mendeteksi defisiensi besi dengan sensitivitas 93,3%.^{19,20}

8. Feritin

Feritin adalah protein yang mengandung besi, dan menggambarkan total besi yang tersimpan dalam tubuh. Feritin terutama didapatkan pada sel retikuloendotelial pada hati, limpa, sumsum tulang dan jaringan tubuh lainnya.⁵ Kadar serum feritin <15 µg/L dijadikan diagnosis patokan defisiensi besi. Walaupun begitu, nilai serum feritin <30 µg/L memiliki nilai sensitivitas 92% dan spesifisitas 98%, untuk mendeteksi defisiensi.^{10,21}

Meskipun feritin serum merupakan pemeriksaan standar untuk mendiagnosis defisiensi besi, namun dapat terjadi misinterpretasi hasil karena peningkatan kadar feritin palsu akibat apoferitin yang juga merupakan reaksi fase akut yang dapat meningkat pada keadaan infeksi, inflamasi sistemik, keganasan, dan gagal ginjal kronik. Hal ini menjelaskan kadar feritin yang rendah dapat digunakan untuk diagnosis defisiensi besi, namun kadar yang normal tidak menyingkirkan diagnosis defisiensi besi. Adanya infeksi atau inflamasi perlu disingkirkan apabila dijumpai kadar feritin normal. Studi menjelaskan bahwa pada kondisi inflamasi, kadar serum feritin yang dapat dihubungkan dengan defisiensi besi adalah <100 µg/L. Sebaliknya, pada kadar feritin >100 µg/L, diperlukan pengecekan marker inflamasi, penyakit ginjal, hepar, maupun keganasan.^{14,20,23,24}

9. Serum Iron (SI) dan Total Iron Binding Capacity (TIBC)

Pengukuran besi serum merupakan pengukuran jumlah besi yang berikatan dengan transferin. Kadar besi serum normal adalah 60–120 mg/dL. Kadar serum besi yang rendah menggambarkan tidak mampunya sumsum tulang untuk meningkatkan produksi eritrosit dengan yang baik, akibat proses pembentukan hemoglobin yang membutuhkan besi terganggu.²⁵

Selanjutnya, perhitungan TIBC adalah pengukuran kadar protein transferin yang berikatan dengan besi. Kadar normal TIBC adalah antara 300–350 mg/dL (meningkat hingga 300–400 mg/dL pada kehamilan). Besi serum kurang dari 60 mg/dL, atau TIBC lebih dari 400 mg/dL menandakan adanya anemia defisiensi besi pada kehamilan.²⁵

10. Reseptor Transferin/*soluble Transferin Receptor (sTfR)*

Reseptor transferin/sTfR meningkat pada defisiensi besi dipicu oleh eritroblas di sumsum tulang akibatnya sTfR dapat memberikan informasi terkait kebutuhan sel akan besi, serta derajat proliferasi eritropoiesis. Kadar sTfR rendah pada awal kehamilan, kemudian meningkat mulai trimester 2 seiring peningkatan kebutuhan besi. Reseptor transferin meningkat pada keadaan defisiensi besi atau apabila kebutuhan zat besi seluler meningkat seperti dalam kehamilan. Pada keadaan defisiensi besi, peningkatan sTfR memungkinkan sel untuk meningkatkan aviditas terhadap besi sehingga meningkatkan absorbsinya.^{22,26,27}

Reseptor transferin tidak dipengaruhi oleh inflamasi dan infeksi, sehingga dapat digunakan untuk membedakan anemia defisiensi besi dan anemia penyakit kronis. Selain ADB, peningkatan sTfR juga dapat ditemukan pada keadaan lain seperti eritropoiesis yang tidak efektif (misalnya thalasemia) atau anemia hemolitik. Sensitivitas sTfR dalam mendeteksi anemia defisiensi besi sebesar 86% dengan spesifisitas 75%.^{26,28}

