

ANALISIS PENGARUH MINUMAN PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CASEI* TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN PADA MENCIT *MUS MUSCULUS* JANTAN ANEMIA

**Oleh :
ATIFAH FADILAH MAHARANI**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi

: **ANALISIS PENGARUH MINUMAN
PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CASEI*
TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN
PADA MENCIT *MUS MUSCULUS*
JANTAN ANEMIA**

Nama Mahasiswa : Atifah Fadilah Maharani

Nomor Pokok Mahasiswa : 21180111027

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO-K
NIP. 197402262001122002

dr. Risti Graharti, M.Ling
NIP.199003232022032010




2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji
Ketua


: **Dr. dr. Khairun Nisa Berawi,**
M.Kes., AIFO-K

Sekretaris



: **dr. Risti Graharti, M.Ling**

Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Betta Kurniawan,**
M.Kes, Sp.ParK

2. Dekan Fakultas Kedokteran :




Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 6 Desember 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan
bahwa:

1. Skripsi dengan judul “**ANALISIS PENGARUH MINUMAN PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CASEI* TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN PADA MENCIT *MUS MUSCULUS* JANTAN ANEMIA**” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya Kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 25 Desember 2024

Pembuat pernyataan,



Atifah Fadilah Manarani

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Palembang pada tanggal 18 Juni 2003 sebagai anak pertama dari satu bersaudara dari (Alm.) Bapak Rully Ramli, S.E. dan Ibu Rosmala Sari, S.E.

Penulis menyelesaikan Taman Kanak – Kanak (TK) di TK Aisyah 4 Palembang pada tahun 2009, dilanjutkan pada Sekolah Dasar (SD) di SD IBA pada tahun 2014. Penulis melanjutkan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Kusuma Bangsa Palembang, dan menyelesaikan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Ignatius Global School Palembang pada tahun 2021. Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter (PSPD) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur SNMPTN pada tahun 2021.

Selama menjadi pelajar, penulis pernah mengikuti ekstrakurikuler *theater* dan *movie-making* di SMP, serta Organisasi Siswa Intra Sekolah (OSIS) saat SMA. Selain itu, penulis juga mengikuti ekstrakurikuler bahasa asing yang disediakan oleh SMA penulis yakni penulis memilih menekuni bahasa Jerman, juga berpartisipasi aktif dalam lomba seperti olimpiade biologi SMA Tingkat Kota Palembang. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam kegiatan organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK Unila sebagai Staff (2022 – 2023) dan Staff Khusus Dinas Kastrad (2023 – 2024).

فَبِأَيِّ آءِالَاءِ رَبِّكُمَا تُكَذِّبَانِ

“Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang
kau dustakan?”

[55:13]

Dengan segala puji bagi Allah SWT., kupersembahkan
karya ini kepada keluarga tercinta, sahabat, teman,
guru dan seluruh pihak yang telah memberikan doa
serta dukungan dalam perjalanan ini.

SANWACANA

Alhamdulillahirrabbilalamin, puji syukur penulis sampaikan kepada Allah SWT atas segala limpahan rahmat, nikmat, serta kasih sayang-Nya juga shalawat yang senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi penulis dengan judul “Analisis Hubungan Pengaruh Minuman Probiotik *Lactobacillus casei* Terhadap Kadar Hemoglobin Mencit *Mus musculus* Jantan Anemia” merupakan salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Ucapan terimakasih diperuntukan kepada seluruh pihak yang telah kebersamai dalam suka maupun duka dalam penulisan skripsi ini. Dengan penuh rasa syukur, penulis mengucapkan terimakasih yang mendalam kepada:

1. Allah SWT. Yang telah memberikan ridho dan karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik.
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM., selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Evi Kurniawati, S.Ked, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes, M.AIFO-K, selaku pembimbing pertama atas kesediaan dalam meluangkan waktu dan kesabaran dalam membimbing serta memberikan ilmu, saran, kritik, nasehat, juga motivasi selama proses penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Risti Graharti, M.Ling, selaku pembimbing kedua atas kesediaannya dalam meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan arahan serta kebersamai penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
6. Dr. dr. Betta Kurniawan, M.Kes, Sp.ParK, selaku pembahas atas kesediaan dalam meluangkan waktu dan memberikan masukan selama proses penyelesaian skripsi ini.
7. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes, Sp.KKLP, selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberikan arahan serta bimbingan selama menempuh proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
8. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang bermanfaat serta waktu, tenaga, dan bantuan yang diberikan

selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran dan proses penyelesaian skripsi ini.

9. Orang tua penulis, (Alm.) Papa Rully dan Mama Mala yang telah membesarkan penulis dengan penuh cinta, kesabaran dan kasih sayang, terima kasih atas doa yang selalu menyertai penulis selama ini serta selalu meluangkan waktu untuk mendengarkan keluh kesah penulis selama menempuh pendidikan dan tidak pernah lelah untuk menyemangati dan memberikan motivasi penulis hingga saat ini. Terima kasih Papa dan Mama telah menjadi sahabat terbaik bagi penulis. Terima kasih Papa yang selalu menjadi motivasi penulis untuk terus maju mengejar mimpi, dan terima kasih Mama untuk selalu menjadi tempat pulang paling nyaman dan kebersamai penulis dalam suka maupun duka, serta mengusahakan segala hal untuk membahagiakan penulis. Terima kasih Papa dan Mama atas waktu dan kerja keras yang selalu diusahakan untuk penulis. Semoga penulis dapat membalas seluruh jasa yang telah diberikan kepada penulis.
10. Seluruh keluarga besar penulis yang turut memberikan doa dan dukungan selama penulis menyelesaikan proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
11. Ummi Alyshot (Adelliu Julia Agatha, Rani Nivetha, dan Salwa Salsabila Nasution), yang menjadi sahabat berbagi cerita dan kebersamai suka – duka penulis selama perjalanan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan penulisan skripsi ini, serta dukungannya dalam menemani dan mendukung penulis selama penelitian berlangsung. Terima kasih karena telah menjadi tempat yang nyaman untuk penulis berkembang, belajar, dan berbagi tangis serta canda tawa selama berproses bersama, hal tersebut sangatlah berharga bagi penulis.
12. Raihan Nafis, yang selalu bersedia menjadi pendengar yang baik sebagai tempat cerita bagi penulis dengan mendengarkan segala keluh kesah penulis, memberikan dukungan, serta kebersamai penulis sepanjang proses pendidikan hingga menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih atas perhatian yang diberikan dan waktu yang telah diluangkan untuk penulis.
13. Teman – teman lain yang tidak penulis sebutkan namanya yang senantiasa kebersamai penulis sepanjang perjalanan hingga saat ini, terima kasih atas waktu, dukungan, dan kasih sayang yang telah diberikan.

Bandar Lampung, 25 Desember 2024
Penulis,

Atifah Fadilah Maharani

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE EFFECT OF PROBIOTIC *LACTOBACILLUS CASEI* BEVERAGE ON HEMOGLOBIN LEVELS IN ANEMIC MALE *MUS MUSCULUS*

By

ATIFAH FADILAH MAHARANI

Background: Anemia is a global health condition affecting approximately one-third of the world's population, with the highest prevalence in developing countries. There are around 136 million cases of anemia in children, 248 million in women of reproductive age, and 16 million in pregnant women, with iron deficiency anemia (IDA) accounting for half of all anemia cases. Beyond its significant health impacts, anemia caused approximately 24,000 global deaths in 2016. Probiotic therapy, such as with *Lactobacillus casei*, has been explored as an alternative approach to increase hemoglobin levels in individuals with anemia, due to its potential synergistic effect in supporting iron absorption.

Method: This study employed a true laboratory experimental design with pre-test and post-test methods. A total of 40 male mice (*Mus musculus*), aged 3–4 months, were randomly selected and treated with *Lactobacillus casei* probiotics over six weeks (September–October 2024). Hemoglobin levels were measured before and after the intervention.

