

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Hemoglobin dan eritrosit

a. Deskripsi

Darah membentuk sekitar 8% dari total berat tubuh dan memiliki volume rerata 5 liter pada wanita dan 5,5 liter pada pria. Darah terdiri dari tiga jenis elemen seluler khusus yaitu eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (keping darah) yang membentuk cairan kompleks plasma (Sherwood, 2011).

Sel darah merah atau erythrocyte mempunyai fungsi utama sebagai pembawa hemoglobin. yang berfungsi mengikat oksigen dari paru-paru untuk kemudian mendistribusikannya ke jaringan tubuh. sifat hemoglobin akan selalu terikat dengan eritrosit dan tidak ada bentuk hemoglobin bebas dalam darah untuk dapat menjalankan fungsinya secara efektif pada tubuh (Sherwood, 2011;Guyton ,2016). Selain itu sel darah merah juga memiliki fungsi lain tidak hanya sebagai pembawa hemoglobin saja namu juga mengandung banyak carbonic anhydrase yaitu enzim yang mengkatalis reaksi yang reversibel antara carbon dioksida dan air menjadi bentuk asam carbonat (H_2CO_3). Kecepatan reaksi ini memungkinkan air darah mengalir dalam jumlah besar CO_2 dalam bentuk ion bikarbonat

(HCO₃⁻) dari jaringan ke paru-paru, dimana akan diubah menjadi CO₂ dan akan dikeluarkan dari tubuh (Guyton, 2016).

Sel darah merah diproduksi di hepar oleh fetus hingga trimester kedua kehamilan, akan tetapi saat memasuki trimester tiga kehamilan sampai dengan usia dewasa produksi utama eritrosit digantikan oleh sumsum tulang. Pada masa kanak-kanak tulang pipa panjang seperti femur dan humerus merupakan produsen utama dari eritrosit kemudian produksinya mulai menurun dan pada usia 20 tahun produksi eritrosit tersebut digantikan oleh sumsum tulang dari tulang pipih seperti tulang pelvis, vertebra, sternum, serta costa (Ganong, 2005; Guyton, 2016).

Sel darah merah terbentuk oleh proses erythropoiesis yang dimulai dari sel tunggal yang disebut *pluripotential hematopoietic stem cell*, yang akan terus membelah diri dan berdiferensiasi membentuk koloni sel spesifik yang pada proses pembentukan darah merah disebut *colony forming unit-erythrocyte* atau CFU – E dan berdiferensiasi lagi membentuk Proerythroblast yang merupakan cikal bakal eritrosit, ketika proerythroblast ini terbentuk sel ini akan terus berdiferensiasi menjadi sel darah merah mature (Guyton, 2016).

Pada differensiasi pertama dari *proerythroblast* ini menghasilkan sel yang disebut *basophil erythroblasts* yang pada tahap sel ini mulai terjadi pembentukan hemoglobin mulai dari sedikit akumulasi hemoglobin dan akan terus berakumulasi pada tahap selanjutnya. Pada tahap retikulosit mengandung sedikit material basophilic yang terdiri

dari golgi apparatus, mitochondria, serta sedikit organela sitoplasmic yang pada tahap ini sel akan diapodosis dari sumsum tulang menuju pembuluh darah. dan dalam beberapa hari materi basophilic akan menghilang dan terjadi pematangan hingga menjadi sel darah merah mature bersamaan dengan hemoglobin (Guyton, 2016; Sherwood, 2011).

Hemoglobin adalah suatu pigmen yang molekulnya terdiri dari dua bagian yaitu Globin, suatu protein yang terbentuk atas empat rantai polipeptida dan empat gugus nonprotein yang mengandung besi yang disebut dengan gugus *hem*. Dari keempat atom besi tersebut dapat berikatan secara reversibel dengan satu molekul O_2 karena itu, setiap molekul hemoglobin dapat mengambil empat molekul O_2 pada paru-paru. Molekul O_2 tidak mudah larut dalam plasma maka 98,5% O_2 yang terangkut dalam darah terikat ke hemoglobin, karena kandungan besinya maka hemoglobin tampak kemerahan jika berikatan dengan O_2 dan keunguan jika mengalami deoksigenasi. Oleh karena itu, darah arteri yang teroksigenasi penuh akan berwarna merah sedangkan darah vena yang telah kehilangan sebagian dari kandungan O_2 nya di tingkat jaringan memiliki warna kebiruan (Sherwood, 2011).

Pada kondisi normal usia dari eritrosit dan hemoglobin adalah sekitar 120 hari, hingga akhirnya didestruksi oleh makrofag terutama di lien. Oleh makrofag hemoglobin akan dipecah menjadi porfirin, besi, dan globin. Porfirin kemudian berikatan dengan bilirubin menjadi

urobilin yang dibuang melalui urin dan biliverdin yang dibuang melalui feses. Sementara besi akan kembali ke dalam aliran darah beserta globin untuk kemudian berputar lagi dalam siklus (Guyton, 2016; William, 1991).

