

PENENTUAN DEFISIENSI BESI ANEMIA PENYAKIT KRONIS MENGUNAKAN PERAN INDEKS sTfR-F

*(Determination of iron deficiency in chronic disease anemia
by the role of sTfR-F index)*

Adang Muhammad dan Osman Sianipar*

ABSTRACT

Background: The highest prevalence of nutrition problem due to nutrition deficiency is iron deficiency. Chronic disease anemia often occurs coincide with iron deficiency and both show of low iron serum appearance. Difficulty occurs when iron deficiency determined in chronic disease anemia by routine parameters. Bone marrow staining can indicate iron store, but it is invasive. Therefore it needs another more practical parameter that has higher diagnostic value.

Objective: To know the more practical parameter that can determine iron deficiency in chronic disease anemia

Discussion: Ferritin serum indicates iron store in the body, whereas transferin receptor indicates functional of iron uptake in the erythrocyte. Changes of ferritin level due to inflammation process are varies. Recent evidence shows different changes of transferin receptor between iron deficiency anemia and those in chronic disease anemia. In chronic disease anemia, receptor transferin level increase but not as high as in those who suffer from pure iron deficiency anemia. Studies on groups of iron deficiency anemia, iron deficiency with acute inflammation, chronic disease anemia and healthy control population showed significance differences of receptor transferin among them. sTfR-F index is an index derived from the calculation of transferin receptor level divided by logarithmic of the ferritin level. The usage of sTfR-F index indicates more significance difference as compared to transferin receptor. Its sensitivity and specificity increase when it is applied to diagnose iron deficiency in elderly group.

Conclusions: sTfR-F index is more sensitive and specific for the determination of iron deficiency in chronic disease anemia

Key words: iron deficiency, chronic disease anemia, sTfR-F index

Korespondensi (correspondence): Osman Sianipar dr,SpPK(K), pkugm@yogya.wasantara.net.id

PENDAHULUAN

Defisiensi besi dikenal sebagai defisiensi nutrisi paling umum di seluruh dunia. Anemia defisiensi besi akibat defisiensi nutrisi merupakan masalah utama nutrisi yang memiliki prevalensi paling tinggi. Di Amerika Serikat 9% anak yang berumur 1–2 tahun menderita defisiensi besi, 3% menderita anemia defisiensi besi, wanita dewasa 9% menderita defisiensi besi, 2% menderita anemia defisiensi besi. Pada masa pubertas, anak laki-laki 50% mengalami penurunan cadangan besi.^{1,2} Di negara yang sedang berkembang terdapat laporan bahwa defisiensi besi dan anemia defisiensi besi mempunyai prevalensi yang lebih tinggi, meningkat dalam beberapa dekade terakhir.¹ Penelitian yang dilakukan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia cabang Daerah Istimewa Yogyakarta pada tahun 2003 di dua sekolah dasar di Kodya menunjukkan 40% anak menderita anemia mikrositik hipokromik. Prevalensi defisiensi besi di wanita hamil sangat tinggi, di negara berkembang

55–60% wanita hamil mengalami anemia dengan penyebab dominan defisiensi besi.³

Tujuan penulisan telaah pustaka ini ialah untuk mengetahui parameter mana yang praktis guna menentukan defisiensi besi di anemia penyakit kronis.

Anemia penyakit kronis

Anemia penyakit kronis merupakan bentuk anemia derajat ringan sampai sedang yang terjadi akibat: infeksi kronis, peradangan, trauma dan penyakit neoplastik yang telah berlangsung 1–2 bulan dan tidak disertai penyakit hati, ginjal dan endokrin. Jenis anemia ini ditandai dengan kelainan metabolisme besi, sehingga terjadi hipoferemia dan penumpukan besi di makrofag. Secara garis besar patogenesis anemia penyakit kronis dititikberatkan pada 3 abnormalitas utama: ketahanan hidup eritrosit yang memendek akibat terjadinya lisis eritrosit lebih dini, respon sumsum tulang karena respon eritropoetin

* Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada /RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

yang terganggu atau menurun, dan gangguan metabolisme berupa gangguan reutilisasi besi.⁴

Anemia penyakit kronis sering bersamaan dengan anemia defisiensi besi dan keduanya memberikan gambaran penurunan besi serum. Oleh karena itu penentuan parameter besi yang lain diperlukan untuk membedakannya.⁵ Pemeriksaan rutin yang dilakukan untuk menentukan defisiensi besi akan menemui kesulitan bila berkaitan dengan anemia penyakit kronis. Pemeriksaan khusus seperti pengecatan sumsum tulang untuk menentukan cadangan besi dengan pewarnaan *Prussian Blue* bersifat invasif, oleh karena itu diperlukan metode untuk menentukan parameter besi lain yang praktis dengan nilai diagnostik yang tinggi guna membedakannya.

