

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Defisiensi besi menjadi masalah tersering defisiensi nutrisi di seluruh dunia, diperkirakan sekitar 4-6 milyar orang menderita defisiensi besi. Dari 30% populasi dunia menderita anemia defisiensi besi, sebagian besar berada di negara berkembang (Fitriany and Saputri, 2018). Defisiensi besi juga menjadi penyebab tersering anemia pada anak – anak dan ibu hamil (Stelle, Kalea and Pereira, 2019).

Berdasarkan data Riskesdas 2018, proporsi anemia pada perempuan sebesar 27,2% lebih tinggi dibandingkan laki – laki yaitu sebesar 20,3%. Proporsi anemia pada kelompok umur 5-14 tahun sebesar 26,8% dan umur 15-24 tahun sebesar 32% (Riskesdas, 2018). Anemia defisiensi besi masih merupakan masalah Kesehatan masyarakat Indonesia dengan prevalensi pada balita sebesar 28,1%, anak 5 – 12 tahun sebesar 29%, dan remaja putri 13 – 18 tahun sebesar 22,7% (Riskesdas, 2013).

Kondisi ini perlu mendapat perhatian serius sebab zat besi berperan penting dalam perkembangan sistem saraf yaitu diperlukan dalam proses mielinisasi, neurotransmitter, dendritogenesis dan metabolisme saraf (Fitriany and Saputri, 2018).

Selain itu juga, apabila terjadi anemia dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan anak, menurunkan konsentrasi, dan menurunkan produktivitas kerja (Riskesdas, 2018).

Nilai feritin serum yang rendah merupakan diagnosis untuk defisiensi besi, tapi kadang beberapa kasus nilai feritin serum masih dijumpai normal, feritin serum dapat meningkat pada kondisi inflamasi akut. Serum besi yang rendah dapat ditemui pada beberapa penyakit, sehingga serum besi, transferrin tidak bisa menjadi indikator yang tetap untuk defisiensi besi (Kurniati, 2020).

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang saat ini banyak dikembangkan dan memberi manfaat kesehatan, umumnya dalam memperbaiki atau memulihkan flora usus (Anurogo, 2014). Berdasarkan kandungannya probiotik, terbagi menjadi dua yaitu probiotik *single* dan multi *strain* (Widianingsih, 2018). Pada kebanyakan kasus probiotik *multi strain* memiliki rentang efek yang lebih luas dan memiliki mekanisme kerja untuk bersinergi dengan masing-masing *strain* didalamnya dibandingkan dengan *single strain* (Kwoji,2021).

Beberapa probiotik umumnya meliputi berbagai spesies dari bakteri *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* seperti: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG*. Adapun satu spesies ragi yang digunakan sebagai probiotik yaitu *Saccharomyces boulardii*, probiotik ini pertama kali di isolasi dari buah leci dan manggis oleh ilmuwan Henri boulard dan menghasilkan protein yang menghambat bakteri patogen dan toksinnya. (Gogineni et al, 2013)

Probiotik telah terbukti meningkatkan penyerapan zat besi pada orang dewasa dan pada penelitian kultur sel secara *in vitro*, serta pada anak-anak prasekolah (Rosen, G.M, et al, 2019). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa probiotik mempengaruhi penyerapan besi di usus. Penelitian terhadap probiotik *Lactobacillus plantarum 299v* menunjukkan hasil positif terhadap peningkatan penyerapan besi di usus (Sundberg, 2011). Penelitian lain menggunakan multi *strain* probiotik terhadap tikus menunjukkan hasil positif terhadap bioavailabilitas besi dan penyerapan besi di duodenum (Skrypnik *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan Yagchi, et al terhadap probiotik *saccharomyces boulardii* menunjukkan peningkatan kadar serum besi pada tikus (Yagchi, et al, 2018). Probiotik ini dapat menstimulasi proliferasi epitel sel, sehingga meningkatkan absorpsi besi pada permukaan colon (Anugroho, 2014).

Probiotik memiliki banyak manfaat terutama bagi saluran cerna melalui berbagai mekanisme kerjanya namun penelitian pemberian probiotik multi *strain* pada defisiensi besi masih sangat kurang sehingga **penting** dilakukan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana efek pemberian probiotik Multi *Strain* terhadap kadar ferritin pada anak yang mengalami defisiensi besi dan merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi suportif untuk mengatasi permasalahan defisiensi besi. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang efek probiotik Multi *Strain* terhadap kadar ferritin pada anak yang mengalami defisiensi besi **belum pernah** diteliti sebelumnya di Makassar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut : apakah pemberian probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) dapat mempengaruhi kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menilai efek pemberian probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) terhadap kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membandingkan kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi sebelum pemberian terapi, pada kelompok terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) dengan kelompok terapi standar bersama placebo.
2. Membandingkan kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi).
3. Membandingkan kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama placebo.

4. Membandingkan kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi setelah pemberian terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) dan terapi standar bersama placebo.
5. Membandingkan selisih kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) dan terapi standar bersama placebo.
6. Menghitung jumlah anak dengan defisiensi besi dan tidak defisiensi besi pada kelompok A setelah diberikan terapi standar bersama probiotik multi strain (bakteri dan ragi) dan kelompok B setelah diberikan terapi standar bersama placebo.

#### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini, antara lain:

1. Kadar ferritin pada kelompok dengan defisiensi besi sebelum diberikan terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) sama rendahnya dibandingkan dengan kelompok terapi standar bersama placebo.
2. Kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi setelah diberikan terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) lebih tinggi dibandingkan sebelum diberikan terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi).
3. Kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi setelah diberikan terapi standar bersama placebo lebih tinggi dibandingkan sebelum diberikan terapi standar bersama placebo.

4. Kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi yang diberikan terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) lebih tinggi dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
5. Selisih peningkatan kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi yang diberikan terapi standar bersama probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) lebih tinggi dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
6. Jumlah anak tidak defisiensi besi pada kelompok A setelah diberikan terapi standar bersama probiotik multi strain (bakteri dan ragi) lebih banyak dibandingkan kelompok B setelah diberikan terapi standar bersama plasebo.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Pengembangan Ilmu**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai khasiat pemberian probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) untuk meningkatkan kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang khasiat pemberian probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) terhadap anak dengan defisiensi besi.

### **1.5.2 Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis**

1. Memberi informasi dan membantu klinisi dalam penanggulangan defisiensi besi, sehingga dapat tercapai efektivitas dan efisiensi dalam pengobatan penderita.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan dalam mempercepat pemulihan (tercapainya kadar ferritin normal) dan menurunkan angka kejadian defisiensi besi pada anak

### **1.5.3 Data penelitian selanjutnya**

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian probiotik multi *strain* (bakteri dan ragi) terhadap kadar ferritin pada anak dengan defisiensi besi.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Anemia Defisiensi Besi

#### 2.1.1 Definisi

Anemia pada anak didefinisikan sebagai kadar hemoglobin dua standar deviasi dibawah nilai hemoglobin rata-rata pada usia anak tersebut. Kelompok ditentukan menurut umur dan jenis kelamin, seperti yang terlihat di dalam tabel di bawah ini : (Ningrum,2023)

**Tabel 1.** Batas Normal Kadar Hemoglobin

Umur	Kadar Hb normal
Bayi baru lahir	13.5 – 18.5
2 – 6 bulan	9.5 – 13.5
6 bulan – 2 tahun	9.5 – 13.5
2 tahun – 6 tahun	11.0 – 14.0
6 – 12 tahun	11.5 – 15.5
Dewasa laki -laki	13.0 – 17.0
Dewasa perempuan	12.0 – 15.0

---

Sumber : The clinical Use of Blood, WHO

Anemia adalah indikator terpenting dari defisiensi besi sehingga istilah defisiensi besi dan anemia defisiensi besi sering digunakan secara bergantian. Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang disebabkan oleh berkurangnya cadangan besi tubuh untuk membentuk eritrosit. Terri menyebutkan bahwa anemia defisiensi besi adalah anemia yang terjadi akibat kekurangan zat besi untuk membentuk sel darah merah yang normal (Terri D. Johnson, 2011)(Lanzkowsky,2016).

Definisi anemia defisiensi besi berdasarkan beberapa indikator yang berguna untuk penilaian yang berbasis populasi, bila memungkinkan untuk mengukur beberapa indikator. Kombinasi terbaik adalah hemoglobin, reseptor transferrin serum, dan ferritin serum atau pemeriksaan sumsum tulang. Kombinasi tersebut mencerminkan kerusakan fungsional, status cadangan besi, dan efek besi terhadap jaringan tubuh (WHO,2015).

Anemia defisiensi besi merupakan hasil akhir keseimbangan negatif besi yang berlangsung lama. Bila kemungkinan keseimbangan besi yang negatif ini menetap akan menyebabkan cadangan besi terus berkurang (Lanzkowsky,2016). Dilihat dari beratnya defisiensi besi dalam tubuh, dapat dibagi menjadi 3 tingkatan, yaitu: (Purnamasari, 2018)

1. Tahap pertama

Tahap ini disebut *iron depletion* ditandai dengan berkurangnya cadangan besi atau tidak adanya cadangan besi. Hemoglobin dan fungsi protein lainnya masih normal. Pada keadaan ini terjadi peningkatan absorpsi besi non-heme. Serum feritin menurun sementara pemeriksaan lain untuk mengetahui ada kekurangan besi masih normal.

2. Tahap Kedua

Pada tingkat ini yang dikenal dengan istilah *iron deficiency eritropoesis* diperoleh suplai besi yang tidak cukup untuk menunjang eritropoesis. Dari hasil pemeriksaan laboratorium diperoleh nilai serum meningkat dan transfer saturasi menurun sedangkan total kapasitas pengikatan besi (TIBC) meningkat dan *free erythrocyte porphyrin* (FEP) meningkat.

### 3. Tahap ketiga

Tahap ini disebut sebagai ADB, keadaan ini terjadi saat besi yang menuju eritroid sumsum tulang tidak mencukupi sehingga menyebabkan penurunan kadar Hb. Dari mikrositosis dan hipokromik yang progresif. Pada tahap ini telah terjadi perubahan epitel pada ADB yang lebih lanjut.

**Tabel 2.** Tahapan Anemia Defisiensi besi

Hemoglobin	Tahap 1	Tahap 2	Tahap 3
	Normal	Sedikit menurun	Menurun jelas (mikrositik/himokromik)
Cadangan besi (mg)	<100	0	0
Fe serum (ug/dl)	Normal	<60	<40
TIBC (ug/dl)	360-390	>390	>410
Saturasi transferrin (%)	360-390	<10	<10
Ferritin serum (ug/dl)	360-390	<12	<12
Sideroblas (%)	360-390	<10	<10
FEP (ug/dl sel darah merah)	360-390	>200	>200
MCV	360-390	Menurun	Menurun

Sumber : Purnamasari, 2018

### 2.1.2 Epidemiologi

Defisiensi besi adalah malnutrisi mikronutrien tersering yang terjadi di seluruh dunia dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang paling disoroti di

negara berkembang. Penelitian yang ada menunjukkan sebagian besar anak prasekolah di negara berkembang mengalami anemia defisiensi besi. Pada Asia Tengah, Asia Selatan, dan Amerika Latin, anemia defisiensi besi ditemukan sebesar 64,7%, 54,8%, dan 64,7% dari kasus anemia (Ningrum,2023).

Diperkirakan 25% orang di seluruh dunia menderita anemia. Kekurangan zat besi, penyebab paling umum, mengakibatkan 50% dari semua anemia. Tingkat kekurangan zat besi lebih tinggi di negara-negara berkembang dibandingkan dengan Amerika Serikat, di mana prevalensi anemia defisiensi besi pada pria di bawah 50 tahun adalah 1%. Pada wanita usia subur di Amerika Serikat, angkanya adalah 10% karena kehilangan darah akibat menstruasi, sementara 9% anak usia 12 hingga 36 bulan kekurangan zat besi, dan sepertiga dari anak-anak ini mengalami anemia. Meskipun tingkat anemia defisiensi besi rendah di Amerika Serikat, keluarga berpenghasilan rendah sangat berisiko. (Warner, 2023)

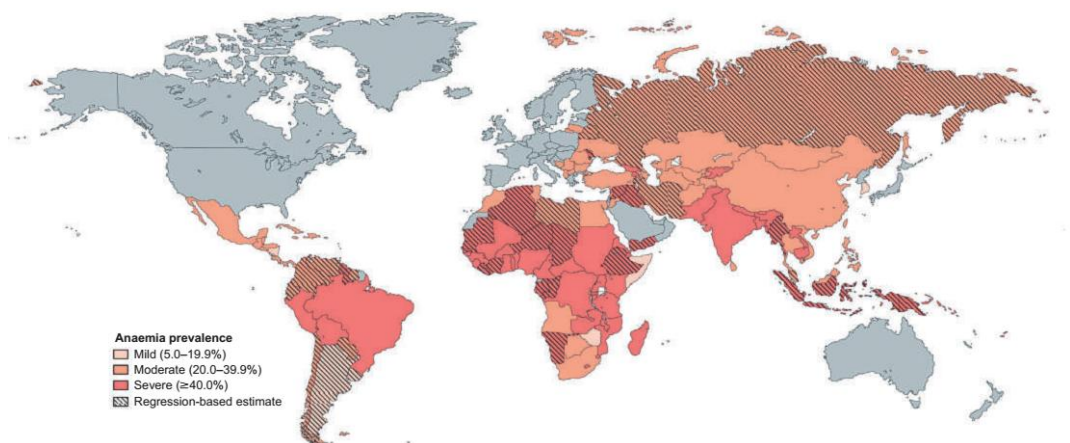


Figure 447-1 Global prevalence of anaemia in children of preschool age (0–5 yr). (Adapted from Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva, Switzerland, 2008, World Health Organization.)

