

Pemantauan dan Evaluasi Pemberian Besi pada Anemia Defisiensi Besi

Murti Andriastuti, Andintia Aisyah Santoso

Tujuan:

1. Mengetahui pendekatan diagnosis dan konsekuensi anemia defisiensi besi (ADB)
2. Mengetahui upaya pencegahan ADB
3. Mampu memberikan pengobatan ADB
4. Mampu melakukan pemantauan dan evaluasi kasus ADB

Anemia didefinisikan sebagai kondisi jumlah sel darah merah atau hemoglobin di bawah rentang normal untuk usia dan jenis kelamin yang menyebabkan penurunan kapasitas pembawa oksigen. Salah satu penyebab anemia adalah jumlah besi inadekuat sehingga tubuh tidak dapat memproduksi hemoglobin dalam jumlah yang cukup. Anemia defisiensi besi (ADB) pada anak umumnya disebabkan karena masalah nutrisi. Dalam jangka panjang, anak dengan ADB akan mengalami gangguan tumbuh kembang yang sifatnya ireversibel sehingga penting dilakukan pencegahan dan penanganan yang tepat.¹

Prevalensi anemia dan ADB

Anemia masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Pada tahun 2019, data dari World Health Organization (WHO) menunjukkan bahwa prevalensi anemia pada anak usia 6-59 bulan di seluruh dunia mencapai 39,8%.² Angka tersebut tidak jauh berbeda dengan prevalensi anemia di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, yakni 38,5% (0-59 bulan); 26,8% (5-14 tahun); dan 32,0% (15-24 tahun).³ Sebanyak 30-50% kasus anemia pada anak dan kelompok usia lainnya disebabkan oleh defisiensi besi.⁴ Penelitian terkait prevalensi ADB anak di Indonesia pun masih terbatas dengan hasil yang bervariasi. Sebuah studi pada populasi anak usia 6-18 tahun menunjukkan prevalensi anemia sebesar 14,0%; ADB 5,8%; defisiensi besi 18,4%; dan deplesi besi 4,3%.⁵ Berdasarkan data South East Asian Nutrition Survey (SEANUTS)

tahun 2013 pada anak 0-12 tahun, didapatkan persentase anemia mencapai 17,6 % (daerah perkotaan) dan 18,5% (daerah pedesaan) dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia <2 tahun. Sementara itu, persentase defisiensi besi sebesar 4,6% (daerah perkotaan) dan 8,8% (daerah pedesaan) dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia 2-<5 tahun.⁶ Beberapa penelitian di negara lain menunjukkan jumlah kasus ADB anak <5 tahun yang bervariasi, yakni Taiwan 4,1%; Malaysia 7,7%; Pakistan 33,2%; Belanda 8,5%; dan Kanada 7,1%.⁷

Dampak ADB terhadap perkembangan anak

Tubuh manusia mengandung 3-4 gram besi yang sebagian besar digunakan oleh eritrosit untuk mengikat dan membawa oksigen ke seluruh tubuh. Makrofag di limpa, sumsum tulang, dan hepar menggunakan besi kembali dari eritrosit yang lisis sehingga tersedia besi untuk proses eritropoiesis. Besi yang tersisa kemudian disimpan di hepatosit atau enterosit, sel yang juga berperan sebagai regulator kadar besi sistemik. Besi dapat disimpan dalam bentuk feritin, jika diperlukan dapat dilepaskan ke aliran darah oleh ferroportin. Setelah itu, besi berikatan dengan transferin dan didistribusikan ke berbagai organ tubuh. Homeostasis besi utamanya diatur oleh hepcidin yang berperan menginisiasi internalisasi dan degradasi ferroportin sehingga kadar besi di sirkulasi berkurang. Agar besi dapat ditranspor dari tempat penyimpanan dan availabilitasnya meningkat, eritropoietin (EPO) menstimulasi eritroblas untuk melepaskan protein yang mencegah produksi hepcidin. Peningkatan EPO tersebut disebabkan oleh berbagai kondisi kekurangan oksigen (hipoksia).⁸

