



Peran Vitamin C dan Besi dalam Patogenesis Anemia Defisiensi Besi: Absorpsi, Metabolisme, dan Biomarker Klinis

The Role of Vitamin C and Iron in Iron Deficiency Anemia: Absorption, Metabolism, and Clinical Biomarkers

Nursia Marsaulina Panjaitan¹, Manna Wa Salwa², Aulia Nurmala Sari³, Meliana⁴, Jihan Nur Asyfa Hanafi⁵, Murniaty Simorangkir⁶

Universitas Negeri Medan

Email: nursia.4242510006@mhs.unimed.ac.id

Article Info

Article history :

Received : 07-10-2026

Revised : 09-10-2026

Accepted : 11-10-2026

Published : 13-10-2026

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) occurs when iron availability is insufficient for hemoglobin synthesis and erythropoiesis. Vitamin C can increase the bioavailability of non-heme iron by maintaining iron in a more soluble reduced form, but the clinical benefit of routinely adding vitamin C to oral iron therapy remains debated. This narrative review article synthesizes clinical trials, meta-analyses, and mechanistic reviews that address intestinal absorption, systemic regulation of iron metabolism, and laboratory testing. Non-heme iron is absorbed primarily in the duodenum, processed in enterocytes, and then exported via ferroportin; this process is controlled, in part, by hepcidin produced by the liver. A randomized trial of 440 adult patients demonstrated comparable hemoglobin recovery between oral iron alone and oral iron plus vitamin C. In contrast, a 2024 meta-analysis found small mean increases in hemoglobin and ferritin in the combination group. This difference suggests that plausible biological mechanisms do not always translate into substantial clinical benefit. Hemoglobin and red blood cell indices are used to assess anemia, while ferritin, transferrin saturation, and, in certain circumstances, soluble transferrin receptor (SRB) help assess iron status. Ferritin can be elevated by inflammation, so results need to be interpreted in conjunction with transferrin saturation and the clinical context. This review concludes that iron replacement and the search for underlying causes remain priorities; routine vitamin C supplementation has not been proven necessary for all patients, and biomarkers need to be assessed in an integrated manner.

Keywords: anemia; iron; biomarkers

Abstrak

Anemia defisiensi besi (ADB) terjadi ketika ketersediaan besi tidak mencukupi sintesis hemoglobin dan eritropoiesis. Vitamin C dapat meningkatkan bioavailabilitas besi non-heme dengan mempertahankan besi dalam bentuk tereduksi yang lebih larut, tetapi manfaat klinis penambahan vitamin C secara rutin pada terapi besi oral masih diperdebatkan. Artikel review naratif ini menyintesis uji klinis, meta-analisis, dan tinjauan mekanistik yang disediakan mengenai absorpsi intestinal, regulasi metabolisme besi sistemik, dan pemeriksaan laboratorium. Besi non-heme diserap terutama di duodenum, diproses di enterosit, lalu diekspor melalui ferroportin; proses ini dikendalikan antara lain oleh hepcidin yang diproduksi hati. Uji acak terhadap 440 pasien dewasa menunjukkan pemulihan hemoglobin yang sebanding antara besi oral saja dan besi oral ditambah vitamin C. Sebaliknya, meta-analisis tahun 2024 menemukan peningkatan rerata hemoglobin dan ferritin yang kecil pada kelompok kombinasi. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa mekanisme biologis yang masuk akal tidak selalu menghasilkan manfaat klinis besar. Hemoglobin dan indeks eritrosit digunakan untuk menilai anemia, sedangkan ferritin, saturasi transferin, dan pada kondisi tertentu reseptor transferin terlarut membantu



menilai status besi. Ferritin dapat meningkat akibat inflamasi sehingga hasilnya perlu ditafsirkan bersama saturasi transferin dan konteks klinis. Review ini menyimpulkan bahwa penggantian besi dan pencarian penyebab dasar tetap menjadi prioritas; suplementasi vitamin C rutin belum terbukti diperlukan untuk semua pasien, dan biomarker perlu dinilai secara terpadu.

