

BAB I
PENDAHULUAN
A. LATAR BELAKANG

Menurut *World Health Organization* (WHO) usia dewasa adalah usia produktif, berada di rentang usia 20-60 tahun (Muhammad et al., 2021) lalu masa dewasa muda dimulai sekitar usia 18 sampai 22 tahun dan berakhir pada usia 35 sampai 40 tahun (Aritonang et al., 2018.). Sedangkan definisi sehat adalah keadaan sempurna secara fisik, mental, serta sosial dan tidak hanya terbebas dari penyakit dan kecacatan, Sehat adalah hak paling mendasar dari setiap manusia, tanpa membedakan ras, agama, politik, dan kondisi sosial ekonominya. jadi dewasa muda sehat dapat diartikan individu yang memiliki rentang usia 18 sampai 40 tahun dengan keadaan sempurna secara fisik, mental dan sosial (WHO., 2008).

Usia dewasa muda merupakan usia yang secara fisik sangat sehat dibanding golongan usia yang lain selain itu usia muda juga produktif , memiliki banyak aktivitas dan kegiatan yang membuat pola hidup mereka menjadi tidak teratur termasuk dalam pola makan, biasanya reka lebih memilih mengkonsumsi makan dan minum yang cepat saji. a makan yang tidak teratur dan tidak sehat akibat padatnya aktivitas



pada usia dewasa muda membuat asupan nutrisi tidak terpenuhi salah satunya yaitu *mikronutrien* seperti vitamin (Ar Rahmi et al., 2020).

Vitamin adalah senyawa organik yang terdapat dalam jumlah sangat sedikit di dalam makanan dan sangat penting peranannya dalam reaksi metabolisme. Vitamin merupakan zat-zat organik kompleks yang dibutuhkan dalam jumlah sangat kecil dan pada umumnya tidak dapat dibentuk oleh tubuh. Oleh karena itu, harus didatangkan dari makanan (Yuniarti, 2023). Salah satu vitamin yang penting ialah Vitamin B12 terutama untuk usia dewasa 1 da yang produktif dan padat aktivitas karena berfungsi penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein serta mempengaruhi produksi energi pada tingkat seluler di seluruh tubuh, membantu pembentukan sel darah merah yang sehat, mencegah anemia, dan mengoptimalkan fungsi saraf dan otak (Amani, 2022).

Vitamin B12 termasuk vitamin yang larut dalam air, merupakan bagian terbesar dari vitamin B kompleks, dengan berat molekul lebih dari 1000 g/mol. Vitamin B12 mempunyai struktur kimia yang besar dan sangat kompleks dibandingkan vitamin lainnya. Vitamin B12 ini termasuk

k diantara vitamin lain karena mengandung ion logam yaitu *cobalt* bis, 2010). Kisaran vitamin B12 normal (>250 pmol/L), dianggap



rendah (150–249 pmol/L), dan defisiensi akut (<149 pmol/L) (Hannibal et al., 2016).

Vitamin B12 terdapat dalam sumber protein hewani tetapi tidak pada sayuran. Sumber umum vitamin B12 adalah daging, unggas, ikan, keju, telur, dan sereal yang ditambahkan vitamin ini (Salsabila et al.2010). Pola konsumsi makanan yang pilih pilih makanan menjadi faktor yang secara langsung mempengaruhi asupan vitamin B12 di dalam tubuh (Ningrum et al.,2022) Berdasarkan hal tersebut dapat ditarik kesimpulan asupan vitamin B12 di dalam tubuh tergantung jenis makanan apa yang dikonsumsi, sebagaimana diketahui sumber utama vitamin B12 hanya dapat diperoleh dari bahan makanan hewani dan tidak dapat diperoleh dari bahan makanan dari tumbuhan. Itulah sebabnya seorang vegetarian lebih rentan mengalami defisiensi vitamin B12 dibandingkan orang dengan pola makan bebas seperti non-vegetarian (Reynolds et al., 2023)

Faktor usia juga dapat mempengaruhi kadar vitamin B12 dalam tubuh, kelompok usia lanjut sering mengalami defisiensi vitamin B12 dikarenakan kurangnya asupan dari makanan dan fungsi fisiologi lambung yang sudah mengalami penurunan dibandingkan dengan usia muda sehingga vitamin B12 yang berasal dari makanan tidak dapat



diuraikan dari makanan secara optimal sehingga jumlah vitamin B12 yang akan diserap di *ileum* sedikit (Amani, 2022)

Selain itu etnis juga mempengaruhi kadar vitamin B12 (Sobczyńska-Malefora et al., 2023) etnis kulit hitam memiliki kadar vitamin B12 dalam darah lebih tinggi dibandingkan dengan etnis kulit putih, selama ini nilai rujukan yang digunakan berpatokan pada nilai rujukan yang telah ditetapkan dan berasal dari penelitian yang telah dilakukan terhadap sejumlah kecil dengan orang berusia dewasa dari etnis kulit putih dan diterapkan secara universal pada semua usia, jenis kelamin, dan kelompok di sebagian besar rangkaian diagnostik, hal ini menyebabkan dilema diagnostik terutama di wilayah geografis dengan etnis yang beragam (Saxena & Carmel, 1987).

Berdasarkan pernyataan di atas sebagaimana diketahui nilai rujukan untuk kadar vitamin B12 dalam darah yang telah ditetapkan hanya menggambarkan kadar vitamin B12 pada populasi tertentu tetapi diterapkan ke semua usia, dan jenis kelamin tanpa mempertimbangkan faktor faktor yang dapat mempengaruhi kadar vitamin B12 dalam darah, berdasarkan hal ini peneliti tertarik meneliti analisis *Reference range*

min B12 pada populasi dewasa muda sehat khususnya pada populasi di Makassar.



B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah berapa nilai *Reference range vitamin B12* pada dewasa muda sehat di Makassar?

C. Tujuan penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai *Reference range vitamin B12* pada populasi dewasa muda sehat di Makassar

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuinya kadar nilai *Reference range vitamin B12* pada laki-laki dewasa muda sehat di Makassar.
- b. Diketuinya kadar nilai *Reference range vitamin B12* pada perempuan dewasa muda sehat di Makassar.

