ISSN 3064-3910

BAB III

Penyebab Anemia Selain Defisiensi Besi: Etiologi dan Patofisiologi

Handayani, S.Kp., M.Kep., Sp.Mat.

A. Anemia Sebagai Manifestasi Beragam Gangguan Biologis

Anemia masih menjadi persoalan kesehatan masyarakat yang kompleks karena kemunculannya tidak selalu dapat dijelaskan oleh satu penyebab. Selama bertahun-tahun, upaya pencegahan dan penanganan anemia banyak berfokus pada defisiensi besi. Pendekatan tersebut penting, tetapi tidak sepenuhnya menggambarkan keragaman proses biologis yang dapat menurunkan kadar hemoglobin. Anemia juga dapat timbul akibat kekurangan mikronutrien selain besi, infeksi, inflamasi, penyakit kronis, perdarahan, serta kelainan genetik yang memengaruhi pembentukan dan fungsi eritrosit. Keragaman tersebut menempatkan anemia sebagai manifestasi dari berbagai gangguan yang dapat terjadi secara terpisah maupun bersamaan (Hess et al., 2023; World Health Organization [WHO], 2023).

Kompleksitas etiologi anemia semakin mendapat perhatian dalam agenda kesehatan global. Melalui kerangka Accelerating Anaemia Reduction: A Comprehensive Framework for Action, WHO (2023) menegaskan bahwa upaya mengurangi beban anemia tidak cukup apabila hanya berorientasi pada defisiensi besi. Penanganan anemia perlu mempertimbangkan penyebab langsung, faktor risiko biologis, serta kondisi sosial dan lingkungan yang memengaruhi kesehatan. Sejalan dengan rekomendasi tersebut, tinjauan Hess et al. (2023) menguraikan bahwa anemia dapat berkaitan dengan interaksi faktor biologis, sosial ekonomi, dan ekologis. Kelompok yang rentan dapat menghadapi beberapa penyebab sekaligus sehingga gambaran anemia pada satu individu tidak selalu mencerminkan satu mekanisme patologis yang tunggal.

Permasalahan ini memiliki konsekuensi klinis yang nyata. Ketika penurunan hemoglobin langsung diasumsikan sebagai akibat kekurangan besi, penyebab lain yang

mendasarinya berisiko tidak dikenali. Padahal, anemia pada seseorang dengan penyakit ginjal kronis dapat melibatkan penurunan produksi eritropoietin, inflamasi, pemendekan masa hidup eritrosit, dan gangguan metabolisme besi. Demikian pula, anemia pada penyakit inflamasi dapat terjadi karena pembatasan ketersediaan besi untuk eritropoiesis, penekanan aktivitas prekursor eritroid, serta perubahan respons terhadap eritropoietin. Pedoman Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2026) menegaskan bahwa anemia pada penyakit ginjal kronis bersifat multifaktorial dan penyebab lain tetap perlu dipertimbangkan sesuai konteks klinis. Temuan ini memperlihatkan bahwa satu kondisi klinis dapat melibatkan beberapa mekanisme yang saling memperkuat.

Untuk memahami keragaman tersebut, anemia perlu ditelaah melalui proses pembentukan, pematangan, kelangsungan hidup, dan kehilangan eritrosit. Eritropoiesis berlangsung terutama di sumsum tulang dan dipengaruhi oleh sinyal hormonal, ketersediaan zat yang diperlukan untuk pembentukan sel, serta kondisi fisiologis tubuh. Gangguan pada salah satu proses tersebut dapat mengurangi jumlah eritrosit yang berfungsi efektif dalam sirkulasi. Sebagai contoh, defisiensi vitamin B12 dan folat mengganggu sintesis DNA serta pematangan prekursor eritroid, sedangkan kelainan hemoglobin herediter dapat menyebabkan pembentukan hemoglobin abnormal, eritropoiesis tidak efektif, atau peningkatan destruksi eritrosit. Pada keadaan hemolitik, masalah utamanya adalah pemendekan masa hidup eritrosit akibat penghancuran sel yang berlangsung lebih cepat daripada kemampuan tubuh menggantikannya. Dengan demikian, penurunan hemoglobin merupakan hasil akhir dari proses patologis yang beragam, bukan penanda bagi satu penyebab tertentu (Hess et al., 2023; KDIGO, 2026; WHO, 2023).

Bukti tersebut memberikan landasan bagi pendekatan yang lebih berorientasi pada mekanisme dalam memahami anemia. Konsentrasi hemoglobin memang digunakan untuk mengenali keberadaan anemia, tetapi tidak dapat menjelaskan etiologinya secara mandiri. Wilson et al. (2023) menekankan bahwa penentuan penyebab anemia memerlukan pertimbangan terhadap berbagai informasi, termasuk kondisi klinis, kemungkinan infeksi dan inflamasi, faktor genetik, asupan nutrien, serta riwayat kehilangan darah. Implikasi pentingnya adalah bahwa pengenalan anemia dan penjelasan mengenai penyebabnya merupakan dua persoalan yang saling berkaitan, tetapi tidak identik.

Bertolak dari pemahaman tersebut, bab ini berfokus pada penyebab anemia selain defisiensi besi dan mekanisme patofisiologis yang mendasarinya. Pembahasan mencakup defisiensi mikronutrien selain besi, anemia akibat inflamasi dan penyakit kronis, gangguan

produksi serta pematangan eritrosit, anemia hemolitik, kelainan hemoglobin dan eritrosit herediter, infeksi, pengaruh obat dan toksin, serta kehilangan darah. Setiap kelompok etiologi dibahas dengan menitikberatkan pada hubungan antara faktor penyebab dan perubahan biologis yang menghasilkan anemia.

B. Anemia Sebagai Manifestasi Multifaktorial

Anemia merupakan kondisi ketika konsentrasi hemoglobin berada di bawah batas yang sesuai dengan karakteristik individu, termasuk usia, jenis kelamin, dan status kehamilan. Meskipun pengukuran hemoglobin merupakan dasar penting untuk mengenali anemia, hasil tersebut belum cukup untuk menjelaskan penyebab yang mendasarinya. Oleh karena itu, anemia perlu dipahami sebagai manifestasi dari berbagai gangguan biologis dan kondisi kesehatan, bukan sebagai diagnosis etiologis yang berdiri sendiri. Pedoman World Health Organization (WHO, 2024) memperbarui pendekatan penentuan batas hemoglobin untuk mendefinisikan anemia, sedangkan kajian Garcia-Casal et al. (2023) menekankan pentingnya mengidentifikasi penyebab yang mendasari agar penanganan tidak berhenti pada penemuan kadar hemoglobin yang rendah.

Keadaan fisiologis, jumlah eritrosit dalam sirkulasi dipertahankan melalui keseimbangan antara produksi, pematangan, dan penghancuran sel, serta kehilangan darah. Sumsum tulang menghasilkan eritrosit baru untuk menggantikan sel yang telah mengalami penuaan atau dikeluarkan dari sirkulasi. Keseimbangan tersebut dapat terganggu melalui beberapa mekanisme utama, yaitu penurunan atau ketidakefektifan produksi eritrosit, penghancuran eritrosit secara berlebihan (hemolisis), dan kehilangan darah. Ketiga mekanisme ini memberikan kerangka dasar untuk memahami penyebab anemia selain defisiensi besi. Dalam kajian tinjauan mengenai penyebab anemia, Hess et al. (2023) menjelaskan bahwa anemia dapat berkaitan dengan kelainan eritrosit yang diturunkan, infeksi, inflamasi, penyakit kronis, serta kondisi ginekologis dan obstetrik yang menyebabkan kehilangan darah atau gangguan produksi eritrosit. Temuan tersebut memperlihatkan bahwa anemia tidak dapat dijelaskan hanya melalui satu jalur patofisiologis.

Bukti ilmiah tersebut memiliki implikasi penting bagi penalaran klinis. Dua pasien dengan konsentrasi hemoglobin yang sama belum tentu mengalami gangguan fisiologis yang identik. Pada anemia hemolitik, eritrosit dihancurkan lebih cepat daripada kondisi normal sehingga sumsum tulang dapat meningkatkan aktivitas eritropoiesis sebagai respons kompensasi, sepanjang kapasitas produksinya masih memadai. Sebaliknya, pada anemia

aplastik, gangguan utama terletak pada kegagalan sumsum tulang dalam menghasilkan sel darah yang memadai. Sementara itu, anemia yang berkaitan dengan inflamasi dapat melibatkan perubahan ketersediaan besi untuk eritropoiesis, gangguan respons terhadap eritropoietin, dan hambatan produksi eritrosit. Dengan demikian, kadar hemoglobin yang rendah merupakan petunjuk awal yang perlu ditafsirkan bersama riwayat kesehatan, gambaran klinis, dan pemeriksaan penunjang yang relevan, bukan sebagai dasar tunggal untuk menyimpulkan etiologi anemia (Garcia-Casal et al., 2023; Hess et al., 2023).

