ISSN 3064-3910

BAB II

Anemia Defisiensi Besi: Metabolisme Besi, Faktor Penyebab, dan Patofisiologis

Bdn. Imelda Diana Marsilia, SST., SKM., M.Keb

A. Pendahuluan: Anemia Defisiensi Besi Dengan Gangguan Homeostatis Besi

Anemia defisiensi besi merupakan kondisi yang terjadi ketika ketersediaan besi dalam tubuh tidak mampu memenuhi kebutuhan fisiologis, terutama untuk mendukung proses eritropoiesis dan sintesis hemoglobin. Defisiensi besi dapat berlangsung sebelum anemia berkembang, karena tubuh terlebih dahulu menggunakan cadangan besi untuk mempertahankan fungsi pembentukan eritrosit. Pada tahap awal, penurunan cadangan besi dapat tercermin melalui perubahan parameter status besi, terutama ferritin. Apabila kondisi kekurangan besi berlanjut, ketersediaan besi untuk pembentukan hemoglobin semakin terbatas sehingga akhirnya terjadi penurunan kadar hemoglobin dan berkembang menjadi anemia defisiensi besi. Dengan demikian, anemia defisiensi besi merupakan hasil dari proses kekurangan besi yang berlangsung secara bertahap, bukan sekadar keadaan ketika kadar hemoglobin berada di bawah batas normal (Malik et al., 2025).

Besi memiliki peranan penting dalam berbagai proses biologis karena diperlukan oleh berbagai protein dan enzim yang terlibat dalam transportasi oksigen, respirasi seluler, metabolisme energi, sintesis DNA, regulasi gen, serta fungsi sistem imun. Pada manusia, sebagian besar besi tubuh digunakan dalam hemoglobin eritrosit untuk mendukung transportasi oksigen, sehingga kebutuhan eritropoiesis menjadi salah satu faktor utama yang menentukan distribusi dan penggunaan besi. Kekurangan besi karena itu tidak hanya menimbulkan gangguan hematologis, tetapi juga berpotensi memengaruhi fungsi metabolik dan seluler di berbagai jaringan (Enko, 2025).

1) Konsep Dasar Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi merupakan salah satu bentuk anemia yang terjadi ketika ketersediaan zat besi dalam tubuh tidak mencukupi kebutuhan untuk pembentukan hemoglobin secara optimal. Kondisi ini umumnya berkembang secara bertahap, dimulai dari berkurangnya cadangan zat besi dalam tubuh, kemudian diikuti oleh terbatasnya ketersediaan zat besi untuk proses pembentukan sel darah merah, hingga akhirnya menyebabkan penurunan kadar hemoglobin dan munculnya anemia. Oleh karena itu, anemia defisiensi besi dan defisiensi zat besi merupakan dua kondisi yang berkaitan erat, tetapi tidak memiliki makna yang sepenuhnya sama (Wahyuni, 2024).

Defisiensi besi dan anemia defisiensi besi merupakan dua kondisi yang berhubungan erat tetapi tidak identik. Defisiensi besi menggambarkan keadaan ketika cadangan atau ketersediaan besi tubuh tidak mencukupi kebutuhan fisiologis, sedangkan anemia defisiensi besi terjadi ketika kekurangan besi telah menyebabkan gangguan pada pembentukan hemoglobin sehingga kadar hemoglobin menurun. Oleh karena itu, defisiensi besi dapat ditemukan pada seseorang yang belum mengalami anemia, karena perubahan status besi dapat terjadi lebih dahulu sebelum terjadi perubahan kadar hemoglobin yang bermakna (Teh et al., 2024).

Secara biologis, perkembangan defisiensi besi dapat berlangsung melalui beberapa tahapan. Pada tahap awal, cadangan besi mulai mengalami deplesi tetapi tubuh masih mampu mempertahankan produksi hemoglobin. Apabila kekurangan berlanjut, besi yang tersedia untuk eritropoiesis menjadi semakin terbatas sehingga pembentukan hemoglobin mulai mengalami keterbatasan. Pada tahap yang lebih lanjut, kekurangan besi menyebabkan gangguan sintesis hemoglobin dan perubahan karakteristik eritrosit, terutama berupa penurunan ukuran eritrosit dan kandungan hemoglobin. Proses tersebut menunjukkan bahwa anemia defisiensi besi merupakan tahap lanjut dari gangguan homeostasis besi yang berkembang secara progresif (Obeagu, 2025).

Ketersediaan besi sangat menentukan pembentukan hemoglobin karena besi merupakan komponen penting dalam sintesis heme. Besi yang masuk ke sel eritroid melalui sistem transferrin kemudian diproses dan diarahkan menuju mitokondria untuk digunakan dalam pembentukan heme. Heme selanjutnya menjadi bagian dari molekul hemoglobin setelah berasosiasi dengan rantai globin.

Apabila ketersediaan besi tidak mencukupi, pembentukan heme dan hemoglobin menjadi terganggu sehingga perkembangan eritrosit tidak berlangsung secara optimal. Kondisi kekurangan besi yang menetap pada akhirnya dapat menghasilkan eritrosit dengan karakteristik mikrositik dan hipokromik (Testa et al., 2025).

Defisiensi besi masih menjadi masalah kesehatan global yang berkontribusi terhadap terjadinya anemia. Berdasarkan estimasi Global Burden of Disease 2021, prevalensi global defisiensi besi yang berkaitan dengan asupan makanan diperkirakan mencapai 16,7%, dengan beban yang lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa ketidakcukupan ketersediaan besi dalam tubuh masih menjadi permasalahan penting, terutama pada kelompok yang memiliki kebutuhan besi lebih tinggi (Lee et al., 2025).

Secara epidemiologis, anemia merupakan masalah kesehatan masyarakat yang masih banyak ditemukan pada berbagai kelompok usia, terutama perempuan dan anak-anak. WHO memperkirakan sekitar 30% perempuan usia 15–49 tahun di dunia mengalami anemia. Meskipun defisiensi besi merupakan salah satu penyebab utama anemia, prevalensi anemia tidak dapat digunakan secara langsung sebagai gambaran prevalensi anemia defisiensi besi karena anemia juga dapat disebabkan oleh infeksi, inflamasi, kekurangan zat gizi lain, kelainan genetik, dan kondisi lainnya (WHO, 2025).

Tabel 1 1 Klasifikasi Status Besi

Tahap/Status	Kondisi yang terjadi	Gambaran Umum
Status besi normal	Cadangan dan ketersediaan besi mencukupi.	Kebutuhan jaringan dan eritropoiesis dapat terpenuhi.
Deplesi cadangan besi	Simpanan besi mulai berkurang.	Ferritin dapat menurun, tetapi Hb masih dapat berada dalam batas normal.
Defisiensi besi tanpa anemia	Ketersediaan besi untuk jaringan mulai tidak mencukupi.	Gangguan metabolisme besi mulai muncul, tetapi

		Hb belum memenuhi kriteria anemia.
Anemia defisiensi besi	Kekurangan besi telah mengganggu pembentukan hemoglobin.	Hb menurun dan dapat disertai perubahan eritrosit seperti mikrositik dan hipokromik.

Sumber : (Organización Mundial de la Salud, 2020)

2) Peran Besi dalam Eritropoiesis dan Fungsi Hemoglobin

Besi merupakan unsur penting dalam proses eritropoiesis karena dibutuhkan untuk pembentukan heme, yaitu bagian dari hemoglobin yang berperan dalam pengikatan oksigen. Proses eritropoiesis berlangsung di sumsum tulang dan melibatkan perkembangan sel progenitor menjadi eritrosit matang. Pada tahap perkembangan sel eritroid, kebutuhan besi meningkat karena sebagian besar besi yang digunakan tubuh diarahkan untuk pembentukan hemoglobin. Besi dalam sirkulasi terutama diangkut dalam bentuk terikat transferrin. Kompleks transferrin-besi kemudian dikenali oleh transferrin receptor 1 (TfR1) pada permukaan eritroblas dan masuk ke dalam sel melalui proses endositosis. Mekanisme ini memungkinkan sel eritroid memperoleh besi sesuai kebutuhannya untuk sintesis hemoglobin. Ketersediaan besi yang cukup menjadi salah satu faktor penting agar proses pembentukan eritrosit dapat berlangsung secara optimal (Testa et al., 2025).