Results: Statistical analysis using the Shapiro-Wilk test for data normality and the Kruskal-Wallis test for significance indicated a significant relationship between *Lactobacillus casei* administration and increased hemoglobin levels in anemic mice ($p < 0.05$). Post hoc analysis using the Dunn test showed a significant difference in hemoglobin levels between the treatment and control groups.

Conclusion: The administration of *Lactobacillus casei* probiotics showed a significant positive correlation with increased hemoglobin levels in anemic mice models, suggesting its potential as an adjunct therapy in anemia treatment.

Keywords: Anemia, hemoglobin, *Lactobacillus casei*, *Mus musculus* mice, probiotics

ABSTRAK

ANALISIS PENGARUH MINUMAN PROBIOTIK *LACTOBACILLUS CASEI* TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN PADA MENCIT *MUS MUSCULUS* JANTAN ANEMIA

Oleh

ATIFAH FADILAH MAHARANI

Latar Belakang: Anemia adalah kondisi kesehatan global yang mempengaruhi sekitar sepertiga populasi dunia, dengan prevalensi tertinggi di negara berkembang. Terdapat sekitar 136 juta kasus anemia pada anak-anak, 248 juta pada wanita usia reproduktif, dan 16 juta pada ibu hamil, dengan anemia defisiensi besi (ADB) yang menyumbang setengah dari seluruh kasus anemia. Selain dampak kesehatan yang signifikan, anemia menyebabkan sekitar 24.000 kematian global pada tahun 2016. Terapi probiotik, seperti *Lactobacillus casei*, mulai diteliti sebagai pendekatan alternatif untuk meningkatkan kadar hemoglobin pada penderita anemia, terutama karena potensi efek sinergisnya dalam mendukung penyerapan zat besi.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *true laboratory experimental* dengan metode *pre-test* dan *post-test*. Sebanyak 40 mencit (*Mus musculus*) jantan berusia 3–4 bulan dipilih secara acak dan diberi perlakuan probiotik *Lactobacillus casei* selama enam minggu (September–Oktober 2024). Pengukuran kadar hemoglobin dilakukan sebelum dan sesudah intervensi.

Hasil: Analisis statistik menggunakan uji *Saphiro-Wilk* untuk normalitas data dan uji *Kruskal-Wallis* untuk uji signifikansi menunjukkan bahwa pemberian *Lactobacillus casei* berhubungan signifikan dengan peningkatan kadar hemoglobin pada mencit dengan anemia ($p < 0,05$). Analisis *post-hoc* dengan uji *Dunn* mengindikasikan perubahan kadar hemoglobin yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Kesimpulan: Pemberian probiotik *Lactobacillus casei* menunjukkan hubungan positif yang signifikan terhadap peningkatan kadar hemoglobin pada model mencit dengan anemia, menunjukkan potensi sebagai pengobatan pendamping pada terapi anemia.

Kata Kunci: Anemia, hemoglobin, *Lactobacillus casei*, mencit *Mus musculus*, probiotik

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1. 1. Latar Belakang.....	1
1. 2. Rumusan Masalah.....	5
1. 3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1. 4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Hemoglobin dan Anemia	7
2.1.1. Definisi Hemoglobin	7
2.1.2. Struktur Hemoglobin.....	7
2.1.3. Kadar Hemoglobin	8
2.1.4. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin	9
2.1.5. Definisi Anemia	11
2.1.6. Klasifikasi Anemia.....	11
2.1.7. Gejala Klinis Anemia.....	12
2.2. Probiotik	13
2.2.1. Definisi Probiotik	13
2.2.2. Sumber Probiotik.....	15
2.2.3. Mekanisme Kerja Probiotik	16

2.2.4. Peran Probiotik.....	17
2.2.5. Efek Samping Probiotik	19
2.2.6. Produk Probiotik	19
2.3. Probiotik dan Hemoglobin.....	23
2.3.1. Hubungan Probiotik dan Hemoglobin.....	23
2.3.2. Parameter Ukur Efek Probiotik terhadap Hemoglobin	24
2.3.3. Penelitian Terdahulu Terhadap Kadar Hemoglobin pada Mencit.....	25
2.4. Mencit Mus musculus Jantan	27
2.4.1 Morfologi Mencit Mus musculus Jantan.....	27
2.4.2 Fisiologi Mencit Mus musculus Jantan.....	28
2.4.3 Kadar Hemoglobin Mencit Mus musculus Jantan	29
2.5. Kerangka Teori.....	30
2.6. Kerangka Konsep.....	30
2.7. Hipotesis.....	31
2.7.1 Hipotesis Nol.....	31
2.7.2 Hipotesis Kerja.....	31
BAB III METODE PENELITIAN	32
3.1. Desain Penelitian.....	32
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.2.1. Tempat Penelitian.....	32
3.2.2. Waktu Penelitian	32
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	32
3.3.1. Populasi.....	32
3.3.2. Sampel.....	32
3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel.....	34
3.4. Kriteria Penelitian	35
3.4.1. Kriteria Inklusi	35
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	35
3.5. Kelompok perlakuan.....	36
3.6. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	37
3.6.1. Variabel bebas.....	37
3.6.2. Variabel terikat.....	37

3.6.3. Definisi Operasional.....	38
3.7. Instrumen Penelitian	38
3.8. Prosedur dan Alur Penelitian.....	39
3.9. Analisis Data.....	44
3.10. Dummy Table.....	45
3.10.1. Analisis Univariat.....	45
3.10.3. Analisis Bivariat.....	46
3.11. Etika Penelitian	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	46
4.1 Hasil Penelitian.....	46
4.1.1 Analisis Univariat.....	46
4.1.2 Analisis Bivariat.....	49
4.2 Pembahasan Penelitian	54
4.2.1 Analisis Univariat.....	54
4.2.2 Analisis Bivariat.....	55
4.2.3 Hubungan Konsumsi Probiotik dengan Kadar Hemoglobin.....	57
4.3 Keterbatasan Peneliti	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	59
5.2.1 Bagi Masyarakat.....	59
5.2.2 Bagi Civitas Akademika Fakultas Kedokteran	60
5.2.3 Bagi Peneliti Selanjutnya	60
DAFTAR PUSTAKA.....	61

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Kadar Hemoglobin Normal pada Manusia Berdasarkan Usia	9
Tabel 2. Penelitian Terdahulu	25
Tabel 3 Kelompok perlakuan	36
Tabel 4. Definisi Operasional	38
Tabel 5. Analisis Univariat Kadar Hemoglobin Sebelum Intervensi.....	477
Tabel 6. Analisis Univariat Kadar Hemoglobin Setelah Intervensi.....	48
Tabel 7. Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i>	49
Tabel 8. Uji Homogenitas <i>Levene</i>	500
Tabel 9. Uji Non Parametrik <i>Kruskal-Wallis</i>	500
Tabel 10. Uji Non Parametrik <i>Kruskal-Wallis</i>	500
Tabel 11. Uji Non Parametrik <i>Kruskal-Wallis</i>	511
Tabel 12. Hasil Uji <i>Dunn</i> Kadar Hb Sebelum Intervensi.....	532
Tabel 12. Hasil Uji <i>Dunn</i> Kadar Hb Setelah Intervensi.....	533

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 . Kerangka Teori.....	30
Gambar 2 . Kerangka Konsep	30
Gambar 3. Alur Penelitian.....	43

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Hemoglobin merupakan komponen penting dalam sel darah merah yang berperan dalam mengangkut oksigen dari paru ke jaringan tubuh serta membawa kembali karbon dioksida kembali ke paru. Konsentrasi dari hemoglobin menjadi parameter dalam mengevaluasi status fisiologis individu serta memiliki peran krusial sebagai indikator pengukuran jumlah darah (Mulyana, 2020). Menurut *World Health Organization*, anemia merupakan keadaan dimana seorang individu memiliki jumlah sel darah merah dan konsentrasi hemoglobin yang rendah (WHO, 2015). Kondisi ini terjadi pada satu per tiga populasi dunia, baik di negara maju ataupun berkembang dan biasanya berkaitan erat dengan anak – anak dan wanita reproduktif aktif. Beberapa contoh kasus anemia yang sering terjadi diantaranya, anemia defisiensi besi, anemia makrositik karena defisiensi vitamin B12, anemia aplastik, dan anemia hemolitik.