2. ZAT BESI

Zat besi adalah makromineral yang esensial bagi tubuh manusia. Zat ini diperlukan pada proses hemopoiesis atau pembentukan darah yaitu sintesis hemoglobin. Besi bebas terdapat dalam dua bentuk yaitu ferro (Fe^{2+}) dan ferri (Fe^{3+}). Pada konsentrasi oksigen tinggi, umumnya besi dalam bentuk ferri karena terikat hemoglobin sedangkan pada proses transport transmembran, deposisi dalam bentuk feritin dan sintesis heme, besi dalam bentuk ferro (Susiloningtyas, 2012).

Dalam tubuh, besi diperlukan dalam pembentukan kompleks besi sulfur dan heme. Kompleks besi sulfur diperlukan dalam kompleks enzim yang berperan dalam metabolisme energi. Heme tersusun atas cincin porfirin dengan atom besi pada sentral cincin yang berperan mengangkut oksigen pada hemoglobin dalam eritrosit dan mioglobin dalam otot (Susiloningtyas, 2012).

Besi biasanya berada dalam bentuk ferrous (Fe^{2+}) atau ferric (Fe^{3+}), namun karena Fe^{2+} mudah teroksidasi menjadi Fe^{3+} , yang dalam larutan berair netral dengan cepat menghidrolisis menjadi besi-III yang tidak larut (besi) diangkut dan disimpan terikat pada protein. Pengikatan zat besi yang efektif sangat penting tidak hanya untuk memastikan tersedia

di tempat dan kapan diperlukan, tetapi juga karena Fe^{2+} dapat mengkatalisis pembentukan oksigen reaktif, yang menyebabkan stres oksidatif, merusak konstituen seluler. Ada tiga protein utama yang mengatur transportasi dan penyimpanan besi. (1) Transferrin berfungsi mengangkut besi ke dalam plasma dan cairan ekstraselular. (2) Reseptor transferrin, yang diekspresikan oleh sel yang membutuhkan zat besi dan terdapat pada membran sel tersebut, serta mengikat kompleks besi transferin dan masuk ke dalam sel. (3) Feritin adalah protein penyimpanan besi yang menyimpan besinya dalam bentuk siap digunakan. Sekitar 60% zat besi ditemukan pada eritrosit dalam hemoglobin, protein pengangkutan oksigen. Sisanya ditemukan di mioglobin di otot, dalam berbagai enzim berbeda ('heme' dan 'non-heme'), dan dalam bentuk penyimpanan. Sebagian besar zat besi yang disimpan berupa feritin, ditemukan di hati, sumsum tulang, limpa dan otot (Geisser & Burckhardt, 2011).

Besi memiliki beberapa fungsi penting didalam tubuh yaitu sebagai alat angkut oksigen dari paru-paru menuju jaringan tubuh, sebagai pengangkut elektron dalam sel, dan sebagai bagian dari berbagai reaksi enzim di dalam jaringan tubuh. Rata-rata kadar besi dalam tubuh sebesar 3-4 gram. Sebagian besar kadar besi terdapat dalam bentuk hemoglobin dan sebagian kecil dalam bentuk mioglobin. Dalam tubuh simpanan besi terutama terdapat di hepar dalam bentuk feritin dan hemosiderin (Susiloningtyas, 2012).

Zat besi adalah mineral yang dibutuhkan untuk membentuk sel darah merah. Mineral ini juga berperan sebagai komponen pembentuk mioglobin yaitu protein yang membawa oksigen ke jaringan otot, kolagen yaitu protein yang terdapat di tulang, tulang rawan dan jaringan ikat, serta enzim. Zat besi juga berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh (Guyton, 2016).

Sumber zat besi alami terdapat pada daging dan tumbuhan. Besi yang terkandung dalam daging berada dalam bentuk hem yang mudah diserap oleh tubuh sedangkan besi yang terkandung dalam tumbuhan adalah besi non-hem yang tidak mudah diserap. Makanan yang mengandung besi dalam kadar tinggi ($> 5 \text{ mg/100 g}$) yaitu daging, ikan, sayuran berwarna hijau dan biji-bijian. Sedangkan susu atau produknya, serta sayuran yang kurang hijau mengandung besi dalam jumlah rendah ($< 1 \text{ mg/100 g}$) (Maulida, 2013).

Jumlah Fe yang dibutuhkan setiap hari dipengaruhi oleh berbagai faktor. Mulai dari Faktor umur, jenis kelamin dan jumlah darah dalam tubuh terutama hemoglobin dapat mempengaruhi kebutuhan besi. Normalnya wanita memerlukan 12 mg Fe sehari untuk memenuhi ambilan sebesar 1,2 mg perharinya. Sedangkan pada wanita hamil dan menyusui diperlukan tambahan asupan untuk meningkatkan peningkatan absorpsi besi yang mencapai 5 mg sehari (Susiloningtyas, 2012).

