

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anemia

1. Pengertian

Dorland (2002) mengatakan bahwa definisi anemia adalah penurunan konsentrasi eritrosit atau hemoglobin dalam darah. Keadaan ini terjadi ketika keseimbangan antara kehilangan darah (melalui perdarahan maupun kerusakan sel darah merah) dan produksi darah terganggu. Menurut Bakta (2009) mengatakan bahwa secara fungsional, anemia didefinisikan sebagai penurunan massa eritrosit sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk mengangkut oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan.

2. Kriteria Anemia

Bakta (2009) mengatakan bahwa parameter yang paling umum digunakan untuk menunjukkan penurunan massa eritrosit adalah kadar hemoglobin, kadar hematokrit dan hitung eritrosit. Umumnya, ketiga parameter tersebut saling berhubungan. Secara fisiologis, kadar normal hemoglobin sangat bervariasi tergantung pada usia, jenis kelamin, kehamilan, dan ketinggian tempat tinggal. WHO menentukan *cut off point* anemia yang dapat dilihat dalam **Tabel 1**.

Tabel 1. Kriteria Anemia Menurut WHO

Kelompok	Kriteria Anemia (Hb)
Laki-laki dewasa	< 13 g/dL
Wanita dewasa tidak hamil	< 12 g/dL
Wanita hamil	< 11 g/dL

Sumber : Hoffbrand, *et al* (2001)

Bakta (2009) mengatakan untuk keperluan klinik di Indonesia maupun negara berkembang lainnya, kriteria WHO sulit untuk dilakukan karena tidak praktis. Beberapa peneliti di Indonesia mengambil jalan tengah dengan memakai kriteria hemoglobin kurang dari 10 g/dL sebagai awal dari *work up* anemia dikarenakan apabila kriteria WHO digunakan secara ketat, maka sebagian pasien yang mengunjungi poliklinik atau dirawat di rumah sakit akan memerlukan pemeriksaan *work up* lebih lanjut.

B. Anemia Mikrositik Hipokromik

1. Pengertian

Mikrositik adalah didapatkan ukuran eritrosit yang mengecil secara abnormal. Hipokromik menunjukkan adanya eritrosit di mana kadar hemoglobin berkurang. Bila ukuran rata-rata sel darah merah (MCV) menurun, anemia diklasifikasikan sebagai mikrositik. Bila rata-rata konsentrasi hemoglobin didalam sel (MCHC) menurun, anemia diklasifikasikan sebagai hipokromik (Lee, 2006). Menurut Mehta (2006), didapatkan anemia mikrositik hipokromik jika $MCV < 80$ fL dan $MCHC < 32$ g/dL. Menurut Lee (2006) mengatakan bahwa prevalensi anemia

mikrositik hipokromik cukup tinggi, yaitu didapatkan sekitar 3% dari seluruh pasien yang datang ke rumah sakit.

2. Klasifikasi

Anemia mikrositik hipokromik dibagi menjadi 4, yaitu :

a. Anemia defisiensi besi

Menurut Bakta, *et al* (2009), definisi anemia defisiensi besi adalah anemia yang timbul akibat berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoesis. Hal ini dikarenakan kosongnya cadangan besi (depleted iron store) yang akhirnya mengakibatkan berkurangnya pembentukan hemoglobin.

Menurut pernyataan WHO, anemia defisiensi besi merupakan masalah kesehatan yang dominan terjadi di negara-negara berkembang akibat prevalensi yang tinggi, termasuk Indonesia. Anemia defisiensi besi adalah anemia yang disebabkan oleh berkurangnya cadangan besi tubuh, Keadaan ini ditandai dengan menurunnya saturasi transferin, berkurangnya kadar feritin serum atau hemosiderin sumsum tulang (Wirawan R, 1995). Terbukti bahwa kadar feritin serum merupakan suatu petanda yang paling dini menurun pada keadaan dimana cadangan besi berkurang dari batas normal (Walmsley RN, 1999. Ponka P, 1998).

Sekitar 30% penduduk dunia menderita anemia dan lebih dari 50% penderita ini mengalami anemia defisiensi besi. Penelitian di Indonesia mendapatkan prevalensi anemia defisiensi besi pada balita

sekitar 30-40%, pada anak sekolah 25-35% dan data dari SKRT 1992 didapatkan persentase pada balita sebesar 55,5% (Permono *et al*, 2010).

Prevalensi anemia pada remaja putrid didapatkan sebesar 57,1 %, 27,9 % didapatkan pada wanita usia subur dan 40,1 % didapatkan pada ibu hamil (Herman, 2006).

Terdapat tahapan berkurangnya cadangan besi di dalam tubuh pada anemia defisiensi besi, yaitu (1). penurunan simpanan besi, (2). penurunan feritin serum, (3). penurunan besi serum dengan peningkatan transferin serum, (4). peningkatan *Red Cell Distribution Width* (RDW), (5). penurunan *Mean Corpuscular Volume* (MCV), dan terakhir (6). penurunan hemoglobin (Hb).

Menurunnya cadangan besi akan menimbulkan keadaan defisiensi besi yang terdiri dari tiga tahap, dimulai dari tahap yang paling ringan yaitu pralaten (*iron depletion*), kemudian tahap laten (*iron deficient erythropoiesis*) dan tahap anemia defisiensi besi (*iron deficiency anemia*). Tahap-tahap dari penurunan cadangan besi dapat dilihat pada **Tabel 2** dibawah ini.

Tabel 2. Urutan Tahap-Tahap Defisiensi Besi

<i>Iron Status</i>	<i>Iron Repleted (Normal)</i>	<i>Stage 1 Iron Depleted</i>	<i>Stage 2 Iron Deficient Erythropoesis</i>	<i>Stage 3 Iron Deficient Anemia</i>
<i>Serum ferritin (µg/dL)</i>	>12	<12	<12	<12
<i>Marrow iron</i>	2-3+	0-1+	0	0
<i>TIBC (µg/dL)</i>	300-360	360	390	410
<i>Serum iron (µg/dL)</i>	65-165	115	<60	<40
<i>Transferrin saturation (%)</i>	20-50	30	<15	<10
<i>RDW</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Increase</i>
<i>MCV</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Decrease</i>
<i>Hemoglobin</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Decrease</i>
<i>RBC morphology</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Microcytic Hypochromic</i>

Sumber : Koss (1998)

Pada tahap pertama terjadi penurunan feritin serum kurang dari 12 µg/L dan besi di sumsum tulang kosong atau positif satu, sedangkan komponen yang lain seperti kapasitas ikat besi total atau *Total Iron Binding Capacity* (TIBC), besi serum atau *Serum Iron* (SI), saturasi tranferin, RDW, MCV, hemoglobin dan morfologi sel darah merah masih dalam status batas normal, dan disebut tahap *depleksi besi*. Pada tahap kedua terjadi penurunan feritin serum, besi serum, saturasi tranferin, dan besi di sumsum tulang yang kosong, tetapi TIBC meningkat >390 µg/dL, dan komponen lain masih normal, disebut sebagai *erythropoesis deficiency besi*. Pada tahap ketiga, disebut sebagai *anemia defisiensi besi*. Anemia defisiensi besi adalah tahap yang berat dari defisiensi besi yang ditandai selain kadar feritin serum dan Hb turun, juga semua komponen lain akan mengalami perubahan seperti gambaran morfologi sel darah merah mikrositik hipokromik, sedangkan RDW meningkat dan TIBC

meningkat $>410 \mu\text{g/dL}$. Perubahan selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1. Bila seorang pasien anemia defisiensi besi juga menderita suatu penyakit talasemia, maka kadar Hb dalam darah akan lebih rendah lagi, yang bisa menyebabkan kemungkinan pasien mengalami komplikasi yang lebih parah atau berat, dan pengobatan dengan menggunakan preparat besi tidak akan bisa memberikan hasil yang diharapkan (Koss W, 1998).

b. Anemia penyakit kronik

Menurut Bakta, *et al* (2009), definisi anemia akibat penyakit kronik adalah anemia yang timbul karena berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoesis. Hal ini dikarenakan berkurangnya pelepasan besi dari sistem retikuloendotelial.

c. Anemia sideroblastik

Menurut Bakta, *et al* (2009), definisi anemia sideroblastik adalah anemia yang timbul karena berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoesis karena gangguan mitokondria. Hal ini mengakibatkan terganggunya inkorporasi besi ke dalam heme.

d. Talasemia

Talasemia adalah kelainan bawaan dimana terjadi penurunan sintesis dari salah satu rantai polipeptida globin yang normal. Pada penyakit yang ringan (talasemia minor), mungkin didapatkan keadaan mikrositik hipokromik meskipun anemia masih ringan atau

bahkan tidak ada. Pada penyakit yang talasemia berat, kemungkinan didapatkan keadaan mikrositik hipokromik yang berat (Lee, 2006).