D. Manfaat penelitian

1. Manfaat ilmiah

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi data dasar tentang *analisis nilai Reference range vitamin B12 pada populasi dewasa muda sehat di Makassar* , sehingga dapat digunakan sebagai referensi pada penelitian selanjutnya.



2. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai nilai *Reference range* vitamin B12 pada populasi dewasa muda sehat di Makassar.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dewasa muda sehat

1. Pengertian dewasa muda sehat

Dewasa muda merupakan tahapan dalam perkembangan kehidupan manusia yang harus dijalani . masa muda seseorang diawali dengan masa transisi dari masa remaja menuju dewasa muda yang melibatkan eksperimental dan eksplorasi yang disebut *emerging adulthood*. Perkembangan dewasa dibagi menjadi 3 , yaitu dewasa muda (*young adulthood*) dengan usia antara 18-40 tahun, dewasa menengah (*middle adulthood*) dengan usia 40-65 tahun dan dewasa akhir (*late adulthood*) dengan usia >65 tahun (Paputungan, 2023). Usia dewasa muda menurut WHO yaitu pada usia 18-40 tahun. Usia ini disebut juga usia pekerja pada kelompok populasi dengan usia tertentu. Rentang usia 18-40 tahun merupakan usia manusia sudah matang secara fisik dan biologisnya (Soemirat & Slamet, 2009).

2. Masalah yang mempengaruhi kesehatan dewasa muda

Adapun masalah kebiasaan dan kesehatan pada dewasa muda

ig sering terjadi, sebagai berikut:

a. Obesitas



Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan, dan didefinisikan oleh WHO memiliki indeks massa tubuh (IMT) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, telah dilaporkan munculnya berbagai penyakit, terutama penyakit jantung, diabetes tipe 2, apnea tidur obstruktif, jenis kanker tertentu dan *osteoarthritis* pada usia dewasa muda. Hal ini paling sering terjadi atas dasar faktor interaktif adalah kombinasi asupan energi makanan yang berlebihan dengan latar belakang lingkungan makanan *obesogenik* moderen, kurangnya aktivitas fisik dalam kehidupan sehari-hari serta kerentanan genetik. Lingkungan makanan modern ditandai dengan makanan ringan yang tersedia, minuman berkalori, makanan palatabilitas tinggi, kepadatan energi tinggi, ukuran porsi besar serta harga relatif rendah (Sander et al., 2018).

b. Diet

Diet adalah cara pada dewasa untuk membentuk atau mencapai proporsi berat badan dan taraf kesehatan yang seimbang (normal melalui pengaturan pola aktivitas, seperti makan, minum dan aktivitas fisik, seperti kerja, istirahat, dan olahraga (Siregar et al., 2020).



c. Aktivitas Fisik

Dewasa muda adalah masa kekuatan dan tenaga fisik masih optimal sehingga mereka sering melakukan aktivitas fisik atau olahraga, aktivitas fisik atau kegiatan olahraga yang dilakukan secara teratur akan memberi manfaat besar bagi individu. Olahraga akan membantu memperkuat otot-otot fisik, memperkuat detak jantung dan pernapasan paru-paru, mengurangi tekanan darah tinggi/hipertensi, melindungi dari serangan jantung, stroke, diabetes, kanker dan pengeroposan tulang (osteoporosis), mengurangi kecemasan dan depresi, serta memperpanjang usia (Saleh, 2019)

d. Stres

Semakin beranjak dewasa masalah yang dihadapi oleh individu tersebut semakin banyak sehingga terkadang dewasa mengalami stres, seperti stres karena tugas kuliah, kerja maupun di dalam keluarga. Ada perbedaan seseorang dalam menangani sebuah stres yang menimpa mereka. Dalam beberapa kasus, stres mengarahkan dewasa muda terlibat dalam perilaku berisiko seperti minum-minum alkohol atau merokok untuk mengelola stres tersebut. Begitu juga stres yang dialami mahasiswa membuat mereka lebih menyukai makan makanan siap saji, tidak cukup tidur, dan tidak berolahraga yang cukup (Musradinur, 2016).



e. Tidur

Masa usia 20 sampai 30 tahun adalah masa pada saat-saat sibuk, jadi tidak mengherankan bahwa banyak individu di masa peralihan dan dewasa muda tidak cukup memiliki waktu tidur, diantara-Nya mahasiswa yang stres dalam keluarga, bersamaan dengan stres akademik sehingga berasosiasi dengan insomnia tingkat tinggi (Bernert et al., 2007).

f. Merokok

Sebagian kelompok dewasa muda baik laki-laki maupun perempuan memiliki kebiasaan merokok. Awal mula individu mempunyai kebiasaan merokok karena untuk melampiaskan emosi atau stres atau frustrasi yang dialami, sudah menjadi habitual (ketergantungan fisiologis), ketergantungan psikologis, yaitu kondisi ketika merasakan, memikirkan, dan memutuskan untuk merokok terus menerus . Peralihan masa dewasa lebih cenderung menjadi perokok dibandingkan usia kelompok lain. Lebih dari 40% usia 21 hingga 25 tahun melaporkan menghisap rokok (Wirawati & Sudrajat, 2021) .

g. Penggunaan alkohol

Seperti halnya merokok, penggunaan alkohol dalam masa transisi dewasa juga disebabkan karena untuk pelampiasan suatu emosi atau stres dan kadang juga sudah menjadi sebuah kebiasaan atau ketergantungan yang dibawa sejak masa remaja. Di tahun 2007, hampir



64 persen mahasiswa usia 18 hingga 20 tahun mengkonsumsi alkohol; 17,2 persen mabuk berat, dan sekitar 43,6 persen terlibat menjadi alkoholis (Li et al., 2014).