Kata kunci: anemia; besi; biomarker

PENDAHULUAN

Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan kondisi ketika cadangan dan ketersediaan besi tidak mencukupi kebutuhan pembentukan hemoglobin. Besi dibutuhkan untuk sintesis heme, transportasi oksigen, respirasi sel, dan berbagai proses enzimatik. Karena sebagian besar besi tubuh berada dalam hemoglobin dan besi juga berpotensi menimbulkan kerusakan oksidatif jika berlebih, absorpsi, distribusi, penyimpanan, dan daur ulangnya diatur secara ketat (Camaschella et al., 2020; Piskin et al., 2022).

Penyebab kekurangan besi tidak terbatas pada asupan rendah. Kehilangan darah, peningkatan kebutuhan, gangguan absorpsi, penyakit saluran cerna, dan inflamasi dapat berkontribusi. Pada kondisi inflamasi, hepcidin meningkat dan menurunkan pelepasan besi dari enterosit serta makrofag, sehingga besi tidak tersedia secara optimal untuk eritropoiesis meskipun cadangan tertentu masih ada (Kowdley et al., 2021; Rohr et al., 2023). Oleh sebab itu, diagnosis tidak cukup hanya berdasarkan gejala atau kadar hemoglobin.

Vitamin C (asam askorbat) dikenal sebagai faktor yang meningkatkan absorpsi besi non-heme. Vitamin ini membantu mereduksi besi ferri (Fe^{3+}) menjadi besi ferro (Fe^{2+}) dan mempertahankan kelarutan besi di lingkungan usus. Walaupun mekanisme tersebut kuat secara biokimia, bukti klinis mengenai kebutuhan pemberian suplemen vitamin C bersama setiap dosis besi oral tidak sepenuhnya konsisten. Uji acak Li et al. (2020) menemukan terapi besi saja sebanding dengan kombinasi besi dan vitamin C, sedangkan meta-analisis Deng et al. (2024) menemukan efek gabungan yang signifikan secara statistik tetapi kecil.

Atas dasar itu, artikel ini bertujuan menelaah peran vitamin C dan besi dalam patogenesis ADB, menjelaskan mekanisme absorpsi dan metabolisme besi, serta membahas kegunaan dan keterbatasan biomarker klinis dalam evaluasi kekurangan besi.

METODE PENELITIAN

Artikel ini disusun sebagai review naratif berbasis dokumen ilmiah yang dilampirkan pengguna. Sumber utama meliputi uji klinis acak Li et al. (2020), systematic review dan meta-analisis Deng et al. (2024), serta tinjauan mekanistik tentang absorpsi besi, interaksi asam askorbat–besi, regulasi hepcidin, dan diagnosis kekurangan besi (Milman, 2020; Piskin et al., 2022; Kontoghiorghes et al., 2020; Camaschella et al., 2020; Kowdley et al., 2021; Rohr et al., 2023; Kriel et al., 2025).

Dokumen dibaca dan disintesis secara tematik ke dalam tiga ranah: (1) mekanisme absorpsi dan interaksi vitamin C dengan besi; (2) pengaturan metabolisme besi dan patogenesis ADB; serta (3) interpretasi biomarker klinis. Temuan uji klinis dan meta-analisis dibandingkan secara deskriptif, dengan mempertahankan perbedaan desain, ukuran efek, dan konteks masing-masing studi. Review ini bukan systematic review baru: tidak dilakukan pencarian basis data independen, penilaian risiko bias formal, atau meta-analisis ulang. Karena itu,



simpulan dibatasi pada sumber yang tersedia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mekanisme absorpsi besi dan kontribusi vitamin C

Besi makanan terdapat sebagai besi heme dan non-heme. Besi heme terutama berasal dari pangan hewani dan umumnya lebih mudah diserap, sedangkan besi non-heme banyak terdapat pada pangan nabati serta pangan yang difortifikasi dan lebih dipengaruhi komposisi makanan. Penyerapan besi berlangsung terutama di duodenum dan bagian proksimal usus halus. Besi non-heme ferri perlu direduksi menjadi bentuk ferro sebelum dapat diangkut melintasi membran apikal enterosit melalui divalent metal transporter 1 (DMT1). Setelah masuk ke enterosit, besi dapat disimpan sebagai ferritin atau diekspor ke sirkulasi melalui ferroportin. Hephaestin membantu oksidasi besi saat besi keluar menuju plasma dan berikatan dengan transferin (Piskin et al., 2022; Kowdley et al., 2021).

