

**KARYA AKHIR**

**MANFAAT PEMBERIAN PROBIOTIK *SACCHAROMYCES BOULARDII*  
TERHADAP KADAR FERRITIN PADA ANAK DENGAN DEFISIENSI BESI**

***EFFECT OF SACCHAROMYCES BOULARDII PROBIOTIC  
SUPPLEMENTATION ON FERRITIN LEVELS IN CHILDREN WITH IRON  
DEFICIENCY***

**RANDY SURYAWAN**

**C105202010**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2025**

**MANFAAT PEMBERIAN PROBIOTIK *SACCHAROMYCES BOULARDII*  
TERHADAP KADAR FERRITIN PADA ANAK DENGAN DEFISIENSI BESI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**RANDY SURYAWAN**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2025**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**MANFAAT PEMBERIAN PROBIOTIK *SACCHAROMYCES BOULARDII*  
TERHADAP KADAR FERRITIN PADA ANAK DENGAN  
DEFISIENSI BESI**

Disusun dan diajukan oleh:

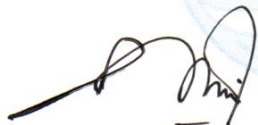
**RANDY SURYAWAN**

**NIM: C105202010**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 29 April 2025  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

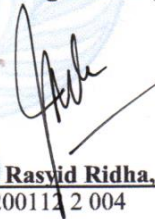
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



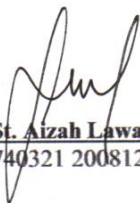
**dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K)**  
NIP. 19580505 198502 1 002

Pembimbing Pendamping,



**Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)**  
NIP. 19730515 200112 2 004

Ketua Program Studi,



**Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)**  
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Randy Suryawan

No. Stambuk : C105202010

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 April 2025

Yang menyatakan



Randy Suryawan

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada, **dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K)** dan **Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu **dr. Hadia Angriani, Sp.A (K)**, **MARS, Prof. dr .A. Dwi Bahagia, Ph.D, Sp.A(K)**, dan **dr. Amiruddin L, Sp.A(K)**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan rumah sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya **Ridwan Malinta** dan **Suryani Ridwan**, serta istri saya **dr. Sri Hardianti** dan kedua anak saya **Izqian Kay Suryawan** dan **Irmela Kayna Suryawan** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses Pendidikan dan dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
7. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan Januari 2021 : **dr. Adhytio Yasashii**, **dr. Nuraeni Ahmad Gasim**, **dr. Nur Aisyah**, **dr. Zulyudisiawan Muin**, **dr. Hardiyanti**, **dr. Rizna Ariani Said**, **dr. Aldora Jesslyn Oentari**, dan **dr. Nurul Hikmah**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
8. Teman – teman PPDS sekaligus tim penelitian penulis (**dr. Sidrah Darma, Sp.A**, **dr. Misjunaling Palayukan, Sp.A**, **dr. Rini Wulandari, Sp.A**, **dr. Utari Prasetyaningrum**, dan **dr. Zulyudisiawan Muin**) yang telah berbaik hati membantu dan bekerjasama dengan baik selama penelitian berlangsung.
9. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 29 April 2025

Randy Suryawan

## **MANFAAT PEMBERIAN PROBIOTIK *SACCHAROMYCES BOULARDII* TERHADAP KADAR FERRITIN PADA ANAK DENGAN DEFISIENSI BESI**

Randy Suryawan, Setia Budi Salekede, Nadirah Rasyid Ridha

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

Corresponding Author

Setia Budi Salekede

Gastroenterohepatology Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Hasanuddin University. Jl. Perintis Kemerdekaan KM.10, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Terapi andalan dalam mengobati kekurangan zat besi adalah suplemen zat besi oral, yang sering dikaitkan dengan berbagai efek samping. Salah satu alternatif yang muncul adalah probiotik. *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) diketahui dapat meningkatkan kadar besi serum dan kapasitas pengikatan besi total pada hewan coba, namun belum terbukti pada kasus anemia defisiensi besi pada anak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas probiotik *S. boulardii* terhadap kadar feritin pada anak dengan anemia defisiensi besi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan uji coba acak tersamar ganda (RCT) yang membandingkan plasebo dan *S. boulardii* yang dilakukan pada bulan Januari-Februari 2025 di laboratorium penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia. Pengambilan sampel penelitian sebelumnya dilakukan oleh tim peneliti di Lembaga Kesejahteraan Sosial Anak di Makassar pada bulan Juni-Desember 2024.

**Hasil:** Sebanyak 41 anak pada kelompok perlakuan dan 40 anak pada kelompok kontrol menyelesaikan penelitian ini. Kedua kelompok mengalami peningkatan kadar feritin yang signifikan ( $p=0,001$ ). Perbandingan antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kadar setelah perlakuan ( $p=0,164$ ) atau perbandingan selisih sebelum dan sesudah perlakuan ( $p=0,148$ ), meskipun kadar feritin setelah perlakuan pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $51,52 \pm 40,07$  vs  $39,82 \pm 29,88$ ), begitu juga dengan selisih kadar feritin ( $34,81 \pm 38,92$  vs  $23,01 \pm 28,02$ ).

**Kesimpulan:** Pengobatan standar dan probiotik *S. boulardii* dapat meningkatkan kadar feritin pada anak dengan defisiensi besi.

**Kata kunci:** anemia, defisiensi zat besi, *Saccharomyces boulardii*

***EFFECT OF SACCHAROMYCES BOULARDII PROBIOTIC  
SUPPLEMENTATION ON FERRITIN LEVELS IN CHILDREN WITH IRON  
DEFICIENCY***

Randy Suryawan, Setia Budi Salekede, Nadirah Rasyid Ridha  
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar,  
Indonesia / Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar

Corresponding Author:

Setia Budi Salekede

Gastroenterohepatology Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hasanuddin  
University

Jl. Perintis Kemerdekaan KM.10, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

**ABSTRACT**

**Background:** The mainstay therapy in treating iron deficiency is oral iron supplements, which is often associated with various side effects. One emerging alternatives is probiotics. *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) is known to increase serum iron levels and total iron binding capacity in experimental animals, but has not been proven in cases of iron deficiency anemia in children. This study aimed to determine the efficacy of *S. boulardii* probiotic on ferritin level in children with iron deficiency.

**Methods:** This study was a double-blinded, randomized controlled trial (RCT) comparing placebo and *S. boulardii* that was conducted in January– February 2025 at the research laboratory of Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia. The previous study sampling was conducted by the research team at the Child Welfare Institution in Makassar in June– December 2024.

**Results:** A total of 41 children in the treatment group and 40 children in the control group completed the study. Both groups experienced significant increases in ferritin levels ( $p=0.001$ ). Comparison between groups did not show significant differences in levels after treatment ( $p=0.164$ ) or comparison of the difference before and after treatment ( $p=0.148$ ), although ferritin levels after treatment in the treatment group were higher than in the control group ( $51.52 \pm 40.07$  vs  $39.82 \pm 29.88$ ), as well as in the difference in ferritin levels ( $34.81 \pm 38.92$  vs  $23.01 \pm 28.02$ ).

**Conclusion:** Standard treatment and *S. boulardii* probiotic might increase ferritin levels in children with iron deficiency.

**Keywords:** anemia, iron deficiency, *Saccharomyces boulardii*

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR ARTI SINGKATAN</b> .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang Masalah</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	6
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	6
<b>1.3.1 Tujuan Umum</b> .....	6
<b>1.3.2 Tujuan Khusus</b> .....	6
<b>1.4 Hipotesis</b> .....	7
<b>1.5 Manfaat Penelitian</b> .....	7
<b>1.5.1 Pengembangan Ilmu</b> .....	7
<b>1.5.2 Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis</b> .....	7
<b>1.5.3 Data penelitian selanjutnya</b> .....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	9
<b>2.1 Probiotik</b> .....	9
<b>2.1.1 Definisi</b> .....	9
<b>2.1.2 Koloni Usus dan Mikroorganisme Probiotik</b> .....	9
<b>2.1.3 Fungsi Probiotik</b> .....	11
<b>2.1.4 Metabolisme Probiotik</b> .....	13
<b>2.1.5 Dosis Probiotik</b> .....	14
<b>2.1.6 Toksisitas Probiotik</b> .....	16
<b>2.1.7 Toksonomi <i>Saccharomyces boulardii</i></b> .....	16

2.1.8 Mekanisme Kerja <i>Saccharomyces Boulardii</i> .....	17
2.1.9 Peranan Probiotik Terhadap Defisiensi Besi.....	20
2.2 Anemia Defisiensi Besi .....	24
2.2.1 Definisi .....	24
2.2.2 Epidemiologi .....	25
2.2.3 Etiologi Anemia Defisiensi Besi .....	26
2.2.4 Metabolisme dan Absorpsi Besi .....	29
2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Besi.....	41
2.2.6 Gejala Klinis .....	42
2.2.7 Pemeriksaan Laboratorium.....	44
2.2.8 Penatalaksanaan.....	46
2.3 Ferritine .....	47
2.3.1 Definisi .....	47
2.3.2 Struktur Ferritin .....	47
2.3.3 Fungsi Ferritin.....	48
2.4 Kerangka Teori .....	50
<b>BAB III KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>51</b>
<b>BAB VI METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>52</b>
4.1 Desain Penelitian .....	52
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	52
4.3 Populasi Penelitian .....	52
4.3.1 Populasi target.....	52
4.3.2 Populasi terjangkau .....	52
4.3.3 Sampel.....	52
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel .....	53
4.4 Perkiraan Besar Sampel .....	53
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	54
4.5.1. Kriteria Inklusi.....	54
4.5.2 Kriteria Eksklusi .....	54

4.5.3 Kriteria Drop Out .....	55
4.6 Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	55
4.7 Cara Kerja.....	55
4.7.1 Alokasi Subyek .....	55
4.7.2 Prosedur Penelitian .....	55
4.8 Evaluasi Klinis.....	57
4.9 Alur Penelitian.....	57
4.10 Identifikasi Variabel .....	57
4.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	58
4.11.1 Definisi Operasional .....	58
4.11.2 Kriteria Objektif .....	59
4.12 Pengolahan dan Analisis Data .....	60
4.12.1 Analisis univariat.....	60
4.12.2 Analisis bivariat.....	61
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>62</b>
5.1 Jumlah Sampel .....	62
5.2 Analisis Karakteristik Subjek Penelitian .....	64
5.3 Evaluasi Hasil Terapi.....	67
5.3.1 Analisis kadar ferritin pada masing-masing kelompok perlakuan .....	67
5.3.2 Analisis perbandingan kadar ferritin pada kelompok A setelah diberikan terapi standar bersama probiotik <i>Saccharomyces Boulardii</i> dan kelompok B setelah diberikan terapi standar bersama plasebo .....	68
5.3.3 Analisis perbandingan selisih kadar ferritin pada kelompok A setelah diberikan terapi standar bersama probiotik <i>Saccharomyces Boulardii</i> (ragi) dan kelompok B setelah diberikan terapi standar bersama plasebo. ....	69
5.3.4 Analisis perbandingan jumlah anak dengan defisiensi besi dan tidak defisiensi besi pada kelompok A setelah diberikan terapi standar bersama probiotik <i>Saccharomyces Boulardii</i> (ragi) dan kelompok B setelah diberikan terapi standar bersama plasebo .....	70
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>71</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>76</b>

<b>7.1 Kesimpulan</b> .....	76
<b>7.2 Saran</b> .....	77
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	78
<b>LAMPIRAN</b> .....	78

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Mikroorganisme Probiotik	11
2. Beberapa Deskripsi Produk <i>S. boulardii</i> di Eropa & Amerika	16
3. Perbandingan <i>Saccharomyces boulardii</i> dengan probiotik strain lainnya pada absorpsi besi	19
4. Kadar Hemoglobin Sesuai Usia	23
5. Hasil Pemeriksaan Laboratorium pada 3 tahap defisiensi besi	44
6. Respon terapi besi	45
7. Karakteristik Sampel Penelitian	63
8. Analisis hasil pemeriksaan laboratorium pada masing-masing kelompok	65
9. Analisis Kadar Ferritin pada kelompok A	66
10. Analisis kadar ferritin pada kelompok B	67
11. Perbandingan kadar ferritin pada kelompok A dan B setelah terapi	67
12. Perbandingan Selisih Kadar ferritin pada kelompok A dan B setelah terapi	68
13. Perbandingan Jumlah anak dengan defisiensi besi dan tidak defisiensi besi pada kelompok A setelah diterapi dan kelompok B setelah terapi	69

## DAFTAR GAMBAR

Nomor

1. Mikroba Usus	7
2. Mekanisme Kerja probiotik	9
3. Mikrografi elektron <i>S. boulardii</i>	14
4. Mekanisme Kerja Probiotik <i>S. boulardii</i>	15
5. Mekanisme Regulasi Besi di Lumen Usus	17
6. Mekanisme Absorpsi Besi pada Eritrosit	18
7. Insidensi Anemia Defisiensi Besi	22
8. Homeostasis Besi Tubuh	26
9. Absorpsi Besi	27
10. Absorpsi Zat Besi Heme dan Non Heme	29
11. Mekanisme Absorpsi Besi Melalui Eritrosit	30
12. Pengaturan Besi Oleh Mukosa Usus	31
13. Metabolisme Besi di Hepatosit	32
14. Metabolisme Besi di Makrofag	33
15. Mikrograf Elektron dari Sel-sel goblet mukosa usus normal dan anemia def.besi	34
16. Peranan Hcpidin Pada Homeostasis Besi	36
17. Blue Sclera	38
18. Stomatitis Angularis	38
19. Glositis	39
20. Koilonokia	39
21. Hipokromik Mikrositik	40
22. Struktur Ferririne	44
23. Homeostasis Zat Besi Intraseluler	45
24. Alur Penelitian	53
25. Diagram Skema Penelitian	59

## DAFTAR ARTI SINGKATAN

<b>SINGKATAN</b>	<b>ARTI DAN KETERANGAN</b>
AAD	<i>Antibiotic-Associated Diarrhea</i>
ADB	Anemia Defisiensi Besi
ASI	Air Susu Ibu
BB	Berat Badan
B. longum	<i>Bifidobacterium Longum</i>
CFU	<i>Colony Forming Unit</i>
DCs	<i>Dendritic Cells</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DMT-1	<i>Duodenal Metal Transporter 1</i>
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
Fe <sup>2+</sup>	Besi Ferro
Fe <sup>3+</sup>	Besi Ferri
FEP	<i>Free erythrocyte protoporphyrins</i>
Hb	Hemoglobin
HFE	<i>High Fe<sup>2+</sup></i>
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
IECs	<i>Intestinal Epithelial Cells</i>
IgA	Immunoglobulin A
IgM	Immunoglobulin M
IL 6	Interleukin 6

IRE	<i>Iron Responsive Element</i>
IREG 1	<i>Iron-Regulated Transporter 1</i>
JNK 2	Janus Kinase 2
<i>L. acidophyllus</i>	<i>Lactobacillus acidophyllus</i>
LPS	Lipopolisakarida
MCH	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCV	<i>Mean Corpuscular Volume</i>
MP-ASI	Makanan Pendamping ASI
mRNA	<i>Messenger-Rybonucleic Acid</i>
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
PRC	<i>Packed Red Cell</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>
Riskesmas	Riset Kesehatan Dasar
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCFA	<i>Short Chain Fatty Acids</i>
SEANUTS	<i>South East Asia Nutrition Survey</i>
sIgA	<i>Secretory Immunoglobulin A</i>
TIBC	<i>Total Iron Binding Capacity</i>
TfR	<i>Transferrin Receptor</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TTD	Tablet Tambah Darah
WHO	<i>World Health Organization</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang disebabkan oleh kekurangan zat besi yang dibutuhkan untuk sintesis hemoglobin. Menurut Dallman, ADB adalah anemia akibat kekurangan zat besi sehingga konsentrasi hemoglobin menurun di bawah 95% dari nilai hemoglobin rata-rata berdasarkan umur dan jenis kelamin yang sama (Ajeng, 2016).