11. Saturasi Transferin (TSAT)

Nilai TSAT diperoleh dari kadar serum besi dibagi TIBC, yang merepresentasikan seberapa banyak kadar besi yang dapat digunakan pada proses eritropoiesis. TSAT <20% merupakan tanda defisiensi besi kronik pada kehamilan yang terjadi akibat banyaknya besi yang dilepaskan dari transferin yang bersirkulasi untuk mempertahankan eritropoiesis. Saturasi transferin dapat menggantikan feritin pada kondisi inflamasi, meskipun tidak sebaik feritin dalam mendiagnosis stadium awal defisiensi besi.^{6,27,29}

$$\text{TSAT (\%)} = \frac{\text{SI}}{\text{TIBC}} \times 100\%$$

12. Rasio mikrositik/hipokrom (MCV/MCH)

Eritropoiesis pada keadaan defisiensi besi menunjukkan persentase eritrosit yang hipokrom lebih besar dibandingkan dengan yang mikrositik. Eritrosit hipokrom terjadi lebih awal dibandingkan dengan eritrosit mikrositik pada individu dengan defisiensi besi ringan. MCV mencerminkan populasi eritrosit selama 120 hari sebelumnya.^{30,31}

Rasio MCV/MCH $>0,9$ berhubungan dengan *trait* beta-thalasemia, sedangkan rasio MCV/MCH $< 0,9$ berhubungan dengan defisiensi besi. Parameter ini bermanfaat untuk membedakan defisiensi besi dengan *trait* beta-thalasemia sebesar 92,4%.^{30,31}

13. Hepsidin

Hepsidin memiliki angka diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan serum feritin dan TSAT untuk melihat respon terapi. Hal ini dikarenakan hepsidin bertindak sebagai regulator utama dari besi, sehingga peningkatan hepsidin menunjukkan penyimpanan besi yang adekuat. Kenaikan hepsidin $>20 \mu\text{g/L}$, memiliki sensitivitas 84,4%, and nilai prediktif positif 81,6% untuk melihat respon terapi besi oral. Pemeriksaan hepsidin sebelum pengobatan dapat membantu mengidentifikasi pasien anemia defisiensi besi. Sehingga, pasien yang kurang respon dengan pemberian terapi oral dapat dipertimbangkan dengan pemberian terapi intravena.³²

Secara ringkas, pemeriksaan penunjang berikut dapat dilakukan untuk mengidentifikasi ADB pada kehamilan:³³

- Konsentrasi Hb → menilai derajat anemia
- Indeks eritrosit → menilai jenis anemia
- Feritin → menilai kadar penyimpanan besi
- Retikulosit → menilai aktivitas eritropoiesis
- TSAT, RetHe → menilai kadar besi fungsional untuk proses eritropoiesis
- C-reactive protein → menilai derajat inflamasi

Tabel 7.2 Referensi Batas Nilai Defisiensi Besi pada Kehamilan.^{6,10,12}

<i>Parameter</i>	<i>Wanita Hamil</i>
	<i>(tiap trimester)</i>
Darah Rutin	
Hemoglobin (g/dL)	<11,0
Hematokrit (%)	<33
Eritrosit (x10 ⁶ /mm ³)	<3,42
Indeks eritrosit:	
▪ MCV (fL)	<80
▪ MCH (pg)	<26
Retikulosit	0,5–1,5
RDW (%)	>14,5
RetHe (pg)	27,2
Status Besi	
Feritin (µg/L)	<15,0
Serum besi (µg/dL)	<40
TIBC (µg/dL)	>400
Saturasi transferrin (%)	<20

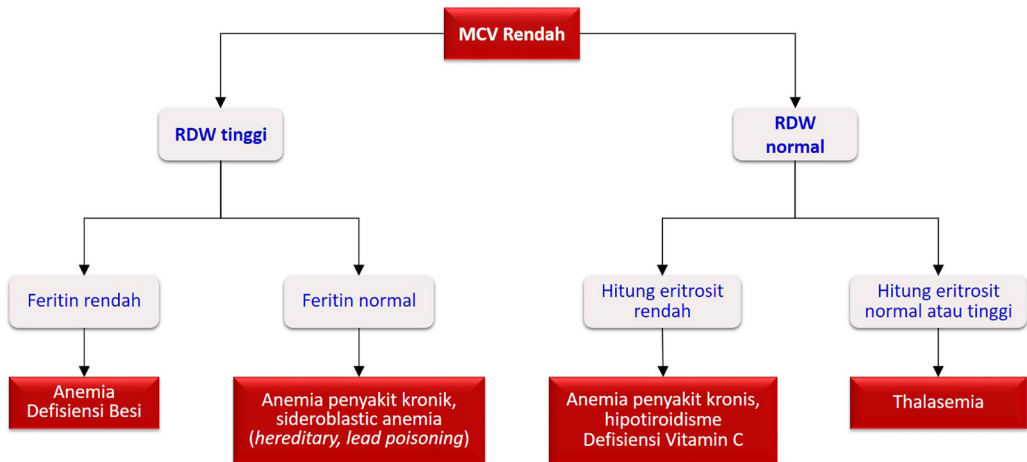


Diagram 7.1 Diagnosis Anemia Defisiensi Besi Dalam Kehamilan Menggunakan Nilai RDW