Gambar 1. Insidens Anemia Defisiensi Besi (WHO, 2015)

Data dari *South East Asia Nutrition Survey* (SEANUTS) tahun 2013 didapatkan 55% anak usia 6-21 bulan menderita anemia. Prevalensi ADB pada anak

balita di negara berkembang sekitar 40-45%. Di Indonesia, ADB merupakan salah satu masalah kesehatan gizi utama. Suatu penelitian terhadap 990 bayi Indonesia berusia 3-5 bulan, menunjukkan prevalensi ADB 71%. (Purnamasari, 2018)

Di Indonesia, anemia defisiensi besi juga merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang angka kejadiannya cukup tinggi. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar, sebanyak 21,7% penduduk di Indonesia mengalami anemia. Angka kejadian ADB pada anak usia 12 – 59 bulan sebesar 28,1%, 5 – 14 tahun sebesar 26,4%, dan usia 15 – 24 tahun sebesar 18,4%. (Risikesdas, 2013)

### **2.1.3 Etiologi**

Etiologi anemia defisiensi besi meliputi asupan besi yang tidak adekuat, penurunan absorpsi besi, peningkatan kebutuhan besi, dan peningkatan kehilangan besi. Sebanyak 1 – 2 mg besi berkurang setiap harinya melalui sel-sel yang terlepas pada mukosa saluran gastrointestinal, kulit, dan tubulus ginjal. Pada keadaan normal kehilangan besi dan absorpsi besi berada dalam keadaan seimbang yang berarti jumlah besi yang hilang sama besarnya dengan jumlah besi yang diabsorpsi setiap hari (Johnson-Wimbley,2011) (Ozdemir,2015).

Kekurangan besi dapat menurun akibat : (Purnamasari,2018)

#### **1. Kebutuhan yang meningkat secara fisiologis**

- **Pertumbuhan**

Pada periode pertumbuhan cepat pada usia 1 tahun pertama dan masa remaja kebutuhan besi akan meningkat, sehingga pada periode ini ADB meningkat.

Pada bayi berumur 1 tahun, berat badan akan meningkat 3 kali lipat dan

massa hemoglobin dalam sirkulasi mencapai 2 kali lipat dibandingkan saat lahir. Bayi prematur dengan pertumbuhan sangat cepat, pada usia 1 tahun berat badannya dapat mencapai 6 kali dan massa hemoglobin dalam sirkulasi mencapai 3 kali lipat saat lahir.

- Menstruasi

Penyebab kurang besi terjadi pada anak perempuan adalah kehilangan darah lewat menstruasi.

## 2. Kurangnya besi yang diserap

- Berhubungan dengan makanan yang tidak adekuat

Seorang bayi pada 1 tahun pertama kehidupannya membutuhkan makanan yang banyak mengandung besi. Bayi cukup bulan akan menyerap kurang lebih 200 mg besi selama tahun pertama (0,5 mg / hari) yang sebagian besar digunakan untuk pertumbuhannya. Bayi yang mendapat ASI eksklusif mengalami kekurangan pada 6 bulan pertama. Hal ini disebabkan besi yang terkandung di dalam ASI lebih mudah diserap dibandingkan besi yang terkandung dalam susu formula. Diperkirakan sekitar 40% zat dalam ASI diabsorpsi bayi, sedangkan dari MP-ASI hanya 10% zat yang dapat diabsorpsi.

- Malabsorpsi besi

Keadaan ini sering dijumpai pada anak-anak yang kurang gizi yang mukosa ususnya mengalami perubahan secara histologis dan fungsional.

## 3. Perdarahan

Kehilangan darah menyebabkan perdarahan merupakan penyebab penting terjadinya ADB. Kehilangan darah akan memengaruhi keseimbangan status besi. Kehilangan darah 1 ml akan menurun drastis 0,5 mg, jadi kehilangan darah 3-4 mL / hari (1,5-2mg besi) dapat mengakibatkan keseimbangan negatif besi.

4. Transfusi fetomaternal

Kebocoran darah kronis kedalam sirkulasi ibu akan menyebabkan ADB pada akhir masa janin dan pada awal masa neonatus.

5. Hemoglobinuria

Keadaan ini biasanya dijumpai pada anak-anak yang memakai katup jantung buatan. Pada paroksismal nokturnal hemoglobinuria kehilangan besi melalui urin rata-rata 1,8-7,8 mg / hari.

6. *Iatrogenic blood loss*

Pada anak yang banyak diambil darah vena untuk pemeriksaan laboratorium berisiko untuk menderita ADB.

7. *Idiopathic pulmonary hemosiderosis*

Penyakit ini jarang terjadi. Penyakit ini ditandai dengan pendarahan paru yang hebat dan berulang serta infiltrat paru. Keadaan ini dapat menyebabkan kadar Hb menurun drastis hingga 1,5 - 3 g/dl dalam 24 jam.

8. Latihan yang berlebihan

Pada atlet yang latihan berat seperti olahraga lintas alam, sekitar 40% remaja perempuan dan 17% remaja lelaki kadar feritin serumnya <10 ug/dL.

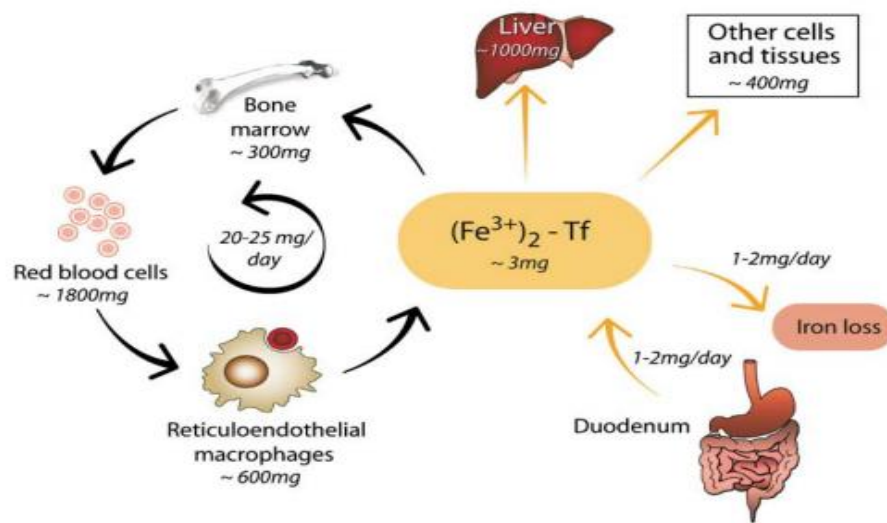
Perdarahan saluran cerna yang tidak tampak akibat iskemia yang hilang timbul pada usus selama latihan berat terjadi pada 50% pelari.

#### **2.1.4 Metabolisme dan Absorpsi Besi**

Besi bersama dengan protein (globin) dan protoforfirin berperan penting dalam pembentukan hemoglobin. Selain itu, besi juga terdapat dalam beberapa enzim yang berperan dalam metabolisme oksidatif sintesis DNA, neurotransmitter, dan proses katabolisme. (Purnamasari, 2018)

Homeostasis besi adalah mekanisme tubuh dalam mempertahankan keseimbangan besi pada kadar tertentu agar dapat mencegah kekurangan atau akumulasi besi yang abnormal. Homeostasis besi tergantung dari mekanisme umpan balik antara kebutuhan besi dan absorpsi besi di usus. (Hentze, W.M and Muckenthaler, U.M, 2004)

Dalam kondisi normal, masukan besi melalui diet sekitar 15 – 25 mg per hari, namun hanya sekitar 5 – 10% (1 – 2 mg) besi yang dapat melalui traktus gastrointestinal. Kehilangan besi melalui deskuamasi sel epitel traktus gastrointestinal hampir sama dengan yang diserap. Total rata – rata besi dalam tubuh sekitar 3 – 4 gram dan lebih rendah pada wanita yang menstruasi. Besi disimpan di dalam sel, terutama dalam makrofag, lien, sumsum tulang, dan hepar sebagai ferritin atau hemosiderin.



**Keterangan gambar :** Homeostasis besi tubuh. Kadar besi plasma dalam tubuh sekitar 10 – 30  $\mu\text{M}$ . Besi yang bersirkulasi dalam plasma akan berikatan dengan transferrin (Tf). Besi dilepaskan ke sirkulasi melalui enterosit duodenum dan diabsorpsi sekitar 1 – 2 mg per hari.

Gambar 2. Homeostasis besi tubuh (Hentze, W.M and Muckenthaler, U.M, 2004)

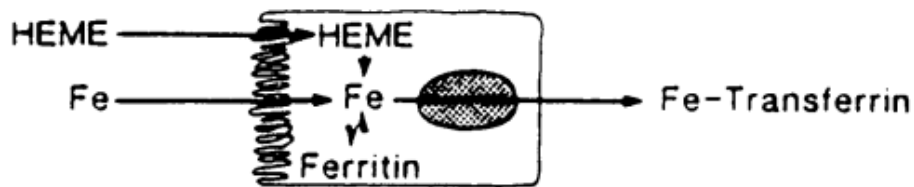
Ada 2 cara absorpsi besi dalam usus, yakni non heme yang merupakan *enhancer* dalam penyerapan besi dan heme yang dapat langsung diserap oleh tubuh tanpa memperhatikan cadangan besi dalam tubuh, asam lambung, ataupun makanan yang dikonsumsi. (Purnamasari, 2018)

Proses absorpsi besi non heme lebih mudah dalam bentuk ion ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ), maka ion ferri direduksi oleh enzim ferri reduktase sitokrom (Dcytb) yang terdapat di membran apikal vilus enterosit duodenum menjadi ion ferro dahulu supaya mudah diserap. Selanjutnya ion ferro oleh DMT-1 (*Duodenal Metal Transporter 1*) masuk ke dalam sel melalui *brush border* membran apikal. (Purnamasari, Rini, 2016)

Absorpsi besi paling banyak terjadi pada duodenum dan jejunum proksimal, disebabkan oleh struktur epitel usus yang memungkinkan untuk itu. Proses absorpsi

besi dibagi menjadi 3 fase, antara lain sebagai berikut: (Conrad, Marcel E and Umbreit, Jay N, 2002)

1. Fase luminal : besi dalam makanan diolah dalam lambung kemudian siap diserap di duodenum.
2. Fase mukosal : proses penyerapan dalam mukosa usus yang merupakan suatu proses yang aktif.
3. Fase korporeal : meliputi proses transportasi besi dalam sirkulasi, utilisasi besi oleh sel-sel yang memerlukan serta penyimpanan besi (storage)



**Intraluminal Factors**

Dietary Iron  
Quantity  
Chemical form  
pH  
Chelation & precipitation

**Mucosal Factors**

Anatomic Factors  
Diminished absorptive surface  
Defective epithelial cells  
Mucosal life span  
Intestinal Motility  
Mucosal Iron  
Quantity  
Chemical Form  
Certain Metals  
Drugs affecting protein synthesis

**Corporeal Factors**

Body Iron Stores  
Iron Turnover  
Erythropoiesis  
Anabolism/catabolism  
Reticuloendothelial blockade  
Ineffective erythropoiesis  
Thalassemia,  
Sideroblastic anemia  
Cong. dyserythropoietic anemia  
  
Hypoxia  
Idiopathic Hemochromatosis  
Neonatal hemochromatosis  
Atransferrinemia  
Ferrochaltase deficiency  
Porphyria cutanea tarda  
Ceruloplasmin deficiency  
Transferrin immune complex disease  
Nonalcoholic steatohepatitis  
Cirrhosis  
Portacaval shunt  
Familial hypochromic anemia with siderosis  
Sub-Saharan hemochromatosis (Bantu siderosis)

Gambar 3. Absorpsi besi di dalam usus (Conrad, Marcel E and Umbreit, Jay N, 2002)

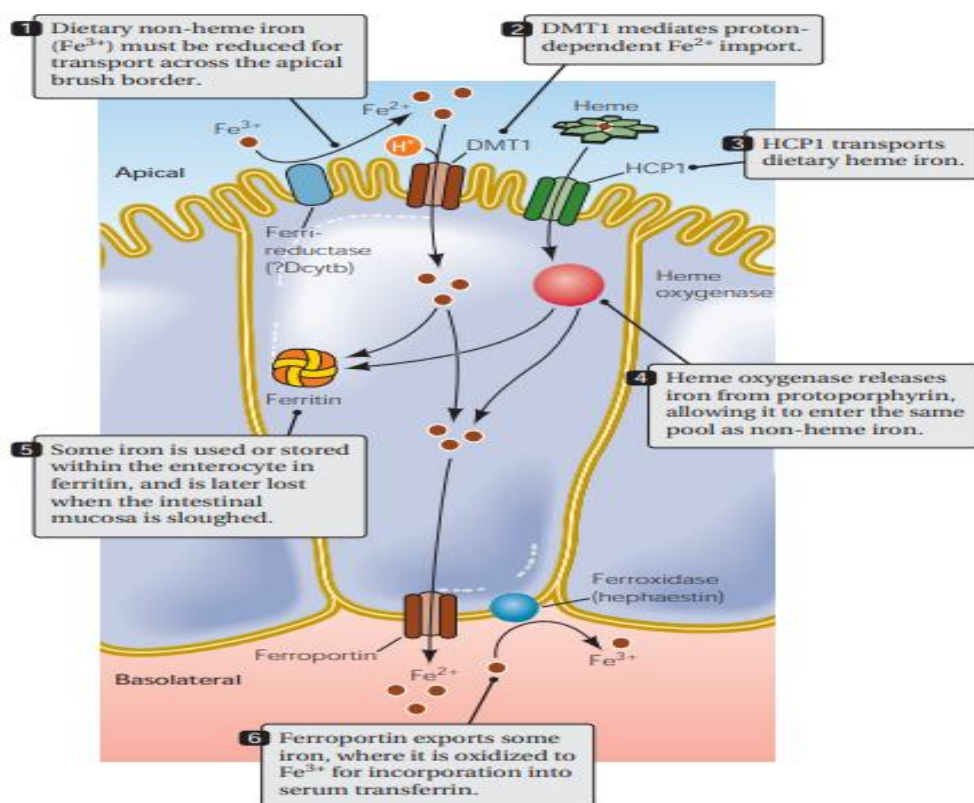
Proses absorpsi zat besi terjadi terutama di usus halus bagian proksimal dan duodenum. Sel-sel yang terlibat dalam proses ini sebagian besar adalah enterosit, sel terpolarisasi dengan sisi apikal menempel dengan lumen usus dan sisi basolateral menempel dengan aliran darah. Zat besi diperoleh melalui dua mekanisme berbeda, yakni :