3. Gambaran-gambaran sistem tubuh usia dewasa

a) Sistem pernapasan

Sistem respirasi berperan untuk menukar udara ke permukaan dalam paru. Sistem pernapasan termasuk hidung, rongga hidung dan sinus, *faring*, laring (kotak suara), trakea (tenggorokan), dan saluran-saluran yang lebih kecil yang mengarah ke pertukaran gas di permukaan paru-paru (Marini & Candra Anindita, 2021). Pada sistem respirasi, kapasitas vital rata-rata pria dewasa muda $\pm 4,6$ liter dan perempuan muda $\pm 3,1$ liter. Volume paru pria dan wanita berbeda yang kapasitas paru total pria 6,0 liter dan wanita 4,2 liter (Yulaekah et al., 2007). Pada individu normal terjadi perubahan (nilai) fungsi paru secara fisiologis sesuai dengan perkembangan umur dan pertumbuhan parunya (*lung growth*). Mulai dari fase anak sampai kira-kira umur 22-24 tahun terjadi pertumbuhan paru sehingga pada waktu itu nilai fungsi paru semakin besar bersamaan dengan pertambahan umur. Beberapa waktu nilai

fungsi paru menetap (*stasioner*) kemudian menurun secara gradual, sehingga pada usia 30 tahun mulai mengalami penurunan, selanjutnya



nilai fungsi paru mengalami penurunan rata-rata sekitar 20 ml tiap penambahan satu tahun usia seseorang (Sherwood et al.,2012).

b) Sistem Pencernaan

Saluran pencernaan dimulai dari rongga mulut, *faring*, *esofagus*, lambung (*gaster*), usus halus (terdiri dari *duodenum*, *jejunum*, dan *ileum*), usus besar (yang terdiri atas *caecum*, *colon ascenden*, *colon transversum*, *colon descendens*, *colon sigmoid*), *rectum*, hingga anus. Pada orang dewasa, panjang saluran pencernaan dari mulut hingga anus sekitar 9 meter. Proses terakhir dari sistem pencernaan yaitu defekasi, pada orang dewasa normal, defekasi masih dapat dikatakan normal apabila terjadi dalam 3 kali sehari sampai 3 kali seminggu. Dengan bertambahnya usia, peristaltik akan menurun, akibatnya pada orang tua akan lebih cenderung mengalami konstipasi atau memiliki feses yang keras sehingga sulit untuk dikeluarkan (Sherwood et al., 2012).

c) Sistem Imun

Sistem imunitas tubuh memiliki fungsi yaitu membantu perbaikan DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) manusia; mencegah infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus, dan organisme lain; serta menghasilkan antibodi (sejenis protein yang disebut imunoglobulin) untuk merangi serangan bakteri dan virus asing ke dalam tubuh. Fungsi



sistem imunitas tubuh (*immunocompetence*) menurun sesuai umur. Salah satu perubahan besar yang terjadi seiring pertambahan usia adalah proses *thymic involution*. *Thymus* yang terletak di atas jantung di belakang tulang dada adalah organ tempat sel T menjadi matang, sel T merupakan komponen utama dalam sistem kekebalan tubuh. Sel perlawanan infeksi yang dihasilkan kurang cepat bereaksi dan kurang efektif daripada sel yang ditemukan pada kelompok dewasa muda. Ketika antibodi dihasilkan, durasi respons kelompok lansia lebih singkat dan lebih sedikit sel yang dihasilkan. Sistem imun kelompok dewasa muda termasuk limfosit dan sel lain bereaksi lebih kuat dan cepat terhadap infeksi daripada kelompok dewasa tua. Di samping itu, kelompok dewasa tua khususnya berusia di atas 70 tahun cenderung menghasilkan *autoantibodi* yaitu antibodi yang melawan antigennya sendiri dan mengarah pada penyakit *autoimun* (Fatmah, 2006).



B. VITAMIN B12

1. Definisi vitamin B12

Vitamin B12 adalah vitamin yang larut dalam air yang penting untuk sintesis DNA, *eritropoiesis*, pemeliharaan sistem saraf, dan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. *Cobalamin* tidak dapat disintesis oleh manusia dan didapatkan melalui makanan, dan dapat ditemukan dalam makanan yang berasal dari hewan. Vitamin B12, hanya disintesis oleh bakteri saja dan terdapat dalam sumber protein hewani tetapi tidak pada sayuran. Sumber umum vitamin B12 adalah daging, unggas, ikan, keju, telur, dan sereal yang ditambahkan vitamin ini. Karena banyak orang lanjut usia mungkin tidak dapat menyerap vitamin B12 secara alami (Salsabila et al.,2020)

2. Struktur Vitamin B12

Vitamin B12 merupakan vitamin yang memiliki struktur kimia paling kompleks dibandingkan dengan vitamin lainnya. Vitamin B12 tidak dibuat oleh tumbuhan atau hewan, tetapi dapat dijumpai pada hewan dan mikroorganisme. Vitamin B12 ini hanya dapat disintesis oleh mikroorganisme 50% vitamin B12 pada orang dewasa dihasilkan oleh

bakteri usus. vitamin B12 merupakan bagian dari koenzim B12, ada beberapa jenis vitamin B12 berdasarkan bentuknya yaitu vitamin B12