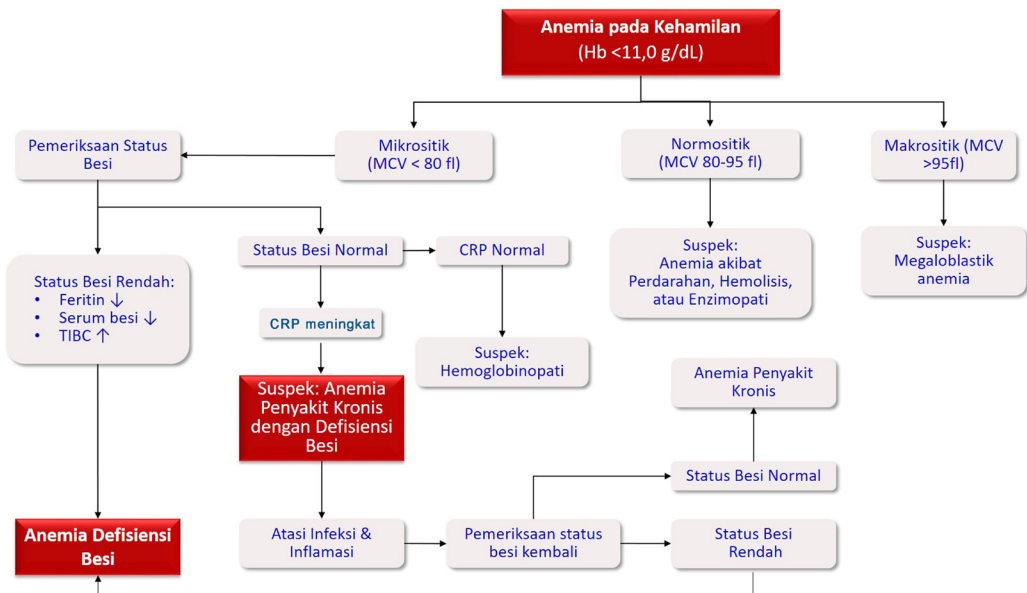


Diagram 7.2 Alur Diagnosis Anemia dalam Kehamilan

7.2 Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi pada Kehamilan

7.2.1 Pencegahan Anemia Defisiensi Besi pada Kehamilan

Kebutuhan mikronutrien meningkat pesat pada masa kehamilan, di antaranya besi, folat, iodium, kalsium, dan vitamin D. WHO merekomendasikan suplementasi

beberapa jenis mikronutrien terutama pada ibu hamil di negara-negara yang memiliki angka prevalensi defisiensi nutrisi yang tinggi untuk mengurangi risiko berat lahir bayi rendah dan bayi kecil masa kehamilan.³⁴ Studi menunjukkan bahwa suplementasi besi oral menurunkan risiko anemia maternal pada kehamilan aterm (RR 0,30; 95% CI (0,19–0,46)), berat bayi lahir rendah (RR 0,84; 95% CI (0,69–1,03)), dan kelahiran preterm (RR 0,93; 95% CI (0,84–1,03)).³⁵

Suplementasi besi dan asam folat direkomendasikan untuk semua wanita hamil di seluruh dunia.³⁶ Dosis suplementasi yang direkomendasikan WHO pada ibu hamil adalah 60 mg besi elemental dan dilanjutkan hingga 3 bulan pasca salin, karena prevalensi anemia dalam kehamilan di Indonesia >40%, yaitu 48,9% (Tabel 7.3). Penilaian kadar feritin di awal kehamilan dapat memberikan gambaran dosis suplementasi yang diperlukan. Berikut rekomendasi suplementasi besi berdasarkan kadar feritin:^{34,36–38}

- Feritin 70–80 µg/L: Diperkirakan cadangan besi dalam tubuh lebih dari 500 mg, sehingga tidak diperlukan suplementasi.
- Feritin 30–70 µg/L: Diperkirakan cadangan besi dalam tubuh 250–500 mg, sehingga direkomendasikan suplementasi 30–40 mg besi elemental.
- Feritin <30 µg/L: Diperkirakan cadangan besi dalam tubuh cukup rendah sehingga diperlukan suplementasi 60–80 mg besi elemental.