1. zat besi heme (berasal dari hemoglobin dan degradasi myoglobin dari sumber hewani yang diperkenalkan dengan makanan)
2. zat besi non-heme

Heme diambil oleh endositosis yang dimediasi reseptor, melalui transporter terlokalisasi pada membran enterosit yaitu HCP1 (*Heme Carrier Protein 1*), heme di dalam endosom terdegradasi oleh hemeoksigenase (HO) dan besi yang dilepaskan masuk ke jalur transportasi dan penyimpanan logam. (Donovan et al, 2006)

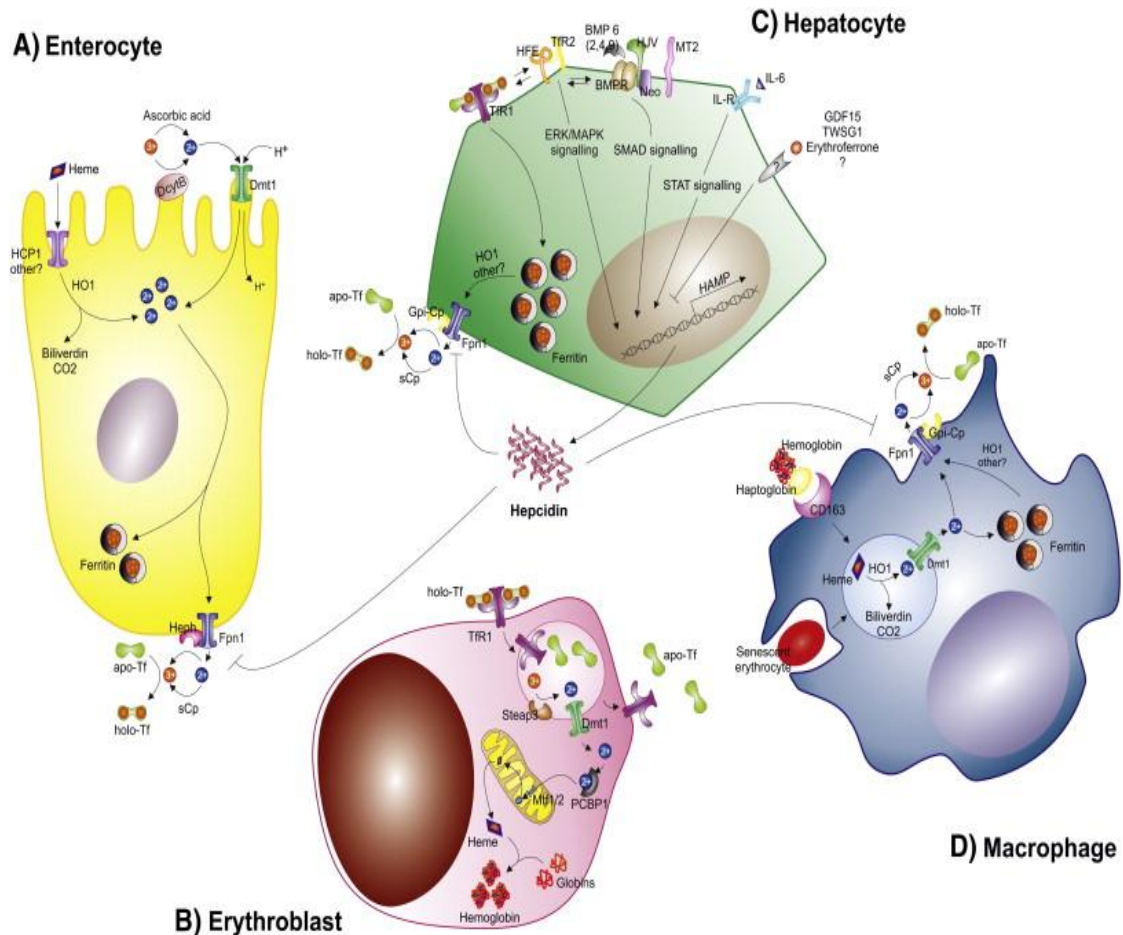
Zat besi non heme mudah larut karena lingkungan asam dari lumen lambung dan duodenum dalam bentuk teroksidasi  $Fe^{3+}$ . Besi ion ferri tidak mampu melewati membran sehingga perlu direduksi menjadi  $Fe^{2+}$  dengan bantuan *Doudenal Cytochrome B* (DCytb) adalah ferrireduktase usus pertama merupakan protein dengan enam domain transmembran, diekspresikan di bagian atas villi yang menggunakan askorbat untuk memungkinkan reduksi  $Fe^{3+}$  menjadi  $Fe^{2+}$  yang

membutuhkan transporter untuk masuk ke dalam enterosit. Transporter besi adalah pengangkut ion logam divalen 1 (DMT1) ditandai dengan 12 segmen transmembran dan terlokalisasi pada membran apikal enterosit dan dalam endosom, di mana ia terlibat dalam masuknya besi yang terikat ke transferrin di dalam sel. Pada kondisi normal DMT1 diekspresikan pada tingkat rendah, tetapi jika terjadi defisiensi zat besi kadarnya akan meningkat pada enterosit duodenum. Setelah proses internalisasi, besi menjadi bagian dari tempat penyimpanan besi intraseluler penting untuk berbagai fungsi metabolisme. Proses absorpsi zat besi heme dan non heme pada usus tampak pada gambar 4 dibawah ini. (Donovan et al, 2006)



**Keterangan gambar :** Zat besi non-heme yang berupa  $Fe^{3+}$  direduksi oleh DCybt untuk menghasilkan  $Fe^{2+}$ . Besi diangkut melewati bagian apikal oleh DMT1 dimediasi oleh  $Fe^{2+}$  yang bergantung pada proton. Zat besi heme dibawa oleh HCP1 ke dalam sel, di mana heme oxygenase berperan untuk melepaskan zat besi dari protoporphirin sehingga dapat berkumpul dengan besi non heme Beberapa besi dieksor melintasi basolateral membran oleh ferroportin dan dioksidasi menjadi  $Fe^{3+}$  untuk dimasukkan ke dalam transferrin serum.

Gambar 4. Absorpsi zat besi heme dan non heme di usus (Donovan et al, 2006)

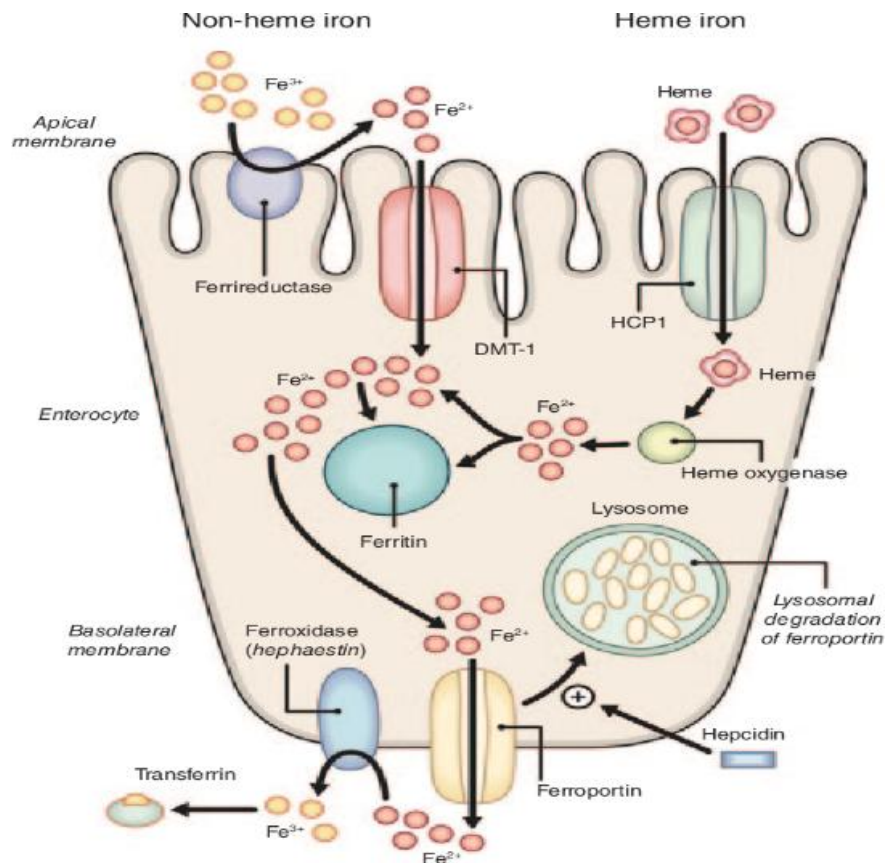


**Keterangan gambar :** **A)** Absorpsi besi heme dan non hema pada enterosit, **B)** Pemakaian besi oleh eritroblas, **C)** Penyimpanan besi di hepatosit, **D)** Recycle besi oleh makrofag. Setelah besi direduksi oleh asam askorbat dan Dcytb pada membran enterosit, zat besi kemudian dibawa oleh DMT-1 ke membran basolateral dimana akan dibawa ke sirkulasi oleh ferroportin yang kemudian terikat dengan transferin. Kemudian besi digunakan oleh mitokondria untuk sistesis heme untuk membentuk hemoglobin. Sebagian besi disimpan dalam bentuk ferritin di hepatosit. Eritrosit yang tua akan difagosit oleh makrofag dan dpat digunakan kembali oleh sel. Pengaturan pengeluaran besi dipengaruhi oleh hepsidin, dimana hepsidin ini akan bekerja di ferroportin, jika kadar besi tinggi dalam plasma maka hepsidin akan melakukan internalisasi dan degradasi ferroportin agar dapat mencegah absorpsi dan pengeluaran besi dari hepatosit dan makrofag.

Gambar 5. Regulasi Metabolisme Besi (Silva et al, 2015)

Proses absorpsi besi non heme lebih mudah dalam bentuk ion ferro ( $Fe^{2+}$ ), maka ion ferri direduksi oleh enzim ferri reduktase sitokrom (Dcytb) yang terdapat

di membrane apikal vilus enterosit duodenum menjadi ion ferro dahulu supaya mudah diserap. Selanjutnya ion ferro oleh DMT-1 (*Duodenal Metal Transporter 1*) masuk ke dalam sel melalui *brush border* membran apikal. (Purnamasari, 2018)



**Keterangan gambar :** Besi heme ( $Fe^{2+}$ ) segera diabsorpsi masuk ke enterosit melalui DMT 1 (Divalent Metalo Transporter-1) yang terdapat pada apeks enterosit. Besi non heme ( $Fe^{3+}$ ) direduksi oleh enzim ferrireduktase menjadi  $Fe^{2+}$  agar dapat melalui DMT 1.  $Fe^{2+}$  keluar dari enterosit menuju plasma melalui gerbang khusus  $Fe^{2+}$  yang disebut ferroportin yang terdapat pada basal enterosit.  $Fe^{2+}$  kemudian dioksidasi menjadi  $Fe^{3+}$  dan diikat oleh transferrin menjadi kompleks ferri-transferin ( $Fe-TF$ ).

Gambar 6. Mekanisme absorpsi besi melalui enterosit (Andrews NC, 2008)

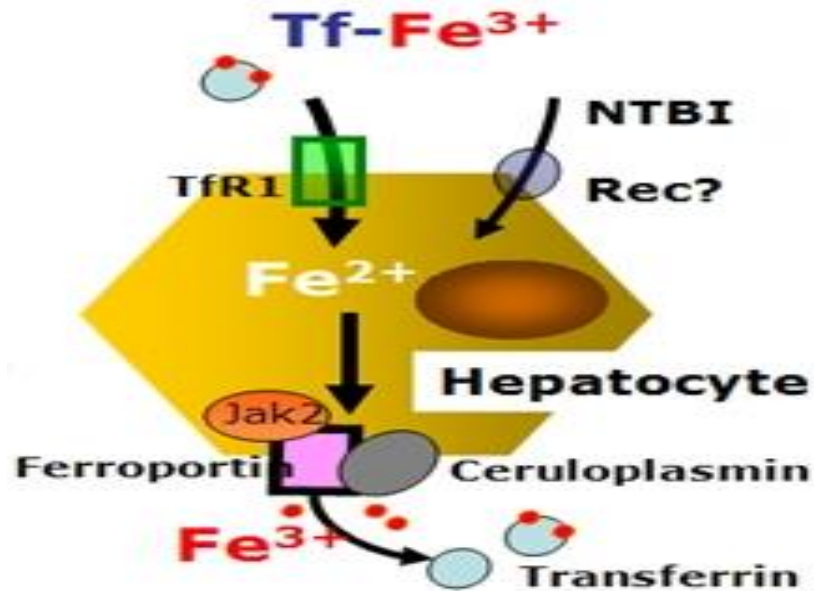
Di dalam sel (endosome) terjadi perubahan pH menjadi asam yang mengakibatkan terlepasnya  $Fe^{2+}$  yang sebagian akan disimpan di dalam sel dalam

bentuk ferritin dan sebagian lagi diikat oleh ferofortin (IREG 1 atau MTP 1) keluar sel melalui duodenum. Ion ferro kemudian dioksidasi oleh ferooksidase Hephaestin (Hp) menjadi ion ferri dan berikatan dengan transferrin (Tf) masuk ke dalam sirkulasi darah. Apotransferin kemudian dilepaskan ke ekstrasel dan berikatan dengan Fe yang lain. Di dalam sirkulasi darah, ikatan Tf-Fe<sup>2+</sup> akan mengikat TfR spesifik di permukaan sel (TfR1 atau TfR2) yang membutuhkan besi. Kadar TfR1 mRNA lebih tinggi di hepar dan TfR1 mRNA mengandung IRE (*Iron Responsive Element*). TfR1 mRNA juga ditemukan di sel Kupffer dan sel endothelial. Pada keadaan defisiensi besi maka kadar TfR1 meningkat, sebaliknya pada keadaan kelebihan besi kadar TfR1 berkurang. (Purnamasari, 2018)

Penyerapan besi dari Tf berlangsung dengan afinitas rendah. Keadaan ini terjadi melalui TfR2 yang umumnya terdapat pada organ tubuh tertentu dan TfR2 mRNA tidak mengandung IRE. Kadar TfR2 mRNA yang tinggi ditemukan di hepatosit dan kadar yang rendah ditemukan di eritrosit immatur, limpa, paru-paru, otot rangka, dan prostat. Sejumlah kecil TfR2 mRNA juga ditemukan di sel Kupffer dan sel endothelial. TfR2 mRNA terbanyak ditemukan di intraseluler, kadarnya meningkat pada kelebihan besi dan berkurang pada defisiensi besi. (Purnamasari, 2018)