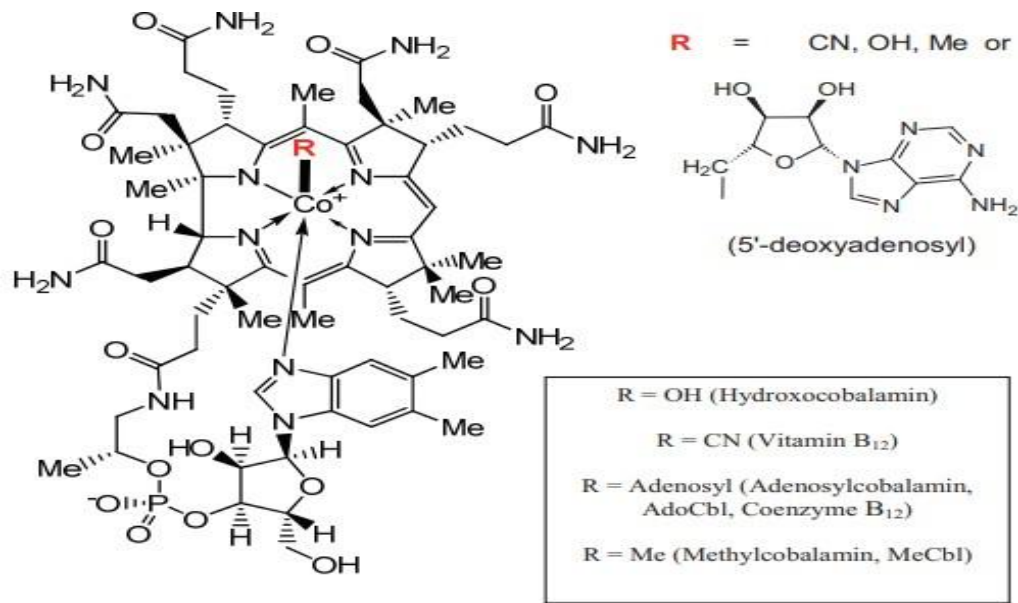


yang masih dalam bentuk makanan seperti *Cyanocobalamin*, *Hydroxy Cobalamin*, *Aqua Cobalamin* dan bentuk jika berada di dalam tubuh atau bentuk aktif seperti *Methylcobalamin*, *Adenosylcobalamin*, dan *5-Deoxide Nosy Cobalamin*.

Bentuk umum dari vitamin B12 adalah *cyanocobalamin* (CN-Cbl), keberadaannya dalam tubuh sangat sedikit dan jumlahnya tidak tentu. Selain *cyanocobalamin* di alam ada 2 bentuk lain dari vitamin B12; yaitu *hydroxocobalamin* dan *aqua cobalamin*, *hydroxyl* dan air masing-masing terikat pada cobal. Bentuk sintetis (buatan) vitamin B12 yang terdapat dalam suplemen dan pangan fortifikasi adalah *cyanocobalamin*, sianida terikat pada logam *kobalt*. Ketiga bentuk vitamin B12 ini diaktifkan secara enzimatis menjadi *methylcobalamin* (MeCbl) dan *adenosylcobalamin* (AdoCbl). Pada kondisi kekurangan gizi, enzim dalam tubuh akan terganggu bahkan ada yang rusak, yang menyebabkan penurunan kemampuan tubuh untuk mensintesis bentuk aktif vitamin B12 dari *cyanocobalamin*. Sebagian besar vitamin B12 disimpan dalam hati sebagai *5-deoxyadenosylcobalamin* (65-70 %), *hydroxycobalamin* (20-30 %), dan *methylcobalamin* (1-5%). Bentuk dominan dalam plasma adalah *methylcobalamin* dengan kadar normal 135 - 425 pmol/L. (Lubis, .0), berikut adalah bentuk dan struktur kimia dari vitamin B12

inunjukkan pada **Gambar 1**





Gambar 1. Struktur kimia vitamin B12 (Rizzo & Laganà, 2020)

3. Metabolisme vitamin B12

Penyerapan vitamin B12 dalam tubuh manusia termasuk unik di antara vitamin-vitamin lainnya. Penyerapan vitamin B12 (VB12) berlangsung secara spesifik di *ileum* dan tergantung pada *intrinsic factor* (IF) suatu jenis protein yang diproduksi oleh sel-sel asam lambung dan berperan sebagai reseptor vitamin B12, Tubuh manusia tidak dapat mensintesis vitamin B12 oleh karena itu *intake* seluruhnya didapat dari

t. *Absorpsi* Vitamin B12 membutuhkan fungsi normal rongga mulut, lidah, pankreas, dan usus kecil. Dengan bantuan asam lambung dan



pepsin, Vitamin B12 yang terikat pada protein makanan akan dipecah menjadi bentuk bebas. Bentuk bebas Vitamin B12 selanjutnya akan berikatan dengan *haptocorrin*, suatu protein yang terdapat dalam saliva dan dikode oleh gen TCN I. *Haptocorrin* akan melindungi Cbl dari lingkungan asam dalam lambung (Kozyraki & Cases, 2013). Ketika sampai di *duodenum* yang bersuasana basa, *haptocorrin* akan didegradasi oleh enzim pankreas (tripsin) sehingga VB12 akan lepas untuk selanjutnya akan terikat dengan faktor intrinsik (FI), suatu glikoprotein yang disintesis oleh sel parietal lambung. Faktor intrinsik disekresikan dengan stimulasi dari makanan, diproduksi sebanding dengan sekresi asam lambung dan dihambat oleh obat golongan *proton pump inhibitor* (PPI) dan penghambat pompa H². Faktor intrinsik dan vitamin B12 akan membentuk kompleks FI-VB12 dan ketika tiba di distal *ileum* kompleks ini akan dikenali oleh kompleks reseptor yang disebut *cubam*. *Cubam* merupakan kompleks reseptor pada bagian *apikal enterosit* yang terdiri atas protein *cubilin* dan protein *amnionless*. Protein *cubilin* bertindak sebagai reseptor yang mengenali dan mengikat kompleks FI-VB12 sedangkan protein *amnionless* bertanggung jawab pada proses *endositosis*.