3. Etiologi

Menurut Koepke , *et al* (1998), etiologi anemia mikrositik hipokromik dikelompokkan berdasarkan penyebabnya. Hal ini bisa dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi Anemia Mikrositik Hipokromik Berdasarkan Etiologi

Tipe	Penyebab
Anemia defisiensi besi	Peningkatan kebutuhan Kurangnya asupan besi Gangguan absorpsi
Anemia penyakit kronik	Infeksi Inflamasi Keganasan Gangguan pemanfaatan besi
Anemia sideroblastik	Gangguan enzimatik dalam sintesis heme
Talasemia	Ketidakseimbangan dalam sintesis globin

Sumber : Koss (1998)

4. Pemeriksaan Laboratorium

Menurut Lee (2006), pemeriksaan laboratorium yang berguna untuk mendeteksi dan menentukan jenis anemia mikrositik hipokromik adalah dengan cara observasi hematologi. Anemia mikrositik hipokromik biasanya terlihat lebih jelas pada defisiensi besi yang dapat dilihat pada derajat anisositosis dan poikilositosis. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hapusan Darah Pada Anemia Mikrositik Hipokromik

Anemia	Anisositosis, Poikilositosis	<i>Basophilic</i> <i>Stippling</i>	Sel target	<i>Dimorphism</i>
Anemia defisiensi besi	1-3+	0	±	±
Anemia karena penyakit kronik	±	0	±	±
Talasemia	±	2+	3+	0
Anemia sideroblastik	3+	2+	2+	3+

Sumber : Lee (2006)

Keterangan :

0, tidak ditemukan; ± mungkin didapatkan; 1+ didapatkan; 2+ mudah didapatkan; 3+ sering didapatkan

Bila didapatkan peningkatan hasil sel target dan *Basophilic stippling*, kemungkinan diagnosis anemia mikrositik hipokromik lebih mengacu pada talasemia dibandingkan dengan anemia defisiensi besi.

C. Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)

1. Pengertian

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) adalah nilai konsentrasi rata-rata hemoglobin per unit dalam tiap volum sel darah merah (Williams, *et al*, 2006).

Menurut Wintrobe's, rumus perhitungan nilai *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) adalah sebagai berikut :

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hemoglobin (g/dL)}}{\text{Hematokrit (ml/100dL)}} \times 100$$

Menurut Wintrobe's (1999), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) dinyatakan dalam gram hemoglobin per desiliter

dalam sel darah merah. Pengukuran ini untuk mengukur kadar hemoglobin (yaitu perbandingan massa hemoglobin dengan volume hemoglobin dalam sel darah merah). Jika penurunan sintesis hemoglobin melebihi penurunan ukuran sel darah merah dalam salah satu jenis anemia mikrositik, maka MCHC akan menurun. Penentuan nilai MCHC dipengaruhi oleh kondisi yang dapat mempengaruhi hematokrit (jebakan plasma atau didapatkan sel darah merah yang abnormal) dan hemoglobin (hiperlipidemia, leukositosis). Nilai MCHC dikatakan sering tidak menambah informasi klinis yang signifikan, namun MCHC memegang peranan penting dalam kontrol kualitas laboratorium karena nilai MCHC akan tetap stabil.

2. Nilai normal

Menurut Lee (2006), nilai normal MCHC berkisar antara 32-36 g/dL. Brigdes dan Bunn (1996) mengatakan bahwa nilai MCHC normal berkisar antara 30-35 g/dL. Penurunan nilai MCHC dapat ditemukan pada anemia defisiensi besi dan anemia karena penyakit kronik. Peningkatan nilai MCHC dapat ditemukan pada anemia sideroblastik. Pada anemia jenis ini, peningkatan nilai MCHC >35 g/dL dan disertai dengan *spherocytosis* herediter.