Status zat besi tubuh dapat dinilai dengan biomarker yang tepat termasuk hemoglobin, feritin serum / plasma, saturasi transferrin serum /

plasma, dan reseptor transferin serum larut (sTfR). Tingkat feritin $<15 \mu\text{g} / \text{L}$ menandakan deplesi dan kadar zat besi $<12 \mu\text{g} / \text{L}$ dikaitkan dengan IDA (Iron deficiency anaemia). Adanya inflamasi atau infeksi dapat menyebabkan peningkatan feritin serum, yang berada di luar proporsi dengan cadangan zat besi tubuh. Dalam kasus tersebut, protein C-reaktif serum harus diukur untuk menilai tingkat peradangan. Wanita hamil dan hamil dengan persediaan besi penuh memiliki kadar sTfR serum yang sama. Ketika cadangan besi habis dan suplai zat besi ke eritroblas menjadi sangat rendah, serum sTfR meningkat dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi wanita dengan ferritin serum rendah, yang selain penipisan zat besi memiliki kekurangan zat besi seluler. Untuk mengimbangi variasi fisiologis feritin selama kehamilan, rasio sTfR / feritin dapat digunakan (Milman, 2012).

3. Anemia

Anemia adalah penyakit kurang darah yang ditandai dengan kadar hemoglobin dan eritrosit lebih rendah dibandingkan normal (Soebroto, 2010). Anemia merupakan kondisi dimana berkurangnya jumlah dari eritrosit, kualitas hemoglobin, dan volume hematokrit dibawah nilai normal per 100 mL darah dan ketika seseorang memiliki kadar hemoglobin yang kurang dari 12 g/100 ml dalam darah (Milman N, 2008).

Anemia terjadi akibat meningkatnya destruksi sel darah merah, kehilangan darah, dan atau kurangnya produksi. Penyebab tersering anemia adalah kurang asupan nutrisi seperti besi, vitamin B12, atau asam

folat. Kurangnya asupan ini terjadi karena kurang makan, absorpsi saluran cerna yang buruk semisal karena radang usus menahun, atau dapat juga dikarenakan sebab lainnya. Kelainan sumsum tulang seperti supresi sumsum tulang (aplasia sumsum tulang), kurangnya rangsangan eritropoetin, serta infeksi kronis yang berakibat pada penurunan produksi. Sementara anemia hemolitik terkait peningkatan destruksi sel darah merah. Destruksi sel darah merah ini sering terjadi pada penyakit autoimun, inkompatibilitas darah pada transfusi darah, maupun iatrogenik pada pemberian obat semisal pemberian kina pada pasien dengan defisiensi G6PD (ACOG Practice Bulletin, 2008). Anemia akibat kehilangan darah sering terjadi akibat trauma, menstruasi yang abnormal, serta pada pasien pasca operasi atau pasca persalinan (Ganong, 2005; Guyton, 1996; Pine, 1999).

Anemia dalam kehamilan memberi pengaruh kurang baik bagi ibu, baik dalam kehamilan, persalinan, maupun nifas dan masa selanjutnya. Penyakit-penyakit yang dapat timbul akibat anemia adalah : keguguran (abortus), kelahiran prematur, persalinan yang lama akibat kelelahan otot rahim di dalam berkontraksi (inersia uteri), perdarahan pasca melahirkan karena tidak adanya kontraksi otot rahim (atonía uteri), syok, infeksi baik saat bersalin maupun pasca bersalin serta anemia yang berat (<4 gr%) dapat menyebabkan dekom-pensasi kardis. Hipoksia akibat anemia dapat menyebabkan syok dan kematian ibu pada persalinan (Wiknjastro, 2007).

4. Anemia Postpartum

a. Deskripsi

Anemia Postpartum adalah penurunan zat besi dalam darah pada ibu hamil setelah melakukan persalinan terutama pada kadar hemoglobin, serum ferritin dan serum soluble reseptor transferin yang mengindikasikan adanya anemia dan status zat besi selama 1 minggu setelah post partum. Pada anemia post partum ditetapkan dengan kadar Hb <110 g/L pada 1 minggu postpartum dan <120 g/L pada 8 minggu postpartum (Milman, 2011).

Nilai Hb di bawah 10 g / dl selama hari pascapartum kedua ditemukan pada 22% ibu, yaitu sekitar satu dari lima ibu mengalami anemia sesuai dengan definisi ini, dengan kecenderungan sedikit meningkat selama bertahun-tahun. Anemia berat, yang didefinisikan sebagai Hb <8 g / dl, ditemukan pada sekitar 3% ibu, dan kecenderungan tersebut tidak berubah secara signifikan (Bergmann, 2010).

Selama kehamilan, hipervolemia dan hemodilusi menyebabkan fluktuasi fisiologis pada konsentrasi hemoglobin, dan hilangnya hemodilusi pada saat melahirkan dan postpartum menginduksi kenaikan hemoglobin. Berdasarkan data dari Milman dkk., menunjukkan bahwa pada 120 wanita dengan kehamilan dan persalinan normal tunggal, konsentrasi hemoglobin dari trimester ketiga sampai 1 minggu pascapersalinan meningkat sebesar 61%, tidak

berubah pada 3%, dan menurun pada 36% wanita. Ini menunjukkan bahwa adaptasi hemodinamik sebelum dan sesudah melahirkan, yang cenderung meningkatkan kadar hemoglobin, sampai batas tertentu mengimbangi kehilangan darah peripartum, yang cenderung menurunkan kadar hemoglobin (Milman, 2011).