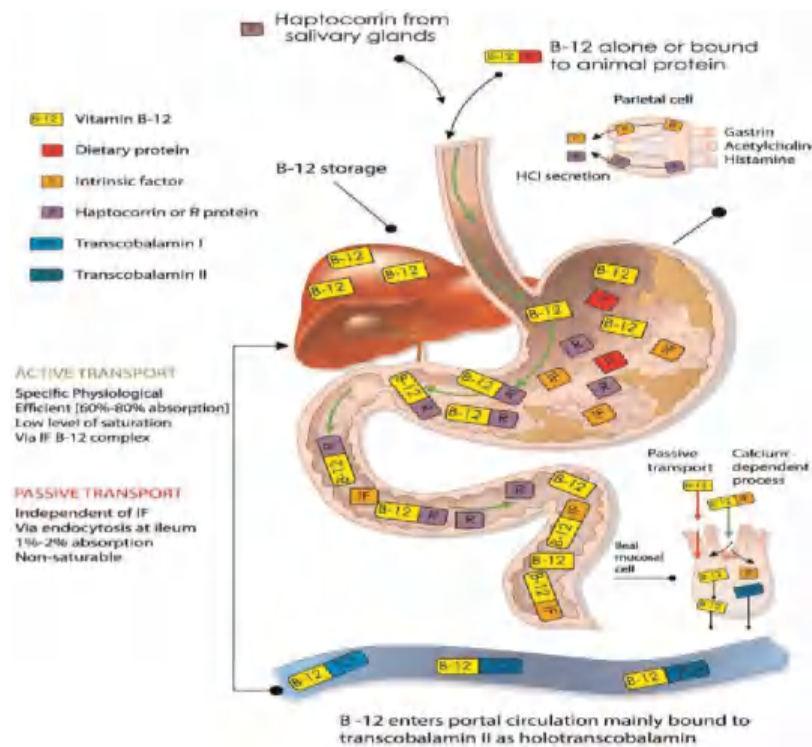


Setelah kompleks VB12-FI-cubam di *endositosis*, kompleks akan masuk ke lisosom. Selanjutnya *cubam* akan dilepas dan FI didegradasi

menyisakan VB12 yang keluar dari lisosom masuk ke *sitoplasma enterosit* dan akan berikatan dengan *transkobalamin* untuk kemudian masuk dalam plasma. *Transkobalamin* merupakan protein yang disekresi oleh membran *enterosit* pada bagian *basolateral* dan berperan untuk *mentransport* vitamin ke seluruh sel tubuh. Dalam plasma vitamin B12 akan terikat pada dua protein, yaitu *transkobalamin* dan *haptocorrin*. Sekitar 80% vitamin B12 plasma terikat pada *haptocorrin* (holo-HC), meskipun demikian bentuk ini tidak dapat digunakan oleh sel-sel tubuh, hanya vitamin B12 yang berikatan dengan *transkobalamin* (holo-TC) yang memiliki aktivitas biologis (Amani, 2022)

Dalam proses *absorpsi* vitamin B12 di *Ileum* perlu melalui beberapa tahapan yang dilalui seperti yang telah dijelaskan di atas, pada **Gambar 2** menunjukkan proses *absorpsi* vitamin B12 dan faktor yang berperan dalam metabolisme vitamin B12.





Gambar 2. Absorpsi Vitamin B12 (Guéant et al., 2022)

Vitamin B12 berperan sebagai koenzim yang dibutuhkan beberapa reaksi biologis penting. Koenzim tersebut ada dua yaitu *methylcobalamin* yang terdapat dalam plasma, dan 5-deoxyadenosylcobalamin yang ditemukan dalam hati, sebagian besar jaringan tubuh, dan makanan (Gibson, 2005). Di dalam tubuh vitamin B12 berperan sebagai kofaktor untuk dua reaksi enzim. Pertama, vitamin B12 berperan



sebagai kofaktor untuk enzim *L-methylmalonyl-CoA mutase*. Enzim *L-methylmalonyl-CoA mutase* membutuhkan *adenosylcobalamin* untuk mengubah *L-methylmalonyl-CoA* menjadi *succinyl-CoA*. Reaksi

biokimia yang menghasilkan *succinyl-CoA* ini berperan penting dalam produksi energi dari lemak dan protein. *Succinyl CoA* juga diperlukan untuk sintesis hemoglobin yang merupakan pigmen pada sel darah merah sebagai pembawa oksigen keseluruh jaringan tubuh. Bila terjadi defisiensi vitamin B12, *L-methylmalonyl-CoA* tidak dapat diubah menjadi *succinyl-CoA* sehingga terakumulasi dan akhirnya dipecah menjadi *methylmalonic acid* oleh suatu enzim *hydrolase*. Keberadaan *methylmalonic acid* dalam darah atau yang dikeluarkan melalui urine dapat merupakan indikator terjadinya kekurangan vitamin B12. (Lubis, n.d.)

Peran yang kedua dari vitamin B12 sebagai kofaktor untuk enzim *methionine synthase*. Enzim ini membutuhkan *methylcobalamin* dan tergantung pada folat untuk mensintesis asam amino *metionin* dari *homocysteine*. Metionin dibutuhkan untuk sintesis *S-adenosylmethionine* suatu kelompok donor *methyl* yang berguna dalam reaksi biologi *methylation*, termasuk *methylation* DNA dan *Ribonucleic Acid* (RNA). Bila reaksi ini rusak akan mempengaruhi pembentukan DNA yang akhirnya dapat menyebabkan anemia *macrocytic megaloblastic*. Selain itu *methylation* DNA diperlukan untuk mencegah kanker. Oleh

ena itu bila fungsi *methionine synthase* terganggu dapat



menyebabkan penumpukan *homocysteine* yang dihubungkan dengan peningkatan risiko *kardiovaskuler*. (Lubis, 2010)

Vitamin B12 dibutuhkan untuk penyerapan folat, penyimpanan dan aktivasi untuk bentuk koenzim. Jadi vitamin B12 bekerja secara bersama dengan folat untuk mendukung replikasi seluler. Kekurangan salah satu vitamin ini dapat mempengaruhi fungsi keduanya. Peran yang unik juga ditemukan dari vitamin B12 yaitu dalam pembentukan *myelin*, suatu lapisan yang melindungi serat-serat saraf. Kerusakan neurologi berhubungan dengan defisiensi vitamin B12 yang dapat terjadi tanpa dipengaruhi oleh kecukupan *intake* asam folat (Lubis, 2010)

Fungsi utama vitamin B12 adalah dalam pembentukan sel-sel darah merah dan pemeliharaan kesehatan sistem syaraf. Vitamin B12 penting untuk sintesis DNA dengan cepat selama pembelahan sel pada jaringan pembelahan sel berlangsung cepat, terutama jaringan sumsum tulang yang bertanggung jawab untuk pembentukan sel darah merah. Vitamin B12 berperan dalam berbagai reaksi seluler, dan mempunyai fungsi penting dalam metabolisme asam folat. Vitamin B12 diperlukan untuk merubah koenzim folat menjadi bentuk aktif yang dibutuhkan dalam reaksi-reaksi metabolisme penting seperti sintesis DNA. Tanpa vitamin B12 reaksi-reaksi yang membutuhkan bentuk aktif folat tidak akan terjadi dalam sel. Jadi, defisiensi vitamin B12 juga berperan dalam



terjadinya defisiensi folat. Jika terjadi defisiensi vitamin B12, pembentukan DNA berkurang dan sel-sel darah merah tidak normal, disebut dengan kejadian megaloblas yang akhirnya menjadi anemia. Gejalanya meliputi kelelahan, sesak nafas, kelesuan, pucat

serta penurunan kekebalan tubuh terhadap infeksi. Gejala lain berupa penurunan rasa (untuk makanan), luka pada lidah, dan gangguan menstruasi (Lubis, 2010).

