



Artikel Review

Anemia Megaloblastik: Sebuah Tinjauan Pustaka

Megaloblastic Anemia: An Article Review

I Ketut Wisnuaji Jayawardhana^{1*}, I Nyoman Bagus Aji Kresnapati²¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, 83125, Indonesia²Program Studi Farmasi, Universitas Bumigora, Mataram, 83127, Indonesia

*Email penulis korespondensi: wisnuaji.jayawardhana30@gmail.com

ARTICLE INFO**Riwayat Artikel:**Received : 20 Agustus 2022
Revised : 10 September 2022
Accepted : 14 Oktober 2022**Keywords:***Folic acid*
Megaloblastic Anemia
*Vitamin B-12***Kata kunci:**Asam Folat
Anemia Megaloblastik
Vitamin B-12**ABSTRACT**

Abstract: *Megaloblastic anemia is an anemia characterized by the enlargement of erythroblasts in the bone marrow, thus disrupting the maturation of the cell nucleus and the division of erythrocyte cells. The main abnormality is caused by a deficiency of vitamin B-12 and folic acid so that DNA synthesis is disrupted. Megaloblastic anemia is diagnosed through history taking, physical examination, and investigations. Treatment is based on the underlying etiology. The sooner it is diagnosed, the better the prognosis. It is important to recognize, prevent, and treat megaloblastic anemia.*

Abstrak: *Anemia megaloblastik merupakan anemia yang ditandai dengan membesarnya eritroblas di sumsum tulang sehingga mengganggu pematangan inti sel dan pembelahan sel eritrosit. Kelainan utamanya disebabkan karena defisiensi vitamin B-12 dan asam folat sehingga sintesis DNA terganggu. Diagnosis anemia megaloblastik dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pengobatannya dilakukan berdasarkan etiologi yang mendasari. Semakin cepat didiagnosis prognosisnya akan semakin baik. Penting untuk mengenali, mencegah, dan mengobati anemia megaloblastik.*

Copyright: ©2022 by the authors.
Penerbit : Universitas Bumigora,
Mataram, Indonesia.

A. PENDAHULUAN

Anemia merupakan penurunan jumlah masa eritrosit sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer. Anemia dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu perdarahan sehingga pengeluaran eritrosit berlebih, pemecahan eritrosit atau hemolisis yang berlebihan, dan pembentukan eritrosit yang berkurang. Anemia merupakan masalah kesehatan yang sering dialami oleh masyarakat di seluruh dunia. Anemia terjadi pada 24,8% orang di dunia. Jumlah perempuan dua kali lipat lebih banyak mengalami anemia daripada laki-laki. Menurut Riset Kesehatan Dasar 2013 anemia terjadi pada 21,7% penduduk yang berusia ≥ 1 tahun di Indonesia. Oleh karena frekuensinya yang demikian sering, anemia ringan seringkali tidak mendapat perhatian dari pasien dan sering terlewatkan oleh dokter di praktik klinik. Perlu perhatian lebih lanjut supaya terciptanya kewaspadaan bagi masyarakat (Bakta, 2017).

Menurut kriteria WHO anemia merupakan kadar hemoglobin di bawah 13 g/dL pada pria dan di bawah 12 g/dL pada wanita. Di Indonesia, beberapa peneliti memakai kriteria hemoglobin kurang dari 10 g/dl dan hematokrit $< 30\%$ sebagai diagnosis awal anemia. Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium sederhana berguna dalam evaluasi penderita anemia. Anemia bukanlah suatu kesatuan penyakit tersendiri, tetapi merupakan gejala dari berbagai macam penyakit dasar. Dalam diagnosis anemia tidak cukup hanya sampai kepada label anemia tetapi harus dapat ditetapkan penyakit dasar yang menjadi penyebab anemia tersebut. Penyebab dasar dari setiap jenis anemia berbeda. Pada anemia megaloblastik penyebab dasarnya defisiensi vitamin B-12 dan asam folat (Oehadian, 2012).

B. PEMBAHASAN

Definisi

Anemia megaloblastik merupakan anemia yang ditandai dengan adanya megaloblas, yaitu sel prekursor eritrosit (eritroblas) yang ada di sumsum tulang mengalami pembesaran sehingga pembentukan eritrosit menjadi membesar (makrosit). Pembesaran ini didasari oleh kecacatan dalam proses sintesis DNA, namun sintesis RNA dan elemen sitoplasma tetap normal sehingga mengganggu pematangan inti sel dan pembelahan sel. Akibatnya terjadi pematangan asinkron antara inti sel dan sitoplasma eritroblas. Sebagian megaloblas akan mengalami apoptosis pada sumsum tulang dan sebagian lagi mengalami pematangan menjadi eritrosit. Akibat gangguan pada pematangan inti sel maka terjadilah anemia (Kumar, Abbas and Aster, 2013).