Proses persalinan dikaitkan dengan peningkatan stress oksidatif dan respon inflamasi. Selain itu, terdapat perubahan hormonal dan hemodinamik postpartum dengan penurunan vasodilatasi perifer, volume ekstraseluler, laju filtrasi glomerulus, dan cardiac output yang menurun ke tingkat pra-kelahiran dalam 5-6 minggu pasca persalinan. Oleh karena itu dalam penilaian status besi dan anemia pasca persalinan penting untuk membedakan antara Periode postpartum segera dimana homeostasis tubuh dirombak dan dapat mengganggu penggunaan penanda status zat besi dan periode postpartum akhir dimana sirkulasi telah stabil dan stres oksidatif dan peradangan telah mereda (Milman, 2011).

Satu minggu pasca persalinan, terjadi penurunan kadar serum kadar besi dan sedikit penurunan serum transferrin yang menyebabkan penurunan saturasi transferrin serum. Dari 1 sampai 8 minggu pasca persalinan, terjadi peningkatan zat besi serum dan penurunan transferin serum sehingga terjadi peningkatan saturasi transferrin yang ditandai. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan zat besi dalam serum postpartum disebabkan oleh respon inflamasi saat melahirkan. Setelah

persalinan normal dengan kehilangan darah kecil atau sedang, kadar eritropoietin serum ibu menurun, yang mengurangi rangsangan eritropoiesis. Akibatnya, massa eritrosit dikurangi ke tingkat pra-kehamilan, dan besi hemoglobin dari eritrosit yang terdegradasi didaur ulang untuk dimasukkan ke dalam cadangan besi tubuh. Untuk tujuan praktis, hitung darah lengkap termasuk feritin serum cukup untuk menilai status zat besi dan mendiagnosa anemia pada mayoritas wanita pada 1 minggu pascapersalinan (Milman et. al, 1991).

b. Etiologi

Anemia Post Partum dapat disebabkan oleh persalinan dengan perdarahan, ibu hamil dengan anemia, nutrisi yang kurang, penyakit virus dan bakteri (Wijanarko, 2010). Penyebab utama dari Anemia postpartum adalah kekurangan zat besi prepartum dikombinasi dengan anemia perdarahan akut yang disebabkan oleh kehilangan darah saat persalinan. Sedangkan pada sebagian kecil wanita, faktor lain dapat menyebabkan anemia, misalnya defisiensi folat dan vitamin B12 dan inflamasi, infeksi. Penurunan folat plasma dan eritrosit selama kehamilan dan pascapartum mencapai 8 minggu pascapersalinan menunjukkan bahwa defisiensi folat dapat terjadi. Kadar cobalamin plasma dan holotranscobalamin meningkat dari persalinan hingga 8 minggu pascapersalinan (Milman, 2011).

Perkembangan anemia postpartum dapat disebabkan karena adanya anemia prepartum dan besarnya kehilangan darah peripartum. Pertama adalah Status besi prepartum yang buruk dengan cadangan besi yang berkurang, defisiensi besi (feritin serum $<15-20 \mu\text{g} / \text{L}$) atau bahkan anemia defisiensi besi yang dapat menimbulkan anemia postpartum. Frekuensi anemia (hemoglobin $<110 \text{g} / \text{L}$) saat melahirkan pada wanita yang menggunakan suplemen zat besi bervariasi dari 0-25%, tergantung pada dosis besi vs 14-52% pada wanita yang menggunakan plasebo (Milman, 2015). Hal ini disebabkan oleh intake zat besi yang tidak adekuat dan hilangnya darah pada kehamilan dan persalinan (Caughlan, 2009).

Penyebab kedua adalah Kehilangan darah peripartum yang menjadi penyebab paling sering anemia pasca melahirkan. Dalam kebidanan, perdarahan postpartum didefinisikan oleh kehilangan darah $\geq 500 \text{ml}$ dan perdarahan postpartum berat akibat kerugian $\geq 1,000 \text{ml}$. American College of Obstetrics and Gynecology dan World Health Organization mendefinisikan perdarahan postpartum primer atau awal karena kehilangan darah yang terjadi dalam waktu 24 jam setelah melahirkan. Selain kehilangan darah primer, beberapa wanita mengalami perdarahan lebih dari 24 jam setelah melahirkan, yang didefinisikan sebagai perdarahan postpartum sekunder atau akhir. Kehilangan besi pada perdarahan peripartum bergantung pada konsentrasi hemoglobin; Pada hemoglobin $124 \text{g} / \text{L}$ ($7,7 \text{mmol} / \text{L}$),