Defisiensi besi merupakan penyebab paling sering dari anemia di seluruh dunia, yang menyebabkan sel darah merah menjadi mikrositik dan hipokromik pada apusan darah tepi. Pasien sering kali mengalami keluhan nonspesifik seperti kelelahan dan sesak saat beraktivitas. Pasien ADB ditemukan dengan waktu rawat inap lebih lama di rumah sakit dan komplikasi yang lebih banyak (Warner et al, 2020).

Dari jenis anemia, anemia defisiensi besi terjadi pada sekitar 30% populasi dunia, dan sebagian besar dari mereka hidup di negara berkembang. Anemia defisiensi besi juga merupakan salah satu masalah kesehatan utama dengan angka kejadian yang tinggi di Indonesia. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2018), 21,7% penduduk Indonesia mengalami anemia. Angka kejadian ADB untuk anak usia 12 hingga 59 bulan sebesar 28,1%, untuk anak usia 5 hingga 14 tahun sebesar 26,4%, dan untuk anak usia 15 hingga 24 tahun sebesar 18,4%. Kondisi ini perlu mendapat perhatian serius karena anemia memiliki dampak luas yang dapat menurunkan kualitas sumber daya manusia karena dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan, penurunan konsentrasi dan menurunkan produktivitas kinerja pada anak. (Riskesdas, 2018)

Zat besi, mikromineral yang berperan penting dalam pembentukan hemoglobin dalam sel darah merah, berfungsi untuk mengikat zat-zat yang akan diangkut hemoglobin. Asupan zat besi yang cukup dapat meningkatkan kadar hemoglobin dalam darah serta memaksimalkan fungsinya sebagai pengangkut oksigen ke seluruh tubuh. (Fitriany and Saputri, 2018)

Mereka yang menderita defisiensi besi mungkin mengalami masalah dengan absorpsi besi di usus serta perubahan pada mukosa usus. Selain itu, pemberian

suplementasi besi untuk mengobati anemia defisiensi besi dapat menyebabkan diare, karena dapat mengakibatkan perubahan pada mukosa usus yang mengurangi absorpsi mineral (termasuk zat besi) di usus. (Ghanchi, Adnaan, 2019)

Feritin adalah protein utama yang berfungsi menyimpan cadangan besi di dalam tubuh, terutama di hati, limpa, dan sumsum tulang. Dalam pemeriksaan laboratorium, kadar feritin serum menjadi indikator yang paling sensitif untuk menilai status cadangan zat besi. Nilai feritin yang rendah secara khas menunjukkan defisiensi besi dan sering kali digunakan sebagai parameter utama dalam menegakkan diagnosis. Namun demikian, nilai ambang batas yang digunakan harus disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, serta kondisi klinis pasien. (Kurniati, 2020).

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang banyak dikembangkan dan bermanfaat bagi kesehatan, biasanya dengan memperbaiki atau memulihkan flora usus. Sumber probiotik termasuk bakteri *Lactobacillus species*, *Bifidobacterium species*, ragi *Saccharomyces boulardii*, dan jamur. (Silalahi, Jansen, 2006)

Optimalisasi peran probiotik adalah salah satu solusi potensial untuk mengatasi anemia defisiensi besi. Studi menunjukkan bahwa probiotik memengaruhi penyerapan besi di usus. Studi yang melibatkan probiotik *Lactobacillus plantarum* menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan penyerapan besi di usus. Menurut Sunberg, Maria (2011), probiotik berfungsi di traktus intestinal dengan mengurangi pH dan bakteri patogen di usus. (Anugroho, Dito, 2014) 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 Mogilner et al pada tahun 2007 melaporkan bahwa pemberian *Lactobacillus GG* menurunkan proses apoptosis enterosit pada hewan coba tikus dengan short bowel syndrom. Probiotik bermanfaat menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA) yang berperan dalam meningkatkan proses proliferasi epitel enterosit, sehingga mempengaruhi morfologi dan fisiologi mukosa epitel usus dengan cara memperlebar dan memperdalam villi dan kriptas usus, sehingga absorpsi zat

makanan meningkat. Selain itu, probiotik dapat meningkatkan jumlah sel goblet pada mukosa intestinal dengan mensekresi mukus dari sel goblet yang merupakan salah satu faktor pendukung barrier intestinal, sehingga mencegah invasi kuman patogen ke dalam saluran cerna. (Matur et al, 2014)

Penelitian yang dilakukan oleh Yaghchi et al 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 et al, 2018)

Kadar feritin serum yang rendah merupakan indikator utama dalam menilai status defisiensi besi, namun keberhasilan terapi tidak hanya ditentukan oleh suplementasi zat besi, melainkan juga oleh kemampuan tubuh dalam menyerapnya di saluran cerna. Dalam konteks ini, peran probiotik menjadi penting karena berbagai studi menunjukkan bahwa probiotik, melalui mekanisme seperti penurunan pH usus, produksi asam organik, serta modulasi mikrobiota intestinal, dapat meningkatkan bioavailabilitas dan absorpsi zat besi. Dengan demikian, optimalisasi fungsi probiotik, termasuk *Saccharomyces boulardii*, berpotensi memberikan dampak positif terhadap peningkatan kadar feritin serum sebagai cerminan cadangan zat besi dalam tubuh. Korelasi inilah yang melandasi pentingnya eksplorasi lebih lanjut terhadap penggunaan probiotik sebagai intervensi suportif dalam mengatasi defisiensi besi, terutama pada populasi anak. (Fikri et al., 2022)

Probiotik tidak hanya meningkatkan penyerapan zat besi di usus, tetapi juga memengaruhi keseimbangan besi di dalam sel. Strain seperti *Lactobacillus plantarum* dan *Bifidobacterium spp.* dapat mengatur ekspresi gen metabolisme besi, termasuk gen feritin—protein penyimpanan besi intraseluler. Mekanisme ini diduga terkait dengan pengurangan stres oksidatif dan penurunan sitokin proinflamasi, yang memicu peningkatan feritin sebagai respons protektif. Selain itu, metabolit probiotik seperti SCFA juga dapat mengaktifkan jalur pensinyalan yang mendorong ekspresi feritin. Dengan demikian, probiotik berperan dalam pengaturan penyimpanan besi seluler dan perlindungan terhadap stres oksidatif. (Skrypnik et al., 2021)

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas probiotik dalam meningkatkan kadar feritin serum dan mengurangi prevalensi defisiensi besi di kalangan anak-anak. Dengan pendekatan yang tepat, diharapkan intervensi ini dapat memberikan solusi yang berkelanjutan untuk masalah kesehatan masyarakat ini. (Zakrzewska et al., 2022)

*Saccharomyces boulardii* adalah ragi probiotik yang berbeda dari sebagian besar probiotik lain yang berasal dari golongan bakteri, seperti *Lactobacillus* atau *Bifidobacterium*. Sebagai mikroorganisme non-patogenik, *S. boulardii* memiliki ketahanan tinggi terhadap kondisi lingkungan yang ekstrem di saluran cerna, termasuk asam lambung, empedu, dan terutama antibiotik. Karakter ini menjadikannya sangat efektif dalam mempertahankan aktivitas probiotik selama terapi antibiotik, yang umumnya dapat mengganggu flora usus. Secara klinis, *S. boulardii* telah banyak digunakan dalam pengobatan dan pencegahan diare, termasuk diare akibat antibiotik dan infeksi *Clostridium difficile*, serta dalam menstabilkan mikrobiota usus dan memperkuat integritas mukosa saluran pencernaan. (Al-zaidi et al., 2020)

Dalam konteks metabolisme besi, *S. boulardii* menunjukkan potensi yang menarik. Dengan kemampuannya menekan inflamasi lokal dan memperbaiki fungsi sawar epitel usus, *S. boulardii* menciptakan lingkungan yang mendukung peningkatan penyerapan zat besi. Selain itu, probiotik ini mampu menghasilkan senyawa bioaktif dan metabolit yang dapat memengaruhi ekspresi protein pengatur homeostasis besi, seperti feritin. Feritin berperan penting dalam penyimpanan besi intraseluler dan melindungi sel dari stres oksidatif akibat kelebihan besi bebas. Dengan demikian, *S. boulardii* tidak hanya bermanfaat dalam menjaga kesehatan saluran cerna, tetapi juga berkontribusi terhadap optimalisasi status besi tubuh melalui mekanisme yang melibatkan pengurangan inflamasi, perlindungan sel, dan regulasi metabolisme besi. (Leal., 2022)

Penelitian mengenai probiotik *Saccharomyces boulardii* telah banyak dilakukan dalam konteks gangguan gastrointestinal pada anak, seperti diare akut, diare terkait antibiotik, dan sindrom iritasi usus. Namun, pemanfaatannya dalam konteks defisiensi zat besi masih sangat terbatas, khususnya pada populasi anak-anak. Beberapa studi pada model hewan dan orang dewasa menunjukkan bahwa probiotik

tertentu dapat meningkatkan absorpsi zat besi melalui mekanisme seperti peningkatan keasaman lumen usus dan modulasi mikrobiota yang mendukung penyerapan mineral. Meskipun demikian, penelitian yang secara khusus meneliti efek *Saccharomyces boulardii* terhadap status zat besi pada anak-anak masih sangat jarang ditemukan dalam literatur ilmiah saat ini. (Mourey et al., 2020)

Kelangkaan penelitian ini menjadi celah penting yang perlu dijawab, mengingat tingginya prevalensi defisiensi zat besi pada anak-anak, terutama di negara berkembang. Selain itu, *Saccharomyces boulardii* memiliki karakteristik unik sebagai probiotik non-patogen yang tahan terhadap antibiotik dan kondisi pencernaan ekstrem, yang secara teoritis dapat berkontribusi dalam memperbaiki lingkungan usus bagi penyerapan zat besi. Namun, tanpa bukti klinis yang cukup pada kelompok pediatrik dengan defisiensi besi, potensi ini belum dapat dimanfaatkan secara optimal dalam praktik klinik. Oleh karena itu, penelitian ini menjadi **penting** untuk mengeksplorasi kemungkinan peran *S. boulardii* dalam meningkatkan status zat besi pada anak sebagai pendekatan tambahan yang aman dan potensial.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian probiotik *Saccharomyces boulardii* terhadap kadar ferritine pada anak yang mengalami defisiensi besi, sehingga ini merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi suportif untuk mengatasi permasalahan anemia. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian mengenai manfaat pemberian probiotik *Saccharomyces boulardii* terhadap kadar feritin pada anak dengan defisiensi besi masih sangat terbatas, baik di Indonesia maupun secara global. Hingga saat ini, **belum** terdapat uji klinis terpublikasi yang secara khusus mengevaluasi efek intervensi tunggal *S. boulardii* terhadap status besi pada populasi anak. Beberapa studi yang ada lebih banyak berfokus pada probiotik jenis lain atau menggunakan kombinasi multistrain, tanpa mengisolasi kontribusi *S. boulardii* secara spesifik. Oleh karena itu, kajian klinis yang meneliti potensi *S. boulardii* dalam memperbaiki parameter besi, seperti kadar feritin, masih sangat dibutuhkan untuk memperkaya bukti ilmiah yang ada.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut : Apakah pemberian probiotik *saccharomyces boulardii* berpengaruh terhadap kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menilai khasiat pemberian probiotik *Saccharomyces boulardii* terhadap kadar ferritin pada anak yang mendapatkan pengobatan standar dengan defisiensi besi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menghitung kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi sebelum diberikan terapi standar bersama probiotik *Saccharomyces Boulardii* dan terapi standar bersama placebo.
2. Menghitung kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi setelah diberikan terapi standar bersama probiotik *Saccharomyces Boulardii* dan terapi standar bersama placebo.
3. Membandingkan kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi sebelum pemberian terapi, pada kelompok terapi standar bersama probiotik *Saccharomyces Boulardii* dengan kelompok terapi standar bersama placebo.
4. Membandingkan kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama probiotik *Saccharomyces Boulardii*.
5. Membandingkan kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama placebo.
6. Membandingkan kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi setelah pemberian terapi standar bersama probiotik *Saccharomyces Boulardii* dan terapi standar bersama placebo.