Epidemiologi

Anemia megaloblastik rentan terjadi pada negara yang masyarakatnya banyak mengalami malnutrisi dan tidak adanya program pemberian suplementasi vitamin rutin pada individu lanjut usia dan wanita hamil. Anemia megaloblastik rentan terjadi pada individu berusia lebih dari 40 tahun. Statistik di Amerika Serikat menunjukkan 1 dari 7.500 orang mengalami anemia defisiensi vitamin B-12 yang merupakan salah satu penyebab anemia megaloblastik. Sebuah penelitian di India menyatakan bahwa anemia megaloblastik paling banyak terjadi kelompok usia 40-49 tahun (44%) dan jenis kelamin laki-laki (54%). Sekitar 94% pasien

datang dengan derajat anemia sedang hingga berat (Nugroho and Sartika, 2018; Schick, 2019). Penelitian di India dengan subjek anak berusia 2 bulan sampai 15 tahun didapatkan perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dengan rasio 1,6:1. Sebanyak 66,6% pasien merupakan usia 2 bulan sampai 3 tahun dan 33,3% usia 13-15 tahun. Vegetarian yang tidak mengonsumsi produk hewani dalam jangka waktu yang lama berhubungan dengan kejadian anemia megaloblastik (Pandya and Patel, 2016; Srikanth, 2016; Nugroho and Sartika, 2018; Schick, 2019).

Etiologi

Anemia megaloblastik utamanya terjadi akibat adanya kecacatan dalam proses sintesis DNA dalam hematopoietik prekursor sel darah merah, yaitu eritroblas. Defisiensi vitamin B-12 dan asam folat menjadi penyebab mayor terjadinya gangguan proses sintesis DNA (Socha *et al.*, 2020).

1. Defisiensi asam folat

Penurunan jumlah asupan asam folat disebabkan oleh kekurangan gizi seperti pada lansia, pecandu alkohol, dan kemiskinan menjadi penyebab turunnya jumlah asupan asam folat. Alkohol mengganggu proses bioavailabilitas dan reaksi biokimia asam folat. Bayi yang lahir dengan kondisi prematur juga dapat menjadi penyebab. Gangguan usus seperti diare kronis dan penyakit celiac menyebabkan penurunan absorpsi sehingga menghambat penyerapan asam folat. Beberapa jenis makanan seperti kacang-kacangan dan makanan asam juga dapat menghambat absorpsi asam folat di usus halus.

Orang dewasa membutuhkan asupan asam folat minimal sebanyak 100-150 µg/hari. Umumnya akan terjadi peningkatan kebutuhan saat masa kehamilan, pubertas, anemia hemolitik kronik, dermatitis eksfoliatif dan hemodialisis. Peningkatan kebutuhan tanpa asupan yang terpenuhi dapat mengakibatkan kekurangan.

