

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anemia Defisiensi Besi

Menurut pernyataan WHO, anemia defisiensi besi merupakan masalah kesehatan yang dominan terjadi di negara-negara berkembang akibat prevalensi yang tinggi, termasuk Indonesia. Menurut (Lee, 2006) bentuk anemia mikrositik hipokromik didapatkan prevalensi sebanyak 3% pada seluruh pasien di Rumah Sakit. Anemia defisiensi besi adalah anemia yang di sebabkan oleh berkurangnya cadangan besi tubuh, Keadaan ini ditandai dengan menurunnya saturasi transferin, berkurangnya kadar feritin serum atau hemosiderin sumsum tulang (Wirawan, 1995). Bahkan terbukti bahwa kadar feritin serum merupakan suatu petanda yang paling dini menurun pada keadaan dimana cadangan besi berkurang dari batas normal (Walmsley, 1999. Ponka, 1998).

Anemia defisiensi besi terdapat tahapan dari cadangan besi di dalam tubuh yang berkurang 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*).

Menurut Koss (1998), Berikut ini adalah tahap-tahap dari penurunan cadangan besi. Pada tahap pertama terjadi penurunan feritin serum kurang dari 12 $\mu\text{g/L}$ 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 $>390 \mu\text{g/dL}$, dan komponen lain masih normal, disebut sebagai *erythropoiesis 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 $>410 \mu\text{g/dL}$.

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, 1998).

B. Diagnosis Banding Anemia Defisiensi Besi Berdasarkan Morfologi

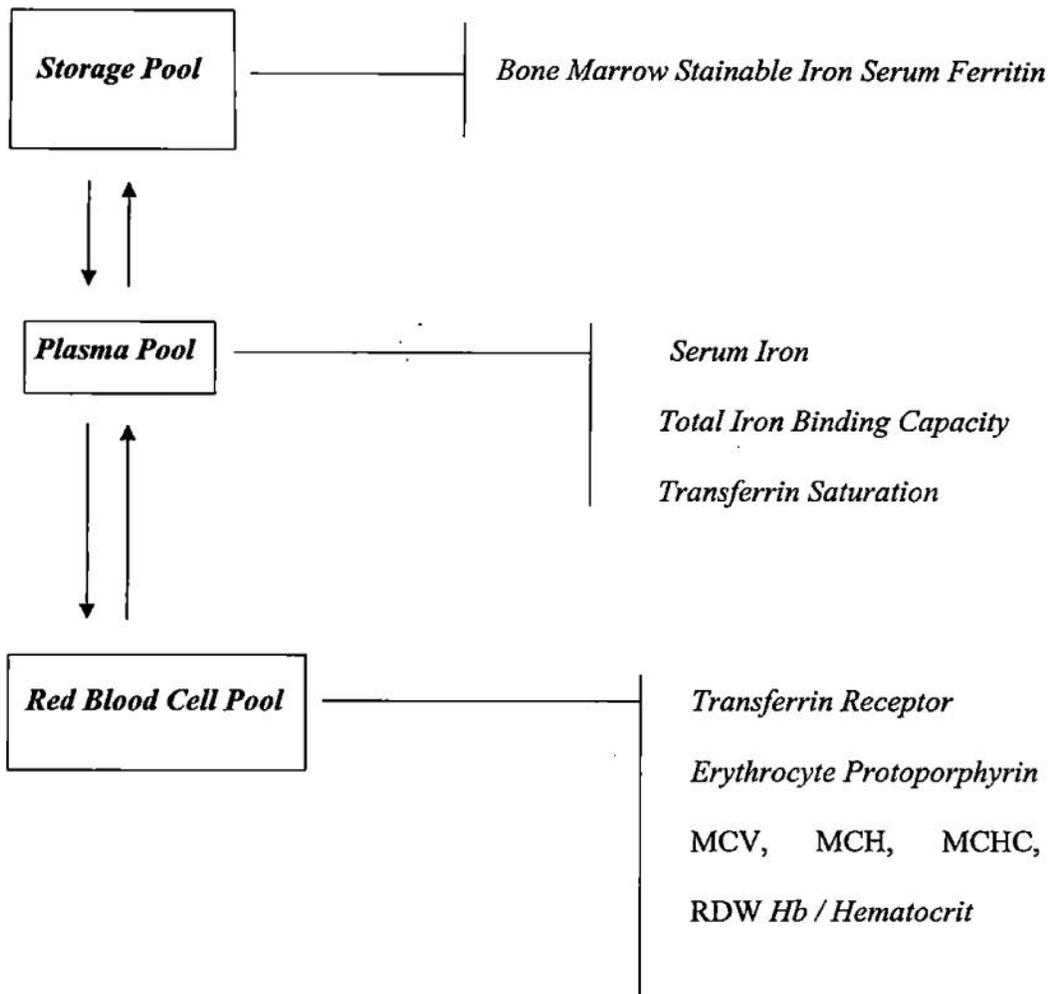
Waterbury (1998) menyatakan Pada sebagian besar kasus anemia, MCV < 80 fL akan membatasi satu atau dua diagnosis anemia yaitu anemia defisiensi besi dan beberapa jenis talasemia. Anemia pada peradangan kronis kadang-kadang disertai dengan MCV yang rendah. Anemia sideroblastik ditandai oleh sel-sel darah merah yang heterogen termasuk suatu populasi sel mikrositik hipokromik, tapi MCV jarang menurun. Berikut ini adalah diagnosis banding anemia dengan MCV rendah yaitu defisiensi besi, talasemia, anemia penyakit kronis, dan anemia sideroblastik (*congenital*).