Tabel 7.3 Pemberian Suplementasi Besi³⁶

<i>Populasi</i>	<i>Indikasi suplementasi</i>	<i>Dosis</i>	<i>Durasi</i>
Ibu hamil	Seluruh ibu hamil	60 mg/hari	6 bulan kehamilan
Wanita pasca salin	Area dengan prevalensi anemia >40%	60 mg/hari	3 bulan pasca salin

B. Dosis Terapi

Pemberian besi merupakan terapi utama defisiensi besi dan anemia defisiensi besi (Tabel 7.4). Dosis terapi defisiensi besi disesuaikan dengan derajat defisiensi dan usia kehamilan saat diagnosis ditegakkan. Pada anemia defisiensi besi ringan dengan kadar Hb 10–10,4 g/dL dapat diberikan terapi besi oral 80–100 mg/hari. Jika ibu hamil terdiagnosis anemia defisiensi besi pada trimester pertama dan kedua, maka tablet besi oral dapat diberikan sebagai terapi lini pertama.^{39–41}

Pada keadaan defisiensi besi, penghitungan kebutuhan besi dilakukan sebagai perkiraan pemberian terapi menggunakan Ganzoni Formula.³

$$\text{Kebutuhan besi} = \text{BB}[\text{kg}] \times (\text{Target Hb} - \text{Hb saat ini})[\text{g/L}] \times 2,4 + 500 \text{ mg}$$

Tabel 7.4 Rekomendasi Tatalaksana ADB pada Kehamilan di Asia-Pasifik⁴⁰

Hb	Tata Laksana	Target
<11 g/dL dan Feritin <15 µg/L	Besi Oral 80–100 mg/hari	Hb: 11 g/dL
<10 g/dL	IV 200 mg/hari Diulang 1–2 x/minggu	Feritin >50 µg/L
<7 g/dL	Transfusi PRC	

7.2.2 Jenis Preparat Besi

Preparat Besi Oral

Preparat besi oral dapat berupa preparat garam, lepas lambat, kompleks besi-polisakarida, dan besi karbonil (Tabel 7.5). *Ferrous sulfate*, *ferrous fumarate*, dan *ferrous gluconate* merupakan preparat besi garam. Preparat besi garam yang lebih sering digunakan di Indonesia salah satunya adalah *ferrous sulfat*, karena lebih mudah didapat dan harga lebih terjangkau. Kelemahan besi dalam bentuk garam adalah keluhan pada saluran gastrointestinal sekitar 23%, seperti mual muntah, nyeri perut, konstipasi dan BAB kehitaman.⁴²

Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2014, merekomendasikan ibu hamil mengonsumsi tablet tambah darah/TTD (*ferrous fumarate*) setiap hari selama masa kehamilannya atau minimal 90 (sembilan puluh) tablet. Namun, kepatuhan ibu hamil untuk minum TTD ini cukup rendah. Berdasarkan Riskesdas tahun 2018, hanya 37,7% ibu hamil yang mengonsumsi suplemen besi >90 tablet.⁴³ Edukasi mengenai pentingnya kecukupan zat besi selama kehamilan penting dilakukan untuk meningkatkan kepatuhan mengonsumsi TTD.

Salah satu yang mempengaruhi kepatuhan pasien minum obat pasien adalah adanya gejala gastrointestinal seperti mual, nyeri epigastrium, konstipasi, dan BAB kehitaman. Kondisi tersebut dapat diatasi dengan memberikan edukasi bahwa hal tersebut merupakan efek samping pemberian tablet zat besi. Preparat besi jenis

lain (non-garam) seperti besi lepas lambat dan kompleks besi-polisakarida dapat diberikan untuk mengatasi kondisi tersebut. Preparat non garam tersebut memiliki efek samping gejala gastrointestinal yang lebih rendah.^{42,44}

