



Status Imunitas Anak dengan Anemia Defisiensi Besi

Krisnarta Sembiring, Bidasari Lubis, Nelly Rosdiana, Selvi Nafianti, Olga Rasiyanti Siregar

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Anemia defisiensi besi merupakan penyakit akibat defisiensi nutrisi terbanyak di dunia. Anak dengan anemia defisiensi besi mengalami gangguan imunitas yang bervariasi, mencakup nonspesifik, seluler, dan humoral. Hal ini meningkatkan kerentanan terhadap infeksi pada populasi tersebut. Anemia defisiensi besi yang diperberat oleh infeksi akan menimbulkan dampak negatif yang lebih besar terhadap kondisi kesehatan anak.

Kata kunci: Anak, anemia defisiensi besi, imunitas

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most frequent disease caused by nutritional deficiency worldwide. Children with iron deficiency anemia suffer from various immunity impairments, including nonspecific, cellular, and humoral immunity; increasing their vulnerability to infection. Iron deficiency anemia along with infection will aggravate negative impacts toward children's health status. **Krisnarta Sembiring, Bidasari Lubis, Nelly Rosdiana, Selvi Nafianti, Olga Rasiyanti Siregar. Immunity Status among Children with Iron Deficiency Anemia**

Keywords: Children, immunity, iron deficiency anemia

PENDAHULUAN

Defisiensi besi merupakan defisiensi nutrisi yang paling sering dijumpai di seluruh dunia, sehingga anemia defisiensi besi menjadi penyakit akibat defisiensi nutrisi yang paling banyak di dunia. Diperkirakan 30% populasi dunia, terutama wanita hamil dan anak-anak, menderita anemia defisiensi besi, sebagian besar tinggal di negara berkembang. Populasi anak penderita anemia defisiensi besi di seluruh dunia diperkirakan sebesar 40%, di mana 25% di antaranya dalam usia sekolah.¹⁻⁴

Anemia defisiensi besi memberikan dampak sistemik tidak hanya pada sistem hematologi, tetapi juga sistem lain termasuk sistem imun. Pengaruhnya bervariasi, mulai dari gangguan imunitas yang diperantarai sel, fungsi fagosit, komplemen, imunoglobulin, dan sitokin. Oleh karena itu, anak dengan anemia defisiensi besi akan rentan terinfeksi dan memperburuk morbiditas dan mortalitasnya. Selain berdampak personal, anemia defisiensi besi dengan kerentanan infeksi juga berdampak negatif terhadap kondisi kesehatan regional dan global.^{2,5}

ANEMIA DEFISIENSI BESI

Anemia didefinisikan sebagai penurunan jumlah hemoglobin yang mengakibatkan penurunan kapasitas pengangkutan oksigen. Anemia defisiensi besi adalah anemia akibat penurunan besi yang dibutuhkan dalam pembentukan hemoglobin.³

Diagnosis

Diagnosis umumnya ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium. Anemia hipokromik-mikrositik tanpa leukopenia dan trombositopenia ditambah pemeriksaan profil besi (penurunan kadar besi serum, penurunan kadar transferin, peningkatan kapasitas pengikatan besi total) cukup untuk menegakkan anemia defisiensi besi. Saat ini, pemeriksaan laboratorium yang paling sensitif dan paling sering digunakan untuk diagnosis anemia defisiensi besi adalah kadar feritin serum. Di fasilitas kesehatan yang kurang memadai, kondisi anemia yang membaik (peningkatan hemoglobin ≥ 1 g/dL) setelah terapi besi selama sebulan secara praktis dapat didiagnosis sebagai anemia defisiensi besi.^{1,6}

ANEMIA DEFISIENSI BESI dan IMUNITAS

Usia mempengaruhi sistem imun manusia, terjadi dinamika terkait sistem imun pada masing-masing kelompok usia. Pada populasi anak, sistem imun masih dalam tahap perkembangan, sistem imun nonspesifik lebih mendominasi dibandingkan sistem imun seluler dan humoral, terutama neutrofil. Neutrofil bersama monosit memproduksi sitokin yang berperan penting dalam regulasi sistem imun.⁷ Di sisi lain, defisiensi besi yang menyebabkan anemia akan mengganggu perkembangan sistem imun pada anak. Hal ini akan menurunkan respons imun normal dan meningkatkan kerentanan infeksi.^{2,3} Infeksi akut atau kronis akan mengganggu pertumbuhan karena menurunkan asupan makanan, mengganggu penyerapan nutrisi, meningkatkan kehilangan energi, meningkatkan kebutuhan metabolisme, dan menghambat penghantaran nutrisi ke jaringan.⁸ Lebih lanjut, infeksi akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler dan metabolik.⁹