Asam askorbat meningkatkan ketersediaan besi non-heme melalui reduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} dan pembentukan kompleks yang membantu mempertahankan besi tetap larut. Efek ini relevan pada makanan yang mengandung inhibitor absorpsi, misalnya fitat dan polifenol. Sebaliknya, komponen tertentu seperti teh, beberapa senyawa polifenol, fitat, dan kalsium dapat menurunkan bioavailabilitas besi dalam konteks makanan tertentu. Besarnya efek dipengaruhi komposisi makanan, status besi, bentuk sediaan, serta kondisi saluran cerna; karena itu, hasil dari satu kondisi tidak selalu dapat diterapkan ke semua pasien (Milman, 2020; Piskin et al., 2022).

Interaksi asam askorbat dengan besi tidak hanya berkaitan dengan absorpsi. Askorbat dapat mengikat besi dan memengaruhi reaksi redoks; kompleks besi–askorbat pada kondisi tertentu berpotensi mendukung pembentukan spesies oksigen reaktif. Kontoghiorghes et al. (2020) menekankan bahwa dampak biologis bergantung pada keadaan kimia, dosis, lingkungan, dan konteks fisiologis. Hal ini tidak meniadakan manfaat vitamin C dalam pangan, tetapi mengingatkan bahwa interaksi kimia tidak sebaiknya disederhanakan menjadi anggapan bahwa semakin tinggi dosis vitamin C selalu semakin baik.

Metabolisme besi: hepcidin, ferroportin, dan eritropoiesis

Setelah masuk ke sirkulasi, besi diangkut oleh transferin menuju jaringan, terutama sumsum tulang untuk pembentukan eritrosit. Besi yang tidak segera digunakan disimpan terutama dalam ferritin di hati dan sel sistem fagosit mononuklear. Makrofag juga mendaur ulang besi dari eritrosit yang telah tua. Jalur daur ulang ini penting karena kebutuhan besi untuk eritropoiesis jauh lebih besar daripada besi yang biasanya diserap dari makanan setiap hari (Camaschella et al., 2020).

Hepcidin, hormon peptida yang diproduksi hati, merupakan regulator utama keseimbangan besi sistemik. Hepcidin berikatan dengan ferroportin dan menyebabkan internalisasi serta degradasinya, sehingga ekspor besi dari enterosit dan makrofag menurun. Saat cadangan besi rendah atau kebutuhan eritropoiesis meningkat, produksi hepcidin cenderung ditekan agar absorpsi dan pelepasan besi meningkat. Sebaliknya, inflamasi—termasuk melalui jalur interleukin-6 (IL-6)/STAT3—dapat meningkatkan hepcidin dan menahan besi di dalam sel (Kowdley et al., 2021; Camaschella et al., 2020).



Patogenesis ADB dapat berkembang dari penurunan cadangan besi, berlanjut ke keterbatasan besi untuk eritropoiesis, dan akhirnya menurunkan hemoglobin. Pada defisiensi absolut, cadangan besi tubuh memang berkurang. Pada defisiensi fungsional, besi mungkin tersimpan tetapi tidak cukup tersedia bagi sumsum tulang, misalnya akibat hepcidin tinggi pada inflamasi. Perbedaan ini penting karena ferritin, yang mencerminkan cadangan besi, juga merupakan protein fase akut sehingga dapat meningkat pada inflamasi dan menyamarkan kekurangan besi (Rohr et al., 2023; Kriel et al., 2025).