Pada keadaan defisiensi besi yang ringan MCV dan morfologi sel darah merah pada apusan darah tepi mungkin akan normal, jika keadaan anemia defisiensi besi terjadi sangat dini feritin serum mungkin berada pada rentang normal rendah pada saat sumsum tulang tidak mempunyai simpanan besi yang cukup (Waterbury, 1998). Diagnosis anemia mikrositik hipokromik biasa dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan melihat hasil eritrosit yang rendah, dan Hb yang rendah (IDAI, 2004).

C. Diagnosis Pada Anemia Defisiensi Besi

Pemeriksaan laboratorium untuk menilai adanya defisiensi besi antara lain ;
(1). Kumpulan simpanan besi (*storage pool*) : pengecatan besi pada sumsum tulang dan kadar feritin serum, (2). Kumpulan plasma (*plasma pool*) : besi serum (*serum iron*), *Total Iron Binding Capacity*, dan saturasi tranferin, (3). Kumpulan komponen sel darah merah (*red blood cell pool*) : reseptor transferin,

protoporphirin eritrosit, indeks eritrosit, *Red Cell Distribution Width* (RDW), dan hemoglobin atau hematokrit. Petanda laboratorium untuk defisiensi besi tersebut dapat dilihat pada gambar 1 di bawah ini :



Sumber : Dallman *et al.*,(1993).

Untuk mengetahui cadangan besi tubuh dapat dilakukan pemeriksaan kadar besi serum/*Serum Iron* (SI), kapasitas ikat besi total/*Total Iron Binding Capacity* (TIBC), feritin serum dan pemeriksaan yang dapat memastikan cadangan besi berkurang adalah pemeriksaan hemosiderin sumsum tulang dengan pulasan biru

prusia. Pemeriksaan saturasi transferin merupakan hasil perhitungan kadar *Serum Iron* (SI) dibagi kadar *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) dikali 100%. Dalam keadaan normal saturasi transferin 20 – 45%. Pada anemia defisiensi besi akan didapatkan kadar SI menurun dan TIBC meningkat, sehingga saturasi transferin menurun. Penurunan saturasi transferin sampai di bawah 5% memastikan diagnosis anemia defisiensi besi (Wirawan, 1995).

Pemeriksaan kadar feritin serum saat ini sudah banyak dikerjakan untuk diagnosis defisiensi besi, karena terbukti bahwa kadar feritin serum sebagai indikator yang paling dini menurun pada keadaan dimana cadangan besi berkurang atau menurun. Pemeriksaan kadar feritin serum, dapat dilakukan dengan metode *immunoradiometric assay* (IRMA) dan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).

Ambang batas atau *cut off* kadar feritin serum sangat bervariasi tergantung pada metode pemeriksaan yang dilakukan atau ketentuan hasil penelitian pada suatu wilayah tertentu (*literature/referensi*). Van den broek (2000) dan Linker (2001) menentukan *cut off* kadar feritin serum untuk defisiensi besi adalah < 30 µg/L. Laros (1992) menentukan batas *iron deficient state* adalah < 20 µg/L, dan *International Nutritional Anemia Consultative Group* (INACG) tahun 2002, menentukan ambang batas deplesi besi adalah kadar feritin < 12 µg/L.