Kejadian anemia pada anak Indonesia secara nasional pada semua kelompok umur mencapai 21,7% (KEMENKES, 2018). Untuk kasus anemia pada anak dengan rentang usia 12 – 59 bulan sebesar 28, 1%, sedangkan pada anak usia 5 – 14 tahun sebesar 26,4%, dan pada anak dengan usia 15 – 24 sebesar 18,4% (Horax et al., 2023). Selain itu, prevalensi anemia berdasarkan lokasi tempat tinggal menunjukkan bahwa populasi yang tinggal di pedesaan memiliki presentase lebih tinggi (22,8%) dibandingkan yang tinggal di perkotaan (20,6%) (Mirani et al., 2021). Sekitar setengah dari seluruh kasus anemia disebabkan oleh anemia defisiensi besi (ADB) yang seringkali terjadi pada anak – anak (136 juta kasus), wanita usia reproduktif aktif (248 juta kasus),

ibu hamil (16 juta kasus), serta lansia dimana disebabkan oleh kurangnya kadar gizi zat besi pada tubuh yang diperlukan untuk eritropoesis yang berdampak pada kadar hemoglobin dalam darah (Zakrzewska et al., 2022). Pada tahun 2016, diperkirakan ada sekitar 24.000 kematian secara global yang disebabkan oleh anemia defisiensi besi, dimana terjadi peningkatan sebesar 33% terhitung sejak tahun 2000 (Vonderheid et al., 2019).

Tingginya angka kejadian ini disertai dengan dampak jangka panjang sehingga hal ini memerlukan perhatian serius agar dilakukan penanganan yang tepat serta pencegahan sebagai upaya menurunkan tingginya angka insidensi. Anemia diketahui memiliki efek merugikan jangka pendek dan panjang pada kesehatan tubuh termasuk gangguan kognisi, perkembangan fisik, kelelahan parah, hingga penurunan kapasitas kerja. Menurut Akmal L. (2016) dalam (Andriyana & Lubis, 2021) efek jangka panjang pada remaja yang mungkin terjadi terutama remaja perempuan ialah komplikasi pada kehamilan dan persalinan karena ketidakmampuan memenuhi zat – zat gizi, sehingga memperbesar risiko kematian maternal, bayi lahir prematur dan berat bayi lahir rendah (BBLR) dan angka kematian perinatal. Untuk dampak jangka pendek yang terjadi menurut Astriandani (2015) dalam (Andriyana & Lubis, 2021) apabila remaja mengalami anemia ialah mampu menimbulkan keterlambatan pertumbuhan fisik, dan maturitas seksual tertunda juga mempengaruhi konsentrasi remaja sehingga akan memengaruhi prestasi belajar dalam bidang akademik.

Salah satu faktor penyebab terjadinya anemia diakibatkan oleh gangguan absorpsi zat besi di usus serta mukosa usus. Zat besi (Fe) merupakan mikro mineral yang berperan penting dalam tumbuh kembang serta berbagai metabolisme tubuh termasuk dalam *transport* oksigen dan elektron, sintesis DNA, serta pada proses pembentukan hemoglobin dalam sel darah merah. Defisiensi dari mikronutrien ini berpengaruh besar dalam pertumbuhan anak apabila tidak ditangani dengan baik dan sedini mungkin (Horax et al., 2023).

Gangguan gizi akan mikronutrien ini harus dicegah untuk menghindari efek jangka panjang yang merugikan.

Faktor anemia ini dapat menjadikan peran konsumsi probiotik sebagai salah satu solusi potensial sebagai upaya pencegahan. Probiotik memiliki efek yang baik pada pencernaan dimana menghasilkan senyawa bakteriosin yang mampu menghambat mikroorganisme patogen. Selain itu juga, bakteri asam laktat menghasilkan asam organik rantai pendek yang bersifat antikarsinogenik saat fermentasi berlangsung (Masdarini, 2011). Hal tersebut serupa pada (Vonderheid et al., 2019) yang menyatakan bahwa probiotik mampu meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek dibuktikan dengan penurunan pH pada tinja yang kemungkinan berperan dalam peningkatan zat besi. Makanan fermentasi seperti *yoghurt* juga telah terbukti mampu meningkatkan penyerapan zat besi dari makanan. Bakteri pembentuk asam laktat termasuk, *Lactobacilli* dipercaya mampu meningkatkan bioavailabilitas zat besi melalui penurunan pH usus, perubahan metabolisme *microbiota* usus, serta pembentukan metabolit, dan promosi imunomodulasi anti – inflamasi (Zimmermann et al., 2008).

Beberapa penelitian sebelumnya seperti pada (Korcok et al., 2018) menyatakan bahwa probiotik mampu membantu penyerapan zat besi dengan menciptakan suasana asam sehingga membantu absorpsi zat besi pada pencernaan dengan memproduksi ligan pengkelat juga mendegradasi kompleks mineral asam fitat dalam makanan. Pada penelitian yang diterbitkan oleh jurnal *Probiotics and Antimicrobial Proteins* menyebutkan bahwa konsumsi probiotik dapat membantu penyerapan protein, nutrisi, dan vitamin dalam makanan lebih baik (Jäger et al., 2018). Hal ini juga didukung penelitian studi lain oleh Hoppe et al. (2015) dimana dikatakan bahwa pada remaja yang mengalami anemia ditemukan jumlah bakteri khususnya golongan *Lactobacillus* di feses yang lebih rendah. Pada studi riset menurut di *The British Journal of Nutrition* dimana dilakukan riset pada 34 remaja yang berusia antara 18 – 25 tahun menyatakan bahwa konsumsi probiotik

Lactobacillus berhubungan dengan terjadinya peningkatan dalam absorpsi atau penyerapan zat besi (Fe). Pemberian probiotik mampu membantu melindungi epitel usus dari kerusakan akibat infeksi mikroba sehingga mengoptimalkan penyerapan zat besi (Fe) juga memperbaiki dan memulihkan flora usus, serta pemenuhan vitamin B12 dan asam folat yang penting dalam pematangan sel darah merah dan hemoglobin. Hal ini didukung oleh penelitian Salahuddin *et. al* (2013) dan Astawan *et. al* (2011) dalam (Kartika Sari *et al.*, 2018) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan konsentrasi hemoglobin yang bermakna pada kelompok yang diberikan diet probiotik dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi diet probiotik. Sedangkan pada penelitian (Horax *et al.*, 2023) menunjukkan bahwa pemberian probiotik *Lactobacillus* pada individu dengan anemia defisiensi besi memiliki potensi dalam membantu meningkatkan penyerapan zat besi.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin menganalisis dampak dari asupan minuman probiotik pada mencit *Mus Musculus* yang mengonsumsi minuman probiotik *Lactobacillus casei*. Peneliti ingin mengetahui pengaruh minuman probiotik tersebut dengan kadar hemoglobin pada mencit. Pemilihan *strain Lactobacillus* dikarenakan telah ditemukan beberapa penelitian yang telah dipaparkan menunjukkan hasil positif dengan penggunaan *strain* tersebut, serta mudahnya akses untuk mendapatkan probiotik tersebut dari minuman yang sudah beredar di pasaran. Penggunaan mencit dalam penelitian ini dikarenakan mencit memiliki fungsi anatomi, fisiologis, serta genom yang mirip dengan yang dimiliki oleh manusia. Kadar hemoglobin normal pada mencit pun tercatat mirip dengan manusia yakni 10,9 – 16,3 g/dl (E. T. Utami *et al.*, 2020). Hal ini juga didukung pada hasil yang didapatkan pada penelitian lainnya, dimana didapatkan *range* kadar hemoglobin mencit sebelum diberikan perlakuan ialah 14,94 – 16,12 g/dl (Amanda & Atifah, 2022). Secara anatomi, pencernaan mencit dan manusia serupa dimana terdiri atas lambung, usus kecil, *colon*, dan juga *caecum*. Mikrobioma yang terdapat dalam saluran cerna keduanya pun memiliki kesamaan. Dari semua jenis mikrobiota yang terdapat hewan pengerat, yang paling memiliki kemiripan

dengan jenis mikrobiota yang ada pada manusia ialah terdapat pada mencit (Nagpal et al., 2018).