2. Defisiensi vitamin B12

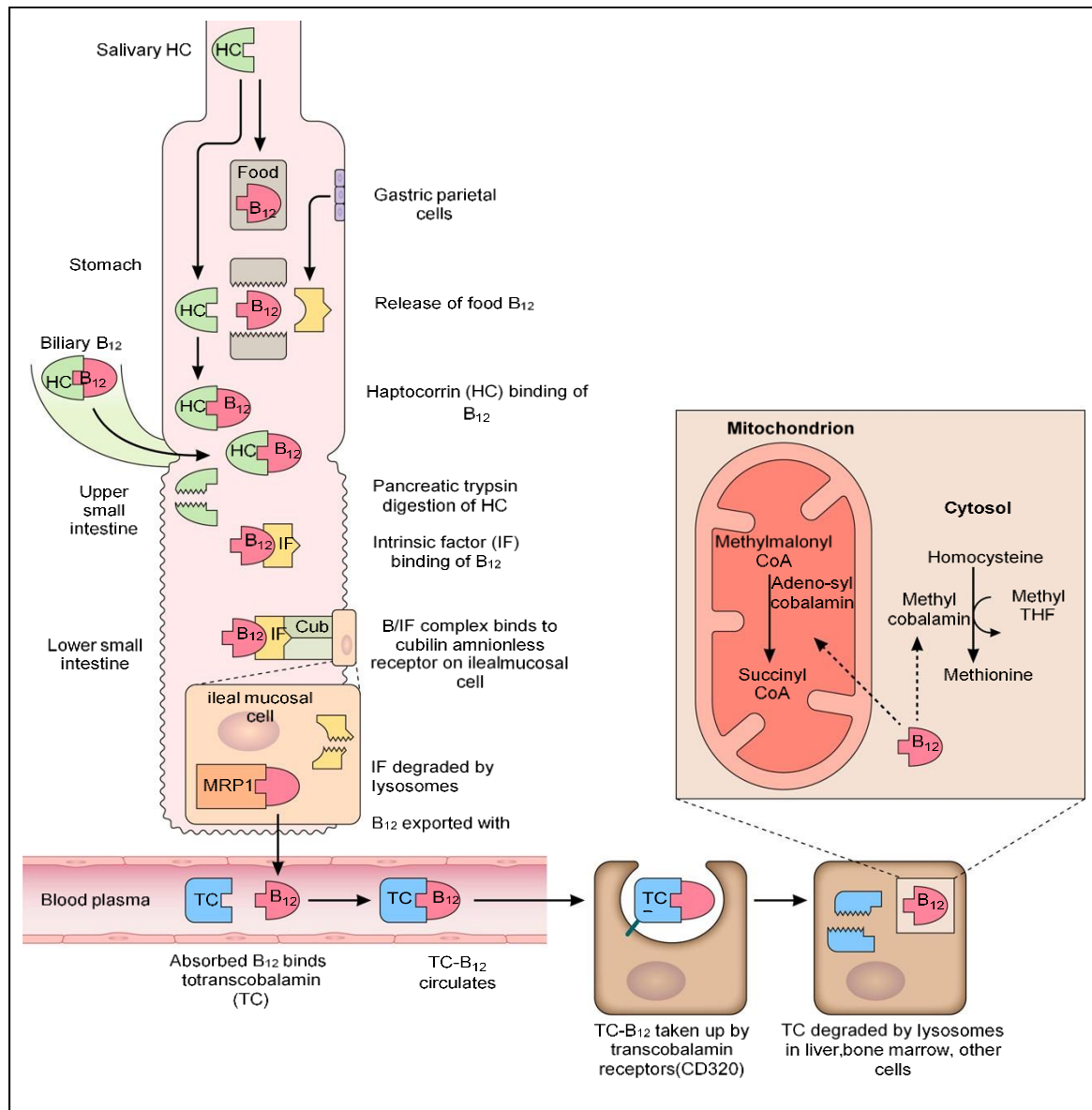
Anemia perniosa merupakan penyebab terkenal untuk defisiensi vitamin B-12 karena kegagalan sel parietal dalam memproduksi faktor intrinsik akibat adanya autoimunitas. Faktor intrinsik berfungsi membantu absorpsi vitamin B-12 dengan cara mengikatnya. Reseksi ileum khususnya bagian distal dapat pula mengganggu absorpsi karena ileum merupakan lokasi penyerapan kompleks ikatan vitamin B-12 dengan faktor intrinsik. Lingkungan yang terlalu asam atau basa mengakibatkan vitamin B-12 tidak dapat berikatan dengan faktor intrinsik, seperti pada insufisiensi pankreas dan sindrom Zollinger-Ellison. Insufisiensi pankreas menyebabkan lingkungan basa pada usus halus. Sedangkan pada sindrom Zollinger-Ellison menyebabkan lingkungan menjadi asam. Sindrom blind loop juga dapat mengakibatkan defisiensi vitamin B-12 karena kolonisasi bakteri.

Normalnya asupan vitamin B-12 yang harus terpenuhi minimal 1-2 µg/hari. Vitamin B-12 sebagian besar berasal dari asupan nutrisi hewani. Pada orang yang sedang menjalani diet vegetarian, maka asupan vitamin B-12 rentan terganggu.

Patofisiologi

Anemia megaloblastik terjadi karena kecacatan dalam sintesis DNA pada prekursor eritrosit, yaitu eritroblas. Pertumbuhan eritroblas menjadi tidak sinkron antara inti sel dengan

sitoplasma. Eritroblas banyak yang dihancurkan di sumsum tulang sebelum memasuki aliran darah. Akibatnya eritrosit dalam darah menjadi berkurang dan menyebabkan terjadinya anemia. Dua penyebab mayor terjadinya anemia megaloblastik, yaitu defisiensi B-12 dan defisiensi asam folat (Schick, 2019).



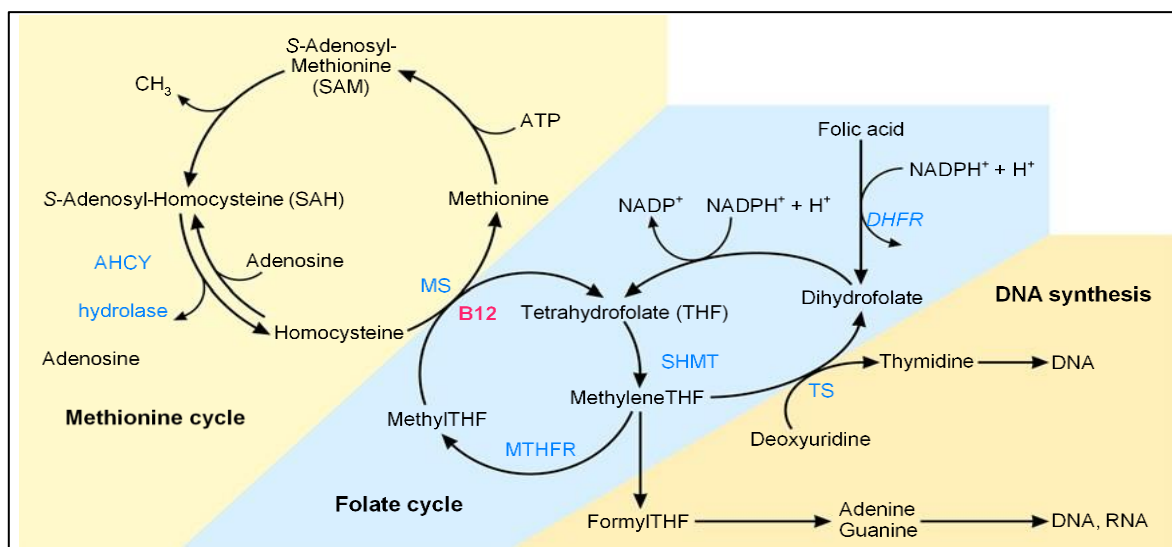
Gambar 1. Jalur Metabolisme Vitamin B-12 (Green, 2017).