Anemia juga dapat terjadi melalui beberapa mekanisme secara bersamaan. Salah satu contoh yang jelas adalah anemia pada penyakit ginjal kronik. Gangguan fungsi ginjal dapat mengurangi produksi eritropoietin yang diperlukan untuk merangsang pembentukan eritrosit. Pada saat yang sama, pasien dapat mengalami inflamasi, perubahan metabolisme besi, pemendekan masa hidup eritrosit, atau kehilangan darah yang berkaitan dengan kondisi klinis dan prosedur medis. Pedoman Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2026) menempatkan evaluasi anemia pada penyakit ginjal kronik sebagai proses yang mempertimbangkan berbagai kemungkinan penyebab, bukan sekadar menganggap seluruh penurunan hemoglobin sebagai konsekuensi langsung gangguan ginjal. Pendekatan tersebut memperkuat prinsip bahwa penyakit kronis dapat menjadi bagian dari penjelasan anemia tanpa meniadakan kemungkinan adanya faktor penyerta.

Sifat multifaktorial anemia juga terlihat pada tingkat populasi. Hess et al. (2023), melalui kajian mengenai penyebab dan faktor risiko anemia, mengidentifikasi keterkaitan antara faktor biologis, nutrisi, infeksi, penyakit kronis, kelainan eritrosit yang diturunkan, serta kondisi sosial dan lingkungan. Faktor-faktor tersebut dapat saling berinteraksi dan meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami lebih dari satu penyebab anemia. Sebagai contoh, individu dengan penyakit kronis dapat sekaligus memiliki asupan zat gizi yang tidak memadai atau mengalami kehilangan darah. Dalam situasi seperti ini, menemukan satu faktor yang berkontribusi tidak selalu berarti bahwa seluruh proses terjadinya anemia telah dijelaskan. Temuan tersebut mendukung perlunya pendekatan etiologis yang mempertimbangkan konteks kesehatan dan faktor penyerta, alih-alih mengasumsikan bahwa setiap pasien hanya memiliki satu penyebab anemia.

Berdasarkan bukti tersebut, pemahaman mengenai anemia selain defisiensi besi perlu dibangun melalui mekanisme yang mendasarinya. Pertanyaan klinis yang relevan meliputi apakah produksi eritrosit mengalami penurunan, apakah pematangannya berlangsung tidak efektif, apakah eritrosit dihancurkan secara berlebihan, atau apakah kehilangan darah

menjadi faktor utama. Selanjutnya, penalaran klinis perlu mempertimbangkan kemungkinan bahwa beberapa mekanisme tersebut terjadi bersamaan. Kerangka ini membantu pembaca memahami hubungan antara etiologi dan patofisiologi, sekaligus menghindari penyederhanaan bahwa semua anemia disebabkan oleh kekurangan zat besi. Dengan demikian, pembahasan pada bab ini diarahkan untuk menjelaskan penyebab anemia selain defisiensi besi dan mekanisme biologis yang menghubungkan penyebab tersebut dengan terjadinya anemia.

C. Mengapa Anemia Tidak Selalu berarti Kekurangan Zat Besi

Hubungan erat antara anemia dan defisiensi besi terkadang menyebabkan penyederhanaan dalam praktik pelayanan kesehatan. Ketika konsentrasi hemoglobin ditemukan rendah, pasien dapat langsung diasumsikan mengalami kekurangan zat besi. Padahal, anemia merupakan manifestasi yang dapat timbul melalui berbagai mekanisme biologis, sedangkan konsentrasi hemoglobin hanya menunjukkan salah satu aspek dari kondisi eritrosit dan kapasitas pengangkutan oksigen. Pedoman World Health Organization (WHO, 2024) menjelaskan penggunaan batas hemoglobin untuk mengidentifikasi anemia berdasarkan kelompok populasi dan kondisi fisiologis, tetapi penetapan anemia melalui hemoglobin tidak dengan sendirinya mengidentifikasi penyebabnya. Sejalan dengan hal tersebut, Hess et al. (2023), dalam kajian mengenai penyebab dan faktor risiko anemia, menunjukkan bahwa anemia dapat berkaitan dengan kekurangan zat gizi, infeksi, inflamasi, penyakit kronis, perdarahan, dan kelainan eritrosit yang diturunkan. Bukti ini menegaskan bahwa hemoglobin rendah perlu menjadi awal evaluasi etiologis, bukan dasar untuk langsung menyimpulkan defisiensi besi.

Berbagai faktor yang berkontribusi terhadap anemia dapat dikelompokkan berdasarkan mekanisme utamanya, antara lain gangguan ketersediaan zat gizi yang diperlukan untuk pembentukan eritrosit, gangguan produksi dan pematangan sel darah, peningkatan penghancuran eritrosit, kehilangan darah, serta perubahan regulasi eritropoiesis akibat penyakit sistemik. Kerangka multifaktorial ini juga dibahas oleh Wilson et al. (2023), yang menekankan perlunya tindakan terpadu dalam pencegahan, diagnosis, dan penanganan anemia karena penyebabnya dapat saling berinteraksi. Dengan demikian, seseorang dapat mengalami anemia bukan hanya karena jumlah zat besi dalam tubuh berkurang, melainkan juga karena zat besi tidak tersedia secara memadai bagi sumsum tulang, pembentukan eritrosit terganggu oleh kekurangan zat gizi lain, atau eritrosit yang telah terbentuk hilang maupun dihancurkan terlalu cepat.

Salah satu contoh penting adalah anemia akibat inflamasi. Pada kondisi ini, inflamasi dapat meningkatkan produksi hepcidin, suatu hormon yang berperan mengatur distribusi zat besi dalam tubuh. Hepcidin menghambat ferroportin, yaitu protein yang membantu mengeluarkan zat besi dari sel usus dan sel penyimpan, termasuk makrofag, menuju sirkulasi. Ketika aktivitas hepcidin meningkat, pelepasan zat besi ke dalam plasma berkurang dan absorpsi zat besi dari usus dapat terhambat. Akibatnya, zat besi yang tersimpan dalam tubuh menjadi kurang tersedia untuk proses eritropoiesis. Mekanisme tersebut dikenal sebagai pembatasan besi fungsional: masalah utamanya bukan selalu rendahnya cadangan besi total, melainkan terganggunya distribusi dan pemanfaatan zat besi untuk pembentukan eritrosit. Marques et al. (2022) menjelaskan bahwa disregulasi zat besi dan pembatasan besi untuk eritropoiesis merupakan komponen penting anemia akibat inflamasi, terutama pada penyakit inflamasi kronis, penyakit ginjal kronik, dan kanker. Penjelasan mekanistik tersebut juga sejalan dengan uraian Ginzburg (2022) mengenai peran hepcidin dalam pengaturan keseimbangan zat besi pada keadaan sehat maupun sakit.

Pembedaan antara defisiensi besi absolut dan pembatasan besi fungsional memiliki arti klinis yang penting. Pada defisiensi besi absolut, cadangan besi tubuh benar-benar berkurang, sedangkan pada pembatasan besi fungsional, ketersediaan zat besi untuk pembentukan eritrosit dapat menurun meskipun sebagian besi masih tersimpan di dalam tubuh. Kedua keadaan tersebut juga dapat terjadi bersamaan, misalnya pada pasien dengan penyakit kronis yang disertai kehilangan darah atau asupan zat besi yang tidak memadai. Oleh sebab itu, anemia pada pasien dengan inflamasi tidak dapat dinilai hanya dari kadar hemoglobin atau diasumsikan selalu mencerminkan defisiensi besi absolut. Evaluasi perlu mempertimbangkan kondisi klinis dan hasil pemeriksaan yang relevan untuk membedakan kemungkinan penyebabnya (Hess et al., 2023; Marques et al., 2022).

Mekanisme berbeda ditemukan pada anemia akibat defisiensi vitamin B12 atau folat. Kedua vitamin tersebut diperlukan dalam proses metabolisme yang mendukung sintesis DNA dan pembelahan sel. Ketika ketersediaannya tidak mencukupi, prekursor eritroid mengalami gangguan pematangan inti dan pembelahan sel, sehingga proses pembentukan eritrosit menjadi tidak efektif. Akibatnya, anemia dapat muncul meskipun penyebab utamanya bukan kekurangan zat besi. Torrez et al. (2022), melalui tinjauan mengenai anemia megaloblastik yang didapat, menjelaskan bahwa defisiensi vitamin B12 dan folat dapat menimbulkan perubahan pada darah perifer dan sumsum tulang yang memerlukan interpretasi cermat. Penulis juga menekankan bahwa gambaran klinis dan hematologis

dapat bervariasi; bahkan, ukuran eritrosit yang tidak meningkat tidak selalu menyingkirkan kemungkinan anemia megaloblastik. Pada defisiensi vitamin B12, keterlambatan pengenalan kondisi juga penting diperhatikan karena gangguan neurologis dapat menetap meskipun terapi telah diberikan. Temuan ini mendukung perlunya mempertimbangkan gangguan nutrisi selain zat besi dalam evaluasi anemia.