100 ml darah utuh mengandung sekitar 44 mg zat besi (Bergmann, 2010). Hampir semua komplikasi selama kehamilan, persalinan jangka pendek, bayi besar, dan intervensi mekanis atau operasi selama persalinan dikaitkan dengan peningkatan kehilangan darah peripartum (Milman, 2011). Perdarahan pasca persalinan terjadi pada 4-6% (Oyelese, 2010) dari semua persalinan namun ada perbedaan yang cukup besar antara kerugian darah yang diperkirakan oleh bidan / dokter kandungan dan kehilangan darah. Mereka memiliki kecenderungan untuk meremehkan kehilangan darah, terutama yang melebihi 400 ml. Pada wanita dengan gangguan obstetrik dan metabolik, yang menjadi predisposisi perdarahan saat persalinan, dokter kandungan harus dipersiapkan untuk komplikasi dan memastikan status zat besi optimal sebelum melahirkan (Milman, 2011)

c. Komplikasi

Pada wanita, defisiensi besi, bahkan dengan tidak adanya anemia, dapat menyebabkan penurunan kinerja fisik. Anemia pada periode postpartum dikaitkan dengan peningkatan prevalensi kelelahan, sesak napas, palpitasi, dan infeksi terutama di saluran kemih. Selanjutnya anemia postpartum dapat mengurangi kinerja kognitif, menimbulkan ketidakstabilan emosional dan kesusahan, dan meningkatkan risiko depresi pasca melahirkan. Kekurangan zat besi ibu dapat pula mengganggu interaksi ibu-anak dan suplementasi zat besi melindungi

terhadap efek negatif ini. Spektrum gejala ini dapat menyebabkan wanita mengalami kesulitan dalam merawat bayi mereka yang baru lahir dan dapat membahayakan ikatan emosional antara ibu dan bayi (Milman, 2015).

Dalam jangka waktu pendek kondisi ini akan berkembang menjadi disabilitas pasien untuk beraktifitas sehari-hari, ketidakmampuan dalam mengurus anak, gangguan menyusui, infeksi nifas, penurunan kualitas hidup pasien, dan berlanjut menjadi depresi post partum (John, 2005; Silverberg, 2006).

Kondisi ini dalam jangka waktu panjang dapat berkembang menjadi *Anemia Heart Disease* bahkan hingga menjadi *Chronic Heart Failure*. Bila sudah sampai level ini sebagian klinisi baru mulai sibuk untuk memberikan terapi, padahal terapi yang diberikan sifatnya sudah tidak lagi dapat menyembuhkan secara sempurna dan hanya bersifat suportif saja dengan prognosis pasien yang buruk (Dodd J et. al., 2008; Bhandal N dan Russell R, 2006; Silverberg,2006; John et. al., 2005).

Di seluruh dunia, anemia pascamelahirkan berkontribusi sekitar 20% dari 515.000 kematian ibu di tahun 1995 (Beard JL et.al ,2005) Terbukti, perdarahan pasca persalinan, anemia, dan defisiensi besi merupakan masalah kesehatan di sebagian besar belahan dunia, terutama di negara-negara berkembang. Akibatnya, skrining rutin untuk anemia pasca melahirkan harus dipertimbangkan untuk

mendiagnosis anemia pada tahap awal dan melakukan perawatan yang tepat (Milman, 2011)

d. Terapi

Ada beberapa panduan resmi untuk manajemen dalam terapi IDA pascapersalinan yang dikeluarkan oleh Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Panduan ini dirangkum dalam

Table 1 Guidelines for treatment of postpartum IDA associated with blood losses

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [32]

Slight IDA=hemoglobin 95–120 g/l

Oral iron 80–200 mg/day

Moderate IDA=hemoglobin 80–95 g/l

I.v. iron 500–1,000 mg

Severe IDA=hemoglobin <80 g/l

I.v. iron 500–1,000 mg

Consider erythropoietin 10,000–20,000 U subcutaneously

Network for Advancement of Transfusion Alternatives [33]

Moderate to severe IDA=hemoglobin 80–95 g/l

I.v. iron 500–1,000 mg

Consider erythropoietin 10,000–20,000 U subcutaneously

Very severe IDA=hemoglobin <60 g/l

Consider blood transfusion

IDA atau anemia kekurangan zat besi harus diobati dengan mengganti defisit zat besi tubuh baik secara oral maupun intravena. Pemberian zat besi tergantung pada beratnya anemia dan seberapa cepat anemia perlu dikoreksi. Gambaran tentang studi terapeutik sekarang yang menilai efek dari intravena Besi dengan atau tanpa

eritropoietin manusia rekombinan (rhEPO) telah diterbitkan dalam Cochrane Review (Dodd JM et. al, 2004).

e. Besi Oral

Pemberian tablet zat besi oral merupakan salah satu pelayanan standar minimal yang diberikan pada perawatan antenatal. Tablet besi biasanya diberikan minimal sebanyak 90 tablet selama kehamilan pada trimester III. Pada tiap tablet nya mengandung fero sulfat (FeSO_4) 300 mg (zat besi 60 mg) (Maulida, 2013).