1. Defisiensi Vitamin B12

Vitamin B-12 sebagian besar berasal dari bahan makanan hewani seperti susu dan daging. Ikatan antara vitamin B-12 dengan makanan dilepaskan di lambung. Kemudian vitamin B-12 akan berikatan dengan Haptocorrin (HC). HC merupakan protein yang diproduksi oleh kelenjar saliva yang berfungsi dalam melindungi vitamin B-12 dari hidrolisis di lambung dan membawa vitamin B-12 menuju usus halus. Di usus halus bagian proksimal ikatan HC dengan B-12 akan dipecah oleh enzim protease/trypsin yang dihasilkan pankreas, lalu berikatan dengan faktor intrinsik (IF) yang dihasilkan oleh sel parietal lambung. Kompleks IF

dan B-12 akan berikatan dengan reseptor permukaan sel mukosa ileum, yaitu cubilin dan amnionless. IF mengalami lisis oleh lisosom sel, sedangkan B-12 berikatan dengan multidrug resistance protein 1 (MRP1) yang akan membantu memasukkan B-12 kedalam peredaran darah tepatnya plasma darah. Di peredaran darah B-12 akan berikatan dengan Transcobalamin (TC) menuju sel di hati, sumsum tulang, dan lainnya, kemudian berikatan dengan reseptor Transcobalamin, yaitu CD320. TC akan lisis oleh lisosom sedangkan B-12 dikonversi menjadi menjadi adenosylcobalamin dalam mitokondria dan methylcobalamin di sitosol (Green, 2017).

Vitamin B-12 merupakan kofaktor untuk sintesis enzim methyl cobalamin di dalam sitosol sel yang berfungsi mengonversi homocysteine menjadi methionine. Jika proses ini tidak terjadi karena defisiensi vitamin B-12, maka kadar homocysteine menjadi meningkat dan basa pirimidin tidak terbentuk. Akibatnya sintesis DNA terganggu dan menyebabkan anemia megaloblastik. Vitamin B-12 juga merupakan kofaktor enzim adenosyl cobalamin di dalam mitokondria yang berfungsi dalam mengonversi methylmalonyl-CoA menjadi succinyl CoA. Akibatnya kadar methylmalonyl CoA (MMA) meningkat. Meningkatnya kadar MMA dan homocysteine menyebabkan kerusakan selubung myelin sel saraf sehingga menyebabkan gangguan neurologis seperti neuropathi dan ataksia (Rodriguez and Karen, 2020).



Gambar 2. Jalur Metabolisme Asam Folat dan Hubungannya dengan Vitamin B12 (Green, 2017)

2. Defisiensi Asam Folat

Asam folat atau biasa disebut sebagai vitamin B 9 merupakan vitamin yang larut dalam air. Manusia tidak mampu menghasilkan sendiri asam folat, sehingga membutuhkan asupan dari makanan. Asam folat bersumber dari sayuran seperti bayam, brokoli, dan selada serta daging seperti hati, susu, dan telur. Asam folat diperlukan untuk berbagai reaksi biokimia dalam tubuh, yaitu biosintesis DNA. Asam folat diserap di usus halus dan diolah di hati. Tidak ada protein plasma spesifik yang meningkatkan penyerapan folat secara seluler. Proses metabolisme asam folat berawal dari absorpsi folat di usus halus. Asam folat direduksi sampai menjadi tetrahydrofolate (THF). THF mendapat gugus metil dari serine hydroxymethyltransferase (SHMT) sehingga menjadi methylene THF yang berperan

mengonversi deoxyuridine menjadi thymidine sehingga bisa menghasilkan DNA. Methylene THF juga berperan dalam proses sintesis DNA dan RNA dengan cara mengubah bentuk menjadi formyl THF sehingga menghasilkan basa nitrogen penghasil DNA dan RNA, yaitu adenin dan guanin. Metabolisme asam folat dan vitamin B12 saling berhubungan untuk membentuk DNA atau RNA melalui jalurnya masing-masing. Methyl THF melepas gugus metil untuk membantu homocysteine menjadi methionine yang nantinya menjadi substrat sintesis DNA. Lepasnya metil dari methyl THF akan mengubah bentuknya menjadi THF yang nantinya akan menjadi substrat terbentuknya methylene THF (Green, 2017; Merrell and John P. McMurry, 2020).