Waterbury (2001) menyatakan bahwa penurunan MCHC berkembang sejalan dengan peningkatan penyakit, namun MCHC biasanya tidak mengalami penurunan sampai hematokrit sangat rendah. Ketika nilai hematokrit ditentukan dengan teknik pemusingan manual,

terjadi jebakan plasma yang bermakna pada anemia defisiensi besi yang diakibatkan perubahan bentuk sel darah merah. Hal ini menghasilkan kesalahan nilai hematokrit yang meningkat dan terjadi penurunan pada MCHC. Pada penggunaan mesin penghitung elektronik, jarang ditemukan nilai MCHC yang abnormal pada defisiensi besi. Nilai penurunan nilai MCHC pada defisiensi besi baru ditemukan bila nilai hemoglobin < 9 g%.

3. Nilai *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) Pada Anemia Mikrositik Hipokromik

Menurut Lee (2006), Anemia mikrositik hipokromik memiliki nilai *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) yang bervariasi yang dapat kita lihat dalam Tabel 4.

Tabel 5. Nilai *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) Berdasarkan Tipe

Tipe Anemia Mikrositik Hipokromik	MCHC (g/dL)
Normal	34(32-36)
Anemia defisiensi besi	28(22-31)
Anemia penyakit kronik	32(26-36)
Anemia sideroblastik	25(14-30)
Talasemia	31(29-33)

Sumber : Lee (2006)

D. Feritin

1. Pengertian

Feritin serum merupakan ukuran simpanan besi retikuloendotelial yang sangat berguna dan memberikan informasi klinis yang sama dengan pewarnaan besi dalam sumsum tulang. Feritin serum tidak hanya berguna dalam mendiagnosis defisiensi besi, tetapi juga digunakan untuk memantau keefektifan pengobatan. Masalah utama feritin serum sebagai uji diagnosis untuk anemia defisiensi besi adalah adanya kenaikan palsu pada sejumlah keadaan klinis (Waterbury,2001).

Penentuan kadar feritin serum merupakan metode pilihan untuk mengevaluasi cadangan besi. Banyak peneliti mengatakan nilai rata-rata kadar feritin normal untuk laki-laki sebesar 90-95 $\mu\text{g/L}$ dengan kisaran nilai sebesar 20-500 $\mu\text{g/L}$. Untuk wanita, nilai rata-rata kadar feritin normal sebesar 35 $\mu\text{g/L}$ dengan kisaran nilai sebesar 10-200 $\mu\text{g/L}$ (Lee, 2006).

Meskipun pengukuran dilakukan secara tidak langsung, namun pengukuran feritin lebih diterima pasien karena lebih murah, dan tidak menginvasi jika dibandingkan dengan cara biopsy (Lee, 2006).

2. Metabolisme besi

Besi sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan hemoglobin, mioglobin, dan berbagai enzim. Besi di alam terdapat dalam jumlah yang berlimpah. Dilihat dari segi evolusi dalam penyerapan besi di usus, sejak awal manusia dipersiapkan untuk menerima besi yang

berasal dari sumber hewani. Seiring berjalannya waktu, kebutuhan besi didapatkan berasal dari sumber nabati, namun karena perangkat absorpsi besi tidak mengalami evolusi yang sama sehingga dapat mengakibatkan defisiensi besi (Bakta, *et al*, 2009).

3. Absorpsi zat besi

Absorpsi zat besi terutama di jejunum dan duodenum bagian atas. Garam besi inorganik dibagi 2, yaitu Fe^{2+} (ferro) dan Fe^{3+} (ferri). Sebagian besar zat besi yang berasal dari makanan terdiri dari garam ferric yang membentuk kompleks feri oksihidroksa yang tidak larut dan muncul pada pH fisiologis. Absorpsi dibantu oleh keasaman lambung yang menjaga zat besi feri dalam bentuk yang dapat larut. Absorpsi zat besi inorganik dipengaruhi oleh campuran dari makanan yang mengikatnya. Sitrat dan askorbat misalnya, dapat meningkatkan absorpsi zat besi dengan membentuk kompleks yang dapat larut dan siap masuk ke dalam sel epitel di sepanjang saluran makanan bagian atas. Campuran lain seperti fosfat akan membentuk kompleks yang dapat menghambat absorpsi secara signifikan. Pada defisiensi zat besi akan terjadi peningkatan absorpsi zat besi yang dapat memacu kebutuhan logam berat, seperti timbale, *cadmium*, dan strontium (Harrison, 2006).