1. 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan masalah yang telah dipaparkan sebelumnya, peneliti merumuskan permasalahan dalam penelitian ini yaitu, “bagaimana pengaruh minuman probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* jantan anemia?”.

1. 3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh minuman probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar hemoglobin pada mencit *Mus musculus* jantan anemia.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* normal.
2. Mengetahui rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* anemia.
3. Mengetahui rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* normal dengan asupan probiotik *Lactobacillus casei*
4. Mengetahui rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* anemia dengan asupan probiotik *Lactobacillus casei*

1. 4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Dapat memberikan pengalaman dan menambahkan pengetahuan penulis mengenai pengaruh minuman probiotik terhadap kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* jantan anemia.
2. Dapat mengaplikasikan ilmu dan teori terkait manfaat probiotik *Lactobacillus casei* terhadap fungsi fisiologis tubuh yang telah

diajarkan semasa kuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3. Sebagai syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan masukan dalam mencegah insidensi dan mengurangi resiko terjadinya anemia yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh dengan mengetahui efektivitas dari asupan probiotik.
2. Menjadi informasi bagi seluruh civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta memberi referensi bagi penelitian selanjutnya.
3. Menambah pembendaharaan literatur di perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hemoglobin dan Anemia

2.1.1. Definisi Hemoglobin

Darah terdiri atas dua komponen, yaitu plasma dan sel-sel darah. Sel darah terdiri atas tiga jenis yaitu eritrosit, leukosit, dan trombosit. Eritrosit memiliki fungsi vital dalam tubuh manusia sebagai *transport* oksigen (O_2) dan karbon dioksida (CO_2) antara paru-paru dan jaringan. Hemoglobin (Hb) merupakan molekul atau metalprotein pembentuk eritrosit yang berperan dalam proses *transport* tersebut. Hemoglobin merupakan suatu protein tetrameric yang mengikat molekul, terdiri dari kata “haem” dan “globin”, dimana haem adalah Fe dan protoporfirin adalah mitokondria, sedangkan globin adalah sepasang rantai asam amino alfa dan beta (Anamisa, 2015). Maka dari itu, molekul hemoglobin kaya akan zat besi. Hemoglobin memiliki dua fungsi vital dalam pengangkutan O_2 ke jaringan dan CO_2 serta proton ke organ respirasi yaitu paru-paru. Apabila kadar hemoglobin rendah dalam eritrosit, maka kemampuan eritrosit membawa O_2 ke seluruh jaringan tubuh akan menurun sehingga dapat menyebabkan anemia. Hemoglobin juga dinamakan dengan konjugat protein dikarenakan strukturnya berikatan dengan heme (Fe) (Tutik, 2019).

2.1.2. Struktur Hemoglobin

Hemoglobin tersusun atas empat molekul protein globin yang saling terhubung, Globin merupakan protein yang dipecah menjadi asam amino, dimana rantai polipeptida globin pada hemoglobin terdiri atas empat gugus yakni, dua rantai polipeptida alfa dan dua rantai

polipeptida beta dengan masing-masing terdiri atas 141 asam amino dan 146 asam amino pada setiap rantainya. Sekitar 65% hemoglobin disintesis pada stadium eritroblast, dan 35% sisanya pada stadium retikulosit. Pusat molekul hemoglobin terdapat cincin heterosiklik yang dikenal dengan profirin yang menahan atom besi sehingga mampu mengikat oksigen yang sering disebut heme. Gugus heme terdiri atas komponen besi dan komponen organik yang disebut dengan protoporfirin yang masing – masing bergabung dengan rantai globin yang terbuat dari poliribosom. Selanjutnya, tetramer 4 rantai globin dengan masing – masing gugus *hem* membentuk molekul hemoglobin (Andika & Puspitasari, 2019). Tiap subunit hemoglobin mengandung satu heme, sehingga secara keseluruhan hemoglobin memiliki kapasitas empat molekul oksigen. Oleh karena itu, heme mampu menghantarkan oksigen serta karbon dioksida melalui darah serta memberi pigmen merah pada darah (Tutik, 2019).

2.1.3. Kadar Hemoglobin

Hemoglobin individu sebagai parameter anemia dinilai melalui jumlah kadarnya menggunakan satuan gram/dl yang artinya banyak gram hemoglobin dalam 1 desiliter atau 100 mililiter darah. Normalnya, jumlah hemoglobin dalam darah adalah 15 gram setiap 100ml darah. Batas normal nilai hemoglobin seseorang sukar ditentukan karena kadarnya bervariasi diantara setiap suku bangsa namun, WHO telah menetapkan batas kadar hemoglobin berdasarkan umur dan jenis kelamin. Pengukuran kadar hemoglobin sering dilakukan guna melihat secara tidak langsung kapasitas darah dalam membawa oksigen ke dalam sel-sel tubuh sehingga pemeriksaan ini merupakan indikator untuk menentukan seseorang mengalami anemia atau tidak.

Tabel 1. Kadar Hemoglobin Normal pada Manusia Berdasarkan Usia

No.	Kadar Hemoglobin	Umur
1.	< 11,0 g/dl	6 – 59 bulan
2.	< 11,5 g/dl	5 – 11 tahun
3.	> 12,0 g/dl	12 – 14 tahun
4.	> 12,0 g/dl	Wanita >15 tahun
5.	> 11,0 g/dl	Ibu hamil
6.	> 13,0 g/dl	Laki – laki >15 tahun

Sumber: (Chaparro & Suchdev, 2019)

2.1.4. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin

1. Kecukupan Zat Besi

Zat besi merupakan unsur utama pembentuk sel darah merah sebagai inti molekul hemoglobin. Maka, apabila terjadi kekurangan dari jumlah zat besi di dalam tubuh akan menurunkan produksi hemoglobin di dalam darah yang dapat mengakibatkan pengecilan pada ukuran sel darah merah. Hal ini dapat mengakibatkan rendahnya kandungan hemoglobin serta berkurangnya jumlah sel darah merah yang dapat berujung seseorang menderita anemia. Oleh karena itu, sangat penting untuk setiap individu untuk mengonsumsi pangan yang kaya akan zat besi (Fe) agar terhindar dari resiko anemia. Jumlah zat besi yang diperlukan sebagai cadangan untuk fungsi fisiologis tubuh yaitu antara 5 – 25 mg/kgBB. (Wahyu Purnasari et al., 2021)

2. Usia

Seiring pertambahan usia, kadar hemoglobin dalam darah akan menurun yang dapat disebabkan oleh kurangnya asupan, penurunan fungsi sumsum tulang, radang pada penuaan, ataupun penyakit kronis. Biasanya, hal ini terlihat mulai dari usia 50 tahun ke atas, namun di beberapa kondisi bahkan kadar hemoglobin pada anak – anak juga dapat menurun drastis karena kebutuhan zat besi yang lebih banyak terpakai untuk pertumbuhan.

3. Jenis Kelamin

Laki – laki memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan wanita dikarenakan fungsi fisiologi serta metabolisme pada laki – laki yang lebih aktif daripada pada wanita. Siklus menstruasi pada Wanita juga menjadi salah satu faktor kadar hemoglobin wanita lebih mudah turun dikarenakan perempuan akan mengalami kehilangan zat besi saat terjadi peluruhan menstruasi. Maka dari itu, kebutuhan zat besi Wanita lebih tinggi dibandingkan laki – laki.

4. Merokok

Rokok mengandung banyak zat berbahaya bagi kesehatan seperti nikotin, tar, karbon monoksida, dan radikal bebas. Karbonmonoksida 245 kali lebih mudah berikatan dengan hemoglobin. Kadar karboksilhemoglobin yang tinggi dapat menyebabkan menurunnya penyerapan oksigen oleh tubuh dikarenakan ikatan karbon monoksida dengan hemoglobin lebih baik dibandingkan ikatan O₂ dengan hemoglobin.