Tabel 7.5 Jenis Preparat Besi Oral dan Kandungan Besi Elementalnya^{25,42}

<i>Jenis Besi</i>	<i>Preparat</i>	<i>Tablet (mg)</i>	<i>Besi Elemental (mg)</i>
Garam	<i>Ferrous Gluconate</i>	300	35
	<i>Ferrous Sulfate</i>	300	60
	<i>Ferrous Fumarate</i>	200	65
	Besi Lepas Lambat	160	50
Non-Garam	Kompleks Besi-Polisakarida		150
	Besi Karbonil		50

Edukasi pentingnya kecukupan zat besi selama kehamilan perlu dilakukan untuk meningkatkan kepatuhan mengkonsumsi TTD

Preparat besi parenteral

Indikasi pemberian terapi Intravena

- Hb <10 g/dL
- Usia kehamilan > 34 minggu
- Gangguan absorpsi besi akibat kelainan gastrointestinal
- Respon terapi oral tidak adekuat
- Efek samping terapi oral tidak dapat ditoleransi
- Kepatuhan minum obat yang buruk

Preparat besi parenteral merupakan alternatif yang efektif apabila respon tidak adekuat atau intoleransi pemberian besi oral. Indikasi pemberian besi parenteral lainnya adalah adanya gangguan pencernaan yang dapat mengganggu absorpsi besi, atau kondisi medis lain seperti *inflammatory bowel disease*, *angiodisplasia*, *hereditary hemorrhagic telangiectasias*.⁴⁵ Terapi parenteral dianjurkan pada kehamilan trimester 3, terutama >34 minggu. Hal ini dilakukan agar target hemoglobin

tercapai pada saat persalinan. Preparat besi parenteral juga dipertimbangkan pada pasien dengan kadar Hb <10 mg/dL.^{39,40,41}

Beberapa preparat besi parenteral yang dapat digunakan adalah *iron dextran*, *iron sucrose*, *sodium ferric gluconate complex*, dan *ferric carboxymaltose* (Tabel 7.6). *Iron sucrose* dan *sodium ferric gluconate complex* terbukti aman dibandingkan dengan *Iron Dextran*. Oleh karena berat molekul yang lebih kecil, efek samping seperti risiko anafilaksis jarang ditemukan pada *iron sucrose* dan *sodium ferric gluconate complex*. Preparat besi parenteral lainnya, yaitu *ferric carboxymaltose* juga aman digunakan selama kehamilan dan pasca salin, dan dapat diberikan hingga dosis 1000 mg selama 15 menit.^{40,41,45}

Tabel 7.6 Berbagai Preparat Besi Intravena⁴⁶

<i>Jenis Preparat</i>	<i>Dosis Maksimal (mg)</i>	<i>Besi Elemental (mg/ml)</i>	<i>Durasi Pemberian</i>
LMW iron dextran	100	50	
Iron sucrose	200–300	20	Dosis 100 mg dalam 15 menit, dosis 200mg dalam 30 menit
Iron Polymaltose Complex (IPC)	2500		4–5 jam
Ferric gluconate	125	12.5	
Ferric carboxymaltose	20 mg/kg (maks 1000 mg)	50	Dosis 500-1000 mg dalam 15 menit

Tranfusi darah

Transfusi PRC (*packed red cell*) diberikan pada Hb <7 g/dL, atau Hb ≥7 g/dL pada pasien dengan gejala, seperti dekompensasi jantung, serta tidak respon terhadap terapi pemberian besi intravena. Tranfusi darah jarang sekali diberikan kecuali terdapat tanda-tanda hipovolemia, contohnya akibat perdarahan pasca salin.^{11,39} Kondisi anemia berat akan menyebabkan oksigenisasi janin yang abnormal sehingga menyebabkan denyut jantung janin abnormal, berkurangnya cairan amion, hipoperfusi janin, hingga kematian janin.⁴

7.2.3 Evaluasi Terapi

Evaluasi terapi besi dilakukan 2–3 minggu setelah terapi, dan pengawasan dilakukan tiap trimester. Respon awal yang dapat terlihat adalah perubahan klinis pada pasien. Kondisi pasien akan terlihat lebih sehat dan bugar, tidak pucat, dan nafsu makan membaik. Selanjutnya, perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium, dimana tiap parameter pemeriksaan memiliki respon yang berbeda (Tabel 7.7). Perhitungan darah perifer lengkap adalah pemeriksaan yang paling mudah dengan mengevaluasi Hb dan Ht.^{1,8}