Di dalam eritroblas, besi yang diperoleh dari transferrin selanjutnya diarahkan menuju mitokondria, yaitu organel yang menjadi lokasi penting dalam tahap akhir sintesis heme. Besi kemudian dimasukkan ke dalam protoporfirin IX untuk membentuk heme. Heme yang telah terbentuk akan bergabung dengan rantai globin sehingga menghasilkan hemoglobin. Hemoglobin selanjutnya menjadi komponen utama eritrosit yang berfungsi mengikat oksigen di paru-paru dan melepaskannya pada jaringan yang membutuhkan. Dengan demikian, ketersediaan besi memiliki hubungan langsung dengan kemampuan tubuh membentuk hemoglobin dan mempertahankan transportasi oksigen. Apabila besi tidak tersedia dalam jumlah yang cukup, sintesis heme menjadi terbatas sehingga produksi hemoglobin menurun. Kekurangan besi yang berlangsung terus-menerus dapat

menyebabkan terbentuknya eritrosit dengan kandungan hemoglobin yang rendah dan karakteristik mikrositik hipokromik (Kolarš et al., 2025).

Peran besi dalam tubuh tidak hanya berkaitan dengan pembentukan hemoglobin. Besi juga merupakan bagian dari berbagai protein heme dan iron-sulfur clusters yang diperlukan dalam aktivitas enzim, respirasi mitokondria, produksi energi, sintesis DNA, serta berbagai proses metabolisme sel. Pada mitokondria, protein yang mengandung besi berperan dalam rantai transpor elektron sehingga mendukung pembentukan energi dalam bentuk ATP. Oleh karena itu, kekurangan besi dapat mengganggu fungsi seluler meskipun seseorang belum mengalami anemia. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa dampak defisiensi besi dapat terjadi pada tingkat sel sebelum penurunan hemoglobin menjadi nyata. Dengan demikian, besi perlu dipahami sebagai mineral yang memiliki fungsi luas dalam mempertahankan metabolisme dan fungsi sel, sedangkan perannya dalam pembentukan hemoglobin merupakan salah satu fungsi yang paling penting (Teh et al., 2024).

B. Metabolisme Dan Regulasi Besi Dalam Tubuh

Metabolisme besi merupakan rangkaian proses yang mempertahankan ketersediaan besi untuk memenuhi kebutuhan tubuh, mulai dari absorpsi besi di saluran cerna, transportasi dalam sirkulasi, pemanfaatan oleh jaringan, penyimpanan, hingga daur ulang besi dari eritrosit yang telah mengalami penuaan. Besi dibutuhkan untuk berbagai fungsi biologis, terutama transportasi oksigen, respirasi mitokondria, sintesis DNA, serta aktivitas berbagai enzim. Karena tubuh memiliki kemampuan terbatas untuk mengekskresikan besi secara teratur, keseimbangan besi terutama dipertahankan melalui pengaturan absorpsi usus dan pelepasan besi dari tempat penyimpanan serta hasil daur ulang eritrosit (Testa et al., 2025).

Homeostasis besi melibatkan kerja terkoordinasi antara usus, hati, sumsum tulang, makrofag, dan jaringan penyimpanan. Besi yang berasal dari makanan diserap di usus, kemudian dibawa dalam darah oleh transferrin menuju jaringan yang membutuhkan, terutama sumsum tulang untuk pembentukan eritrosit. Setelah eritrosit mencapai akhir masa hidupnya, besi dari hemoglobin didaur ulang oleh makrofag dan dapat digunakan kembali untuk pembentukan hemoglobin baru. Mekanisme daur ulang ini sangat penting karena kebutuhan besi untuk eritropoiesis jauh lebih besar dibandingkan jumlah besi yang diperoleh setiap hari melalui absorpsi makanan (Crisafulli et al., 2025).

1) Distribusi dan Kompartemen Besi Tubuh

Besi dalam tubuh tidak berada dalam satu bentuk atau satu tempat, tetapi tersebar dalam beberapa kompartemen sesuai dengan fungsi fisiologisnya. Sebagian besar besi terdapat dalam hemoglobin di eritrosit dan berperan dalam pengangkutan oksigen dari paru-paru menuju jaringan. Besi juga terdapat dalam mioglobin pada otot yang membantu penyimpanan dan penggunaan oksigen, sedangkan sebagian lainnya berada dalam berbagai enzim dan protein yang terlibat dalam respirasi mitokondria, metabolisme energi, serta proses seluler lainnya (Teh et al., 2024).

Pada manusia, jumlah besi tubuh diperkirakan sekitar 3–5 gram. Lebih dari 2 gram berada dalam hemoglobin eritrosit, sekitar 300 mg terdapat dalam mioglobin otot, sedangkan sebagian lainnya terdapat dalam kompartemen penyimpanan dan protein yang mengandung besi. Besi yang berada dalam sirkulasi jumlahnya relatif kecil, tetapi mengalami pergantian secara cepat untuk memenuhi kebutuhan jaringan. Kondisi ini menunjukkan bahwa sebagian besar kebutuhan besi harian untuk pembentukan eritrosit dipenuhi melalui mekanisme daur ulang, bukan hanya melalui absorpsi besi dari makanan (Testa et al., 2025).

Besi yang tidak langsung digunakan akan disimpan terutama dalam bentuk ferritin dan hemosiderin, terutama di hati, makrofag, limpa, serta jaringan lainnya. Ferritin merupakan protein penyimpan besi yang memungkinkan besi disimpan dalam bentuk yang relatif aman dan dapat dimobilisasi kembali ketika kebutuhan tubuh meningkat. Hemosiderin merupakan bentuk penyimpanan besi yang lebih tidak larut dan berkaitan dengan akumulasi besi dalam jumlah lebih besar. Perubahan antara ferritin dan hemosiderin turut berperan dalam dinamika penyimpanan dan pelepasan besi di dalam tubuh (Saito, 2024).

Selain sebagai tempat penyimpanan, makrofag memiliki peran penting dalam mempertahankan distribusi besi melalui proses daur ulang eritrosit. Eritrosit yang telah tua akan dikenali dan dihancurkan oleh makrofag, terutama di limpa, hati, dan sumsum tulang. Hemoglobin dari eritrosit tersebut kemudian diuraikan sehingga besinya dapat disimpan sementara dalam ferritin atau dikeluarkan kembali melalui ferroportin menuju sirkulasi. Besi yang kembali ke sirkulasi selanjutnya berikatan dengan transferrin dan dapat digunakan kembali oleh sumsum tulang untuk pembentukan eritrosit baru (Crisafulli et al., 2025).

Tabel 2 1 Tabel Distribusi Besi dalam Tubuh

Kompartemen	Bentuk Besi	Fungsi Utama
Eritrosit	Hemoglobin	Transportasi oksigen
Otot	Myoglobin	Penyimpanan dan pemanfaatan oksigen
Hati dan jaringan penyimpanan	Ferritin	Penyimpanan besi yang dapat dimobilisasi
Jaringan dengan akumulasi besi	Hemosiderin	Penyimpanan besi dalam bentuk yang lebih tidak larut
Plasma	Transferrin-bound iron	Transportasi besi menuju jaringan
Berbagai sel	Enzim dan protein Fe-S	Respirasi mitokondria dan fungsi seluler
makrofag	Ferritin/iron pool	Daur ulang dan penyimpanan besi dari eritrosit

Sumber : Adaptasi dari (Testa et al., 2025), (Teh et al., 2024), (Saito, 2024)