7. Menghitung selisih kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama probiotik *Saccharomyces Boulardii*.
8. Menghitung selisih kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama placebo.
9. Membandingkan selisih kadar ferritin pada pengobatan anak dengan defisiensi besi sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama probiotik *Saccharomyces Boulardii* dan terapi standar bersama placebo.

#### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini, adalah:

Kadar ferritin anak dengan defisiensi besi yang diberikan probiotik *saccharomyces boulardii* bersama terapi standar lebih tinggi dibandingkan dengan placebo bersama terapi standar.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Pengembangan Ilmu**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai khasiat pemberian probiotik *saccharomyces boulardii* untuk meningkatkan kadar ferritin pada anak yang mendapatkan pengobatan standar dengan defisiensi besi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang khasiat pemberian probiotik *saccharomyces boulardii* 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. Penelitian ini diharapkan dapat 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 terhadap kejadian anemia defisiensi besi pada anak.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Probiotik**

##### **2.1.1 Definisi**

Probiotik pertama kali diperkenalkan oleh Lilley dan Stillwell pada tahun 1965 yang mendefinisikan probiotik sebagai mikroba yang menstimulasi pertumbuhan mikroba lainnya. Menurut Food and Agriculture Organization (FAO) dan WHO tahun 2001, probiotik adalah mikroorganisme yang hidup dalam tubuh host dengan jumlah yang memadai yang akan memberikan manfaat kesehatan pada *host*.

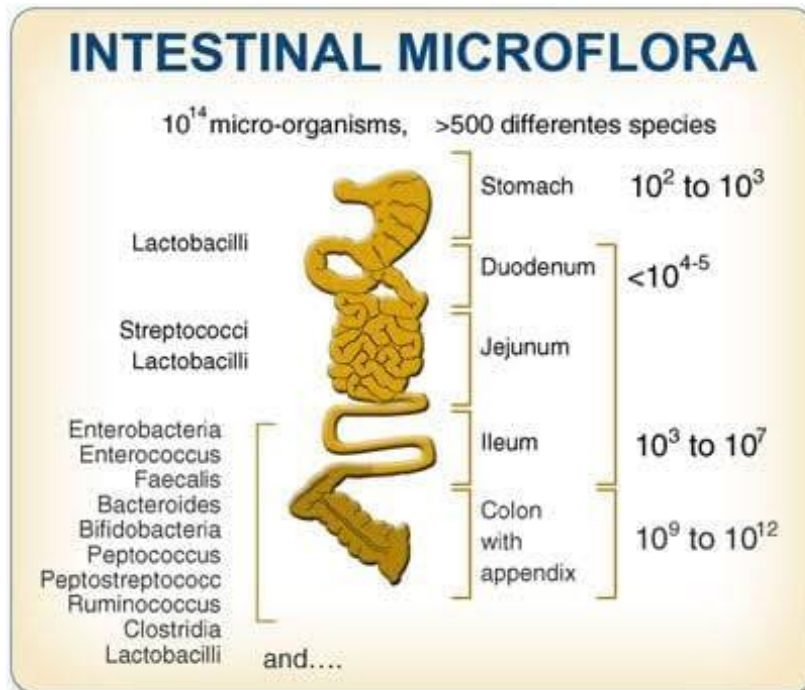
Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang diberikan sebagai suplemen makanan yang memberikan pengaruh yang menguntungkan pada host dengan memperbaiki keseimbangan flora usus. Mikroflora yang digolongkan dalam probiotik adalah yang memproduksi asam laktat terutama adalah *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*, walaupun jenis lain juga ada (Branski dan Wilschanski, 2007).

Probiotik dapat diperoleh dari makanan, minuman, dan sediaan murni. Produk makanan atau minuman probiotik adalah produk susu fermentasi (yogurt), keju, jus, dan susu bubuk bayi yang diperkaya probiotik. (Sudarmo, 2004)

##### **2.1.2 Koloni Usus dan Mikroorganisme Probiotik**

Kolonisasi flora usus manusia (mikrobiota) dimulai saat lahir dan dipengaruhi oleh komposisi diet. Interaksi antara mukosa saluran cerna dan stimulasi protein antigen dari kuman adalah bagian dari proses kolonisasi. (Kusumo, P. Dyah, 2012)

Setelah kelahiran, kolonisasi saluran pencernaan (GI / Gastro Intestinal) menyebabkan berbagai suksesi ekologi, yang menghasilkan pembentukan mikromikroflora yang stabil (mikrobiota). Di antara 400 dan 1000 spesies mikrobiota dewasa yang stabil, 60% tidak dikultur di luar lingkungan GI. (Kusumo, P. Dyah, 2012)



Gambar 1. Mikroflora Usus. Jumlah koloni dan jenis mikroflora bervariasi pada traktus gastrointestinal.

Pada saluran cerna bayi terdapat bakteri prokariotik dan eukariotik, dengan sebagian besar spesies bakteri anaerob (97%), sedangkan hanya 3% adalah aerobik (fakultatif anaerob). Mikrobiota memiliki komposisi yang berbeda sepanjang dan sepanjang saluran pencernaan, dengan populasi yang berbeda di lumen dan mukosa GI. Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Clostridium, dan Lactobacillus adalah genera anaerobik yang paling umum ditemukan dalam saluran pencernaan. Bakteri gram-negatif enteric (*Escherichia coli* dan *Salmonella* spp.) dan bakteri gram-positif cocci (*Enterococcus*, *Staphylococcus*, dan *Streptococcus*) adalah komponen utama mikrobiota aerob. Selain bakteri aerob dan anaerob, jamur aerobik seperti *Candida albicans* adalah anggota mikrobiota biasa. (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 1. 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.
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	toyoi*
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Escherichia coli</i> strain
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconstoc</i>	Nissle
<i>L. delbrueckii</i> subsp.	<i>B. infantis</i>	<i>mesenteroides</i>	<i>Propionibacterium</i>
<i>bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>freudenreichii</i> *
<i>L. gallinarum</i> *	<i>B. longum</i>	<i>Sporolactobacillus</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. gasseri</i>		<i>inulinus</i> *	<i>cerevisiae</i>
<i>L. johnsonii</i>		<i>Streptococcus</i>	<b><i>Saccharomyces</i></b>
<i>L. paracasei</i>		<i>thermophilus</i>	<b><i>boulardii</i></b>
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

\*Main application for animal

### 2.1.3 Fungsi Probiotik

Probiotik memiliki beberapa peran, diantaranya: (Guamer F, 2003)

#### 1. Perlindungan

- Memiliki aktivitas antimikroba

Probiotik dapat menurunkan pH luminal, mensekresikan peptide antimikroba, menghambat invasi bakteri, dan menghalangi pelekatan bakteri di sel-sel epitel. (Anugroho, 2014)

- Penguatan fungsi barrier.

Probiotik dapat meningkatkan produksi mukus dan meninggikan integritas barrier.

- Immunomodulasi

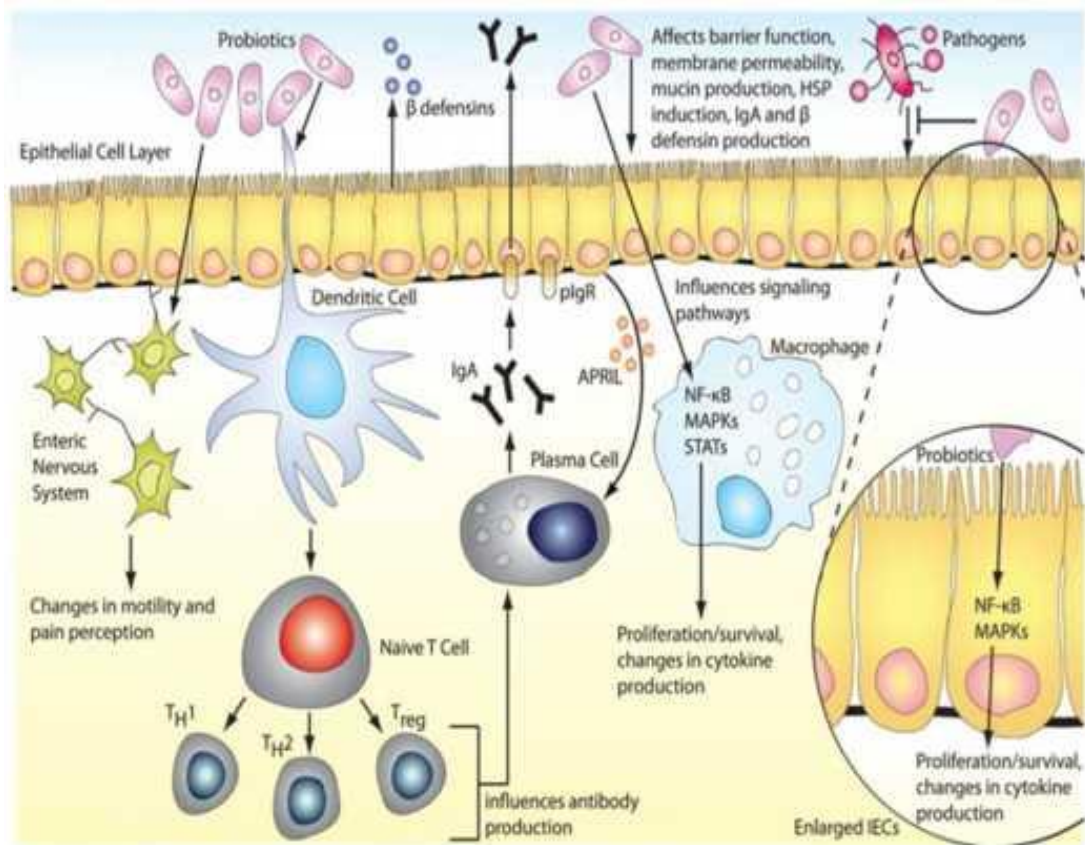
#### 2. Tropik

- Proliferasi dan diferensiasi koloni sel epitel
- Proliferasi limfosit intra epitel

#### 3. Metabolisme

- Fermentasi SCFA dan hasil akhir lainnya
- Mengurangi penggunaan energy
- Sintesis vitamin
- Absorpsi mineral

Faktor-faktor yang mempengaruhi kinerja probiotik antara lain adalah (1) komposisi mikrobiota inang, (2) cara pemberian probiotik, (3) umur dan jenis inang, serta (4) kualitas dan jenis probiotik yang digunakan (Kompiang, 2009).



Gambar. 2 Mekanisme probiotik di saluran pencernaan manusia. Probiotik dapat memanipulasi komunitas mikroba usus dan menekan pertumbuhan patogen dengan menginduksi produksi  $\beta$ -defensin dan IgA inang. Probiotik mungkin dapat memperkuat barrier usus dengan mempertahankan sambungan yang rapat dan mendorong produksi musin. Imunomodulasi yang dimediasi probiotik dapat terjadi melalui mediasi sekresi sitokin melalui jalur pensinyalan seperti NF $\kappa$ B dan MAPK, yang juga dapat mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel kekebalan (seperti sel T) atau sel epitel. Motilitas usus dan nosisepsi dapat dimodulasi melalui regulasi ekspresi reseptor nyeri dan sekresi neurotransmitter. APRIL, a proliferation-inducing ligand; hsp, heat shock protein; IEC, intestinal epithelial cell; Ig, immunoglobulin; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF $\kappa$ B, nuclear factor-kappaB; pIgR, polymeric immunoglobulin receptor; STAT, signal transducer and activator of transcription; Treg, T regulatory cell. (Hemarajata & Versalovic, 2013)

Pada anak yang sehat, probiotik melindungi mukosa dengan melindungi imunitas saluran cerna seperti lapisan epitel, lapisan mukus, dan deskuamasi epitel. Selain itu, mereka meningkatkan sekresi IgA, yang melawan perlekatan kuman patogen (Drisko et al., 2003). Probiotik tidak hanya dapat mengubah flora normal saluran cerna, tetapi mereka juga dapat mengubah sistem kekebalan. Probiotik membantu sistem kekebalan innate dan acquired. Probiotik telah ditunjukkan di klinik untuk mengontrol inflamasi akibat alergi dan mengurangi gejala 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 dan sel B IgM ke IgA. (Gadeano, 2007) *Secretory immunoglobulin A* (sIgA) merupakan basis pertahanan pertama di dalam usus untuk melawan pathogen yang ada. (Stier, H, 2016)

Penelitian yang dilakukan oleh Angurana, SK menggunakan strain *L. rhamnosus* GG selama 7 hari pada anak-anak yang mengalami sepsis berat menunjukkan bahwa probiotik dapat meningkatkan pengeluaran mediator anti inflamasi seperti IL-10 dan TGF- $\beta$  pada anak-anak yang mengalami sepsis berat. (Angurana, S.K, et al, 2018)

Meningkatnya kekebalan mukosa usus, proses inhibisi, dan pengeluaran hasil akhir metabolik, seperti asam, menurunkan pH saluran cerna, adalah beberapa cara kuman patogen dihilangkan. Bakteri patogen tidak dapat hidup dalam lingkungan asam, tetapi kuman patogen dapat hidup dalam lingkungan asam. Probiotik juga mampu mengurangi endotoksin bakteri. Hal ini dimungkinkan karena probiotik meningkatkan pertahanan mukosa untuk mencegah penyebaran kuman. (Gibson, 1999).

#### **2.1.4 Metabolisme Probiotik**

Probiotik hidup dan heat-killed terdiri dari dua kategori. Proses pembuatan probiotik hidup dan terbakar panas berbeda, tetapi keduanya memiliki mekanisme

yang sama untuk mengatasi diare, seperti bersaing dengan enteropatogen, mengubah toksin bakteri, dan mengontrol respons imun pejamu (Kimoto et al., 2004). Untuk menyimpan probiotik hidup, diperlukan perawatan khusus; contohnya, suhu lingkungan harus dipertahankan di bawah suhu ruangan. Kualitas hidup probiotik dapat menurun karena penyimpanan yang tidak sesuai, yang dapat menyebabkan kehilangan dosis dan aktivitas yang tidak dapat diprediksi. Diharapkan bahwa proses tinalisasi akan membuat probiotik yang terkontaminasi panas menjadi sediaan yang lebih stabil dan tahan terhadap panas. Meskipun probiotik yang dihancurkan dengan api masih mengandung bahan-bahan penting seperti bakteriosin dan peptidoglikan yang dibuat selama proses 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).