Gejala dan Tanda

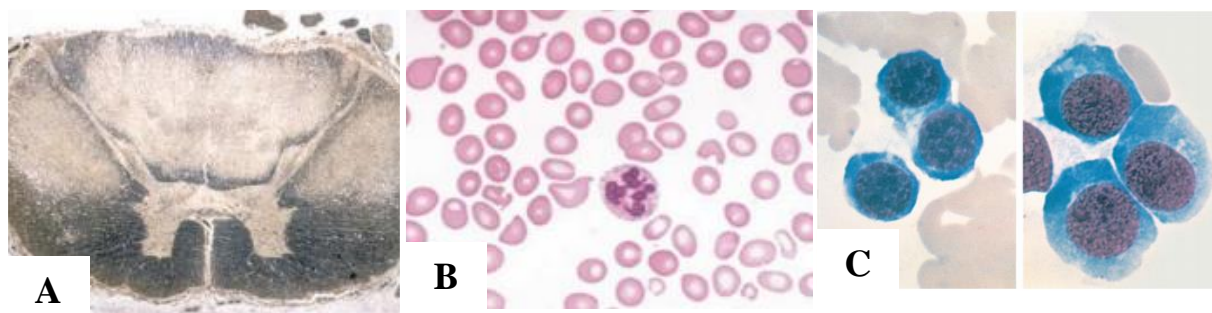
Anemia berkembang secara bertahap. Anemia yang terkompensasi belum menunjukkan gejala atau asimtomatik. Tanda dan gejala anemia dapat didapatkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik pasien. Tanda dan gejala umum anemia megaloblastik mirip dengan gejala anemia secara umum seperti sesak napas saat beraktivitas, palpitasi, pucat, letih dan mata berkunang-kunang. Tanda dan gejala ini disebabkan karena rendahnya kadar hematokrit. Tanda dan gejala spesifik pada anemia megaloblastik dapat membedakannya dengan jenis anemia lainnya (Green and Datta Mitra, 2017).

Pada pemeriksaan fisik penderita anemia megaloblastik tampak ikterus seperti warna kuning lemon akibat peningkatan eritropoiesis di sumsum tulang sehingga kadar bilirubin indirect meningkat. Gejala hiperpigmentasi kulit karena peningkatan sintesis melanin kadang-kadang muncul pada pasien. Hiperpigmentasi diakibatkan karena turunnya kadar glutathione yang berfungsi dalam menghambat sintesis melanin. Gangguan neurologis hanya terjadi pada penderita defisiensi vitamin B-12. Gejalanya seperti ataksia, gangguan bicara, gait abnormal, paresthesia dan gangguan penglihatan. Uji neurologis menunjukkan kehilangan rangsang getar dan propriocepsi ditandai dengan positifnya tes Romberg dan reflek Babinski, hiporefleksia, dan klonus otot yang menurun. Gangguan ini disebabkan meningkatnya kadar S-adenosil homocysteine dan berkurangnya S-adenosil methionine dalam jaringan saraf sehingga terjadi kerusakan pada selubung myelin. Penderita anemia megaloblastik dilaporkan mengalami glossitis dan tampak lidah yang mengkilap akibat atrofi papilla lidah. Pasien mengeluhkan rasa lidah yang terbakar saat makan (Hoffbrand and Moss, 2011; Bawaskar *et al.*, 2019; Iqbal *et al.*, 2021).



Gambar 3. A) Wajah Ikterus (Hoffbrand and Moss, 2011), B) Lidah Glossitis (Iqbal *et al.*, 2021), C) Kulit Hiperpigmentasi (Bawaskar *et al.*, 2019).

Pemeriksaan darah lengkap ditemukan kadar hemoglobin turun. MCV lebih dari 100 fL dan kadar MCH yang turun. Kadar leukosit kurang dari 3.540/mm³, dan trombosit kurang dari 165.000 mm³. Pemeriksaan apusan darah tepi didapatkan pembesaran sel darah merah berupa makro ovalosit berbentuk telur (heterocytosis) dengan neutrofil hipersegmentasi dengan 5 atau lebih lobus (senile neutrophils). Pemeriksaan sumsum tulang menunjukkan tanda hiperseluler. Mengandung banyak erythroblast yang megaloblastik. Gambaran erythroblast menunjukkan sitoplasma yang normal, namun gagalnya maturasi inti sel, dan kromatin inti yang tidak kasar (Batool and Iqbal, 2016; Hariz and Bhattacharya, 2021).