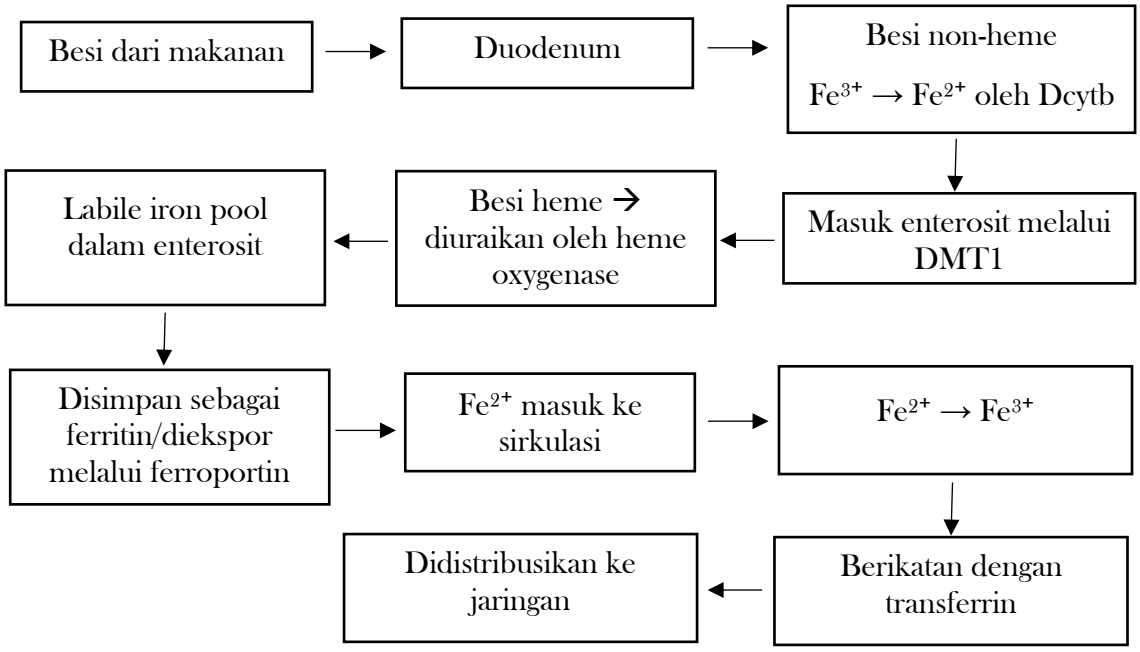
2) Absorpsi Besi pada Saluran Cerna

Absorpsi besi terutama berlangsung di duodenum dan bagian proksimal usus halus. Besi dari makanan secara umum terdiri atas besi heme dan non-heme yang memiliki karakteristik absorpsi berbeda. Besi heme terutama berasal dari pangan hewani dan memiliki bioavailabilitas relatif lebih tinggi, sedangkan besi non-heme banyak terdapat pada pangan nabati dan umumnya berada dalam bentuk Fe^{3+}. Sebelum dapat diangkut ke dalam enterosit, sebagian besar besi non-heme perlu direduksi menjadi Fe^{2+}. Proses ini memungkinkan besi dikenali dan diangkut oleh divalent metal transporter 1 (DMT1) pada permukaan apikal enterosit (Correnti et al., 2024).

Pada absorpsi besi non-heme, Fe^{3+} yang terdapat pada lumen usus terlebih dahulu direduksi menjadi Fe^{2+} oleh duodenal cytochrome b (Dcytb) yang terdapat pada permukaan apikal enterosit. Fe^{2+} kemudian diangkut melewati membran apikal melalui DMT1 dan masuk ke dalam sel enterosit. Setelah berada di dalam enterosit, besi masuk ke dalam labile iron pool dan dapat digunakan untuk kebutuhan sel, disimpan dalam bentuk ferritin, atau diekspor menuju sirkulasi melalui ferroportin. Mekanisme tersebut menjadi salah satu tahapan penting yang menentukan jumlah besi yang akhirnya tersedia bagi jaringan tubuh (Rolić et al., 2025).

Besi heme memiliki jalur absorpsi yang berbeda dari besi non-heme. Heme dari makanan memasuki enterosit melalui mekanisme pengambilan heme pada membran apikal yang hingga saat ini masih terus diteliti. Setelah berada di dalam enterosit, struktur heme mengalami degradasi oleh heme oxygenase, sehingga besi dilepaskan dari cincin heme dan masuk ke dalam labile iron pool. Besi yang berasal dari heme kemudian dapat digunakan oleh sel, disimpan dalam ferritin, atau diekspor melalui ferroportin seperti besi non-heme. Dengan demikian, kedua bentuk besi tersebut akhirnya bertemu dalam jalur metabolisme intraseluler yang sama sebelum didistribusikan ke dalam sirkulasi (Correnti et al., 2024).

Setelah besi diekspor dari enterosit melalui ferroportin, Fe^{2+} mengalami oksidasi menjadi Fe^{3+} dengan bantuan protein yang memiliki aktivitas ferroksidase, terutama hephaestin dan ceruloplasmin. Bentuk Fe^{3+} kemudian dapat berikatan dengan transferrin dalam plasma. Transferrin membawa besi tersebut melalui sirkulasi menuju jaringan yang membutuhkan, terutama sumsum tulang untuk pembentukan hemoglobin. Oleh karena itu, absorpsi besi tidak berhenti ketika besi masuk ke enterosit, tetapi merupakan rangkaian proses yang menghubungkan saluran cerna dengan distribusi besi sistemik (Cheema et al., 2024).



Gambar 2 1 Proses Absorpsi Besi

Sumber: Adaptasi dari (Correnti et al., 2024) (Rolić et al., 2025) (Cheema et al., 2024)

3) Transportasi Besi melalui Transferrin

Setelah besi berhasil melewati enterosit menuju sirkulasi, Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} sebelum berikatan dengan transferrin. Transferrin merupakan protein plasma yang berfungsi sebagai pengangkut utama besi dalam darah. Pengikatan besi oleh transferrin penting karena menjaga besi tetap berada dalam bentuk yang dapat didistribusikan sekaligus membatasi keberadaan besi bebas yang dapat menyebabkan reaksi oksidatif. Besi yang terikat transferrin selanjutnya dibawa melalui sirkulasi menuju jaringan yang memiliki kebutuhan besi, terutama sumsum tulang (Galy et al., 2023).

Jaringan yang membutuhkan besi memiliki transferrin receptor 1 (TfR1) pada permukaan sel. Kompleks transferrin yang membawa Fe^{3+} berikatan dengan TfR1 kemudian masuk ke dalam sel melalui proses endositosis yang dimediasi reseptor. Di dalam endosom, besi dilepaskan dari transferrin melalui perubahan kondisi lingkungan dan kemudian masuk ke dalam labile iron pool untuk digunakan oleh sel. Pada sel eritroid, jalur ini sangat penting karena sel-sel tersebut memerlukan

besi dalam jumlah besar untuk menghasilkan heme dan hemoglobin selama proses eritropoiesis (Cheema et al., 2024).

Besi yang telah masuk ke dalam sel kemudian diarahkan sesuai kebutuhan biologis. Pada sel eritroid, sebagian besar besi digunakan untuk sintesis heme yang selanjutnya menjadi bagian dari hemoglobin. Besi juga dapat disimpan dalam ferritin apabila jumlahnya melebihi kebutuhan segera. Dengan sistem tersebut, transferrin tidak hanya berfungsi sebagai pengangkut besi, tetapi menjadi bagian dari mekanisme distribusi besi yang menghubungkan absorpsi intestinal, penyimpanan besi, dan kebutuhan eritropoiesis. Gangguan dalam transportasi atau ketersediaan besi dapat mengurangi suplai besi menuju sumsum tulang dan menghambat pembentukan hemoglobin (Testa et al., 2025).

4) Pemanfaatan Besi dalam Eritropoiesis

Eritropoiesis merupakan proses pembentukan eritrosit yang berlangsung terutama di sumsum tulang. Proses ini membutuhkan ketersediaan besi yang cukup karena hemoglobin merupakan komponen utama eritrosit dan setiap molekul hemoglobin membutuhkan kelompok heme yang mengandung besi. Besi yang diperlukan oleh sel eritroid terutama diperoleh dari transferrin dalam plasma. Kompleks transferrin-besi berikatan dengan TfR1 pada permukaan eritroblas, kemudian masuk ke dalam sel sehingga besi dapat digunakan untuk sintesis heme (Testa et al., 2025).

Sintesis heme berlangsung melalui rangkaian reaksi enzimatik yang terjadi pada sitosol dan mitokondria. Pada tahap akhir, besi dimasukkan ke dalam protoporfirin IX oleh enzim ferrochelatase sehingga terbentuk heme. Heme kemudian berinteraksi dengan rantai globin untuk membentuk hemoglobin. Proses tersebut menunjukkan bahwa ketersediaan besi merupakan salah satu faktor penting yang menentukan keberhasilan pembentukan hemoglobin. Apabila besi tidak tersedia dalam jumlah memadai, proses pembentukan heme menjadi terbatas meskipun komponen lain untuk sintesis hemoglobin tersedia (Galy et al., 2023).