Besi dibutuhkan oleh pejamu untuk memberikan respons imun yang efektif,



meskipun juga diperlukan oleh kebanyakan patogen untuk kelangsungan hidupnya. Besi berguna dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel, termasuk sel imun. Besi berperan dalam pembentukan enzim peroksida dan nitrooksida yang penting dalam fungsi sel imun. Besi juga berperan sebagai perantara dalam sinyalisasi pembentukan sitokin.^{3,10}

Besi berperan dalam banyak proses di tubuh manusia, salah satunya adalah proliferasi sel termasuk sel imun. Besi diperlukan sebagai kofaktor enzim ribonukleotida reduktase yang berfungsi dalam inisiasi replikasi DNA. Enzim tersebut berfungsi mengkatalisis perubahan ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida dan memungkinkan terjadinya sintesis DNA. Kurangnya aktivitas enzim tersebut menyebabkan stagnasi mitosis sel pada fase sintesis, sehingga proses selanjutnya tidak dapat terjadi. Anemia defisiensi besi terbukti menyebabkan penurunan jumlah limfosit T dan penurunan produksi interleukin (IL)-2 oleh limfosit tersebut. Selain dalam proses replikasi dan pengaturan siklus sel, perbaikan DNA ternyata juga memerlukan besi sebagai kofaktor. Hal ini didukung oleh hasil penelitian yang menunjukkan bahwa proliferasi sel akan meningkat setelah suplementasi besi.^{4,10-13}

Produksi sitokin seperti IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , dan IFN- γ juga mengalami penurunan akibat kurangnya kadar besi di dalam tubuh. Sitokin-sitokin tersebut dihasilkan oleh limfosit T yang teraktivasi. Akibat penurunan jumlah sitokin, maka komunikasi dalam sistem imun tubuh tidak berlangsung sempurna. Sitokin yang berperan sebagai pengantar pesan baik secara autokrin maupun parakrin tidak dapat mengaktifkan sel limfosit T lebih lanjut, tidak dapat menghasilkan sel plasma dan sel memori dari sel limfosit B, dan tidak dapat memfasilitasi sistem komplemen untuk memusnahkan patogen. Kurangnya sitokin juga membuat sistem imun nonspesifik, seperti makrofag, sel *natural killer*, dan sel fagosit lain, menjadi kurang agresif.^{4,10,12,13}

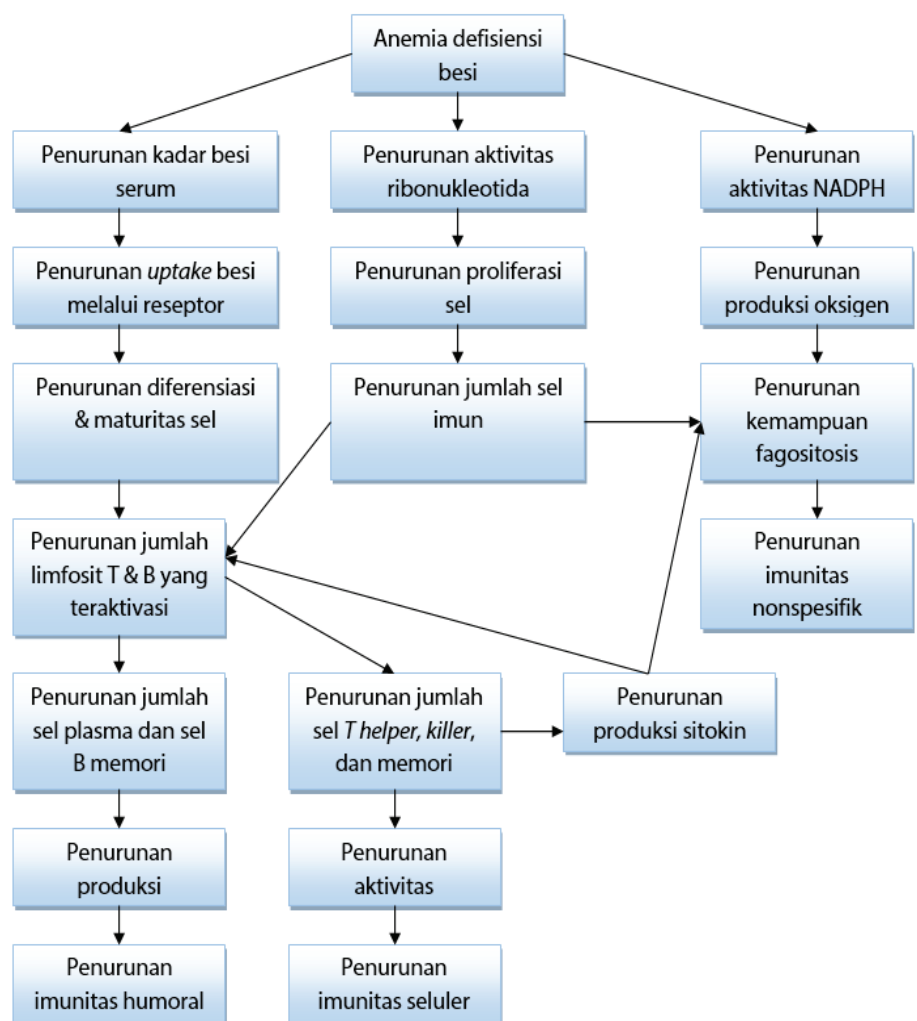
Diferensiasi sel tubuh juga dipengaruhi oleh besi. Sel limfosit T yang belum teraktivasi diketahui juga mengekspresikan reseptor transferin pada permukaannya. Penelitian *in vitro* oleh Kuvibidila dan Porretta menunjukkan bahwa besi yang berikatan dengan reseptor tersebut akan menginduksi