Selain gangguan produksi dan pematangan eritrosit, anemia dapat terjadi ketika eritrosit dihancurkan lebih cepat daripada kemampuan tubuh untuk menggantikannya. Keadaan ini disebut anemia hemolitik dan dapat disebabkan oleh mekanisme imun maupun nonimun, termasuk kelainan bawaan eritrosit, efek obat tertentu, dan gangguan yang menyebabkan kerusakan sel darah. Hill dan Hill (2022) membahas pendekatan klinis untuk mengenali hemolisis, tetapi karena publikasi tersebut berada di luar rentang tahun yang digunakan dalam bab ini, rujukan yang lebih sesuai untuk mendukung uraian terkini adalah Scheckel dan Go (2022). Mereka menjelaskan bahwa evaluasi anemia hemolitik membutuhkan pendekatan sistematis untuk membedakan penyebab imun dan nonimun karena identifikasi penyebab dapat memengaruhi penatalaksanaan. Dalam praktik, petunjuk seperti peningkatan retikulosit, peningkatan bilirubin tidak terkonjugasi dan laktat dehidrogenase, serta penurunan haptoglobin dapat mendukung dugaan hemolisis, tetapi temuan tersebut perlu ditafsirkan bersama kondisi klinis dan pemeriksaan lanjutan yang sesuai (Hill & Hill, 2022; Scheckel & Go, 2022).

Perbedaan mekanisme tersebut mempunyai konsekuensi langsung bagi pengambilan keputusan klinis. Pemberian zat besi tidak dapat dianggap sebagai pendekatan universal untuk semua pasien anemia, sebab manfaatnya bergantung pada apakah defisiensi besi memang ada dan apakah zat besi dapat dimanfaatkan untuk eritropoiesis. Pada anemia akibat inflamasi, gangguan sumsum tulang, defisiensi vitamin B12 atau folat, maupun hemolisis, penanganan perlu diarahkan pada penyebab dan mekanisme yang mendasarinya. Pedoman KDIGO (2026), misalnya, menekankan perlunya evaluasi anemia pada penyakit ginjal kronik secara terstruktur karena lebih dari satu faktor dapat berkontribusi terhadap kondisi pasien. Jika anemia langsung diasumsikan sebagai defisiensi besi tanpa evaluasi yang memadai, penyebab lain yang memerlukan penanganan khusus dapat terlambat dikenali. Karena itu, pendekatan berbasis bukti mengharuskan tenaga kesehatan mengintegrasikan temuan klinis, riwayat kesehatan, dan pemeriksaan penunjang yang relevan sebelum menarik kesimpulan etiologis.

Berdasarkan uraian tersebut, anemia tidak seharusnya diperlakukan sebagai sinonim defisiensi besi. Hemoglobin yang rendah menunjukkan adanya masalah yang perlu dijelaskan lebih lanjut, sedangkan mekanisme penyebabnya dapat berupa kekurangan zat gizi selain besi, pembatasan ketersediaan besi akibat inflamasi, gangguan produksi dan pematangan eritrosit, peningkatan penghancuran eritrosit, kehilangan darah, atau kombinasi beberapa faktor. Pemahaman terhadap perbedaan ini menjadi landasan untuk mempelajari etiologi anemia secara lebih terarah. Oleh karena itu, bagian selanjutnya membahas penyebab anemia selain defisiensi besi dengan menekankan hubungan antara faktor penyebab, mekanisme patofisiologis, dan implikasinya terhadap penalaran klinis.

D. Kerangka Klasifikasi Etiologis Anemia Non Defisiensi Besi

Secara fisiopatologis, anemia non-defisiensi besi dapat dipahami melalui empat kelompok mekanisme utama, yaitu penurunan produksi eritrosit, gangguan pematangan dan eritropoiesis yang tidak efektif, peningkatan destruksi eritrosit, serta kehilangan darah. Kerangka ini membantu menjelaskan hubungan antara penyebab penyakit dan proses biologis yang mengakibatkan penurunan hemoglobin. Hess et al. (2023), melalui kajian mengenai penyebab dan faktor risiko anemia, mengidentifikasi tiga mekanisme fisiologis utama, yaitu eritropoiesis yang tidak efektif, hemolisis, dan kehilangan darah. Dalam praktik klinis, gangguan produksi dan pematangan eritrosit dapat dipisahkan menjadi dua kelompok untuk memperjelas perbedaan mekanismenya. Oleh karena itu, klasifikasi empat kelompok dalam bab ini merupakan pengembangan konseptual yang bertujuan memudahkan pembaca memahami etiologi anemia secara sistematis.

Pertama, penurunan produksi eritrosit terjadi ketika sumsum tulang tidak mampu menghasilkan eritrosit dalam jumlah yang memadai untuk mempertahankan kebutuhan fisiologis tubuh. Penyebabnya meliputi gangguan fungsi sumsum tulang, berkurangnya stimulasi eritropoietin, inflamasi kronis, penyakit sistemik, serta efek obat atau zat toksik tertentu. Bukti mengenai mekanisme ini terlihat pada anemia penyakit ginjal kronik. Pedoman Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2026) menjelaskan bahwa anemia pada penyakit ginjal kronik dapat berkaitan dengan defisiensi eritropoietin relatif, pemendekan masa hidup eritrosit, inflamasi sistemik, gangguan respons sumsum tulang terhadap eritropoietin, serta defisiensi nutrisi dan kehilangan darah yang menyertai. Dengan demikian, gangguan ginjal dapat memengaruhi eritropoiesis melalui lebih dari satu jalur biologis. Temuan tersebut memperkuat argumentasi bahwa penurunan produksi eritrosit tidak selalu disebabkan oleh kekurangan bahan pembentuk hemoglobin, tetapi juga

dapat terjadi akibat gangguan regulasi dan lingkungan biologis yang diperlukan untuk pembentukan sel darah (KDIGO, 2026).

Mekanisme penurunan produksi eritrosit juga ditemukan pada gangguan sumsum tulang. Pada sindrom mielodisplastik, misalnya, kelainan sel punca hematopoietik menyebabkan pembentukan sel darah yang abnormal dan tidak efektif. Platzbecker et al. (2021) menjelaskan bahwa sindrom mielodisplastik merupakan kelompok neoplasma mieloid heterogen yang ditandai oleh hematopoiesis tidak efektif, sitopenia dengan derajat bervariasi, dan kemungkinan progresi menjadi leukemia mieloid akut. Anemia merupakan salah satu manifestasi yang sering ditemukan pada kondisi tersebut. Bukti ini menunjukkan bahwa anemia dapat timbul karena gangguan intrinsik pada sistem pembentukan darah, bukan semata-mata karena keterbatasan zat gizi. Secara klinis, pemahaman ini penting agar anemia yang tidak dapat dijelaskan oleh penyebab umum tidak langsung dianggap sebagai defisiensi besi tanpa mempertimbangkan kemungkinan gangguan hematopoiesis.

Kedua, gangguan pematangan dan eritropoiesis yang tidak efektif terjadi ketika prekursor eritrosit tidak berkembang secara normal atau sebagian besar sel yang diproduksi gagal menjadi eritrosit matang yang berfungsi. Salah satu contohnya adalah anemia megaloblastik akibat defisiensi vitamin B12 atau folat. Kedua vitamin tersebut berperan dalam proses sintesis DNA sehingga kekurangannya mengganggu pembelahan dan pematangan prekursor eritroid. Akibatnya, sumsum tulang dapat menunjukkan aktivitas pembentukan sel yang tidak efektif meskipun produksi prekursor tetap berlangsung. Gangguan pematangan juga dapat ditemukan pada sindrom mielodisplastik, sehingga batas antara penurunan produksi dan eritropoiesis tidak efektif tidak selalu mutlak. Tinjauan Hess et al. (2023) menguraikan bahwa defisiensi mikronutrien selain zat besi, termasuk vitamin B12 dan folat, merupakan bagian dari spektrum penyebab anemia. Sementara itu, Platzbecker et al. (2021) menunjukkan bahwa hematopoiesis tidak efektif merupakan karakteristik penting sindrom mielodisplastik. Kedua sumber tersebut mendukung pentingnya memahami kualitas proses pembentukan eritrosit, bukan hanya jumlah sel yang dihasilkan.