Vitamin C dapat mendukung tahap absorpsi, tetapi tidak memperbaiki semua penyebab ADB. Bila penyebab utamanya adalah perdarahan berkelanjutan, malabsorpsi, penyakit inflamasi, atau gangguan regulasi hepcidin, penanganan perlu diarahkan pula pada penyebab tersebut. Dengan demikian, vitamin C merupakan faktor pendukung bioavailabilitas, bukan pengganti diagnosis etiologis dan terapi besi yang sesuai.

Bukti klinis penambahan vitamin C pada terapi besi

Li et al. (2020) melaksanakan uji klinis acak terbuka dan ekuivalensi pada 440 orang dewasa dengan ADB yang baru didiagnosis. Peserta menerima besi oral 100 mg setiap delapan jam, dengan atau tanpa vitamin C 200 mg pada jadwal yang sama. Pada minggu kedua, kenaikan hemoglobin rata-rata adalah 2,00 g/dL pada kelompok besi plus vitamin C dan 1,84 g/dL pada kelompok besi saja; selisih 0,16 g/dL (IK 95% -0,03 hingga 0,35) memenuhi kriteria ekuivalensi yang ditetapkan. Pada minggu kedelapan, kenaikan ferritin juga tidak berbeda bermakna: 35,75 dibandingkan 34,48 ng/mL ($p=0,21$). Efek samping tercatat pada 20,9% dan 20,5% peserta, tanpa perbedaan bermakna.

Deng et al. (2024) menggabungkan 10 uji acak dan satu studi kohort prospektif, dengan total 1.930 peserta. Penambahan vitamin C berhubungan dengan kenaikan hemoglobin rata-rata 0,14 g/dL (IK 95% 0,08–0,20) dan ferritin 3,23 $\mu\text{g/L}$ (IK 95% 1,63–4,84) dibandingkan besi saja. Penulis menilai kenaikan hemoglobin tersebut kecil dan kemungkinan tidak bermakna secara klinis, sehingga hasilnya tidak mendukung pemberian vitamin C rutin kepada semua pasien yang mendapat besi oral.

Temuan dua publikasi tersebut tidak harus dianggap saling meniadakan. Uji acak tunggal menguji ekuivalensi dalam populasi dan regimen tertentu, sedangkan meta-analisis menggabungkan beragam studi yang dapat berbeda dalam populasi, dosis, lama terapi, pola makan, dan desain. Efek gabungan yang kecil dapat menjadi signifikan secara statistik ketika jumlah sampel besar, tetapi signifikansi statistik tidak otomatis menunjukkan manfaat klinis yang penting. Berdasarkan sumber yang ditelaah, alasan biokimia untuk mengonsumsi makanan sumber vitamin C tetap masuk akal, tetapi bukti belum menunjukkan bahwa suplemen vitamin C tambahan wajib diberikan pada setiap terapi besi oral.

Evaluasi biomarker klinis

Evaluasi ADB sebaiknya menggabungkan riwayat klinis, hitung darah lengkap, indeks eritrosit, dan pemeriksaan status besi. Hemoglobin mengidentifikasi anemia tetapi tidak secara langsung mengukur cadangan besi; seseorang dapat mengalami kekurangan besi sebelum hemoglobin turun. Mean corpuscular volume (MCV) dan mean corpuscular hemoglobin (MCH) dapat menurun ketika kekurangan besi mengganggu pembentukan



eritrosit, tetapi indeks normal tidak selalu menyingkirkan defisiensi tahap awal. Retikulosit dan parameter retikulosit tertentu dapat membantu menilai respons eritropoiesis jika tersedia.

Ferritin serum merupakan penanda rutin yang berguna untuk cadangan besi. Nilai rendah sangat mendukung kekurangan besi, tetapi nilai normal atau tinggi harus ditafsirkan hati-hati saat terjadi inflamasi, infeksi, penyakit hati, atau penyakit kronis. Serum iron dapat berubah menurut waktu dan keadaan fisiologis sehingga kurang tepat digunakan sendirian. Saturasi transferin (TSAT), yang dihitung dari besi serum relatif terhadap kapasitas ikat besi, menggambarkan ketersediaan besi yang beredar. Rohr et al. (2023) menunjukkan bahwa ferritin dan TSAT sering digunakan bersama; pada kondisi inflamasi, TSAT dapat memberi informasi tambahan karena ferritin lebih mudah dipengaruhi respons fase akut.

