

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Anemia dan Anemia pada Ibu Hamil**

Anemia merupakan suatu kondisi tubuh apabila jumlah eritrosit atau konsentrasi hemoglobin tidak mencukupi untuk kebutuhan fisiologis tubuh. Menurut WHO dan pedoman Kemenkes 1999, *cut-off points* anemia berbeda-beda antar kelompok umur, maupun golongan individu.<sup>4</sup> Salah satu kelompok yang berisiko tinggi mengalami anemia adalah kelompok ibu hamil, meskipun anemia pada kehamilan merupakan anemia relatif yang disebabkan perubahan fisiologis tubuh.<sup>8</sup>

Anemia pada ibu hamil adalah suatu keadaan ketika kadar hemoglobin kurang dari 11 g/dl pada trimester pertama dan ketiga, dan kurang dari 10,5 g/dl pada trimester kedua. Pada ibu hamil yang tidak mengalami defisiensi zat nutrisi seperti besi atau folat, penurunan kadar hemoglobin terjadi karena volume plasma yang meningkat relatif lebih besar daripada peningkatan massa hemoglobin dan volume eritrosit.<sup>9,10</sup> Ketidakseimbangan ini akan berlanjut sampai pada trimester kedua sedangkan pada trimester ketiga ekspansi plasma akan berhenti sementara massa hemoglobin terus meningkat. Variasi frekuensi anemia selama kehamilan tergantung pada suplementasi besi yang dikonsumsi selama kehamilan.<sup>10</sup>

#### **2.2 Anemia Defisiensi Besi pada Ibu Hamil**

Penyebab tersering anemia pada masa kehamilan dan masa nifas adalah defisiensi besi dan kehilangan darah akut. Pengeluaran darah yang berlebihan disertai hilangnya besi

pada hemoglobin serta penurunan simpanan besi pada suatu kehamilan dapat menjadi kausa penting anemia defisiensi besi pada kehamilan berikutnya.<sup>10</sup>

Status gizi yang kurang sering berkaitan dengan anemia defisiensi besi. Pada kehamilan dengan satu janin, kebutuhan rata-rata sekitar 800 mg yaitu 300 mg untuk janin sedangkan plasenta 500 mg. Sekitar 200 mg atau lebih keluar melalui usus, urin, dan kulit sehingga jumlah total adalah 1000 mg yang melebihi cadangan besi pada sebagian besar wanita. Apabila perbedaan antara jumlah cadangan besi ibu dan kebutuhan besi selama kehamilan normal dikompensasi oleh penyerapan besi dari saluran cerna akan terjadi anemia defisiensi besi.<sup>10</sup>

Peningkatan volume darah yang relatif pesat selama trimester kedua dapat menyebabkan hemoglobin menurun secara tajam apabila terjadi defisiensi besi. Pada trimester ketiga laju peningkatan volume darah tidak terlalu besar, namun kebutuhan akan besi tetap meningkat peningkatan massa hemoglobin ibu berlanjut dan banyak besi disalurkan kepada janin. Karena jumlah besi yang dialihkan, neonatus dari ibu dengan anemia berat tidak menderita anemia defisiensi besi. Cadangan besi neonates berkaitan dengan status besi ibu.<sup>10</sup>

Pada wanita hamil dengan konsentrasi hemoglobin yang sama, bukti morfologis anemia defisiensi besi berupa gambaran eritrosit mikrositik-hipokrom tidak begitu menonjol dibandingkan wanita tidak hamil. Anemia defisiensi besi dengan konsentrasi hemoglobin 9 g/dl biasanya tidak disertai perubahan morfologis eritrosit yang nyata hanya kadar ferritin serum lebih rendah daripada normal dan pewarnaan besi pada sumsum tulang memberi hasil negatif, serta serum *iron-binding capacity* meningkat (tidak banyak bernilai diagnostik karena meningkat juga pada kehamilan normal tanpa defisiensi besi). Karena itu, anemia

defisiensi besi pada kehamilan terutama merupakan konsekuensi dari ekspansi volume darah tanpa ekspansi normal massa hemoglobin ibu.<sup>10,11</sup>

### **2.3 Anemia Akibat Perdarahan Akut**

Anemia akibat perdarahan lebih bermanifestasi pada masa nifas. Pada awal kehamilan, anemia akibat perdarahan sering terjadi pada kasus-kasus abortus, kehamilan ektopik, dan mola hidatidosa. Perdarahan masif membutuhkan terapi segera untuk memulihkan dan mempertahankan perfusi ke organ-organ vital. Walaupun jumlah darah yang diganti umumnya tidak mengatasi defisit hemoglobin akibat perdarahan secara tuntas, secara umum apabila hipovolemia telah teratasi dan hemostasis tercapai, anemia yang tersisa dapat diterapi dengan besi.<sup>10</sup>

### **2.4 Anemia pada Penyakit Kronik**

Berbagai penyakit terutama infeksi kronik dan neoplasma menyebabkan anemia derajat sedang yang biasanya ditandai dengan eritrosit yang sedikit hipokromik dan mikrositik.<sup>10</sup>

Pada pasien tidak hamil dengan penyakit peradangan kronik, konsentrasi hemoglobin jarang kurang dari 7 g/dl. Biasanya morfologi sel sumsum tulang tidak terlalu berubah. Konsentrasi besi serum menurun sedangkan kapasitas serum mengikat besi lebih rendah daripada ibu hamil meski tidak jauh di bawah rentang normal tidak hamil. Kadar ferritin serum biasanya meningkat. Anemia ini memperlihatkan perubahan fungsi retikuloendotelial, metabolisme besi, dan penurunan eritropoiesis dengan derajat dan kombinasi yang berbeda-beda.<sup>10</sup>

Penyakit kronik yang dapat menyebabkan anemia selama kehamilan antara lain penyakit ginjal kronik, supurasi, *inflammatory bowel disease*, lupus eritematosus sistemik, infeksi granulomatosa, keganasan, dan artritis rematoid. Seiring meningkatnya volume plasma melebihi ekspansi massa eritrosit, anemia biasanya semakin berat. Wanita dengan pielonefritis akut berat sering mengalami anemia yang nyata. Hal ini terjadi akibat meningkatnya destruksi eritrosit dengan produksi eritropoietin normal.<sup>10</sup>