Anemia defisiensi zat besi dengan kadar hemoglobin 95-120 g / l awalnya harus diobati dengan besi besi 100-200 mg / hari . Dosis besi yang tinggi tersebut sebaiknya diberikan antara waktu makan sebagai pelepasan zat besi yang berkelanjutan untuk mengoptimalkan penyerapan dan mengurangi efek samping gastrointestinal. Setelah melakukan perawatan selama seminggu, respons terapeutik harus diperiksa dengan cara pengukuran hemoglobin. Jika kadar hemoglobin meningkat ≥ 10 g/l, terapi besi oral harus berlanjut selama periode postpartum yang tersisa dengan pemeriksaan hemoglobin dan serum feritin setelah 8 minggu pengobatan. Bila kadar hemoglobin mencapai > 120 g / l, dosis besi bisa dikurangi menjadi 100 ml/hari (Milman, 2012).

Respon hemoglobin yang gagal terhadap pengobatan dapat menjadi konsekuensi ketidakpatuhan karena mekanisme psikologis, ketidakpatuhan karena efek samping gastrointestinal, dan gangguan

penyerapan zat besi gastrointestinal akibat infeksi *Helicobacter pylori*, hipokloridemia gaster atau *achlorhydria*, dan *inflammatory bowel disease*. Mungkin juga terjadi pendarahan pada perdarahan partum dengan besi yang terus berlanjut. Pada wanita yang tidak responsif terhadap kondisi fisik, terapi pernapasan harus dipertimbangkan sebagai alternatif pengganti dalam meningkatkan tingkat kesehatan pada status kesehatan dan kualitas hidup selama periode menyusui yang tersisa. Penting untuk dipertimbangkan bahwa setelah berhasil menjalani pengobatan IDA dengan besi oral, selama perawatan lanjutan, dibutuhkan waktu yang lama, yaitu, beberapa bulan kemudian kembali, untuk mencukupi cadangan besi tubuh dan mendapatkan kadar feritin plasma serum yang sesuai 30- 50 µg/l (Milman, 2012).

f. Besi Intravena

Sediaan zat besi intravena mengandung besi-besi yang kurang lebih berkaitan erat, antara lain produk generasi kedua meliputi sukrosa besi (Venofer®; Vifor Pharma Ltd., Glattbrugg, Switzerland) dan dekstran besi berantai dengan molekul rendah (Cosmofer®; Pharmacosmos Ltd., Holbæk, Denmark). Generasi ketiga intravena senyawa besi yaitu ferric iron carboxymaltose generasi ketiga (Ferinject®; Vifor Pharma Ltd.) dan isomaltosida besi besi 1000 (Monofer®; Pharmacosmos Ltd.), setelah trimester pertama,

pengobatan IDA dengan intravena zat besi nampak lebih unggul dari terapi zat besi oral yang lebih cepat (Milman, 2012).

Pengobatan dengan menggunakan zat besi Intravena untuk IDA pasca melahirkan harus dipertimbangkan: (a) sebagai pilihan pertama IDA dalam dengan kadar hemoglobin <95 g/l dan (b) sebagai pilihan kedua pada anemia sedang dengan kadar hemoglobin 95-120 g/l Jika zat besi oral gagal meningkatkan hemoglobin setelah 2 minggu (Milman, 2012).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Prof. Alfa Kriplani mengenai penggunaan zat besi sukrosa intravena penelitian prospektif pada wanita hamil dengan anemia defisiensi besi (hemoglobin antara 5-9 g%) yang menghadiri rumah sakit perawatan tersier di India utara untuk mengevaluasi respon serta efek dari senyawa intravena (iv) besi sukrosa (ISC) dalam perbaikan status hemoglobin dan parameter lainnya. Hal ini menunjukkan kenaikan kadar hemoglobin yang signifikan dan toleransi yang baik pada ibu hamil (Kriplani, 2012).

Dalam penelitian tersebut, untuk menilai dan membandingkan efikasi dua dan tiga dosis sukrosa besi intravena dengan terapi besi oral, ada frekuensi yang lebih tinggi dari responden (Hb > 11g%) pada kelompok intravena (75 vs 80%). Ada perbedaan yang signifikan dari cadangan besi sebelum melahirkan (feritin > 50 mg / l) dalam kelompok dengan tiga dosis besi intravena dibandingkan dengan kelompok besi oral (49 vs 14%; P < 0,001) (Kriplani, 2012).

Rata-rata hemoglobin meningkat dari $7,63 \pm 0,61$ sampai $11,20 \pm 0,73$ g% ($P < 0,001$) setelah delapan minggu terapi. Ada kenaikan kadar serum feritin yang signifikan (dari $11,2 \pm 4,7$ menjadi $69 \pm 23,1$ $\mu\text{g/l}$) ($P < 0,001$). Jumlah retikulosit meningkat secara signifikan setelah dua minggu terapi awal (dari $1,5 \pm 0,6$ sampai $4,6 \pm 0,8\%$). Parameter lain termasuk kadar besi serum dan indeks sel darah merah juga meningkat secara signifikan. Hanya satu wanita yang hilang follow up. Tidak ada efek samping atau reaksi anafilaksis yang utama selama masa studi (Kriplani, 2012).