Gambar 4. A) Demielinasi Kolumna Dorsalis dan Dorsolateralis (Hoffbrand and Moss, 2011), B) Eritrosit Membesar dengan Bentuk Oval dan Neutrofil Hipersegmentasi (Hariz and Bhattacharya, 2021), C) Erythroblast yang Membesar (Kanan) (Hariz and Bhattacharya, 2021).

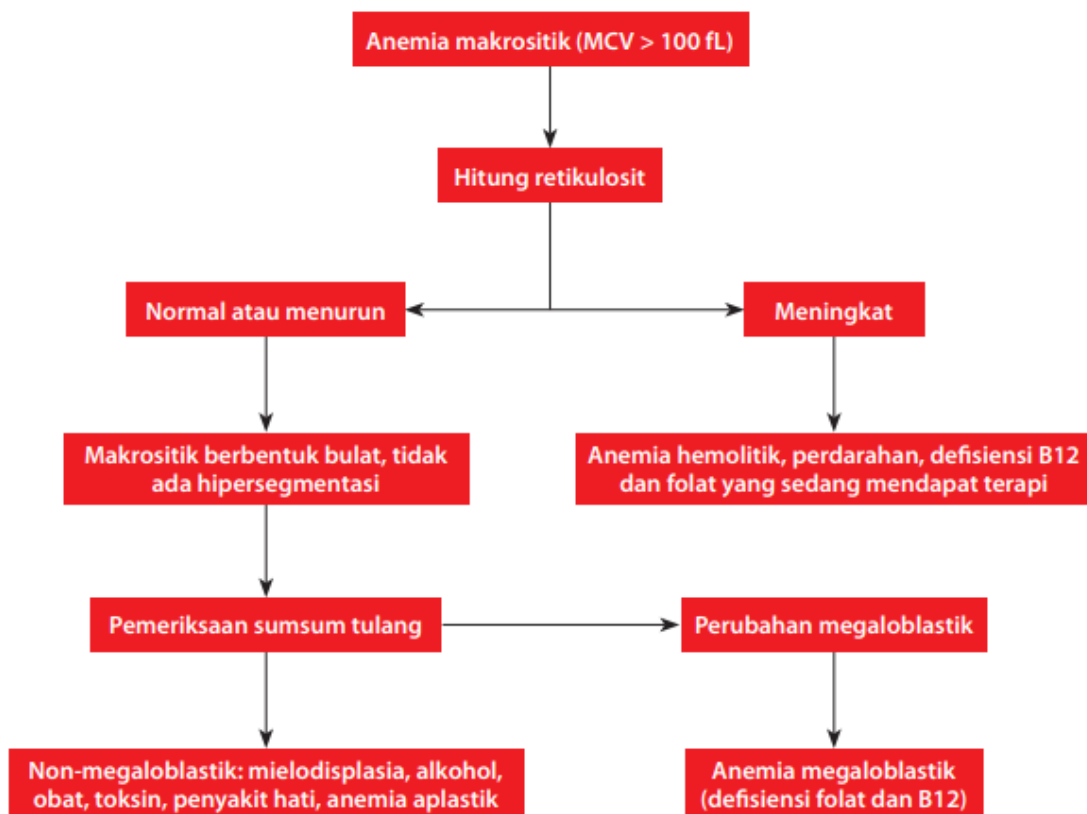
Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium merupakan pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis anemia megaloblastik. Adapun langkah-langkah yang dapat dilakukan, yaitu 1) Pemeriksaan darah lengkap untuk menghitung hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit, ukuran eritrosit, hitung jumlah leukosit, trombosit, dan retikulosit, 2) Hapusan darah tepi untuk melihat ukuran eritrosit dan neutrofil. 3) Pemeriksaan sumsum tulang untuk melihat ukuran eritroblas., 4) Menghitung langsung serum vitamin B-12 dan asam folat. 5). Pemeriksaan serum asam homocysteine dan methylmalonic (MMA) jika hasil kadar serum vitamin B-12 dan asam folat meragukan (Hariz and Bhattacharya, 2021).

Diagnosis

Untuk menentukan adanya anemia pada pasien, dapat dilakukan anamnesis keluhan dan riwayat, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk mengarahkan kecurigaan terjadinya anemia megaloblastik. Di Indonesia biasanya seseorang dikatakan anemia apabila hemoglobin <10 g/dL dan hematokrit <30%. Apabila sudah terkonfirmasi anemia, maka dilanjutkan untuk menentukan jenis anemia. Pemeriksaan indeks eritrosit yang menunjukkan peningkatan kadar MCV >100 fL dan gambaran hapusan darah tepi terlihat adanya pembesaran eritrosit berbentuk oval dan hipersegmentasi neutrofil diklasifikasikan sebagai anemia makrositik. Penghitungan retikulosit diperlukan untuk mengetahui jumlah sel darah merah imatur untuk mengeksklusi beberapa etiologi anemia lainnya. Retikulosit yang meningkat maka dapat didiagnosis sebagai anemia hemolitik, perdarahan, defisiensi vitamin B-12 dan asam folat yang sedang diterapi. Apabila menurun atau normal, perlu dilanjutkan