D. Inflamasi Atau Peradangan

Peradangan atau inflamasi adalah mekanisme pertahanan tubuh yang sangat penting untuk mempertahankan diri dari bahaya seperti kerusakan jaringan, invasi

mikroorganisme, antigen dan bahan asing yang mengganggu keseimbangan yang juga dapat memperbaiki gangguan struktur dan fungsi jaringan yang ditimbulkan bahaya tersebut. Unit pertahanan tubuh ini disebut *leukosit* (sel darah putih), sel ini sebagian dibentuk di sumsum tulang (*granulosit*, *limfosit* dan sedikit *limfosit*) dan sebagiannya lagi dibentuk pada jaringan *limfe* (*limfosit* dan sel-sel *plasma*). Manfaat yang sesungguhnya dari *leukosit* ini adalah sebagian besar diangkut secara khusus ke daerah yang terinfeksi dan mengalami peradangan, *granulosit* dan *monosit* mempunyai kemampuan khusus untuk mencari dan merusak setiap benda asing yang menyerang (Guyton & Hall, 2007).

Tabel 1. Jenis-jenis leukosit

Jenis-jenis leukosit	Angka normal
<i>Neutrofil polimorfonuklear</i>	62.0 %
<i>Eosinofil polimorfonuklear</i>	2.3 %
<i>Basofil polimorfonuklear</i>	0.4 %
<i>Monosit</i>	5.3 %
<i>Limfosit</i>	30.0 %

Sumber : Guyton & Hall (2007).

Pertahanan tubuh yang pertama diperankan oleh *neutrofil* dan *makrofag*, *makrofag* dan *neutrofil* langsung menyerang dan menghancurkan bakteri, virus, dan agen-agen lain merugikan yang masuk ke dalam tubuh. Pertahanan tubuh dari *neutrofil* dan *makrofag* dengan cara *fagositosis*, yang berarti pencernaan seluler terhadap agen yang mengganggu (Guyton & Hall, 2007).

Fagositosis mempunyai tiga tahap yaitu ; Pertama, sebagian struktur alami dalam jaringan mempunyai struktur yang halus, yang dapat menahan *fagositosis*. Tetapi jika permukaan kasar, maka kecenderungan *fagositosis* akan meningkat. Kedua, sebagian besar tubuh memiliki selubung protein pelindung yang menolak *fagositosis*. Sebaliknya, sebagian besar jaringan mati dan partikel asing tidak mempunyai selubung pelindung, sehingga jaringan atau partikel tersebut akan menjadi subyek untuk *difagositosis*. Ketiga, sistem imun tubuh membentuk antibodi untuk melawan agen infeksius seperti bakteri. Antibodi kemudian melekat pada membran bakteri dan demikian membuat bakteri menjadi rentan khususnya terhadap *fagositosis* (Guyton & Hall, 2007).

Suatu peradangan yang ditimbulkan oleh banyak faktor antara lain infeksi mikroba, kerusakan jaringan akibat trauma fisik ataupun akibat kimia, aliran sirkulasi yang terganggu dan kerusakan jaringan karena proses imun. Sekalipun etiologi pasti tidak diketahui, memastikan atau menyingkirkan adanya suatu proses peradangan dengan pemeriksaan laboratoris pada seseorang pasien yang menunjukkan gejala atau tanda-tanda yang tidak jelas akan dapat membantu. *Neutrofil* dari *leukosit* dan agen lainnya akan meningkat yang merupakan petanda dari proses peradangan yang terjadi sebelum adanya demam (Kresno, 2001).

E. Indikator Pemeriksaan Untuk Peradangan

Petanda inflamasi adalah tes laboratorium yang digunakan untuk menegakkan suatu diagnosis, evaluasi klinik dan *follow up* penyakit inflamasi. Pada saat inflamasi masih bersifat *superficial*, luasnya inflamasi dapat ditentukan

melalui pemeriksaan fisik atau inspeksi, tetapi pada kasus dimana lesi peradangan lebih dalam diperlukan suatu pemeriksaan laboratorium untuk memastikan adanya inflamasi. Beberapa petanda inflamasi yang penting dalam klinik yaitu, 1. Laju Endap Darah (LED) atau *erythrocyte sedimentation rate*, 2. Hitung jumlah lekosit dan hitung jenis lekosit, 3. Fraksi protein serum, 4. *Acute phase protein (acute phase reactants)* : *sialic acid*, *CRP* (Kawai, 1994).