5. Konsumsi Vitamin C

Zat besi yang diperlukan dalam pembentukan hemoglobin dapat dibantu dengan suplemen atau zat yang dapat meningkatkan penyerapannya di dalam tubuh. Dalam beberapa penelitian, vitamin C dibuktikan mampu meningkatkan penyerapan zat besi empat kali lipat dalam bentuk non heme. Keduanya membentuk senyawa askorbat besi kompleks yang mudah larut dan mudah diabsorpsi. Vitamin C juga diketahui berperan dalam memindahkan besi dari transferrin di dalam plasma ke ferritin serta menghambat pembentukan hemosiderin yang sukar dimobilisasi untuk membebaskan besi bila diperlukan. Vitamin C juga mampu mereduksi ion ferri menjadi ion ferro, sehingga mudah diserap dalam pH lebih tinggi di dalam duodenum dan usus halus.

2.1.5. Definisi Anemia

Anemia merupakan kondisi yang dikaitkan erat dengan kadar hemoglobin ataupun sel darah merah di dalam tubuh yang berada di bawah *level* normal sehingga tidak tercukupinya kebutuhan fisiologis tubuh. Anemia terjadi hampir pada satu per tiga populasi dunia. Anemia biasanya dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas pada wanita dan anak – anak, gizi buruk, kurangnya produktivitas pada individu, serta berkurangnya fungsi kognitif dan perkembangan pada anak. Biasanya anemia terjadi pada anak – anak dan wanita pada usia reproduktif. Kadar hemoglobin yang stabil dan baik dibutuhkan dalam pencegahan anemia untuk mencegah efek merugikan pada kesehatan tubuh dan fisik (Chaparro & Suchdev, 2019). Anemia merupakan kondisi patologis yang disebabkan oleh kurangnya cadangan besi dalam tubuh sehingga memberikan dampak pada produktivitas sehari – hari. Maka dari itu, Sebagian besar kasus anemia yang terjadi adalah anemia defisiensi besi dimana apabila kondisi kurangnya zat besi ini berlanjut dalam jangka waktu yang lama maka tubuh tidak akan mampu membentuk hemoglobin yang diperlukan dalam sel – sel darah yang baru. Kondisi kurangnya zat besi ini dapat diakibatkan oleh kurang asupan konsumsi zat besi atau terganggunya proses absorpsi zat besi dalam tubuh, ataupun pendarahan. Selain itu, beberapa kasus anemia yang terjadi berdasarkan etiologi lain ialah anemia megaloblastik, hemolitik, dan hipoplastik.

2.1.6. Klasifikasi Anemia

Anemia merupakan keadaan dimana seorang individu mengalami penurunan kapasitas darah dalam membawa oksigen yang disebabkan oleh rendahnya jumlah sel darah merah atau berkurangnya konsentrasi hemoglobin dalam sirkulasi darah.

Menurut WHO dalam (Rahmi, 2019) derajat anemia diklasifikasikan menjadi sebagai berikut :

- 1) Tidak anemia : 11 g/dl
- 2) Anemia ringan : 9 – 10 g/dl
- 3) Anemia sedang : 7 – 8 g/dl
- 4) Anemia berat : < 7 g/dl

Menurut Muchlisin Riadi (2017) dalam (Rahmi, 2019) mengelompokkan derajat anemia sebagai berikut:

- 1) Ringan sekali : 11 g/dl
- 2) Ringan : 8 – 11 g/dl
- 3) Sedang : 5 – 8 g/dl
- 4) Berat : < 5 g/dl

Derajat anemia menurut Chrisna Phaksi (2014) dalam (Rahmi, 2019) mengelompokkan derajat anemia dalam empat kategori, yaitu:

- 1) Tidak anemia : > 11g/dl
- 2) Anemia ringan : 9 – 10 g/dl
- 3) Anemia sedang : 7 – 8 g/dl
- 4) Anemia berat : < 7 g/dl

2.1.7. Gejala Klinis Anemia

Seperti halnya anemia yang diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok, gejala klinis yang ditunjukkan pun menyesuaikan derajat anemia yang sedang dialami oleh individu tersebut. Berikut gejala klinis berdasarkan berat derajat anemia menurut (Rahmi, 2019) dibagi menjadi tiga yaitu, ringan, sedang, dan berat.

- 1) Anemia ringan: wajah tampak pucat, lelah, anoreksia, fisik lemah, lesu, dan dada sesak
- 2) Anemia sedang: fisik tampak lemah dan lesu, adanya palpitasi, edema pada kaki, dada terasa sesak, tanda malnutrisi seperti anoreksia, depresi mental, daya tahan tubuh menurun, mudah terserang penyakit infeksi, diare

- 3) Anemia berat: gejala klinis mirip seperti anemia sedang disertai dengan gejala lain seperti demam, luka memar, ikterik, hepatomegali, splenomegali, gastritis

Menurut Fajriah dan Fitrianto (2016), beberapa gejala yang mungkin timbul apabila tubuh mengalami kadar hemoglobin rendah atau anemia antara lain :

1. Pusing

Hal ini merupakan respon dari sistem saraf pusat akibat otak mengalami kekurangan pasokan oksigen. Ketika tubuh memerlukan energi yang banyak.

2. Mata berkunang – kunang

Merupakan respon dari gangguan respon sistem saraf pusat yang mengganggu pengaturan saraf mata.

3. Napas cepat atau sesak napas

Respon kardiovaskular yang ditunjukkan. Ketika otot jantung mengalami kekurangan oksigen dengan kompensasinya menaikkan frekuensi nafas.

4. Pucat

Tampak pucat merupakan respon dari jaringan epitel akibat kekurangan oksigen yang ekstrem dimana fungsi hemoglobin yang memberi pigmen merah pada darah berkurang.

Secara fisik juga dapat dinilai, dengan pucat pada pipi, kelopak mata, bibir, kulit, kuku, dan telapak tangan.

2.2. Probiotik

2.2.1. Definisi Probiotik

Pada awal abad ke-19 yaitu pada tahun 1907, ilmuwan Rusia bernama Ilya Metchnikoff mengartikan probiotik sebagai konsumsi asam yang dihasilkan oleh bakteri dengan memfermentasikan susu untuk mencegah pertumbuhan bakteri patogen apabila dikonsumsi secara teratur dan dapat membuat hidup lebih panjang dan sehat. Probiotik

sebagai mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah cukup dapat memengaruhi mikroba usus inang dengan menyeimbangkan lingkungan usus dengan menurunkan efek toksik mikroorganisme yang merugikan di usus serta membantu mencegah pertumbuhan bakteri patogen, sehingga mampu meningkatkan kesehatan dan kehidupan mikroba baik di saluran pencernaan inang. Adapun yang menyatakan bahwa probiotik adalah mikroorganisme baik yang secara alamiah ada di dalam usus atau biasa disebut dengan flora normal, dan sengaja dikembangbiakkan sebagai suplemen makanan/minuman yang apabila dikonsumsi dapat memberikan efek positif bagi kesehatan. Probiotik sebagai mikroorganisme yang mana dapat berupa bakteri, jamur, atau *yeast* yang memberikan manfaat kepada tubuh *host* atau inang yakni mampu menstimulasi pertumbuhan serta bersifat melawan patogen dengan menghambat penghasilan mukosa dengan cara memproduksi senyawa antibakterial (Korcok et al., 2018). Probiotik juga diketahui sebagai bahan esensial dalam menjaga mikrobiota usus dan mampu menghasilkan antioksidan serta stimulan sistem imun tubuh (Ciont et al., 2023).