Besi berperan penting dalam berbagai proses fisiologis, terutama imunitas dan tumbuh kembang. Berbagai studi menunjukkan bahwa besi dibutuhkan untuk proliferasi sel imun, khususnya limfosit T, serta regulasi aktivitas sitokin (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , dan IFN- γ).⁹ Pada studi uji kontrol acak di Kenya, ditemukan bahwa anak dengan ADB memiliki respon imun yang rendah terhadap pemberian vaksin difteri, pertusis, dan pneumokokus.¹⁰ Besi juga berperan dalam perkembangan kognitif, meliputi pembentukan otak (terutama area hipokampus), mielinisasi neuron, serta produksi neurotransmitter (dopamin, adrenalin, noradrenalin, dan serotonin). Kondisi ADB menyebabkan gangguan proses berpikir yang berkaitan dengan daya fokus dan daya tangkap. Sebuah studi literatur menunjukkan bahwa anak dengan defisiensi besi kronis memiliki skor bahasa dan kemampuan motorik yang lebih rendah dibandingkan anak normal. Mengingat bahwa peran besi sangat krusial dalam periode lonjakan pertumbuhan otak (*brain growth spurt*), kelompok anak usia 6-24 bulan dengan defisiensi besi memiliki risiko jangka panjang yang lebih tinggi. Di samping asupan besi, gangguan imunitas serta

perkembangan pada anak ADB juga dipengaruhi oleh berbagai faktor lain seperti sosioekonomi dan riwayat berat badan lahir rendah.¹¹

Pendekatan diagnosis ADB

Diagnosis ADB dapat ditegakkan melalui pendekatan klinis yang komprehensif, meliputi anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan laboratorium.

a) Anamnesis

Gejala pada anak ADB mencakup gejala anemia pada umumnya, yakni lemas, mudah lelah, pucat, dan iritabilitas. Selain itu, penting untuk menentukan awitan dan derajat keparahan gejala pasien. Pada sebagian besar kasus ADB, pasien tidak menunjukkan manifestasi perdarahan, pembesaran organ, maupun demam yang berkepanjangan. Riwayat nutrisi (ASI, MPASI, dan konsumsi susu sapi), kehamilan dan persalinan, konsumsi obat, penyakit dahulu dan penyakit di keluarga perlu ditanyakan untuk mendukung diagnosis. Sebuah kondisi khusus, pica, juga dapat ditemukan; perilaku makan bahan *nonnutritive/nonfood* secara kompulsif sebagai efek dari defisiensi besi dalam tubuh.¹²

b) Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan fisis dimulai dengan mengobservasi keadaan umum, apakah pasien terlihat baik secara klinis atau tidak, antropometri, dan tanda-tanda vital. Selanjutnya, pemeriksa dapat menemukan tanda khas ADB seperti pucat pada konjungtiva dan palmar (menggambarkan nilai Hb < 7 g/dl), *angular cheilitis*, glositis atrofi, dan koilonikia (kuku sendok), tanpa adanya tanda perdarahan, limfadenopati, dan organomegali. Pada kondisi yang lebih berat, pemeriksa dapat menemukan takikardia dan murmur ejeksi sebagai konsekuensi peningkatan kerja jantung.¹²

c) Pemeriksaan penunjang

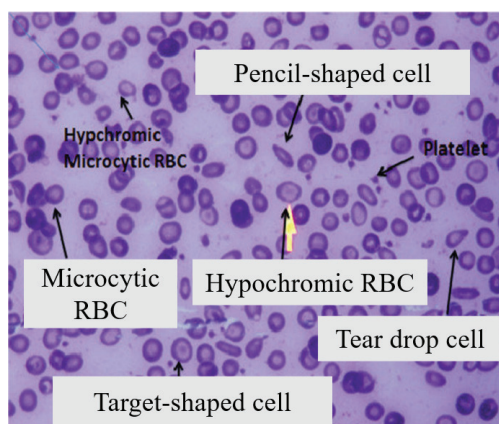
Analisis pemeriksaan darah perifer lengkap, status besi, dan apusan darah tepi diperlukan untuk penegakkan ADB:

- Darah perifer lengkap^{12,13}
- Nilai Hb (hemoglobin) (Tabel 1) dan Ht (hematokrit) rendah berdasarkan usia dan jenis kelamin
- Indeks eritrosit, meliputi MCV (*mean corpuscular volume*) < 80 fl, MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) < 27 pg, dan MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) < 30%
- Nilai RDW (*red cell distribution width*) > 14% yang menggambarkan kondisi anisositosis atau variasi ukuran sel darah merah

- Status besi, meliputi feritin serum < 12 ng/ml, zat besi serum < 30 mcg/dl, saturasi transferin $< 16\%$, dan TIBC (*total iron binding capacity*) > 480 mcg/dl.¹²
- Apusan darah tepi pada ADB menunjukkan gambaran khas berupa eritrosit mikrositik, hipokromik, anisositosis, dan poikilositosis, serta sel pensil. Pada kasus berat, dapat pula ditemukan sel dakrosit (*tear drop cell*) dan sel target.¹²