Kompleks Fe<sup>3+</sup>-TfR1 masuk ke dalam sel hepatosit (sel prekursor eritrosit dan sel lainnya), lalu terjadi penurunan pH sehingga Fe<sup>2+</sup> dilepas. Sebagian Fe<sup>2+</sup> akan disimpan dalam bentuk ferritin, sebagian lagi akan dibawa ferroportin 1 keluar sel, dan dioksidasi oleh ferooksidase seruloplasmin (Cp). Ikatan Tf-TfR1 akan dibawa

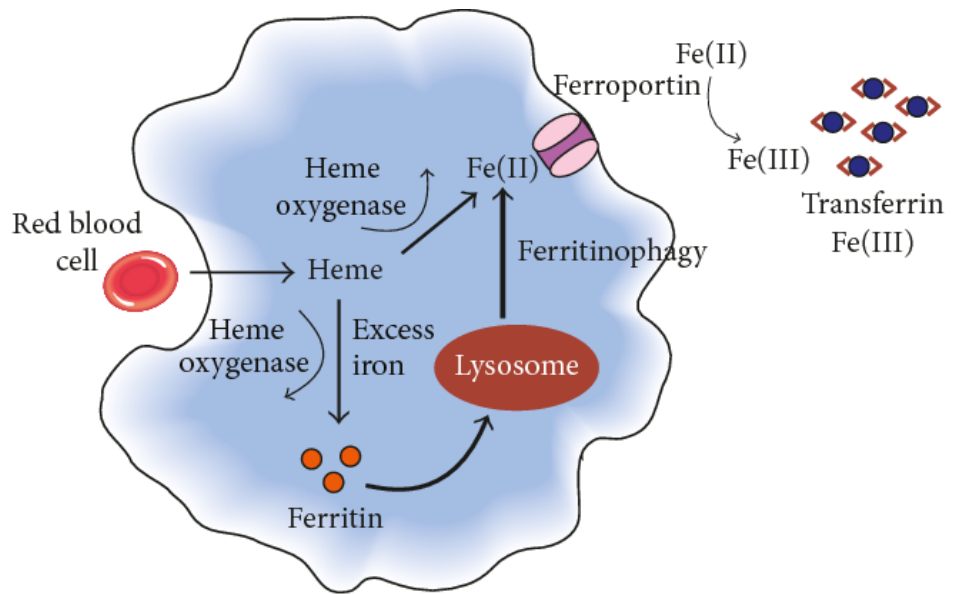
ke permukaan sel dan selanjutnya dieksositososis keluar sel menjadi apotransferin dan TfR1. (Purnamasari, 2018)



**Keterangan gambar :** Kompleks Tf-Fe<sup>3+</sup>-TfR1 masuk kedalam sel hepatosit (sel prekursor eritrosit dan sel lainnya), lalu terjadi penurunan pH sehingga Fe<sup>2+</sup> dilepas. Sebagian Fe<sup>2+</sup> akan disimpan dalam bentuk ferritin, sebagian lagi akan dibawa ferroportin 1 keluar sel, dan dioksidasi oleh ferooksidase seruloplasmin (Cp). Ikatan Tf-TfR1 akan dibawa ke permukaan sel dan selanjutnya dieksositososis keluar sel menjadi apotransferin dan TfR1.

Gambar 7. Metabolisme besi di hepatosit (Purnamasari, 2018)

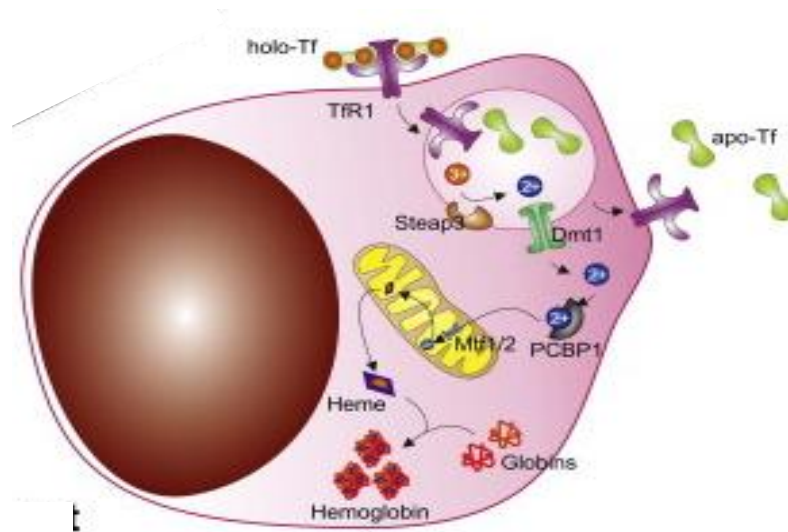
Dalam pembentukan hemoglobin diperlukan besi dalam jumlah yang besar, hal ini terlihat pada tingginya kadar TfR1 pada sel prekursor eritrosit. Pemakaian Kembali besi yang berasal dari hemoglobin sangat tinggi. Eritrosit yang tua akan difagosit oleh makrofag retikuloendotelial dan selanjutnya besi akan dibawa keluar dari makrofag oleh ferroportin 1.



**Keterangan gambar :** Eritrosit difagosit oleh makrofag terutama di spleen. Fe dari eritrosit dapat kembali ke plasma melalui ferroportin pada membran sel makrofag.  $Fe^{2+}$  yang keluar melalui ferroportin kemudian dioksidasi oleh enzim ferro-oksidas pada permukaan sel makrofag menjadi  $Fe^{3+}$  yang akan diikat oleh transferrin.

Gambar 8. Metabolisme besi di makrofag (Andrews NC, 2008)

Didalam tubuh cadangan besi ada 2 bentuk yaitu ferritin dan hemosiderin. Cadangan besi berfungsi mempertahankan homeostasis besi dalam tubuh. Apabila jumlah besi dari makanan tidak mencukupi akan terjadi pemakaian besi yang berasal dari cadangan besi untuk mempertahankan kadar Hb. (Purnamasari, 2018)



**Keterangan gambar :** Sebagian besar Fe-Tf dibawa ke sumsum tulang untuk pembuatan eritrosit. Dua molekul Fe-Tf diikat oleh TFR 1 (transferrin reseptor 1) yang terdapat pada permukaan eritrosit kemudian mengalami internalisasi dalam endosome. Dalam endosome  $Fe^{3+}$  akan akan terlepas dari transferrin dan direduksi oleh STEAP 3 (suatu ferrireductase) menjadi  $Fe^{2+}$  yang akan keluar dari endosome melalui ferroportin menuju sitoplasma yang kemudian dibawa oleh mitokondria sebagai bahan baku pembuatan heme

Gambar 9. Metabolisme besi di eritroblast ( Andrews NC, 2008)

### 2.1.5 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Besi

Terdapat berbagai macam bahan makanan yang banyak mengandung zat besi, antara lain bahan makanan sumber hewani dan nabati. Hati adalah bahan makanan yang paling banyak mengandung zat besi. Daging juga banyak mengandung zat besi. Sayuran hijau daun pun banyak mengandung zat besi.(Lestari, L.A and Helmyati S, 2018)

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi zat besi dalam makanan, antara lain sebagai berikut : (Purnamasari,2018)

a. Sumber hewani

Zat besi yang bersumber dari hewani dapat diserap sekitar 7-22% dibandingkan sumber nabati hanya sekitar 1-6%.

b. Vitamin C

Vitamin C dapat meningkatkan absorpsi besi dari makanan melalui pembentukan kompleks ferro askorbat. Kombinasi 200 mg asam askorbat dengan garam besi dapat meningkatkan penyerapan besi sekitar 25 – 50% (Rieny,2021).

c. Asam lambung

Tingkat keasaman lambung meningkatkan daya larut zat besi. Kekurangan asam klorida dalam lambung dan penggunaan obat - obatan antasida yang bersifat basa dapat menghalangi absorpsi zat besi.

d. Fosfat

Kelebihan fosfat dalam usus dapat menyebabkan terbentuknya kompleks besi fosfat yang menyebabkan zat besi tidak dapat diserap.

e. Fitat dan tannin

Fitat dan tannin merupakan komponen yang biasa ditemukan pada kacang-kacangan, kopi, dan teh, yang dapat menghambat absorpsi besi.

f. Fungsi usus yang terganggu, seperti diare dapat menyebabkan gangguan absorpsi besi dalam usus.

g. Penyakit infeksi juga menyebabkan penurunan dalam proses absorpsi besi.

Absorpsi besi meningkat dalam keadaan pH rendah. Duodenum merupakan tempat penyerapan usus yang baik karena memiliki pH yang rendah dibandingkan dengan ileum ataupun colon. Sedangkan colon lebih memungkinkan penyerapan zat besi yang lebih banyak dibandingkan ileum distal karena retensi mukosa yang rendah (Piskin,2022).

### **2.1.6 Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis anemia defisiensi besi sering terjadi perlahan dan tidak diperhatikan oleh pasien dan keluarganya. Pada yang diagnosis ditegakkan hanya dari temuan laboratorium saja. Adapun gambaran klinis dari anemia defisiensi besi, antara lain sebagai berikut: (Karen J. Marcadante, 2016)

#### 1) Gejala hematologik

Gejala anemia pada umumnya, seperti pucat, pusing, lemas dan letih.

#### 2) Gejala – gejala non-hematologik:

##### a. Mata

Sklera tampak berwarna kebiruan, dapat terjadi pada anemia defisiensi besi yang berat.



Gambar 10. Konjungtiva anemis

b. Mulut

*Angular cheilitis* yang memiliki nama lain *angular cheilosis*, *commissural cheilitis*, *angular stomatitis* atau *perleche* merupakan suatu lesi mulut yang ditandai dengan adanya fisura, kemerahan atau deskuamasi pada sudut mulut, yang disertai rasa sakit, kering, rasa terbakar, dan terkadang disertai rasa gatal.



Gambar 11. *Stomatitis angularis*

c. Lidah

Glossitis merupakan keadaan yang membuat lidah menjadi bengkak, memerah, dan permukaan lidah licin akibat hilangnya papilla lidah.



Gambar 12. Glossitis

d. Kuku

Kuku berbentuk seperti sendok akibat pertumbuhan lambat dari lapisan kuku.



Gambar 13. Koilonikia (*Spoon nail*)

e. Perubahan perilaku

Anoreksia, mudah marah, cengeng. Terjadi gangguan metabolisme di pusat kendali emosi dan kognitif, serta menurunkan aktivitas enzim triptofan dan tirosin hidroksilase yang mengakibatkan gangguan produksi serotonin dan dopamin. Hal ini membuat anak tidak mampu mengendalikan diri dan perasaan, tidak mampu memusatkan perhatian, dan terjadi gangguan perilaku.

f. Fungsi kognitif

Anak dengan defisiensi besi berisiko mengalami gangguan kognitif, sosial-emosional, dan fungsi adaptif. Selain itu, defisiensi besi pada anak juga dapat menyebabkan keterlambatan perkembangan bahasa dan motorik (Ningrum,2023).

g. Pika

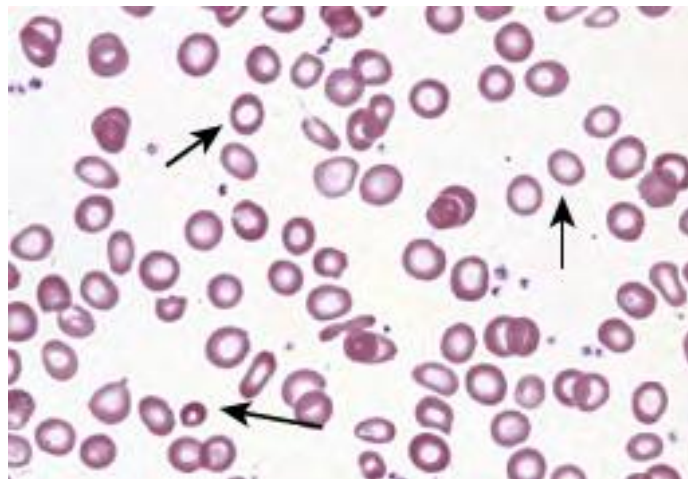
Keinginan makan yang tidak dapat dikendalikan terhadap bahan seperti tepung (amilofagia), es (pagofagia), dan tanah liat (geofagia).

h. Daya tahan tubuh terhadap infeksi menurun, hal ini terjadi karena fungsi leukosit tidak normal. Pada penderita ADB neutrofil memiliki

kemampuan untuk fagosit tetapi kemampuan untuk membunuh *E.coli* dan *S. aureus* menurun (Ningrum,2023).

### 2.1.7 Pemeriksaan Laboratorium

Parameter awal dari hitung darah lengkap biasanya menunjukkan klinisi arah dari anemia defisiensi besi. MCV, MCH dan MCHC yang rendah dan film darah hipokromik sangat mengarahkan terutama jika pasien diketahui mempunyai hitung darah yang normal dimasa lalu. (Sacher RA, Mc Pherson RA, 2000).



Gambar 14. Hipokromik Mikrositik

Bila sebagian dari feritin jaringan meninggalkan sel akan mengakibatkan konsentrasi feritin serum rendah. Kadar feritin serum dapat menggambarkan keadaan simpanan zat besi dalam jaringan. Dengan demikian kadar feritin serum yang rendah akan menunjukkan orang tersebut dalam keadaan anemia gizi bila kadar ferritin serumnya  $<12$  ng/ml. Hal yang perlu diperhatikan adalah bila kadar feritin serum normal tidak selalu menunjukkan status besi dalam keadaan normal.

Karena status besi yang berkurang lebih dahulu baru diikuti dengan kadar feritin (Auerbach & Adamson, 2016).