Ketiga, peningkatan destruksi eritrosit atau hemolisis terjadi ketika masa hidup eritrosit memendek akibat penghancuran sel yang berlangsung lebih cepat daripada kemampuan tubuh menggantikannya. Hemolisis dapat disebabkan oleh mekanisme imun, kelainan membran eritrosit, defisiensi enzim, hemoglobinopati, maupun kerusakan mekanis pada sel darah. Pada keadaan ini, sumsum tulang dapat meningkatkan produksi eritrosit sebagai

respons kompensasi, tetapi respons tersebut tidak selalu mampu mengimbangi laju penghancuran sel. Hess et al. (2023) memasukkan kelainan eritrosit yang diturunkan, termasuk kelainan hemoglobin dan defisiensi enzim tertentu, sebagai penyebab anemia yang penting. Kerangka WHO (2023) juga menempatkan kelainan eritrosit herediter sebagai salah satu kelompok penyebab anemia yang memerlukan pendekatan khusus. Bukti ini menunjukkan bahwa hemolisis bukan sekadar akibat dari berkurangnya hemoglobin, melainkan proses patofisiologis yang memerlukan penjelasan tersendiri karena penyebab dan konsekuensi klinisnya berbeda dari gangguan produksi eritrosit.

Keempat, kehilangan darah dapat berlangsung secara akut maupun kronis. Perdarahan akut menyebabkan kehilangan volume darah dan massa eritrosit secara langsung. Sebaliknya, kehilangan darah kronis dapat berlangsung perlahan dan dalam jangka panjang mengurangi cadangan zat besi sehingga anemia yang pada awalnya tidak disebabkan oleh defisiensi besi dapat berkembang menjadi anemia defisiensi besi. Hess et al. (2023) menjelaskan bahwa perdarahan yang berkaitan dengan kondisi ginekologis dan obstetrik, infeksi tertentu, serta penyakit kronis dapat berkontribusi terhadap terjadinya anemia. WHO (2023) juga menekankan pentingnya mempertimbangkan perdarahan dan kondisi ginekologis maupun obstetrik dalam kerangka pencegahan dan penanganan anemia. Oleh karena itu, kehilangan darah perlu dipahami sebagai mekanisme etiologis yang dapat berdiri sendiri atau berinteraksi dengan mekanisme lain. Dalam klasifikasi anemia non-defisiensi besi, penting untuk membedakan kehilangan darah sebagai penyebab langsung dari defisiensi besi yang dapat muncul kemudian sebagai konsekuensi kehilangan darah berkepanjangan.

Selain keempat kelompok tersebut, terdapat anemia multifaktorial, yaitu keadaan ketika beberapa mekanisme berkontribusi secara bersamaan. WHO (2023), melalui Accelerating Anaemia Reduction: A Comprehensive Framework for Action, menegaskan bahwa anemia mempunyai penyebab yang beragam, termasuk kekurangan zat gizi, infeksi, inflamasi, kondisi ginekologis dan obstetrik, serta kelainan eritrosit yang diturunkan. Hess et al. (2023) lebih lanjut menjelaskan bahwa berbagai penyebab dan faktor risiko biologis, sosial ekonomi, serta lingkungan dapat terjadi secara bersamaan. Bukti yang lebih spesifik juga ditemukan pada anemia penyakit ginjal kronik. KDIGO (2026) menekankan sifat multifaktorial anemia pada kelompok ini, yang dapat melibatkan gangguan eritropoietin, inflamasi, gangguan metabolisme zat besi, pemendekan masa hidup eritrosit, defisiensi nutrisi, dan kehilangan darah. Dengan demikian, pengelompokan berdasarkan mekanisme

utama perlu dipandang sebagai alat bantu penalaran klinis, bukan sebagai kategori yang selalu terpisah secara tegas.

Kerangka klasifikasi tersebut memberikan keuntungan konseptual karena menghubungkan etiologi dengan proses biologis yang mendasari anemia. Tidak hanya mengingat bahwa penyakit ginjal, inflamasi, hemoglobinopati, atau penyakit sumsum tulang dapat menyebabkan anemia, tetapi juga memahami bagaimana kondisi tersebut mengganggu produksi, pematangan, kelangsungan hidup, atau jumlah eritrosit dalam sirkulasi. Pendekatan ini sejalan dengan rekomendasi WHO (2023) mengenai perlunya memahami penyebab anemia secara komprehensif dan dengan pedoman KDIGO (2026) yang menekankan evaluasi berbagai penyebab anemia pada penyakit ginjal kronik. Secara praktis, kerangka ini membantu tenaga kesehatan mengajukan pertanyaan etiologis yang lebih terarah dan menghindari asumsi bahwa semua anemia mempunyai mekanisme yang sama. Dengan dasar tersebut, pembahasan berikutnya dapat menguraikan setiap kelompok penyebab secara lebih spesifik tanpa kehilangan keterkaitannya dengan proses patofisiologis yang mendasari.

E. Anemia Akibat Defisiensi Mikronutrien selain Besi

Vitamin B12 atau kobalamin memiliki peran penting dalam metabolisme sel dan sintesis DNA. Jaringan dengan pergantian sel yang cepat, termasuk sumsum tulang, sangat bergantung pada ketersediaan vitamin ini. Ketika B12 tidak tersedia dalam jumlah memadai, sintesis DNA terganggu dan proses pembelahan sel menjadi tidak efektif. Akibatnya, prekursor eritroid mengalami ketidaksinkronan antara pematangan inti dan perkembangan sitoplasma sehingga menghasilkan gambaran megaloblastik (Jajoo et al., 2024; Obeid et al., 2024). Penyebab defisiensi B12 tidak selalu berhubungan dengan asupan makanan. Gangguan dapat terjadi karena asupan yang tidak adekuat, gangguan absorpsi, penyakit lambung atau ileum, gangguan faktor intrinsik, serta penggunaan obat tertentu. Konsensus internasional tahun 2024 menekankan pentingnya mempertimbangkan riwayat penyakit, pola makan, obat, dan kondisi gastrointestinal dalam menilai kemungkinan penyebab defisiensi B12 (Obeid et al., 2024).

Gangguan hematologis bukan satu-satunya konsekuensi. Vitamin B12 juga berperan dalam fungsi sistem saraf sehingga defisiensi yang berkepanjangan dapat menyebabkan neuropati dan gangguan neuropsikiatrik. Hal tersebut penting karena manifestasi neurologis dapat muncul bahkan ketika gambaran anemia belum terlalu menonjol (Obeid et al., 2024). Dari perspektif patofisiologi, defisiensi B12 menyebabkan eritropoiesis tidak efektif.

Sumsum tulang menghasilkan prekursor eritroid yang abnormal dan sebagian besar mengalami kematian sebelum menjadi eritrosit matang. Dengan demikian, anemia pada defisiensi B12 bukan sekadar akibat "jumlah vitamin yang rendah", melainkan konsekuensi dari kegagalan sel untuk menyelesaikan proses proliferasi dan maturasi secara normal.

Folat mempunyai fungsi penting dalam transfer satu karbon dan sintesis nukleotida. Kekurangan folat menyebabkan gangguan sintesis DNA yang pada akhirnya mengganggu pembelahan sel. Karena eritroblas mengalami proliferasi cepat, sumsum tulang menjadi salah satu jaringan yang paling sensitif terhadap kondisi tersebut. Secara morfologis, gangguan sintesis DNA menghasilkan perubahan megaloblastik. Inti sel mengalami keterlambatan pematangan dibandingkan sitoplasma. Sebagian prekursor eritroid mengalami kematian di dalam sumsum tulang sebelum memasuki sirkulasi, sehingga produksi eritrosit menjadi tidak efektif. Defisiensi folat dapat terjadi akibat asupan yang rendah, peningkatan kebutuhan, gangguan absorpsi, atau penggunaan obat tertentu. Namun, pembahasan mengenai kebutuhan folat selama kehamilan dan strategi suplementasi secara khusus tidak menjadi fokus bab ini karena akan lebih sesuai ditempatkan pada pembahasan anemia pada kehamilan dan peran gizi.

Selain B12 dan folat, sejumlah mikronutrien lain dapat berkontribusi terhadap anemia. WHO menyebut vitamin A dan riboflavin sebagai contoh mikronutrien yang mempunyai peran dalam proses pembentukan hemoglobin dan eritrosit (WHO, 2023). Vitamin A, misalnya, berhubungan dengan mobilisasi dan pemanfaatan besi serta fungsi hematopoiesis. Riboflavin diperlukan dalam sejumlah reaksi metabolik yang menunjang fungsi sel. Vitamin B6 berperan dalam sintesis heme sehingga gangguannya dapat memengaruhi pembentukan hemoglobin. Tembaga juga mempunyai hubungan dengan metabolisme besi dan hematopoiesis.