Dosis intravena Zat besi harus cukup untuk mendapatkan kadar hemoglobin minimal 120 g / l. (Kriplani, 2012) Selain itu, pada pemberian dosis 1500 mg zat besi menghasilkan respons Hb yang lebih cepat dan kuat, memungkinkan lebih banyak pasien mencapai tingkat Hb target, dan memerlukan waktu yang lebih lama untuk melakukan penafsiran dengan zat besi IV tambahan dibandingkan dengan 1000 mg zat besi. Analisis dan tinjauan literatur menunjukkan bahwa 1500 mg zat besi IV lebih sesuai untuk pengulangan besi pada banyak pasien IDA dibandingkan dengan dosis 1000 mg zat besi IV yang umum digunakan (Koch et. al, 2015).

5. Zat Besi Sukrosa Intravena

Kompleks Besi III saccharate telah terbukti di seluruh dunia sebagai terapi besi yang aman dan sangat dapat ditoleransi dengan baik. Hal ini disetujui untuk pemberian pada kehamilan dari trimester kedua dan

seterusnya, dengan tingkat efek samping umum di bawah 0,5%. Venofer® hanya boleh ditanamkan di institusi yang dilengkapi untuk resusitasi kardiopulmoner. Dosis maksimum Besi III saccharate parenteral adalah 200 mg per aplikasi, sebaiknya diencerkan dalam larutan NaCl 100 mL 0,9% yang diberikan sebagai infus. Bergantung pada tingkat dasar Hb, aplikasi intravena ini harus diulang 1-3 kali seminggu, sampai tingkat Hb > 105 g/L telah tercapai (Breymann et. al, 2010).

Venofer® (iron sucrose injection, USP) adalah campuran besi polynuklear (III) hidroksida berwarna coklat, steril, berair, dalam sukrosa untuk penggunaan intravena. Injeksi sukrosa besi memiliki berat molekul sekitar 34.000 - 60.000 dalton dan formula struktural :



Setiap mL mengandung 20 mg unsur besi sebagai sukrosa besi dalam air untuk injeksi. Venofer® tersedia dalam botol dosis tunggal 5 ml (100 mg unsur besi per 5 mL) dan botol dosis tunggal 10 mL (besi seberat 200 mg per 10 mL). Produk obat mengandung kira-kira 30% sukrosa w / v (300 mg / mL) dan memiliki pH 10.511.1. Produk ini tidak mengandung bahan pengawet. Osmolaritas injeksi adalah 1,250 mOsmol / l (Venofer® official site, 2008). Termasuk kompleks type 2 venofer bersifat kuat dan dapat melepaskan sejumlah besar besi yang berikatan lemah kedalam darah. (Geisser & Burckhardt, 2011).

Pada orang dewasa sehat yang menerima dosis Venofer® intravena, komponen zat besinya tampaknya terutama didistribusikan dalam darah

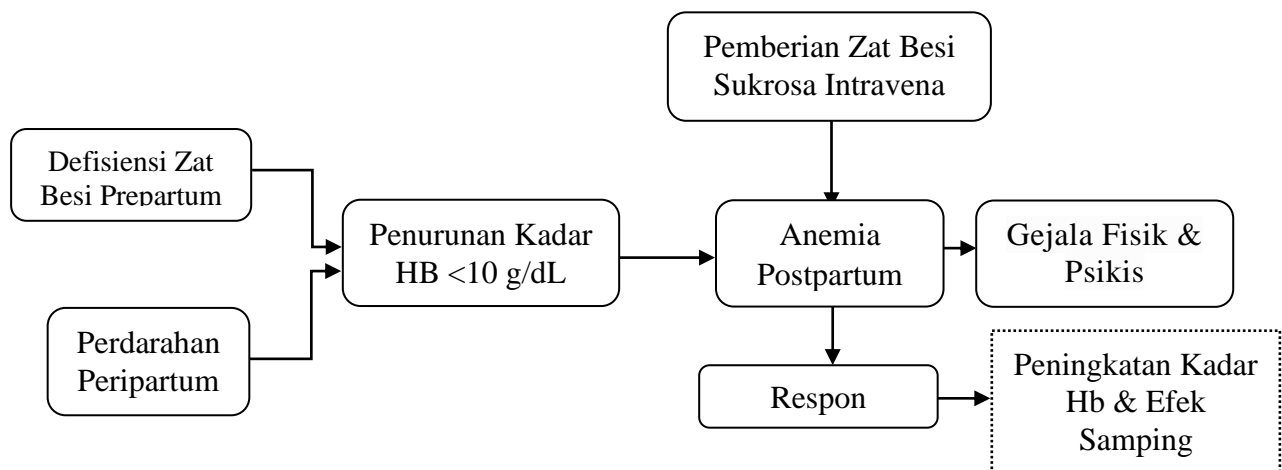
dan sampai batas tertentu dalam cairan ekstrasvaskular. Sebuah studi yang mengevaluasi Venofer® yang mengandung 100 mg zat besi yang diberi label dengan ^{52}Fe / ^{59}Fe pada pasien dengan defisiensi besi menunjukkan bahwa sejumlah besar zat besi yang diberikan mendistribusikan di hati, limpa dan sumsum tulang dan bahwa sumsum tulang adalah kompartemen perangkap besi dan tidak volume distribusi yang reversibel (Venofer® official site, 2008).

Setelah pemberian Venofer® secara intravena, sukrosa besi dipisahkan oleh sistem retikuloendotel menjadi zat besi dan sukrosa. Pada 22 pasien hemodialisis pada terapi eritropoietin (rekombinan manusia eritropoietin) yang diobati dengan sukrosa besi yang mengandung 100 mg zat besi, tiga kali seminggu selama tiga minggu, peningkatan signifikan dalam serum besi dan serum ferritin dan penurunan yang signifikan dalam kapasitas pengikatan besi total terjadi empat minggu dari Inisiasi pengobatan sukrosa besi (Venofer® official site, 2008).

Zat besi sukrosa pecah menjadi besi dan sukrosa oleh sistem retikuloendotelial. Komponen sukrosa dieliminasi terutama oleh ekskresi urin. Dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi satu dosis tunggal Venofer® yang mengandung 1.510 mg sukrosa dan 100 mg zat besi pada 12 orang dewasa sehat (9 perempuan, 3 laki-laki: rentang usia 32-52), 68,3% sukrosa dieliminasi dalam urin dalam 4 Jam dan 75,4% dalam 24 jam. Beberapa zat besi juga dieliminasi dalam urin. Baik reseptor transferrin maupun transferin tidak berubah segera setelah pemberian

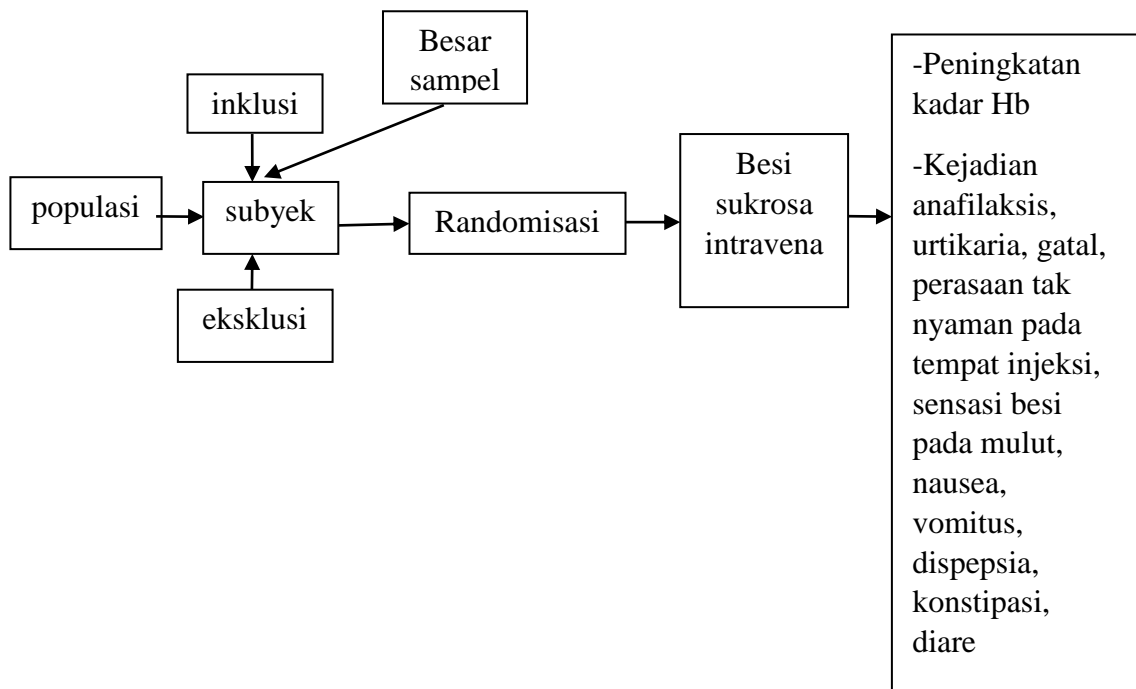
dosis. Dalam studi ini dan penelitian lain yang mengevaluasi satu dosis tunggal sukrosa besi mengandung 500-700 mg zat besi pada 26 pasien anemia pada terapi eritropoietin (23 perempuan, 3 laki-laki, rentang usia 16-60), sekitar 5% besi dieliminasi urin dalam 24 jam pada setiap tingkat dosis (Venofer® official site, 2008).

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

a. Hipotesis

Terjadi Peningkatan kadar Hemoglobin dengan pemberian besi intravena pada anemia postpartum.