### **2.1.5 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 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)

Menurut World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, dosis probiotik dan prebiotik *saccharomyces boulardii* harus disesuaikan dengan penyakit yang diderita anak. Untuk anak yang menderita gastroenteritis akut, dosis yang disarankan adalah 250 hingga 750 mg per hari (5 hingga 7 hari), 250 hingga 500 mg untuk mencegah diare yang berhubungan dengan antibiotik (AAD), dan 500 hingga 500 mg untuk infeksi *H. pylori* (dibagi menjadi 2 dosis, 2 hingga 4 minggu). (*World Gastroenterology Organisation*, 2017)

Penelitian yang dilakukan oleh Korcok dkk tentang pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* terhadap pasien dengan anemia defisiensi besi menunjukkan bahwa pemberian probiotik strain *L. plantarum* dengan dosis 50 mg, 80 mg, dan 100

mg dapat memperbaiki keadaan anemia defisiensi besi. (Korcok, 2018) Penelitian lain terkait pemberian *L. plantarum* pada 24 wanita dengan status besi rendah dengan dosis  $10^9$  CFU/gram memberikan efek positif terhadap absorpsi besi di usus. (Sunberg, Maria, 2011)

Strains of Sb	Manufactured by	Dose (cfu/Capsule)	Evidence-Based Health Claims	Published References
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745 (other names: <i>S. cerevisiae</i> Hansen CBS 5926, <i>S. boulardii</i> 17, <i>S. boulardii</i> ATCC 74012, <i>S. boulardii</i> lyo)	Laboratoires Biocodex, France	250 mg; $5 \times 10^9$	Treatment pediatric diarrhea, AAD, <i>H. pylori</i> infections, IBD, adult acute diarrhea, enteral feed diarrhea, CDI, giardiasis	>88 RCTs; Dinleyici et al. [15], McFarland [14]
<i>S. boulardii</i> + MOS	Jarrow Labs Los Angeles CA	mg nr; $1.5 \times 10^9$	"Keep refrigerated"	Case report only; Ooi et al. [20]
<i>S. boulardii</i>	Klaire Lab Reno NV	150 mg; $3 \times 10^9$	No claims	No original studies
<i>S. boulardii</i> CNCM I-1079	Pure Encapsulations, Inc. Sudbury, MA and Lallemant, Canada	mg nr; $1.4 \times 10^{10}$	Reduction of cholesterol	Open, uncontrolled study only; Ryan et al. [16]
Non- <i>S. boulardii</i> strains under development				
<i>S. cerevisiae</i> CNCM I-3856	Lesaffre Intl. France	500 mg; $8 \times 10^9$	New probiotic being developed in preclinical, one RCT for IBS	Cordonnier et al. [17], De Chambrun et al. [18]

AAD, Antibiotic-associated diarrhea; ATCC, American type culture collection; CA, California; CDI, *Clostridium difficile* infections; CNCM, Collection Nationale de Cultures de microorganismes (Pasteur Institute); IBD, inflammatory bowel disease; IBS, irritable bowel syndrome; MA, Massachusetts; mg, milligram; MOS, prebiotic; nr, not reported; NV, Nevada.

Tabel 2. Beberapa Deskripsi Produk *S. boulardii* di Eropa dan Amerika

### 2.1.6 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) :

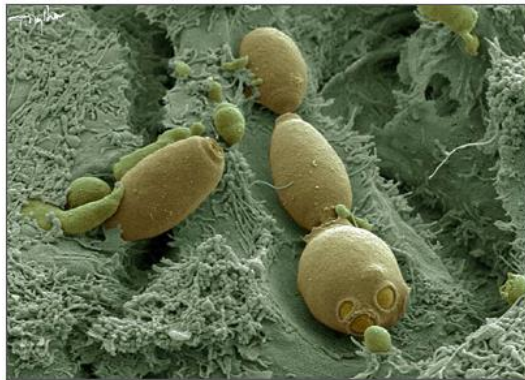
1. Pada pemberian tunggal *B. longum* BB 536 per oral, *median lethal dose* (LD50) pada mencit adalah  $> 50$  g/kg ( $5 \cdot 10^{13}$ /kg). Sedangkan pada pemberian *B. longum* BB 536 intraperitoneal LD50  $5 \cdot 10^{11}$ /kg.
2. Pada pemberian oral berulang tidak didapatkan toksisitas bahkan pada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

### 2.1.7 Toksonomi *Saccharomyces boulardii*

*Saccharomyces boulardii* adalah jenis probiotik dari golongan ragi yang pertama kali ditemukan pada tahun 1920 oleh ahli biologi asal Prancis, Henri Boulard. Ragi ini

diisolasi dari buah leci di wilayah Indocina. Studi mengenai manfaat serta mekanisme kerja *Saccharomyces boulardii* mulai berkembang pada tahun 1980 dan terus diteliti hingga saat ini (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, toleran terhadap asam empedu dan tidak mempengaruhi kerja antibiotik, serta tidak mengganggu mikrobiota normal di dalam usus. (Tomicic, Zorica M et al, 2016)



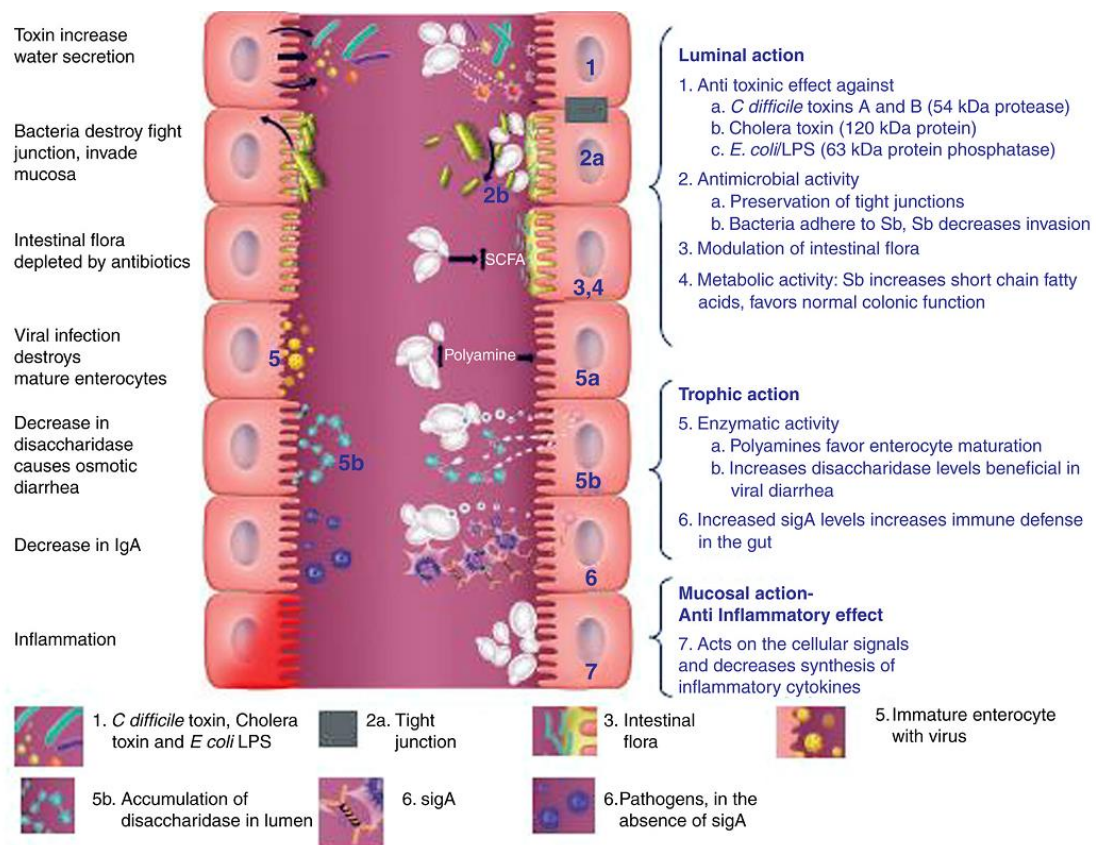
Gambar 3. Mikrografi electron *S. boulardii*

### **2.1.8 Mekanisme Kerja Saccharomyces Boulardii**

Pada awal tahun 1986, Caetano dkk menemukan peran *S. boulardii* dalam menginduksi sistem imun seluler dan humoral yang terlibat selama fase akut melawan pathogen. Mereka mengobservasi peningkatan jumlah eritrosit dan leukosit terhadap peningkatan jumlah komplemen serum terhadap paparan yang diberi *S. boulardii*. (Stier, H, 2016)

Probiotik 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 follice 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 4. Mekanisme kerja *S. Boulardii*. Probiotik *S. Boulardii* memiliki mekanisme kerja di lumen usus; aksi tropic; dan mukosa usus (pengaruh anti inflamasi)

Pada penelitian terhadap *S. boulardii*, ditemukan senyawa  $\beta$ -Glucan yang dianggap sebagai faktor imunomodulasi yang menstimulus sistem imun. Senyawa ini berbentuk kecil, mudah diserap, dan tahan panas. Fraksi  $\beta$ -Glucan ragi diidentifikasi

sebagai imunomodulator.  $\beta$ -Glucan ditemukan sel semua fungi, termasuk *S. boulardii*.  $\beta$ -Glucan adalah molekul mikroba yang berhubungan dengan reseptor penting seperti reseptor dectin-1, reseptor komplemen 3, dan *Toll Like Receptor* (TLR), yang menginduksi sel imun seperti monosit, makrofag, *Dendritic Cells* (DCs), dan juga *intestinal epithelial cells* (IECs). (Stier, H, 2016)

Karbohidrat tidak tercerna yang difermentasi oleh probiotik dapat meningkatkan penyerapan besi usus dengan meningkatkan short-chain fatty acid (SCFA), terutama butirat dan propionat. SCFA membentuk kompleks yang larut dengan besi, menurunkan pH usus, melepaskan ikatan besi terhadap protein. Akibatnya, bioavailabilitas besi meningkat, yang meningkatkan absorpsi besi di usus. (D. Bougle, 2002)

Flora usus memiliki kemampuan untuk berkembang dan berbeda di bagian proksimal kolon. Pada bagian ini, pemecahan polisakarida menghasilkan karbohidrat sederhana yang digunakan oleh flora usus lainnya. Saat fermentasi glukosa, probiotik menghasilkan asam laktat. Ini menurunkan pH, menurunkan jumlah bakteri patogen *E. coli*, dan meningkatkan absorpsi mineral, termasuk besi, di colon. (Lestari, L.A, 2018)

*Saccharomyces boulardii* dan probiotik bakteri seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* memiliki peran yang serupa dalam mendukung metabolisme besi melalui perbaikan lingkungan usus, pengurangan inflamasi, serta penguatan sawar epitel yang berkontribusi pada peningkatan penyerapan besi dan regulasi protein seperti feritin dan hepsidin (Fikri et al., 2022). Namun, *S. boulardii* memiliki keunggulan khusus karena sifatnya sebagai ragi yang resisten terhadap antibiotik, sehingga tetap aktif selama terapi yang dapat mengganggu penyerapan zat besi. Selain itu, kemampuannya menurunkan stres oksidatif dan menjaga integritas mukosa usus menjadikannya lebih efektif dalam kondisi inflamasi saluran cerna, menjadikannya pilihan potensial dalam terapi dukungan metabolisme besi (Yosri & El-Husseiny Helal, 2023).

Aspek	Saccharomyces boulardii	Probiotik Strain Bakteri (Lactobacillus, Bifidobacterium, dll.)
Tipe probiotik	Ragi	Bakteri
Efek terhadap absorpsi zat besi	Mendukung absorpsi secara tidak langsung melalui modulasi mukosa dan imun	Mendukung secara langsung dengan menurunkan pH dan meningkatkan kelarutan besi
Ketahanan terhadap antibiotik	Sangat tahan, sehingga tetap aktif selama terapi antibiotik	Umumnya sensitif, sehingga efek terhadap absorpsi dapat terganggu
Produksi metabolit yang mendukung penyerapan	Menghasilkan senyawa bioaktif dan enzim yang memperbaiki lingkungan usus	Menghasilkan SCFA (seperti asetat dan laktat) yang meningkatkan kelarutan besi
Efek pada integritas mukosa usus	Memperkuat sawar epitel, menurunkan permeabilitas patologis	Beberapa strain juga memperbaiki mukosa, tergantung jenisnya
Pengaruh pada inflamasi usus	Menekan sitokin proinflamasi, menurunkan stres oksidatif	Juga memiliki efek imunomodulator, tapi respons tergantung strain
Efek terhadap ekspresi feritin	Potensial meningkatkan ekspresi feritin sebagai respons protektif	Beberapa strain juga memodulasi ekspresi gen terkait metabolisme besi
Mekanisme utama dalam penyerapan besi	Indirek: modulasi imun, pengurangan inflamasi, proteksi mukosa	Direk dan indirek: pH usus, kelarutan besi, kompetisi dengan patogen

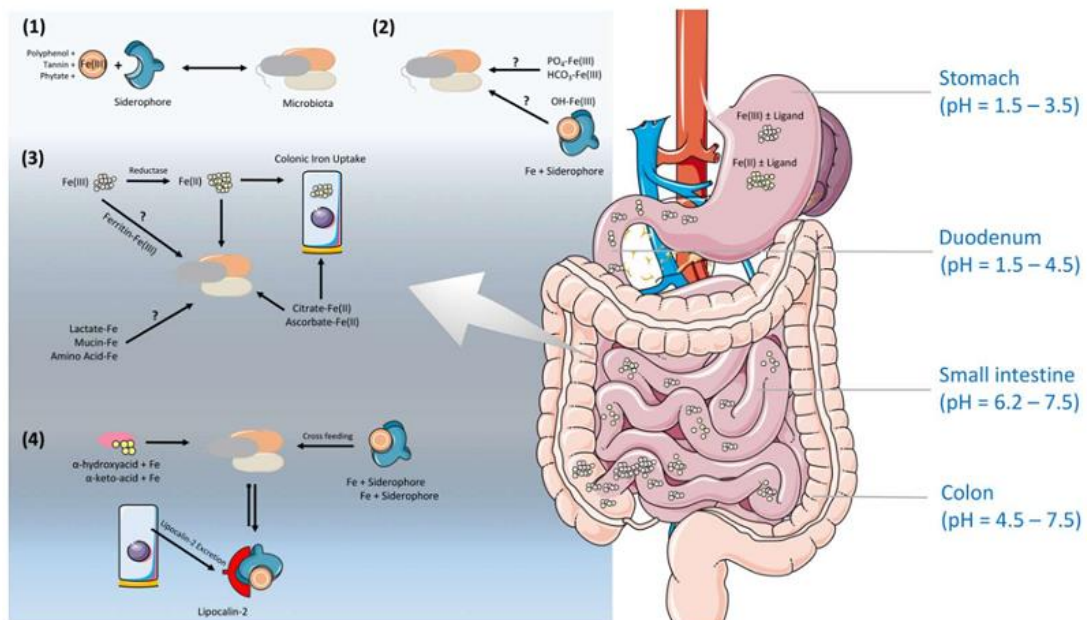
**Tabel 3.** Perbandingan *Saccharomyces boulardii* dengan probiotik strain lainnya pada absorpsi besi. (Czerucka, D, et al., 2007)

### 2.1.9 Peranan Probiotik Terhadap Defisiensi Besi

Di sepanjang saluran gastrointestinal, pH usus bervariasi. Asupan makanan pun dapat mempengaruhi pH usus di saluran gastrointestinal. Lambung memiliki pH rendah ( $\text{pH} = 1.5 - 3.5$ ) yang dapat mempengaruhi solubilitas besi ferro dan ferri, baik dengan ligand maupun tanpa ligand. pH di duodenum juga rendah ( $\text{pH} = 1.5 - 4.5$ ).

Kondisi asam di sekitar duodenum dapat meningkat setelah berinteraksi dengan makanan. Peningkatan pH di usus halus ( $\text{pH} = 6.2 - 7.5$ ) 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 colon (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 bias 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-keto-acids*, secara teori dapat membantu dengan akses yang lebih mudah dari besi, dan dapat membantu *cross-feeding* besi oleh siderofor dan mikrobiota colon. (Yilmaz, Bahtiyar; Li, Hai, 2018)

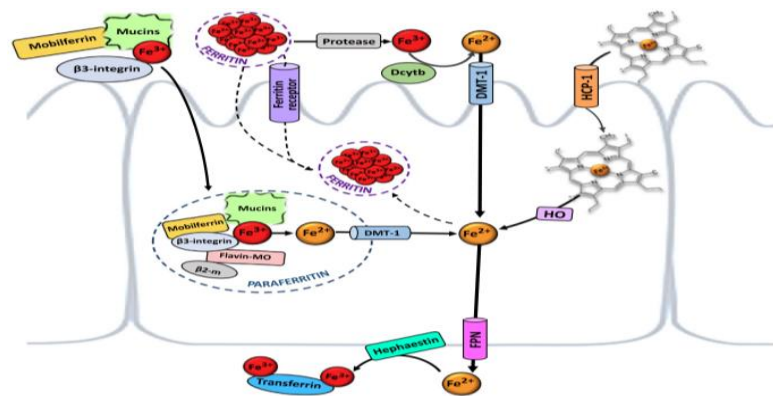


Gambar 5. Mekanisme regulasi besi di lumen usus besar. pH pada saluran cerna bervariasi; intake makanan dapat mempengaruhi pH di traktus gastro-intestinal. Pada lumen usus besar (1) Besi berikatan dengan polifenol, termasuk tannin dan fitat, yang dapat menghasilkan besi melalui degradasi enzim atau pemindahan 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.



Gambar 6. Mekanisme absorpsi besi pada enterosit duodenum (Rojo R et al, 2018)

4. Probiotik menstimulasi pengeluaran gen regulator besi. 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)

5. Dapat menurunkan sitokin proinflamasi (interleukin 6, interleukin 12, interleukin 17 dan TNF- $\alpha$ ) dan meningkatkan sitokin anti inflamasi (interleukin 10 dan 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 serat. 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)

## 2.2 Anemia Defisiensi Besi

### 2.2.1 Definisi

Anemia adalah berkurangnya nilai hemoglobin dari batas normal sesuai usia. Batasan anemia yang ditetapkan WHO untuk anak usia 6 bulan – 5 tahun yaitu 11 g/dL, usia 5 – 11 tahun sebesar 11.5 g/dL, dan untuk anak usia lebih dari 12 tahun adalah 12 g/dL. (Purnamasari, Rini, et al, 2018)

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

**Tabel. 4.** Sumber : *The clinical Use of Blood, WHO*

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)

Definisi anemia defisiensi besi didasarkan pada beberapa indikator yang digunakan untuk penilaian populasi. Jika memungkinkan, pengukuran beberapa indikator secara bersamaan akan memberikan hasil yang lebih akurat. Kombinasi pemeriksaan sumsum tulang, hemoglobin, reseptor transferrin serum, dan ferritin serum merupakan metode terbaik untuk menilai kondisi ini. Kombinasi tersebut dapat menunjukkan adanya gangguan fungsi tubuh, status cadangan besi, serta dampak defisiensi besi terhadap jaringan tubuh (WHO, 2015).

Anemia defisiensi besi terjadi akibat ketidakseimbangan asupan dan kebutuhan zat besi dalam jangka waktu yang lama. Jika kondisi ini terus berlanjut, cadangan besi

dalam tubuh akan semakin menurun. Berdasarkan tingkat keparahannya, defisiensi besi dapat dibagi menjadi tiga tahapan (Purnamasari, 2018):

1. Tahap 1: Depleksi besi (*Iron depletion*)

Pada tahap awal ini, kadar ferritin serum menurun hingga kurang dari 12 µg/L, sementara cadangan besi di sumsum tulang berkurang atau hampir habis. Namun, parameter lain seperti *total iron binding capacity* (TIBC), kadar besi serum, saturasi transferrin, *red cell distribution width* (RDW), *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), dan hemoglobin masih berada dalam rentang normal.

2. Tahap 2: Eritropoiesis defisiensi besi (*Iron deficient erythropoiesis*)

Pada tahap ini, kadar ferritin serum, besi serum, dan saturasi transferrin mengalami penurunan, sedangkan cadangan besi di sumsum tulang kosong. TIBC meningkat hingga lebih dari 390 µg/dL, tetapi parameter lainnya masih dalam batas normal.

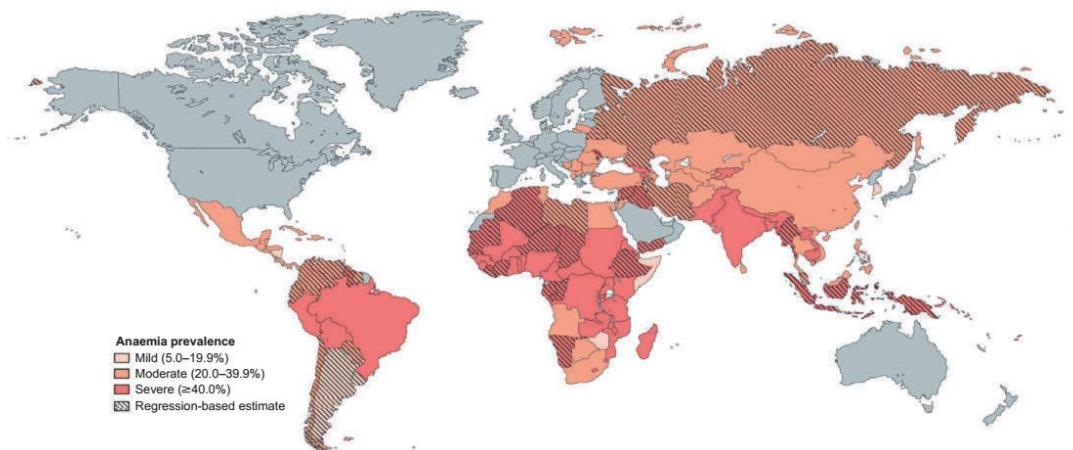
3. Tahap 3: Anemia defisiensi besi (*Iron deficiency anemia*)

Ini merupakan tahap akhir dari defisiensi besi, di mana kadar ferritin serum dan hemoglobin dalam sel darah merah mengalami penurunan signifikan. Semua parameter lainnya juga mengalami perubahan, termasuk morfologi sel darah yang menjadi mikrositik hipokrom, yang menandakan ukuran sel darah merah lebih kecil dan kurang mengandung hemoglobin.

### **2.2.2 Epidemiologi**

Pada tahun 2011, sekitar 300 juta anak di seluruh dunia mengalami anemia. Menurut WHO (2015), ADB adalah salah satu masalah organisasi kesehatan gizi utama di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Penelitian yang dilakukan oleh Schneider et al. pada tahun 2002 pada 498 anak berusia 12 hingga 36 bulan dari keluarga berpenghasilan rendah menemukan bahwa ADB memiliki penilaian 3.4%. Sekitar 9% remaja Amerika Serikat kekurangan besi dan 2% menderita anemia; pada anak lelaki, sekitar 50% kekurangan besi saat pubertas. ADB lebih umum pada anakkulit hitam daripada anak kulit putih. Keadaan ini mungkin karena anak kulit

hitam memiliki status sosial ekonomi yang lebih rendah. (Ringgorino, H. Parlinungan, 2009)



**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 7. Insidens Anemia Defisiensi Besi (WHO, 2015)

Menurut South East Asia Nutrition Survey (SEANUTS) tahun 2013, 55% anak usia 6 hingga 21 bulan mengalami anemia. Ada sekitar 40-45% ADB pada anak balita di negara berkembang, dan salah satu masalah kesehatan gizi utama di Indonesia. Menurut penelitian yang dilakukan terhadap 990 bayi Indonesia yang berusia antara 3 dan 5 bulan, prevalensi ADB adalah 71%. (Purnamasari, Rini, et.al, 2018)

Selain itu, anemia defisiensi besi adalah salah satu masalah kesehatan utama yang cukup umum di Indonesia. Laporan Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa 21,7% penduduk Indonesia mengalami anemia. Angka kejadian ADB untuk anak usia 12 hingga 59 bulan sebesar 28,1%, untuk anak usia 5 hingga 14 tahun sebesar 26,4%, dan untuk anak usia 15 hingga 24 tahun sebesar 18,4%. (Riskesdas 2013)

### 2.2.3 Etiologi Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi sangat ditentukan oleh kemampuan absorpsi besi, diet yang mengandung besi, kebutuhan besi meningkat dan jumlah yang hilang. (Purnamasari, 2018)

Kekurangan besi dapat menurunkan:

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. Pada orang yang telah mengalami gastrektomi parsial atau total sering disertai ADB walaupun diberikan makanan yang cukup besi. Hal ini menyebabkan berkurangnya jumlah asam lambung dan makanan lebih cepat melalui bagian atas usus halus, tempat utama penyerapan besi heme dan non-heme.

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 *feto-maternal*

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.

Anemia defisiensi besi yang terjadi pada bayi dan anak, dapat disebabkan oleh :  
(Lestari, L.A, 2014)

1. Pengadaan zat besi yang tidak cukup

1) Cadangan besi yang tidak cukup saat lahir

- a. Berat lahir rendah, kurang bulan, atau lahir kembar
- b. Ibu menderita anemia saat hamil
- c. Kehilangan darah saat sebelum atau setelah persalinan pada masa fetus, seperti ada sirkulasi fetus ibu dan perdarahan retroplasenta

2) Asupan zat besi yang tidak adekuat

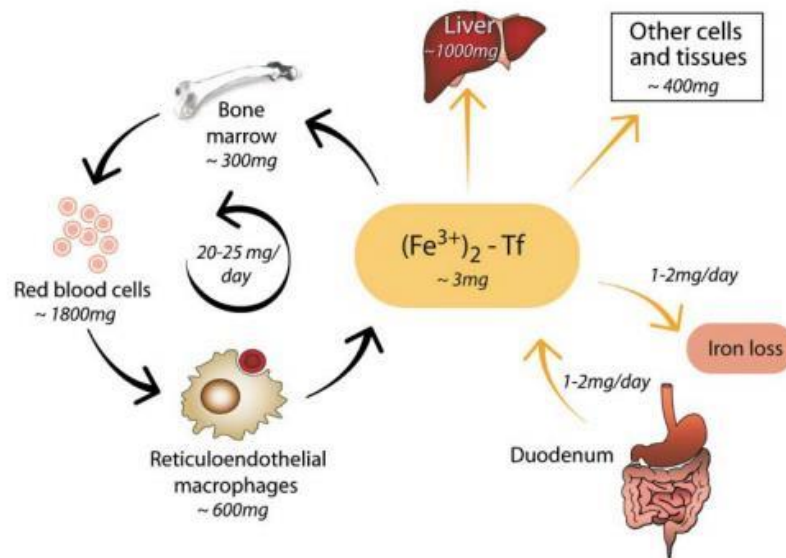
2. Absorpsi besi kurang
  - 1) Diare menahun
  - 2) Sindrom malabsorpsi
  - 3) Kelainan saluran pencernaan
3. Kebutuhan zat besi yang meningkat seiring pertumbuhan anak, terutama pada anak yang lahir kurang bulan dan pada saat anak akil balik.
4. Kehilangan darah
  - 1) Perdarahan yang berifat akut atau menahun, seperti polyposis rectum ataupun divertikel Meckel.
  - 2) Infeksi parasit, seperti cacing tambang

#### **2.2.4 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, Rini, 2016)

Homeostasis besi merupakan mekanisme tubuh dalam menjaga keseimbangan kadar besi agar tetap optimal, sehingga dapat mencegah terjadinya defisiensi maupun akumulasi besi yang berlebihan. Proses ini bergantung pada mekanisme umpan balik yang mengatur keseimbangan antara kebutuhan tubuh terhadap besi dan tingkat penyerapannya di usus (Hentze, W.M & Muckenthaler, U.M, 2004).

Dalam kondisi normal, asupan besi dari makanan berkisar antara 15 hingga 25 mg per hari, namun hanya sekitar 5–10% (sekitar 1–2 mg) yang dapat diserap melalui saluran pencernaan. Kehilangan besi akibat pelepasan sel epitel di saluran gastrointestinal sebanding dengan jumlah yang diserap. Total kandungan besi dalam tubuh manusia rata-rata berkisar antara 3 hingga 4 gram, tetapi jumlah ini lebih rendah pada wanita yang mengalami menstruasi. Besi dalam tubuh terutama disimpan dalam sel, khususnya di makrofag limpa, sumsum tulang, dan hati dalam bentuk ferritin atau hemosiderin.



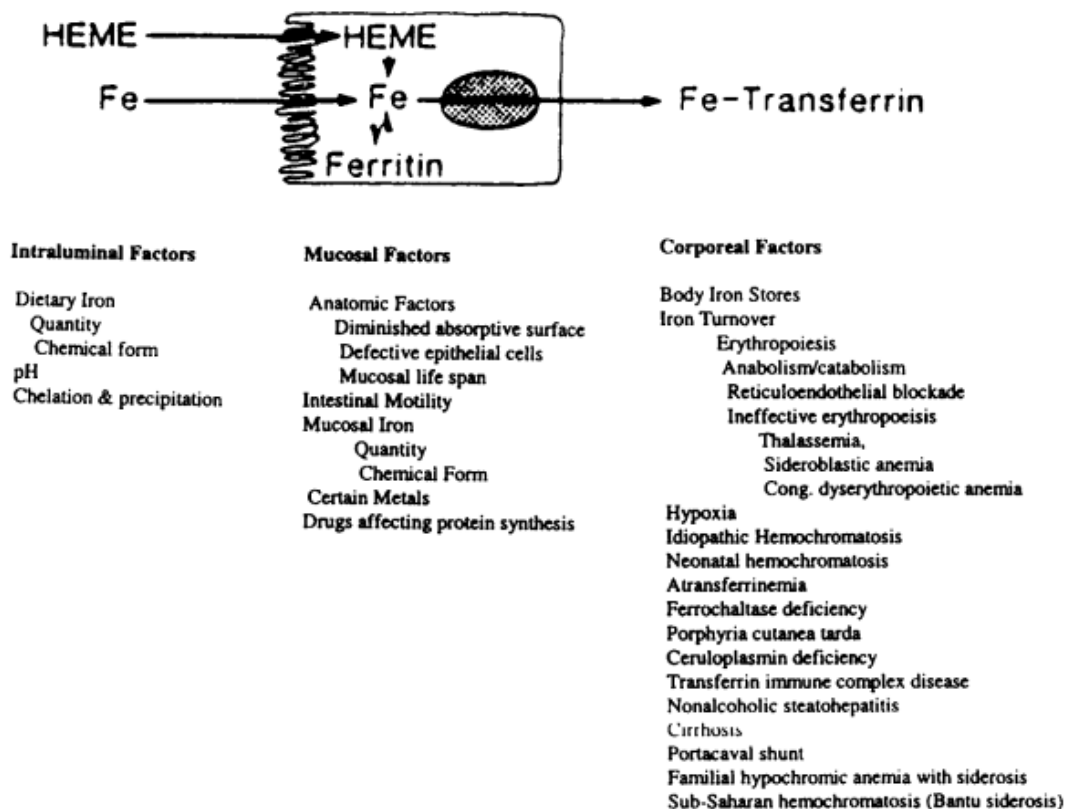
Gambar 8. **Keterangan gambar** : Homeostasis besi tubuh. Kadar besi plasma dalam tubuh sekitar 10 – 30  $\mu\text{M}$ . Besi yang bersirkulasi dalam plasma akan berikatan dengan transferrin (Tf). Besi dilepaskan ke sirkulasi melalui enterosit duodenum dan diabsorpsi sekitar 1 – 2 mg per hari. Homeostasis 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 labung, ataupun makanan yang dikonsumsi. (Purnamasari, Rini, 2016)

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*)



Gambar 9. Absopsi Besi (Conrad, Marcel E and Umbreit, Jay N, 2002)

Proses penyerapan zat besi terutama terjadi di bagian proksimal usus halus dan duodenum. Enterosit, yaitu sel terpolarisasi yang memiliki sisi apikal berhubungan dengan lumen usus dan sisi basolateral yang berinteraksi dengan aliran darah, berperan utama dalam proses ini. Zat besi dapat diperoleh melalui dua mekanisme berbeda, yaitu:

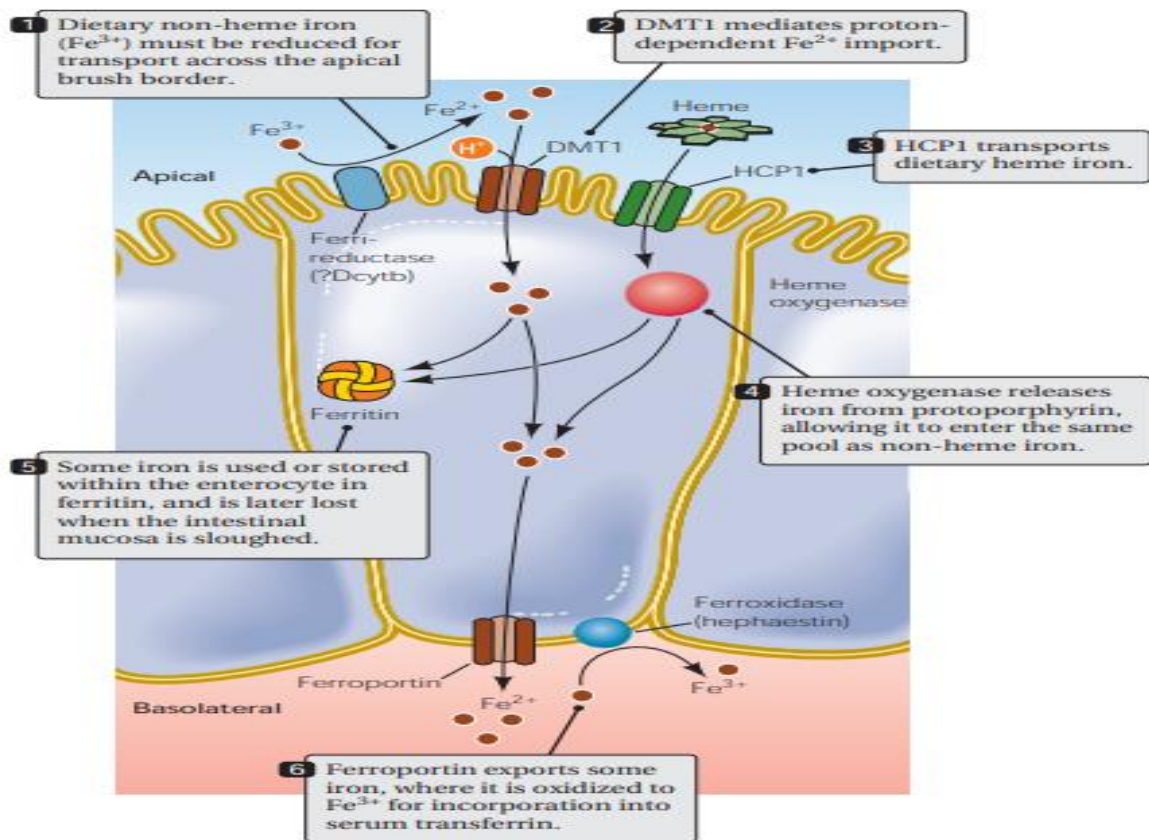
1. **Zat besi heme** – berasal dari hemoglobin dan degradasi mioglobin yang berasal dari sumber hewani dalam makanan.

2. **Zat besi non-heme** – berasal dari makanan nabati dan sumber lainnya yang tidak mengandung hemoglobin.

Penyerapan zat besi heme terjadi melalui endositosis yang dimediasi oleh reseptor dengan bantuan transporter *Heme Carrier Protein 1* (HCP1), yang terlokalisasi pada membran enterosit. Setelah berada dalam endosom, heme akan dipecah oleh enzim heme oksigenase (HO), sehingga besi yang dilepaskan dapat masuk ke jalur transportasi dan penyimpanan logam dalam tubuh (Donovan et al., 2006).

Sementara itu, zat besi non-heme larut dalam lingkungan asam di lumen lambung dan duodenum dalam bentuk teroksidasi  $Fe^{3+}$ . Karena ion ferri ( $Fe^{3+}$ ) tidak dapat melewati membran sel, ia harus direduksi menjadi ion ferro ( $Fe^{2+}$ ) dengan bantuan *Duodenal Cytochrome B* (*Dcytb*), enzim ferrireduktase yang diekspresikan di bagian atas vili usus dan menggunakan askorbat untuk membantu reduksi ini. Setelah direduksi menjadi  $Fe^{2+}$ , besi dapat diserap oleh enterosit melalui *Divalent Metal Transporter 1* (*DMT1*), sebuah transporter ion logam dengan 12 segmen transmembran yang berlokasi pada membran apikal enterosit dan dalam endosom. *DMT1* berperan dalam transportasi besi yang terikat pada transferrin ke dalam sel.

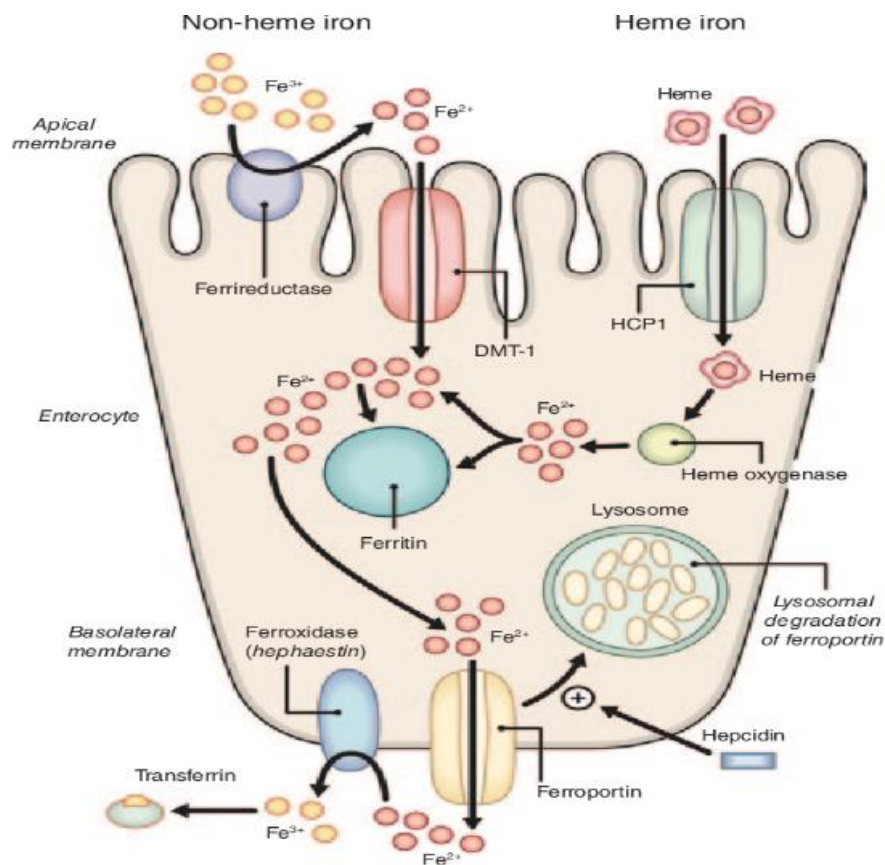
Dalam kondisi normal, ekspresi *DMT1* relatif rendah, tetapi akan meningkat pada enterosit duodenum saat tubuh mengalami defisiensi zat besi. Setelah diserap, besi akan masuk ke dalam sistem penyimpanan intraseluler, yang berperan penting dalam berbagai fungsi metabolisme tubuh (Donovan et al., 2006).



**Keterangan gambar :** Zat besi non-heme yang berupa  $\text{Fe}^{3+}$  direduksi oleh Dcytb untuk menghasilkan  $\text{Fe}^{2+}$ . Besi diangkut melewati bagian apikal oleh DMT1 dimediasi oleh  $\text{Fe}^{2+}$  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 diekspor melintasi basolateral membran oleh ferroportin dan dioksidasi menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  untuk dimasukkan ke dalam transferin serum.

Gambar 10. Absorpsi zat besi heme dan non heme di usus (Donovan et al, 2006)

Penyerapan besi non-heme lebih optimal dalam bentuk ion ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Oleh karena itu, ion ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) perlu direduksi terlebih dahulu menjadi ion ferro oleh enzim ferri reduktase sitokrom (*Dcytb*), yang terletak pada membran apikal vili enterosit di duodenum. Setelah itu, ion ferro diserap ke dalam sel melalui membran apikal *brush border* dengan bantuan protein transporter *DMT-1* (*Duodenal Metal Transporter 1*) (Purnamasari, 2018).

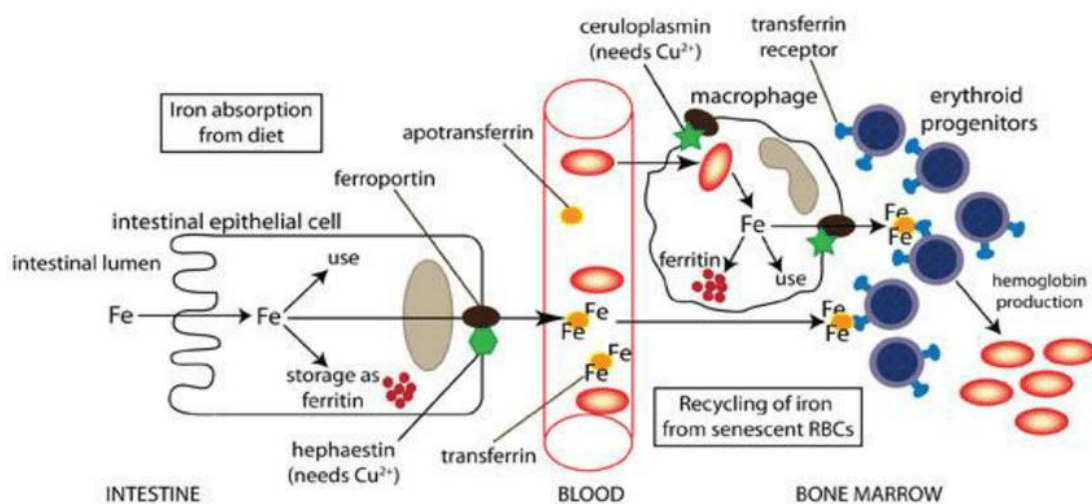


**Keterangan gambar :** Besi heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ) segera diabsorpsi masuk ke enterosit melalui DMT 1 (Divalent Metallo Transporter-1) yang terdapat pada apeks enterosit. Besi non heme ( $\text{Fe}^{3+}$ ) direduksi oleh enzim ferrireduktase menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  agar dapat melalui DMT 1.  $\text{Fe}^{2+}$  keluar dari enterosit menuju plasma melalui gerbang khusus  $\text{Fe}^{2+}$  yang disebut ferroportin yang terdapat pada basal enterosit.  $\text{Fe}^{2+}$  kemudian dioksidasi menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  dan diikat oleh transferrin menjadi kompleks ferri-transferrin ( $\text{Fe-TF}$ ). Gambar 11. Mekanisme absorpsi besi melalui enterosit (Andrews NC, 2008)

Di dalam sel (endosome), pH berubah menjadi asam. Ini menyebabkan terlepasnya  $\text{Fe}^{2+}$ , yang sebagian disimpan dalam bentuk ferritin di dalam sel dan sebagian lagi diikat keluar melalui duodenum oleh ferroportin (IREG 1 atau MTP 1). Setelah itu, ion besi dioksidasi oleh ferooksidase Hephaestin (Hp) menjadi ion ferri, yang kemudian berikatan dengan transferrin (Tf) di sirkulasi darah. Apotransferrin kemudian dilepaskan ke ekstra sel dan berikatan dengan ion besi lainnya. Di permukaan sel yang membutuhkan besi, Tfr1 atau Tfr2 adalah contoh Tfr1 mRNA yang lebih tinggi, dan Tfr1 mRNA juga ditemukan di sel Kupffe dan sel endotelial.

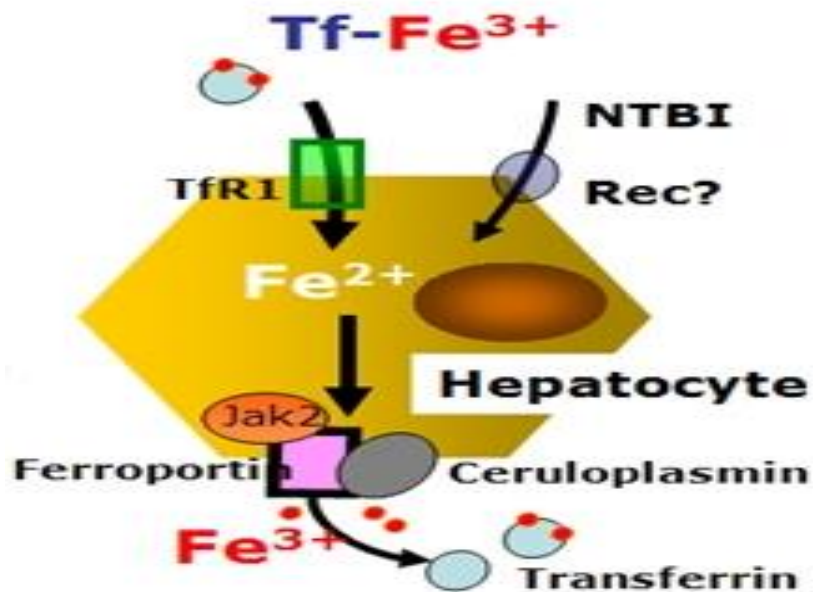
Pada keadaan defisiensi besi maka kadar TfR1 meningkat, sebaliknya pada keadaan kelebihan besi kadar TfR1 berkurang. (Purnamasari, Rini, 2016)

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 imatur, limpa, paru-paru, otot rangka, dan prostat. Sejumlah kecil TfR2 mRNA juga ditemukan di sel Kupffe dan sel endothelial. TfR2 mRNA terbanyak ditemukan di intraseluler, kadarnya meningkat pada kelebihan besi dan berkurang pada defisiensi besi. (Purnamasari, Rini, 2016)



Gambar 12. Pengaturan besi oleh mukosa usus

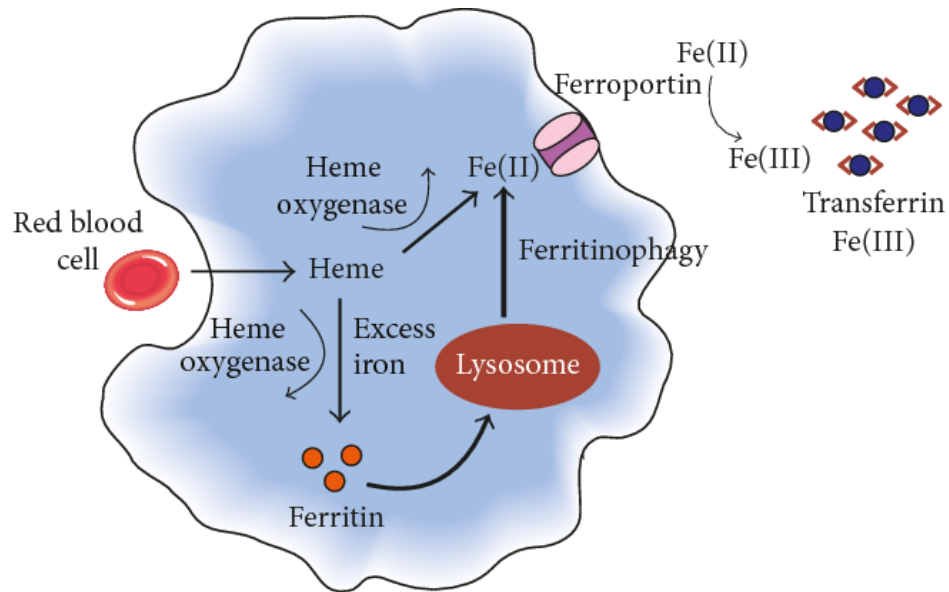
Kompleks Tf-Fe<sup>2+</sup>-TfR1 masuk ke dalam sel hepatosit (sel precursor eritrosit dan sel lainnya), lalu terjadi penurunan pH, sehingga Fe<sup>2+</sup> dilepas. Sebagian Fe<sup>2+</sup> akan disimpan dalam bentuk ferritin, sebagian lagi akan dibawa ferroportin keluar sel, dan dioksidasi oleh ferooksidase seruloplasmin (Cp). Ikatan Tf-TfR1 akan dibawa ke permukaan sel dan selanjutnya dieksositosis keluar sel menjadi apotransferrin dan TfR1. (Purnamasari, Rini, 2016)



**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 dieksositosis keluar sel menjadi apotransferin dan TfR1.

Gambar 13. Metabolisme besi di hepatosit (Purnamasari, 2018)

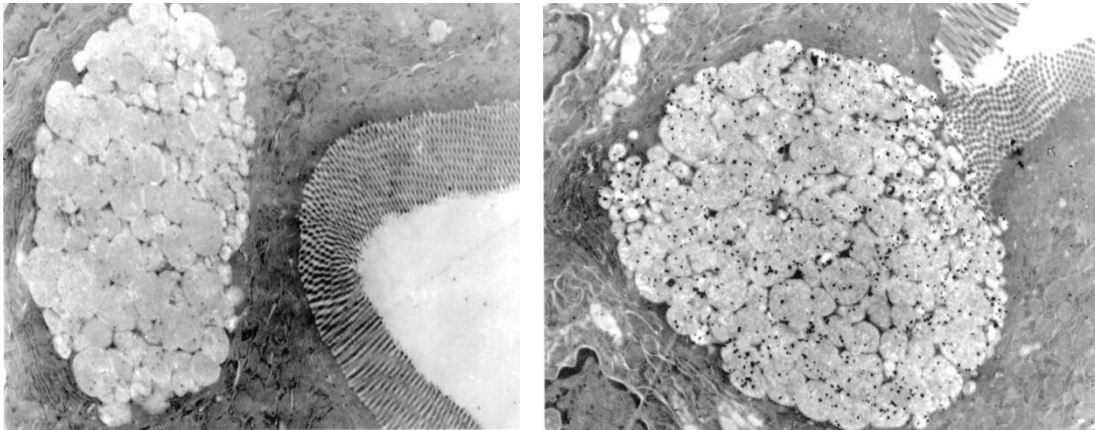
Dalam pembentukan hemoglobin diperlukan besi dalam jumlah yang besar, hal ini terlihat pada tingginya kadar TfR1 pada sel prekursor eritrosit. Pemakaian Kembali besi yang berasal dari hemoglobin sangat tinggi. Eritrosit yang tua akan difagosit oleh makrofag retikuloendotelial dan selanjutnya besi akan 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.  $\text{Fe}^{2+}$  yang keluar melalui ferroportin kemudian dioksidasi oleh enzim ferro-oksidas pada permukaan sel makrofag menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  yang akan diikat oleh transferrin.

Gambar 14. 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)



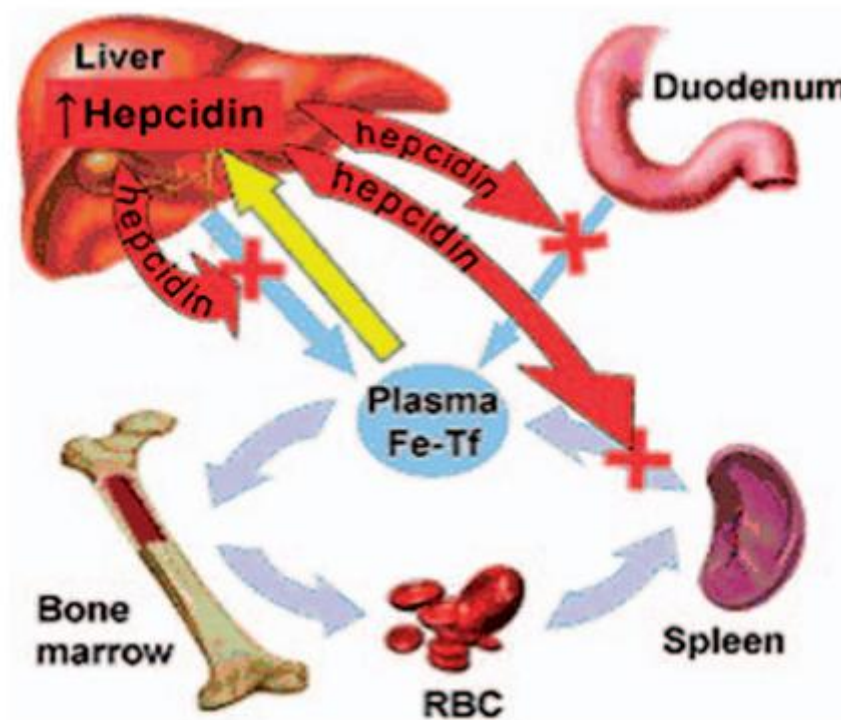
Gambar 15. Mikrograf elektron dari sel-sel goblet mukosa usus normal (kiri) dan anemia defisiensi besi (kanan). Pada gambar, penelitian dilakukan pada hewan coba tikus yang telah diinkubasi dan menunjukkan peningkatan konsentrasi anti-mobilferrin dan anti-DMT-1 pada musin yang dihasilkan oleh sel goblet dari hewan coba yang mengalami defisiensi besi. Peningkatan anti-mobilferrin dan anti-DMT 1 menghambat masukan besi ke dalam sel, sehingga absorpsi besi akan menurun. (Conrad, Marcel E and Umbreit, Jay N, 2002)

Studi baru menunjukkan bahwa hepcidin, suatu hormon peptida kecil, bertanggung jawab atas proses homeostasis besi. Hepcidin adalah peptida asam amino 20-, 22-, atau 25- yang dihasilkan dari pemecahan asam amino yang lebih besar dan merupakan fase protein akut. Hepatosit menghasilkan hepcidin, yang dapat ditemukan dalam urin dan serum. Hepcidin berfungsi sebagai mediator langsung inflamasi dengan mengontrol penyerapan besi pada usus dan pelepasan oleh makrofag. Ini membuat pemenuhan kebutuhan besi untuk eritropoiesis tidak mencukupi, dan ekspresinya meningkat ketika terjadi inflamasi, dan menurun ketika terjadi anemia defisiensi besi. (Nicolas G, Bennoun M, Porteau et al, 2002)

Hepcidin akan berikatan dengan ferroportin. Janus Kinase 2 (JNK 2) akan mengaktifkan ikatan antara hepcidin dan ferroportin akan terjadi internalisasi dan degradasi ferroportin. Pengaktifan JNK 2 berhubungan dengan pembatasan pengeluaran zat besi dan penurunan eritropoiesis. (Terry D. Johnson-Wimbley and DIY Graham, 2011)

Ada 4 jalur yang mempengaruhi produksi hepcidin di hati antara lain :

- a) **Regulasi yang dipicu oleh aktivitas eritropoesis**  
Eritropoesis dikendalikan oleh produksi eritropoetin di ginjal. Eritropoetin meningkatkan jumlah prekursor eritroid, yang menyebabkan meningkatnya uptake besi sehingga saturasi besi menurun. Saturasi transferrin yang rendah akan menyebabkan down regulasi hepcidin melalui mekanisme regulasi yang berkaitan dengan cadangan besi.
- b) **Regulasi yang berkaitan dengan cadangan besi**  
Peningkatan saturasi transferrin akan meningkatkan kompleks ikatan TF-TfR1 dan meningkatkan kadar TfR2. TfR2 ini akan berikatan dengan HFE membentuk kompleks TfR2/HFE yang akan memberi sinyal untuk peningkatan pelepasan hepcidin. Hepcidin yang di produksi akan mengunci ferroportin sehingga terjadi penurunan regulasi besi dari tempat penyimpananke plasma.
- c) **Regulasi yang berkaitan dengan inflamasi**  
Pada inflamasi terjadi pelepasan lipopolisakarida (LPS) dan IL6. Keduanya menginduksi hepatosit untuk memproduksi hepcidin. Meningkatnya kadar hepcidin akan menurunkan absorpsi besi.
- d) **Jalur signal mandatory**  
Transkripsi hepcidin juga bergantung pada SMAD4, hemojuvelin dan BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*).



Gambar 16. Peranan Hepcidin Pada Homeostasis Besi. Pada gambar di atas menunjukkan peningkatan kadar besi dalam plasma yang terjadi akibat produksi hepcidin yang meningkat (panah kuning). Peningkatan jumlah hepcidin akan menghambat aliran besi ke dalam plasma yang berasal dari makrofag, hepatosit, dan duodenum. Saat besi plasma tetap digunakan secara berkelanjutan untuk sintesis hemoglobin, kadar besi plasma akan menurun dan produksi hepcidin pun akan menurun. (Terry D. Johnson-Wimbley and DIY Graham, 2011)

Bakteri patogen membutuhkan banyak besi untuk bertahan hidup. Mikroorganisme menggunakan sistem siderofor untuk mendapatkan besi dari lingkungan dengan konsentrasi besi rendah.

Mikroorganisme dapat memperoleh besi melalui ligan khusus yang dikenal sebagai siderofor, yang memiliki berat molekul rendah. Selain sistem siderofor, mikroorganisme mengambil besi melalui mekanisme lain, seperti pemecahan enzimatis protein yang mengikat besi, penurunan kompleks besi  $Fe^{3+}$  menjadi kompleks besi  $Fe^{2+}$ , dan interaksi antar-respon di permukaan kompleks glikoprotein besi. Dengan cara yang kompleks dan bervariasi, organisme patogen dapat mengambil besi dari lingkungan dengan kadar besi rendah. Untuk ilustrasi, *E. Coli* menghasilkan siderofor, yang memiliki kemampuan untuk menghambat pengambilan besi dan

bersaing dengan transferrin yang tidak terurai, yang kemudian membawa besi ke bakteri patogen.

### **2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Besi**

Makanan sumber hewani dan nabati adalah salah satu dari banyak jenis makanan yang mengandung banyak zat besi. Daging dan hati adalah dua makanan yang paling banyak mengandung zat besi. Banyak zat besi juga ditemukan dalam sayuran hijau daun. (Lestari, L.A and Helmyati S, 2018)

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

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%.

c. Asam lambung

Rendahnya asam klorida pada lambung (kondisi basa) dapat menurunkan penyerapan, sehingga asam klorida akan mereduksi  $Fe^{3+}$  menjadi  $Fe^{2+}$  yang lebih mudah diserap oleh mukosa usus.

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. (D. Bougle', 2002)

### 2.2.6 Gejala 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. Marcdante, 2016)

1) Gejala – gejala hematologik

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

2) Gejala – gejala non-hematologik:

b. Mata

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



Gambar 17. *Blue sclera*

c. Mulut

Erosi, kerapuhan, dan bengkak di sudut mulut.



Gambar 18. *Stomatitis angularis*

d. Lidah

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



Gambar 19. Glossitis

e. Kuku

Kuku berbentuk seperti sendok akibat pertumbuhan lambat dari lapisan kuku.



Gambar 20. Koilonikia (*Spoon nail*)

f. 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.

g. 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).

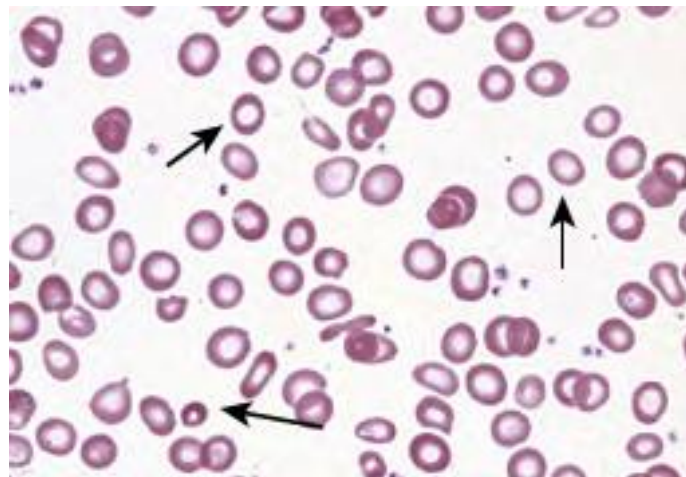
h. Pika

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

i. 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).

### 2.2.7 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 21. 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 ferritin 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 ferritin serum normal tidak selalu menunjukkan status besi dalam keadaan normal. Karena status besi yang berkurang lebih dahulu baru diikuti dengan kadar ferritin (Auerbach & Adamson, 2016).

Rendahnya kadar ferritin merupakan penanda dari defisiensi besi absolut, yang menunjukkan rendahnya cadangan besi. Umumnya kadar <30 mg/L sudah dapat dikatakan kasus ringan; dengan adanya anemia, ferritin biasanya lebih rendah (<10-12 mg/L). Pada kondisi tanpa inflamasi atau infeksi, ferritin serum memberikan korelasi yang paling baik dengan *stainable iron* sumsum tulang (Auerbach & Adamson, 2016).

	Normal	Negative iron balance	Iron-deficient erythropoiesis	Iron-deficiency anemia
Iron stores				
Erythron iron				
Marrow iron stores	1-3+	0-1+	0	0
Serum ferritin (µg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (µg/dL)	300-360	>360	>380	>400
SI (µg/dL)	50-150	NL	<50	<30
Saturation (%)	30-50	NL	<20	<10
Marrow sideroblasts (%)	40-60	NL	<10	<10
RBC protoporphyrin (µg/dL)	30-50	NL	>100	>200
RBC morphology	NL	NL	NL	Microcytic/hypochromic

**Tabel 5.** Hasil pemeriksaan laboratorium pada 3 tahap defisiensi besi.

Pada tahap pertama yakni gangguan keseimbangan besi negatif maka akan terjadi gangguan pada simpanan besi sumsum tulang, serum ferritin dan TIBC, pada tahap kedua yakni eritropoiesis defisiensi besi terjadi gangguan SI, saturasi zat besi, sideroblast sumsum tulang dan protoporphirin sel darah merah dan tahap terakhir yakni anemia defisiensi besi terjadi perubahan morfologi RBC menjadi mikrositik dan hipokromik. (Girelli et al., 2016)

## 2.2.8 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), dan peningkatan hemoglobin (4 – 30 hari). (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 6.** Respon terapi besi per oral terhadap peningkatan kadar Hb dan retikulosit. (Purnamasari, Rini, 2016)

## **2.3 Ferritine**

### **2.3.1 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)

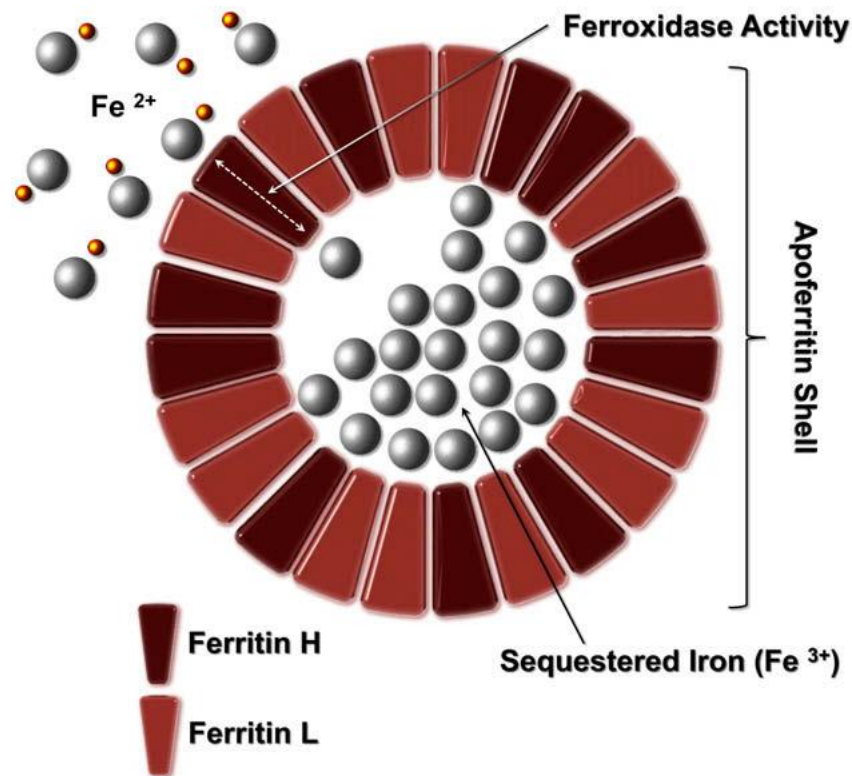
Serum ferritin (atau, lebih tepatnya, apoferritin), adalah protein dalam plasma yang mencerminkan simpanan zat besi tubuh dalam keadaan normal. Namun, kadar ferritin bersifat labil dan akan meningkat jika terjadi peradangan atau cedera hepatoseluler, sehingga interpretasi kadar ferritin menjadi bermasalah.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

### **2.3.2 Struktur Ferritin**

Molekul ferritin 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 ferritin melindungi inti dari eric-hydroxyphosphate dan mampu membawa 4000 atom fe. Sementara di rongga bagian dalam, ferritin mampu mensekuestrasi  $\text{Fe}^{+2}$  sebagai mineral ferrihydrate (Rosario et al, 2013).

Protein ferritin 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 ferritin mengandung 1.1 kb. Subunit H memiliki ukuran sedikit lebih besar (178 asam amino) dibandingkan subunit L (174 asam

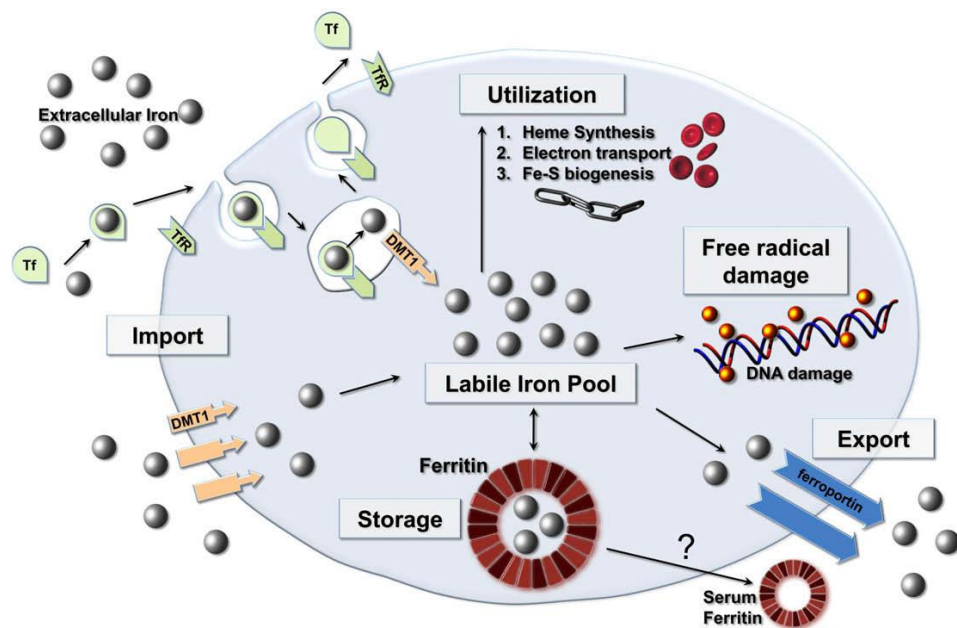
amino). Kedua subunit feritin H dan L memiliki fungsi berbeda dalam proses mineralisasi besi. Feritin subunit H memiliki daya proteksi yang lebih baik dibandingkan feritin subunit L. Feritin subunit L sebagian besar berada di dalam sel dan berperan dalam penyimpanan besi (Rosaria et al, 2013).



Gambar 22. Struktur ferritine (Knovich, et al, 2009)

### 2.3.3 Fungsi Ferritin

Feritin 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 6al feritin. Zat besi bersifat toksik dalam sistem seluler karena kemampuannya untuk menghasilkan spesies reaktif yang secara langsung dapat merusak DNA dan protein. Feritin menangkap dan menyangga kumpulan zat besi intraseluler, dan dengan demikian merupakan komponen kunci dalam kelangsungan hidup organisme. Kerusakan murine homozigot dari feritin H bersifat mematikan (knovich, et al, 2009).



Gambar 23. Homeostasis Zat Besi Intraseluler: Feritin berfungsi sebagai ferrokسيدase, mengubah Fe<sup>2+</sup> menjadi Fe<sup>3+</sup> saat zat besi terinternalisasi dan diasingkan di dalam inti mineral feritin. Spesies reaktif (ditunjukkan sebagai bulatan kuning) dapat secara langsung merusak DNA dan protein. DMT1 = transporter ion logam divalen 1, Tf = Transferin, TfR = Reseptor transferin

## 2.4 Kerangka Teori