Kekurangan besi menyebabkan jumlah besi yang dapat digunakan oleh eritroblas untuk sintesis heme menjadi terbatas. Kondisi tersebut menyebabkan produksi hemoglobin tidak optimal sehingga eritrosit yang terbentuk memiliki kandungan hemoglobin lebih rendah. Jika kekurangan berlangsung terus-menerus,

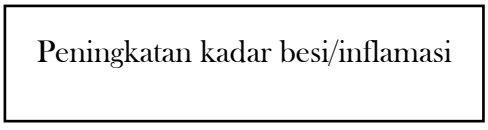
ukuran eritrosit juga menjadi lebih kecil sehingga terbentuk gambaran mikrositik hipokromik. Dengan demikian, gangguan pemanfaatan besi pada eritropoiesis merupakan salah satu mekanisme utama yang menghubungkan defisiensi besi dengan terjadinya anemia defisiensi besi (Iriarte-Gahete et al., 2024).

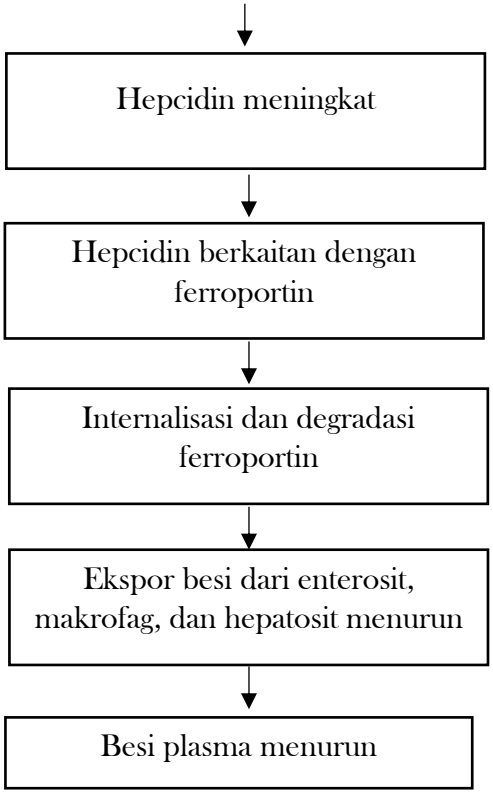
5) Regulasi Homeostatis Besi oleh Hepcidin-Ferroportin

Homeostasis besi merupakan proses yang menjaga keseimbangan antara jumlah besi yang masuk ke sirkulasi, digunakan oleh jaringan, disimpan, dan didaur ulang. Salah satu regulator utamanya adalah hepcidin, yaitu hormon peptida yang terutama diproduksi oleh hepatosit di hati. Hepcidin mengatur ketersediaan besi sistemik dengan mengendalikan aktivitas ferroportin, yaitu protein utama yang mengekspor besi dari enterosit, makrofag, dan sel penyimpan menuju sirkulasi. Dengan demikian, hubungan hepcidin–ferroportin menjadi salah satu mekanisme utama dalam mempertahankan kadar besi tubuh (Sobieska et al., 2024).

Ketika kadar hepcidin meningkat, hormon tersebut berikatan dengan ferroportin pada permukaan sel. Ikatan tersebut menyebabkan ferroportin mengalami internalisasi dan degradasi sehingga kemampuan sel untuk mengekspor besi ke dalam plasma menurun. Pada enterosit, mekanisme ini menyebabkan besi yang telah diserap dari lumen usus lebih banyak tertahan di dalam sel dan akhirnya dapat hilang ketika enterosit mengalami pergantian. Pada makrofag dan hepatosit, peningkatan hepcidin juga mengurangi pelepasan besi yang berasal dari hasil daur ulang eritrosit atau cadangan besi (Mansour et al., 2025).

Sebaliknya, ketika tubuh mengalami kekurangan besi atau membutuhkan besi dalam jumlah lebih besar untuk eritropoiesis, produksi hepcidin dapat ditekan. Penurunan hepcidin memungkinkan ferroportin tetap berada pada membran sel dan menjalankan fungsi ekspor besi. Akibatnya, besi dari enterosit dapat masuk ke sirkulasi dan besi yang tersimpan di dalam makrofag maupun hepatosit dapat dimobilisasi. Peningkatan ketersediaan besi tersebut kemudian membantu memenuhi kebutuhan jaringan, terutama sumsum tulang yang membutuhkan besi untuk pembentukan heme dan hemoglobin (Testa et al., 2025).





Gambar 2 2 Mekanisme Hepcidin-Ferroportin

Sumber: (Mansour et al., 2025)

C. Faktor Penyebab Terjadinya Defisiensi Besi

Defisiensi besi terjadi ketika jumlah besi yang tersedia dalam tubuh tidak mampu memenuhi kebutuhan fisiologis. Kondisi ini dapat terjadi karena asupan besi yang rendah, peningkatan kebutuhan akibat pertumbuhan atau kehilangan darah, gangguan penyerapan di saluran cerna, kehilangan besi secara terus-menerus, maupun gangguan distribusi besi. Apabila keadaan tersebut berlangsung dalam waktu lama, tubuh akan menggunakan cadangan besi untuk mempertahankan proses fisiologis, termasuk pembentukan hemoglobin. Ketika cadangan semakin berkurang dan tidak mampu lagi memenuhi kebutuhan, ketersediaan besi untuk eritropoiesis menurun sehingga dapat berkembang menjadi anemia defisiensi besi (Kolarš et al., 2025).

1) Ketidakseimbangan Asupan dan Kebutuhan Besi

(Cohen & Powers, 2024)(Cohen & Powers, 2024)Defisiensi besi dapat berkembang ketika jumlah besi yang diperoleh dari makanan lebih rendah daripada kebutuhan tubuh. Kondisi ini menjadi lebih penting pada masa remaja karena

terjadi pertumbuhan fisik yang cepat, peningkatan volume darah, massa otot, dan kebutuhan pembentukan hemoglobin. Pada remaja putri, kebutuhan tersebut semakin meningkat setelah mengalami menstruasi karena terjadi kehilangan darah secara berkala. Apabila asupan besi tidak mampu menggantikan besi yang digunakan untuk pertumbuhan dan yang hilang melalui menstruasi, keseimbangan besi tubuh dapat menjadi negatif dan secara bertahap menyebabkan penurunan cadangan besi (Cohen & Powers, 2024).

Asupan besi yang rendah juga dapat berkaitan dengan jenis makanan yang dikonsumsi. Besi dari makanan terdapat dalam bentuk heme dan non-heme. Besi heme terutama berasal dari pangan hewani dan memiliki bioavailabilitas lebih tinggi, sedangkan besi non-heme yang banyak terdapat pada pangan nabati lebih dipengaruhi oleh komposisi makanan dan memiliki bioavailabilitas yang lebih rendah. Oleh karena itu, pola makan dengan asupan besi yang rendah atau didominasi sumber besi dengan bioavailabilitas rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya defisiensi apabila berlangsung dalam jangka panjang (Kalman et al., 2025).

2) Gangguan Absorpsi Besi

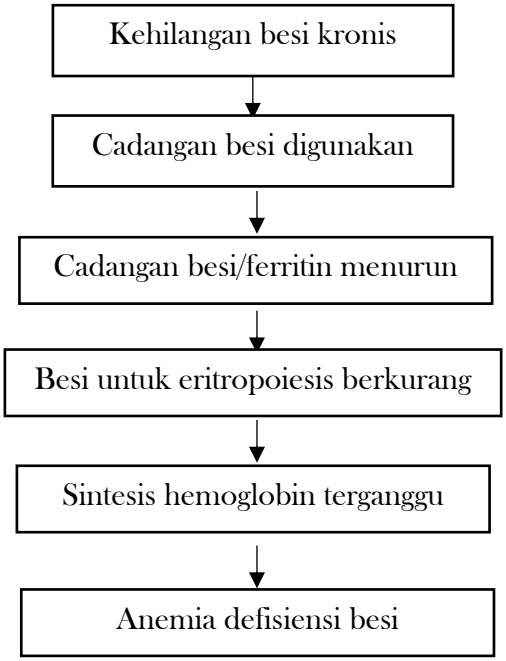
Gangguan absorpsi menyebabkan besi yang telah masuk melalui makanan tidak dapat diserap secara optimal oleh tubuh. Proses absorpsi terutama berlangsung di usus halus dan dipengaruhi oleh bentuk besi, kondisi saluran cerna, serta berbagai komponen dalam makanan. Besi non-heme harus mengalami perubahan dari Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} agar dapat masuk ke enterosit melalui divalent metal transporter 1 (DMT1). Gangguan pada proses tersebut atau kondisi saluran cerna yang menghambat penyerapan dapat menyebabkan jumlah besi yang masuk ke sirkulasi menjadi lebih sedikit sehingga dalam jangka panjang dapat berkontribusi terhadap defisiensi besi (Correnti et al., 2024).