Fungsi vitamin B12 dalam pemeliharaan sistem saraf dapat dijelaskan melalui perannya yang cukup penting dalam metabolisme asam lemak esensial untuk pemeliharaan *myelin*. Syaraf dikelilingi lapisan lemak dibungkus oleh kompleks protein yang disebut *myelin*. Komposisi *myelin* terdiri dari sekitar 80 % lipid dan 20 % protein. Defisiensi vitamin B12 dalam waktu lama dapat menyebabkan kerusakan sistem syaraf yang tidak dapat diperbaiki dan kemungkinan dapat menyebabkan kematian sel-sel saraf Penelitian (Pfeifer dan Lewis, 1979) yang mempelajari pengaruh pemberian diet rendah vitamin B12 pada tikus selama 20 minggu, mengungkapkan bahwa ketiadaan vitamin B12 dapat mengganggu perubahan *linoleat* menjadi PUFA rantai

jang. Penelitian lain menunjukkan bahwa kelainan genetik menyebabkan kerusakan transformasi vitamin B12 menjadi bentuk enzim yang dilaporkan dari kematian seorang bayi berumur 2 tahun,



dan terjadi retardasi mental yang berat pada anak perempuan yang meninggal pada usia 7 tahun. Konsentrasi *methionin* yang rendah dapat terjadi bila vitamin B12 tidak ada. Perubahan konsentrasi ini akan menyebabkan berkurangnya aliran asam amino untuk pembentukan protein di otak. Hipotesis ini didukung oleh Gandy et al pada tahun 1973 melalui penelitiannya dengan memberikan “*1-amino cyclopentane carboxylic acid*” (yang dapat mengganggu reaksi *homocystein* menjadi *methionin*) pada tikus. Penelitian tersebut menunjukkan fungsi saraf yang abnormal ditandai dengan kehilangan rasa, lumpuh, dan “*demyelination spinal cord*” (Dhopeshwarkar 1983). Dari beberapa kasus tersebut Dhopeshwarkar menyimpulkan bahwa defisiensi vitamin B12 dapat menyebabkan kerusakan sistem saraf pusat. Kerusakan tersebut meliputi pembentukan *myelin* yang tidak sempurna mulai dari sistem syaraf *peripheral* dan akhirnya pada sistem saraf pusat. (Lubis, 2010)

4. Faktor yang mempengaruhi kadar Vitamin B12

a. Faktor usia lanjut

Defisiensi vitamin B12 terutama terjadi pada kelompok lanjut usia dengan laporan sekitar 40% populasi mengalami kondisi ini. Kelompok lanjut usia menjadi sangat rentan karena kurangnya asupan dari makanan, gangguan fungsi fisiologis lambung akibat atrofi sel parietal



lambung, serta interaksi berbagai obat yang biasanya dikonsumsi jangka Panjang (Amani, 2022).

b. Mengonsumsi obat Metformin dan obat Maag

Sepertiga pasien diabetes melitus yang rutin mengonsumsi metformin akan mengalami kekurangan mikronutrien ini. Pasien dengan konsumsi harian *proton pump inhibitor* dan atau antagonis H2 jangka panjang akan masuk pada kondisi ini dalam jangka waktu dua tahun (Amani, 2022)

c. Ibu hamil dan menyusui

Kelompok yang juga rentan mengalami kondisi defisiensi vitamin B12 adalah ibu hamil dan menyusui dengan perkiraan prevalensi 27-46% di negara berkembang (J Siddiqua, 2014).

d. Pola hidup Vegetarian

Vitamin B12 hanya diperoleh dari makanan yang berasal dari sumber hewani, pola hidup vegetarian membuat *intake* protein hewani tidak terpenuhi sehingga seorang dengan pola hidup vegetarian sering mengalami defisiensi vitamin B12 (Rizzo & Laganà, 2020).



5. Penyakit yang diakibatkan defisiensi Vitamin B12

Vitamin B12 adalah gambaran klasik berupa anemia *Megaloblastik*. Namun seiring perkembangan ilmu pengetahuan, diketahui bahwa kekurangan B12 akan mengakibatkan gangguan yang luas pada sistem hematologi, saraf, psikiatri, metabolisme energi, bahkan kardioserebrovaskuler (Amani, 2022)

a) Anemia *Megaloblastik*

Anemia Megaloblastik adalah anemia yang memiliki ciri sel *Megaloblas* atau sel darah merah yang belum matang, hal ini dikarenakan *defisiensi* Folat dan vitamin B12, kekurangan salah satu dari *mikronutrien* tersebut mengakibatkan sintesis DNA menurun. Vitamin B12 dalam bentuk methyl diperlukan untuk melepaskan folat sehingga bisa kembali menuju tetrahydrofolate pool untuk dikonversi menjadi 5, 10- methylene tetrahydrofolate. Gangguan sintesis DNA disebabkan karena adanya konversi deoksiridilat menjadi thimidilat yang tidak adekuat karena kekurangan 5, 10-methylene tetrahydrofolate (Rahayuda et al., 2014).

b) Gangguan saraf

Kekurangan vitamin B12 dapat menyebabkan gangguan neurologis u saraf itu dikarenakan vitamin B12 berfungsi sebagai pengembangan



dan mielinisasi awal sistem saraf serta untuk memelihara fungsi normalnya, Kerusakan selubung mielin saraf atau Demielinisasi dapat disebabkan karena kekurangan vitamin B12 (Salsabila et al., 2020).