F. Anemia Akibat Inflamasi dan Peyakit Kronis

Anemia inflamasi merupakan salah satu contoh paling jelas bahwa anemia tidak selalu disebabkan oleh kekurangan besi. Kondisi ini dapat ditemukan pada berbagai penyakit infeksi, autoimun, keganasan, penyakit ginjal kronik, serta penyakit inflamasi kronis lainnya. Mekanismenya bersifat kompleks dan melibatkan metabolisme besi, produksi eritropoietin, aktivitas sumsum tulang, serta masa hidup eritrosit (Weiss et al., 2021).

Ketika terjadi inflamasi, tubuh mengaktifkan respons imun untuk menghadapi rangsangan yang dianggap berbahaya. Respons tersebut melibatkan pelepasan berbagai

sitokin, termasuk interleukin-6. Dalam keadaan inflamasi kronis, respons yang semula bersifat protektif dapat menghasilkan perubahan metabolik yang memengaruhi eritropoiesis. Salah satu perubahan paling penting adalah peningkatan produksi hepcidin. Hepcidin merupakan regulator utama homeostasis besi. Peningkatan hepcidin menyebabkan ferroportin, yaitu protein yang berperan dalam pengeluaran besi dari enterosit dan makrofag, mengalami internalisasi dan degradasi. Akibatnya, pelepasan besi ke dalam sirkulasi berkurang dan besi lebih banyak tertahan dalam jaringan penyimpanan (Weiss et al., 2021).

Inflamasi atau peradangan yang berlangsung dalam waktu lama dapat mengganggu penggunaan zat besi oleh tubuh, meskipun cadangan zat besi belum tentu habis. Ketika terjadi inflamasi, tubuh menghasilkan berbagai zat yang berperan dalam respons peradangan, salah satunya adalah interleukin-6 (IL-6). Peningkatan IL-6 merangsang hati untuk memproduksi lebih banyak hepcidin, yaitu hormon yang mengatur keseimbangan dan ketersediaan zat besi dalam tubuh (Kawabata, 2020).

Hepcidin kemudian menghambat kerja ferroportin, yaitu protein yang berfungsi mengeluarkan zat besi dari sel menuju aliran darah. Ferroportin terdapat, antara lain, pada sel usus yang menyerap zat besi dari makanan dan makrofag yang menyimpan serta mendaur ulang zat besi dari eritrosit yang telah tua. Ketika hepcidin meningkat, ferroportin akan ditarik masuk ke dalam sel dan mengalami penguraian sehingga jumlah ferroportin yang aktif pada permukaan sel berkurang. Akibatnya, zat besi lebih banyak tertahan di dalam sel dan lebih sedikit dilepaskan ke dalam aliran darah (Kawabata, 2020).

Keadaan ini menyebabkan zat besi yang sebenarnya masih tersedia di dalam tubuh menjadi sulit dimanfaatkan oleh sumsum tulang. Padahal, zat besi diperlukan untuk membentuk hemoglobin, yaitu protein dalam eritrosit yang bertugas mengangkut oksigen ke seluruh jaringan tubuh. Ketika pasokan zat besi ke sumsum tulang berkurang, pembentukan hemoglobin menjadi kurang optimal dan produksi eritrosit dapat terganggu. Jika kondisi ini berlangsung terus-menerus, jumlah hemoglobin dalam darah dapat menurun dan terjadilah anemia akibat inflamasi.

Masalah utamanya bukan selalu karena tubuh kekurangan cadangan zat besi, melainkan karena zat besi tidak dapat digunakan secara optimal untuk membentuk eritrosit. Inilah yang disebut defisiensi besi fungsional (Kawabata, 2020). Kondisi tersebut berbeda dari defisiensi besi absolut, yaitu keadaan ketika cadangan zat besi tubuh memang sudah

berkurang. Keduanya juga dapat terjadi secara bersamaan pada seseorang yang mengalami inflamasi kronis.

Inflamasi juga memengaruhi eritropoiesis melalui mekanisme yang tidak bergantung langsung pada besi. Sitokin proinflamasi dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi progenitor eritroid. Selain itu, respons terhadap eritropoietin dapat menjadi tidak optimal. Dengan demikian, anemia inflamasi merupakan hasil interaksi beberapa proses: pembatasan ketersediaan besi, penurunan produksi atau efektivitas eritropoietin, penghambatan aktivitas prekursor eritroid, dan perubahan masa hidup eritrosit. Keadaan tersebut menjelaskan mengapa anemia pada penyakit kronis dapat menetap selama penyakit yang mendasarinya belum terkontrol.

Berbagai penyakit dapat menghasilkan lingkungan inflamasi kronis. Penyakit autoimun, infeksi kronis, kanker, penyakit ginjal, dan sejumlah penyakit sistemik merupakan contoh kondisi yang dapat disertai anemia inflamasi. Pada sebagian pasien, lebih dari satu mekanisme dapat berlangsung secara bersamaan. Oleh karena itu, anemia pada penyakit kronis sebaiknya tidak dipahami sebagai satu jenis anemia yang seragam. Pada pasien tertentu, inflamasi dapat menjadi mekanisme dominan; pada pasien lain dapat disertai defisiensi nutrisi, gangguan ginjal, perdarahan, atau efek obat.

Inflamasi juga memengaruhi eritropoiesis melalui mekanisme yang tidak bergantung langsung pada besi. Sitokin proinflamasi dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi progenitor eritroid. Selain itu, respons terhadap eritropoietin dapat menjadi tidak optimal. Dengan demikian, anemia inflamasi merupakan hasil interaksi beberapa proses: pembatasan ketersediaan besi, penurunan produksi atau efektivitas eritropoietin, penghambatan aktivitas prekursor eritroid, dan perubahan masa hidup eritrosit. Keadaan tersebut menjelaskan mengapa anemia pada penyakit kronis dapat menetap selama penyakit yang mendasarinya belum terkontrol.

Berbagai penyakit dapat menghasilkan lingkungan inflamasi kronis. Penyakit autoimun, infeksi kronis, kanker, penyakit ginjal, dan sejumlah penyakit sistemik merupakan contoh kondisi yang dapat disertai anemia inflamasi. Pada sebagian pasien, lebih dari satu mekanisme dapat berlangsung secara bersamaan. Oleh karena itu, anemia pada penyakit kronis sebaiknya tidak dipahami sebagai satu jenis anemia yang seragam. Pada pasien tertentu, inflamasi dapat menjadi mekanisme dominan; pada pasien lain dapat disertai defisiensi nutrisi, gangguan ginjal, perdarahan, atau efek obat.

G. Anemia Pada Penyakit Ginjal dan Gangguan Eritropoietin

Ginjal mempunyai peran penting dalam pengaturan eritropoiesis melalui produksi eritropoietin. Hormon ini memberikan sinyal kepada sumsum tulang untuk meningkatkan produksi eritrosit sebagai respons terhadap kebutuhan oksigen jaringan. Ketika fungsi ginjal menurun secara bermakna, produksi eritropoietin dapat menjadi tidak memadai dibandingkan kebutuhan tubuh. Anemia pada penyakit ginjal kronik karena itu tidak hanya disebabkan oleh satu mekanisme. Selain gangguan produksi eritropoietin, pasien dapat mengalami inflamasi kronis, perubahan metabolisme besi, pemendekan masa hidup eritrosit, kehilangan darah, dan faktor lain yang menghambat eritropoiesis. KDIGO 2026 menekankan perlunya evaluasi terhadap penyebab alternatif ketika karakteristik anemia tidak dapat dijelaskan sepenuhnya oleh penyakit ginjal (KDIGO, 2026).

Hepcidin juga berperan dalam konteks penyakit ginjal. Inflamasi dapat meningkatkan hepcidin, sedangkan gangguan fungsi ginjal dapat mengubah eliminasi dan regulasi molekul tersebut. Akibatnya, besi menjadi kurang tersedia untuk eritropoiesis meskipun cadangan besi tidak selalu benar-benar habis.Lingkungan uremik juga dapat memengaruhi kualitas dan survival eritrosit. Dengan demikian, anemia pada penyakit ginjal merupakan contoh klasik anemia multifaktorial. Gangguan produksi eritropoietin, inflamasi, gangguan metabolisme besi, dan faktor lain dapat saling memperkuat.

H. Anemia Akibat Gangguan Sumsum Tulang

Sumsum tulang merupakan tempat utama hematopoiesis pada orang dewasa. Kerusakan terhadap sel punca hematopoietik, lingkungan sumsum, atau proses maturasi sel dapat menghasilkan anemia, baik sebagai kelainan tunggal maupun sebagai bagian dari sitopenia multipel.