Metabolisme besi

Metabolisme besi terutama ditujukan untuk pembentukan hemoglobin. Sumber utama untuk reutilisasi terutama bersumber dari hemoglobin eritrosit tua yang dihancurkan oleh makrofag sistem retikuloendotelial. Pada kondisi seimbang terdapat 25 ml eritrosit atau setara dengan 25 mg besi yang difagositosis oleh makrofag setiap hari, tetapi sebanyak itu pula eritrosit yang akan dibentuk dalam sumsum tulang atau besi yang dilepaskan oleh makrofag ke dalam sirkulasi darah setiap hari. Besi dari sumber makanan yang diserap duodenum berkisar 1–2 mg, sebanyak itu pula yang dapat hilang karena deskuamasi kulit, keringat, urin dan tinja.⁶

Besi plasma atau besi yang beredar dalam sirkulasi darah terutama terikat oleh transferin sebagai protein pengangkut besi. Kadar normal transferin plasma ialah 250 mg/dl, secara laboratorik sering diukur sebagai protein yang menunjukkan kapasitas maksimal mengikat besi. Secara normal 25–45% transferin terikat dengan besi yang diukur sebagai indeks saturasi transferin. Total besi yang terikat transferin ialah 4 mg atau hanya 0,1% dari total besi tubuh.⁷

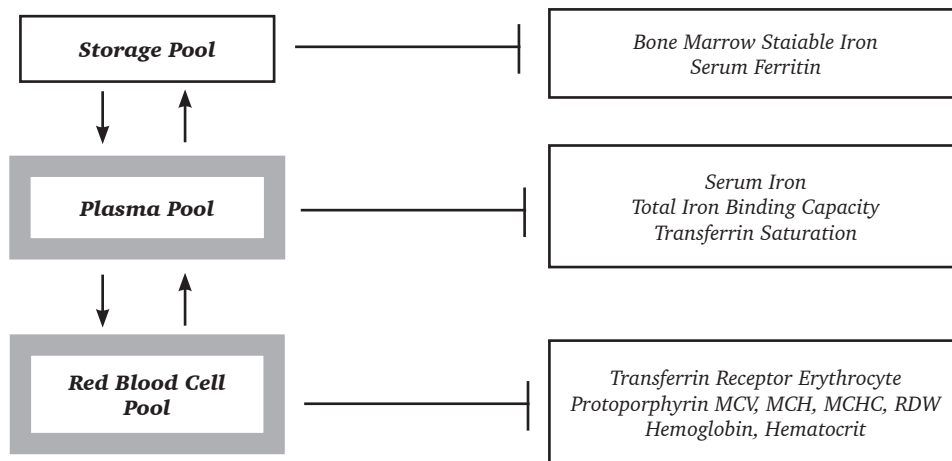
Sebanyak 65% besi diangkut transferin ke prekursor eritrosit di sumsum tulang yang memiliki banyak reseptor untuk transferin. Sebanyak 4% digunakan untuk sintesis mioglobin di otot, 1% untuk sintesis enzim pernafasan seperti sitokrom C dan katalase. Sisanya sebanyak 30% disimpan dalam bentuk feritin dan hemosiderin. Kompleks besi transferin dan reseptor transferin masuk ke dalam sitoplasma prekursor eritrosit melalui endositosis. Sebanyak 80–90% molekul besi yang masuk ke dalam prekursor eritrosit akan dibebaskan dari endosom dan reseptor transferin akan dipakai lagi, sedangkan transferin akan kembali ke dalam sirkulasi. Besi yang telah dibebaskan dari endosom akan masuk ke dalam mitokondria untuk diproses menjadi hem setelah

bergabung dengan protoporfirin, sisanya tersimpan dalam bentuk feritin.