c) Gangguan metabolisme lemak dan protein

Vitamin B12 khususnya *adenosylcobalamin* berperan sebagai kofaktor (senyawa non protein) yang berperan sebagai kofaktor untuk *enzim L-Methylmalonil* untuk diubah menjadi *Succinyl-CoA* yang berperan mengubah karbohidrat, lemak dan protein sebagai energi, apabila terjadi defisiensi vitamin B12 maka hal tersebut akan mengalami perlambatan (Takahashi-Iñiguez et al., 2012).

d) Gangguan kardiovaskular

Vitamin B12 berperan dalam terjadinya gangguan kardiovaskular, vitamin B12 erat kaitannya dengan kadar homosistein dalam darah, kadar homosistein merupakan salah satu marker untuk diagnosa penyakit kardiovaskular, fungsi vitamin B12 terhadap homosistein yaitu dapat menurunkan kadar homosistein dalam darah. Peningkatan homosistein salah satunya disebabkan oleh defisiensi vitamin B12, peningkatan homosistein menyebabkan peningkatan aterotrombosis. Homosistein menyebabkan stres oksidatif, kerusakan endotel (disfungsi endotel) dan macu thrombosis (Akhirul & Chondro, 1019).



6. *Intake* harian vitamin B12

Orang dewasa memerlukan asupan setiap hari sebesar 2,4 µg, Makanan harian rata-rata mengandung 3 sampai 30 µg dengan 2 sampai 3 µg diserap oleh saluran GI. Untuk memulai penyerapannya, vitamin B12 harus dilepaskan dari makanan, sebuah proses yang dilakukan oleh asam klorida lambung dan pepsin (dipisahkan dari pepsinogen oleh asam klorida) (Struijk et al., 2018).

7. Penelitian-penelitian terkait vitamin B12

a. Nilai *Reference* Untuk Kadar Serum Vitamin B12 Dan Asam Folat Populasi Orang Dewasa Berusia Antara 35 Dan 80 Tahun.

Penelitian yang dilakukan oleh Wahlin dkk, bertujuan untuk mengetahui status asam folat dan vitamin B12 pada kelompok populasi 1000 sampel dari komunitas Umea dan Swedia yang berusia 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 atau 80 tahun. Data *Reference* untuk folat dan data *Reference* berdasarkan usia untuk vitamin B12. Metode yang dilakukan penelitian ini adalah semua subjek yang berpartisipasi dalam pemeriksaan kesehatan yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian kadar vitamin B12 ditemukan menurun seiring bertambahnya usia, sedangkan kadar folat tetap pada nilai normal sesuai usia yang diteliti.



Tidak ditemukan hasil bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan Pendidikan serta merokok atau konsumsi alkohol (Hassing et al., 1999).

b. Nilai *Reference* Untuk Kadar Asam Folat Dan Vitamin B12 Serum Pada Populasi Dewasa Muda Di Uganda

Penelitian yang dilakukan oleh Galukande dkk, yang mengatakan bahwa nilai *Reference* berbeda secara signifikan antara populasi dan budaya serta asupan makan yang dikonsumsi. Penelitian ini untuk menetapkan nilai *Reference* asam folat dan Vitamin B12 untuk orang dewasa muda di Uganda, yang mana nilai *Reference* tersebut dapat digunakan sebagai informasi dasar untuk penelitian di masa mendatang, terutama terkait dengan perannya dalam pencegahan kanker payudara. Metode penelitian ini, menggunakan studi *cross sectional* yang melibatkan 200 relawan mahasiswa sarjana dengan persetujuan etik. Hasil kadar asam folat adalah 4,17-20 ng/mL, masih dalam keadaan normal seiring bertambahnya usia dan vitamin B12 adalah 117-1158 pg/mL. Kedua populasi tersebut mempunyai nilai rentang yang sama dengan populasi yang lain (Galukande et al., 2011)

c. Interval referensi terkait usia dan etnis untuk serum vitamin B12 di Inggris



Penelitian ini dilakukan di London tenggara pada tahun 2023, pada penelitian ini pasien berasal dari berbagai etnis seperti Asia, kulit hitam, kulit putih, campuran dan lain lain. Terdapat dan dilakukan pada rentan usia 0 – 80 tahun. Pada penelitian ini memperoleh hasil vitamin B12 secara signifikan lebih tinggi pada etnis kulit hitam dibandingkan orang dewasa pada etnis Asia dan kulit putih, tidak ada perbedaan kadar vitamin B12 pada etnis kulit putih dan Asia, lalu anak-anak pada semua etnis berusia antara 2-5 tahun memiliki kadar vitamin B12 tertinggi di antara rentang usia yang lain (Sobczyńska-Malefora et al., 2023).

d. Interval referensi untuk vitamin B12 plasma dan asam metilmalonat plasma/serum pada anak-anak, dewasa, dan lansia di Denmark

Penelitian ini menggunakan sampel darah dari anak-anak / bayi, orang dewasa dan lansia di Denmark dan memperoleh hasil rentang interval pada pemeriksaan laboratorium bayi (< 1 tahun) pada persentil 97,5 memperoleh hasil 880 pmol/L , pada orang dewasa dengan persentil 2,5 dan 97.5 memperoleh hasil 200-600 pmol/L dan pada lansia dengan memperoleh hasil 200 pmol/L dengan demikian dapat disimpulkan bahwa

ring bertambahnya usia maka nilai *Interval referensi* dari vitamin B12 akan semakin menurun (Abildgaard et al., 2022).



e. Defisiensi vitamin B12 terjadi pada sejumlah tenaga kesehatan di pusat Kesehatan mata di India

Penelitian ini dilakukan pada tenaga Kesehatan pada seluruh pusat Kesehatan mata di India, pada hasil penelitian ini memperoleh data hasil yaitu laki-laki 261-311,4 pmol/L sedangkan perempuan 368,7-308,7 pmol/L. Pada penelitian mengatakan rata rata nilai reference vitamin B12 serum pada laki-laki lebih rendah dibandingkan dengan nilai *Reference range vitamin B12* pada Perempuan. Untuk penyebabnya pada penelitian ini belum diketahui namun pada data yang ditunjukkan pada penelitian ini pola makan tidak mempengaruhi asupan vitamin B12 terpenuhi, responden yang menjadi sampel juga tidak memiliki Riwayat penyakit sehingga tidak dapat disimpulkan mengapa pada responden laki-laki lebih rendah dibandingkan responden perempuan (Nandyala et al., 2022)

C. Reference range

Reference range atau interval referensi adalah alat pendukung Keputusan yang paling umum digunakan untuk interpretasi laporan patologi numerik. Pada hasil laboratorium dapat diinterpretasikan melalui perbandingan dengan kualitas interval referensi untuk peran yang sama

sarnya dalam interpretasi hasil seperti halnya kualitas hasil tersebut (St Vincent et al., 2008).