Komposisi makanan juga memengaruhi jumlah besi yang dapat diserap. Fitat dan polifenol dapat mengikat besi dan membentuk kompleks yang sulit diserap sehingga menurunkan bioavailabilitas besi non-heme. Sebaliknya, vitamin C dapat membantu meningkatkan absorpsi dengan mereduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} dan mempertahankan besi dalam bentuk yang lebih mudah diserap. Dengan demikian, jumlah besi dalam makanan tidak selalu menggambarkan jumlah besi yang benar-

benar tersedia bagi tubuh karena proses absorpsi dipengaruhi oleh interaksi berbagai komponen makanan (Chondrou et al., 2024).

3) Kehilangan Besi Kronis

(Cohen & Powers, 2024)(Cohen & Powers, 2024)Kehilangan besi secara kronis terjadi ketika besi keluar dari tubuh secara terus-menerus dalam jumlah yang lebih besar daripada kemampuan tubuh untuk menggantikannya melalui absorpsi. Kehilangan tersebut dapat berasal dari perdarahan yang berlangsung berulang, termasuk kehilangan darah menstruasi pada perempuan. Jika kehilangan besi terus berlangsung, tubuh akan menggunakan cadangan besi untuk mempertahankan kebutuhan eritropoiesis. Kondisi ini menyebabkan cadangan besi semakin berkurang dan pada pemeriksaan dapat ditandai dengan penurunan ferritin sebelum kadar hemoglobin mengalami penurunan yang bermakna (Cohen & Powers, 2024).



Gambar 3 1 Alur Terjadinya Defisiensi Akibat Kehilangan Besi Kronis

(Cohen & Powers, 2024)(Cohen & Powers, 2024)Sumber: (Cohen & Powers, 2024)

Pada remaja putri, menstruasi menjadi salah satu kondisi fisiologis yang perlu diperhatikan karena kehilangan darah terjadi secara berulang setiap siklus. Risiko kekurangan besi dapat semakin besar apabila kehilangan tersebut tidak diimbangi dengan asupan dan absorpsi besi yang mencukupi. Oleh karena itu, kombinasi antara kebutuhan besi akibat pertumbuhan dan kehilangan darah menstruasi dapat

menyebabkan cadangan besi lebih cepat terkuras pada remaja putri (Rahmatina et al., 2025).

4) Gangguan Regulasi dan Distribusi Besi

Defisiensi besi tidak selalu berarti bahwa seluruh cadangan besi tubuh telah habis. Pada defisiensi besi fungsional, jumlah besi total dalam tubuh dapat masih mencukupi, tetapi besi tidak tersedia dalam jumlah yang memadai untuk digunakan oleh jaringan, terutama sumsum tulang. Kondisi ini terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan antara kebutuhan besi untuk eritropoiesis dan jumlah besi yang dapat dimobilisasi menuju sirkulasi. Akibatnya, pembentukan eritrosit mengalami keterbatasan besi meskipun sebagian besi masih tersimpan di dalam jaringan (Jung, 2024).

Inflamasi merupakan salah satu faktor penting dalam terjadinya defisiensi besi fungsional. Ketika terjadi inflamasi, sitokin seperti interleukin-6 dapat merangsang peningkatan produksi hepcidin oleh hati. Hepcidin kemudian berikatan dengan ferroportin dan menyebabkan ferroportin mengalami internalisasi serta degradasi. Akibatnya, pelepasan besi dari enterosit dan makrofag ke dalam sirkulasi berkurang sehingga besi lebih banyak tertahan di dalam sel. Keadaan tersebut menyebabkan ketersediaan besi plasma menurun dan besi untuk eritropoiesis menjadi terbatas (Jung, 2024).

D. Tahapan Perkembangan Defisiensi Besi

Defisiensi besi merupakan proses yang berkembang secara bertahap dan tidak langsung menyebabkan anemia. Pada awalnya, tubuh menggunakan cadangan besi untuk mempertahankan kebutuhan fisiologis, sehingga kadar hemoglobin masih dapat berada dalam batas normal. Seiring berlanjutnya kekurangan besi, cadangan tersebut semakin menurun dan ketersediaan besi untuk proses eritropoiesis mulai terbatas. Pada tahap selanjutnya, produksi hemoglobin terganggu dan akhirnya terjadi penurunan kadar hemoglobin yang disertai perubahan karakteristik eritrosit. Dengan demikian, perkembangan defisiensi besi dapat dibagi menjadi tiga tahap utama, yaitu deplesi cadangan besi, eritropoiesis yang kekurangan besi, dan anemia defisiensi besi (Ahmad et al., 2026).

1) Deplesi Cadangan Besi

Deplesi cadangan besi merupakan tahap paling awal ketika jumlah besi yang tersimpan dalam tubuh mulai berkurang, terutama pada kompartemen

penyimpanan. Ferritin dapat digunakan sebagai salah satu indikator untuk menggambarkan cadangan besi karena protein ini berfungsi menyimpan besi di dalam sel. Pada tahap ini, tubuh masih mampu mempertahankan proses pembentukan hemoglobin dengan memanfaatkan besi yang tersedia sehingga kadar hemoglobin dan ukuran eritrosit umumnya masih berada dalam batas normal. Oleh karena itu, kekurangan besi pada tahap awal dapat terjadi tanpa disertai anemia. Jika kehilangan atau kekurangan asupan besi terus berlangsung, cadangan yang semakin menipis menyebabkan tubuh memasuki tahap defisiensi besi yang lebih lanjut (Iolascon et al., 2024).

2) Defisiensi Besi Fungsional

Pada tahap berikutnya terjadi keterbatasan besi untuk proses eritropoiesis, meskipun kadar hemoglobin dapat masih berada dalam batas normal. Kondisi ini disebut sebagai iron-deficient erythropoiesis, yaitu keadaan ketika jumlah besi yang tersedia untuk pembentukan eritrosit tidak lagi mencukupi kebutuhan sumsum tulang. Akibatnya, ketersediaan besi untuk sintesis heme mulai berkurang dan beberapa indikator status besi, seperti serum iron dan transferrin saturation (TSAT), dapat mengalami penurunan sebelum kadar hemoglobin menurun. Keterbatasan besi juga dapat berkaitan dengan peningkatan kebutuhan eritropoiesis terhadap besi. Dengan demikian, tahap ini menjadi penghubung antara berkurangnya cadangan besi dan berkembangnya anemia defisiensi besi (Kolarš et al., 2025).

3) Perubahan Hematologi Menuju Anemia

Apabila kekurangan besi terus berlangsung, keterbatasan besi untuk eritropoiesis menjadi semakin berat sehingga sintesis heme dan hemoglobin menurun. Penurunan pembentukan hemoglobin menyebabkan eritrosit yang dihasilkan memiliki kandungan hemoglobin yang lebih rendah dan ukuran yang lebih kecil dibandingkan eritrosit normal. Kondisi tersebut dikenal sebagai gambaran mikrositik hipokromik, yang merupakan karakteristik hematologis yang umum pada anemia defisiensi besi. Pada tahap ini, kadar hemoglobin telah menurun sehingga defisiensi besi telah berkembang menjadi anemia defisiensi besi. Perubahan tersebut menunjukkan bahwa gangguan metabolisme besi yang awalnya

hanya memengaruhi cadangan akhirnya berdampak langsung terhadap pembentukan dan fungsi eritrosit (Leung et al., 2024).

E. Patofisiologi Anemia Defisiensi Besi

Patofisiologi anemia defisiensi besi dimulai ketika ketersediaan besi tidak lagi mampu memenuhi kebutuhan tubuh, terutama kebutuhan sumsum tulang untuk pembentukan heme dan hemoglobin. Besi yang beredar dalam darah sebagian besar digunakan oleh sel eritroid untuk proses eritropoiesis. Apabila pasokan besi menuju sumsum tulang berkurang, pembentukan heme menjadi terbatas sehingga sintesis hemoglobin ikut menurun. Gangguan tersebut kemudian memengaruhi proses pematangan eritrosit, karakteristik sel darah merah, serta kemampuan darah dalam membawa oksigen ke jaringan. Dengan demikian, anemia defisiensi besi merupakan konsekuensi dari kekurangan besi yang telah mengganggu proses eritropoiesis, bukan hanya keadaan ketika kadar hemoglobin telah rendah (Iolascon et al., 2024).