Respon terapi parenteral lebih cepat menaikkan kadar Hb dan feritin dibandingkan dengan terapi oral. Pada 2 minggu pertama, terapi intravena dapat menaikkan Hb 3x lebih tinggi daripada terapi oral.⁴⁸ Sebuah studi menunjukkan bahwa terapi intravena dapat menaikkan Hb sebesar Hb 1,0 g/dL dalam 2 minggu, dan terapi oral dalam 4 minggu.⁴⁹ Respon terapi juga dapat dilihat melalui serum feritin, dimana dalam 4 minggu terapi *iron sucrose* dapat menaikkan kadar feritin hingga >100 ng/ml, sedangkan terapi oral *ferrous fumarat* dapat menaikkan kadar feritin >20 ng/ml.⁴⁹ Sebuah telaah sistematis dan meta analisis terkait respon terapi oral dan intravena pada anemia pasca salin menunjukkan bahwa terapi intravena dapat meningkatkan kadar Hb hingga 1 g/dL dalam 6 minggu, dibandingkan dengan terapi oral.⁵⁰

Tabel 7.7 Waktu Respon Terapi Berdasarkan Beberapa Parameter Laboratorium⁵³

<i>Parameter</i>	<i>Respon Awal</i>	<i>Durasi Hingga Mencapai Kadar Normal</i>
RetHe/Chr	2–3 hari	2 bulan
Hitung Retikulosit	2–3 hari	6 minggu
RDW	3 hari	3 minggu
MCV	1 minggu	2 minggu
Hemoglobin	1 minggu	2 minggu
Serum Besi	1–2 jam	1–2 jam
TIBC	2–3 minggu	2–3 bulan
Feritin	10 hari–2 minggu	3 bulan

Pemeriksaan serum feritin dan TSAT juga dapat dilakukan untuk menilai respon terapi (Tabel 7.7). Respon terapi adekuat dinyatakan apabila serum feritin mencapai 50 µg/L, dan TSAT mencapai setidaknya 30%.^{25,46} Namun, pada beberapa kondisi dimana pasien tidak terlalu berespon pada pemberian besi oral, penilaian respon menggunakan kadar hepsidin akan lebih baik.³²

Bila tidak terdapat perubahan klinis dan parameter hematologi yang signifikan dalam 2–3 minggu, pasien memerlukan penilaian ulang diagnosis banding kemungkinan penyebab anemia lainnya, rendahnya kepatuhan minum tablet besi, perdarahan, infeksi, serta kemungkinan anemia defisiensi besi terjadi bersamaan dengan penyebab anemia lain seperti anemia akibat defisiensi asam folat dan vitamin B12.¹ Apabila tidak ada respon dengan terapi oral, bukan berarti menyingkirkan diagnosis anemia defisiensi besi, mengingat 2/3 kasus defisiensi besi baru merespon pada terapi perenteral.³²

Disisi lain, bila anemia sudah terkoreksi, pemberian preparat besi tetap dilanjutkan hingga 3 bulan pasca salin dengan evaluasi berkala setiap 3–6 bulan untuk pemeliharaan.³⁹

Referensi

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva; 2001.
2. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3–24.
3. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819–30.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 95: Anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):201–7.
5. Coad J, Pedley K. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74(SUPPL. 244):82–9.
6. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. *Nutr Rev.* 2013;71(1):35–51.

7. NICE. Overview: Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Natl Inst Health Care Excell. 2019;(March 2008).
8. Tran K, McCormack S. Screening and treatment of obstetric anemia: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Can Agency Drugs Technol Heal CADTH Rapid Response Reports. 2019;12:6.
9. World Health Organization. Recommendation on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
10. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. J Intern Med. 2020;287(2):153–70.
11. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 24th editi. Mc Graw Hill. 2014.
12. Abbassi-Ghanavati M, Greer L, Cunningham F. A reference table for clinicians. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1326–31.
13. Abdelrahman EG, Gasim GI, Musa IR, Elbashir LM, Adam I. Red blood cell distribution width and iron deficiency anemia among pregnant Sudanese women. Diagn Pathol. 2012;7(1):168.
14. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014 Jan;123(5):615–24.
15. E.G. A, G.I. G, I.R. M, L.M. E, I. A. Red blood cell distribution width and iron deficiency anemia among pregnant Sudanese women. Diagn Pathol. 2012;7:168.
16. Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. Ann Hematol. 2001 Jan;80(1):26–31.
17. Piva E, Brugnara C, Chiandetti L, Plebani M. Automated reticulocyte counting: State of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. Clin Chem Lab Med. 2010;48(10):1369–80.
18. Hilman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. Hematology in clinical practice. 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 2010.
19. Canals C, Remacha AF, Sardá MP, Piazuolo JM, Royo MT, Angeles Romero M. Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter - Reticulocyte