F. Diagnosis Pemeriksaan Hitung Jumlah Leukosit

Pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui adanya suatu inflamasi atau infeksi salah satunya dengan cara pemeriksaan hitung jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit (Kawai, 1994). Hitung jenis leukosit dapat dilakukan dengan dua cara yaitu dengan cara manual dan cara menggunakan mesin (elektrik). Menghitung jumlah leukosit baik secara manual dan mesin sama-sama mempunyai kebaikan dan keburukan. Kebaikan dengan menggunakan cara manual antara lain : harga alatnya yaitu mikroskop jauh lebih murah, jika dibandingkan dengan alat mesin. Melatih mata untuk selalu teliti, tidak bergantung mesin. Sedangkan keburukannya adalah membutuhkan waktu yang lama untuk menghitung. Apabila mata sudah terlalu lelah dapat menghasilkan suatu perhitungan yang kurang akurat. Adapun kebaikan dengan menggunakan mesin adalah waktu pemeriksaan cepat, lebih dari satu jenis pemeriksaan dapat diperiksa hasilnya dan praktis. Sedangkan kelemahannya adalah alat yang terlalu mahal harganya, dan harus diteliti kalibrasinya agar akurasi pemeriksaan tepat dan akurat. Untuk menghitung leukosit secara absolut (manual), larutan pengencer

yang digunakan adalah larutan Turk dan HCl. Isi larutan turk adalah asam asetat dua persen ditambah gentian violet sehingga warnanya ungu muda. Penambahan gentian violet bertujuan untuk memberikan warna pada sel leukosit. Larutan ini bersifat memecah eritrosit dan trombosit tapi tidak memecah leukosit. Sedangkan apabila menggunakan larutan HCl leukosit tidak terwarnai sehingga sulit untuk melakukan perhitungan, tetapi larutan ini dapat melisiskan eritrosit sehingga yang ada hanya leukosit saja (Soebrata, 2006).

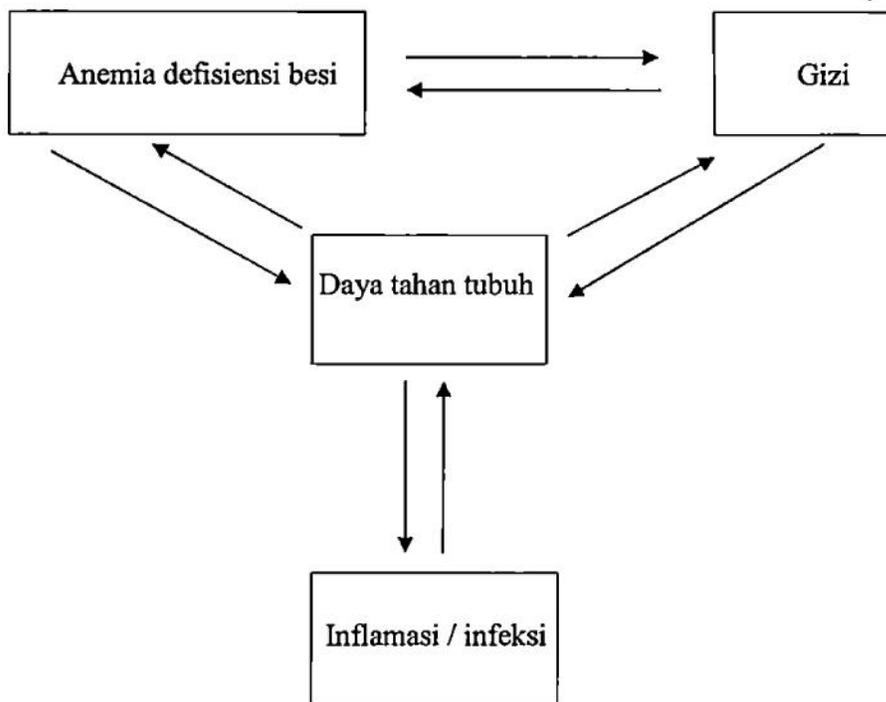
Jenis-jenis dari sel *leukosit* terdapat enam macam yaitu ; *neutrofil*, *eosinofil*, *basofil*, *monosit*, *limfosit*, dan kadang-kadang sel *plasma*. Seorang dewasa mempunyai sekitar 7000 sel darah putih per mikroliter darah (dibandingkan dengan sel darah merah yang berjumlah lima juta sel) (Guyton & Hall, 2007).