Dalam keadaan normal 30–50% prekursor eritrosit mengandung granula besi dan disebut sideroblast. Sejalan dengan maturasi eritrosit, baik reseptor transferin maupun feritin akan dilepas ke dalam peredaran darah. Feritin segera difagositosis makrofag di sumsum tulang dan setelah proses hemoglobinisasi selesai eritrosit akan memasuki sirkulasi darah. Ketika eritrosit berumur 120 hari akan difagositosis makrofag sistem retikuloendotelial terutama yang berada di limpa. Sistem tersebut berfungsi terutama melepas besi ke dalam sirkulasi untuk reutilisasi. Terdapat jenis makrofag lain seperti makrofag alveolar paru atau makrofag jaringan lain yang lebih bersifat menahan besi daripada melepaskannya. Proses penghancuran eritrosit di limpa, hemoglobin dipecah menjadi hem dan globin. Dalam keadaan normal molekul besi yang dibebaskan dari hem akan diproses secara cepat di dalam kumpulan labil (*labile pool*) melalui laluan cepat pelepasan besi (*the rapid pathway of iron release*) di dalam makrofag pada fase dini. Molekul besi ini dilepaskan ke dalam sirkulasi, yang selanjutnya berikatan dengan transferin bila tidak segera dilepas. Maka molekul besi akan masuk jalur fase lanjut yang akan diproses untuk disimpan oleh apoferitin sebagai cadangan besi tubuh. Kemudian dilepas ke dalam sirkulasi setelah beberapa hari melalui laluan lambat (*the slower pathway*). Pengelepasan besi dari makrofag tidak berjalan secara langsung, tetapi melalui proses oksidasi di permukaan sel agar terjadi perubahan bentuk ferro menjadi ferri, sehingga dapat diangkut oleh transferin plasma. Reaksi oksidasi tersebut dikatalisasi oleh seruloplasmin. Kecepatan pelepasan besi ke dalam sirkulasi oleh makrofag lebih cepat terjadi pada pagi hari, sehingga kadar besi plasma menunjukkan variasi diurnal.⁷

Pengukuran cadangan besi pada defisiensi besi

Pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menilai defisiensi besi antara lain: (1) kumpulan simpanan besi (*storage pool*): pengecatan besi di sumsum tulang dan kadar ferritin serum, (2) kumpulan plasma (*plasma pool*) besi serum (*serum iron*), kapasitas ikat besi total (*total iron binding capacity*) dan penjumlahan (saturasi) transferin, (3) kumpulan komponen sel darah merah (*red blood cell pool*): reseptor transferin, *protoporphyrin* eritrosit, indeks eritrosit, keluasan distribusi sel merah (*Red cell Distribution Width, RDW*), hemoglobin dan hematokrit. Indikator laboratorik untuk defisiensi besi dapat dilihat di Gambar 1



Gambar 1. Indikator pemeriksaan untuk anemia defisiensi besi (Dikutip dari Dallman et al. 1993)

Untuk mengetahui cadangan besi tubuh dapat diperiksa kadar besi serum/*serum iron* (SI), kapasitas ikat besi total/*Total Iron Binding capacity* (TIBC), feritin serum. Pemeriksaan yang dapat memastikan cadangan besi berkurang ialah pemeriksaan hemosiderin sumsum tulang dengan pengecatan *Prussian Blue*. Pemeriksaan saturasi transferin merupakan hasil perhitungan kadar *serum iron* (SI) dibagi *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) dikalikan 100%. Dalam keadaan normal saturasi transferin 20–45%. Di anemia defisiensi besi didapatkan kadar SI menurun dan TIBC meningkat, sehingga saturasi transferin meningkat. Penurunan saturasi transferin sampai di bawah 5% memastikan diagnosis anemia defisiensi besi.⁸

Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi ialah anemia yang disebabkan oleh cadangan besi tubuh berkurang.

Keadaan ini ditandai dengan saturasi transferin menurun, dan kadar feritin atau hemosiderin sumsum tulang berkurang.⁸ Menurut Walmsley et al. secara berurutan perubahan laboratoris pada defisiensi besi sebagai berikut: (1) penurunan simpanan besi, (2) penurunan feritin serum, (3) penurunan besi serum disertai meningkatnya transferin serum, (4) peningkatan *Red cell Distribution Width* (RDW), (5) penurunan *Mean Corpuscular Volume* (MCV), dan terakhir (6) penurunan hemoglobin.⁹

Didasari keadaan cadangan besi, akan timbul defisiensi besi yang terdiri atas tiga tahap, dimulai dari tahap yang paling ringan yaitu tahap pralaten (*iron depletion*), kemudian tahap laten (*iron deficient erythropoiesis*) dan tahap anemia defisiensi besi (*iron deficiency anemia*).