## **2.5 Anemia Megaloblastik**

Anemia megaloblastik adalah anggota kelompok penyakit darah yang ditandai oleh kelainan darah dan sumsum tulang akibat gangguan sintesis DNA.<sup>10</sup>

### **2.5.1 Defisiensi Asam Folat**

Anemia ini sering ditemukan pada wanita yang tidak mengonsumsi sayuran hijau, polong-polongan, dan protein hewani. Wanita dengan anemia megaloblastik dapat mengalami mual, muntah, dan anoreksi selama kehamilan. Pada sebagian kasus, konsumsi etanol yang berlebihan dapat menjadi penyebab atau ikut berperan dalam timbulnya anemia ini.<sup>10</sup>

Kebutuhan asam folat harian pada wanita tidak hamil adalah 50-100  $\mu\text{g}$ /hari. Selama kehamilan, kebutuhan asam folat meningkat sehingga asupan yang dianjurkan adalah 400  $\mu\text{g}$ /hari. Bukti biokimiawi yang paling awal ditemui adalah penurunan aktivitas asam folat di dalam plasma sedangkan tanda morfologisnya adalah hipersegmentasi neutrofil. Eritrosit yang baru terbentuk akan menjadi makrositik seiring dengan timbulnya anemia. Jika terdapat anemia defisiensi besi maka eritrosit makrositik tidak dapat terdeteksi dengan pengukuran volume rata-rata sel darah merah (*mean*

*corpuscular volume*) kecuali dengan pemeriksaan yang teliti terhadap sediaan apus darah tepi. Eritrosit berinti terkadang muncul di darah tepi seiring dengan meningkatnya derajat keparahan anemia. Pada saat yang sama, pemeriksaan sumsum tulang akan mengungkapkan adanya eritropoiesis megaloblastik. Anemia kemudian dapat bertambah parah, dan dapat juga terjadi trombositopenia, leukopenia, atau keduanya.<sup>10</sup>

Janin tidak akan mengalami anemia walaupun ibunya menderita anemia berat akibat defisiensi folat karena janin dan plasenta mengekstraksi folat dari sirkulasi ibu secara efektif.<sup>10</sup>

### **2.5.2 Defisiensi Vitamin B12**

Anemia megaloblastik yang disebabkan oleh kekurangan vitamin B12 selama kehamilan sangat jarang terjadi. Anemia pernisiiosa Addisonian ditandai oleh kegagalan tubuh menyerap vitamin B12 karena tidak adanya factor intrinsik. Ini adalah suatu penyakit autoimun yang sangat jarang pada wanita subur, dan biasanya muncul pada wanita berusia lebih dari 40 tahun. Selain itu, kecuali apabila wanita dengan kelainan ini diterapi dengan vitamin B12, infertilitas dapat menjadi penyulit.<sup>10</sup>

Kadar vitamin B12 serum diukur dengan radioimmunoassay. Selama kehamilan, kadar ini normalnya lebih rendah daripada kadar non hamil karena berkurangnya konsentrasi protein pengangkut B12, transkobalamin. Wanita yang telah menjalani gastrektomi total harus diberi 1000 mg sianokobalamin (vitamin B12) intramuscular setiap bulan. Mereka yang menjalani gastrektotomi parsial biasanya tidak memerlukan terapi ini, tetapi selama kehamilan kadar vitamin B12 perlu dipantau. Tidak ada alasan untuk menunda pemberian asam folat selama kehamilan hanya karea kekhawatiran bahwa akan terjadi gangguan integritas saraf pada wanita yang mungkin hamil dan secara

bersamaan mengidap anemia pernisiiosa Addisonian yang tidak terdeteksi (sehingga tidak diobati).<sup>10</sup>

## **2.6 Anemia Hemolitik Didapat**

### **2.6.1 Anemia Hemolitik Autoimun**

Anemia yang disebabkan oleh faktor-faktor ini mungkin disebabkan oleh autoantibodi aktif-hangat (80-90 %), antibodi aktif-dingin, atau kombinasinya. Sindrom-sindrom ini juga dapat diklasifikasikan sebagai primer atau idiopatik, dan akibat suatu penyakit atau faktor lain. Contohnya adalah limfoma dan leukemia, penyakit jaringan ikat, beberapa infeksi, penyakit peradangan kronik, atau akibat obat.<sup>10</sup>

Pada anemia hemolitik autoimun, uji antiglobulin (Coombs) langsung dan tidak langsung biasanya positif. Hemolisis dan uji antiglobulin yang positif mungkin merupakan konsekuensi dari adanya antibody IgM atau IgG antieritrosit. Gambaran khas pada sediaan apus darah tepi adalah sferositosis dan retikulositosis. Penyakit agglutinin dingin (cold agglutinin disease) dapat dipicu oleh *Mycoplasma pneumoniae* atau mononucleosis infeksiosa. Wanita dengan anemia hemolitik autoimun kadang-kadang memperlihatkan percepatan hemolisis yang mencolok selama hamil.<sup>10</sup>

### **2.6.2 Anemia Hemolitik Akibat Obat**

Mekanisme kerja anemia hemolitik akibat obat berbeda-beda, tetapi umumnya terjadi karena cedera imunologis sel darah merah yang diperantarai oleh obat. Obat bekerja sebagai haptan berafinitas tinggi dengan suatu protein sel darah merah tempat melekatnya antibodi antiobat ini, contohnya antibody IgM antipenisilin. Obat dapat bekerja sebagai haptan berafinitas rendah dan melekat ke protein membran sel.<sup>10</sup>

Tingkat keparahan gejala tergantung dari derajat hemolisis. Biasanya terjadi hemolisis kronik ringan sampai sedang, tetapi beberapa obat yang bekerja sebagai hapten berafinitas rendah dapat memicu hemolisis akut yang parah. Penelitian yang pernah dilakukan melaporkan tujuh kasus anemia hemolitik berat akibat sefotetan profilaksis untuk tindakan obstetris. Hasil pemeriksaan menunjukkan uji antiglobulin positif, terdapat sferositosis dan retikulositosis, serta mungkin terjadi trombositopenia dan leukopenia. Pada sebagian besar kasus, penghentian obat menyebabkan gejala-gejala hilang. Hemolisis akibat obat lebih sering berkaitan dengan defek enzim eritrosit kongenital, misalnya defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) yang parah terutama pada wanita Amerika-Afrika.<sup>10</sup>