Anemia aplastik merupakan keadaan kegagalan sumsum tulang yang ditandai oleh hiposelularitas sumsum dan penurunan produksi sel darah. Pada bentuk yang didapat, mekanisme imun, khususnya aktivitas sel T yang menyerang sel punca hematopoietik, memainkan peranan penting (DeZern & Churpek, 2021). Akibatnya, kemampuan sumsum tulang untuk menghasilkan eritrosit menurun. Karena proses tersebut terjadi pada tingkat produksi, anemia aplastik dapat disertai penurunan jenis sel darah lainnya. Penting untuk membedakan anemia aplastik dari anemia yang terjadi karena destruksi eritrosit. Pada hemolisis, sumsum tulang pada prinsipnya masih memiliki kemampuan memproduksi

eritrosit dan bahkan dapat meningkatkan produksinya. Pada anemia aplastik, masalah utama justru terletak pada kegagalan produksi.

Pada sindrom mielodisplastik terjadi hematopoiesis yang tidak efektif disertai perubahan morfologi dan fungsi sel darah. Prekursor darah mengalami proses pematangan yang abnormal sehingga sebagian sel gagal berkembang menjadi sel matang yang fungsional. Anemia sering menjadi salah satu manifestasi penting. Pada sebagian pasien, anemia dapat menetap dan progresif. Gangguan tersebut tidak hanya berkaitan dengan jumlah sel yang diproduksi, tetapi juga kualitas proses hematopoiesis.

Sumsum tulang juga dapat terganggu oleh infiltrasi keganasan, fibrosis, atau proses lain yang menggantikan lingkungan normal hematopoiesis. Ketika ruang dan lingkungan yang diperlukan untuk produksi sel darah terganggu, eritropoiesis dapat menurun.

I. Anemia Megaloblastik dan Gangguan Sintesis DNA

Anemia megaloblastik merupakan kelompok anemia yang ditandai oleh gangguan sintesis DNA sehingga pematangan inti dan sitoplasma sel tidak berlangsung secara sinkron. Defisiensi vitamin B12 dan folat merupakan penyebab yang paling dikenal. Pada keadaan normal, prekursor eritroid mengalami serangkaian pembelahan sebelum menjadi eritrosit matang. Proses tersebut memerlukan sintesis DNA yang berlangsung efektif. Ketika sintesis DNA terganggu, pembelahan sel menjadi lambat dan tidak efektif. Sitoplasma tetap berkembang, sedangkan pematangan inti tertunda. Hasilnya adalah sel dengan karakteristik megaloblastik.

Masalah tidak berhenti pada perubahan morfologi. Sebagian besar prekursor yang abnormal mengalami kematian sebelum mencapai sirkulasi. Akibatnya, meskipun sumsum tulang dapat tampak aktif, produksi eritrosit yang benar-benar efektif menjadi rendah. Defisiensi B12 mempunyai karakteristik tambahan karena dapat memengaruhi sistem saraf. Konsensus ahli tahun 2024 menekankan bahwa manifestasi neurologis dan hematologis dapat bervariasi dan bahwa tidak semua pasien dengan defisiensi B12 menunjukkan anemia makrositik yang jelas (Obeid et al., 2024). Oleh karena itu, tidak adanya gambaran anemia tertentu tidak selalu menyingkirkan defisiensi B12.

J. Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik terjadi ketika penghancuran eritrosit berlangsung lebih cepat daripada kemampuan sumsum tulang untuk menggantikannya. Dalam keadaan normal, eritrosit memiliki masa hidup sekitar 120 hari. Pada hemolisis, masa hidup tersebut

memendek sehingga tubuh harus meningkatkan produksi eritrosit. Respons kompensasi utama adalah peningkatan aktivitas eritropoiesis. Namun, apabila kecepatan destruksi melebihi kemampuan kompensasi, anemia berkembang.

Anemia hemolitik terjadi ketika penghancuran eritrosit berlangsung lebih cepat daripada kemampuan sumsum tulang untuk menggantikannya. Dalam keadaan normal, eritrosit memiliki masa hidup sekitar 120 hari. Pada hemolisis, masa hidup tersebut memendek sehingga tubuh harus meningkatkan produksi eritrosit. Respons kompensasi utama adalah peningkatan aktivitas eritropoiesis. Namun, apabila kecepatan destruksi melebihi kemampuan kompensasi, anemia berkembang.

Pada hemolisis ekstravaskular, eritrosit yang abnormal atau telah mengalami perubahan dikenali dan dikeluarkan oleh sistem fagosit mononuklear, terutama di limpa dan hati. Hemoglobin dari eritrosit yang dihancurkan kemudian mengalami metabolisme lebih lanjut. Kelainan membran eritrosit, beberapa hemoglobinopati, dan sebagian anemia hemolitik imun dapat menunjukkan komponen ekstravaskular.

Hemolisis intravaskular terjadi ketika eritrosit pecah langsung di dalam pembuluh darah. Hemoglobin dilepaskan ke plasma dan kemudian mengalami proses pengikatan, transportasi, dan metabolisme. Peningkatan laktat dehidrogenase, bilirubin indirek, serta penurunan haptoglobin dapat menjadi pola yang mendukung adanya hemolisis. Retikulositosis juga dapat muncul sebagai respons kompensasi sumsum tulang (Palmer & Seviar, 2022).

Pada hemolisis imun, sistem imun berperan dalam kerusakan eritrosit. Mekanismenya dapat melibatkan antibodi yang mengikat permukaan eritrosit sehingga sel tersebut kemudian dihancurkan. Anemia hemolitik autoimun, reaksi terkait obat, dan reaksi hemolitik transfusi merupakan contoh kelompok ini. Pemeriksaan antiglobulin langsung dapat membantu mengarahkan apakah proses hemolisis berkaitan dengan mekanisme imun (Palmer & Seviar, 2022).

Pada hemolisis nonimun, eritrosit rusak tanpa mekanisme antibodi sebagai penyebab utama. Penyebabnya dapat berupa kelainan hemoglobin, kelainan enzim, gangguan membran, infeksi tertentu, atau kerusakan mekanis. Secara klinis, membedakan hemolisis imun dan nonimun penting karena mekanisme yang berbeda membutuhkan penelusuran etiologi yang berbeda.

K. Hemoglobinopati dan Kelainan Eritrosit Herediter

Kelainan eritrosit herediter merupakan kelompok penting penyebab anemia non-defisiensi besi. WHO memasukkan thalassemia, penyakit sel sabit, kelainan hemoglobin lainnya, kelainan enzim, serta kelainan membran eritrosit ke dalam kelompok penyebab anemia yang diwariskan (WHO, 2023).

Thalassemia merupakan kelompok kelainan genetik yang menyebabkan penurunan atau tidak adanya sintesis salah satu rantai globin. Gangguan tersebut menghasilkan ketidakseimbangan produksi rantai globin sehingga pembentukan hemoglobin normal terganggu (Thalassaemia International Federation [TIF], 2021). Ketidakseimbangan rantai globin memiliki dua konsekuensi utama. Pertama, eritropoiesis menjadi tidak efektif karena sebagian prekursor eritroid mengalami kerusakan sebelum menjadi eritrosit matang. Kedua, eritrosit yang berhasil masuk ke sirkulasi dapat mengalami destruksi lebih cepat. Dengan demikian, anemia pada thalassemia bukan sekadar akibat "hemoglobin rendah", tetapi merupakan hasil interaksi antara gangguan sintesis hemoglobin, eritropoiesis tidak efektif, dan hemolisis.

Pada penyakit sel sabit, perubahan genetik menyebabkan terbentuknya hemoglobin abnormal. Dalam kondisi tertentu, hemoglobin tersebut dapat mengalami polimerisasi sehingga eritrosit berubah bentuk dan menjadi lebih kaku. Perubahan struktur eritrosit menghasilkan dua masalah utama: hemolisis dan vaso-oklusi. Eritrosit yang abnormal lebih mudah dihancurkan, sedangkan perubahan bentuk dan kekakuannya dapat menghambat aliran darah pada mikrosirkulasi. Akibatnya, anemia pada penyakit sel sabit merupakan bagian dari proses sistemik yang melibatkan hemolisis kronis dan gangguan perfusi jaringan. ASH menempatkan penyakit sel sabit sebagai hemoglobinopati herediter dengan komplikasi multisistem yang membutuhkan pendekatan jangka panjang (Brandow et al., 2020; Kanter et al., 2021).