Strain probiotik yang paling umum digunakan dalam pasaran ialah *Lactobacilli* dan *bifidobacteria*, seringnya digunakan baik sebagai suplemen ataupun makanan fungsional. Dalam segi komersial, dipertimbangkan beberapa kriteria dalam pengembangan produk yaitu diantaranya terdapat keamanan, karakteristik fungsional dan teknologi, viabilitas, aktivitas, serta lama kelangsungan hidupnya baik selama pemrosesan, penyimpanan, dan masa konsumsi. Selain itu, beberapa bakteri probiotik tertentu harus memenuhi syarat jumlah yang sesuai untuk mencapai suatu efek yang diinginkan dikarenakan aktivitasnya bergantung pada jumlah sel yang hidup. Menurut Korcok et al. (2018) syarat utama untuk mencapai efek tersebut adalah dengan jumlah minimal 10^6 unit pembentuk koloni atau sering dikenal CFU per gram bakteri hidup hingga masa kadaluwarsanya. Efek terapeutik

dari probiotik mampu didapatkan dengan minimal konsumsi $10^8 - 10^9$ sel/hari. Hal ini juga dituliskan juga dalam penelitian (K. S. Utami et al., 2017), yang menemukan efek pemberian terapi probiotik *Lactobacillus casei strain Shirota* pada mencit dengan dosis 0,5 ml – 1,5 ml/ekor dengan jumlah 10^7 CFU/ml dan terbukti memberikan efek yang diharapkan pada mencit. Menurut Nopriadi (2015) dalam skripsi (Putri, 2017) dalam penelitian terkait efek probiotik pada saluran cerna menyatakan bahwa syarat probiotik untuk mampu menimbulkan efek menyehatkan bagi intestinal dan menghambat bakteri patogen adalah minimal 10^6 CFU/ml.

2.2.2. Sumber Probiotik

Jenis mikroorganisme yang sering digunakan sebagian besar berasal dari mikroba golongan penghasil asam laktat atau dikenal juga dengan istilah Bakteri Asam Laktat (BAL). Mikroorganisme ini digunakan karena mampu mengubah gula atau karbohidrat menjadi asam laktat guna menghasilkan asam agar pH di dalam pencernaan menjadi lebih asam sehingga mampu menekan atau menghambat pertumbuhan bakteri jahat. Biasanya, bakteri yang sering digunakan dalam asupan probiotik adalah bakteri gram positif (Mazziotta et al., 2023). Bakteri genus *Lactobacillus* merupakan genus yang paling sering digunakan pada 2007 dengan pencapaian 61,9% penjualan. Selain dari genus *Lactobacillus*, mikroba dari genus *Bifidobacterium* juga sering digunakan pada produk makanan atau minuman probiotik serta ada pula satu spesies ragi yang digunakan sebagai probiotik yaitu *Saccharomyces boulardii*. Kriteria agar suatu mikroorganisme dapat digunakan sebagai probiotik yaitu berasal dari manusia (*human origin*), stabil terhadap asam maupun cairan empedu, mampu menempel pada sel *intestine* manusia, dapat berkolonisasi, memproduksi senyawa antimikroba, serta telah teruji secara klinis aman dikonsumsi, dan tetap hidup selama pengolahan juga penyimpanan.

Lactobacillus casei Shirota strain merupakan salah satu bakteri baik yang penting untuk tubuh. Secara alami, bakteri ini sudah tersedia di saluran pencernaan namun, jumlahnya dapat ditingkatkan dengan asupan makanan atau minuman probiotik yang mengandung bakteri ini (Mazziotta et al., 2023). Bakteri ini juga mampu menurunkan pH lingkungannya serta mengsekresikan senyawa yang mampu menghambat mikroorganisme patogen seperti H₂O diasetil, CO₂ asetaldehid, d-isomer, asam amino, dan bakteriosin sehingga mampu mengoptimalkan kerja saluran cerna dalam penyerapan nutrisi dan melindungi tubuh dari bakteri jahat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bakteri dengan *strain* ini mampu memacu fungsi sel darah putih dalam melawan infeksi serta meredakan peradangan. Bakteri ini juga diketahui memiliki manfaat dalam menghambat penyerapan kolesterol sehingga mampu mencegah jumlah kolesterol berlebih masuk ke dalam darah yang beresiko menyebabkan *stroke* atau serangan jantung. Makanan dan minuman yang telah difermentasi dengan bakteri ini pun mudah ditemukan di pasaran seperti *yoghurt* dan keju.

2.2.3. Mekanisme Kerja Probiotik

Mekanisme kerja suatu probiotik adalah dengan memproduksi asam laktat, metabolit penghambat, kolonisasi pada saluran pencernaan, respon imun non – spesifik dan penyerapan bakteri oleh jamur. Adapun mekanisme kerja probiotik diantaranya adalah sebagai berikut (Vonderheid et al., 2019) :

1. Antagonis langsung melalui zat antimikroba yang dihasilkan probiotik
2. Melalui kompetisi terhadap reseptor adhesi dan nutrisi
3. Sifat adhesi bakteri probiotik
4. Menstimulir sistem imun

Selain itu, mekanisme kerja probiotik dalam melindungi atau memperbaiki kondisi inangnya dengan menghambat pertumbuhan bakteri patogen melalui beberapa cara, yaitu :

1. Memproduksi substansi penghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun negatif. Substansi ini terdiri atas asam organik, hidrogen peroksida (H_2O_2), bakteriosin, dan reuterin yang tidak hanya mampu menghambat bakteri hidup namun juga produksi toksin.
2. Menghambat perlekatan bakteri patogen dengan berkompetisi untuk mendapatkan tempat perlekatan pada permukaan mukosa saluran cerna. Hal ini dilakukan untuk menghambat invasi dari bakteri patogen.
3. Probiotik juga akan berkompetisi dengan bakteri patogen dalam hal memperebutkan nutrisi dalam saluran cerna.
4. Bakteri asam laktat juga mampu menurunkan pH lingkungan dengan mengubah glukosa menjadi asam laktat sehingga mampu menurunkan pH. Dalam kondisi ini, maka akan menghambat pertumbuhan jenis dari bakteri patogen. Oleh karena itu, penggunaan probiotik sangat efektif dalam mengurangi jumlah bakteri patogen pada saluran cerna. (Widiastuti et al., 2019)

2.2.4. Peran Probiotik

Probiotik memiliki fungsi utama untuk menjaga keseimbangan dari mikroekosistem dalam saluran cerna, serta berperan positif dalam sistem imun, dan menetralkan hingga menghilangkan racun. Manfaat lain yang ditimbulkan oleh konsumsi probiotik ialah :

1. Membantu proses pencernaan

Mikrobiota yang terdapat di usus bukan hanya mikroorganisma yang baik saja namun ada juga yang berbahaya. Mikroorganisme yang baik mampu membantu proses fermentasi serat yang tidak berhasil dicerna sehingga menghasilkan asam lemak rantai pendek seperti asam asetat dan asam butirat yang akan diserap

oleh tubuh. Mikrobiota usus juga berperan penting dalam proses sintesis vitamin B, vitamin K, metabolisme empedu, sterol, dan xenobiotic. Oleh karena itu, dengan mengonsumsi probiotik, dapat menjaga keseimbangan *microbiota* di dalam usus sehingga mampu meningkatkan Kesehatan dan menjaga microflora usus.

2. Meningkatkan sistem imun

Probiotik umumnya berasal dari golongan bakteri pembentuk asam laktat atau lebih dikenal dengan BAL. Namun, tidak berarti semua BAL adalah probiotik. Bakteri Asam Laktat yang termasuk sebagai probiotik memiliki kemampuan untuk bertahan hidup dan mampu membentuk koloni di dalam usus untuk memproduksi asam laktat dan senyawa lainnya serta mampu menstimulasi timbulnya kekebalan tubuh dengan menjaga keseimbangan flora usus.

3. Antibiotik alternatif

Penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan resistensi mikroorganisme dalam tubuh hewan ataupun manusia terhadap antibiotik serta meninggalkan residu antibiotik terutama pada produk hasil ternak yang dapat membahayakan para konsumen sehingga penggunaan antibiotik pada ternak sudah mulai dikurangi dan digantikan oleh antimikroba alternatif yang sudah tersedia dan lebih menguntungkan bagi Kesehatan.