diferensiasi dan maturasi limfosit T sehingga terbentuk sel T *helper*, *killer*, dan memori.¹⁴ Hal ini menunjukkan bahwa reseptor transferin selain berguna untuk memenuhi kebutuhan besi, juga berperan dalam pengaturan imunitas seluler.^{4,12}

Penelitian pada binatang percobaan oleh Hallquist, dkk. menunjukkan bahwa imunitas nonspesifik dipengaruhi oleh kondisi defisiensi besi.¹⁵ Kemampuan neutrofil dan makrofag dalam mengeliminasi patogen intraseluler terbukti menurun pada anak dengan anemia defisiensi besi karena penurunan kemampuan sel imun tersebut untuk menghasilkan oksigen reaktif guna melisis patogen di dalam lisosom.^{2,3,5,10,13} Oksigen reaktif dihasilkan lewat oksidasi yang diperantarai oleh enzim NADPH yang aktivitasnya memerlukan besi sebagai kofaktornya. Besi juga diperlukan untuk diferensiasi monosit dan makrofag.^{2,3,10}

Imunitas humoral tidak terpengaruh, terlihat dari produksi antibodi yang tetap tinggi setelah imunisasi.^{4,10,12,13,16}

Kontroversi seputar pengaruh besi terhadap status imunitas masih berlanjut hingga saat ini. Penelitian Ekiz, dkk.² tidak menunjukkan penurunan jumlah limfosit T pada anak anemia defisiensi besi dibandingkan anak normal. Masalahnya lebih cenderung pada defek fungsional sel imun tersebut. Kadar IgG4 dijumpai menurun namun tidak memberikan dampak signifikan terhadap imunitas humoral secara keseluruhan.² Sitokin yang terpengaruh pada anemia defisiensi besi adalah IL-6, yang berfungsi memfasilitasi imunitas yang diperantarai sel dan aktivitas *natural killer*. Penurunan kadar IL-6 juga diduga menyebabkan disfungsi sel T. Penelitian tersebut juga menunjukkan penurunan aktivitas fagositosis neutrofil dan monosit.²



Gambar 1. Dampak anemia defisiensi besi terhadap status imunitas



Hassan, dkk. dalam penelitiannya menunjukkan bahwa anemia defisiensi besi berpengaruh terhadap status imunitas, baik imunitas humoral, nonspesifik, maupun produksi sitokin. Sitokin yang paling dipengaruhi adalah IL-6, jumlahnya akan menurun seiring beratnya defisiensi besi. Imunitas nonspesifik terganggu ditandai dengan kurangnya aktivitas dan fungsi fagositosis makrofag. Imunitas humoral hanya sedikit dipengaruhi, yaitu fraksi IgG4, namun tetap bermakna terhadap respons imun. Imunitas seluler tidak terpengaruh dalam penelitian tersebut.¹⁷