Tabel 1. Batas nilai Hb untuk diagnosis anemia berdasarkan rekomendasi WHO¹³

Usia atau jenis kelamin	Batas nilai Hb (g/dl)
<5 tahun	11,0
5-<12 tahun	11,5
12-<15 tahun	12,0
Perempuan tidak hamil (≥ 15 tahun)	12,0
Perempuan hamil	11,0
Laki-laki (≥ 15 tahun)	13,0



Gambar 1. Apusan darah tepi pasien ADB¹⁴

Hingga saat ini tidak ada parameter tunggal yang dapat menggambarkan status besi seorang anak sehingga temuan konsentrasi Hb harus dikombinasikan dengan status besi. Feritin serum diketahui merupakan parameter yang sensitif untuk menilai cadangan besi pada pasien sehat. Akan tetapi, mengingat feritin serum merupakan reaktan fase akut, konsentrasinya dapat meningkat pada kondisi inflamasi kronik, infeksi, keganasan, atau penyakit hepar yang ditandai dengan peningkatan *C-reactive protein* (CRP). Oleh karena itu, temuan feritin serum dan CRP perlu dikombinasikan untuk menentukan etiologi pasien. Studi juga menunjukkan bahwa *reticulocyte hemoglobin content* (Ret-He) dan *transferrin receptor 1* (TfR1) lebih akurat dalam menilai status

besi pasien karena perubahannya tidak dipengaruhi kondisi inflamasi.¹⁵ Jika dibandingkan parameter status besi lainnya, Ret-He dinilai lebih baik sebagai alat skrining karena membutuhkan sampel darah dalam jumlah yang lebih sedikit dan tergolong lebih murah. Indeks retikulosit juga menggambarkan status besi di sumsum tulang secara lebih *real-time* karena beredar di sirkulasi hanya dalam waktu singkat (1-2 hari). Batas nilai Ret-He 28,9 pg digunakan untuk mengidentifikasi defisiensi besi (sensitivitas 78,9%, spesifisitas 56,2%, *negative predictive value* [NPV] 92,2%, dan *positive predictive value* [PPV] 28,9%) dan 27 pg untuk mengidentifikasi ADB (sensitivitas 75%, spesifisitas 80%, NPV 98,1%, dan PPV 18,7%).¹⁶ Berdasarkan American Academy of Pediatrics (AAP), beberapa parameter yang diperlukan untuk menegaskan diagnosis ADB meliputi Hb serta (1) feritin serum dan CRP atau (2) Ret-He.¹⁵

Tata laksana ADB

a) Pencegahan

Organisasi kesehatan anak seperti AAP dan WHO telah mengeluarkan berbagai rekomendasi terkait pencegahan defisiensi besi sebagai jenis defisiensi nutrisi paling sering di dunia, meliputi pencegahan primer dan sekunder. Pada tingkat pencegahan primer, anak direkomendasikan untuk mendapatkan ASI eksklusif hingga 6 bulan, mengonsumsi makanan fortifikasi setelah usia 6 bulan, menghindari pemberian susu sapi pada 1 tahun pertama kehidupan, serta diberikan vitamin C pada waktu konsumsi preparat besi dan menghindari bahan yang menghambat absorpsi besi (teh, kopi, kalsium, dan serat).¹² Berdasarkan rekomendasi WHO tahun 2016, suplementasi besi harian perlu diberikan pada anak usia 6 bulan hingga 12 tahun, terutama pada daerah dengan prevalensi anemia yang tinggi ($\geq 40\%$). Anjuran diagnosis, sediaan, serta durasi dapat dilihat pada Tabel 2.¹⁷ Selain itu, langkah paling ideal untuk memenuhi kebutuhan besi harian anak dan mikronutrien lainnya adalah dengan meningkatkan kualitas makanan tinggi besi heme dari produk hewani (penyerapan besi hingga 25%).¹²

Tabel 2. Suplementasi besi harian pada anak berdasarkan rekomendasi WHO¹⁷

	Usia 6-23 bulan	Usia 24-59 bulan	Usia 5-12 tahun
Dosis besi elemental	10-12,5 mg	30 mg	30-60 mg
Sediaan	Drop/sirup	Drop/sirup/tablet	Tablet/kapsul
Durasi	3 bulan	3 bulan	3 bulan