### **2.6.3 Anemia Hemolitik Akibat Kehamilan**

Anemia hemolitik yang tidak jelas sebabnya pada kehamilan jarang dijumpai tetapi mungkin merupakan entitas tersendiri dan pada kelainan ini terjadi hemolisis berat yang dimulai pada awal kehamilan dan reda dalam beberapa bulan setelah melahirkan. Penyakit ini ditandai oleh tidak adanya bukti mekanisme imunologik atau defek intra atau ekstraeritrosit. Karena janin-bayi juga mungkin memperlihatkan hemolisis transien, terdapat suatu kausa imunologis. Terapi kortikosteroid terhadap ibu biasanya efektif.<sup>10</sup>

### **2.6.4 Hemoglobinuria Nokturnal Paroksismal**

Kondisi ini merupakan suatu gangguan sel induk hemopoetik yang ditandai oleh terbentuknya trombosit, granulosit, dan eritrosit yang cacat. Hemoglobinuria nokturnal paroksismal merupakan penyakit didapat dan timbul dari satu klon sel yang abnormal, kurang lebih seperti neoplasma. Salah satu gen terkait X yang mengalami mutasi dan

berperan dalam penyakit ini disebut PIG-A (fosfatilinositol glikan protein A). Protein-protein utama abnormal yang terbentuk di membran eritrosit dan granulosit menyebabkan sel-sel tersebut sangat rentan mengalami lisis oleh komplemen.<sup>10</sup>

Gambaran klinisnya sama seperti anemia hemolitik didapat dengan awitan perlahan dan perjalanan penyakit yang kronik. Hemoglobinuria terjadi dalam interval yang tidak teratur dan tidak selalu malam hari. Hemolisis dapat dipicu oleh transfusi, infeksi, atau pembedahan. Keparahan penyakit berkisar dari ringan sampai mematikan. Penyulit mencakup penyulit yang terjadi pada anemia kronik, dan diperparah oleh defisiensi besi akibat pengeluaran besi melalui urin. Hampir 40 % pasien menderita thrombosis vena hepatica. Kelainan ginjal dan hipertensi juga sering terjadi. Median angka harapan hidup setelah didiagnosis adalah 10 tahun tetapi 15 % pasien mengalami remisi jangka panjang secara spontan. Belum ada terapi yang definitive, kecuali mungkin transplantasi sumsum tulang.<sup>10</sup>

### **2.6.5 Anemia Didapat Lainnya**

Hemolisis fragmentasi (mikroangiopatik) yang nyata disertai hemoglobinemia kadang-kadang menjadi penyulit preeklamsia-eklamsia yang sering disebut sebagai sindrom HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzym and Low Platelets). Anemia hemolitik didapat yang paling fulminan pada kehamilan adalah yang disebabkan oleh eksotoksin *Clostridium perfringens* atau streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A. Endotoksin bakteri gram-negatif, atau lipopolisakarida terutama pada pielonefritis akut sampai berat mungkin disertai oleh tanda-tanda hemolisis dan anemia ringan sampai sedang.<sup>10</sup>



## **2.6.6 Anemia Hemolitik Akibat Defek Eritrosit Herediter**

Eritrosit yang normal berbentuk seperti cakram bikonkaf dengan luas permukaan membran lebih besar dibandingkan dengan volumenya sehingga memungkinkan terjadinya berbagai deformasi siklik reversibel sewaktu eritrosit menghadapi gaya regangan yang tercipta di arteri dan berjalan melalui celah-celah lien yang lebih kecil daripada diameter melintangnya. Sejumlah defisiensi enzim atau kelainan herediter membran eritrosit menyebabkan destabilisasi lapis-ganda lemak membran. Dengan adanya lemak yang hilang dari membran eritrosit, luas permukaan yang berkurang, dan sel yang kurang lentur sehingga mengalami hemolisis menyebabkan anemia dengan derajat bervariasi. Kelainan herediter membran yang dapat mempercepat destruksi eritrosit antara lain sferositosis herediter, piropoikilositosis, dan ovalositosis.<sup>10</sup>

### **2.6.6.1 Sferositosis Herediter**

Sebagian besar defisiensi herediter protein membran eritrosit disebabkan oleh defisiensi spektrin dominan autosom dengan penetrasi bervariasi. Selain itu, kelainan dapat juga bersifat resesif autosom dan mungkin disebabkan oleh defisiensi ankrin atau protein 4.2 atau kombinasinya. Penyakit-penyakit ini secara klinis ditandai oleh anemia dan ikterus dengan derajat bervariasi akibat hemolisis sel darah merah mikrosferositik. Diagnosis pasti dibuktikan dengan sferosit pada apusan darah tepi, retikulositosis, dan peningkatan fragilitas osmotik.<sup>10</sup>

Hemolisis dan anemia yang menyertainya bergantung pada keutuhan limpa, yang biasanya membesar. Splenektomi dapat mengurangi hemolisis, anemia, dan ikterus walaupun tidak memperbaiki defek membran, sferositosis, atau peningkatan fragilitas

osmotik. Krisis yaitu anemia berat akibat percepatan destruksi sel darah merah atau kegagalan produksi atau keduanya, dapat terjadi pada wanita yang limpanya masih berfungsi.<sup>10</sup>

#### **2.6.6.2 Defisiensi Enzim Sel Darah Merah**

Dalam keadaan anaerob, eritrosit membutuhkan enzim dalam jumlah tertentu agar dapat menggunakan glukosa. Tidak semua defisiensi enzim ini dapat menyebabkan anemia nonsferotik hereditas. Sebagian besar bersifat resesif autosom, kecuali defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase karena diturunkan oleh faktor X. Terdapat lebih dari 400 varian enzim ini. Pada keadaan homozigot, kedua kromosom X terkena sedangkan pada keadaan heterozigot satu kromosom yang terkena. Inaktivasi acak kromosom X yang menyebabkan terjadinya berbagai defisiensi aktivitas enzim. Infeksi atau beberapa obat oksidan dapat memicu hemolisis pada sebagian wanita heterozigot serta homozigot. Karena itu, anemia bersifat episodic, walaupun beberapa varian menyebabkan hemolisis nonsferositik kronik. Karena eritrosit muda mengandung aktivitas enzim yang lebih tinggi daripada eritrosit tua, tanpa adanya depresi sumsum tulang, anemia akhirnya akan mengalami stabilisasi dan terkoreksi segera setelah obat penyebab dihentikan.<sup>10</sup>