Pada tahap pertama terjadi penurunan feritin serum kurang dari 12 µg/L dan besi di sumsum tulang kosong atau positif satu, sedangkan komponen yang

Tabel 1. Urutan tahapan defisiensi besi

Iron Status	Iron Replete (normal)	Stage 1 Iron Depleted	Stage 2 Iron Deficient erythropoiesis	Stage 3 Iron deficiency
<i>Serum Ferritin</i> (µg/L)	> 12	<12	<12	<12
<i>Marrow Iron</i>	2–3+	0–1+	0	0
TIBC (µg/dl)	300–360	360	390	410
<i>Serum Iron</i> (µg/dl)	65–165	115	<60	<40
<i>Transferin saturation</i> (%)	20–50	30	<15	<10
RDW	Normal	Normal	Normal	↑↑↑
MCV	Normal	Normal	Normal	↓↓↓
<i>Hemoglobin</i>	Normal	Normal	Normal	↓↓↓
<i>RBC Morfology</i>	Normal	Normal	Normal	Μικροχψτιχ ηψποχρωμικ

(dikutip dari Koss, 1998)

lain seperti kapasitas ikat besi total/*total iron binding capacity* (TIBC), besi serum/*serum iron* (SI), saturasi transferin, RDW, MCV, hemoglobin dan morfologi sel darah masih dalam batas normal, dan disebut tahap deplesi besi. Pada tahap kedua terjadi penurunan feritin serum, besi serum, saturasi transferin dan besi di sumsum tulang yang kosong, tetapi TIBC meningkat $>390 \mu\text{g/dl}$. Komponen lainnya masih normal, dan disebut eritropoesis defisiensi besi. Tahap ketiga disebut anemia defisiensi besi. Anemia defisiensi besi ialah tahap defisiensi besi yang berat dari dan ditandai selain kadar feritin serum serta hemoglobin yang turun. Semua komponen lain juga akan mengalami perubahan seperti gambaran morfologi sel darah mikrositik hipokromik, sedangkan RDW dan TIBC meningkat $>410 \mu\text{g/dl}$. Selengkapnya dapat dilihat di Tabel 1.⁵

Anemia penyakit kronis

Anemia penyakit kronis merupakan bentuk anemia derajat ringan sampai sedang yang terjadi akibat infeksi kronis, peradangan trauma atau penyakit neoplastik yang telah berlangsung 1–2 bulan dan tidak disertai penyakit hati, ginjal dan endokrin. Jenis anemia ini ditandai dengan kelainan metabolisme besi, sehingga terjadi hipoferemia dan penumpukan besi di makrofag. Secara garis besar patogenesis anemia penyakit kronis dititikberatkan pada 3 abnormalitas utama: (1) ketahanan hidup eritrosit yang memendek akibat terjadinya lisis eritrosit lebih dini, (2) adanya respon sumsum tulang akibat respon eritropoetin yang terganggu atau menurun, (3) gangguan metabolisme berupa gangguan reutilisasi besi.⁽⁴⁾

Pada pemeriksaan status besi didapatkan penurunan besi serum, transferin saturasi transferin, dan total protein pengikat besi, sedangkan kadar feritin dapat normal atau meningkat. Kadar reseptor transferin di anemia penyakit kronis adalah normal. Berbeda dengan defisiensi besi yang kadar total protein pengikat besi meningkat, sedangkan feritin menurun, dan kadar reseptor transferin meningkat.¹⁰

Terdapatnya peradangan dapat mengacaukan interpretasi pemeriksaan status besi.⁹ Proses terjadinya radang merupakan respon fisiologis tubuh terhadap berbagai rangsangan termasuk infeksi dan trauma. Pada fase awal proses inflamasi terjadi induksi fase akut oleh makrofag yang teraktivasi berupa pelepasan sitokin radang seperti *Tumor Necrotizing Factor* (TNF)- α , Interleukin (IL)-1, IL-6 dan IL-8. Interleukin-1 menyebabkan absorpsi besi berkurang akibat pelepasan besi ke dalam sirkulasi terhambat, produksi protein fase akut (PFA), leukositosis dan demam. Hal itu dikaitkan dengan IL-1 karena episode tersebut kadarnya meningkat dan berdampak menekan eritropoesis. Bila eritropoesis

tertekan, maka kebutuhan besi akan berkurang, sehingga absorpsi besi di usus menjadi menurun. IL-1 bersifat mengaktifasi sel monosit dan makrofag menyebabkan ambilan besi serum meningkat. TNF- α juga berasal dari makrofag berefek sama yaitu menekan eritropoesis melalui penghambatan eritropoetin. IL-6 menyebabkan hipoferemia dengan menghambat pembebasan cadangan besi jaringan ke dalam darah.^{11,12}