Tabel 3. Konsentrasi besi elemental dalam sediaan tablet besi¹⁸

Sediaan besi	Persentase Fe	Dosis setara 60 mg besi elemental
Ferro sulfat	20%	300 mg
Ferro glukonat	12%	518 mg
Ferro fumarat	33%	183 mg

Berdasarkan rekomendasi AAP tahun 2010, skrining universal ADB sebagai pencegahan sekunder dilakukan pada sekitar usia 1 tahun. Sementara itu, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tahun 1998 merekomendasikan skrining universal anemia pada seluruh anak usia 9-12 bulan, 6 bulan setelahnya, dan setiap tahun mulai usia 2-5 tahun. Selain pemeriksaan Hb, perlu juga dilakukan asesmen faktor risiko defisiensi besi, yakni riwayat prematuritas atau berat badan lahir rendah, pemberian ASI, dan konsumsi susu sapi atau makanan tambahan. Anak dengan Hb yang rendah atau memiliki risiko tinggi terjadinya ADB memerlukan pemeriksaan lanjutan berupa kadar feritin serum dan CRP atau Ret-He. Metode skrining dengan pemeriksaan Hb memiliki kerurangan mengingat anemia merupakan kondisi lanjut dari defisiensi besi sehingga gangguan neurokognitif sudah terjadi.^{12,15}

b) Terapi medikamentosa

Sebelum memberikan terapi besi, pemeriksa harus mampu mengidentifikasi penyebab defisiensi besi pada anak untuk ditatalaksana. Studi menunjukkan bahwa faktor risiko defisiensi besi tertinggi pada anak usia 6-23 bulan meliputi durasi ASI eksklusif yang memanjang (>6 bulan), dermatitis atopi dan alergi makanan, gangguan saluran cerna, serta konsumsi susu yang inadekuat. Sediaan besi yang paling umum diberikan tersedia bentuk oral berupa ferro sulfat, ferro glukonat, dan ferro fumarat; ferro sulfat masih menjadi pilihan utama (Tabel 3). Ferro sulfat dapat diabsorpsi dengan baik oleh tubuh dengan tingkat bioavailabilitas yang tinggi meskipun memiliki efek samping berupa iritasi saluran cerna (konstipasi, mual, muntah, dan nyeri epigastrium). Untuk memperoleh respon yang adekuat, dosis terapi besi elemental yang dianjurkan adalah 3-6 mg/kgBB/hari terbagi dalam 2-3 dosis dan dikonsumsi 1 jam sebelum atau 2 jam setelah makan (sewaktu perut kosong). Pemberian besi pada saat makan atau segera setelah makan dapat mengurangi efek samping saluran cerna namun menurunkan tingkat penyerapan hingga 50%.¹²

Terapi besi parenteral dipertimbangkan ketika pasien tidak mampu menoleransi sediaan besi oral dengan kasus anemia yang harus segera dikoreksi, dengan atau tanpa disertai gangguan saluran cerna (penyakit celiac dan *inflammatory bowel disease* [IBD]). Beberapa efek samping serius dapat ditimbulkan oleh pemberian terapi besi parenteral secara cepat dalam dosis

tinggi, meliputi reaksi anafilaksis, hipotensi, mual dan muntah, diare, serta nyeri perut. Dengan demikian, besi parenteral tidak diberikan sekaligus dalam satu waktu tetapi beberapa hari (5-7 hari).¹²

Transfusi darah merah diberikan bila Hb <6 g/dl atau Hb >6 g/dl namun dengan kondisi yang berat, seperti infeksi dan gagal jantung kongestif. Komponen darah berupa suspensi eritrosit atau *packed red cell* (PRC) diberikan secara bertahap dengan tetesan lambat.¹²

c) Pemantauan dan evaluasi

Berdasarkan rekomendasi AAP tahun 2010, pemantauan terapi pada kasus anemia ringan (Hb 10-11 g/dl) dapat dinilai melalui kenaikan konsentrasi Hb hingga 1 g/dl setelah 1 bulan konsumsi preparat besi. Nilai retikulosit mulai meningkat pada minggu pertama terapi besi sedangkan peningkatan Hb membutuhkan waktu 1-2 minggu. Sebuah studi menunjukkan bahwa pada hari kelima terapi besi, kadar Ret-He mengalami kenaikan yang signifikan dibandingkan Hb pada pasien defisiensi besi dan ADB. Apabila respon pasien adekuat, terapi besi dapat dilanjutkan hingga minimal 2-3 bulan untuk mencukupi cadangan besi dalam tubuh. Sementara itu, jika pasien tidak menunjukkan perbaikan dalam waktu 1 bulan, memiliki komplians yang buruk, serta mengalami kehilangan darah yang melanjut atau gangguan penyerapan di saluran cerna, klinisi perlu mempertimbangkan diagnosis dan terapi lain.^{12,15}