Defisiensi piruvat kinase bersifat resesif autosom. Terdapat sejumlah kelainan enzim lain yang sangat jarang yang sebagian di antaranya dapat menyebabkan hemolisis, dan sebagian yang tidak. Walaupun derajat hemolisis kronik berbeda-beda, beberapa episode anemia berat pada semua defisiensi enzim ini dipicu oleh obat atau infeksi lain.<sup>10</sup>

## 2.7 Anemia Aplastik dan Hipoplastik

Diagnosis anemia aplastik ditegakkan apabila dijumpai anemia, biasanya disertai trombositopenia, leukopenia, dan sumsum tulang yang sangat hiposelular. Pada sekitar sepertiga kasus, anemia dipicu oleh obat atau zat kimia lain, infeksi, radiasi, leukemia, dan gangguan imunologis sedangkan 2/3 kasus lainnya penyebab tidak diketahui. *Anemia Fanconi* dan *sindrom Diamond-Blackfan* merupakan penyakit hereditas. Kelainan fungsional mendasar tampaknya adalah penurunan mencolok sel induk yang terikat di sumsum tulang. Banyak bukti yang menyatakan bahwa penyakit ini diperantarai oleh proses imunologis. Pada penyakit yang parah, yang didefinisikan sebagai hiposelularitas sumsum tulang yang kurang dari 25 %, angka kelangsungan hidup 1 tahun hanya 20 %.<sup>10</sup>

### 2.7.1 Anemia Aplastik pada Kehamilan

Pada sebagian besar kasus, anemia aplastik dan kehamilan tampaknya terjadi bersamaan secara kebetulan. Karena sekitar sepertiga wanita membaik setelah terminasi kehamilan, dipostulasikan bahwa kehamilan melalui suatu cara memicu hipoplasia eritroid. Yang jelas, pada beberapa wanita, anemia hipoplastiknya pertama kali diidentifikasi saat hamil dan kemudian membaik atau bahkan sembuh saat kehamilan berakhir namun kambuh pada kehamilan berikutnya.<sup>10</sup>

Rijhsinghani dan Wiechert melaporkan dua kehamilan pada seorang wanita dengan anemia Diamond-Blackfan. Aplasia sel darah merah murni yang jarang ini mungkin diwariskan secara resesif autosom. Sebagian pasien berespons terhadap terapi glukokortikoid, tetapi sebagian besar bergantung pada transfusi. *Penyakit Gaucher* adalah suatu defisiensi enzim lisosom resesif autosom yang mengenai banyak sistem organ.

Anemia dan trombositopenia diperparah oleh kehamilan. Kemudian mereka membuktikan bahwa terapi sulih enzim *agluserase* memperbaiki hasil kehamilan pada 6 wanita.<sup>10</sup>

Dua risiko besar bagi wanita hamil dengan anemia aplastik adalah perdarahan dan infeksi. Pada kasus-kasus yang dilaporkan sejak tahun 1960, angka kematian selama atau setelah kehamilan adalah 50 %, dan kematian hampir selalu disebabkan oleh perdarahan atau sepsis. Anemia Fanconi tampaknya memiliki prognosis yang lebih baik. Alter dkk. (1991) mengkaji kepustakaan dan menyimpulkan bahwa wanita yang menjadi hamil mengalami perbaikan penyakit.<sup>10</sup>

## 2.8 Zat Besi

Besi merupakan bagian dari molekul hemoglobin sehingga apabila besi berkurang maka sintesa hemoglobin akan berkurang dan mengakibatkan kadar hemoglobin akan turun. Hemoglobin merupakan unsur yang sangat vital bagi tubuh manusia, karena kadar hemoglobin yang rendah mempengaruhi kemampuan menghantarkan oksigen yang sangat dibutuhkan oleh seluruh jaringan tubuh.<sup>12</sup>

Pada saat yang bersamaan, tubuh juga harus melindungi dirinya dari besi bebas, yang memiliki toksin tinggi dan berpartisipasi dalam reaksi kimia yang menghasilkan radikal bebas seperti O<sub>2</sub> atau OH- tunggal. Konsekuensinya, mekanisme yang rumit telah berevolusi yang memungkinkan besi tersedia untuk fungsi-fungsi fisiologis sementara dalam waktu yang bersamaan menjaga elemen ini dan penanganan sedemikian rupa sehingga toksisitasnya dapat terhindar.<sup>13</sup>

Besi berperan utama untuk membawa oksigen sebagai bagian dari hemoglobin. Oksigen juga berikatan dengan myoglobin di otot. Tanpa besi, sel dapat kehilangan kapasitasnya untuk mengantar elektron dan metabolisme energi. Pada sel eritroid, sintesa hemoglobin yang buruk, menghasilkan anemia dan penurunan hantaran oksigen ke jaringan.<sup>13</sup>

### 2.8.1 Absorpsi Besi

Absorpsi besi tergantung pada jumlah besi pada makanan, bioavailabilitas besi, serta kebutuhan akan besi. Absorpsi besi dapat dipengaruhi beberapa fase yang berbeda. Pada fase luminal, besi dalam makanan diolah dalam lambung kemudian diserap duodenum. Fase mucosal merupakan proses aktif penyerapan dalam mukosa usus sedangkan fase korporeal meliputi proses transportasi besi dalam sirkulasi, utilisasi besi oleh sel-sel yang memerlukan, dan penyimpanan besi oleh tubuh.<sup>13</sup>