- hemoglobin equivalent - In the diagnosis of anemia. *Haematologica*. 2005;90(8):1133–4.
20. Carlo G, Renzo D, Giardina I. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Heal*. 2015;11(6):891–900.
 21. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008;83(4):307–10.
 22. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1 Suppl 1:4–8.
 23. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Sep;92(3):546–55.
 24. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018;2018 (Table 1):1–11.
 25. Sharma JB, Shankar M. Anemia in pregnancy. *Indian J Med Res*. 2010;23(4):253–60.
 26. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia: A meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(5):642–9.
 27. Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339–47.
 28. Breyman C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1229–34.
 29. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin saturation: A body iron biomarker. *Adv Clin Chem*. 2016;75:71–97.
 30. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol*. 2016 May;38 Suppl 1:123–32.

31. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(5):303–8.
32. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(2):97–101.
33. Ervasti M, Kotisaari S, Heinonen S, Punnonen K. Use of advanced red blood cell and reticulocyte indices improves the accuracy in diagnosing iron deficiency in pregnant women at term. *Eur J Haematol.* 2007;79(6):539–45.
34. Parisi F, di Bartolo I, Savasi VM, Cetin I. Micronutrient supplementation in pregnancy: Who, what and how much? *Obstet Med.* 2019;12(1):5–13.
35. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 22;(7).
36. World Health Organization, De-Regil LM, Juan Pablo P-R, Metin G, Jose M, Mathai M, et al. Guideline : Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. *World Heal Organ.* 2012;32.
37. Milman N. Oral iron prophylaxis in pregnancy: Not too little and not too much! *J Pregnancy.* 2012;2012(Table 1).
38. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2018 [Indonesia Health Profile 2018]. 2019. 207 p.
39. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women’s health. *Taylor & Francis;* 2018.
40. Breyman, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med.* 2011;39(2):113–21.
41. Low MSY, Grigoriadis G. Iron deficiency and new insights into therapy. *Med J Aust.* 2017;207(2):81–7.
42. McDiarmid T, Johnson ED. Are any oral iron formulations better tolerated than ferrous sulfate? *Evidence-Based Pract.* 2012;15(3):14.

43. Depatemen Kesehatan Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2018. 2018.
44. Rybo G, Sölvell L. Side-effect studies on a new sustained release iron preparation. *Scand J Haematol.* 1971;8(4):257–64.
45. Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy: How far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(6):461–9.
46. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal iron deficiency: Implications for mothers and infants. *Neonatology.* 2019;115(3):269–74.
47. Huch R, Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. Bremen: UNI-MED; 2005.
48. Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: A randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1335–40.
49. Deeba S, Purandare S V., Sathe A V. Iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous versus oral route. *J Obstet Gynecol India.* 2012;62(3):317–21.
50. Bhavi SB, Jaju PB. Intravenous iron sucrose v/s oral ferrous fumarate for treatment of anemia in pregnancy. A randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):1–6.
51. Sultan P, Bampoe S, Shah R, Guo N, Estes J, Stave C, et al. Oral versus intravenous iron therapy for postpartum anemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):19–29.
52. Pallister CJ, Watson MS. *Haematology.* 2ed ed. United Kingdom: Scion; 2011.
53. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(4):729–45.

UI Publishing

Komplek ILRC Gedung B Lt 1&2
Perpustakaan Lama Universitas Indonesia
Kampus UI Depok, Jawa Barat - 16424
Tel. + 62 21 7888 8199, 7888 8278
Fax. + 62 21 7888 8416

Jl Salemba Raya No 4, Jakarta Pusat 10430
Tel 3193 5373, Fax 3193 0172
E-mail: uipublishing@ac.id
website: www.uipublishing.ui.ac.id