Tabel 3 memperlihatkan gambaran anemia defisiensi besi pada pemeriksaan laboratorium

Complete blood count:
RDW>14
RBC: low
Hb, Hct: low according to age and gender
MCV: low according to age and gender
When specifying the lower limit of MCV: 70+age (for >10 years)
(if MCV is <72, generally abnormal)
Upper limit of MCV: 84 + age x 0,6 (for >6 months)
(if MCV>98: always abnormal)
MCH<27 pg
MCHC<30%
Thrombocytosis
Rarely: Thrombocytopenia, leukopenia
Peripheral smear:
Hypochromia
Microcytosis
Anisochromia
Anisocytosis
Pencil cells
Rarely: bazophilic stippling, target cells, hypersegmented neutrophils
Serum ferritin<12 ng/mL
*Serum iron: <30 mcg/dL
*TIBC>480 mcg/dL
Transferrin saturation (Iron/TBCx100)<16%
Metzner index (MCV/RBC)<13
*May change by age, gender and other factors. Should be evaluated together.
Hb: hemoglobin; Hct: hematocrit; RDW: erythrocyte distribution volume;
TIBC: total iron binding capacity

**Tabel 3.** Pemeriksaan Laboratorium Anemia Defisiensi Besi

### 2.1.8 Penatalaksanaan

Prinsip tata laksana anemia defisiensi besi adalah mengetahui faktor penyebab dan mengatasinya serta memberikan terapi penggantian dengan preparat besi. Preparat besi dapat diberikan melalui oral atau parenteral. Pemberian per oral lebih aman, murah, dan sama khasiatnya dengan pemberian secara parenteral. Garam ferro di dalam tubuh diabsorpsi oleh usus sekitar tiga kali lebih baik dibandingkan garam ferri, maka preparat yang tersedia berupa ferro sulfat, ferro glukonat, ferro fumarat. Untuk mendapatkan respon pengobatan dosis besi yang dianjurkan 3-6 mg

besi elemental/kgBB/hari diberikan dalam 2-3 dosis sehari. Dosis obat dihitung berdasarkan kandungan besi elemental yang ada dalam garam ferro. Garam ferro sulfat mengandung besi elemental 20%; ferro fumarat mengandung 33%, ferro glukonat 12%; ferro suksinat 22%, dan ferro laktat 36% besi elemental. (Gunadi, et al, 2009)

Pemberian terapi anemia dapat dibagi menjadi tiga bagian yaitu (Bakta IM, 2007):

1. Terapi kausal: terapi ini diberikan berdasarkan penyebab yang mendasari terjadinya anemia defisiensi besi. Terapi kausal ini harus dilakukan segera kalau tidak, anemia ini dengan mudah akan kambuh lagi atau bahkan pemberian preparat besi tidak akan memberikan hasil yang diinginkan.
2. Terapi dengan preparat besi
3. Terapi lain berupa diet, vitamin A, dan transfusi darah.

Respon terapi besi secara oral dapat dinilai dari adanya perbaikan yang signifikan terhadap fungsi neurologis (24 – 48 jam), retikulosit (48 – 72 jam), peningkatan hemoglobin (4 – 30 hari) dan penambahan cadangan besi / ferritin (1-3 bulan). (Karen J. Marcdante, 2015)

Waktu setelah pemberian besi	Respons
12-24 jam	Pergantian enzim besi intraselular : keluhan subjektif berkurang, nafsu makan bertambah
36-48 jam	Respons awal dari sumsum tulang : hiperplasia eritroid
48-72 jam	Retikulositosis, puncaknya pada hari ke 5-7
4-30 hari	Kadar Hb meningkat
1-3 bulan	Penambahan cadangan besi

Tabel 4. Respon terapi besi per oral terhadap peningkatan kadar Hb dan retikulosit. (Schwartz,2000)

## **2.2 Ferritine**

### **2.2.1 Definisi**

Feritin adalah penanda diagnostik utama defisiensi besi. Ferritin adalah cadangan besi utama dalam tubuh dan dijumpai terutama di sel retikuloendotelial pada hati, limpa dan sumsum tulang. Sejumlah kecil secara normal dijumpai pada sirkulasi plasma. Serum ferritin adalah protein penyimpan besi dalam bentuk ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) yang banyak dipergunakan sebagai indikator status besi, tetapi juga merupakan petanda inflamasi (sebagai reaktan fase akut positif). (Ahmed et al., 2021)

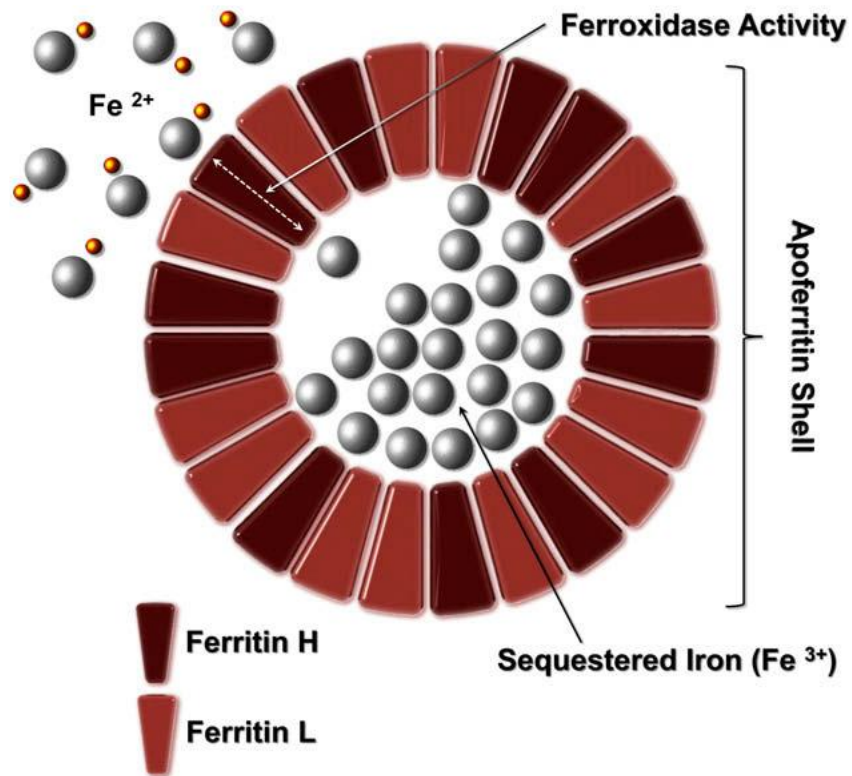
Feritin serum (atau, lebih tepatnya, apoferritin), adalah protein dalam plasma yang mencerminkan simpanan zat besi tubuh dalam keadaan normal. Namun, kadar feritin bersifat labil dan akan meningkat jika terjadi peradangan atau cedera hepatoseluler, sehingga interpretasi kadar feritin menjadi bermasalah. Jika peradangan dapat disingkirkan, kadar feritin merupakan cerminan yang tepat dari simpanan zat besi. Saturasi transferin yang rendah dikombinasikan dengan feritin serum yang rendah (<15-25 ng/mL, tergantung pada laboratorium) menegaskan diagnosis defisiensi besi (Auerbach and Adamson, 2016).

### **2.2.2 Struktur Ferritin**

Molekul feritin terdiri dari lapisan luar protein tiga dimensi dengan diameter 12-13 nm yang membungkus lapisan dalam dengan diameter 7-8 nm. Bagian luar selubung protein feritin melindungi inti dari ferric-hydroxyphosphate dan mampu

membawa 4000 atom fe. Sementara di rongga bagian dalam, feritin mampu mensekuestrasi  $Fe^{+2}$  sebagai mineral ferrihydrate (Rosario et al, 2013).

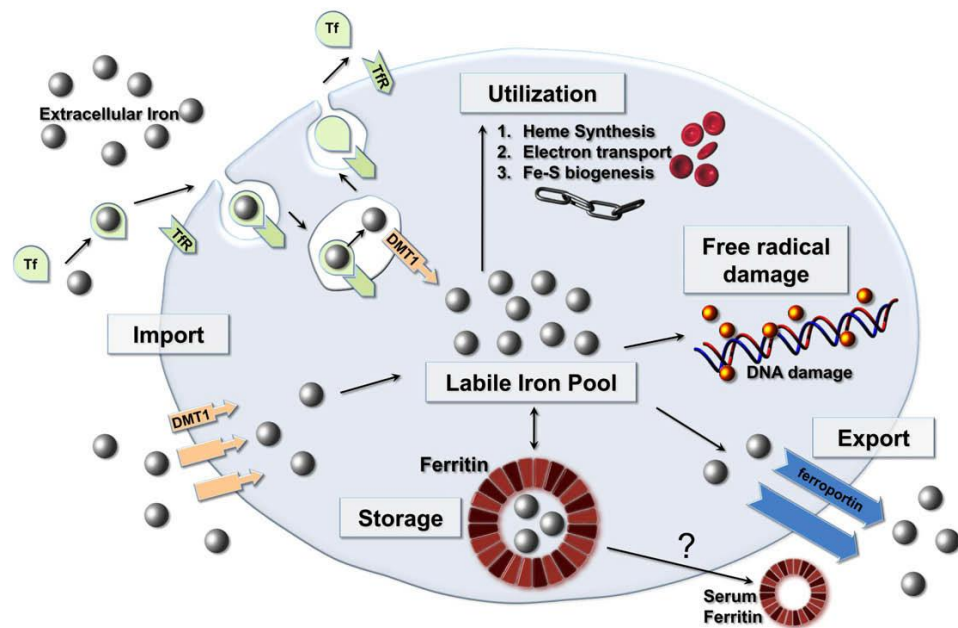
Protein feritin merupakan protein dengan massa molekul sekitar 500 kDa yang terdiri dari 24 subunit dengan 2 tipe subunit yaitu subunit H dan subunit L. Gen yang terekspresi pada subunit H berada pada kromosom 11 (11q13) dan subunit L berada pada kromosom 19 (19q13). Gen H dan L pada manusia memiliki struktur yang sama, namun memiliki intron yang berbeda dalam hal ukuran dan sekuens. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) pada gen feritin mengandung 1.1 kb. Subunit H memiliki ukuran sedikit lebih besar (178 asam amino) dibandingkan subunit L (174 asam amino). Kedua subunit feritin H dan L memiliki fungsi berbeda dalam proses mineralisasi besi. Feritin subunit H memiliki daya proteksi yang lebih baik dibandingkan feritin subunit L. Feritin subunit L sebagian besar berada di dalam sel dan berperan dalam penyimpanan besi (Rosaria et al, 2013).



Gambar 15. Struktur ferritine (Knovich, et al, 2009)

### 2.2.3 Fungsi Ferritin

Ferritin berfungsi sebagai komponen penting dari homeostasis zat besi. Peran utamanya adalah dalam penyerapan zat besi di mana ia berfungsi sebagai ferroxidase, mengubah Fe(II) menjadi Fe(III) saat zat besi terinternalisasi dan tersimpan dalam inti mineral ferritin. Zat besi bersifat toksik dalam sistem seluler karena kemampuannya untuk menghasilkan spesies reaktif yang secara langsung dapat merusak DNA dan protein. Ferritin menangkap dan menyangga kumpulan zat besi intraseluler, dan dengan demikian merupakan komponen kunci dalam kelangsungan hidup organisme. Kerusakan murine homozigot dari ferritin H bersifat mematikan (knovich, et al, 2009).



Gambar 16. Homeostasis Zat Besi Intraseluler: Ferritin berfungsi sebagai ferrokسيدase, mengubah  $Fe^{2+}$  menjadi  $Fe^{3+}$  saat zat besi terinternalisasi dan diasingkan di dalam inti mineral ferritin. Spesies reaktif (ditunjukkan sebagai bulatan kuning) dapat secara langsung merusak DNA dan protein. DMT1 = transporter ion logam divalen 1, Tf = Transferin, TfR = Reseptor transferin.

## 2.3 Probiotik

### 2.3.1 Definisi

Pada tahun 1907, E'lie Metchnikoff, pemenang Hadiah Nobel kelahiran Rusia, menyarankan penggunaan mikroba yang menguntungkan untuk menggantikan mikroba berbahaya dan patogen dalam usus manusia. Istilah 'probiotik' dikenal secara luas pada tahun 1960 oleh Lilly dan Stillwell, yang menyarankan probiotik sebagai zat yang diproduksi oleh mikroorganisme yang mendorong pertumbuhan mikroba lain. Fuller mendefinisikan probiotik pada tahun

1989 sebagai suplemen pakan mikroba hidup, yang secara menguntungkan mempengaruhi hewan inang dengan meningkatkan keseimbangan ususnya. (Kumar,H, 2016)

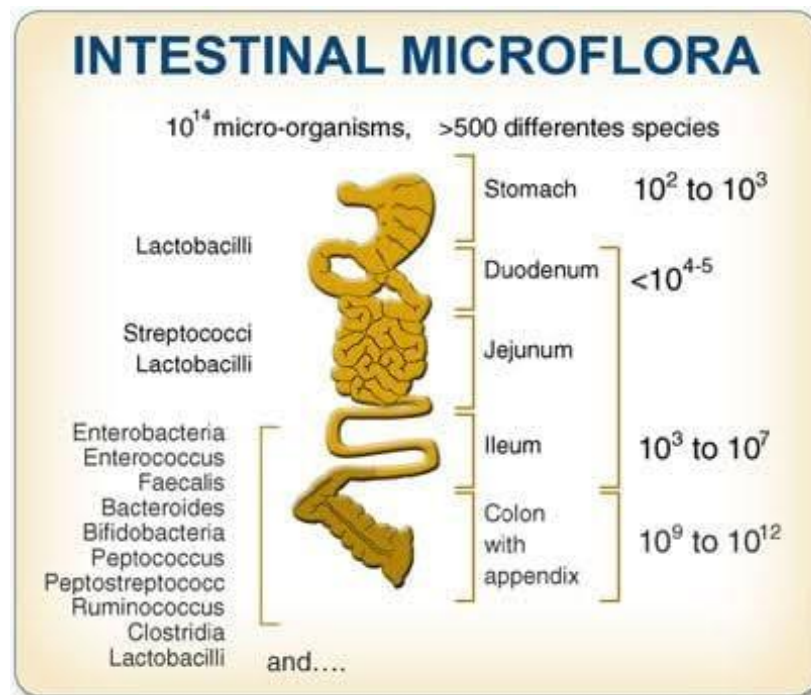
Havenaar menjelaskan bahwa probiotik adalah bakteri tunggal atau campuran yang dapat diaplikasikan ke hewan atau manusia, yang dapat menguntungkan host dengan meningkatkan mutu inang. Dengan mempertimbangkan semua perkembangan dan tren terkini, pedoman FAO/WHO tahun 2002 mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang ketika diberikan dalam jumlah yang memadai memberikan manfaat kesehatan bagi inang. (Kumar,H, 2016)

Saluran pencernaan manusia merupakan rumah bagi triliunan mikroorganisme yang berbeda yang memiliki dampak multidirectional pada metabolisme inang dan fungsi berbagai organ. Semua mikroba yang hidup di dalam usus menciptakan ekosistem kompleks yang disebut mikrobiota manusia. Miliaran bakteri probiotik rentan terhadap berbagai faktor, seperti penggunaan antibiotik dan pengawet makanan yang berlebihan. Probiotik harus dimasukkan ke dalam tubuh melalui makanan dan juga suplemen makanan, dan manfaatnya bagi tubuh manusia bergantung pada dosis yang tepat, yang sangat penting untuk mencapai efek positif. (Zakrzewska Z, et al, 2022)

### **2.3.2 Koloni usus dan mikroorganisme probiotik**

Kolonisasi flora usus (mikrobiota) manusia dimulai saat lahir dan dipengaruhi oleh komposisi diet. Proses kolonisasi tersebut melibatkan interaksi antara mukosa saluran cerna dan stimulasi protein antigen dari kuman (Kusumo, P. Dyah, 2012)

Proses kolonisasi saluran pencernaan (GI / Gastro Intestinal) setelah kelahiran menyebabkan serangkaian suksesi ekologi dengan hasil akhir pembentukan mikrobiota stabil ('micromicroflora') yang unik pada setiap individu. Mikrobiota dewasa stabil terdiri dari 400-1000 spesies, dimana 60% tidak di kultur di luar lingkungan GI. (Kusumo, P. Dyah, 2012)



Gambar 17. Mikroflora Usus. Jumlah koloni dan jenis mikroflora bervariasi pada traktus gastrointestinal.