Soluble transferrin receptor (sTfR) dapat membantu pada kasus terpilih karena berkaitan dengan kebutuhan besi seluler dan aktivitas eritropoiesis; rasio sTfR/log ferritin juga pernah digunakan untuk membantu membedakan defisiensi besi dari anemia terkait inflamasi. Namun, ketersediaan, metode pengukuran, dan rentang rujukan sTfR tidak seragam. Hepcidin menarik secara patofisiologis, tetapi belum menjadi pemeriksaan rutin universal karena pengukuran dan interpretasinya masih dipengaruhi variasi biologis serta konteks klinis (Camaschella et al., 2020; Kriel et al., 2025).

Biomarker perlu ditafsirkan secara terpadu dan sesuai kondisi pasien, bukan menggunakan satu ambang universal tanpa konteks. Nilai batas ferritin dapat berbeda menurut populasi dan pedoman; pada penyakit kronis, nilai ferritin yang tidak rendah tidak otomatis menyingkirkan kekurangan besi. Evaluasi juga perlu mencari sumber kehilangan darah, asupan yang tidak memadai, peningkatan kebutuhan, dan kemungkinan malabsorpsi. Pemantauan hemoglobin dan status besi setelah terapi membantu menilai respons, tetapi keputusan klinis tetap perlu mempertimbangkan toleransi, kepatuhan, komorbiditas, serta penyebab dasar.

Tabel 1. Ringkasan biomarker yang digunakan dalam evaluasi status besi

Biomarker	Informasi utama	Keterbatasan interpretasi
Hemoglobin (Hb)	Menentukan ada tidaknya anemia dan memantau respons terapi.	Dapat tetap normal pada defisiensi besi tahap awal; tidak mengukur cadangan besi secara langsung.
MCV dan MCH	Menggambarkan ukuran eritrosit dan kandungan hemoglobin; dapat menurun pada ADB.	Dapat normal pada tahap awal dan tidak spesifik untuk ADB.
Ferritin serum	Penanda cadangan besi; kadar rendah mendukung defisiensi absolut.	Dapat meningkat pada inflamasi, infeksi, dan penyakit hati.
Serum iron dan TSAT	Menilai besi sirkulasi dan ketersediaan besi untuk jaringan.	Serum iron bervariasi; TSAT perlu ditafsirkan bersama parameter lain.
sTfR / rasio sTfR-log ferritin	Dapat membantu pada kasus terpilih, terutama saat inflamasi menyulitkan interpretasi ferritin.	Tidak selalu tersedia; metode dan rentang rujukan dapat berbeda.
Hepcidin	Menjelaskan regulasi absorpsi dan pelepasan besi, terutama pada inflamasi.	Belum menjadi tes rutin universal; dipengaruhi perubahan biologis dan metode pengukuran.



Sumber: disintesis dari Camaschella et al. (2020), Rohr et al. (2023), dan Kriel et al. (2025).

Metabolisme besi, hepcidin, dan pengaturan ketersediaan besi

Pemahaman mengenai anemia defisiensi besi (ADB) perlu menempatkan absorpsi usus sebagai bagian dari sistem metabolisme yang lebih luas. Besi yang telah masuk ke enterosit dapat disimpan dalam ferritin atau dilepaskan ke sirkulasi melalui ferroportin. Setelah diekspor, besi dioksidasi dan diikat oleh transferin untuk dibawa ke jaringan, termasuk sumsum tulang untuk pembentukan hemoglobin. Daur ulang besi dari eritrosit tua oleh makrofag juga menjadi sumber penting bagi kebutuhan harian tubuh. Dengan demikian, gangguan ketersediaan besi tidak selalu disebabkan oleh rendahnya asupan; gangguan pelepasan dan distribusi besi juga dapat membatasi eritropoiesis (Dutt et al., 2022; Kolarš et al., 2025).