4. Melawan bakteri patogen

Probiotik dapat memproduksi bakteriosin yang bersifat selektif dalam melawan bakteri patogen. Bakteriosin selain bertugas untuk mengendalikan pertumbuhan dan membunuh bakteri patogen pada saluran pencernaan, juga dapat dijadikan bahan pengawet alami pada bahan pangan atau pakan (Tamime dan Marshall, 2002).

5. Mengatasi iritasi

Penggunaan probiotik juga dapat membantu mengatasi iritasi dan gangguan lain pada usus besar dikarenakan beberapa *strain* probiotik diketahui mampu mencegah gejala alergi tertentu, mengurangi gejala intoleransi laktosa, serta mampu mengurangi efek samping yang mungkin ditimbulkan oleh antibiotik, termasuk gas, kembung, diare, dan kram perut. Selain itu, probiotik juga berperan penting dalam sintesis vitamin, mempercepat penyembuhan dari infeksi jamur, dan infeksi saluran kemih, serta mengurangi resiko gigi berlubang.

2.2.5. Efek Samping Probiotik

Efek samping dari penggunaan probiotik masih sangat jarang dilaporkan, namun beberapa efek samping yang mungkin muncul diantaranya adalah perut kembung, diare, sakit perut, sakit kepala, meriang, demam, dan infeksi. Penggunaan probiotik harus dihindarkan dari individu dengan penyakit autoimun atau sedang mengonsumsi obat immunosupresif dikarenakan mampu mengakibatkan kondisi yang darurat. (Sitonang et al., 2019)

2.2.6. Produk Probiotik

Produk probiotik yang paling sering ialah jenis produk fermentasi berbasis susu atau dairy. Syarat penggunaan probiotik dalam minuman yaitu bakteri harus diketahui secara detail asal-usul serta karakteristiknya, tidak memiliki efek patogen, memiliki kemampuan untuk menempel pada epitel usus, kemampuan mengkoloni usus besar, serta terbukti memiliki efek klinis pada kesehatan, bertahan dalam kondisi asam dan adanya garam, dan bersifat kompetitif melawan bakteri patogen (Grumezescu A & Holban A, 2018).

Bakteri asam laktat yang sering digunakan pada produk dairy ialah *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacteria spp.* Namun, saat ini, produk probiotik non-dairy sudah banyak dikembangkan seperti contohnya produk probiotik berbasis kedelai dengan kandungan nutrisi dan senyawa lain yang bermanfaat bagi Kesehatan. Selain itu, telah beredar pula sereal probiotik.

1. Produk Probiotik *Dairy*

a. Susu fermentasi probiotik

Susu merupakan salah satu minuman fermentasi probiotik yang lazim ditemui, dimana minuman ini mengandung bakteri baik seperti bakteri asam laktat dari kelompok bakteri gram positif yang memberikan keuntungan untuk saluran pencernaan dalam meningkatkan keseimbangan mikroflora usus dan mampu bertahan hidup dalam suasana asam lambung (Herlina dan Nuraeni, 2014) dalam (C. R. Utami, 2018). Salah satu susu fermentasi probiotik yang sudah dikenal masyarakat luas ialah *yakult*. Komposisi dari minuman tersebut ialah bakteri baik *Lactobacillus casei* yang diketahui memiliki pengaruh baik pada pencernaan dalam melancarkan pencernaan makanan, penyerapan nutrisi, dan mencegah serta mengobati diare (Arista et al., 2021). Dalam penelitian lain pada tahun 2014, menyatakan bahwa *L. casei* diketahui dapat membantu dalam mengurangi gejala dan meningkatkan sitokin inflamasi pada wanita dengan radang sendi akibat sistem imunitas tubuh (Arista et al., 2021). Selain *yakult*, minuman fermentasi lainnya yang mengandung probiotik antara lain susu asidofilus, *bulgarian milk*, kefir, *dahi* dari India, dan *hamao* dari Asia Tengah (Pereira, 2018) dalam (C. R. Utami, 2018).

Bahan baku *yakult* terdiri atas gula, susu bubuk, dekstrosa, dan air yang telah disterilisasi sebelumnya sehingga aman untuk digunakan. Proses pembuatan minuman *yakult* diawali dengan tahap pembibitan bakteri *Lactobacillus casei Shirota strain* secara manual dan susu bubuk skim akan disterilkan hingga berubah warna menjadi coklat pucat. Setelah pembibitan, dilanjutkan dengan proses fermentasi yang berlangsung kurang lebih selama 7 hari dalam suhu ruangan 37 derajat *celcius*. Setelah proses tersebut akan dilakukan proses pencampuran dengan rasa jeruk dan dipindahkan ke tangki penyimpanan yang berisi sirup (gula yang telah dilarutkan dengan air steril) sehingga tercipta konsentrat *yakult*. Tahap selanjutnya ialah tahap pengemasan dimana *yakult* akan dimasukkan ke dalam botol kemasan yang akan disimpan dalam ruang pendingin (*cold storage*) dengan suhu 0 – 10 derajat *celcius* untuk mencegah pembusukan (Arista et al., 2021).

b. *Yoghurt*

Yoghurt merupakan produk probiotik terpopuler dimana berasal dari fermentasi susu sapi dan kambing dengan penambahan bakteri asam laktat jenis *Streptococcus thermophiles* dan *Lactobacillus bulgaricus*. *Yoghurt* juga kaya akan kalsium yang baik untuk tulang. Selama proses fermentasi berlangsung, bakteri tersebut akan mengalami tiga reaksi utama dalam menguraikan komponen susu, yaitu menguraikan laktosa menjadi asam laktat, lalu menghidrolisis kasein menjadi *peptide* dan asam amino bebas (proteolisis), dan memecah lemak susu menjadi asam lemak bebas (lipolisis) (Smith et al, 2005; Tamime dan Robinson, 2007). Reaksi tersebut akan menurunkan pH, membentuk tekstur semi-solid, dan menghasilkan aroma *yoghurt* yang khas (Irigoyen et al, 2012). *Yoghurt* dapat dijadikan salah satu

alternatif pada individu dengan *lactose intolerance* (Adolfsson et al, 2004).

c. Keju

Keju juga merupakan hasil dari proses fermentasi susu sapi atau kambing dimana keju merupakan gumpalan atau substansi yang terbentuk oleh koagulasi susu ternak oleh rennet atau enzim sejenisnya dengan adanya asam laktat yang dihasilkan dengan menambahkan probiotik atau mikroorganisme tertentu. Air yang terkandung akan dikeluarkan melalui *cutting*, *warming*, dan atau *pressing* dan membentuk cetakan, kemudian akan dimatangkan pada waktu tertentu dengan suhu yang telah ditetapkan. Probiotik dari golongan digunakan dalam mengawetkan keju dan menyediakan biomass untuk pematangan keju. Sedangkan rennet, berperan dalam menguraikan kasein yang merupakan protein utama pada susu menjadi parakasein yang akan dikoagulasikan oleh asam yang dihasilkan oleh probiotik setelah menghidrolisis laktosa susu.

2. Produk Probiotik *Non-Dairy*

Netto merupakan salah satu produk probiotik *non-dairy* dimana merupakan makanan hasil fermentasi kedelai. Natto diketahui mampu meningkatkan kekebalan tubuh, menjaga kesehatan jantung, dan meningkatkan penyerapan vitamin K. Selain itu, probiotik dari natto juga diketahui mampu melawan sel kanker karena memiliki kandungan enzim anti-inflamasi (nattokinase) (Sitonang et al., 2019).