Mikroba prokariotik dan eukariotik dapat ditemukan, pada saluran cerna bayi dengan dominasi oleh spesies bakteri, sebagian besar spesies bakteri anaerob (97%), sedangkan hanya 3% adalah aerobik (fakultatif anaerob). Komposisi mikrobiota tidak hanya berbeda sepanjang saluran pencernaan tetapi juga crosssectional, dengan populasi yang berbeda yang mendiami mukosa GI dan lumen. Genera anaerobik yang paling umum dalam konsentrasi dalam saluran

pencernaan adalah Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Clostridium dan Lactobacillus. Koloni mikrobiota aerob adalah bakteri Gram-negatif enteric (Escherichia coli dan Salmonella spp.) dan juga bakteri gram-positif cocci (Enterococcus, Staphylococcus dan Streptococcus). Selain bakteri aerob, spesies jamur aerobik, seperti Candida albicans, yang juga termasuk anggota mikrobiota normal. (Kusumo, P. Dyah, 2012)

Probiotik adalah istilah yang merujuk pada mikroorganisme hidup yang saat dikonsumsi akan memberikan berbagai macam manfaat yang baik bagi pencernaan. Oleh karena itu, probiotik tidak hanya bakteri saja, tetapi dapat juga berupa jamur dan ragi.

Tabel 5. Mikroorganisme Probiotik

<b>Lactobacillus species</b>	<b>Bifidobacterium species</b>	<b>Other lactic acid bacteria</b>	<b>Non-lactic acid bacteria</b>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> *	<i>Bacillus cereus</i> var. toyoi*
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> strain Nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> *
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconstoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<b><i>Saccharomyces boulardii</i></b>
<i>L. gallinarum</i> *	<i>B. lactis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i> *	
<i>L. gasseri</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

\*Main application for animal

### 2.3.3 Fungsi Probiotik

Manfaat probiotik bagi kesehatan tubuh dapat melalui 3 (tiga) mekanisme fungsi: (1) fungsi protektif, yaitu kemampuannya untuk menghambat patogen dalam saluran pencernaan. Terbentuknya kolonisasi probiotik dalam saluran pencernaan, mengakibatkan kompetisi nutrisi dan lokasi adhesi (penempelan) antara probiotik dan bakteri lain, khususnya patogen. Pertumbuhan probiotik juga akan menghasilkan berbagai komponen anti bakteri (asam organik, hidrogen peroksida dan bakteriosin yang mampu menekan pertumbuhan patogen); (2) fungsi sistem imun tubuh, yaitu dengan peningkatan sistem imun tubuh melalui kemampuan probiotik untuk menginduksi pembentukan IgA, aktivasi makrofag, modulasi profil sitokin, serta menginduksi hyporesponsiveness terhadap antigen yang berasal dari pangan; (3) fungsi metabolit yaitu metabolit yang dihasilkan oleh probiotik, termasuk kemampuan probiotik mendegradasi laktosa didalam produk susu terfermentasi sehingga dapat dimanfaatkan oleh penderita intoleransi laktosa (Yuniastuti, 2014).

Secara garis besar, probiotik memiliki peran penting diantaranya: (Hemarajata et al, 2013).

## 2. Penguatan barrier epitel

Epitel usus selalu kontak dengan isi lumen dan mikrobiota saluran cerna. Barrier usus (*intestinal barrier*) memiliki mekanisme pertahanan dalam meningkatkan integritas dan melindungi flora normal usus dari lingkungan. Barrier saluran cerna terdiri dari lapisan mukosa, peptida antimikroba, sekretorik Ig, dan *tight junction* epitel. Strain Probiotik *Lactobacillus* meningkatkan integritas barrier usus, yang dapat menyebabkan pemeliharaan toleransi kekebalan, penurunan translokasi bakteri di seluruh mukosa usus, dan fenotipe penyakit seperti infeksi saluran cerna.

Musin merupakan unsur makromolekul mukus epitel usus. Probiotik membantu sekresi mukus sebagai suatu mekanisme untuk memperbaiki fungsi barrier usus dan mengeksklusi patogen. Perbaikan fungsi barrier mukosa usus dapat dimediasi oleh peningkatan ekspresi dan redistribusi protein *tight junction* pada *zonula occludens* (ZO-2) dan protein kinase C (PKC) yang akan menghasilkan rekonstruksi kompleks *tight junction* (Sudarmo, S.M., 2018).

## 3. Peningkatan adhesi ke mukosa usus

Adhesi ke mukosa usus dianggap sebagai persyaratan untuk kolonisasi dan penting untuk interaksi antara probiotik dan host. Adhesi probiotik terhadap mukosa usus penting untuk memodulasi sistem imun dan antagonisme terhadap patogen.

Bakteri asam laktat (LAB, *Lactic Acid Bacteria*) menunjukkan berbagai molekul di permukaan yang diperlukan untuk interaksi dengan sel-sel epitel usus (IECs, *Intestinal Epithelial Cells*) dan lendir. IECs mensekresi musin dan mencegah adhesi bakteri patogen.

Probiotik akan mengeluarkan defensins dari epitel usus, yang merupakan peptida/protein berukuran kecil yang aktif melawan bakteri, fungi, dan virus. Respon terhadap bakteri patogen ialah host akan meningkatkan produksi protein antimikroba (AMPs, *antimicrobial proteins*) seperti  $\alpha$ -defensin dan  $\beta$ -defensin, cathelicidins, C-type

lectins dan ribonuklease. AMP merupakan enzim yang akan membunuh bakteri dengan menyerang struktur dinding sel maupun membran sel bakteri.

#### 4. Kompetisi dengan mikroorganisme patogen

Beberapa mekanisme yang mungkin terjadi pada probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen, antara lain: membentuk mikroekologi pada *host*, memproduksi dan mensekresi substansi antimikroba dan produk metabolitnya, serta berkompetisi untuk pemenuhan nutrisi esensial.

Untuk mendapatkan keuntungan kompetitif, bakteri juga dapat memodifikasi lingkungan mikrobiota untuk membuatnya kurang cocok untuk pesaing mereka. Probiotik membuat suasana lingkungan sekitar epitel usus berubah dengan cara membentuk substansi antimikroba, seperti asam laktat dan asam asetat. Beberapa *Lactobacillus* dan berbagai *Bifidobacteriu* mempunyai *carbohydrate specific binding side* beberapa enteropatogen yang memungkinkan strain tertentu untuk bersaing dengan patogen tertentu melalui reseptor pada sel *host*. Secara umum, strain probiotik dapat menghambat perlekatan bakteri patogen dengan cara menghalangi perlekatan pada reseptor.

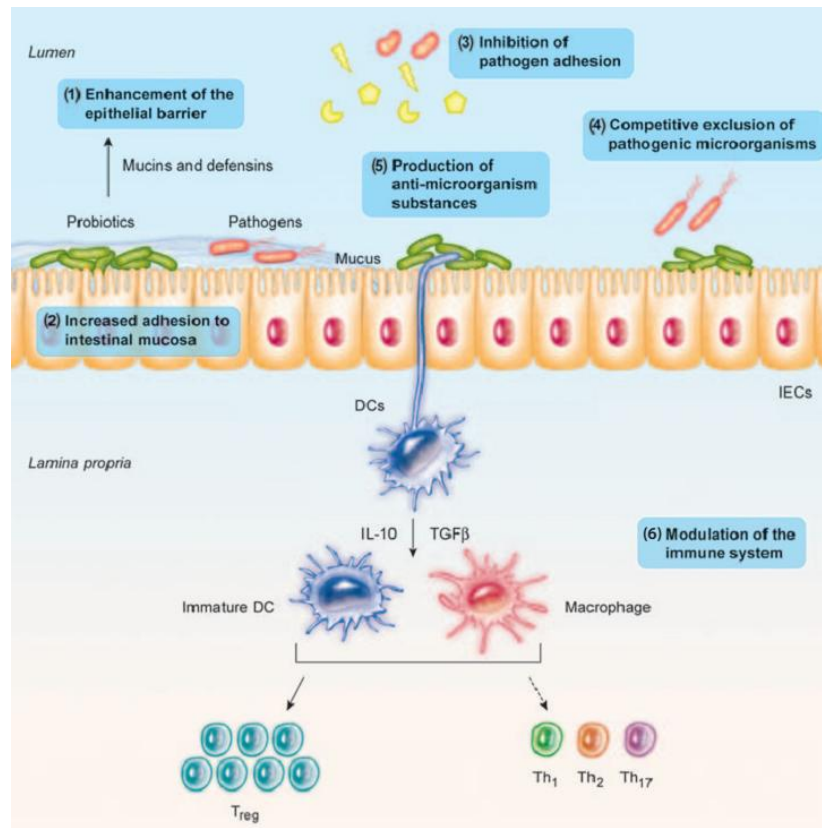
#### 5. Produksi zat antimikroba

Salah satu mekanisme yang diketahui bermanfaat untuk kesehatan dari probiotik adalah senyawa *Low Molecular Weight* (LMW < 1000 Da), seperti asam organik, dan produksi zat antibakteri yang disebut bakteriosin (11.000 Da). Asam organik, seperti asam laktat dan asam asetat, merupakan inhibitor kuat dalam melawan bakteri gram-negatif, dianggap sebagai senyawa antimikroba utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas penghambatan probiotik terhadap patogen. Bentuk tidak terurai dari asam organik memasuki sel bakteri dan memisahkan dalam sitoplasma, akhirnya menurunkan pH intraseluler atau akumulasi intraseluler dari bentuk terionisasi dari asam organik dapat menyebabkan kematian bakteri patogen.

Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa produksi bakteriosin oleh *strain* tertentu dengan keunggulan kompetitif dalam lingkungan mikroba yang kompleks sebagai konsekuensi dari aktivitas antimikroba yang terkait. Produksi bakteriosin dapat menghambat langsung pertumbuhan patogen dalam saluran pencernaan.

6. Modulasi sistem imun

Probiotik membentuk interaksi antara epitel dan sel dendritik (DCs, *Dendritic Cells*) dan monosit/makrofag dan limfosit. Sistem kekebalan tubuh dapat dibagi antara sistem kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif. Respons imun adaptif tergantung pada sel B dan limfosit T, yang spesifik untuk antigen tertentu. Sebaliknya, kekebalan bawaan dapat merespon struktur umum bakteri yang disebut *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs) yang dimiliki oleh sebagian besar bakteri patogen. Respons utama terhadap patogen dikenali oleh *Pattern Recognition Receptor* (PRR), yang mengikat PAMPs. PRRs sebenarnya adalah *Toll Like Receptor* (TLRs). Selain itu, reseptor ekstraseluler Jenis C-lectin (CLRS) dan *Intracellular Nucleotide Binding Oligomerization Domain-Containing Protein* (NOD)-Like *Receptors* (NLRs) yang penting untuk mengirim sinyal pada waktu interaksi dengan bakteri. Sel host yang berinteraksi paling luas dengan probiotik adalah IECs. Selain itu, probiotik dapat berkomunikasi dengan DCs, yang memiliki peran penting dalam imunitas bawaan dan adaptif. Baik IECs dan DCs dapat berinteraksi dan merespons terhadap mikroorganisme saluran cerna melalui PRR.



**Gambar 18.** Mekanisme kerja probiotik. (Brito, M.B, et al, 2012)

Probiotik pada anak sehat berfungsi sebagai pertahanan mukosa seperti proteksi dan pertahanan imunitas saluran cerna seperti lapisan epitel, lapisan mukus, deskuamasi epitel serta sekresi IgA, sangat berpengaruh terhadap perlekatan dari kuman patogen (Drisko dkk., 2003). Probiotik selain mempunyai efek modulasi flora normal saluran cerna, probiotik juga mampu berperan sebagai modulator sistem imun. Probiotik mempunyai efek positif untuk *innate* dan *acquired immunity*. Di klinik, probiotik telah dibuktikan dapat mengontrol inflamasi karena alergi dan menurunkan gejala yang berhubungan dengan dermatitis atopi dan alergi makanan (Walker, 2000).