Eritrosit membutuhkan membran yang fleksibel agar dapat melewati mikrosirkulasi dan mempertahankan bentuknya. Kelainan protein membran dapat mengubah bentuk dan stabilitas eritrosit sehingga sel lebih mudah mengalami destruksi. Hereditary spherocytosis dan hereditary elliptocytosis merupakan contoh kelainan tersebut. Pada kondisi ini, anemia terutama terjadi melalui hemolisis. Eritrosit tidak memiliki inti dan organel tertentu sehingga sangat bergantung pada jalur metabolik tertentu untuk mempertahankan energi dan melindungi dirinya dari stres oksidatif. Gangguan enzim dapat menyebabkan eritrosit lebih rentan terhadap kerusakan. Defisiensi glucose-6-phosphate dehydrogenase merupakan

contoh penting. Ketika eritrosit menghadapi stres oksidatif, kemampuan protektifnya menjadi tidak memadai sehingga hemoglobin dan membran sel mengalami kerusakan dan akhirnya terjadi hemolisis.

L. Anemia Akibat Infeksi

Infeksi dapat menyebabkan anemia melalui lebih dari satu mekanisme. Hal ini penting karena hubungan antara infeksi dan anemia tidak selalu identik dengan kehilangan besi. Infeksi dapat menyebabkan anemia melalui inflamasi, hemolisis, gangguan produksi eritrosit, gangguan metabolisme nutrien, kehilangan darah, maupun efek langsung atau tidak langsung terhadap sumsum tulang (WHO, 2023).

Malaria merupakan salah satu contoh klasik anemia akibat infeksi. Eritrosit yang terinfeksi parasit dapat mengalami destruksi, tetapi proses anemia tidak hanya bergantung pada eritrosit yang secara langsung terinfeksi. Respons imun, perubahan lingkungan eritrosit, peningkatan destruksi eritrosit yang tidak terinfeksi, gangguan eritropoiesis, dan perubahan fungsi limpa dapat ikut berkontribusi. Literatur mengenai mekanisme hematologis malaria menunjukkan bahwa anemia pada malaria merupakan hasil interaksi berbagai proses, bukan hanya akibat pecahnya eritrosit yang mengandung parasit (Okagu et al., 2022).

Beberapa parasit dapat menyebabkan kehilangan darah atau memengaruhi absorpsi dan metabolisme nutrien. Hookworm, misalnya, dapat menyebabkan kehilangan darah intestinal. Dalam perjalanan penyakit yang berlangsung lama, mekanisme tersebut dapat berkontribusi terhadap defisiensi besi. Karena itu, dalam pembahasan anemia perlu dibedakan antara infeksi sebagai penyebab langsung kerusakan eritrosit dan infeksi sebagai faktor yang secara tidak langsung menghasilkan defisiensi nutrisi atau kehilangan darah.

Infeksi kronis seperti tuberkulosis dan HIV dapat menghasilkan lingkungan inflamasi yang memengaruhi eritropoiesis. Pada HIV, misalnya, anemia dapat berhubungan dengan inflamasi kronis, gangguan fungsi sumsum tulang, infeksi oportunistik, defisiensi nutrisi, perdarahan, maupun efek obat antiretroviral tertentu (Agarwal et al., 2024). Keragaman mekanisme tersebut kembali menunjukkan bahwa etiologi anemia pada pasien infeksi perlu dilihat secara menyeluruh.

M. Anemia akibat Obat, Toksin, dan Faktor Lingkungan

Obat dan toksin dapat memengaruhi eritropoiesis melalui beberapa mekanisme. Sebagian dapat menekan fungsi sumsum tulang, sebagian menyebabkan hemolisis,

sedangkan lainnya mengganggu sintesis DNA atau metabolisme sel. Efek obat terhadap eritrosit juga dapat bersifat imunologis. Obat tertentu dapat memicu pembentukan antibodi yang kemudian menyebabkan penghancuran eritrosit. Pada kondisi lain, obat dapat meningkatkan stres oksidatif sehingga eritrosit mengalami kerusakan. Paparan toksin juga dapat mengganggu hematopoiesis. Timbal, misalnya, dapat mengganggu sejumlah proses yang berkaitan dengan sintesis heme dan menghasilkan perubahan pada pembentukan eritrosit. Alkohol kronis juga dapat memengaruhi sumsum tulang dan metabolisme nutrien. Karena hubungan antara obat, toksin, dan anemia dapat sangat spesifik, riwayat penggunaan obat dan paparan lingkungan menjadi bagian penting dalam penelusuran etiologi. Pada bab ini, prinsip yang perlu ditekankan adalah bahwa anemia dapat merupakan manifestasi efek sistemik suatu zat, bukan selalu akibat kekurangan bahan pembentuk hemoglobin.

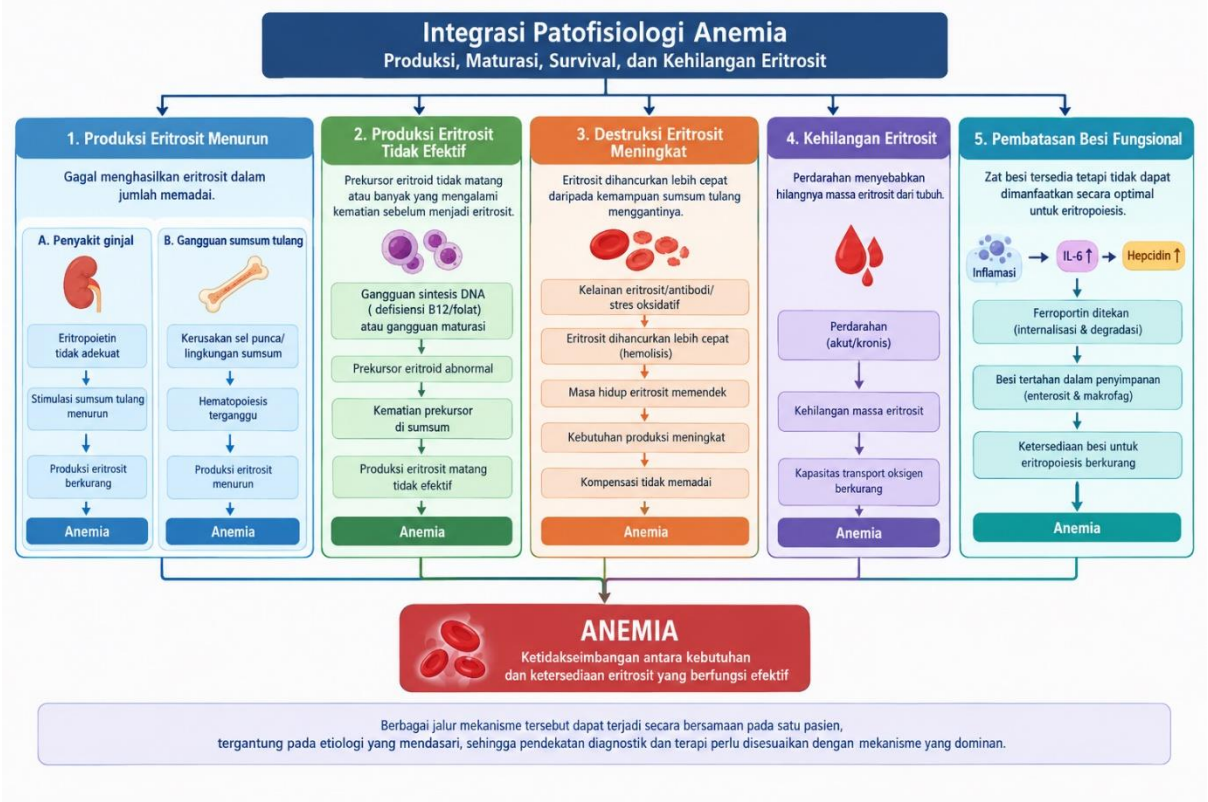
N. Perdarahan sebagai Mekanisme Anemia

Perdarahan merupakan salah satu mekanisme langsung terjadinya anemia karena eritrosit yang telah berada dalam sirkulasi hilang dari tubuh. Berbeda dengan anemia akibat kegagalan produksi, masalah utama pada perdarahan adalah berkurangnya massa eritrosit akibat kehilangan darah. Pada perdarahan akut, tubuh kehilangan darah dalam waktu relatif singkat. Kondisi tersebut dapat menyebabkan penurunan kapasitas transport oksigen dan, apabila berat, gangguan perfusi jaringan. Pada perdarahan kronis, kehilangan darah berlangsung perlahan dan berulang. Apabila kehilangan besi lebih besar daripada penggantian, keadaan tersebut pada akhirnya dapat berkembang menjadi defisiensi besi. Dengan demikian, perdarahan kronis dapat menjadi jembatan antara anemia akibat kehilangan darah dan anemia defisiensi besi. WHO menempatkan kehilangan darah akibat menstruasi berat, kondisi obstetri, serta perdarahan sebelum atau setelah persalinan sebagai faktor penting anemia pada perempuan (WHO, 2023).