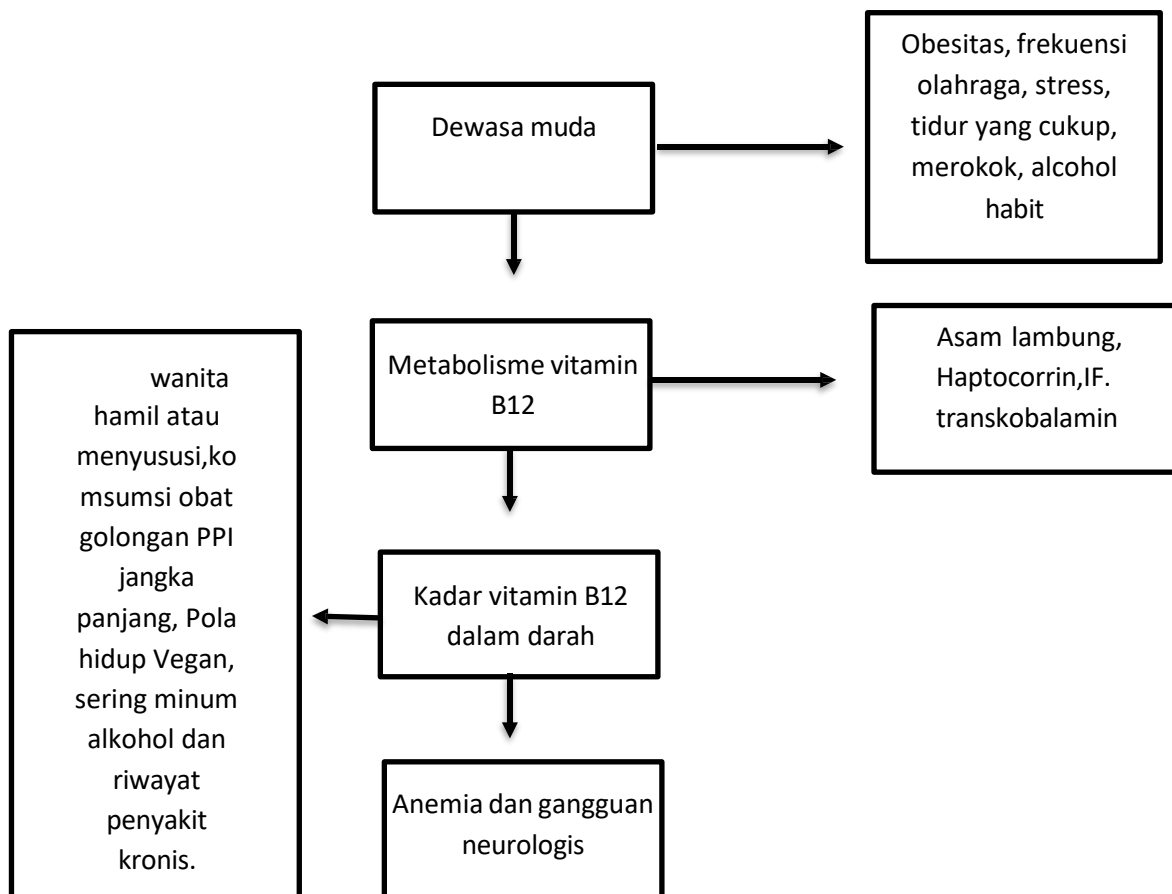


Penetapan Interval Referensi (IR) adalah dengan melakukan studi interval referensi sesuai dengan prosedur standar yang dipublikasikan. Laboratorium klinis dapat melakukan pengujian dengan standar yang sesuai. Proses alternatif dalam memperoleh data untuk menetapkan IR. Data yang berasal dari literatur, pabrik, data mining, atau laboratorium lainnya. Faktor pra-analitik dan faktor analitik dipertimbangkan dengan pembagian berdasarkan jenis kelamin atau usia. Jumlah angka penting untuk batas acuan umum dan konsultasi klinis juga perlu dipertimbangkan setelah data diperoleh (Jones & Barker, 2008).

Prinsip IR biasanya mengambil 95% dari populasi referensi. Interval referensi sebagai pedoman untuk meninjau literatur yang dapat direkomendasikan untuk penerapan interval populasi yang diperoleh secara statistik, Prinsip-prinsip yang digunakan dalam menentukan interval referensi harus tersedia untuk melakukan pemeriksaan, terutama ketika faktor-faktor yang digunakan selain distribusi populasi yang sehat, atau ketika ada batasan penting terkait dengan usia ataupun faktor lainnya (Ozarda et al., 2019)



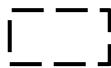
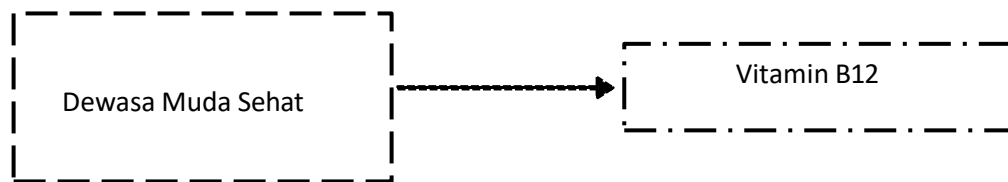
D. Kerangka teori



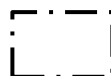
Gambar 3. Gambar Kerangka Teori



E. Kerangka konsep



: Variabel Bebas



: Variabel Terikat

Gambar.4 Gambar Kerangka Konsep