Proses absorpsi besi dibagi menjadi 3 fase, yaitu :

a. Fase luminal

Besi dalam makanan diolah dalam lambung yang kemudian siap diserap di duodenum.

b. Fase mukosal

Pada fase ini terjadi penyerapan besi terutama yang melalui mukosa duodenum dan jejunum proksimal. Penyerapan terjadi secara aktif melalui proses yang kompleks dan terkendali. Besi dipertahankan dalam keadaan terlarut oleh asam lambung. Pada puncak dari vili usus (*apical cell*) terdapat sel absorptif. Pada *brush border* dari sel absorbtif, besi feri dikonversi menjadi besi fero oleh enzim ferireduktase yang kemungkinan dimediasi oleh protein *duodenal cytochrome b-like* (DCYTB). Transpor melalui membrane difasilitasi oleh *divalent metal transporter* (DMT 1). Besi disimpan dalam bentuk feritin setelah masuk dalam sitoplasma, dan sebagian diloloskan melalui *basolateral transporter* ke dalam kapiler usus. Terjadi proses reduksi dari feri ke fero oleh enzim ferooksidase dan diikat oleh apotransferin dalam kapiler usus

c. Fase korporeal

Setelah besi diserap oleh epitel usus yang kemudian melewati bagian basal epitel usus, memasuki kapiler usus, dan diikat oleh apotransferin menjadi transferin. Transferin akan melepas besi pada RES melalui proses pinositosis. Satu molekul transferin dapat mengikat 2 molekul besi. Besi yang terikat pada transferin akan diikat oleh reseptor transferin yang terdapat pada permukaan sel. Kompleks dari besi yang terikat pada reseptor transferin akan terlokalisir pada suatu cekungan yang dilapisi klatrin, cekungan ini

lalu mengalami invaginasi membentuk endosom. Pompa proton dapat menurunkan pH dalam endosom yang dapat menyebabkan perubahan dalam protein sehingga melepaskan ikatan besi dengan transferin. Kemudian besi dalam endosom akan dikeluarkan ke sitoplasma dengan bantuan DMT 1, sedangkan ikatan apotransferin dan reseptor transferin akan mengalami siklus kembali ke permukaan sel dan dapat digunakan kembali (Bakta, *et al*, 2009).

Menurut Bakta (2006), banyaknya absorpsi besi tergantung pada hal berikut, yaitu :

- 1) Jumlah kandungan besi dalam makanan
- 2) Jenis besi dalam makanan (besi heme atau non heme).
- 3) Adanya bahan penghambat atau pemacu
- 4) Jumlah cadangan besi dalam tubuh
- 5) Kecepatan eritropoesis

4. Siklus besi dalam tubuh

Bakta, *et al* (2009) mengatakan bahwa pertukaran besi dalam tubuh diatur oleh besarnya besi yang diserap usus, sedangkan kehilangan besi fisiologis bersifat tetap. Setiap hari usus menyerap besi sekitar 1-2 mg, dan akan terjadi ekskresi besi dalam jumlah yang sama melalui eksfoliasi epitel. Besi dari usus yang berbentuk transferin akan bergabung dengan besi dari makrofag dalam sumsum tulang sebesar 22 mg agar dapat memenuhi kebutuhan eritropoesis sebanyak 24 mg per hari. Eritrosit yang berbentuk secara efektif akan beredar melalui sirkulasi dan akan

membutuhkan besi sebanyak 17 mg, sedangkan sebanyak 7 mg akan dikembalikan ke makrofag karena terjadinya eritropoesis inefektif (hemolisis intramedular). Besi yang terdapat pada eritrosit yang beredar mengalami proses penuaan dan akan dikembalikan ke makrofag sumsum tulang sebanyak 17 mg.

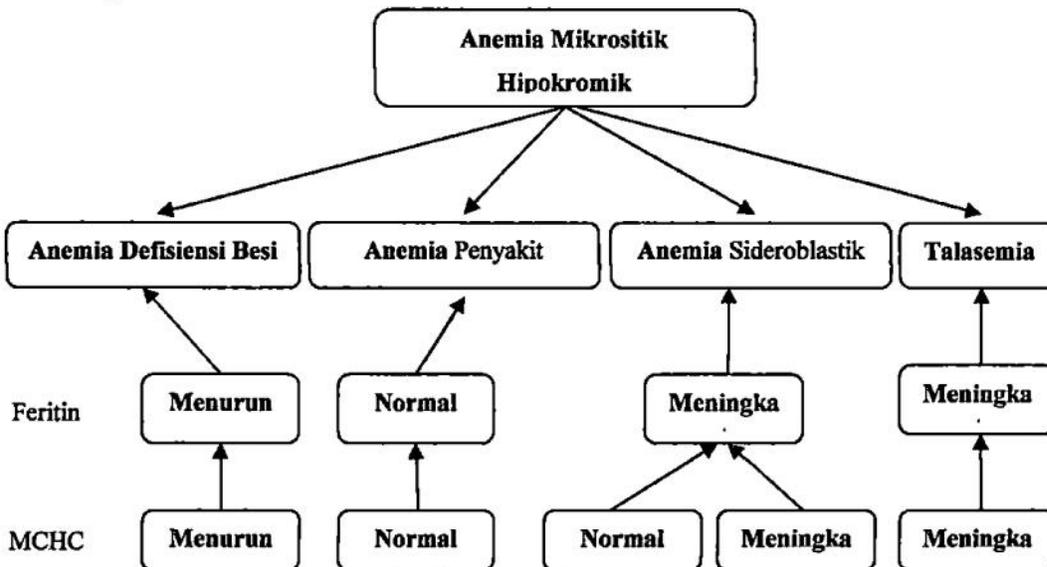
Konsentrasi feritin serum berhubungan dengan total cadangan besi dalam tubuh meskipun hubungan antara keduanya tidak sekuat seperti yang diperkirakan sebelumnya. Konsentrasi feritin serum $<10\mu\text{g/L}$ merupakan karakteristik dari anemia defisiensi besi (Williams, *et al*, 2006).

5. Klasifikasi derajat defisiensi besi

Menurut Baldy (2006), defisiensi besi dapat dilihat dari seberapa berat kekurangan besi dalam tubuh. Defisiensi besi dapat dibagi menjadi 3 tingkatan, yaitu :

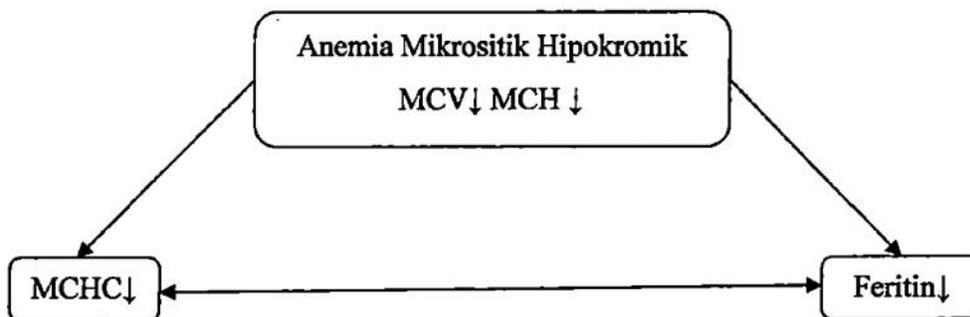
- a. Deplesi besi (*iron depleted state*) : cadangan besi menurun tetapi suplai besi untuk eritropoesis belum terganggu.
- b. Eritropoesis defisiensi besi (*iron deficient erythropoiesis*) : tidak ada cadangan besi dalam tubuh dan mengakibatkan terganggunya suplai besi untuk eritropoesis, tetapi belum menimbulkan anemia secara laboratorik.
- c. Anemia defisiensi besi : tidak ada cadangan besi dalam tubuh yang disertai dengan anemia.

E. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

G. Hipotesis

Terdapat korelasi positif antara nilai *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) dengan kadar feritin pada anemia defisiensi besi. Didapatkan penurunan nilai *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) juga penurunan pada kadar feritin.