Hepcidin, hormon yang terutama diproduksi oleh hati, merupakan pengatur utama homeostasis besi sistemik. Hepcidin berikatan dengan ferroportin dan mendorong internalisasi serta degradasinya, sehingga ekspor besi dari enterosit dan makrofag ke sirkulasi menurun. Ketika cadangan besi rendah atau kebutuhan eritropoiesis meningkat, kadar hepcidin cenderung turun dan penyerapan serta pelepasan besi menjadi lebih memungkinkan. Sebaliknya, inflamasi dapat meningkatkan hepcidin dan menahan besi di dalam sel penyimpan. Mekanisme ini membantu menjelaskan mengapa seseorang dapat mengalami keterbatasan besi untuk pembentukan sel darah merah meskipun besi masih tersimpan di jaringan (Polizzi, 2026; Dutt et al., 2022).

Temuan tersebut memperluas pembahasan vitamin C: vitamin C membantu tahap awal absorpsi besi non-heme dengan mereduksi Fe^3 menjadi Fe^2 dan menjaga besi tetap larut, tetapi tidak dengan sendirinya mengatasi semua hambatan metabolisme besi. Jika inflamasi meningkatkan hepcidin, pelepasan besi melalui ferroportin tetap dapat terhambat. Karena itu, efek vitamin C harus dipahami dalam konteks keseluruhan regulasi besi dan penyebab ADB, bukan sebagai pengganti evaluasi klinis maupun terapi besi yang sesuai (Dutt et al., 2022; Polizzi, 2026).

Perkembangan pemahaman diagnosis: defisiensi besi sebelum anemia

Defisiensi besi dan ADB merupakan dua keadaan yang berhubungan, tetapi tidak identik. Kekurangan besi dapat muncul sebelum hemoglobin turun hingga memenuhi kriteria anemia. Pada tahap awal, cadangan besi berkurang sementara pembentukan hemoglobin masih relatif terjaga; selanjutnya, ketersediaan besi untuk eritropoiesis menjadi terbatas; pada tahap lebih lanjut, penurunan sintesis hemoglobin dapat menghasilkan gambaran eritrosit mikrositik dan hipokromik. Oleh sebab itu, hemoglobin normal tidak selalu menyingkirkan defisiensi besi, terutama pada individu berisiko atau yang mengalami gejala yang sesuai (Kolarš et al., 2025; Rusch et al., 2023).

Ferritin serum sering digunakan untuk memperkirakan cadangan besi, tetapi ambang diagnostiknya masih diperdebatkan. Cancado et al. (2025) menilai bahwa ambang ferritin kurang dari 15 ng/mL yang sering digunakan memiliki spesifisitas tinggi untuk defisiensi absolut, tetapi sensitivitasnya dapat terbatas sehingga sebagian kasus berisiko tidak terdeteksi. Artikel tersebut mengusulkan ambang kurang dari 50 ng/mL pada orang dewasa sebagai pendekatan yang dinilai lebih sensitif. Usulan ini perlu dibaca sebagai posisi yang dikemukakan oleh penulis review, bukan sebagai ambang universal yang otomatis menggantikan pedoman klinis; interpretasi tetap perlu mempertimbangkan populasi, kondisi pasien, dan pedoman yang berlaku.

Salah satu keterbatasan penting ferritin adalah sifatnya sebagai protein fase akut. Infeksi,



inflamasi, penyakit hati, keganasan, dan beberapa kondisi kronis dapat menaikkan ferritin sehingga hasil yang normal atau tinggi tidak selalu menunjukkan cadangan besi memadai. Rusch et al. (2023) menekankan bahwa tidak ada satu pemeriksaan yang dapat memastikan status besi pada seluruh keadaan klinis. Karena itu, ferritin perlu dibaca bersama saturasi transferin (TSAT), besi serum, transferin atau kapasitas ikat besi total, hitung darah lengkap, serta konteks klinis dan penanda inflamasi bila relevan.

