

## Mekanisme Anemi Defisiensi Besi

A. Harryanto Reksodiputro

*Subbagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

---

Sel darah merah manusia dibuat dalam sumsum tulang. Dalam keadaan biasa (tidak ada anemi, tak ada infeksi, tak ada penyakit sumsum tulang), sumsum tulang memproduksi  $500 \times 10^9$  sel dalam 24 jam. Rata-rata sumsum tulang orang yang berusia 70 tahun telah memproduksi  $12 \times 10^{15}$  darah. Jumlah sel yang terbentuk selama 70 tahun tadi bila dikumpulkan akan mempunyai volume  $\pm 12$  ton jaringan.

Sesuai fungsinya sumsum tulang dapat dibagi dalam beberapa sistem/kelompok sel :

1. Kelompok sel induk pluripotensial + multipotensial
2. Kelompok sel induk unipotensial atau bipotensial + sel-sel yang berdiferensiasi
3. Sistem pengatur pertumbuhan (menstimulasi proliferasi sel)

Dalam sumsum tulang yang aktif memproduksi sel darah terdapat dua sistem yaitu 1. stroma sumsum tulang dan 2. sinusoid. Sel yang berperan dalam hemopoiesis mengambil tempat dalam stroma sumsum tulang, hanya sel yang sudah matang masuk dalam sinusoid dan terus ikut dalam aliran darah masuk ke dalam sirkulasi darah. Sel yang belum matang pada prinsipnya tetap tinggal dalam stroma sumsum tulang.

### **Kelompok Sel Induk Pluripotensial + Multipotensial**

Berbeda dengan sel induk unipotensial maupun sel proeritroblas, sel mieloblas, sel megakarioblas dan sel limfoblas yang dapat diidentifikasi dengan mudah secara morfologis dengan pewarnaan rutin (Giemsa, Wright dsb), sel induk pluripotensial dan multipotensial sulit diidentifikasi dengan cara tadi. Dengan pewarnaan seperti yang dikemukakan di atas sel induk pluripotensial dan multipotensial sulit dibedakan dengan limfosit tua. Para ahli Ilmu Kedokteran Dasar telah dapat menemukan petanda sel induk pluripotensial dan multipotensial; selanjutnya dengan menggunakan antibodi monoklonal dan teknik *flow immunosometri* orang dapat mengenal sel-sel induk tersebut, namun pemeriksaan ini memerlukan dana yang mahal.

### **Kelompok sel induk unipotensial + sel yang berdiferensiasi**

Kelompok ini merupakan bagian terbesar dari sel berinti dalam sumsum tulang. Jumlah mitosis yang terjadi sejak tahap sel induk unipotensial s/d sel matang (eritrosit, granulosit dan sebagainya) dapat berjumlah tiga s/d 20x.

Selama proses pertumbuhan sel matang terjadi dua proses penting yaitu 1. mitosis dan 2. diferensiasi. Yang dimaksud dengan berdiferensiasi adalah proses di mana sel dalam bentuk yang lebih matang. Sel-sel ini semua mudah diidentifikasi dengan pewarnaan biasa. Perlu diketahui bahwa sel-sel darah yang berada pada tahap "belum" matang pada prinsipnya tidak keluar dari sumsum tulang; baru keluar dari sumsum tulang bila telah mencapai bentuk matang. Hal ini berbeda dengan sel induk multipotensial yang morfologinya seperti sel limfosit tua; yang masuk ke dalam aliran darah dan berbaur di antara sel-sel berinti dalam darah tepi.

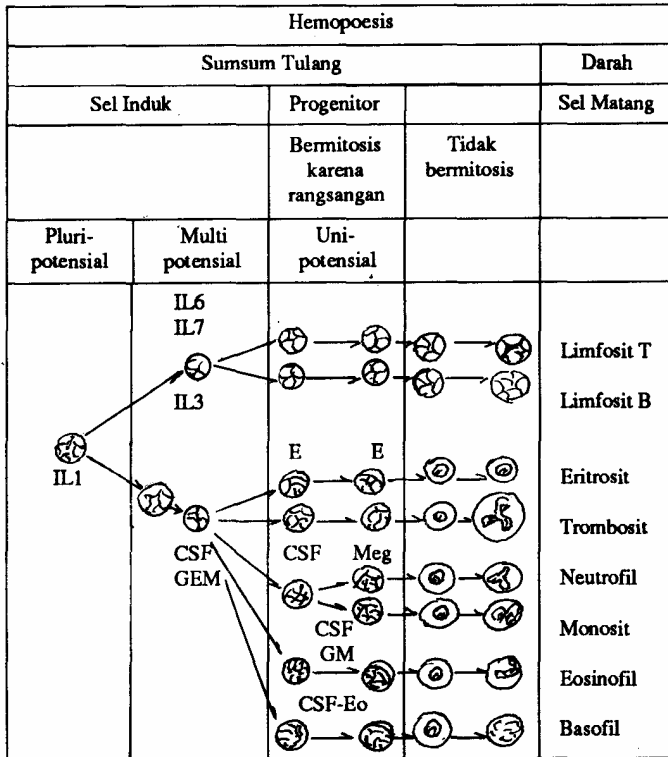
### **Sistem faktor yang menstimulasi proliferasi sel**

Dari pengalaman mengkultur sel darah invitro disadari adanya serta perlunya faktor-faktor yang dapat menstimulasi proliferasi sel hingga terbentuk koloni-koloni sel. Berbagai faktor yang dapat menstimulasi proliferasi sel ini telah dapat diidentifikasi, dipisahkan bahkan diproduksi dan diperjual belikan saat ini.

Dari **tabel 1** dapat terlihat berbagai zat stimulasi yang telah beredar saat ini. Terlihat pula jenis sel yang dapat distimulasinya dan sel yang memproduksinya. Eritropoetin merupakan zat stimulator hemopoiesis yang pertama-tama dapat diidentifikasi dan dipisahkan.

### **Eritropoiesis**

Proses eritropoiesis dimulai tentu saja dari sel induk multipotensial. Dari beberapa sel induk multipotensial terbentuk sel-sel induk unipotensial yang masing-masing hanya membentuk satu jenis sel misalnya eritrosit. Proses pembentukan eritrosit ini



Keterangan : CSF = "Colony Stimulating Factor"  
 IL = Interleukin  
 E = Eritrosit  
 G = Granulosit  
 M = Monosit  
 Meg = Megakariosit  
 Eo = Eosinofit

Gambar 1. Konsep proliferasi + diferensiasi set induk dalam sumsum tulang

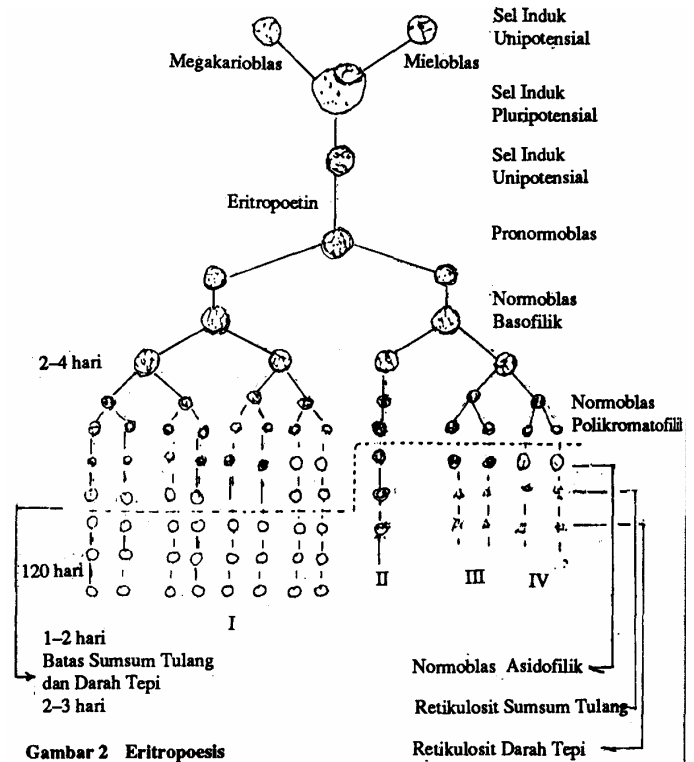
Tabel 1. Faktor-faktor yang dapat menstimulasi proliferasi sel hemopoiesis

Faktor	Set yang memproduksi	Set yang distimulasi
IL1	Monosit	Sel induk pluripotensial + Multipotensial
IL3	Sel T	Sel induk unipotensial
CSF-GM	Sel T, monosit endotel	Sistem Monosit + Neutrofil
CSF-G	Endotel, fibroblas	Sistem Neutrofil
CSF-M	Endotel, fibroblas	Sistem Monosit
IL6 + IL7	Fibroblas	Sel induk, sistem limfosit T + B

disebut eritropoesis. Sel induk unipotensial yang membentuk eritrosit termuda yang dapat diidentifikasi secara morfologis dengan pewarnaan sitokimia adalah sel proeritroblas.

Dalam keadaan normal 20% dari sel sumsum tulang yang berinti adalah sel berinti pembentuk eritrosit. Sel berinti pembentuk eritrosit ini biasanya tampak berkelompok-kelompok dan biasanya tidak masuk ke dalam sinusoid. Baru pada tahap retikulosit (tak berinti lagi) sel-sel ini menjadi lebih bebas satu sama lain dan dapat masuk ke dalam sinusoid untuk terus masuk dalam aliran darah. Sel induk unipotensial yang *committed* akan mulai

bermitosis sambil berdiferensiasi menjadi sel eritrosit bila mendapat rangsangan eritropoetin. Selain merangsang proliferasi sel induk unipotensial, eritropoetin juga merangsang mitosis lebih lanjut sel promonoblas, normoblas basofilik dan normoblas polikromatofil. Biasanya diperlukan 3-5x mitosis untuk mengubah proeritroblas mencapai tahap terakhir dari sistem eritropoesis yang masih berinti. Pada tahap ini inti sel sudah piknotis dan segera dikeluarkan dari sel. Sel eritrosit termuda yang tidak berinti disebut retikulosit yang kemudian berubah menjadi eritrosit.



Gambar 2 Eritropoesis

Dalam proses pembentukan sel darah merah, rangsangan oleh eritropoetin dalam jumlah yang amat kecil saja akan merangsang sel unipotensial yang *committed* untuk segera membelah diri dan berdiferensiasi menjadi proeritroblas. Morfologi sel induk unipotensial yang *committed* untuk membentuk eritrosit sukar dibedakan dengan limfosit tua; seperti halnya sel induk multipotensial. Dengan sekali rangsangan maka proliferasi dan pematangan eritroblas akan berlangsung selama 7 hari dan selanjutnya akan berhenti dalam 2-3 minggu. Bila dirangsang lagi atau kadar eritropoetin yang diberikan cukup banyak, maka pada hari ke 8-10 akan terjadi pembentukan koloni baru lagi.

Ada dua proses yang memegang peranan utama dalam proses pembentukan eritrosit dari sel induk unipotensial :

1. pembentuk deoxyribonucleic acid (DNA) dalam inti sel
2. pembentuk Hb dalam plasma eritrosit

**Pembentukan DNA dalam inti sel**

Agar mitosis dapat terjadi, inti sel yang akan bermitosis

terlebih dahulu harus membentuk DNA yang diperlukan untuk membentuk 2 pasang kromosom yang masing-masing kemudian akan berada dalam inti sel hasil mitosis. Bila pembentukan DNA ini mengalami hambatan maka walaupun pembentukan Hb dalam plasma telah cukup, mitosis tidak mungkin terjadi dan akan mengalami "penundaan" sampai jumlah DNA yang diperlukan tercapai.

Untuk pembentukan DNA ini diperlukan dua katalisator yang memegang peranan amat penting yaitu 1) vitamin B<sub>12</sub> dan 2) asam folat. Kekurangan vitamin B<sub>12</sub> dan atau asam folat akan menyebabkan berkurangnya mitosis sel. Karena pada saat yang bersamaan pembentukan hemoglobin berjalan terus, akan terjadi disproporsi antara besar dan bentuk inti dengan ukuran sitoplasma. Akhirnya terbentuk sel eritrosit yang abnormal dan berukuran besar dalam jumlah yang tidak cukup sehingga terjadi keadaan anemia (makrositosis). Di samping itu sel eritrosit berinti yang terdapat dalam sumsum tulang lekas hancur dalam sumsum tulang sebelum mencapai bentuk eritrosit matang. Dalam keadaan normal dibutuhkan sekitar 100-400 ug B<sub>12</sub> dan sekitar 1500 ug asam folat sebulan untuk mempertahankan jumlah eritrosit yang normal.

### Pembentukan Hemoglobin dalam sitoplasma sel

Pembentuk sitoplasma sel dan hemoglobin (Hb) terjadi bersamaan dengan proses pembentukan DNA dalam inti sel. Seperti dikemukakan sebelumnya Hb merupakan unsur terpenting dalam plasma eritrosit. Molekul Hb terdiri dari 1. globin, 2. protoporfirin dan 3. besi (Fe).

Globin dibentuk sekitar ribosom sedangkan protoporfirin dibentuk sekitar mitokondria. Besi didapat dari transferin. Pada permulaan sel eritrosit berinti terdapat reseptor transferin. Gangguan dalam pengikatan besi untuk membentuk Hb akan mengakibatkan terbentuknya eritrosit dengan sitoplasma yang kecil (mikrositer) dan kurang mengandung Hb di dalamnya (hipokrom).

Tidak berhasilnya sitoplasma sel eritrosit berinti mengikat Fe untuk pembentukan Hb dapat disebabkan oleh a. rendahnya kadar Fe dalam darah. Hal ini dapat disebabkan oleh 1. kurang gizi, 2. gangguan absorpsi Fe (terutama dalam lambung), 3. kebutuhan besi yang meningkat akan besi (kehamilan, perdarahan dan sebagainya).

Penyebab ketidak berhasilan eritrosit berinti untuk mengikat besi dapat juga disebabkan oleh rendahnya kadar transferin dalam darah. Hal ini dapat dimengerti karena sel eritrosit berinti maupun retikulosit hanya memiliki reseptor transferin bukan reseptor Fe. Perlu kiranya diketahui bahwa yang dapat terikat dengan transferin hanya Fe elemental dan untuk membentuk 1 ml *packed red cells* diperlukan 1 mg Fe elemental.

Gangguan produksi globin hanya terjadi karena kelainan gen (Thalassemia, penyakit HbF, penyakit Hb C, D, E, dan sebagainya).

Bila semua unsur yang diperlukan untuk memproduksi eritrosit (eritropoetin, B<sub>12</sub>, asam folat, Fe) terdapat dalam jumlah cukup, maka proses pembentukan eritrosit dari pronormoblas s/d normoblas polikromatofil memerlukan waktu 2-4 hari. Se-

lanjutnya proses perubahan retikulosit menjadi eritrosit memakan waktu 2-3 hari; dengan demikian seluruh proses pembentukan eritrosit dari pronormoblas dalam keadaan "normal" memerlukan waktu 5 s/d 9 hari.

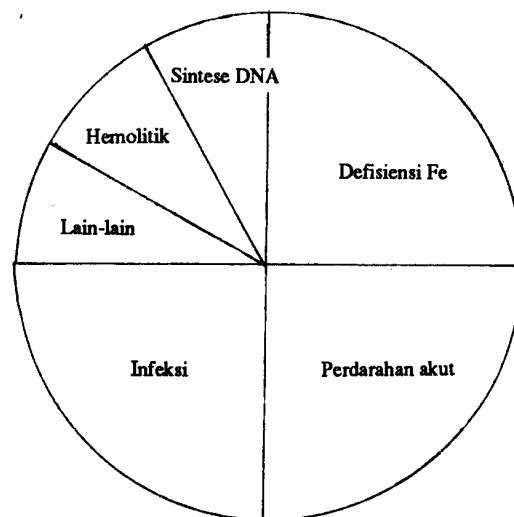
Bila diberikan obat anti anemik yang cukup pada penderita anemia defisiensi maka dalam waktu 3-6 hari kita telah dapat melihat adanya kenaikan kadar retikulosit; kenaikan kadar retikulosit biasanya dipakai sebagai patokan untuk melihat adanya respon pada terapi anemi.

Perlu kiranya diketahui bahwa diperlukan beberapa jenis enzim dalam kadar yang cukup agar eritrosit dapat bertahan dalam bentuk aktif selama 120 hari. Kekurangan enzim-enzim ini akan menyebabkan eritrosit tidak dapat bertahan cukup lama dan menyebabkan umur eritrosit tadi kurang dari 120 hari. Ada dua enzim yang berperan penting yaitu 1) piruvat kinase, 2) glukose 6-fosfat dehidrokinase (G6PD). Anemia karena defisiensi enzim piruvat kinase hanya dapat diobati dengan transfusi eritrosit. Penderita dengan defisiensi G6PD akan mengalami hemolisis bila mendapat obat-obat tertentu terutama 1. obat anti malaria (quinine, primaquine dan sebagainya), 2. golongan sulfa, golongan salisilat, 4. fenasetin, 5. derivat vitamin K, 6. nitrofurantoin dan sebagainya. Obat-obat tadi harus dihindari sejauh mungkin pada penderita defisiensi G6PD. Defisiensi kedua enzim tadi disebabkan oleh karena adanya kelainan gen dalam kromosom.

### JENIS ANEMIA YANG TERSERING DITEMUKAN

Urutan jenis anemi sesuai dengan **angka kekerapannya** adalah seperti terlihat dalam **gambar 3**. Dan gambar tersebut jelas terlihat **bahwa 25%** anemi yang dijumpai adalah anemi defisiensi besi, 25% anemi karena perdarahan, 25% tennasuk apa yang dinamakan anemi karena infeksi, 25% sisanya adalah jenis-jenis anemi lainnya. Dalam pembicaraan hal ini hanya akan dibahas mengenai :

1. anemi defisiensi besi
2. secara singkat mengenai anemi karena infeksi (menahun).



Gambar 3. Insiden berbagai jenis anemi

**Patofisiologi anemi defisiensi besi**

Sebenarnya tubuh mengelola besi dalam badan kita dengan cara yang amat tepat guna. Dari 3000 s/d 5000 mg besi yang ada dalam tubuh seseorang yang sehat, yang diekskresi tubuh setiap hari hanya 1 mg. Dan 3000-5000 mg besi tubuh kita 60%, (1800-3000 mg.) berada dalam eritrosit, 30% berada sebagai besi cadangan dan hanya 20% berada dalam berbagai organ lainnya seperti otot, enzim dan lain-lain.

**Tabel 2. Besi dalam Tubuh**

1.	Volume darah ± 70%/ml/g berat badan
2.	1 ml packed red cells setara 1 mg Fe
3.	Masa eritrosit 60%
4.	Cadangan (feritin, hemosiderin) 30%
5.	Otot 5% -10%
6.	Enzim 1%
7.	Plasma (transferin) 0,1%
8.	Lain-lain 8% - 9%

Catatan : Volume masa eritrosit tubuh = 40%-42% dari volume darah

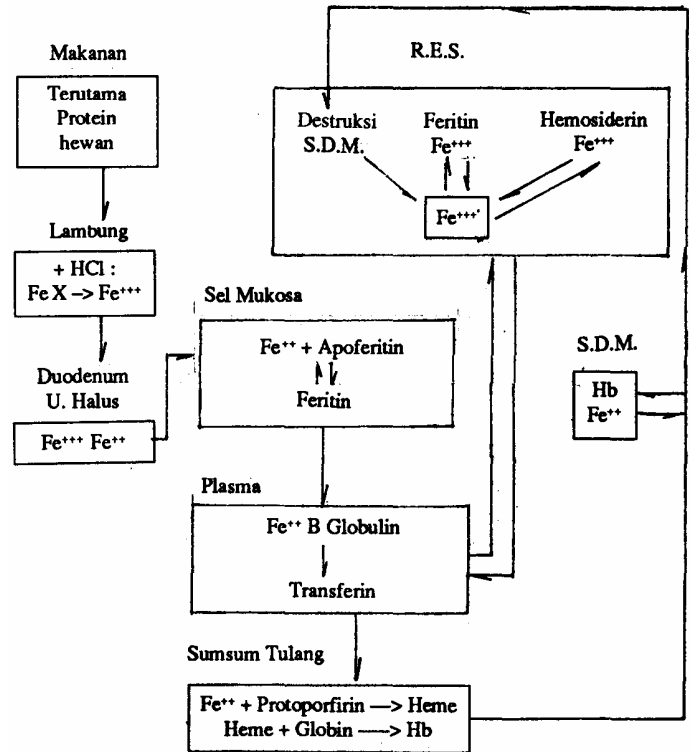
Walaupun pengelolaan besi oleh tubuh dilakukan secara amat tepat guna, namun kenyataannya 10-20% penduduk dunia ini menderita anemi karena defisiensi besi. Penderita anemi defisiensi besi ternyata tidak hanya ditemukan di negara berkembang, namun juga di negara maju. Mengapa hal ini dapat terjadi ?

**Tabel 3. Penggunaan Besi oleh Tubuh**

1.	Fe rata-rata dalam makanan orang "Barat".....	10 - 15 mg
2.	Absorpsi oleh usus (10%).....	1 - 1,5 mg
3.	Elkskresi Fe sehari.....	1 mg
4.	Kebutuhan Fe tambahan :	
	- pertumbuhan per hari .....	1 mg
	- haid per hari.....	1 mg
	- hamil per hari.....	1 mg

Seperti terlihat pada **tabel 3** jumlah besi elemen yang dapat diserap tubuh bilamana menu makanan orang itu seperti menu makanan orang di negara Amerika Serikat hanya 1mg sehari. Ini hanya cukup untuk seorang laki-laki dewasa dan wanita yang tidak haid lagi. Seorang laki-laki yang masih tumbuh dan wanita yang masih haid, hamil, menyusui memerlukan besi tambahan dalam makanan tadi. Kiranya perlu diketahui bahwa sumber besi utama adalah bahan makanan yang relatif mahal harganya. Di samping itu besi yang ada pada bahan makanan tersebut adalah besi elemen. Terlihat pada tabel 3 hanya 10% besi yang ada dalam usus halus dapat diabsorpsi mukosa usus dan masuk dalam darah. Hanya Fe<sup>2+</sup> yang diabsorpsi oleh usus halus.

Untuk mengatur masuknya besi dalam tubuh maka tubuh memiliki suatu cara yang amat tepat guna. Besi hanya dapat masuk ke dalam mukosa usus apabila ia dapat bersenyawa dengan apoferritin. Jumlah apoferritin yang ada dalam mukosa usus bergantung pada kadar besi tubuh. Bila besi dalam tubuh sudah cukup maka semua apoferritin yang ada dalam mukosa usus terikat dengan Fe<sup>2+</sup> menjadi ferritin. Dengan demikian tidak ada lagi apoferritin yang bebas sehingga tidak ada besi yang dapat masuk ke dalam mukosa.



**Gambar 3. Metabolisme Fe**

Besi yang ada dalam mukosa usus hanya dapat masuk ke dalam darah bila ia dapat berikatan dengan G-globulin yang ada dalam plasma. Gabungan Fe dengan B-globulin disebut ferritin. Apabila semua G-globulin dalam plasma sudah terikat Fe<sup>2+</sup> (menjadi ferritin) maka Fe<sup>2+</sup> yang terdapat dalam mukosa usus tidak dapat masuk ke dalam plasma dan turut lepas ke dalam lumen usus saat sel mukosa usus lepas dan diganti dengan sel baru.

Hanya Fe<sup>2+</sup> yang terdapat dalam transferrin dapat digunakan dalam eritropoesis, karena sel "eritroblas" dalam sumsum tulang hanya memiliki "reseptor" untuk ferritin. Kelebihan besi yang tidak digunakan disimpan dalam stroma sumsum tulang sebagai ferritin. Besi yang terikat pada B-globulin (ferritin) selain berasal dari mukosa usus juga berasal dari limpa, tempat eritrosit yang sudah tua (berumur 120 hari) dihancurkan sehingga besinya masuk ke dalam jaringan limpa untuk kemudian terikat pada B-globulin (menjadi transferrin) dan kemudian ikut aliran darah ke sumsum tulang untuk digunakan eritroblas membentuk hemoglobin.

**DIAGNOSIS PENGOBATAN ANEMI DEFISIENSI BESI**

Diagnosis anemi defisiensi besi dibuat berdasarkan data yang dapat diperoleh dengan wawancara (anamnesis). Pada sebagian besar penderita anemi defisiensi besi didapati adanya gejala perdarahan menahun baik melalui saluran cerna/hemoroid, ulkus lambung, amubiasis dan lain-lain, melalui sistem urogenital (menorhagi, hematuri berulang dan sebagainya). Pada sebagian lagi didapati adanya gizi yang kurang (terutama daging).

Pada pemeriksaan fisik selain keadaan pucat juga didapati adanya penipisan kuku dan kulit yang atrofis. Pada pemeriksaan laboratorium didapat adanya eritrosit yang kecil dan pucat (mikrositer, hipokrom).

Pengobatan anemi defisiensi besi cukup dengan obat oral saja. Pengobatan secara parenteral hanya diberikan pada keadaan sebagai berikut :

1. Gangguan absorpsi besi (reseksi jejunum + duodenum, penyakit *sprue*.
2. Enam minggu sebelum partus bila kadar Hb < 8 g%.
3. Penyakit saluran cerna yang terganggu oleh obat besi (kolitis ulseratifa, ileostomi dan lain-lain).

Apabila penderita memang mengidap anemi defisiensi besi dan tak ada gangguan absorpsi besi maka akan terlihat sebagai berikut .

1. Dalam 5 – 10 hari kadar eritrosit naik
2. Dalam 7 -10 hari kadar Hb naik
3. Dalam 30 hari kadar Hb hampir normal

### ANEMI KARENA INFEKSI MENAHUN

Pada infeksi menahun kadar B-globulin akan menurun. Hal

ini antara lain disebabkan oleh karena transferin difagosit oleh makrofag; akibatnya besi yang tertimbun dalam sistem RES akan berjumlah amat banyak (hemosiderin). Sedangkan karena B-globulin 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.

Akibatnya terbentuk sel darah merah yang kecil dan pucat (mikrositer, hipokrom) sebagai anemi defisiensi besi. Bedanya pada anemia karena infeksi menahun walaupun kadar besi darah rendah namun kadar feritin dalam darah dalam sistem RES (termasuk sumsum tulang) tinggi. Pengobatan adalah dengan mengobati penyakit menahunnya.

### KEPUSTAKAAN

1. Williams WJ, Herder E., Erslev AJ, Lickman MA (eds). Hematology. Mc Graw-Hill, 1990.
2. Haak HL. Hematopoiesis. Hematology Update 1991 Course, Jakarta 13-15 Mei 1991.
3. Finch CA, Hilman RS. Red Cell Manual. Philadelphia PA: Davis Co.
4. Louis J. Differentiation of anemia. J Med Clin Am 1969; 53: 47-60.