Respon imun sistemik diinduksi oleh mikroba probiotik setelah berinteraksi dengan sel imun pada plak peyer. Pada plak peyer, probiotik atau fragmenya diinternalisasi oleh sel M atau jalur paraseluler melalui *follicle associated epithelial cell* pada plak peyer. Setelah itu bakteri tersebut atau partikelnya berinteraksi dengan makrofag dan sel dendritik, yang diaktifkan untuk menghasilkan sitokin sebagai akibat dari stimulasi bakteri tersebut terhadap sel imun pada sisi induktor dari respon imun ini, sehingga produksi sitokin meningkat dan juga terjadi perubahan dari sel B IgM ke IgA. (Gadeano, 2007) *Secretory immunoglobulin A* (sIgA) merupakan basis pertahanan pertama di dalam usus untuk melawan patogen yang ada. (Stier, H, 2016)

Suatu penelitian dilakukan oleh Angurana,S.K dengan menggunakan *L. rhamnosus* strain GG selama 7 hari pada anak yang mengalami sepsis. Hasil penelitian tersebut menjelaskan bahwa probiotik dapat menginduksi pengeluaran mediator anti inflamasi seperti IL-10 dan TGF- $\beta$  pada anak yang mengalami kritis akibat sepsis berat. (Angurana,S.K, et al, 2018)

Beberapa cara eliminasi kuman patogen antara lain meningkatnya status imun mukosa usus, proses inhibisi, mengeluarkan hasil akhir metabolik seperti misalnya asam yang akan menurunkan pH lingkungan saluran cerna, dalam suasana asam dapat hidup dengan sedangkan bakteri patogen tidak dapat hidup. Probiotik juga mampu menurunkan konsentrasi endotoksin bakteri secara signifikan. Hal ini dimungkinkan oleh karena kemampuan probiotik meningkatkan pertahanan mukosa untuk mencegah translokasi kuman (Gibson, 1999).

#### 2.3.4 Metabolisme Probiotik

Terdapat dua jenis probiotik yaitu *live probiotic* dan *heat killed probiotic*. *Live* dan *heat killed probiotic* dibedakan dari proses pembuatannya, namun mempunyai mekanisme kerja yang sama terhadap diare, di antaranya yaitu kompetisi dengan enteropatogen, modifikasi toksin bakteri, serta modulasi respon imun dari pejamu (Kimoto dkk., 2004). Diperlukan perlakuan khusus dalam penyimpanan *live probiotic*, misalnya suhu lingkungan harus dipertahankan lebih rendah daripada suhu ruangan. Cara penyimpanan yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya penurunan kualitas hidup probiotik yang kemudian menghasilkan hilangnya dosis dan aktivitas yang tidak dapat diprediksi. Dengan proses tindalisasi, diharapkan *heat-killed probiotic* dapat menjadi sediaan lebih stabil dan tahan terhadap panas. Meskipun telah dimatikan, *heat-killed probiotic* masih tetap mengandung beberapa zat yang penting seperti bakteriosin, peptidoglikan, yang dihasilkan selama fermentasi probiotik. Dengan kandungan seperti ini memberi dampak yang lebih cepat karena mengandung komponen yang siap pakai (Supriatmo, 2006).

Efektivitas pemberian *heat-killed lactobacillus acidophyllus* yaitu mempunyai kemampuan melekat pada sel absorpsi dan sekretorik intestinal manusia, kemudian membentuk suatu biofilm protektif. Pada model seluler, adanya *heat-killed L. acidophyllus* akan menghambat adhesi dan invasi mikroorganisme penyebab diare ke dalam enterosit. Kemampuan lain dari *L. acidophyllus* akan memproduksi agen antimikroba yang diduga mengandung *nonconventional acidic amino acid*. Zat ini efektif menyerang bakteri enterovirulen gram positif dan negatif namun tidak menunjukkan suatu aktivitas penghambatan terhadap bakteri

mikroflora seperti *Bifidobacterium* atau *Lactobacillus*. Mekanisme ini tidak berubah meskipun sudah mengalami pemanasan. Selain itu *heat-killed probiotic* juga menghindari kemungkinan terjadinya translokasi yang terjadi karena mutasi gen mikroba, yang mungkin terjadi pada pemberian *live probiotic* (Nipat dkk., 2000).

### 2.3.5 Dosis Probiotik

Probiotik alami seperti *Lactobacillus acidophyllus*, *Bifidobacterium longum* dan *Streptococcus faecium* mengandung  $1 \times 10^7$  CFU dalam setiap gram. Dalam jumlah tertentu ( $10^7 - 10^{11}$ ) koloni, probiotik dapat melekatkan diri pada mukosa usus (enterosit / kolonosit). Enterosit yang telah jenuh dengan probiotik tidak dapat lagi mengadakan adhesi dengan bakteri patogen. Dalam jumlah tersebut probiotik tidak terbawa oleh arus peristaltik, tidak dipengaruhi asam lambung dan asam empedu. Kolonisasi probiotik menetap selama masukan oral, berkurang atau menghilang dalam waktu satu minggu setelah pemberian dihentikan. Dalam jumlah tersebut probiotik melakukan fermentasi oligosakarida membentuk *short chain fatty acids* (SCFA) (Abbas, 2003).

Sediaan murni probiotik dapat berupa tablet, kapsul, dan granula. Tiap gram probiotik mengandung bakteri asam laktat  $1 \times 10^7$  CFU/gram yang terdiri dari *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, dan *Streptococcus faecium*. Probiotik ini diproduksi dengan teknik penyalutan protein, sehingga meningkatkan stabilitas dan ketahanan bakteri asam laktat terhadap asam lambung dan sekresi empedu, sehingga dapat mencakupi kolon dalam keadaan hidup dan jumlah yang cukup tanpa kehilangan aktivitasnya. (Suryono, 2002)

Oleh karena probiotik tidak secara permanen mengkoloni usus, maka dianjurkan lebih dari satu kali pemberian dengan dosis sebesar  $10^6$  -  $10^{10}$  CFU bakteri hidup, untuk menjaga jumlah tetap di dalam kolon dengan melekatkan diri pada mukosa usus. (Sudarmo, 2004)

Dosis pemberia *Saccharomiches boulardii* pada anak berdasarkan *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines* tentang dosis pemberian probiotik dan prebiotik tergantung pada penyakit yang diderita. Dosis probiotik *Saccharomyces boulardii* yang dianjurkan pada anak yang menderita gastroenteritis akut sekitar 250 – 750 mg/hari (5 – 7 hari); pencegahan terhadap *antibiotic-associated diarrhea* (AAD) 250 – 500 mg; infeksi *H. pylori* 500 mg (terbagi dalam 2 dosis, 2 – 4 minggu) (*World Gastroenterology Organisation*, 2017).

Dosis probiotik bervariasi tergantung pada produk dan penyakit. Hingga saat ini belum ada konsensus yang pasti tentang dosis dan lama pemberian probiotik pada masing-masing penyakit dalam memperoleh khasiat maksimal yang diharapkan. (Anugroho, 2014)

### **2.3.6 Toksisitas Probiotik**

Keamanan pemakaian probiotik dapat dievaluasi dengan mempertanyakan apakah invasi bakteri tersebut pada host dapat menimbulkan infeksi dan apakah infeksi tersebut dapat berakibat buruk. Pada uji toksisitas bakteri probiotik didapatkan bahwa (Berg, 1992, Salminen dan Marteau, 1997) :

1. Pada pemberian tunggal *B. longum* BB 536 per oral, *median lethal dose* (LD50) pada mencit adalah  $> 50$  g/kg ( $5 \cdot 10^{13}$ /kg). Sedangkan pada pemberian *B. longum* BB 536 intraperitoneal LD50  $5 \cdot 10^{11}$ /kg.
2. Pada pemberian oral berulang tidak didapatkan toksisitas bahkan pada dosis pemberian  $2,5 \cdot 10^{11}$  kg/hari selama 1 tahun.

Dalam keadaan tertentu probiotik juga menyebabkan penyakit fatal yaitu *Lactobacillus septicaemia* yang disebabkan oleh konsumsi probiotik oleh orang-orang khususnya dengan sistem kekebalan yang menurun. Pemberian probiotik pada pasien autoimun lebih beresiko mengalami komplikasi karena sistem kekebalan tubuh bisa saja mengira probiotik sebagai agen asing sehingga mengakibatkan respon yang sama seperti infeksi. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan produksi sel darah putih, kelelahan, dan bahkan demam. (Haryo, 2016)

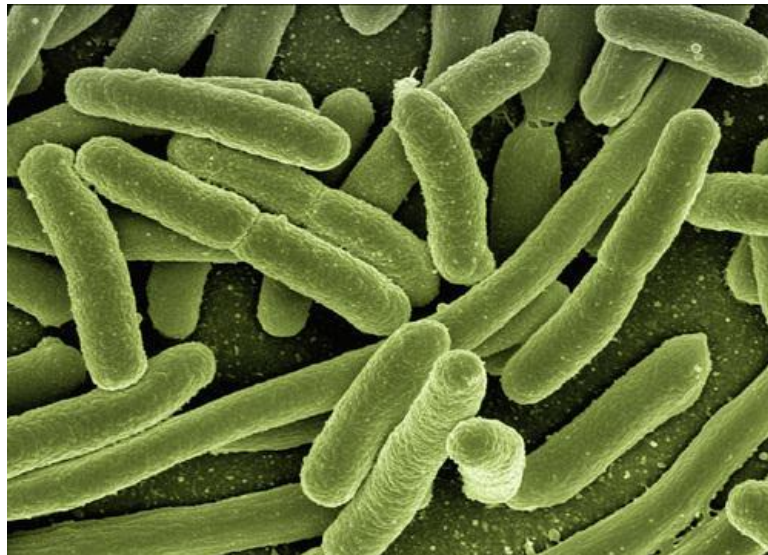
### **2.3.7 *Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium***

*Lactobacillus acidophilus* adalah salah satu dari delapan genus umum dari bakteri asam laktat, berbentuk kokus atau batang, bersifat non motil, dan nonspora yang memproduksi asam laktat sebagai produk utama dari metabolisme fermentasi dan menggunakan laktosa sebagai sumber karbon utama dalam memproduksi energi. (Anugroho, 2014)

*Lactobacillus acidophilus* dapat tumbuh baik dengan oksigen ataupun tanpa oksigen, dan bakteri ini dapat hidup pada lingkungan yang sangat asam sekalipun, seperti pada pH 4 - 5 atau dibawahnya dan bakteri ini merupakan bakteri

homofermentatif yaitu bakteri yang memproduksi asam laktat sebagai satu-satunya produk akhir. (Anugroho, 2014)

*Lactobacillus* telah lama dikenal sebagai flora normal yang berfungsi sebagai agen probiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab infeksi seperti diare. *Lactobacillus* dapat berfungsi untuk kekebalan tubuh karena bakteri ini mampu merangsang pembentukan antibodi yang mencegah kelebihan pertumbuhan bakteri berbahaya, mencegah timbulnya infeksi saluran kemih, meningkatkan perlindungan terhadap bakteri patogen dan virus, memulihkan keseimbangan usus setelah pemberian antibiotik, kemoterapi, mencegah pembentukan gas akibat pembusukan. Peningkatan daya tahan tubuh oleh *Lactobacillus* berhubungan dengan tingkat IgA. Bakteri probiotik juga menstimulasi produksi sitokin dalam darah dan meningkatkan aktivitas makrofag. (Anugroho, 2014)



**Gambar 19.** *Lactobacillus acidophilus*

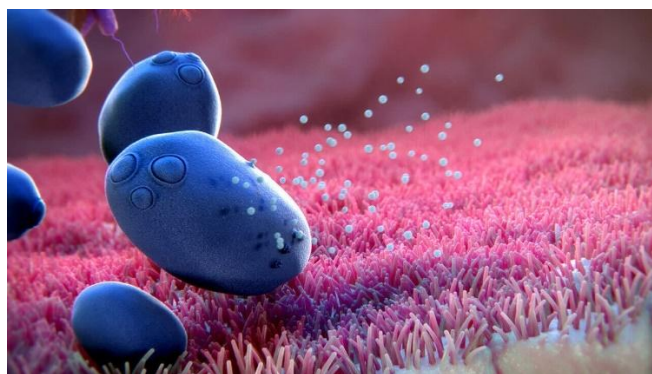
*Bifidobacterium sp* adalah bakteri gram-positif, berkatalase-negatif. Bakteri ini merupakan salah satu dari 32 spesies yang termasuk dalam genus Bifidobacterium. Bakteri ini berbentuk batang dan hidup dalam saluran pencernaan manusia.

Bakteri ini adalah anaerob mikroaerotoleran dan dianggap sebagai salah satu koloni paling awal pada saluran pencernaan manusia pada masih saat bayi dan memproduksi asam laktat yang dapat mencegah pertumbuhan organisme patogen.

