

**PENGARUH ANEMIA DEFISIENSI BESI TERHADAP SISTEM
KEKEBALAN TUBUH PADA ANAK**

**SKRIPSI
LITERATURE REVIEW**

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai
Gelar Sarjana Terapan Kesehatan



**Oleh :
Nengsih Pakpahan
10170619N**

**PROGRAM STUDI D4 ANALIS KESEHATAN
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH ANEMIA DEFISIENSI BESI TERHADAP SISTEM
KEKEBALAN TUBUH PADA ANAK**

**Oleh :
Nengsih Pakpahan
10170619N**

Surakarta, 23 Juli 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama



dr. Lucia Sincu Gunawan, M.Kes
NIS. 01201507162196

Pembimbing Pendamping



Rumeysa Chitra Puspita S.ST., MPH
NIS.01201710162232





HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH ANEMIA DEFISIENSI BESI TERHADAP SISTEM
KEKEBALAN TUBUH PADA ANAK**

**Oleh :
Nengsih Pakpahan
10170619N**

Surakarta, 17 Agustus 2021

Menyetujui,

	Tanda tangan	Tanggal
Penguji 1 : dr. Kunti Dewi Saraswati, Sp.PK, M.Kes		8-08-2021
Penguji 2 : Drs. Edy Prasetya, M.Si		10-08-2021
Penguji 3 : Rumeйда Chitra Puspita, S.ST., MPH		10-08-2021
Penguji 4 : dr. Lucia Sincu Gunawan, M.Kes		17-08-2021

Mengetahui,



Ketua Program Studi
D4 Analis Kesehatan



Dr. Dian Kresnadipayana, S. Si., M. Si
NIS. 01201304161170

PERSEMBAHAN

“Karena Masa depan sungguh ada, dan harapanmu tidak akan hilang”

(Amsal 23:18 TB)

“Depend only upon yourself, but work in harmony with all things”

(Chistian D. Larson)

Dengan segala kerendahan hati dan rasa saya persembahkan Tugas Akhir ini kepada :

1. Allah Tritunggal Mahakudus. Terimakasih untuk berkat, kasih karunia, dan penyertaan Tuhan dalam hidup ini.
2. Bapa Maruli Pakpahan dan Mama Rosdiana Sitanggung yang selalu memberi dukungan, motivasi, moral, maupun finansial dan tiada henti dan selalu memanjatkan doa kepada Tuhan Yang Maha Esa agar anaknya dapat menyelesaikan skripsi literature review ini.
3. Kakak-kakak yang selalu memberi dukungan, motivasi serta finansial dalam proses pembuatan skripsi literature review ini.
4. Adik Eva yang telah memberikan dukungan dan selalu menemani saya begadang sampai malam dalam mengerjakan skripsi literature review ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
5. Ibu Lucia Sincu Gunawandan Ibu Rumeida Chitra Puspitaselaku dosen pembimbing yang senantiasa membantu, memotivasi serta memberi masukan terhadap pekerjaan penulis sehingga skripsi literature review ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik.

6. Terimakasih untuk diri saya sendiri yang sudah kuat sampai ke titik ini, sudah mau bertahan walaupun terkadang sulit.
7. Sahabat skripsi saya khususnya Maria Magdalena, Reski, Ni Putu, Siti yang telah banyak mendukung dan membantu dalam proses penelitian dan penyusunan hingga terselesainya skripsi literature review ini dan sahabat penulis di teori NB yang melewati banyak suka duka serta angkatan 2017 yang berjuang bersama-sama dalam melaksanakan skripsi hingga terselesaikan.

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya menyatakan bahwa skripsi literature review ini yang berjudul Pengaruh Anemia Defisiensi Besi Terhadap Sistem Imun Pada Anak adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila Skripsi literature review ini merupakan jiplakan dari penelitian / karya ilmiah / Skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.



Surakarta, 26 Juli 2021

Nengsih Pakpahan

NIM. 10170619N

KATA PENGANTAR

Segala Puji Syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya serta jalan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi literature review yang berjudul “Pengaruh Anemia Defisiensi Besi Terhadap Sistem Kekebalan Tubuh Pada Anak” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains Terapan pada Fakultas Ilmu Kesehatan di Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi literature review ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari beberapa pihak, baik material maupun spiritual serta secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. dr. Marsetyawan HNE S., M.Sc., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Dian Kresnadipayana S.Si, M.Si., selaku Ketua Program Studi D-IV Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.
4. dr. Lucia Sincu Gunawan, M.Kesselaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, perhatian dan keikhlasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga terselesaikan skripsi literature review ini.
5. Ibu Rumeyda Chitra Puspita, S.ST., MPH selaku pembimbing pendamping yang telah banyak membantu penulis dalam memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan skripsi literature review ini.

6. Tim penguji skripsi, yang telah memberi masukan, kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Semua pihak terkait yang telah membantu dalam penyusunan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Surakarta, 26 Juli 2021

Nengsih Pakpahan

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
1. Manfaat bagi penulis.....	7
2. Manfaat bagi masyarakat	7
3. Manfaat bagi peneliti selanjutnya.....	7
BAB II METODE PENELITIAN	8
A. Desain Penelitian.....	8
B. Waktu Penelitian	8
C. Rumusan PICO	8
D. Strategi Pencarian Literatur	9
E. Variabel Penelitian	10
F. Definisi Operasional Variabel	11
1. Anemia defisiensi besi	11
2. Sistem Imun.....	11
G. Alur penelitian	12
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	13

A. HASIL	13
B. Pembahasan	19
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	29
A. Kesimpulan	29
B. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	31

DAFTAR GAMBAR

Bagan 1. Prisma Flow Diagram Pencarian Data	10
Bagan 2. Alur <i>Literature Review</i>	12
Bagan 3. Patofisiologi anemia defisiensi besi pada penurunan sistem imun.....	21

DAFTAR SINGKATAN

DPL	: Darah Perifer Lengkap
FEP	: <i>Free erythrocyte protoporphyrins</i>
GE	: <i>Gastroenteritis</i>
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IDA	: <i>Iron Deficiency Anemia</i>
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
ISK	: Infeksi Saluran Kemih
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Akut
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
PICO	: <i>Population in Question, Intervention of Interest, Comparator dan Outcome</i>
RBC	: <i>Red Blood Cell</i>
SKRT	: Survei Kesehatan Rumah Tangga
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TLR	: <i>Toll-like Receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>

INTISARI

Pakpahan, N, 2021. Pengaruh Anemia Defisiensi Besi Terhadap Sistem Kekebalan Tubuh Pada Anak. Skripsi. Program Studi D4 Analisis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.

Anemia defisiensi besi memberikan dampak sistemik tidak hanya pada sistem hematologi, tetapi juga pada sistem imun. Kekurangan zat besi dapat mempengaruhi kapasitas dalam merespon imun yang memadai. Sekitar 40% populasi dunia menderita anemia defisiensi besi dan 25% diantaranya dalam usia sekolah. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh anemia defisiensi besi terhadap sistem kekebalan anak.

Penelitian ini merupakan sebuah *literature review*. Pencarian database yang digunakan termasuk “*Google Scholar*” dan “*PubMed*”, dengan keyword “Anemia Defisiensi Besi”, “Sistem Imun”, “Imunitas Anak”, “Limfosit CD4 dan CD8”. didapatkan 13.618 artikel dan digunakan 11 artikel yang sesuai melalui analisis tujuan, kesesuaian topik, metode penelitian yang digunakan, hasil dari setiap artikel.

Anemia defisiensi besi memiliki pengaruh terhadap system kekebalan anak dengan penurunan respon sitokin pro-inflamasi terhadap stimulasi TLR1-2 dan 4, dimana persentase CD4 dan rasio CD4: CD8 secara signifikan lebih rendah meskipun kadar CD8 dapat bervariasi turun atau normal; terdapat penurunan IgG, Ig A, Ig M, Ig D yang bervariasi dan penurunan IL-6 yang signifikan; Aktivitas fagositik netrofil dan ledakan oksidatif neutrofil yang lebih rendah, dengan kecenderungan monositosis, limfopenia dan neutropenia. Sehingga dapat disimpulkan anemia defisiensi besi dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh pada anak.

Kata kunci : anemia defisiensi besi, sistem imun, imunitas anak, limfosit CD4 dan CD8.

ABSTRACT

Pakpahan, N, 2021. The Effect of Iron Deficiency Anemia on the Immune System in Children. Thesis, Bachelor' degree Program in Medical Laboratory Technologi, Health Sciences Faculty. Setia Budi University.

Iron deficiency anemia has a systemic impact not only on the hematological system but also on the immune system. Iron deficiency can affect the capacity to respond adequately to the immune system. About 40% of the world's population suffers from iron deficiency anemia and 25% of them are school-aged. This study aims to determine the effect of iron deficiency anemia on children's immune system.

This research is a literature review. Database searches used included "Google Scholar" and "PubMed", with the keywords "Iron Deficiency Anemia", "Immune System", "Children's Immunity", "CD4 and CD8 Lymphocytes". 13.618 articles were obtained and 11 articles were used that were appropriate through the analysis of the objectives, suitability of the topic, research methods used, the results of each article.

Iron deficiency anemia has an effect on the immune system of children by decreasing the response of proinflammatory cytokines to TLR1-2 and 4 stimulation, where the CD4 percentage and CD4:CD8 ratio are significantly lower although, CD8 levels; there was a variable decrease in IgG, Ig A, Ig M, Ig D, a significant decrease in IL-6; Lower neutrophil phagocytic activity and neutrophil oxidative burst, with tendency to monocytosis, lymphopenia, and neutropenia. So, it can be concluded that iron deficiency anemia can affect the immune system in children.

Keywords: iron deficiency anemia, immune system, child immunity, CD4 and CD8 lymphocytes.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Anemia merupakan penurunan jumlah hemoglobin yang mengakibatkan penurunan kapasitas pengangkutan oksigen. Anemia defisiensi besi adalah terjadi akibat kekurangan zat besi dalam darah, dimana konsentrasi hemoglobin dalam darah menurun karena terganggunya pembentukan sel-sel darah merah akibat minimnya kandungan zat besi dalam darah (Masrizal, 2018). Defisiensi besi ialah kekurangan nutrisi yang sangat banyak di dunia (Coad & Pedley, 2014). Defisiensi zat besi dalam tubuh disebabkan oleh peningkatan kebutuhan zat besi secara fisiologis pada anak-anak, remaja, wanita muda dan hamil, mengurangi asupan zat besi, atau karena absorpsi patologis yang rusak atau kehilangan darah kronis (Camaschella, 2019).

Anemia defisiensi besi memberikan dampak sistemik tidak hanya pada sistem hematologi, tetapi juga sistem lain termasuk sistem imun. Pengaruhnya bervariasi, mulai dari gangguan imunitas yang diperantarai sel, fungsi fagosit, komplemen, imunoglobulin, dan sitokin (Gupta et al., 2016). Zat besi ialah elemen berarti untuk pertumbuhan normal sistem imunitas, terutama untuk proliferasi sistem imunitas. Kekurangan zat besi dapat mempengaruhi kapasitas dalam merespon imun yang memadai (Sohyun & Youngmin Eun, 2019). Besi juga berperan untuk enzim yang terlibat dalam DNA sintesis, dan fase proliferasi aktivasi limfosit.

Sistem imun merupakan suatu sistem yang sangat kompleks di dalam tubuh, yang bertanggung jawab melawan penyakit. Imunitas merupakan pertahanan pada organisme untuk melindungi tubuh dari pengaruh biologis luar dengan mengenali dan membunuh patogen. Sistem imun akan mengenali benda asing dalam tubuh yang disebut antigen (bakteri, virus, jamur, parasit) dan menghasilkan pertahanan tubuh guna melawan benda asing tersebut. Pertahanan ini disebut sebagai respon imun (Febriana, 2021).

Usia mempengaruhi sistem imun manusia, terjadi dinamika terkait sistem imun pada masing-masing kelompok usia. Pada populasi anak, sistem imun masih dalam tahap perkembangan, sistem imun nonspesifik lebih mendominasi dibandingkan sistem imun seluler dan humoral, terutama neutrofil. Neutrofil bersama monosit memproduksi sitokin yang berperan penting dalam regulasi sistem imun. Di sisi lain, defisiensi besi yang menyebabkan anemia akan mengganggu perkembangan sistem imun pada anak. Hal ini akan menurunkan respons imun normal dan meningkatkan kerentanan infeksi. Infeksi akut atau kronis akan mengganggu pertumbuhan karena, mengganggu penyerapan nutrisi, meningkatkan kehilangan energi, meningkatkan kebutuhan metabolisme, dan menghambat penghantaran nutrisi ke jaringan (Sembiring et al., 2018).

Diperkirakan 40% populasi dunia, menderita anemia defisiensi besi, sebagian besar tinggal di negara berkembang, dimana 25% di antaranya dalam usia sekolah (Sembiring et al., 2018). Menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), prevalensi anemia defisiensi besi di Indonesia masih sangat besar,

terutama pada wanita hamil, balita, anak dalam usia sekolah serta prakerja yang memiliki penghasilan rendah. Pada kanak-kanak Indonesia angka kejadiannya berkisar 40- 50%. Berdasarkan Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menyatakan bahwa peristiwa anemia defisiensi besi sebanyak 48, 1% pada kelompok balita serta 47, 3% pada kelompok usia anak sekolah.

Zat besi adalah elemen fundamental untuk perkembangan normal sistem kekebalan. Besi sangat penting untuk diferensiasi sel dan pertumbuhan sel yang tepat. Ini adalah komponen penting dari enzim penghasil peroksida dan enzim penghasil nitrous oksida yang sangat penting untuk fungsi enzimatik sel kekebalan yang tepat. Itu juga terlibat dalam regulasi produksi dan tindakan sitokin serta dalam perkembangan imunitas yang dimediasi sel (Kumar & Choudhry, 2014). Zat besi dibutuhkan dalam proses hemopoiesis (pembentukan darah) dan juga dibutuhkan oleh bermacam enzim sebagai faktor penggiat. Zat besi yang ada dalam enzim dibutuhkan untuk mengaktifkan oksigen. Anemia gizi diawali dengan menipisnya simpanan zat besi (ferritin) serta bertambahnya absorpsi zat besi yang digambarkan dengan peningkatan kapasitas pengikatan besi. Pada tahap yang lebih lanjut terdapat penurunan nilai besi serum serta penurunan saturasi transferin, menurunnya jumlah protoporphirin yang diubah jadi heme, serta akan diikuti dengan penurunan kadar ferritin serum. Akhirnya terjadi anemia dengan cirinya yang khas ialah kadar hemoglobin yang rendah.

Asupan zat besi yang tidak adekuat dapat menyebabkan penekanan kekebalan yang dapat mempengaruhi individu terhadap infeksi dengan mempengaruhi respon antibodi adaptif yang dimediasi oleh sel T dan bawaan. Efek merugikan yang disebabkan oleh kekurangan zat besi termasuk fungsi neutrofil yang berkurang, misalnya penurunan aktivitas myeloperoxidase dan kemungkinan gangguan aktivitas bakteriosidal intraseluler, penurunan jumlah limfosit-T, respon proliferasi yang diinduksi limfosit-T yang rusak, gangguan aktivitas sel pembunuh alami dan gangguan produksi interleukin-2 oleh limfosit (Roberta, dkk 2011). Masing-masing cacat ini dapat dibalik dengan suplementasi besi. Anemia defisiensi besi dianggap sebagai defisiensi nutrisi paling umum di seluruh dunia.

Produksi sitokin seperti IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , dan IFN- γ juga mengalami penurunan akibat kurangnya kadar besi di dalam tubuh. Sitokin-sitokin tersebut dihasilkan oleh limfosit T yang teraktivasi. Akibat penurunan jumlah sitokin, maka komunikasi dalam sistem imun tubuh tidak berlangsung sempurna. Sitokin yang berperan sebagai pengantar pesan baik secara autokrin maupun parakrin tidak dapat mengaktifkan sel limfosit T lebih lanjut, tidak dapat menghasilkan sel plasma dan sel memori dari sel limfosit B, dan tidak dapat memfasilitasi sistem komplemen untuk memusnahkan patogen. Kurangnya sitokin juga membuat sistem imun nonspesifik, seperti makrofag, sel natural killer, dan sel fagosit lain, menjadi kurang agresif yang dapat memicu terjadinya kerentanan infeksi (Sembiring *et al.*, 2018).

Disfungsi neutrofil dan makrofag telah dikaitkan dengan kadar zat besi yang rendah, sebagaimana dibuktikan dengan reduksi tetrazoleum nitroblue yang kurang dan pembentukan hidrogen peroksida di masing-masing jalur sel ini. Kadar zat besi juga telah terbukti mengubah proliferasi subset T helper (Th) -1 dan Th-2, kemungkinan terkait dengan perbedaan ketergantungan sel pada serapan zat besi terkait transferin. penurunan proliferasi sel T sebagai respons terhadap stimulasi dengan concanavalin A (Con A) dan phytohemagglutinin (PHA), dan lebih sedikit ledakan oksidatif dan kapasitas bakterisidal pada wanita lanjut usia yang kekurangan zat besi. Namun, fagositosis dan jumlah granulosit yang mengekspresikan ledakan pernapasan tidak terpengaruh, serta Penurunan kadar interleukin-6 yang signifikan, kadar imunoglobulin G, aktivitas ledakan oksidatif neutrofil dan monosit, dan aktivitas fagositik monosit pada anak usia 6-24 bulan.

Anemia defisiensi besi berhubungan dengan gangguan perkembangan fungsi kekebalan pada anak, dimana kondisi ini dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh sehingga meningkatkan kerentanan terjadinya infeksi (Gupta et al., 2016). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sohyun & Youngmin Eun, (2019) yang meneliti anemia defisiensi besi sebagai prediktor kelainan arteri koroner pada penyakit Kawasaki dinyatakan bahwa anak-anak dengan IDA (*Iron Deficiency Anemia*) memiliki CD4 + limfosit dan rasio CD4: CD8 yang lebih rendah, yang dapat berkontribusi pada penurunan imunitas seluler. Penelitian Hassan et al., (2016) juga menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara pasien dan kontrol terkait IgA dan

IgM namun kadar IgG4 memiliki perbedaan yang secara signifikan lebih rendah pada kelompok anak dengan anemia defisiensi besi ($16,7 \pm 16,6$ mg/dL pada anak-anak dengan IDA dan $51,8 \pm 40,7$ mg/ dL pada anak-anak sehat, $P < 0,05$), antibodi IgG2 menurun pada anak-anak dengan defisiensi zat besi dibandingkan dengan anak-anak sehat seusianya. Pada penelitian ini, kadar IL-6 secara signifikan lebih rendah pada pasien anemia defisiensi besi dibandingkan dengan kontrol serta adanya disfungsi sel-T yang mungkin disebabkan oleh aktivitas sitokin yang rendah. Hal yang sama juga juga dinyatakan pada penelitian (Aly et al., 2018) bahwa rasio CD4 : CD8 lebih rendah pada anak-anak dengan IDA dimana pemeriksaan CD4 dan CD8 berfungsi untuk mengetahui status imun dan perkembangan penyakit seseorang akibat infeksi serta terjadinya gangguan respon sel T-helper pada anemia defisiensi besi.

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk membuat study literatur mengenai pengaruh anemia defisiensi besi terhadap sistem kekebalan tubuh pada anak.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh anemia defisiensi besi terhadap sistem kekebalan tubuh pada anak ?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh anemia defisiensi besi terhadap sistem kekebalan tubuh pada anak.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi penulis

Hasil penelitian ini bermanfaat untuk menambah ilmu dan wawasan bagi penulis tentang pengaruh anemia defisiensi besi terhadap sistem kekebalan tubuh pada anak.

2. Manfaat bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terhadap masyarakat luas tentang pengaruh anemia defisiensi besi terhadap sistem kekebalan tubuh pada anak.

3. Manfaat bagi peneliti selanjutnya

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh anemia terhadap sistem kekebalan tubuh pada anak dalam melakukan penelitian selanjutnya.