O. Anemia Endokrin, Metabolik, dan Sistemik

Anemia juga dapat muncul sebagai konsekuensi penyakit sistemik yang tidak secara langsung menyerang eritrosit. Gangguan endokrin dan metabolik dapat memengaruhi eritropoiesis melalui perubahan kebutuhan oksigen, hormon, metabolisme jaringan, atau fungsi sumsum tulang. Hipotiroidisme, misalnya, dapat disertai anemia melalui mekanisme yang kompleks. Penyakit hati kronis juga dapat memengaruhi produksi, distribusi, dan survival eritrosit. Pada kondisi tertentu, gangguan metabolik dapat berinteraksi dengan defisiensi nutrien dan inflamasi. Kelompok ini penting karena menunjukkan bahwa anemia tidak selalu berasal dari sistem hematologi. Sering kali anemia merupakan salah satu

manifestasi dari gangguan sistemik yang lebih luas. Dalam praktik klinis, keberadaan penyakit kronis yang sudah diketahui tidak boleh menyebabkan semua anemia langsung dianggap sebagai konsekuensi penyakit tersebut. Kemungkinan penyebab lain tetap perlu dipertimbangkan, terutama apabila derajat anemia, perjalanan penyakit, atau karakteristik klinis tidak sesuai dengan kondisi yang mendasarinya (KDIGO, 2026).



P. Penutup

Anemia selain defisiensi besi merupakan kelompok kondisi yang luas dan heterogen. Pemahaman terhadap kelompok ini tidak cukup dilakukan dengan menghafalkan daftar penyakit, tetapi memerlukan pemahaman mengenai hubungan antara penyebab, mekanisme biologis, dan konsekuensi terhadap eritropoiesis. Secara konseptual, sebagian besar anemia dapat dipahami melalui gangguan produksi eritrosit, gangguan pematangan atau produksi yang tidak efektif, peningkatan destruksi eritrosit, dan kehilangan darah. Di antara mekanisme tersebut terdapat proses yang lebih kompleks, seperti pembatasan besi fungsional akibat inflamasi, gangguan eritropoietin pada penyakit ginjal, gangguan sintesis DNA akibat defisiensi B12 dan folat, serta hemolisis pada kelainan herediter maupun imunologis.

Pemahaman tersebut juga memperlihatkan bahwa anemia tidak selalu merupakan persoalan yang berdiri sendiri. Pada banyak keadaan, anemia menjadi bagian dari penyakit sistemik. Infeksi, inflamasi, penyakit ginjal, gangguan sumsum tulang, kelainan genetik, obat, toksin, serta perdarahan dapat berinteraksi dan menghasilkan lebih dari satu mekanisme pada pasien yang sama. WHO karena itu menekankan bahwa pengendalian anemia memerlukan pendekatan yang mempertimbangkan berbagai penyebab dan konteks kehidupan seseorang, bukan hanya berfokus pada suplementasi besi (WHO, 2023).

Bagi tenaga kesehatan, termasuk perawat, pemahaman etiologi dan patofisiologi memberikan dasar untuk mengenali bahwa kadar hemoglobin yang rendah merupakan sinyal klinis yang memerlukan penelusuran, bukan kesimpulan akhir mengenai penyebab anemia. Pengetahuan tentang mekanisme produksi, maturasi, destruksi, dan kehilangan eritrosit membantu tenaga kesehatan menghubungkan temuan klinis dengan kemungkinan proses patologis yang mendasarinya.

Dengan demikian, pembahasan pada bab ini menjadi jembatan menuju bab berikutnya. Setelah memahami bahwa anemia dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, langkah selanjutnya adalah menentukan bagaimana pendekatan klinis dan pemeriksaan laboratorium digunakan untuk membedakan kemungkinan etiologi tersebut. Diagnosis bukan sekadar menemukan bahwa hemoglobin rendah, tetapi merupakan proses untuk menjawab pertanyaan yang lebih penting: mengapa hemoglobin rendah dan mekanisme apa yang menyebabkan keadaan tersebut terjadi?

Referensi

Agarwal, A., et al. (2024). Anemia, iron, and HIV: Decoding the interconnected pathways: A review. Journal of Family Medicine and Primary Care. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10783375/

Brandow, A. M., Carroll, C. P., Creary, S., Edwards-Elliott, R., Glassberg, J., Hurley, R. W., Kutlar, A., Seisa, M., Stinson, J., Strouse, J. J., & American Society of Hematology. (2020). American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Management of acute and chronic pain. Blood Advances, 4(12), 2656–2701. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001851

DeZern, A. E., & Churpek, J. E. (2021). Approach to the diagnosis of aplastic anemia. Blood Advances, 5(12), 2660–2671. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004345

Garcia-Casal, M. N., Dary, O., Jefferds, M. E., & Pasricha, S.-R. (2023). Diagnosing anemia: Challenges selecting methods, addressing underlying causes, and implementing actions at the public health level. Annals of the New York Academy of Sciences, 1524(1), 37–50. https://doi.org/10.1111/nyas.14996

Ginzburg, Y. Z. (2022). Hepcidin and iron regulation in health and disease. Annual Review of Medicine, 73, 1–15. https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816

Hess, S. Y., Owais, A., Jefferds, M. E. D., Young, M. F., Cahill, A., & Rogers, L. M. (2023). Accelerating action to reduce anemia: Review of causes and risk factors and related data needs. Annals of the New York Academy of Sciences, 1523(1), 11–23. https://doi.org/10.1111/nyas.14985

Hill, A., & Hill, Q. A. (2022). How to approach haemolysis: Haemolytic anaemia for the general physician. Clinical Medicine, 22(3), 236–241. https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0142

Jajoo, S. S., Zamwar, U. M., & Nagrale, P. (2024). Etiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of cobalamin (vitamin B12) deficiency. Cureus, 16(1), e52153. https://doi.org/10.7759/cureus.52153

Kanter, J., Liem, R. I., Bernaudin, F., et al. (2021). American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: Stem cell transplantation. Blood Advances, 5(18), 3668–3689. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004394

Kawabata, H. (2020). The pathogenesis of anemia in inflammation. Rinshō Ketsueki, 61(9), 1105–1111. https://doi.org/10.11406/rinketsu.61.1105

Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (2026). KDIGO 2026 clinical practice guideline for the management of anemia in chronic kidney disease. Kidney International. https://kdigo.org/guidelines/anemia-in-ckd/

Lanser, L., Fuchs, D., Kurz, K., & Weiss, G. (2021). Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis—Mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. Nutrients, 13(11), Article 3732. https://doi.org/10.3390/nu13113732

Marques, O., Weiss, G., & Muckenthaler, M. U. (2022). The role of iron in chronic inflammatory diseases: From mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. Blood, 140(19), 2011–2023. https://doi.org/10.1182/blood.2021013472

Obeid, R., Andrès, E., Češka, R., Hooshmand, B., Guéant-Rodriguez, R. M., Prada, G. I., Sławek, J., Traykov, L., Van, B. T., Várkonyi, T., Reiners, K., & The Vitamin B Consensus Panelists Group. (2024). Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B12 deficiency in adults: A Delphi expert consensus. Journal of Clinical Medicine, 13(8), 2176. https://doi.org/10.3390/jcm13082176

Okagu, I. U., et al. (2022). Molecular mechanisms of hematological and biochemical alterations in malaria: A review. Molecular and Biochemical Parasitology, 249, 111446. https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2021.111446

Palmer, D., & Seviar, D. (2022). How to approach haemolysis: Haemolytic anaemia for the general physician. Clinical Medicine, 22(3), 210–213. https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0142

Scheckel, C. J., & Go, R. S. (2022). Autoimmune hemolytic anemia: Diagnosis and differential diagnosis. Hematology/Oncology Clinics of North America, 36(2), 315–324. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.12.001

Thalassaemia International Federation. (2021). 2021 guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (4th ed.). Thalassaemia International Federation.

Torrez, M., Chabot-Richards, D., Babu, D., Lockhart, E., & Foucar, K. (2022). How I investigate acquired megaloblastic anemia. International Journal of Laboratory Hematology, 44(2), 236–247. https://doi.org/10.1111/ijlh.13789

Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2021). Anemia of inflammation. Blood, 137(3), 276–286.

Wilson, S. E., Rogers, L. M., Garcia-Casal, M. N., & the WHO Interdepartmental Anaemia Working Group. (2023). Comprehensive framework for integrated action on the prevention, diagnosis, and management of anemia: An introduction. Annals of the New York Academy of Sciences, 1524(1), 5–9. https://doi.org/10.1111/nyas.14999

World Health Organization. (2023). Accelerating anaemia reduction: A comprehensive framework for action. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240074033

World Health Organization. (2024). Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542

World Health Organization. (2024). Best practices for haemoglobin measurement in population-level anaemia surveys. World Health Organization. https://www.who.int/publications/b/71578