### **2.3.8 Saccharomyces boulardii**

*Saccharomyces boulardii* merupakan probiotik jenis ragi, pertama kali diisolasi dari buah leci di Indocina dan diperkenalkan oleh seorang biologis Prancis bernama Henri Boulard pada tahun 1920. Pada tahun 1980, studi pengembangan tentang keuntungan dan *mekanisme* kerja *Saccharomyces boulardii* mulai diteliti. (Tomicic, Zorica M et al, 2016)

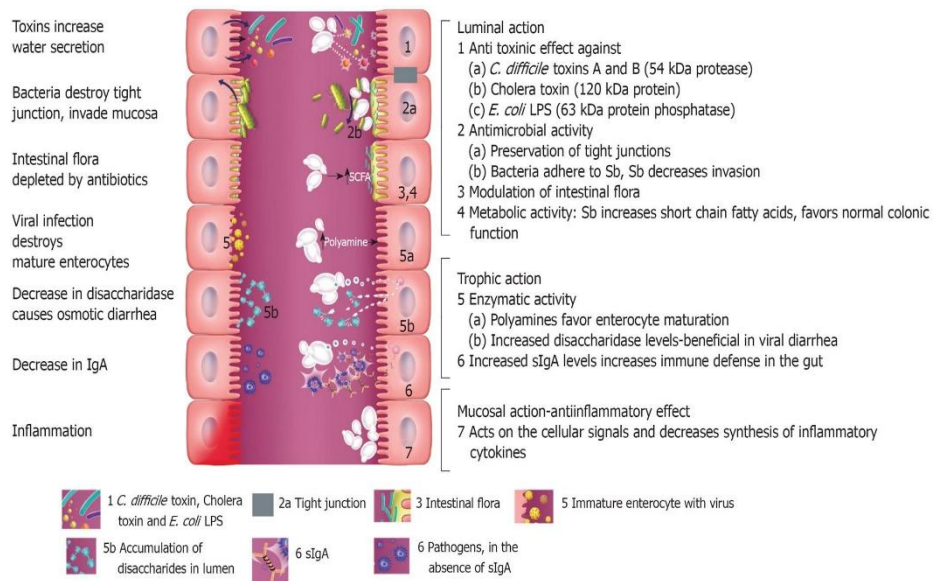
*Saccharomyces boulardii* dapat tumbuh pada suhu optimal 37 °C. *Saccharomyces boulardii* merupakan probiotik yang unik karena dapat tahan pada asam lambung dan tidak mempengaruhi kerja antibiotik, serta tidak mengganggu mikrobiota normal di dalam usus. (Tomicic, Zorica M et al, 2016)



**Gambar 20.** *Saccharomyces boulardii*

Probiotik ini memiliki beberapa peran, diantaranya: memiliki aktivitas antimikroba, penguatan fungsi barrier, dan imunomodulasi. Berdasarkan perannya yang memiliki aktivitas antimikroba, probiotik dapat menurunkan pH luminal, mensekresikan peptida antimikroba, menghambat invasi bakteri, dan menghalangi pelekatan bakteri di sel-sel epitel. Dalam hal penguatan fungsi barrier, probiotik dapat meningkatkan produksi mucus dan meninggikan integritas barrier. (Anugroho, 2014)

Respon imun sistemik diinduksi oleh mikroba probiotik setelah berinteraksi dengan sel imun pada plak peyer. Pada plak payer, probiotik atau fragmennya diinternalisasi oleh sel M atau jalur paraseluler melalui follicle associated epithelial cell pada plak Payer. Setelah itu bakteri tersebut atau partikelnya berinteraksi dengan makrofag dan sel dendritik, yang diaktifkan untuk menghasilkan sitokin sebagai akibat dari stimulasi bakteri tersebut terhadap sel imun pada sisi induktor dari respon imun ini, sehingga produksi sitokin meningkat dan juga terjadi perubahan dan sel B IgM ke IgA. (Gadeano, 2007)



Gambar 21. Mekanisme kerja *S. Boulardii*

*Secretory immunoglobulin A (sIgA)* merupakan basis pertahanan pertama di dalam usus untuk melawan pathogen yang ada. (Stier, H, 2016)

Perbedaan mekanisme kerja dari probiotik golongan bakteri dan ragi dapat diperlihatkan dalam tabel di bawah ini :

Tabel 6. Perbandingan Mekanisme kerja probiotik bakteri dibandingkan *S. boulardii*. (Ohland & MacNaughton, 2010)

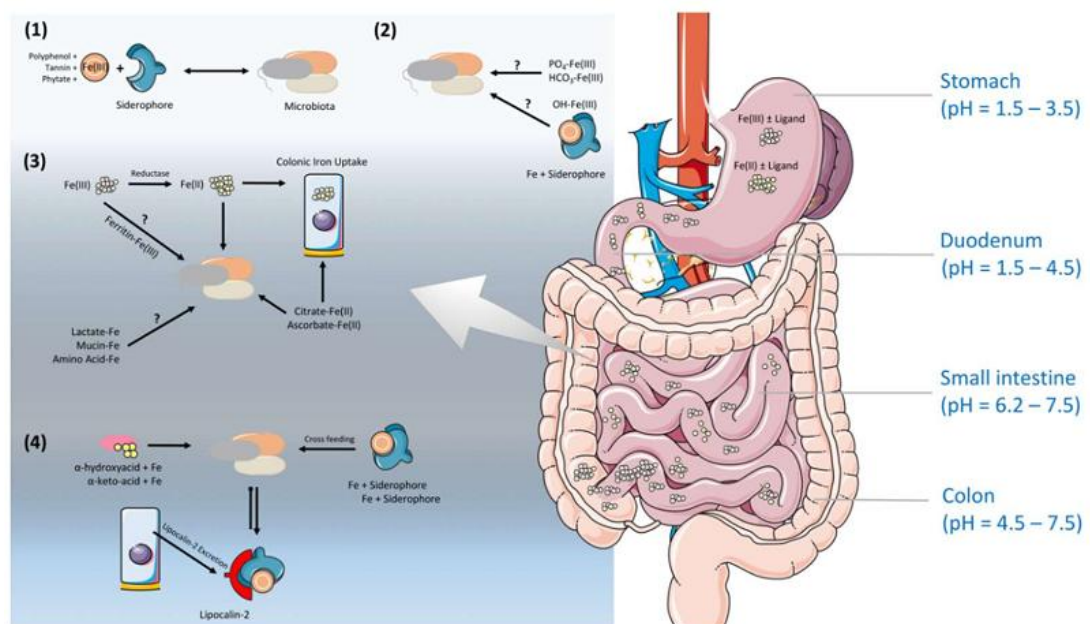
		Strain Bakteri	Strain Ragi ( <i>S.boulardii</i> )
<b>Efek pada lumen usus</b>	Antimikroba	+	-
	Antitoksin	-	+
	Ikatan dengan Patogen	-	+
<b>Efek pada epitel</b>	Adhesi pada sel epitel	+	-
	Kompetisi dengan patogen	+	-
	Efek trophic	-	+
<b>Modulasi sistem imun</b>		+	+

### 2.3.9 Peranan Probiotik Terhadap Anemia Defisiensi Besi

Di sepanjang saluran gastrointestinal, pH usus bervariasi. Asupan makanan pun dapat mempengaruhi pH usus di saluran gastrointestinal. Lambung memiliki pH rendah (pH = 1.5 – 3.5) yang dapat mempengaruhi solubilitas besi ferro dan ferri, baik dengan ligan maupun tanpa ligan. pH di duodenum juga rendah (pH = 1.5 – 4.5). Kondisi asam di sekitar duodenum dapat meningkat setelah berinteraksi dengan makanan. Peningkatan pH di usus halus (pH = 6.2 – 7.5) dapat menurunkan solubilitas besi ferri. Sedangkan pH colon turun akibat produksi laktat dan *short chain fatty acid* (SCFA; asetat, butirat, dan propinat) oleh mikrobiota usus.

Pada lumen kolon (1) Besi berikatan dengan polifenol, termasuk tannin dan fitat, yang membuat besi dapat diakses melalui degradasi enzimatik atau kehilangan besi oleh siderofor; (2) Zat besi yang tidak larut dengan fosfat, karbonat atau oksidasi dapat larut lagi dengan mekanisme yang tidak diketahui, yang mendorong reduksi bakteri dan kelasi siderofor; (3) Sel host dan atau mikrobiota usus dapat mengurasi utilisasi besi terkonjugasi dengan sitrat atau askorbat, ikatan besi dengan

laktat, musin, atau asam amino, mungkin lebih mudah diakses dibandingkan dengan kompleks besi-ferritin oleh mikrobiota melalui mekanisme yang belum diketahui; (4) Siderofor dengan afinitas yang rendah, *alpha-hydroxyacids*, dan *alpha-ketoacids*, secara teori dapat membantu dengan akses yang lebih mudah dari besi, dan dapat membantu *cross-feeding* besi oleh siderofor dan mikrobiota kolon. (Yilmaz, Bahtiyar; Li, Hai, 2018)

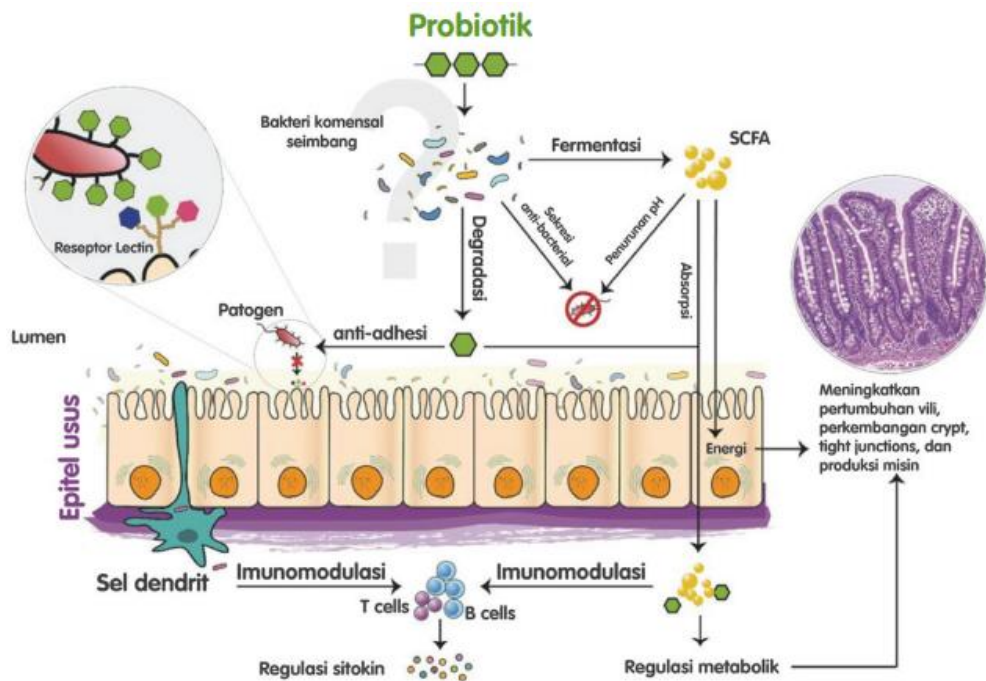


Gambar 22. Mekanisme regulasi besi di lumen usus besar. pH pada saluran cerna bervariasi; intake makanan dapat mempengaruhi pH di traktus gastro-intestinal. Pada lumen usus besar (1) Besi berikatan dengan polifenol, termasuk tannin dan fitat, yang dapat menghasilkan besi melalui degradasi enzim atau pemindahan besi oleh siderofor (2) Ikatan besi yang tidak larut bersama fosfat, karbonat atau oksida dapat mereduksi bakteri atau kelasi siderofor (3) Sel host dan atau mikrobiota usus dapat memanfaatkan bentuk pengurangan besi dengan sitrat atau askorbat, ikatan laktat dan besi, mucin atau asam amino melalui mekanisme yang tidak diketahui (4) Siderofor

dengan afinitas yang rendah, *alpha-hydroxyacids* dan *alpha-keto-acids* relative lebih mudah mengakses besi di usus besar. Yilmaz, Bahtiyar; Li, Hai, 2018)

Penelitian terhadap pengaruh probiotik dan anemia masih sangat sedikit. Dari penelitian yang dilakukan, kemungkinan mekanisme yang terjadi pada peningkatan absorpsi besi oleh probiotik, yakni : (Yeung, Chi Kong, 2005)

1. Produksi asam organik yang difermentasi oleh probiotik pada colon dapat menurunkan pH luminal dan meningkatkan solubilitas besi. Probiotik melindungi mukosa colon dari kerusakan akibat stres oksidatif, sehingga jumlah mineral yang dapat diserap pada colon tidak berkurang.
2. Probiotik atau produk fermentasinya mereduksi Fe(III) menjadi Fe(II) di colon.
3. Produk fermentasi probiotik seperti *short-chain fatty acid* (SCFA) menstimulasi proliferasi epitel sel, sehingga meningkatkan absorpsi besi pada permukaan colon.
4. Produk fermentasi probiotik seperti *short-chain fatty acid* (SCFA) akan meningkatkan proses proliferasi epitel enterosit sehingga mempengaruhi morfologi dan fisiologi mukosa epitel saluran cerna usus dengan memperlebar dan memperdalam villi dan kriptas usus sehingga akan meningkatkan absorpsi zat besi.



**Gambar 23.** Probiotik dimetabolisme oleh mikrobiota komensal usus

(Pourabedin & Zhao 2015)

5. Dapat menurunkan sitokin proinflamasi (interleukin 6, interleukin 12, interleukin 17 dan  $\text{TNF-}\alpha$ ) dan meningkatkan sitokin anti inflamasi (interleukin 10 dan  $\text{TGF-}\beta$ ) sehingga produksi hepsidin akan menurun dan proses absorpsi besi akan meningkat.
6. Menurunkan proses apoptosis pada enterosit sehingga meningkatkan absorpsi besi
7. Bersama vitamin c akan membuat kompleks asam askorbat yang akan mereduksi ion ferro menjadi ion ferri sehingga mudah di absorpsi.

Absorpsi besi meningkat pada sampel anemia defisiensi besi yang diterapi dengan *L. plantarum 299v* dengan suplementasi besi dan vitamin C. Peningkatan penyerapan besi diteliti dengan cara menambahkan strain tersebut pada makanan

tinggi fitat. Asam laktat yang dihasilkan *L. plantarum 299v* dari fermentasi sayuran dan sereal dapat meningkatkan penyerapan besi. Kemungkinan mekanisme yang dapat terjadi adalah efek dari rendahnya pH dan asam organik. Kadar pH yang rendah dapat mencegah pembentukan kompleks besi berkelarutan rendah. Asam organik dapat mengelasi besi dan menjaga besi agar tetap larut, sehingga dapat diserap dengan lebih baik oleh usus. Asam organik juga dapat menunda pengosongan lambung, sehingga dapat meningkatkan penyerapan besi di proksimal intestinum. (Korcok, Davor Jovan dkk, 2018)

Penelitian yang dilakukan silva et al pada 190 anak usia 2 – 5 tahun yang diberikan suplementasi besi dan *Lactobacillus acidophilus* dengan hasil tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan dan grup yang diberi intervensi dalam kadar Hb dan kadar ferritin, hanya terdapat perbedaan signifikan pada MCHC diantara kedua kelompok.

Penelitian yang dilakukan juga oleh skyripnik et al pada hewan coba tikus yang diberikan multispecies probiotik dengan hasil terdapat perbedaan signifikan kenaikan kadar hemoglobin antara kelompok yang diberikan probiotik dengan kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Yaghchi dkk menjelaskan bahwa terjadi peningkatan kadar serum besi dan *total iron binding capacity* (TIBC) pada hewan coba yang terpapar toksin aluminium dan mendapatkan terapi probiotik *saccharomyces boulardii*. (Yaghchi, S. Sadat, dkk, 2018)

## 2.4 Kerangka Teori