Selain parameter laboratorium, efek terapi besi juga dapat dinilai melalui pengamatan perkembangan anak. Sebuah studi literatur sistematis menemukan bahwa tidak terdapat bukti kuat terkait terapi besi (durasi 30 hari) pada pasien ADB dengan perbaikan fungsi kognitif dan perkembangan psikomotor.¹⁹ Sementara itu, studi lain pada populasi umum menunjukkan bahwa pemberian suplementasi besi mampu meningkatkan skor kognitif anak dan remaja.²⁰ Walaupun jumlah studi yang ada masih sangat terbatas, temuan tersebut menunjukkan bahwa ADB menimbulkan efek yang cenderung tidak reversibel sehingga pencegahan pada periode *brain growth spurt* (2 tahun pertama kehidupan) menjadi sangat penting.¹¹

Simpulan

Tata laksana ADB pada anak tidak hanya berfokus pada terapi medikamentosa namun juga pencegahan serta pemantauan dan evaluasi. Pencegahan defisiensi besi pada periode 2 tahun pertama kehidupan sangat penting untuk mencegah kondisi anemia yang dapat menyebabkan gangguan perkembangan ireversibel. Dibutuhkan terapi besi yang komprehensif dengan mempertimbangkan dosis, sediaan, dan rute pemberian serta kondisi klinis pasien untuk mencapai target pengobatan ADB yang adekuat.

Daftar pustaka

1. Allali S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M, de Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:1023-8.
2. World Health Organization. WHO global anaemia estimates, 2021 [diakses tanggal 1 Februari 2023]. Tersedia di: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children.
3. Kementerian Kesehatan Indonesia. Data RISKESDAS 2018. Jakarta: Kemenkes RI; 2018.
4. World Health Organization. Conclusions and recommendations of the WHO consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and young children in malaria-endemic areas. *Food Nutr Bull*. 2007;28:S621-7.
5. Andriastuti M, Ilmana G, Nawangwulan SA, Kosasih KA. Prevalence of anemia and iron profile among children and adolescent with low socio-economic status. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020;7:88-92.
6. Sandjaja S, Budiman B, Harahap H, Ernawati F, Soekatri M, Widodo Y, dkk. Food consumption and nutritional and biochemical status of 0-5-12-year-old Indonesian children: the SEANUTS study. *Br J Nutr*. 2013;110:S11-20.
7. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and associated factors of iron deficiency and iron deficiency anemia among under-5 children: a systematic review and meta-analysis. *Glob Pediatr Health*. 2022;9:2333794X221110860.
8. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42:640-56.
9. Ni S, Yuan Y, Kuang Y, Li X. Iron metabolism and immune regulation. *Front Immunol*. 2022;13:816282.
10. Stoffel NU, Uyoga MA, Mutuku FM, Frost JN, Mwasi E, Paganini D, dkk. Iron deficiency anemia at time of vaccination predicts decreased vaccine response and iron supplementation at time of vaccination increases humoral vaccine response: a birth cohort study and a randomized trial follow-up study in Kenyan infants. *Front Immunol*. 2020;11:1313.
11. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2087-95.
12. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Türk Pediatri Ars*. 2015;50:11-9.
13. World Health Organization. Anaemia. 2023 [diakses tanggal 10 Februari 2023]. Tersedia di: <https://www.who.int/health-topics/anaemia>.
14. Abdelrahman EG, Gasim GI, Musa IR, Elbashir LM, Adam I. Red blood cell distribution width and iron deficiency anemia among pregnant Sudanese women. *Diagn Pathol*. 2012;7:168.
15. Jullien S. Screening of iron deficiency anaemia in early childhood. *BMC Pediatr*. 2021;21:337.
16. Andriastuti M, Adiwidjaja M, Satari HI. Diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia with reticulocyte hemoglobin contain among children aged 6-18 years. *IJBC*. 2019;11:127-32.

17. World Health Organization. Guideline daily iron supplementation in infants and children. Geneva: WHO; 2016.
18. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia: suplementasi besi untuk anak. Jakarta: IDAI; 2011.
19. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:CD001444.
20. Chen Z, Yang H, Wang D, Sudfeld CR, Zhao A, Xin Y, dkk. Effect of oral iron supplementation on cognitive function among children and adolescents in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14:5332.