Pada respon fase akut sistemik diperlihatkan bahwa akibat induksi IL-1, TNF- α dan IL-6, maka hepatosit akan memproduksi secara berlebihan beberapa PFA utama seperti *C-reactive protein*, serum *amyloid A* (SAA) dan fibrinogen. Selain itu terjadi pula perangsangan hipotalamus yang berefek menimbulkan demam serta perangsangan di sumbu hipotalamus-kortikosteroid di bawah pengaruh *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) yang berefek sebagai akibat umpan balik negatif terhadap induksi PFA oleh hepatosit.^{12,13} Selain CRP, SAA, dan fibrinogen, protein fase akut lain yang berhubungan penting dengan metabolisme besi antara lain: apoferritin, transferin, albumin dan prealbumin.¹⁴ Pada proses inflamasi sintesis apoferritin oleh hepatosit dan makrofag teraktivasi meningkat. Kadar fibrinogen meningkat 2–3 kali normal, sedangkan transferin, albumin dan prealbumin merupakan protein fase akut yang kadarnya justru menurun saat proses inflamasi.¹⁵

Hubungan antara anemia penyakit kronis dan anemia defisiensi besi

Anemia penyakit kronis sering bersamaan dengan anemia defisiensi besi dan keduanya memberikan gambaran penurunan besi serum. Oleh karena itu penentuan parameter besi yang lain diperlukan untuk membedakannya. Rendahnya besi di anemia penyakit kronis disebabkan aktifitas mobilisasi besi sistem retikuloendotelial ke plasma menurun, sedangkan penurunan saturasi transferin diakibatkan oleh degradasi transferin yang meningkat. Kadar feritin pada keadaan ini juga meningkat melalui mekanisme yang sama. Berbeda dengan anemia defisiensi, gangguan metabolisme besi disebabkan karena kurangnya asupan besi atau tidak terpenuhinya kebutuhan besi sebagai akibat meningkatnya kebutuhan besi atau perdarahan.¹⁶

Pembahasan

Pemeriksaan cadangan besi sumsum tulang merupakan alat penunjang diagnostik yang paling baik untuk membedakannya. Di anemia defisiensi besi, cadangan besi sangat berkurang. Sebaliknya di anemia penyakit kronis, cadangan besi meningkat. Namun, oleh karena teknik pemeriksaan yang invasif menyebabkan cara ini tidak digunakan dalam

Tabel 2. Perbandingan data Laboratorium anemia penyakit kronis dan anemia defisiensi besi

	Anemia Penyakit Kronis	Anemia defisiensi Besi	Kombinasi
Hemoglobin	Biasanya <9 g/dl	Bervariasi	Bervariasi
MCV dan MCH	Normal atau rendah	Selalu rendah	Selalu rendah
Besi serum	Rendah	Rendah	Rendah
KIBT	Normal atau rendah	Selalu tinggi	Bervariasi
Feritin	>25 atau sering >50	<12	Sering <12
Besi sumsum tulang	Normal atau tinggi	kosong	kosong
Sideroblas	kurang	Sangat kurang	Sangat kuramg
Respon besi	Tidak ada	Baik	Sebagian
Reseptor Transferin	meningkat	Meningkat	meningkat

(Dikutip dari Samson dan Haworth,1994)

pelayanan rutin. Reseptor transferin terlarut lebih banyak digunakan dibandingkan dengan sumsum tulang untuk mengetahui cadangan besi meskipun pada kondisi tertentu tidak memberikan korelasi positif terhadap gambaran cadangan besi.¹⁷

Perbandingan data laboratorium antara anemia penyakit kronis dan anemia defisiensi besi dapat dibedakan seperti Tabel 2.¹⁸

Ferritin

Serum ferritin merupakan petunjuk kadar cadangan besi dalam tubuh. Pemeriksaan kadar serum ferritin sudah rutin dikerjakan untuk menentukan diagnosis defisiensi besi, karena terbukti bahwa kadar serum ferritin sebagai indikator paling dini menurun pada keadaan bila cadangan besi menurun. Dalam keadaan infeksi kadarnya dipengaruhi, sehingga dapat mengganggu interpretasi keadaan sesungguhnya.

Feritin merupakan protein yang terdiri dari 22 molekul apoferitin sementara, bagian intinya terdiri atas kompleks fosfat/besi sejumlah 4000–5000 molekul besi tiap intinya. Feritin bersifat larut dalam air dan sejumlah kecil larut dalam plasma. Makin besar jumlah feritin makin besar yang terlarut dalam plasma. Kadar feritin untuk laki-laki: 40–300 µg/L dan 20–150 µg/L untuk perempuan. Pemeriksaan kadar serum feritin terbukti sebagai indikator paling dini, yaitu menurun pada keadaan cadangan besi tubuh menurun. Pemeriksaannya dapat dilakukan dengan metode *immunoradiometric assay* (IRMA) dan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Ambang batas atau *cut off* kadar feritin sangat bervariasi bergantung metode cara memeriksa yang digunakan atau ketentuan hasil penelitian di suatu wilayah tertentu. Vander Broek (2000) dan Linker (2001) menentukan *cut off* feritin untuk defisiensi besi sebesar 30 µg/L, Laros (1992) menentukan sebesar <20 µg/L, Pauli (1998) menentukan sebesar <22 µg/L dan *International Nutritional Anemia*

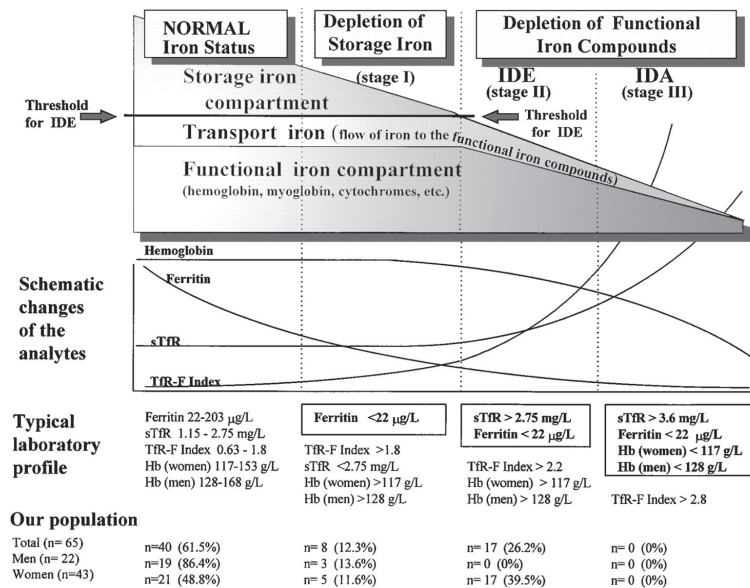
Consultative Group (INACG) tahun 2002 sebesar <12 µg/L.¹⁹

Reseptor Transferin

Reseptor transferin ialah protein transmembran dengan dua komponen identik yang masing-masing dapat mengikat 2 molekul transferin. Di dalam serum reseptor transferin yang terlarut ditemukan sebagai fragmen kerucut dari transmembran reseptor transferin. Kadar reseptor transferin terlarut dalam serum proporsional dengan total reseptor transferin dalam jaringan.²⁰

Reseptor transferin diekspresikan di permukaan sel yang memerlukan besi dan bertindak sebagai molekul pengangkut besi. Reseptor transferin mengikat transferin diferic dan membawa masuk kompleks reseptor transferin, kemudian akan kehilangan besinya di dalam sitoplasma. Siklus ulang ikatan reseptor transferin menuju permukaan sel, apotransferin terlepas ke dalam sirkulasi dan siap mengikat besi kembali. Ekspresi reseptor transferin bergantung pada konsentrasi besi di dalam sitoplasma sel. Reseptor transferin merupakan parameter yang ditujukan untuk mengukur kegiatan *erythropoiesis*. Dari beberapa penelitian sebelumnya diketahui reseptor transferin tidak dipengaruhi oleh inflamasi atau infeksi, tetapi pada penelitian selanjutnya menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna.²⁰

Penelitian terakhir menunjukkan bahwa reseptor transferin terlarut kurang berguna untuk membedakan jenis anemia defisiensi besi atau anemia penyakit kronis, anemia sekunder terhadap *thalasemia* atau kegagalan sumsum tulang. Reseptor transferin merupakan indikator aktivitas *erythropoiesis*, yaitu kondisi yang menyebabkan perubahan- aktivitas *erythropoiesis* dan mengganggu penggunaan tes ini. Kadar reseptor transferin meningkat di anemia defisiensi besi, tetapi telah diketahui juga meningkat pada gangguan yang



Gambar 2. Tahap-tahap defisiensi besi (Dikutip dari Pauli *et al.* 1998)

berhubungan dengan meningkatnya jumlah prekursor eritroid seperti *congenital dyserythropoietic anemia*, anemia hemolitik, *thalassemia major*, *myelodysplastic syndrome* dan pemberian terapi eritropoietin rekombinan. Penurunan kadar reseptor transferin dilaporkan terdapat di pasien yang menerima transfusi kronis atau kemoterapi dengan gagal ginjal kronis dan anemia aplastik. Masalah lain ialah belum terbakukannya kadar reseptor transferin sehingga bervariasi untuk masing-masing produk kit tes reseptor transferin, sTfR bermanfaat penuh dalam mendukung pelacakan anemia terutama anemia akibat defisiensi besi di anemia penyakit kronis yang terkait.²⁰

Reseptor serum transferin diukur dengan cara *enzyme immunoassay* dan *immunoturbidimetric assay*. Hal ini ditujukan untuk mengukur kegiatan *erythropoiesis* dan diferensiasi sumsum tulang.²⁰ Beberapa penelitian tidak memberikan bukti yang bermakna untuk membedakan antara anemia defisiensi besi dengan anemia penyakit kronis. Penelitian selanjutnya mengajukan indeks sTfR-F untuk membandingkan anemia defisiensi besi dengan pasien dengan anemia penyakit kronis disertai defisiensi besi.

Indeks sTfR-F

Serum Ferritin dan reseptor transferin mengalami perubahan saat terjadi penurunan cadangan besi. Pada kondisi defisiensi besi depleksi tahap pertama ferritin mengalami penurunan (<22 µg/L), sedangkan reseptor transferin yang tersisa masih stabil. Pada tahap kedua ferritin mengalami penurunan lebih berat dan baru terjadi peningkatan reseptor transferin

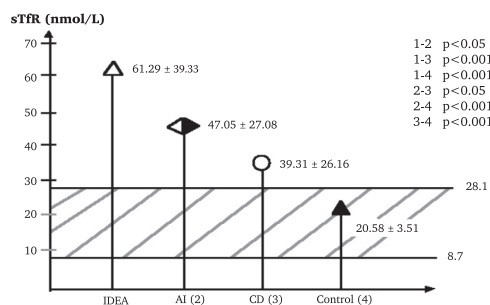
(>2,75 µg/L). Pada tahap ketiga merupakan tahap anemia defisiensi besi dengan keadaan penurunan ferritin lebih berat dan peningkatan reseptor transferin juga lebih tinggi (Gambar 2).²¹

Serum Ferritin menggambarkan bagian cadangan besi, sedangkan reseptor transferin menggambarkan bagian fungsional besi. Perubahan ferritin lebih bervariasi akibat pengaruh inflamasi, sedangkan bukti terakhir juga menunjukkan perbedaan reseptor transferin berbeda pada keadaan defisiensi besi dibandingkan dengan defisiensi besi di penyakit kronis.^{22,23} Di penyakit kronis, reseptor transferin meningkat tetapi tidak setinggi yang terdapat di anemia defisiensi besi murni.

Bila dua nilai ini digabungkan menjadi sebuah rasio diatur secara timbal balik akan didapatkan nilai indeks sTfR-F (reseptor transferin/log ferritin). Pada kondisi defisiensi besi depleksi tahap pertama indeks sTfR-F mulai meningkat >1,8 pada tahap kedua indeks meningkat >2,2, dan pada tahap ketiga merupakan tahap anemia defisiensi besi nilai indeks >2,8 dengan kecenderungan peningkatan yang mencolok (Gambar 2).

Penelitian yang dilakukan Vildan (2002) terhadap kelompok anemia defisiensi besi murni (IDEA), anemia defisiensi besi dengan infeksi akut (AI), anemia dengan penyakit kronis (CD), dan kontrol individu sehat menunjukkan perbedaan bermakna kadar reseptor transferin untuk semua kelompok penelitian (Gambar 3 dan 4). Penggunaan indeks sTfR-F menunjukkan perbedaan kemaknaan yang lebih besar. Rimon (2002) menemukan peningkatan sensitivitas dan spesifisitas penggunaan indeks sTfR-F untuk diagnosis defisiensi besi di populasi usia lanjut. Nilai rujukan yang digunakan untuk indeks sTfR-F

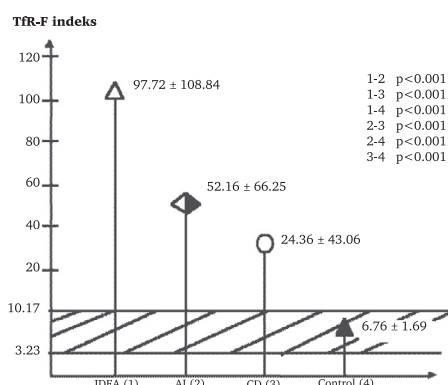
adalah 0,5–1,2 untuk laki-laki dan 0,5–1,8 untuk perempuan.²³



Keterangan:

IDEA : Anemia defisiensi besi
 AI : Defisiensi besi dengan inflamasi akut
 CD : Anemia dengan penyakit kronis

Gambar 3. Rata-rata kadar reseptor transferin dan korelasi di antara kelompok penelitian (Dikutip dari Vildan Kosan *et al.* 2002)



Gambar 4. Rata-rata Indeks sTfR-F dan korelasi di antara kelompok penelitian (Dikutip dari Vildan Kosan *et al.* 2002)

Hal tersebut di atas menunjukkan bahwa indeks sTfR-F dapat digunakan sebagai nilai prediktif membedakan antara anemia penyakit kronis terhadap anemia defisiensi besi maupun mengetahui adanya defisiensi besi di anemia penyakit kronis.²¹

SIMPULAN

Pemeriksaan rutin untuk menegakkan diagnosis defisiensi besi di anemia penyakit kronis masih belum memuaskan terkait dengan kendala interpretasi. Sebagai alternatif direkomendasikan menggunakan indeks sTfR-F oleh karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Dallman, PR., 1987, Iron Defisiensi and related nutritional anemias. In *Hematology of infancy and childhood*. 3rd edition. Nathan DG, Oski FA eds. Philadelphia: WB Saunders Company, 274–314.
- Gladder, B., 2004, The Anemias. In *Nelson text book Pediatric*. 17th edition. Behrman, Kliegman and Jenson eds. Saunders, 1614–7.
- Suharyo, H., 1999, *Pemetaan anemia pada ibu dan anak balita di Jawa Tengah*. Lembaga Penelitian Kesehatan.
- Lee, G.R., 1983, The Anemia of chronic disorders. *Semin Haematology* (20) 61–80.
- Lee, G.R., 1993, The anemia of chronic disorders. In Lee GR eds Wintrobe's *Clinical Haematology* 9th edition. Malvern, Pennsylvania: Lea and Ferbriger, 840–50.
- Jandl, J.H., 1991, Hypochromic anemias and disorders of iron metabolism. In Jandl JH eds *Blood Phatophysiology* 1st edition. Boston Blackwell Scientific Publication, 121–4, 131.
- Cartwright, G.E., 1996, The anemia of chronic disorders. *Semin Hematology*: 3: 351–71.
- Wirawan, R., 1995, Diagnosis Anemia. *MKI*. 45 (12) 713–21.
- Walmsley, R.N., Watkinson LR., Cain HJ., 1999, *Plasma Iron: Case in chemical pathology a diagnostic approach*, 4th edition, 238–46.
- Cook, J., 1999, The nutritional assessment of iron status. *Arch. Latinoam Nutr*, (49) 115–45.
- Baumann, H., Gauldie J., 1994, The acute phase response. *Immunology Today* (15) 74–8.
- Kuby, J., 1994, Sitokines. In Kuby J. eds. *Immunology* 2nd edition. New York WH. Freeman and Company, 313–5.
- Oppenheim, J.J., Rusceti, FW., 1997, Cytokines In: Stites DP eds. *Medical Immunology*, 9th edition. Stanford Appleton & Lange, 145–51, 155, 158.
- Mazza, J.J., 1995, Anemia of chronic disease. In Mazza JJ. eds. *Manual of Clinical Haematology*. 2nd ed. Boston: Little Brown, 53–9.
- Steel, D.M., Whitehead, A.S., 1994, The major acute phase reactants C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*, (15) 81–7.
- Koss, W., 1998, Anemias of abnormal iron Metabolism and hemochromatosis. In: Koepke JA, Martin EA, Steininger CA eds. *Clinical Haematology, Principles Procedures and Correlation*, 9th edition, Lippincot Philadelphia, 979–1010.
- Siebert, S., Williams, B.D., Henley, R., Ellis, R., Cavi, I., and Worwood, M., 2003, Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patient with rheumatoid arthritis. *Clinical Lab. Haematology*, (25) 155–60.
- Samson and Haworth, C., 1994, Infection and the bone marrow. In Jenkin GC, eds *Infection and Haematology* 1st edition. London. Butterworth Heinmann, 1–42
- INACG, 2002, Anemia dan Iron De.ficiency. The International Nutritional Anemia Consultative Group, Secretariat: Washington DC.
- Thomas, C. and Thomas, L., 2002, Biochemical markers and haematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*; 48(7): 1066–76.
- Souminen, P et al., 1998, Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood J*; 92(8): 2934–9.
- Vildan Kosan, et al., 2002, The Importance of serum transferrin receptor and TfR-F index diagnosis of iron deficiency accompanied by acute and chronic infections. *Turkey J Haematology* 19(4) 453–59.
- Rimon, et al., 2002, Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med*. J;162(4): 445–9.