1) Gangguan Sintesis Heme dan Hemoglobin

Heme merupakan bagian penting dari hemoglobin yang memungkinkan protein tersebut berfungsi dalam pengangkutan oksigen. Dalam proses eritropoiesis, besi yang dibawa oleh transferrin masuk ke dalam eritroblas melalui transferrin receptor. Besi kemudian diarahkan menuju mitokondria untuk digunakan dalam proses sintesis heme. Pada tahap akhir pembentukan heme, besi dimasukkan ke dalam protoporfirin IX sehingga terbentuk molekul heme. Oleh karena itu, ketika ketersediaan besi tidak mencukupi, proses pembentukan heme menjadi terbatas dan akhirnya menghambat pembentukan hemoglobin pada eritroblas (Testa et al., 2025).

Hemoglobin terbentuk dari gabungan heme dan rantai globin sehingga ketersediaan besi menjadi salah satu faktor penting dalam pembentukan hemoglobin secara normal. Kekurangan besi menyebabkan jumlah heme yang dapat disintesis menjadi berkurang, sehingga hemoglobin yang dihasilkan oleh sel eritroid juga menurun. Kondisi tersebut menyebabkan setiap eritrosit membawa hemoglobin dalam jumlah lebih sedikit. Apabila kekurangan besi berlangsung terus-menerus, gangguan sintesis hemoglobin akan semakin nyata dan akhirnya berkontribusi terhadap penurunan kadar hemoglobin dalam darah (Auerbach et al., 2025).

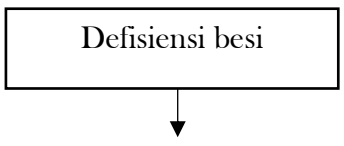
2) Pembentukan Eritrosit Mikrositik Hipokromik

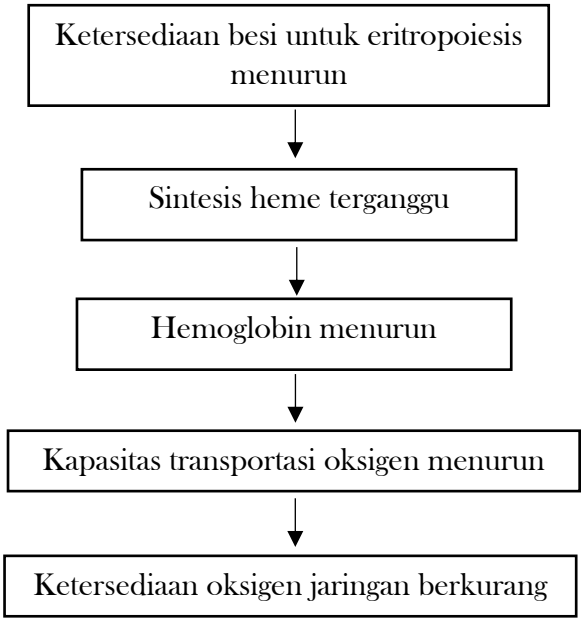
Penurunan sintesis hemoglobin akibat kekurangan besi memengaruhi proses pematangan eritrosit di sumsum tulang. Ketika kandungan hemoglobin dalam eritroblas tidak mencukupi, proses pembentukan eritrosit menghasilkan sel dengan kandungan hemoglobin yang lebih rendah. Eritrosit yang terbentuk kemudian memiliki ukuran yang lebih kecil atau disebut mikrositik, sedangkan rendahnya kandungan hemoglobin menyebabkan warna eritrosit tampak lebih pucat atau hipokromik. Oleh karena itu, anemia defisiensi besi secara klasik ditandai oleh gambaran anemia mikrositik hipokromik (Iolascon et al., 2024).

Perubahan ukuran dan kandungan hemoglobin eritrosit dapat dinilai melalui indeks eritrosit. Mean corpuscular volume (MCV) menggambarkan rata-rata volume atau ukuran eritrosit, sedangkan mean corpuscular hemoglobin (MCH) menunjukkan jumlah rata-rata hemoglobin yang terdapat di dalam setiap eritrosit. Pada anemia defisiensi besi yang telah berkembang, MCV dan MCH umumnya mengalami penurunan karena terbentuk eritrosit yang lebih kecil dengan kandungan hemoglobin yang lebih rendah. Perubahan indeks tersebut mencerminkan dampak keterbatasan besi terhadap proses eritropoiesis (Hanif et al., 2026).

3) Penurunan Kapasitas Transportasi Oksigen

Hemoglobin mempunyai fungsi utama membawa oksigen dari paru-paru menuju jaringan tubuh. Oksigen berikatan dengan hemoglobin di dalam eritrosit dan kemudian dibawa melalui sirkulasi darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sel. Pada anemia defisiensi besi, penurunan sintesis hemoglobin menyebabkan jumlah hemoglobin yang tersedia untuk mengikat dan membawa oksigen menjadi berkurang. Kondisi tersebut menyebabkan kapasitas darah dalam mengangkut oksigen menurun sehingga jumlah oksigen yang dapat disediakan bagi jaringan menjadi lebih terbatas (Hanif et al., 2026).





Gambar *5* 1 Hubungan Antara Defisiensi Besi dan Transportasi Oksigen

Sumber: (Hanif et al., 2026)

Penurunan kapasitas transportasi oksigen merupakan salah satu konsekuensi penting dari anemia karena jaringan tetap membutuhkan oksigen untuk menghasilkan energi dan menjalankan fungsi seluler (Iolascon et al., 2024).

4) Respons Adaptasi Tubuh terhadap Hipoksia

Ketika kemampuan darah membawa oksigen menurun, tubuh berusaha mempertahankan suplai oksigen jaringan melalui mekanisme adaptasi. Salah satu mekanisme tersebut adalah peningkatan stimulasi eritropoiesis melalui erythropoietin (EPO) sebagai respons terhadap kebutuhan oksigen yang meningkat. EPO merangsang perkembangan sel-sel eritroid di sumsum tulang sehingga produksi eritrosit dapat ditingkatkan. Akan tetapi, pada anemia defisiensi besi, peningkatan stimulasi eritropoiesis tidak dapat berlangsung secara optimal apabila ketersediaan besi sebagai bahan pembentukan heme tetap terbatas (Babar & Saboor, 2024).

Peningkatan aktivitas eritropoiesis juga berhubungan dengan produksi erythroferrone (ERFE) oleh sel eritroid. ERFE berperan sebagai penghubung antara kebutuhan eritropoiesis dan regulasi homeostasis besi dengan menekan produksi hepcidin di hati. Penurunan hepcidin memungkinkan ferroportin tetap aktif sehingga pelepasan besi dari tempat penyimpanan dan ketersediaan besi untuk

eritropoiesis dapat meningkat. Mekanisme ini menunjukkan bahwa tubuh memiliki sistem regulasi untuk menyesuaikan ketersediaan besi dengan kebutuhan pembentukan eritrosit (Babar & Saboor, 2024).

Pada anemia defisiensi besi, mekanisme kompensasi tersebut tetap bergantung pada jumlah besi yang tersedia di dalam tubuh. Jika cadangan besi telah rendah, peningkatan kebutuhan eritropoiesis tidak dapat sepenuhnya dipenuhi hanya dengan meningkatkan stimulasi pembentukan eritrosit. Dengan kata lain, EPO dan ERFE membantu mengatur respons eritropoiesis dan ketersediaan besi, tetapi proses pembentukan hemoglobin tetap membutuhkan besi sebagai bahan dasar. Kondisi ini menjelaskan mengapa anemia dapat terus berlangsung apabila kekurangan besi masih terjadi (Auerbach et al., 2025).

F. Manifestasi Biologis Akibat Defisiensi Besi

Defisiensi besi tidak hanya menyebabkan gangguan pembentukan hemoglobin, tetapi juga dapat memengaruhi berbagai proses seluler. Besi merupakan komponen penting dalam heme dan iron-sulfur clusters yang diperlukan untuk aktivitas enzim, metabolisme energi, sintesis DNA, serta fungsi mitokondria. Oleh karena itu, gangguan ketersediaan besi dapat menyebabkan perubahan fungsi sel bahkan sebelum anemia berkembang. Kondisi ini menunjukkan bahwa dampak defisiensi besi tidak sepenuhnya bergantung pada penurunan kadar hemoglobin, tetapi juga berkaitan dengan terganggunya fungsi biologis besi di dalam sel (Teh et al., 2024).

1) Dampak terhadap Fungsi Seluler

Besi berperan sebagai kofaktor pada berbagai protein dan enzim yang diperlukan untuk mempertahankan fungsi sel. Salah satu contohnya adalah ribonucleotide reductase, yaitu enzim yang diperlukan dalam sintesis DNA dan pembelahan sel. Besi juga berperan dalam berbagai protein yang terlibat dalam metabolisme dan produksi energi. Ketika ketersediaan besi menurun, aktivitas proses-proses tersebut dapat terganggu sehingga pertumbuhan, proliferasi, dan pemeliharaan sel menjadi kurang optimal (Obeagu, 2025).

Defisiensi besi juga berhubungan dengan perubahan fungsi sistem imun. Sel imun yang mengalami aktivasi membutuhkan peningkatan metabolisme dan pengambilan besi untuk mendukung proliferasi serta pembentukan respons imun. Kondisi kekurangan besi dapat menghambat beberapa fungsi limfosit, termasuk

respons sel T dan sel B. Dengan demikian, ketersediaan besi menjadi salah satu faktor yang mendukung kemampuan sistem imun dalam menghasilkan respons yang efektif terhadap rangsangan (Stoffel & Drakesmith, 2024).

2) Dampak terhadap Metabolisme Energi

Besi mempunyai hubungan erat dengan metabolisme energi karena banyak protein dalam mitokondria bergantung pada besi atau iron-sulfur clusters. Dalam siklus asam sitrat, beberapa enzim menggunakan iron-sulfur clusters untuk menjalankan reaksi metabolik. Besi juga terdapat pada protein rantai transpor elektron yang memungkinkan perpindahan elektron dan pembentukan gradien proton sebagai dasar produksi ATP. Oleh karena itu, ketersediaan besi diperlukan agar proses produksi energi di dalam mitokondria dapat berlangsung secara optimal (Teh et al., 2024).

Pada kondisi defisiensi besi, fungsi mitokondria dapat mengalami perubahan karena pembentukan dan aktivitas protein yang bergantung pada besi menjadi terbatas. Penelitian menunjukkan bahwa kondisi kekurangan besi dapat berhubungan dengan penurunan efisiensi respirasi mitokondria, potensial membran mitokondria, dan produksi ATP. Dengan demikian, gangguan metabolisme energi pada defisiensi besi dapat terjadi secara langsung pada tingkat seluler, tidak hanya sebagai akibat sekunder dari berkurangnya kemampuan darah membawa oksigen (Teh et al., 2024).

Besi juga penting bagi jaringan dengan kebutuhan energi tinggi, termasuk sistem saraf. Di dalam otak, besi diperlukan untuk respirasi seluler, produksi ATP, sintesis neurotransmiter, serta proses perkembangan dan pemeliharaan sel saraf. Kekurangan besi dapat mengganggu beberapa proses tersebut dan berpotensi memengaruhi fungsi neuron serta sel glia. Hal ini menunjukkan bahwa efek defisiensi besi terhadap metabolisme energi dapat berhubungan dengan fungsi jaringan tertentu yang memiliki kebutuhan metabolik tinggi (Kulaszyńska et al., 2024).

3) Hubungan Defisiensi Besi dengan Fungsi Organ

Karena besi dibutuhkan oleh berbagai jenis sel, perubahan homeostasis besi dapat memberikan dampak pada lebih dari satu sistem organ. Sistem saraf, misalnya, memerlukan besi untuk produksi energi, pembentukan mielin, sintesis

neurotransmiter, dan perkembangan neuron. Defisiensi besi pada sistem saraf dapat mengganggu proses tersebut dan menunjukkan bahwa fungsi organ dapat dipengaruhi oleh kekurangan besi meskipun gangguan hematologis belum menjadi manifestasi utama (Levi et al., 2024).

Dampak defisiensi besi juga dapat muncul ketika kadar hemoglobin belum mengalami penurunan. Kondisi defisiensi besi tanpa anemia menunjukkan bahwa keterbatasan besi dapat menimbulkan perubahan biologis sebelum memenuhi kriteria anemia. Beberapa konsekuensi yang telah dilaporkan meliputi gangguan fungsi fisik, konsentrasi, dan kesejahteraan secara umum, meskipun besarnya dampak dapat berbeda menurut kondisi dan karakteristik individu (Moss & Pakbaz, 2025).

Dengan demikian, defisiensi besi sebaiknya dipahami sebagai gangguan homeostasis besi yang dapat memengaruhi fungsi sel dan jaringan secara luas. Penurunan hemoglobin merupakan salah satu konsekuensi penting ketika defisiensi telah memengaruhi eritropoiesis, sedangkan gangguan pada metabolisme sel, fungsi mitokondria, sistem imun, dan jaringan tertentu dapat terjadi melalui mekanisme yang tidak seluruhnya bergantung pada anemia (Obeagu, 2025).

G. Penutup

Metabolisme besi merupakan sistem biologis yang berlangsung secara terintegrasi, mulai dari absorpsi besi di saluran cerna, transportasi dalam sirkulasi melalui transferrin, penggunaan besi dalam sintesis heme dan hemoglobin, hingga penyimpanan dan daur ulang besi. Sebagian besar besi digunakan oleh sel eritroid untuk memenuhi kebutuhan pembentukan hemoglobin. Proses tersebut dikendalikan melalui mekanisme regulasi yang melibatkan berbagai protein, terutama hepcidin dan ferroportin, sehingga ketersediaan besi dapat disesuaikan dengan kebutuhan tubuh (Testa et al., 2025).

Defisiensi besi terjadi ketika ketersediaan besi tidak mampu memenuhi kebutuhan fisiologis tubuh. Kondisi ini dapat berkaitan dengan asupan yang tidak mencukupi, gangguan absorpsi, kehilangan besi, maupun gangguan distribusi dan regulasi besi. Defisiensi besi berkembang secara bertahap, dimulai dari berkurangnya cadangan besi, kemudian keterbatasan besi untuk eritropoiesis, hingga akhirnya menyebabkan gangguan pembentukan hemoglobin dan berkembang menjadi anemia defisiensi besi (Kolarš et al., 2025).

Anemia defisiensi besi berkembang ketika kekurangan besi telah mengganggu sintesis heme dan hemoglobin dalam proses eritropoiesis. Keterbatasan pembentukan hemoglobin menyebabkan eritrosit yang dihasilkan memiliki ukuran lebih kecil dan kandungan hemoglobin yang lebih rendah sehingga menunjukkan karakteristik mikrositik dan hipokromik. Penurunan kadar hemoglobin selanjutnya menyebabkan berkurangnya kapasitas darah dalam membawa oksigen ke jaringan (Correnti et al., 2024).

Besi tidak hanya dibutuhkan dalam pembentukan hemoglobin, tetapi juga berperan dalam berbagai proses seluler, termasuk metabolisme energi, fungsi mitokondria, aktivitas enzim, regulasi gen, dan berbagai jalur metabolisme lainnya. Kekurangan besi karena itu dapat memengaruhi fungsi sel dan jaringan bahkan sebelum anemia berkembang. Dengan demikian, defisiensi besi perlu dipahami sebagai gangguan homeostasis besi yang memiliki dampak biologis luas, sedangkan anemia merupakan salah satu manifestasi penting ketika kekurangan tersebut telah mengganggu eritropoiesis (Teh et al., 2024) .

Referensi

Ahmad, A. M. R., Ashraf, Z., Awan, M. A., Shah, S. H. B. U., & Mohammadi, N. (2026). An Updated Review on Iron Deficiency Anemia: From Epidemiology to Diagnosis, Etiology, Prevention and Treatment. Journal of Blood Medicine, 17, 612806. https://doi.org/10.2147/JBM.S612806

Auerbach, M., Deloughery, T. G., & Tirnauer, J. S. (2025). Iron Deficiency in Adults: A Review. JAMA, 333(20), 1813–1823. https://doi.org/10.1001/JAMA.2025.0452

Babar, S., & Saboor, M. (2024). Erythroferrone in focus: emerging perspectives in iron metabolism and hematopathologies. Blood Science, 6(4), e00198. https://doi.org/10.1097/BS9.0000000000000198

Cheema, B., Chokshi, A., Orimoloye, O., & Ardehali, H. (2024). Intravenous Iron Repletion for Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology, 83(25), 2674–2689. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2024.03.431;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION

Chondrou, T., Adamidi, N., Lygouras, D., Hirota, S. A., Androutsos, O., & Svolos, V. (2024). Dietary Phytic Acid, Dephytinization, and Phytase Supplementation Alter Trace Element Bioavailability—A Narrative Review of Human Interventions. Nutrients , 16(23), 4069. https://doi.org/10.3390/NU16234069/S1

Cohen, C. T., & Powers, J. M. (2024). Nutritional Strategies for Managing Iron Deficiency in Adolescents: Approaches to a Challenging but Common Problem. Advances in Nutrition, 15(5), 100215. https://doi.org/10.1016/J.ADVNUT.2024.100215

Correnti, M., Gammella, E., Cairo, G., & Recalcati, S. (2024). Iron Absorption: Molecular and Pathophysiological Aspects. Metabolites, 14(4). https://doi.org/10.3390/METABO14040228

Crisafulli, L., Correnti, M., Gammella, E., De Camilli, E., Brindisi, M., Palagano, E., Milanesi, C., Todisco, G., Della Porta, M. G., Sobacchi, C., Cairo, G., Ficara, F., & Recalcati, S. (2025). Iron trapping in macrophages reshapes the homeostasis of the haematopoietic system. British Journal of Haematology, 206(5), 1485. https://doi.org/10.1111/BJH.20031

Enko, D. (2025). Physiology of Iron Metabolism. Clinical Laboratory, 71(3), 383–388. https://doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2024.241005

Galy, B., Conrad, M., & Muckenthaler, M. (2023). Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2023 25:2, 25(2), 133–155. https://doi.org/10.1038/s41580-023-00648-1

Hanif, N., Rout, P., & Anwer, F. (2026). Iron Deficiency and Microcytic Hypochromic Anemia. StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560876/

Iolascon, A., Andolfo, I., Russo, R., Sanchez, M., Busti, F., Swinkels, D., Aguilar Martinez, P., Bou-Fakhredin, R., Muckenthaler, M. U., Unal, S., Porto, G., Ganz, T., Kattamis, A., De Franceschi, L., Cappellini, M. D., Munro, M. G., & Taher, A. (2024). Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. HemaSphere, 8(7). https://doi.org/10.1002/HEM3.108

Iriarte-Gahete, M., Tarancon-Diez, L., Garrido-Rodríguez, V., Leal, M., & Pacheco, Y. M. (2024). Absolute and functional iron deficiency: Biomarkers, impact on immune system, and therapy. Blood Reviews, 68, 101227. https://doi.org/10.1016/J.BLRE.2024.101227

Jung, H. L. (2024). Absolute versus functional iron deficiency. Clinical and Experimental Pediatrics, 68(2), 138. https://doi.org/10.3345/CEP.2023.01732

Kalman, D., Hewlings, S., Madelyn-Adjei, A., & Ebersole, B. (2025). Dietary Heme Iron: A Review of Efficacy, Safety and Tolerability. Nutrients, 17(13), 2132. https://doi.org/10.3390/NU17132132

Kolarš, B., Mijatović Jovin, V., Živanović, N., Minaković, I., Gvozdenović, N., Dickov Kokeza, I., & Lesjak, M. (2025). Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: A Comprehensive Overview of Established and Emerging Concepts. Pharmaceuticals, 18(8), 1104. https://doi.org/10.3390/PH18081104

Kulaszyńska, M., Kwiatkowski, S., & Skonieczna-Żydecka, K. (2024). The Iron Metabolism with a Specific Focus on the Functioning of the Nervous System. Biomedicines, 12(3), 595. https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES12030595

Lee, S., Son, Y., Hwang, J., Kim, M. S., McLaughlin, S. A., Vilchis-Tella, V., Zoeckler, L., Perumal, N., Zyoud, S. H., Zoghi, G., Zia, H., Zhumagaliuly, A., Zhong, C. C., Zhang, L., Zhang, H., Zeru, N. G., Zeariya, M. G. M., Zare, I., Zamora, N., … Kassebaum, N. J. (2025). Global, regional and national burden of dietary iron

deficiency from 1990 to 2021: a Global Burden of Disease study. Nature Medicine, 31(6), 1809–1829. https://doi.org/10.1038/S41591-025-03624-8

Leung, A. K. C., Lam, J. M., Wong, A. H. C., Hon, K. L., & Li, X. (2024). Iron Deficiency Anemia: An Updated Review. Current Pediatric Reviews, 20(3), 339–356. https://doi.org/10.2174/1573396320666230727102042

Levi, S., Ripamonti, M., Moro, A. S., & Cozzi, A. (2024). Iron imbalance in neurodegeneration. Molecular Psychiatry, 29(4), 1139. https://doi.org/10.1038/S41380-023-02399-Z

Malik, Z. I., Ghafoor, M. U., Shah, S. H. B. U., Abid, J., Farooq, U., & Ahmad, A. M. R. (2025). Unlocking iron: nutritional origins, metabolic pathways, and systemic significance. Frontiers in Nutrition, 12, 1637316. https://doi.org/10.3389/FNUT.2025.1637316/TEXT

Mansour, G. K., Hajjar, A. W., & Sajid, M. R. (2025). Therapeutic targeting of the hepcidin-ferroportin axis and erythropoietic modulators: a narrative review. Frontiers in Medicine, 12, 1726337. https://doi.org/10.3389/FMED.2025.1726337

Moss, A. S., & Pakbaz, Z. (2025). Iron Deficiency—More Than Just Anemia: A Literature Review. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives, 15(3), 38. https://doi.org/10.55729/2000-9666.1481

Obeagu, E. I. (2025). Iron homeostasis and health: understanding its role beyond blood health – a narrative review. Annals of Medicine and Surgery, 87(6), 3362. https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003100

Organización Mundial de la Salud. (2020). WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Populations. Guideline, 1. https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124

Rahmatina, A. N., Ghozali, M., Adnani, Q. E. S., Hilmanto, D., Zuhairini, Y., Susiarno, H., & Panigoro, R. (2025). A Scoping Review of Nutritional Intake and Physical Activity in Adolescent Girls with Anemia. International Journal of Women's Health, 17, 2891. https://doi.org/10.2147/IJWH.S519269

Rolić, T., Yazdani, M., Mandić, S., & Distante, S. (2025). Iron Metabolism, Calcium, Magnesium and Trace Elements: A Review. Biological Trace Element Research, 203(4), 2216–2225. https://doi.org/10.1007/S12011-024-04289-Z

Saito, H. (2024). Nature of storage iron turnover. Nagoya Journal of Medical Science, 86(3), 361. https://doi.org/10.18999/NAGJMS.86.3.361

Sobieska, K., Buczyńska, A., Krętowski, A. J., & Popławska-Kita, A. (2024). Iron homeostasis and insulin sensitivity: unraveling the complex interactions. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2024 25:5, 25(5), 925–939. https://doi.org/10.1007/S11154-024-09908-7

Stoffel, N. U., & Drakesmith, H. (2024). Effects of Iron Status on Adaptive Immunity and Vaccine Efficacy: A Review. Advances in Nutrition, 15(6), 100238. https://doi.org/10.1016/J.ADVNUT.2024.100238

Teh, M. R., Armitage, A. E., & Drakesmith, H. (2024). Why cells need iron: a compendium of iron utilisation. Trends in Endocrinology and Metabolism, 35(12), 1026. https://doi.org/10.1016/J.TEM.2024.04.015

Testa, U., Pelosi, E., & Castelli, G. (2025). Outline of Iron Metabolism, with Emphasis on Erythroid Cells. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 17(1), e2025067. https://doi.org/10.4084/MJHID.2025.067

Wahyuni, S. (2024). Defisiensi Besi dan Anemia Defisiensi Besi: Updated Literature Review. GALENICAL : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh, 3(3), 1–13. https://doi.org/10.29103/JKKMM.V3I3.16263

WHO. (2025). Anaemia.