Pada peradangan netrofilia sangat sering ditemukan, netrofilia adalah kenaikan jumlah sel netrofil dari jumlah normalnya yaitu lebih dari 8000 per ml (Waterbury, 2002). Waterbury (2002) juga menyatakan Leukositosis yang terjadi pada peradangan, sel yang mendominasi morfologinya adalah netrofil, dan terbagi antara netrofil segmen dan juga batang.

G. Hubungan Anemia, Defisiensi Besi dan Peradangan

Anemia terutama karena defisiensi besi akan meningkatkan bahaya infeksi melalui gangguan pada fungsi imunitas seluler dan daya fagositosis neutrofil yang berasal dari leukosit (Ledger, 1992). Daya tahan tubuh terhadap inflamasi atau infeksi dipengaruhi oleh mieloperoksidase (MPO), sedangkan MPO sendiri terdapat dalam granula azurofilik dan granula primer sel-sel neutrofil. Pada waktu

terjadinya proses membunuh bakteri, granula tersebut akan masuk ke dalam fagosom dengan konsentrasi tinggi. Hubungan produksi MPO dengan kadar zat besi membuktikan bahwa berkurangnya kemampuan membunuh kuman oleh sel polimorfonuklear (PMN) terjadi pada kasus-kasus anemia defisiensi besi (Soemantri, 1978). Hubungan anemia defisiensi besi, daya tahan tubuh dan inflamasi dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini :



Sumber : Soemantri (1978).

Perubahan pada salah satu dari ketiga variabel secara teoritis akan mempengaruhi variabel lain. Misalnya, memperbaiki anemia kekurangan zat besi dengan jalan memperbaiki gizi atau suplementasi khusus dapat memperbaiki daya tahan tubuh atau mengurangi infeksi.

Anemia defisiensi besi dengan peradangan mungkin memiliki kadar feritin serum normal atau bahkan meningkat (Fitzsimons, Brock, 2001. Waterbury, 2000). Diagnosis defisiensi besi pada pasien dengan suatu peradangan yang mendasari, ternyata peradangan dapat mengacaukan interpretasi pada pemeriksaan status besi dalam tubuh (Ahluwalia, 1998). Kadar feritin serum berkorelasi positif dengan hemosiderin sumsum tulang, tetapi dapat terjadi peningkatan feritin serum sebagai respon nonspesifik terhadap proses inflamasi atau infeksi (Walmsley, 1999. Fitzsimons dan Brock, 2001. Means, 1998. Ahluwalia, 1998. Lewandrawski, 1996. Lee, 1998).

Menurut Reksodiputro (1994), pada keadaan infeksi kadar transferin akan menurun. Hal ini antara lain disebabkan oleh karena transferin difagosit oleh makrofag, akibat besi yang tertimbun dalam sistim retikulo endotel (SRE) akan berjumlah amat banyak (hemosiderin). Sedangkan karena transferin jumlahnya rendah maka besi dari mukosa usus tidak dapat masuk ke dalam darah untuk kemudian sebagai transferin digunakan eritroblas membuat hemoglobin dalam sel darah muda tersebut (Reksodiputro, 1994).