pemeriksaan sumsum tulang untuk melihat eritroblas. Inti sel yang membesar dengan sitoplasma yang normal dapat didiagnosis sebagai anemia megaloblastik. Untuk menentukan etiologi dari anemia megaloblastik, dapat dilakukan pemeriksaan serum vitamin B-12 dan asam folat. Normalnya serum vitamin B-12 berada direntang 200-900 pg/mL dan rentang asam folat berkisar 2-20 ng/mL. Apabila salah satunya berada dibawah normal, maka didapatkan etiologi anemia megaloblastik. Pengukuran asam homocysteine dan methylmalonic dapat membedakan etiologi dari anemia megaloblastik. Defisiensi vitamin B12 jika kadar homocysteine dan methylmalonic meningkat, sementara defisiensi asam folat jika homocysteine meningkat namun methylmalonic normal (Oehadian, 2012; Obeagu, Babar and Obeagu, 2021).



Gambar 5. Alur Diagnosis Anemia Megaloblastik (Oehadian, 2012).

Diagnosis Banding

Pemeriksaan darah lengkap dapat menunjukkan makrositosis pada anemia megaloblastik dan anemia non megaloblastik. Penghitungan jumlah retikulosit akan membantu membedakan antara dua kondisi utama. Jika retikulosit tinggi mengindikasikan anemia hemolitik, perdarahan akut dan defisiensi vitamin B-12 dan asam folat yang sedang diterapi. Sedangkan jika retikulosit rendah atau normal namun eritroblas tidak membesar mengindikasikan beberapa kasus seperti anemia aplastik, penyakit hati, mielodisplasia, dan efek obat, toksin, dan alkohol (Hariz and Bhattacharya, 2021).

Terapi

Terapi yang dilakukan untuk menyembuhkan anemia megaloblastic, yaitu dengan cara mengatasi etiologinya. Pada kasus defisiensi vitamin B-12 terapi utama yang diberikan berupa Cyanocobalamin secara intramuscular (IM). Dosis yang diberikan sebesar 1.000 µg setiap hari selama dua minggu. Kemudian menurun menjadi 1.000 ug setiap minggu. Pemberian Cyanocobalamin secara oral menjadi alternatif walaupun kadar faktor intrinsik menurun. Dosis yang diberikan 1.000-2.000 µg/hari sampai kadar vitamin B12 dalam darah normal. Setelah normal dosis ditetapkan menjadi 1.000 µg/hari. Pada defisiensi asam folat sebelum diterapi maka perlu memastikan tidak adanya defisiensi vitamin B-12. Gangguan neurologis dapat memburuk jika asam folat diberikan sementara vitamin B-12 masih mengalami defisiensi. Biasanya asam folat diberikan secara oral, namun apabila mengalami malabsorpsi dapat diberikan secara parenteral. Dosis yang biasa digunakan 1 sampai 5 mg/ hari selama 3-4 bulan (Castellanos-Sinco *et al.*, 2015).

Respon pengobatan dapat terlihat kedepannya. Pada hari 1-2 besi serum, bilirubin indirect dan LDH akan menurun. Hari 3-4 retikulosit akan meningkat. HB dan MCV akan meningkat pada hari ke-10. Hipersegmentasi neutrofil menghilang pada hari ke 14. Setelah 2 bulan HB pasien dapat kembali dengan normal dan pada bulan 3-12 gejala neuropati akan menghilang (Castellanos-Sinco *et al.*, 2015).

Pencegahan

Pencegahan anemia megaloblastik dapat dilakukan dengan memenuhi asupan asam folat dan vitamin B-12. Asupan asam folat bersumber dari asparagus, brokoli, bayam, selada, lemon, pisang, melon, hati, dan jamur. Untuk menghindari kehilangan asam folat makanan tidak dimasak dalam waktu lama dan tidak diberi air berlebih. Sedangkan vitamin B-12 bersumber pada produk susu dan telur. Faktor risiko seperti asupan alkohol perlu dihindari karena dapat mengganggu bioavailabilitas absorpsi vitamin B-12 dan asam folat (Schick, 2019).

Komplikasi

Komplikasi anemia megaloblastik dapat bervariasi sesuai dengan etiologinya, yaitu 1) adanya Gangguan neurologis, seperti gangguan memori, paresthesia gangguan penglihatan, ataksia, dan neuropati perifer. Gangguan ini bisa saja bersifat irreversible. Komplikasi ini hanya terjadi akibat defisiensi vitamin B-12. 2) Infertilitas. 3) Penyakit jantung dan pembuluh darah, seperti takikardi, stroke dan gagal jantung. 4) Kelahiran prematur. 5) Defek tuba neural pada janin, seperti anensefali dan spina bifida akibat defisiensi vitamin B-12 pada ibu saat kehamilan (Hariz and Bhattacharya, 2021).