Biomarker tambahan dan keterbatasan interpretasinya

Selain hemoglobin, indeks eritrosit, dan ferritin, beberapa penanda dapat membantu menjelaskan apakah besi tersedia untuk eritropoiesis. Reseptor transferin terlarut (sTfR) dapat memberi informasi tambahan mengenai kebutuhan besi seluler dan pada situasi tertentu membantu membedakan defisiensi besi dari anemia terkait inflamasi. Reticulocyte hemoglobin equivalent/content (RET-He/CHr) mencerminkan ketersediaan besi yang relatif baru untuk pembentukan eritrosit. Zinc protoporphyrin (ZPP) dapat meningkat ketika besi tidak mencukupi untuk sintesis heme. Hepcidin berpotensi membantu menilai regulasi besi dan membedakan beberapa kondisi, tetapi pengukuran dan standardisasi pemeriksaannya masih membatasi penggunaan rutin secara luas (Rusch et al., 2023; Polizzi, 2026).

Dengan demikian, interpretasi biomarker sebaiknya dilakukan secara terpadu. Hemoglobin menjawab apakah anemia telah terjadi, indeks eritrosit membantu mengarakterisasi eritropoiesis, ferritin memperkirakan cadangan besi, sedangkan TSAT memberikan gambaran ketersediaan besi yang beredar untuk jaringan. sTfR, RET-He/CHr, ZPP, dan hepcidin dapat menjadi pelengkap pada kasus terpilih, bukan pengganti otomatis bagi pemeriksaan dasar. Perbedaan ambang batas antar-pedoman dan pengaruh inflamasi juga harus dilaporkan agar diagnosis tidak hanya bergantung pada satu angka laboratorium (Cancado et al., 2025; Rusch et al., 2023).

Implikasi terhadap penanganan dan sintesis bukti

Review Kolarš et al. (2025) membahas perkembangan strategi terapi, termasuk penyesuaian regimen besi oral dan penggunaan preparat besi intravena pada kondisi yang memerlukannya. Pemilihan terapi harus mempertimbangkan derajat kekurangan besi, toleransi, respons, kemungkinan gangguan absorpsi, kondisi penyerta, dan penyebab kehilangan besi. Pemberian besi tanpa menelusuri penyebab dasarnya berisiko melewati masalah yang memerlukan penanganan tersendiri. Pembahasan ini tidak dimaksudkan sebagai petunjuk pengobatan individual; keputusan terapi harus mengikuti penilaian tenaga kesehatan.

Secara keseluruhan, kelima artikel tambahan memperkuat tiga pokok utama review ini. Pertama, vitamin C memiliki dasar mekanistik yang jelas dalam meningkatkan bioavailabilitas besi non-heme, tetapi manfaat klinis tambahannya perlu dibedakan dari mekanisme biokimia tersebut. Kedua, ketersediaan besi ditentukan bukan hanya oleh absorpsi, melainkan juga penyimpanan, daur ulang, ekspor melalui ferroportin, dan regulasi hepcidin. Ketiga, diagnosis memerlukan kombinasi biomarker karena ferritin dapat dipengaruhi inflamasi dan defisiensi besi dapat mendahului anemia. Dengan integrasi ini, pembahasan menjadi lebih utuh dari tahap absorpsi hingga interpretasi klinis.

KESIMPULAN

Vitamin C mempunyai dasar mekanistik yang kuat untuk meningkatkan bioavailabilitas besi non-heme melalui reduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} dan pemeliharaan kelarutan besi.