**Tabel 2.** Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Besi

Dibantu Oleh	Dihambat Oleh
<p>Faktor Diet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan besi heme</li> <li>• Peningkatan makanan hewani</li> <li>• Garam besi ferrous</li> </ul> <p>Faktor luminal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH asam</li> <li>• Low-molecular-weight-soluble chelates (mis. Vitamin C, gula, asam amino)</li> <li>• Daging</li> </ul> <p>Faktor sistemik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defisiensi besi</li> <li>• Peningkatan eritropoiesis</li> <li>• Eritropoiesis infeksius</li> <li>• Kehamilan</li> <li>• Hipoksia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan besi heme</li> <li>• Penurunan makanan hewani</li> <li>• Garam besi ferric</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basa (mis. sekresi pankreas)</li> <li>• Kompleks besi insoluble (phytates, tannates pada besi, kulit padi)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Besi berlebih</li> <li>• Penurunan eritropoiesis</li> <li>• Kelainan inflamasi (hepsidin)</li> </ul>

## 2.8.2 Siklus Besi pada Manusia

Pertukaran besi dalam tubuh merupakan lingkaran tertutup yang diatur oleh besarnya besi yang diserap usus, sedangkan kehilangan besi fisiologik bersifat tetap. Besi diabsorpsi dari diet (berkisar antara 1-2 mg per hari) atau pelepasan sirkulasi cadangan dalam ikatan plasma ke transferrin, besi pengangkut protein.<sup>(26)</sup> Besi dari usus dalam bentuk transferin akan bergabung dengan besi yang dimobilisasi dari makrofag dalam sumsum tulang sebesar 22 mg untuk dapat memenuhi kebutuhan eritropoiesis sebanyak 24 mg per hari.<sup>27</sup> Pertukaran (waktu paruh) transferin terikat besi sangat cepat-biasanya 60-90 menit. Oleh karena, hampir seluruh besi yang ditranspor oleh transfer diantar ke eritroid sumsum tulang. Dengan perkiraan level besi plasma 80-100  $\mu\text{g/dL}$ , jumlah besi yang melewati transferrin adalah 20-40 mg per hari.<sup>13</sup>

Eritrosit yang terbentuk secara efektif yang akan beredar melalui sirkulasi memerlukan besi 17 mg, sedangkan besi sebesar 7 mg akan dikembalikan ke makrofag karena terjadinya eritropoiesis infektif (hemilisis inamedular).<sup>23</sup>

Pada individu normal, rentang hidup rata-rata dari sel darah merah adalah 120 hari. Sehingga 0,8-1,0 % sel darah merah bertukar setiap hari. Pada akhir masa hidupnya, sel darah merah tidak dikenali oleh sel dari system retikuloendotelial (RE), dan sel akan mengalami fagositosis. Besi yang terdapat pada eritrosit yang beredar, setelah mengalami proses penuaan juga akan dikembalikan pada makrofag sumsum tulang sebesar 17 mg. sehingga dengan demikian dapat dilihat suatu lingkaran tertutup.<sup>13,23</sup>

## 2.9 Vitamin C

Vitamin C adalah kristal putih yang mudah larut dalam air dan paling labil. Dalam keadaan kering, vitamin C cukup stabil, tetapi dalam keadaan terlarut. Vitamin C mudah rusak jika bersentuhan dengan udara (oksidasi) terutama dalam keadaan panas. Vitamin C tidak stabil dalam larutan alkali tetapi cukup stabil dalam larutan asam. Vitamin C berfungsi sebagai sumber *reducing equivalent* di seluruh tubuh meski hanya beberapa reaksi enzim yang membutuhkan vitamin C seperti proses hidrosilasi menggunakan molekul oksigen dengan kofaktor besi atau tembaga. Dalam reaksi tersebut vitamin C mempunyai 2 peranan : (1) sebagai sumber elektron untuk mereduksi oksigen, (2) sebagai zat pelindung untuk memelihara status reduksi besi.<sup>29</sup>

### 2.9.1 Hubungan Vitamin C dan Besi terhadap Hemoglobin

Vitamin C berperan penting dalam penyerapan besi terutama dari besi nonhem yang banyak ditemukan dalam makanan nabati. Bahan makanan yang mengandung besi hem mampu diserap sebanyak 37% sedangkan bahan makanan golongan besi nonhem hanya 5% yang dapat diserap oleh tubuh. Dengan adanya zat pendorong penyerapan seperti vitamin C dan faktor-faktor pendorong lain seperti daging, ayam, ikan penyerapan zat besi dapat ditingkatkan. Vitamin C bertindak sebagai *enhancer* yang kuat dalam mereduksi ion ferri menjadi ion ferro, sehingga mudah diserap dalam pH lebih tinggi dalam duodenum dan usus halus. Vitamin C menghambat pembentukan hemosiderin yang sukar dimobilisasi untuk membebaskan besi bila diperlukan. Absorpsi besi dalam bentuk nonhem meningkatkan empat kali lipat bila ada vitamin C. Vitamin C berperan dalam memindahkan besi dari transferin di dalam plasma ke ferritin.<sup>30</sup>

Hasil penelitian Saidin, 1998 melaporkan bahwa dengan pemberian vitamin C dalam bentuk tablet maupun dalam bentuk bahan makanan (buah pepaya) dapat meningkatkan penyerapan besi ibu hamil. Pemberian tablet vitamin C 100 mg meningkatkan penyerapan besi 37,5% - 46,0% pada bumil dengan makanan pokok beras, jagung dan tiwul. Sedangkan dengan pemberian vitamin C dalam bentuk bahan makanan (250 g buah pepaya) meningkatkan penyerapan 42 – 54.2%.<sup>14</sup>

Pengaruh vitamin C atau asam askorbat adalah dose related dan signifikan pada semua jenis makanan. Hubungan secara tidak langsung ini memberikan pengaruh utama pada pemberian pertama 25-50 mg asam askorbat dalam makanan, penambahan asam askorbat selanjutnya relatif kurang efektif.<sup>14</sup>

Hasil penelitian Saidin dan Sukati, 1997 tentang pemberian tablet besi dengan penambahan vitamin C terhadap perubahan kadar Hb dan ferritin serum membuktikan bahwa pemberian tablet besi dan vitamin C 150 mg, dapat meningkatkan kadar hemoglobin yang tertinggi dibandingkan dengan kelompok lain.<sup>14</sup>

## **2.10 Asam Folat**

Asam folat merupakan senyawa induk dari sekumpulan senyawa folat dengan berat molekul (BM) 441. Molekul asam folat terdiri dari tiga gugus yaitu pteridin, suatu cincin yang mengandung atom nitrogen, cincin psoriasis amino-benzoic acid (PABA) dan asam glutamat. Tubuh manusia tidak dapat mensintesis struktur folat, sehingga membutuhkan asupan dari makanan. Walaupun banyak bahan makanan yang mengandung folat, tetapi karena sifatnya termolabil dan larut dalam air, sering kali folat



dari bahan-bahan makanan tersebut rusak karena proses memasak. Defisiensi asam folat biasanya terjadi pada minggu-minggu pertama kehidupan bayi prematur, walaupun defisiensi yang berat jarang terjadi. Kelompok yang paling sering memperlihatkan gejala-gejala defisiensi asam folat adalah ibu hamil dan ibu menyusui. Defisiensi asam folat biasanya dihubungkan dengan anemia megaloblastik, kemungkinan adanya neural tube defect (NTD) dan hiperhomosistemia. Anemia megaloblastik dilaporkan 3%-75% terjadi pada wanita yang tidak menerima asupan asam folat. Di Afrika Selatan 90% wanita melahirkan dan wanita menyusui menderita defisiensi asam folat. Di Indonesia belum ada data yang pasti.<sup>15</sup>

## **2.11 Vitamin B12**

Defisiensi vitamin B12 berhubungan dengan pertumbuhan dan perkembangan anak melalui perannya sebagai kofaktor dalam beberapa reaksi enzim. Salah satu peran vitamin B12 adalah dalam sintesis hemoglobin dan sel-sel darah merah melalui metabolisme lemak, protein dan asam folat. Peran vitamin B12 dalam perkembangan anak termasuk perkembangan kognitif diduga melalui fungsinya sebagai kofaktor dalam sistem saraf pusat. Selain itu juga kemungkinan erat kaitannya dengan fungsi vitamin B12 dalam metabolisme asam lemak esensial untuk pemeliharaan myelin. Defisiensi vitamin B12 dalam waktu lama dapat menyebabkan kerusakan sistem syaraf yang tidak dapat diperbaiki dan akhirnya dapat menyebabkan kematian sel-sel syaraf. Beberapa penelitian menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin B12 cukup tinggi pada anak-anak. Penelitian di Kenya menunjukkan bahwa 80,7% anak sekolah mengalami defisiensi

vitamin B12 tingkat berat dan sedang, dan di Guatemala 33% anak usia 5-12 tahun juga mengalami defisiensi vitamin B12.<sup>16,17</sup>

Vitamin B12 hanya ditemukan dalam pangan hewani seperti daging, susu, dan telur, sehingga diperkirakan anak yang jarang makan makanan tersebut akan mengalami defisiensi vitamin B12. Sumber pangan hewani umumnya relatif lebih mahal dibandingkan dengan pangan nabati, sehingga diperkirakan konsumsi pangan hewani rendah pada keluarga ekonomi rendah. Menurut Hardinsyah (2001), sebagian anak di Indonesia masih mempunyai masalah ketidakcukupan nutrisi mikro, terutama karena kekurangan pangan hewani. Berdasarkan hasil Survei Demografi dan Kesehatan di Indonesia (SDKI 1997) hanya setengah dari jumlah anak yang memperoleh pangan hewani, bahkan semakin bertambah umur anak semakin sedikit persentase yang memperoleh pangan hewani. Hal ini menunjukkan bahwa anak-anak sejak usia dini sudah mempunyai resiko kekurangan gizi mikro, yang akan berpengaruh pada pertumbuhan dan perkembangan anak.<sup>16,17</sup>

## **2.12 Kalsium**

Kalsium diperlukan untuk membentuk dan mempertahankan kekuatan tulang dan gigi. Bila kadar kalsium dalam darah rendah, tubuh akan meningkatkan produksi hormon paratiroid yang berfungsi merangsang pelepasan kalsium dari tulang dan reabsorpsi kalsium dalam ginjal untuk mempertahankan kadar kalsium dalam darah. Absorpsi kalsium pada saluran cerna juga akan ditingkatkan dengan pemberian vitamin D. Bila asupan kalsium dalam makanan kurang, maka deposit kalsium dalam tulang akan menurun dan pelepasan kalsium dari tulang akan semakin meningkat, mengakibatkan

terjadinya osteoporosis. Selain hormon paratiroid dan vitamin D, densitas tulang juga dipengaruhi oleh hormon tiroksin, estrogen dan testosteron.<sup>18</sup>

Kalsium merupakan salah satu zat yang menghambat penyerapan zat besi, karena jika bersenyawa dengan zat besi akan membentuk senyawa tidak larut dalam air yang akan menghambat penyerapan zat besi.<sup>19</sup>

### **2.13 Zinc**

Zinc berperan di dalam bekerjanya lebih dari 10 macam enzim. Berperan di dalam sintesa Dinukleosida Adenosin (DNA) dan Ribonukleosida Adenosin (RNA), dan protein. Maka bila terjadi defisiensi zinc dapat menghambat pembelahan sel, pertumbuhan dan perbaikan jaringan.<sup>20</sup>

Zinc umumnya ada di dalam otak, dimana zinc mengikat protein. Kekurangan zinc akan berakibat fatal terutama pada pembentukan struktur otak, fungsi otak dan mengganggu respon tingkah laku dan emosi. Zinc adalah suatu komponen dari beberapa sistem enzim, yang berfungsi di dalam sintesa protein, transport karbon dioksida dan di dalam proses penggunaan vitamin A.<sup>20</sup>

Prasad dan Halsted mengatakan bahwa defisiensi zinc menyebabkan stunting dan hypogonadism pada anak laki-laki petani Iranian. Mereka kemudian menegaskan dalam hipotesis mereka pada remaja di Egyptian dan Iranian melalui penelitian tentang metabolisme zinc dan percobaan terapeutik. Defisiensi zinc juga diketahui terjadi pada anak-anak dan orang dewasa di beberapa negara, dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting.<sup>20</sup>

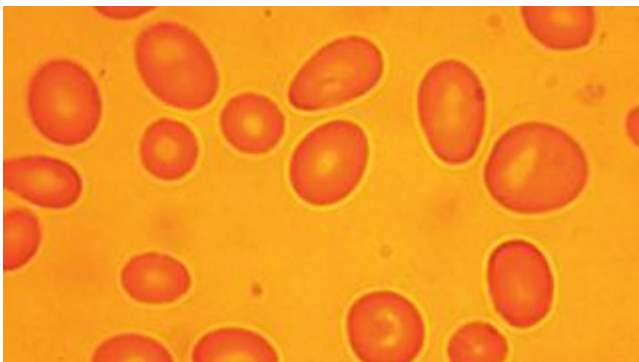
Secara tidak langsung defisiensi seng akan mempengaruhi metabolisme besi karena seng berperan sebagai kofaktor dalam reaksi oksidasi retinol. Konsentrasi retinol plasma yang rendah berkaitan dengan penurunan besi plasma dan hemoglobin.<sup>17,20</sup>

## 2.14 Morfologi Eritrosit pada Anemia

Penyebab anemia dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran sel darah merah pada apusan darah tepi dan parameter *automatic cell counter*. Sel darah merah normal mempunyai volume 80-96 femtoliter (1 fL = 10<sup>-15</sup> liter) dengan diameter kira-kira 7-8 micron, sama dengan inti limfosit kecil. Sel darah merah yang berukuran lebih besar dari inti limfosit kecil pada apus darah tepi disebut makrositik. Sel darah merah yang berukuran lebih kecil dari inti limfosit kecil disebut mikrositik. *Automatic cell counter* memperkirakan volume sel darah merah dengan sampel jutaan sel darah merah dengan mengeluarkan angka *mean corpuscular volume* (MCV) dan angka dispersi *mean* tersebut. Angka dispersi tersebut merupakan koefisien variasi volume sel darah merah atau *RBC distribution width* (RDW). RDW normal berkisar antara 11,5-14,5%. Peningkatan RDW menunjukkan adanya variasi ukuran sel.<sup>21</sup>

### 2.14.1 Anemia Makrositik

Anemia makrositik merupakan anemia dengan karakteristik MCV di atas 100 fL.



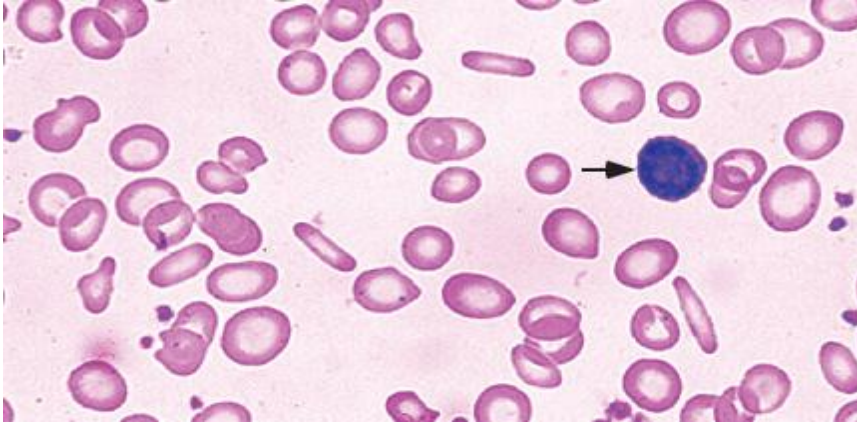
**Gambar 1.** Anemia Makrositik

Anemia makrositik dapat disebabkan oleh:

- Peningkatan retikulosit
- Peningkatan MCV merupakan karakteristik normal retikulosit. Semua keadaan yang menyebabkan peningkatan retikulosit akan memberikan gambaran peningkatan MCV
  - Metabolisme abnormal asam nukleat pada prekursor sel darah merah (defisiensi folat atau cobalamin, obat-obat yang mengganggu sintesa asam nukleat: zidovudine, hidroksiurea)
  - Gangguan maturasi sel darah merah (sindrom mielodisplasia, leukemia akut)
  - Penggunaan alkohol
- Penyakit hati
- Hipotiroidisme<sup>21</sup>

#### **2.14.2 Anemia Mikrositik**

Anemia mikrositik merupakan anemia dengankarakteristik sel darah merah yang kecil (MCV kurang dari 80 fL). Anemia mikrositik biasanya disertai penurunan hemoglobin dalam eritrosit. Dengan penurunan *MCH* (*mean concentration hemoglobin*) dan MCV, akan didapatkan gambaran mikrositik hipokrom pada apusan darah tepi.



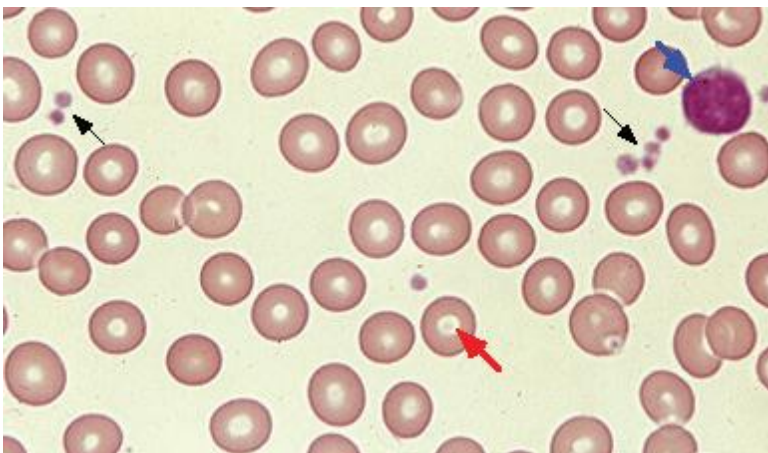
**Gambar 2.** Anemia Mikrositik

Penyebab anemia mikrositik hipokrom:

- Berkurangnya Fe: anemia defisiensi Fe, anemia penyakit kronis/anemia inflamasi, defisiensi tembaga.
- Berkurangnya sintesis heme: keracunan logam, anemia sideroblastik kongenital dan didapat.
- Berkurangnya sintesis globin: talasemia dan hemoglobinopati.<sup>21</sup>

### 2.14.3 Anemia Normositik

Anemia normositik adalah anemia dengan MCV normal (antara 80-100 fL).



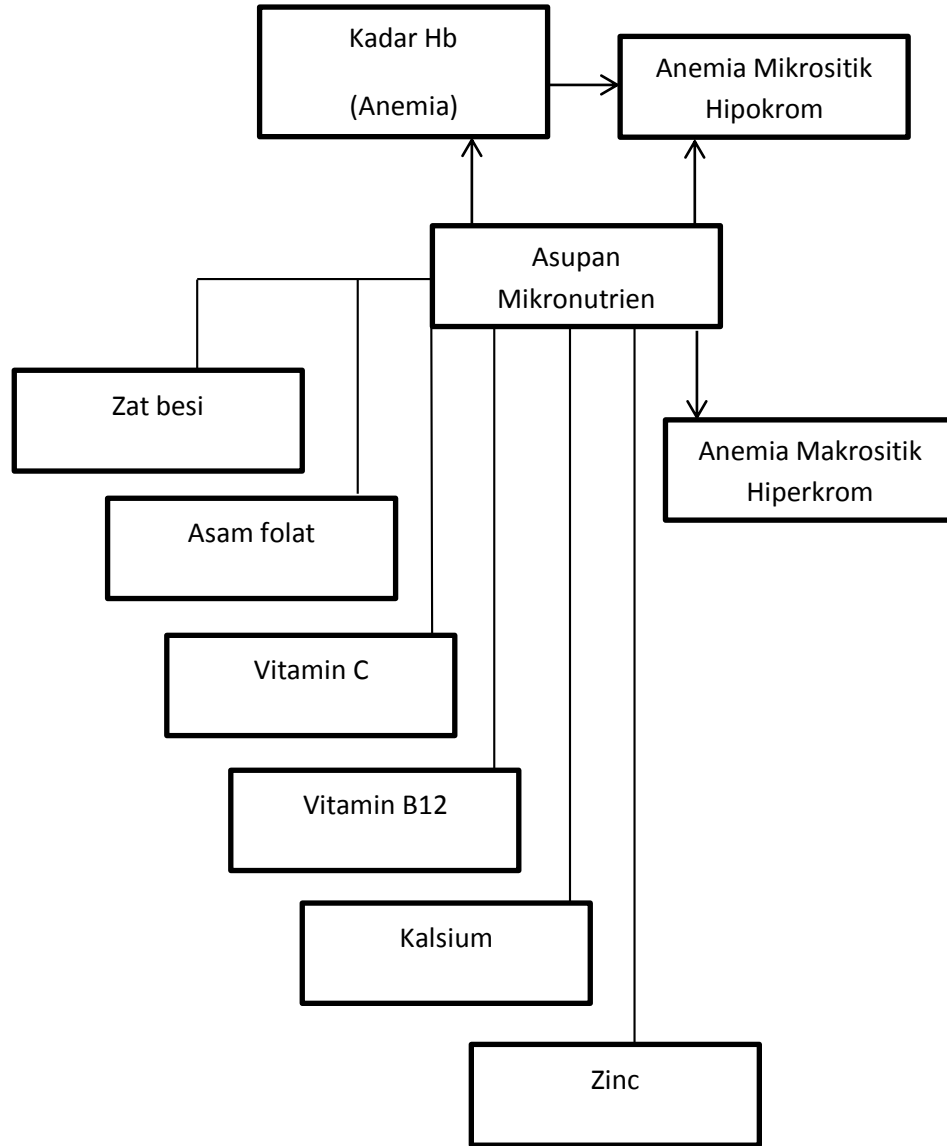
**Gambar 2.** Anemia normositik

Keadaan ini dapat disebabkan oleh:

- Anemia pada penyakit ginjal kronik.
- Sindrom anemia kardioresenal: anemia, gagal jantung, dan penyakit ginjal kronik.
- Anemia hemolitik:
  - Anemia hemolitik karena kelainan intrinsik sel darah merah: Kelainan membran (sferositosis herediter), kelainan enzim (defisiensi G6PD), kelainan hemoglobin (penyakit *sickle cell*).
  - Anemia hemolitik karena kelainan ekstrinsik sel darah merah: imun, autoimun (obat, virus, berhubungan dengan kelainan limfoid, idiopatik), alloimun (reaksi transfusi akut dan lambat, anemia hemolitik neonatal), mikroangiopati (purpura trombositopenia trombotik, sindrom hemolitik uremik), infeksi (malaria), dan zat kimia (bisa ular).<sup>21</sup>

# KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, & HIPOTESIS

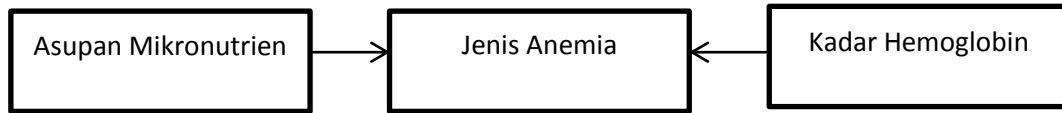
## 2.15 Kerangka Teori



**Gambar 4.** Kerangka Teori



## 2.16 Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep

## 2.17 Hipotesis

### 2.17.1 Hipotesis Mayor

Terdapat hubungan antara asupan mikronutrien dengan jenis anemia pada ibu hamil

### 2.17.2 Hipotesis Minor

1. Terdapat hubungan antara asupan mikronutrien (zat besi, asam folat, vitamin B12, vitamin C, kalsium, zink) dengan kadar hemoglobin pada ibu hamil
2. Terdapat hubungan antara asupan besi dengan jenis anemia pada ibu hamil
3. Terdapat hubungan antara asupan asam folat dengan jenis anemia pada ibu hamil
4. Terdapat hubungan antara vitamin B12 dengan jenis anemia pada ibu hamil
5. Terdapat hubungan antara vitamin C dengan jenis anemia pada ibu hamil
6. Terdapat hubungan antara kalsium dengan jenis anemia pada ibu hamil
7. Terdapat hubungan zink dengan jenis anemia pada ibu hamil