Contreras, dkk. menunjukkan perbedaan signifikan jumlah IFN- γ dan TNF- α pada anak penderita anemia defisiensi besi; jumlah limfosit T mengalami penurunan bermakna. Pemberian preparat besi akan menormalkan jumlah

limfosit T dan sitokin proinflamatorik.⁴

Penelitian Das, dkk. juga menunjukkan penurunan jumlah CD4 sebagai mediator imunitas seluler tanpa ada penurunan imunitas humoral (imunoglobulin). Perbedaan jumlah CD4 tersebut juga menandakan bahwa diferensiasi limfosit T mengalami gangguan pada penderita anemia defisiensi besi. Kondisi tersebut akan kembali normal setelah terapi preparat besi.¹⁶

Penelitian di Afrika Selatan memberikan hasil yang berbeda karena tidak mendapatkan hubungan antara status besi dan jumlah leukosit. Hitung jenis leukosit juga tidak berbeda bermakna antara anak anemia defisiensi besi dan anak normal. Penelitian tersebut menyatakan adanya hubungan

positif antara kadar ferritin serum sebagai protein fase akut, dengan kadar CRP.⁵

Namun, jumlah besi berlebihan juga akan berdampak tidak menguntungkan. Kelebihan besi di dalam tubuh akan meningkatkan produksi oksigen reaktif yang dapat merusak lemak, protein, dan DNA, sehingga mengakibatkan ketidakstabilan gen dan kematian sel. Di samping itu, kadar besi yang terlalu tinggi justru dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi karena patogen dapat mengakses besi yang cukup untuk keperluan biologisnya.¹¹

SIMPULAN

Anemia defisiensi besi pada anak dapat berdampak terhadap sistem imun nonspesifik, seluler, dan humoral.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sills R. Iron-deficiency anemia. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.2323-6.
2. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J*. 2005;5:579-83.
3. Jonker FAM, van Hensbroek MB. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections. *J Infect*. 2014;69:23-7.
4. Contreras I, Paredes-Cervantes V, Garcia-Miranda LA, Pliego-Rivero FB, Estrada JA. Leukocyte production of IFN- γ and TNF- α in 8- to 12-y-old children with low serum iron levels. *Nutrition* 2016;32:546-52.
5. Onabanjo OO, Jerling JC, Covic N, Van Graan A, Taljaard C, Mamabolo RL. Association between iron status and white blood cell counts in African schoolchildren of the North-West Province, South Africa. *J Epidemiol Glob Health*. 2012;2:103-10.
6. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 6th Ed. New York: Elsevier; 2016. p.69-83.
7. Silveira-Nunes G, Speziali E, Teixeira-Carvalho A, Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Figueiredo-Soares T, et al. Lifewide profile of cytokine production by innate and adaptive immune cells from Brazilian individuals. *Immun Ageing* 2017;14:2.
8. Stephensen CB. Burden of infection on growth failure. *J Nutr*. 1999;129:534-8.
9. Liu RS, Burgner DP, Sabin MA, Magnussen CG, Cheung M, Hutri-Kahonen N, et al. Childhood infections, socioeconomic status, and adult cardiometabolic risk. *Pediatrics* 2016;137(6). pii: e20160236.
10. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001;131:568-80.
11. Zhang C. Essential functions of iron-requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control. *Protein Cell*. 2014;5:750-60.
12. Medical School Harvard University. The role of iron in cell proliferation and differentiation [Internet]. 1997 Oct [cited 2018 Jan]. Available from: http://sickle.bwh.harvard.edu/iron_differentiation.html.
13. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr*. 2001; 131:616-35.
14. Kuvibidila SR, Porretta C. Iron deficiency and in vitro iron chelation reduce the expression of cluster of differentiation molecule (CD)28 but not CD3 receptors on murine thymocytes and spleen cells. *Br J Nutr*. 2003;90:179-89.
15. Hallquist NA, McNeil LK, Lockwood JF, Sherman AR. Maternal-iron-deficiency effects on peritoneal macrophage and peritoneal natural-killer-cell cytotoxicity in rat pups. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:741-6.
16. Das I, Saha K, Mukhopadhyay D, Roy S, Raychaudhuri G, Chatterjee M, et al. Impact of iron deficiency anemia on cell-mediated and humoral immunity in children: A case control study. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5:158-63.
17. Hassan TH, Badr MA, Karam NA, Zkaria M, El Saadany HF, Rahman DMA, et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine*. 2016;95:5395.