Namun, bukti klinis yang ditelaah menunjukkan bahwa tambahan vitamin C pada terapi besi oral menghasilkan manfaat rata-rata yang kecil dan tidak secara konsisten bermakna secara klinis. Terapi ADB perlu berfokus pada penggantian besi yang tepat serta identifikasi penyebab kekurangan besi. Hemoglobin, indeks eritrosit, ferritin, dan TSAT sebaiknya dievaluasi bersama, dengan perhatian khusus terhadap pengaruh inflamasi pada ferritin. sTfR dan hepcidin dapat memberi informasi tambahan pada konteks tertentu, tetapi memiliki keterbatasan penerapan rutin. Penelitian selanjutnya perlu menjelaskan subkelompok pasien yang mungkin memperoleh manfaat lebih besar dari vitamin C tambahan dan menyeragamkan evaluasi biomarker pada pasien dengan inflamasi atau penyakit kronis.

DAFTAR PUSTAKA

- Camaschella, C., Nai, A., & Silvestri, L. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era.
- Cancado, R. D., Leite, L. A. C., & Muñoz, M. (2025). Defining global thresholds for serum ferritin: A challenging mission in establishing the iron deficiency diagnosis in this era of striving for health equity. *Diagnostics*, 15(3), 289. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15030289>
- Deng, J., Ramelli, L., Li, P. Y., Eshaghpour, A., Li, A., Schuenemann, G., & Crowther, M. A. (2024). Efficacy of vitamin C with Fe supplementation in patients with iron deficiency anemia: A systematic review and *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 37, 451–467. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2023.11.001>
- Dutt, S., Hamza, I., & Bartnikas, T. B. (2022). Molecular mechanisms of iron and heme metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 42, 311–335. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062320-112625>
- E. (2020). Trying to solve the puzzle of the interaction of ascorbic acid and iron: Redox, chelation and therapeutic implications. *Medicines*, 7(8), 45. <https://doi.org/10.3390/medicines7080045>
- Haematologica, 105(2), 260–272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
- Kolarš, B., Mijatović, V., Živanović, N., Minaković, I., Gvozdenović, N., Dickov Kokeza, I., & Lesjak, M. (2025). Iron deficiency and iron deficiency anemia: A comprehensive overview of established and emerging concepts. *Pharmaceuticals*, 18(8), 1104. <https://doi.org/10.3390/ph18081104>
- Kontoghiorghes, G. J., Kolnagou, A., Kontoghiorghes, C. N., Mourouzidis, L., Timoshnikov, V. A., & Polyakov, N.
- Kowdley, K. V., Gochanour, E. M., Sundaram, V., Shah, R. A., & Handa, P. (2021). Hepcidin signaling in health and disease: Ironing out the details. *Hepatology Communications*, 5(5), 723–735. <https://doi.org/10.1002/hep4.1717>
- Kriel, M., Opie, J., Rusch, J., Richardson, D., & Louw, V. (2025). Old tests and new paradigms: How to interpret iron studies and related biomarkers for the diagnosis of iron deficiency in adults. *Blood Reviews*, 74, 101337. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2025.101337>
- Li, N., Zhao, G., Wu, W., Zhang, M., Liu, W., Chen, Q., & Wang, X. (2020). The efficacy and safety of vitamin C for iron supplementation in adult patients with iron deficiency anemia: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(11), e2023644. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23644> meta-analysis. *Vessels, Thrombosis & Hemostasis*, 1(4). <https://doi.org/10.1016/j.bvth.2024.100023>



- Milman, N. T. (2020). A review of nutrients and compounds, which promote or inhibit intestinal iron absorption: Making a platform for dietary measures that can reduce iron uptake in patients with genetic haemochromatosis. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2020, Article 7373498. <https://doi.org/10.1155/2020/7373498>
- Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M., & Capanoglu, E. (2022). Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods. *ACS Omega*, 7, 20441–20456. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833>
- Polizzi, A. (2026). Recent advances in research on iron metabolism, ferritin, and hepcidin. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(2), 906. <https://doi.org/10.3390/ijms27020906>
- Rohr, M., Brandenburg, V., & Brunner-La Rocca, H.-P. (2023). How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. *European Journal of Medical Research*, 28, 15. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00922-6>
- Rusch, J. A., van der Westhuizen, D. J., Gill, R. S., & Louw, V. J. (2023). Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics.