

The role of probiotics in iron deficiency anemia management

Peran probiotik dalam manajemen anemia defisiensi besi

¹Sherly Horax, ¹Marhamah, ¹Fajriani, ²Sumintarti, ³Siti Rachmatia Dwi Destiarini

¹Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak

²Departemen Ilmu Penyakit Mulut

³Mahasiswa Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Gigi

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Corresponding author: **Sherly Horax**, e-mail: sherly.unhas@gmail.com

ABSTRACT

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common anemia in both developed and developing countries; caused by a lack of iron availability in the body, causing insufficient iron needed for the formation of red blood cells. Majority of IDA that occurs in children needs serious attention because iron deficiency has an impact on children's growth and development disorders. This type of anemia not only has general symptoms, but also has oral manifestations that can be detected in the soft tissues of the oral cavity. The IDA can occur due to impaired absorption of iron in the intestine. The existence of these malnutrition factors makes the role of probiotics one of the solutions that can be developed in the management of Iron Deficiency Anemia by helping to increase iron absorption.

Keywords: iron deficiency anemia, oral manifestation, probiotic

ABSTRAK

Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan anemia paling banyak terjadi, baik di negara maju maupun negara berkembang; disebabkan kurangnya ketersediaan zat besi di dalam tubuh sehingga tidak cukup untuk pembentukan eritrosit. Mayoritas ADB yang terjadi pada anak perlu mendapat perhatian serius karena defisiensi besi memiliki dampak hingga ke gangguan tumbuh kembang anak. Anemia jenis ini tidak hanya memiliki gejala secara umum, melainkan juga terdapat manifestasi oral yang dapat dideteksi pada jaringan lunak rongga mulut. Gangguan absorpsi zat besi di usus dapat menyebabkan ADB. Faktor malnutrisi tersebut menjadikan probiotik menjadi salah satu solusi yang bisa dikembangkan dalam manajemen ADB dengan membantu peningkatan penyerapan zat besi.

Kata kunci: anemia defisiensi besi, manifestasi oral, probiotik

Received: 10 January 2023

Accepted: 15 February 2023

Published: 1 April 2023

PENDAHULUAN

Menurut data *World Health Organization* (WHO) 2015, anemia yang paling banyak terjadi di negara maju maupun negara berkembang adalah *anemia defisiensi besi* (ADB),¹ yang disebabkan kurangnya persediaan zat besi di dalam tubuh yang menyebabkan zat besi yang diperlukan untuk eritropoiesis tidak cukup. Zat besi termasuk nutrisi mikro yang penting untuk tumbuh kembang anak karena berperan dalam berbagai proses metabolisme tubuh, termasuk transpor oksigen, sintesis DNA, dan transpor elektron. Zat besi merupakan mineral mikro yang berperan penting dalam proses pembentukan hemoglobin dalam sel darah merah. Dampak jangka panjang defisiensi besi yang tidak ditangani dapat menyebabkan gangguan tumbuh kembang anak.^{2,3}

Di Indonesia, ADB juga merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang angka kejadiannya cukup tinggi. Mayoritas ADB terjadi pada anak. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar 2013, angka kejadian ADB pada anak usia 12-59 bulan sebesar 28,1%, 5-14 tahun sebesar 26,4%, dan 15-24 tahun sebesar 18,4%. Tingginya angka kejadian ADB pada anak disertai dampak jangka panjang tersebut membuat kondisi ini perlu mendapat perhatian serius, termasuk diagnosis hingga penanganannya.⁴

Pemeriksaan laboratorium berupa beberapa indikator

seperti kadar hemoglobin, reseptor transferrin serum, dan ferritin serum atau pemeriksaan sumsum tulang berperan untuk skrining, menegakkan diagnosis, serta memantau keberhasilan terapi. Melalui kombinasi indikator tersebut dapat mencerminkan kerusakan fungsional status cadangan besi, dan efek besi terhadap jaringan tubuh.¹ Selain pemeriksaan laboratorium, ADB dapat juga dideteksi awal melalui gejala umum serta manifestasi pada oral.⁵ Kondisi status nutrisi dan kesehatan mulut memiliki hubungan yang beragam. Rongga mulut adalah salah satu situs pertama untuk melihat defisiensi zat besi; yaitu adanya pergantian sel epitel rongga mulut yang cepat dalam kurun waktu 7-21 hari serta keberadaan biofilm mikroba yang padat di rongga mulut. Oleh karena itu, mengenali dan mendeteksi manifestasi oral ADB juga menjadi hal penting dalam bagian keseluruhan manajemennya.^{6,7}

Adanya ADB terjadi akibat gangguan absorpsi zat besi di usus dan juga gangguan mukosa usus. Adanya faktor malnutrisi tersebut menjadikan peran probiotik menjadi salah satu solusi potensial yang dapat dikembangkan dalam manajemen ADB. Probiotik merupakan organisme mikro hidup yang saat ini banyak dikembangkan dan memberi manfaat kesehatan, umumnya dalam memperbaiki atau memulihkan flora usus.⁸ Definisi probiotik yang digunakan saat ini yang dikemuka-

kan oleh WHO dan Organisasi Pangan dan Pertanian Amerika Serikat adalah “organisme mikro hidup yang bila diberi dalam jumlah yang memadai dapat memberikan manfaat kesehatan pada inangnya.”

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa probiotik mempengaruhi penyerapan besi di usus. Penelitian terhadap probiotik *Lactobacillus plantarum* menunjukkan hasil positif terhadap peningkatan penyerapan besi di usus.⁹ Pada kajian ini dibahas mengenai ADB terutama manifestasinya pada oral serta potensi peran probiotik dalam penanganan ADB.

TINJAUAN PUSTAKA

Anemia adalah istilah yang digunakan untuk mendefinisikan penurunan daya dukung oksigen darah yang ditandai dengan penurunan jumlah sel darah merah, hemoglobin, dan hematokrit. Manifestasi umum anemia yaitu sakit kepala, daya konsentrasi berkurang, sering merasa lemas dan lelah, *koilonychia*, disfagia. Manifestasi kelainan oral yang dapat ditemukan pada pasien dengan anemia antara lain stomatitis angular, *atrophic glossitis* (Gbr. 1A,B), bibir dan mukosa rongga mulut tampak pucat, *erythematous mucositis*, *burning mouth syndrome*, *Plummet-Vinson syndrome*, serta penurunan respon penyembuhan luka di mukosa rongga mulut, *recurrent aphthous stomatitis*;¹⁰ (Gbr. 2).



Gambar 1A Stomatitis angular merupakan celah disudut mulut,¹¹ **B** *atrophic glossitis* ditandai dengan tidak adanya papila filiformis sebagian atau seluruhnya pada permukaan dorsal lidah sehingga tampak merah dan licin.¹²



Gambar 2 *Recurrent aphthous stomatitis* menjadi.¹³

Anemia didiagnosis dengan pemeriksaan kadar hemoglobin dalam darah, sedangkan ADB perlu dilakukan pemeriksaan tambahan seperti serum ferritin dan CRP. Diagnosis ADB ditegakkan jika kadar Hb dan serum ferritin di bawah normal. WHO mendefinisikan anemia berdasarkan kelompok usia pada anak 6-59 bulan <11 g/dL, anak 5-11 tahun <11,5 g/dL, anak 12-14 tahun <12 g/dL, perempuan tidak hamil (≥15 tahun) <12 g/dL, ibu hamil <11 g/dL, dan laki-laki (≥15 tahun) <13 g/dL.¹⁴

Anemia dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologinya, salah satunya adalah karena defisiensi nutrisi berupa zat besi yang disebut ADB, yaitu anemia yang disebabkan oleh berkurangnya zat besi tubuh untuk membentuk eritrosit. Besi bersama dengan protein globin dan porfirin berperan penting dalam pembentukan hemoglobin. Penyerapan besi oleh tubuh dipengaruhi jumlah besi dalam makanan, bioavailabilitas besi dalam makanan dan penyerapan oleh mukosa usus. Sekitar 67% besi terdapat dalam bentuk hemoglobin, 30% sebagai cadangan dalam bentuk ferritin atau hemosiderin dan 3% mioglobin.³ Homeostasis besi adalah mekanisme tubuh dalam mempertahankan keseimbangan besi pada kadar tertentu agar dapat mencegah kekurangan atau akumulasi besi yang abnormal. Homeostasis besi tergantung dari mekanisme umpan balik antara kebutuhan besi dan absorpsi besi di usus. Dalam kondisi normal, masukan besi melalui diet sekitar 15-25 mg per hari, namun hanya sekitar 5-10% (1-2 mg) besi yang dapat melalui traktus gastrointestinal. Absorpsi besi meningkat dalam keadaan pH rendah.¹⁵

Fungsi paling penting yang dijamin oleh jumlah zat besi yang cukup dalam tubuh terkait dengan transportasi dan penyimpanan oksigen, transfer elektron, mediasi reaksi oksidasi-reduksi, sintesis hormon, replikasi DNA, pemulihan dan kontrol siklus sel, fiksasi nitrogen, dan efek antioksidan. Ketidacukupan zat besi dapat mengganggu fungsi tubuh manusia terutama berpengaruh dalam komposisi biota mikro usus.^{3,15}

Makanan seperti sayur dan produk daging terbukti menjadi sumber zat besi yang sangat baik. Adapun versi fermentasi meningkatkan penyerapan zat besi dari sumber makanan. Asam laktat yang diproduksi oleh *lactobacilli*, meningkatkan bioavailabilitas zat besi dalam makanan sehingga menunjukkan pemanfaatan bakteri probiotik dapat bertindak mengoptimalkan bioavailabilitas zat besi.³

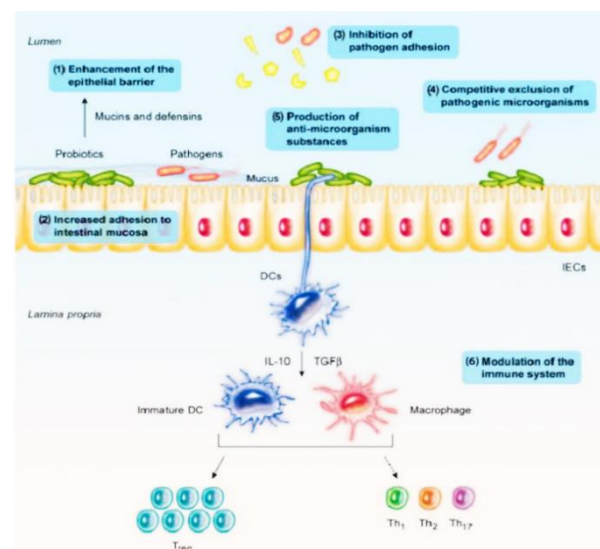
PEMBAHASAN

Penelitian oleh Wulandari tentang khasiat probiotik strain bakteri dan ragi pada pengobatan anak dengan defisiensi besi didapatkan hasil bahwa anak dengan defisiensi besi yang mendapat probiotik strain bakteri ditambah terapi ADB standar selama 7 hari menunjukkan kadar retikulosit dan Ret-He lebih tinggi daripada yang mendapat terapi standar ditambah plasebo dan kombinasi probiotik strain bakteri+ragi+terapi ADB standar.¹⁶ Probiotik berperan dalam manajemen ADB dengan meningkatkan ketersediaan zat besi. Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan, kemungkinan beberapa mekanisme kerja probiotik berpengaruh pada peningkatan absorpsi besi beserta ilustrasi oleh Britto yaitu 1) barrier usus memiliki mekanisme pertahanan dalam meningkatkan integritas dan melindungi flora normal usus dari

lingkungan. *Barrier* saluran cerna terdiri atas lapisan mukosa, peptida antimikroba, sekretorik IgA, dan epitel *tight junction*. Musin merupakan unsur molekul makro mukus epitel usus. Probiotik membantu sekresi mukus sebagai suatu mekanisme untuk memperbaiki fungsi *barrier* usus dan mengeksklusi patogen. Perbaikan fungsi *barrier* mukosa usus dapat dimediasi oleh peningkatan ekspresi dan redistribusi protein *tight junction* pada zonula occludens (ZO-2) dan protein kinase C (PKC) yang akan menghasilkan rekonstruksi kompleks *tight junction*; 2) peningkatan adesi ke mukosa usus. Adesi ke mukosa usus dianggap sebagai syarat untuk kolonisasi dan penting untuk interaksi antara probiotik dan *host*. Adesi probiotik terhadap mukosa usus penting untuk memodulasi sistem imun dan antagonisme terhadap patogen; 3) menghambat adesi bakteri patogen. Bakteri asam laktat atau *lactic acid bacteria* (LAB) menunjukkan berbagai molekul di permukaan yang diperlukan untuk interaksi dengan sel-sel epitel usus atau *intestinal epithelial cells* (IECs) dan lendir. IECs mensekresi musin dan mencegah adesi bakteri patogen. Probiotik akan mengeluarkan defensins dari epitel usus, yang merupakan peptida/protein berukuran kecil yang aktif melawan bakteri, fungi, dan virus. Respon terhadap bakteri patogen ialah *host* akan meningkatkan produksi protein antimikroba atau *antimicrobial proteins* (AMPs) seperti α -defensin dan β -defensin, cathelicidins, C-type lectins, dan ribonuklease. AMP merupakan enzim yang akan membunuh bakteri dengan menyerang struktur dinding sel maupun membran sel bakteri; 4) kompetisi dengan organisme mikro patogen. Beberapa mekanisme yang mungkin terjadi pada probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen, antara lain membentuk ekologi mikro pada *host*, memproduksi dan mensekresi substansi antimikroba dan produk metabolitnya, serta berkompetisi untuk pemenuhan nutrisi esensial. Untuk memperoleh keuntungan kompetitif, bakteri juga dapat memodifikasi lingkungan mikrobiota untuk membuatnya kurang cocok untuk pesaing mereka. Probiotik membuat suasana lingkungan sekitar epitel usus berubah dengan cara membentuk substansi antimikroba, seperti asam laktat dan asam asetat. Beberapa *lactobacilli* dan berbagai *bifidobacteria* memiliki *carbohydrate specific binding side* beberapa enteropatogen yang memungkinkan strain tertentu bersaing dengan patogen tertentu melalui reseptor pada sel *host*. Secara umum, strain probiotik mampu menghambat perlekatan bakteri patogen dengan cara menghalangi perlekatan pada reseptor; 5) produksi zat antimikroba. Salah satu mekanisme yang diketahui bermanfaat untuk kesehatan dari probiotik adalah senyawa *low molecular weight* (LMW <1000 Da), seperti asam organik, dan produksi zat antibakteri yang disebut bakteriosin (11.000 Da). Asam organik, seperti asam laktat dan asam setat, merupakan inhibitor kuat dalam melaw-

wan bakteri Gram-negatif, dianggap sebagai senyawa antimikroba utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas penghambatan probiotik terhadap patogen; 6) modulasi sistem imun. Probiotik membentuk interaksi antara epitel dan sel dendritik atau *dendritic cells* (DCs) dan monosit/makrofag dan limfosit. Sistem kekebalan tubuh dapat dibagi atas bawaan dan adaptif. Respon imun adaptif tergantung pada sel B dan limfosit T, yang spesifik untuk antigen tertentu. Sebaliknya, kekebalan bawaan dapat merespon struktur umum bakteri yang disebut *pathogen associated molecular pattern* (PAMPs) yang dimiliki oleh sebagian besar bakteri patogen. Respon utama terhadap patogen dikenali oleh *pattern recognition receptor* (PRR), yang mengikat PAMPs. PRRs sebenarnya adalah *toll like receptor* (TLRs). Selain itu, reseptor ekstrasel jenis C-lectin (CLRS) dan *intracellular nucleotide binding oligomerization domain-containing protein* (NOD)-like receptors (NLRs) yang penting untuk mengirim sinyal pada saat interaksi dengan bakteri. Sel *host* yang berinteraksi paling luas dengan probiotik adalah IECs. Selain itu, probiotik dapat berkomunikasi dengan DCs, yang memiliki peran penting dalam imunitas bawaan dan adaptif. Baik IECs dan DCs dapat berinteraksi dan merespons terhadap organisme mikro saluran cerna melalui PRR (Gbr.3).¹⁷⁻¹⁹

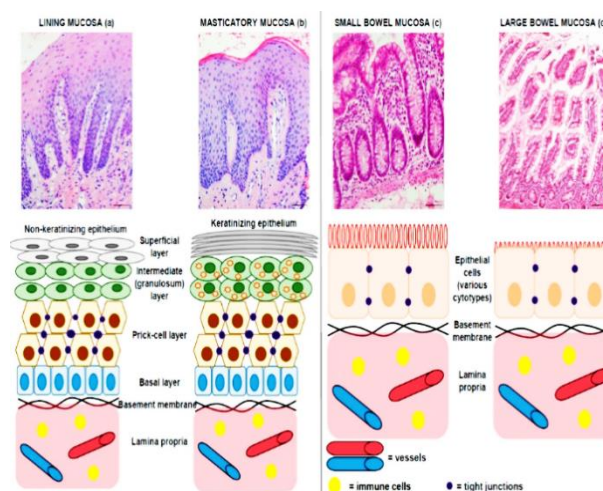
Mekanisme kerja probiotik di mukosa usus dihubungkan dengan mukosa rongga mulut karena secara morfologi, perbandingan anatomi mikroskopis mukosa mulut dan usus memiliki kesamaan yakni adanya *tight junction* antar sel epitel dan adanya membran basal antara epitel dan lamina propria. Semua organ saluran pencernaan memiliki asal yang sama di usus pencernaan primitif. Mukosa mulut yang menutupi seluruh rongga mulut, terdiri atas dua lapisan; epitel skuamosa berlapis dan jaringan ikat di bawahnya (lamina propria) yang mencakup pembuluh darah dan limfatik, saraf, dan sel imun.



Gambar 3 Mekanisme kerja probiotik di mukosa usus¹⁹

Mukosa mulut bervariasi dalam struktur, fungsi dan tampilan di berbagai daerah rongga, dan dibagi menjadi *lining mucosa*, *masticatory*, dan *specialized (gustative) mucosa*. Keseimbangan antara epitel dan lamina propria sangat penting untuk homeostasis mukosa, baik perubahan pada *tight junction* maupun perubahan pada membran basal dapat mengakibatkan disfungsi *barrier* mukosa.²⁰

Disimpulkan bahwa jaringan lunak mukosa mulut mencerminkan status kesehatan umum seseorang. Manifestasi yang terdeteksi pada rongga mulut dapat membantu dalam identifikasi ADB. Pada anak, kondisi defisiensi besi dapat berdampak pada pertumbuhannya sehingga manajemen anemia defisiensi besi perlu perhatian serius. Pemberian probiotik dalam terapi ADB karena adanya kondisi gangguan absorpsi zat besi pada usus memiliki potensi karena probiotik memiliki mekanisme kerja yang dapat membantu peningkatan penyerapan zat besi.



Gambar 4 Perbandingan morfologi anatomi antara mukosa oral jenis a) *lining mucosa* dan b) *masticatory mucosa* dengan mukosa c) usus halus, dan d) usus besar memiliki kesamaan adanya *tight junction* antar sel epitel, dan adanya membran basal antara epitel dan lamina propria.²⁰

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. The global prevalence of anemia in 2011. Geneva: WHO; 2015.
2. Terry DJ, Graham DJ. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2011;4(3):177.
3. Purnamasari R. Anemia defisiensi besi dalam buku ajar hematologi onkologi. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Penyajian pokok-pokok hasil riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
5. Ibrahim SA, HS. The effects of the nutrient deficiency in oral cavity manifestation in population of AL-Najaf City in vivo study. *Indian J Nutr* 2018;5(1):183.
6. Rahman N, Walls A. Chapter 12: Nutrient deficiencies and oral health. *Monogr Oral Sci* 2019;28:114–24.
7. Brizuela M, Winters R. Histology, oral mucosa. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 15, 2022.
8. Yuniastuti A. Probiotik dalam perspektif kesehatan. Semarang: UNNES PRESS; 2014.
9. Sunberg M. Iron bioavailability and pro- and prebiotics. Department of Food Science, Swedish University of Agricultural Sciences; 2011.
10. Nirmala SVSG, Saikrishna D. Dental considerations of children with anemias -an overview. *J Dent Oral Disord* 2019; 5 (2): 1113.
11. Wahyuni IS, Hidayat W. Studi pendahuluan prevalensi kelainan mulut pada anak sekolah dasar alampelopor Bandung. 2016.
12. Tarakji B, Gazal G. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health* 2015; 7(5).
13. Swarup N, Gupta S. Athropic glossitis: burning agony of nutritional deficiency anemia. *World J Anemia* 2017; 1(2).
14. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011.
15. Hentze WM, Muckenthaler UM. Balancing acts: molecular control of review mammalian iron metabolism; 2004.
16. Wulandari R. Khasiat probiotik strain bakteri dan ragi pada pengobatan anak dengan defisiensi besi. Karya Akhir. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2021.
17. Yeung CK. Prebiotic and iron bioavailability-is there a connection? *J Food Sci* 2005;70(5).
18. Matur E, Eraslan E. The Impact of Probiotics on the Gastrointestinal Physiology. 2012 <http://www.researchgate.net/publication/224830322>
19. Bermudez-Brito M. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab* 2012;61:160-74.
20. Cappello, Francesco. Probiotics can cure oral aphthous-like ulcers in inflammatory bowel disease patients: a review of the literature and a working hypothesis. *IJ Molecular Sci* 2019; 20: 5026. doi:10.3390/ijms20205026