Prognosis

Prognosis anemia megaloblastik baik apabila etiologi dapat diidentifikasi dengan tepat dan cepat. Apabila lambat diidentifikasi, tatalaksana tidak secara maksimal sehingga dapat terjadi komplikasi. Namun pada pengobatan anemia defisiensi vitamin B-12, pasien dapat beresiko mengalami hypokalemia dan komplikasi jantung (Schick, 2019).

C. SIMPULAN

Anemia megaloblastik termasuk ke dalam anemia makrositik. Anemia megaloblastik ditandai dengan adanya pembesaran eritroblas di sumsum tulang. Defisiensi vitamin B-12 dan

asam folat merupakan etiologi mayor. Semakin dini diagnosis, sehingga tatalaksana dapat segera diberikan dan prognosis menjadi baik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan terimakasih untuk semua pihak yang mendukung penyusunan tinjauan pustaka ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis mendeklarasikan bahwa selama penelitian dan penulisan artikel ini kontribusi penulis terbagi secara merata. Penyusunan konsep tinjauan pustaka dan penulisan artikel oleh I.K.W.J. dan I.N.B.A.K.

DAFTAR PUSTAKA

- Bakta, I. M. (2017) 'Pendekatan Diagnosis dan Terapi Terhadap Penderita Anemia', *Bali Health Journal*, 1(November), pp. 1–48. Available at: <http://ejournal.iikmpbali.ac.id/index.php/BHJ>.
- Batool, S. and Iqbal, R. (2016) 'Macrocytic anemia: A review', *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 4(5), pp. 544–547.
- Bawaskar, H. S. *et al.* (2019) 'Tropical megaloblastic anaemia', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 393(10187), p. 2261. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31123-7.
- Castellanos-Sinco, H. B. *et al.* (2015) 'Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism', *Revista Médica Del Hospital General De México*, 78(3), pp. 135–143. doi: 10.1016/j.hgmx.2015.07.001.
- Green, R. (2017) 'Review Article Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist', *Blood*, 129(19), pp. 2603–2612. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.In.
- Green, R. and Datta Mitra, A. (2017) 'Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes', *Medical Clinics of North America*. Elsevier Inc, 101(2), pp. 297–317. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.013.
- Hariz, A. and Bhattacharya, P. T. (2021) 'Megaloblastic Anemia Pathophysiology Histopathology', *StatPearl Publishing LLC*, pp. 4–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>.
- Hoffbrand, A. V. and Moss, P. A. H. (2011) *Essential Haematology*. 6th edn. West Sussex: Wiley Blackwell.
- Iqbal, M. A. *et al.* (2021) 'Tongue disorders due to megaloblastic anaemia and its management: A case report.', *Update Dental College Journal*, 11(1), pp. 26–28. doi:

10.3329/updcj.v11i1.53006.

- Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C. (2013) *Robbins Basic Pathology*. 9th edn. Philadelphia: Elsevier.
- Merrell, B. J. and John P. McMurry (2020) 'Folic acid', *StatPearl Publishing LLC*, 53(2), pp. 61–68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554487/>.
- Nugroho, M. R. and Sartika, R. A. D. (2018) 'Asupan Vitamin B12 Terhadap Anemia Megaloblastik Pada Vegetarian Di Vihara Meitriya Khirti Palembang', *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 4(2), pp. 40–45. doi: 10.25311/keskom.vol4.iss2.273.
- Obeagu, E. I., Babar, Q. and Obeagu, G. U. (2021) 'Megaloblastic Anaemia -A Review', *International Journal of Current Research in Medical Sciences*, 7(5), pp. 17–24. doi: 10.22192/ijcrms.2021.07.05.004.
- Oehadian, A. (2012) 'Pendekatan Klinis dan Diagnosis Anemia', *CDK*, 39(6), pp. 407–412.
- Pandya, H. P. and Patel, A. (2016) 'Clinical profile and response in patients with megaloblastic anemia', *International Journal of Medical Science and Public Health*, 5(2), p. 304. doi: 10.5455/ijmsph.2016.13032015126.
- Rodriguez, N. M. and Karen, S. (2020) 'Pernicious Anemia Pathophysiology', *StatPearl Publishing LLC*.
- Schick, P. (2019) *Megaloblastic anemia*, *Medscape*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/204066-overview>.
- Socha, D. S. *et al.* (2020) 'Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes', *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(3), pp. 153–164. doi: 10.3949/ccjm.87a.19072.
- Srikanth, S. (2016) 'Megaloblastic anemia - A clinical spectrum and a hematological profile: The day-to-day public health problem', *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*, 9(3), pp. 307–310. doi: 10.4103/0975-2870.182497.

Cara sitasi artikel ini:

Jayawardhana, I Ketut W. dan Kresnapati, I Nyoman B.A. 2022. Anemia Megaloblastik: sebuah Tinjauan Pustaka. *BIOCITY Journal of Pharmacy Bioscience and Clinical Community*. 1(1): 25-35.