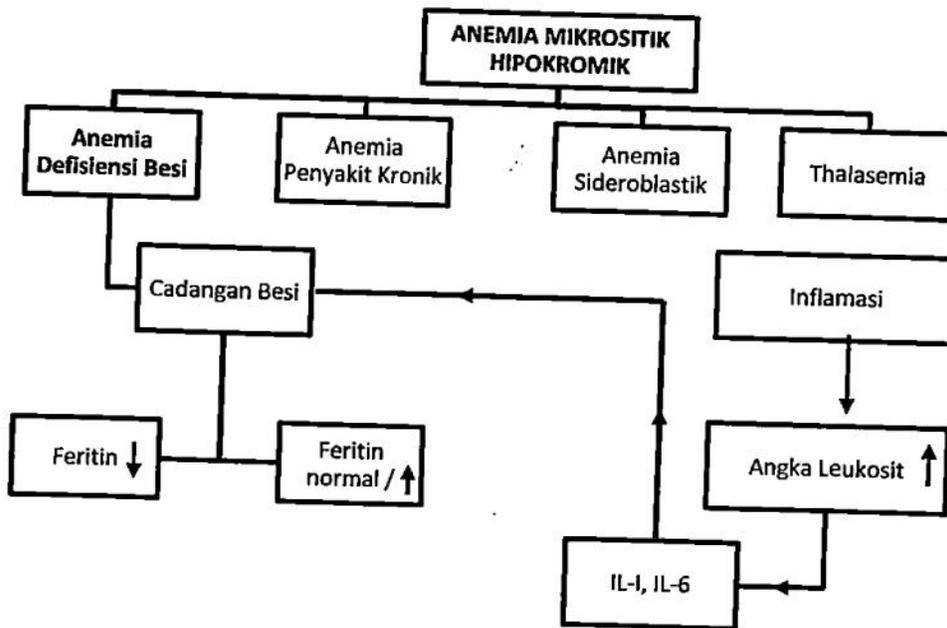
Soemantri (1978), menjelaskan pada keadaan infeksi atau inflamasi, pemakaian zat besi sebagai hasil dari pemecahan oleh sel-sel SRE berjalan dengan perlahan-lahan dibandingkan dengan keadaan normal. Pada keadaan ini disebabkan karena perubahan kemampuan pelepasan zat besi dari SRE. Dalam keadaan inflamasi pelepasan zat besi oleh SRE menurun, dengan cadangan zat besi bertambah. Keadaan ini akan mengakibatkan (1) pelepasan zat besi ke normoblas menjadi berkurang, (2) transport zat besi dari pool plasma ke sumsum

tulang menjadi kurang, (3) konsentrasi plasma zat besi menurun, (4) aktivitas eritropoesis menurun (Lewandrowski, 1996).

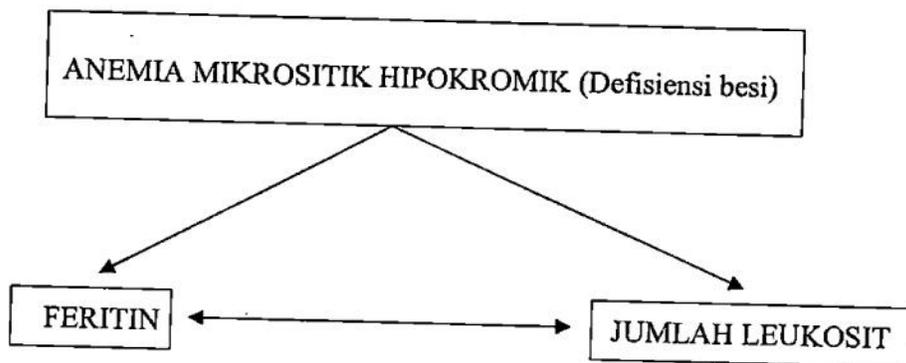
Pada infeksi atau inflamasi terjadi proses vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pembentukan sel-sel peradangan (terutama neutrofil pada peradangan akut), pelepasan mediator peradangan dari sel-sel ini (amina vasoaktif, prostanoide dan intermediate oksigen reaktif), dan pelepasan sitokin. Sitokin IL-1 dan IL-6 terutama dihasilkan sebagai respon akut, suatu perubahan produksi protein plasma oleh sel-sel hati. Means (1998) dan Wirawan (2000) menjelaskan bahwa pada inflamasi terjadi peningkatan IL-1, TN- α dan *interferon gamma* yang menghambat produksi eritropoetin (EPO) serta menghambat efek proliferasi dan maturasi prekursor eritroid sehingga simpanan besi didalam tubuh akan meningkat (Lee GR, 1998). Ponka *et al.*, (1998) menambahkan bahwa sitokin IL-1 dan IL-6 meningkatkan sintesis feritin melalui mekanisme translasi mRNA feritin.

Aktivitas IL-1 dapat menunjukkan manifestasi reaksi inflamasi misalnya demam, peningkatan kadar CRP, leukositosis, infiltrasi leukosit pada daerah inflamasi dan lain-lain. Sedangkan aktivitas IL-6 bermacam-macam, salah satunya juga memegang peranan penting pada respon fase akut dengan meningkatkan sintesis protein fase akut (CRP) oleh hepatosit (Kresno, 2001).

H. Kerangka Teori



I. Kerangka Konsep



J. Hipotesis

Ada hubungan antara kadar feritin dengan jumlah leukosit pada anemia mikrositik hipokromik, dimana jumlah leukosit meningkat maka feritin serum juga akan meningkat.