2.3. Probiotik dan Hemoglobin

2.3.1. Hubungan Probiotik dan Hemoglobin

Anemia dengan etiologi defisiensi nutrisi yaitu mikronutrien salah satunya ialah defisiensi zat besi (Fe) yang merupakan molekul penting dalam proses eritropoiesis sehingga apabila terjadi gangguan dalam absorpsi dan penyerapan zat besi pada mukosa usus akan memengaruhi keseimbangan kadar zat besi dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan kurangnya jumlah zat besi yang dibutuhkan dalam proses eritropoiesis. Minuman probiotik diketahui memiliki manfaat dalam memelihara dan memperbaiki mukosa usus sehingga dapat membantu penyerapan zat besi menjadi lebih baik lagi. Selain itu juga, diketahui bahwa absorpsi besi meningkat dalam keadaan pH rendah, dimana salah satu aksi dari probiotik *lactobacilli* yaitu memproduksi asam laktat sehingga mampu meningkatkan bioavailabilitas zat besi dalam makanan sehingga dapat mengoptimalkan bioavailabilitas zat besi (Zakrzewska et al., 2022).

Mekanisme kerja probiotik dalam meningkatkan ketersediaan zat besi dengan meningkatkan absorpsi besi dengan membantu pemeliharaan sel epitel usus melalui produksi sekresi *mucus* untuk memperbaiki fungsi *barrier* usus dan mengekskusi patogen. Perbaikan dari fungsi mukosa usus dimediasi oleh peningkatan ekspresi dan redistribusi protein *tight junction* pada zonula *occludens* (ZO-2) dan protein kinase C (PKC) yang akan menghasilkan rekonstruksi pada kompleks *tight junction* sehingga terjadi peningkatan adesi ke mukosa usus. Peningkatan adesi mukosa usus ini memodulasi sistem imun dan antagonisma terhadap patogen. Produksi bakteri asam laktat oleh probiotik juga diperlukan oleh sel – sel epitel usus dalam melawan bakteri, fungi, dan juga virus sehingga meningkatkan produksi protein antimikroba yang mampu membunuh bakteri dengan meyerang struktur dinding sel maupun membran sel bakteri (Horax et al., 2023). Probiotik juga diketahui membantu produksi asam lemak rantai

pendek (SCFA), vitamin, bakterisida, dan metabolisme asam garam empedu (Zakrzewska et al., 2022). Dari beberapa penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa, probiotik dapat dijadikan salah satu asupan dalam kehidupan sehari – hari dalam bentuk makanan, minum, dan suplemen dengan perkiraan dosis yang tepat untuk memberikan efek yang baik pada pencernaan sehingga mampu memberikan hasil penyerapan akan zat besi menjadi lebih baik lagi serta memelihara kerusakan pada epitel usus yang mengalami kerusakan yang menjadi penyebab terhambatnya penyerapan zat besi pada tubuh. Hal ini akan berdampak baik pada proses fisiologis eritropoiesis yang dibutuhkan untuk mencegah terjadinya anemia.

2.3.2. Parameter Ukur Efek Probiotik terhadap Hemoglobin

Parameter ukur untuk mengetahui efek probiotik pada Hemoglobin dengan melakukan pengecekan berkala terhadap kadar hemoglobin individu. Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, dikatakan bahwa probiotik memiliki efek terapeutik pada manusia apabila dikonsumsi minimal $10^8 - 10^9$ sel/hari, bahkan dalam penelitian lain menerangkan bahwa minuman probiotik dengan kandungan 10^{10} lebih bermanfaat pada anak yang mengalami diare. Hal berbeda pada mencit yang mampu menunjukkan efek hanya dengan mengonsumsi 0,5ml – 1ml dosis probiotik dalam 1ml susu fermentasi *Lactobacillus casei* yang mengandung $10^4 - 10^8$ CFU/ml yang diberikan sehari sekali (P. Sari et al., 2017). Rentang dosis pemberian probiotik tersebut juga dilakukan dalam penelitian (P. Sari et al., 2017) dalam melihat efek probiotik sebagai *treatment* untuk mencit diabetes. Pada penelitian yang dilakukan (Harsita, 2016) dalam studi pemanfaatan probiotik sebagai antihiperqlikemia dengan menggunakan dosis 2 ml.

2.3.3. Penelitian Terdahulu Terhadap Kadar Hemoglobin pada Mencit

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dalam melihat efek probiotik terhadap perubahan kadar darah, baik dari kadar hemoglobin, kadar kolestrol, ataupun kadar glukosa darah. Berikut beberapa penelitian sebelumnya baik pada mencit ataupun manusia.

Tabel 2. Penelitian Terdahulu

Judul, Penulis	Desain	Variabel	Hasil Penelitian
<i>Lactobacillus casei Fermented Milk as a Treatment for Diabetes in Mice (Mus musculus)</i> (P Sari, et al., 2017)	<i>Experimental randomized design study</i>	Kadar glukosa darah, probiotik <i>L. casei</i>	Pemberian asupan probiotik <i>Lactobacillus casei</i> dengan dosis sebanyak 1 ml/ekor selama 7 hari memberikan pengaruh pada glukosa darah mencit
<i>Potential of Lactobacillus casei Shirota Strain Probiotic Toward Total Cholesterol Levels and Sod Activity in Rat with High Cholesterol Diet</i> (Utami, et al., 2017)	<i>Experimental randomized design study</i>	Kadar kolestrol darah, aktivitas SOD, probiotik <i>L. casei</i>	Pemberian terapi probiotik <i>Lactobacillus casei Shirota strain</i> dengan dosis 0,5 ml – 1,5 ml/ekor mampu menurunkan kadar kolestrol darah dan meningkatkan aktivitas SOD di aorta pada tikus dengan kolestrol tinggi
Probiotik Meningkatkan Konsentrasi Hemoglobin pada Tikus Putih yang Diinduksi Lipopolisakarida <i>Escherichia Coli</i>	<i>Experimental randomized design study</i>	Hemoglobin, Probiotik <i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus spp.</i> dengan dosis 10^9 CFU/Kg BB/hari sebanyak 0,5 ml meningkatkan konsentrasi hemoglobin pada

(Kartika, et al., 2018)			tikus putih yang diinduksi LPS <i>E. coli</i> .
<i>The Effects of Probiotic and Zinc on Hemoglobin Levels in Malnourished Rats</i>	<i>Post test only control group design</i>	Probiotik, zinc, hemoglobin, malnutrisi	Pemberian probiotik dan zinc berpengaruh secara signifikan terhadap kadar hemoglobin tikus malnutrisi.
(Wahyu, et al., 2021)			
Studi Pemanfaatan Strain Probiotik Asal Manusia dalam Produk Susu Fermentasi Sebagai Antihiperqlikemia	<i>Experimental randomized design study</i>	Susu fermentasi, kadar kolestrol darah, kadar glukosa darah	Pemberian probiotik <i>Lactobacillus casei</i> selama 15 hari mampu menurunkan kadar glukosa, kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, serta meningkatkan HDL dan total BAL pada feses tikus.
(Harsita, 2016)			
Keefektifan Antidiare Minuman Probiotik dari Fermentasi Buah Sirsak Gunung <i>Annona Montana Macf</i> pada Mencit <i>Mus musculus</i> yang Terinfeksi Bakteri <i>Escherichia coli</i>	<i>Experimental randomized design study</i>	Probiotik sirsak gunung, antidiare, bakteri <i>E. coli</i>	Minuman probiotik dari fermentasi buah sirsak gunung dengan dosis 0,30ml/kgbb efektif mengatasi diare pada mencit yang terinfeksi bakteri <i>E. coli</i>
(Putri, 2017)			

Sumber: Sari et al., (2017), (K. S. Utami et al., 2017), Kartika Sari et al., (2018), Wahyu Purnasari et al., 2021), Harsita, 2016), dan Putri, (2017)

2.4. Mencit *Mus musculus* Jantan

2.4.1 Morfologi Mencit *Mus musculus* Jantan

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan percobaan pada laboratorium. Sebagai hewan uji coba, mencit memiliki banyak keunggulan diantaranya, siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran yang banyak, serta mudah dalam penanganannya. Mencit merupakan hewan *omnivore* alami, sehat, kuat, prolific, kecil, dan jinak. Selain dari keunggulan fisik yang telah disebutkan, mencit juga mudah didapat dengan harga yang relatif rendah dan biaya ransum yang juga rendah. Mencit juga bersifat tidak terlalu agresif serta menunjukkan perilaku menggali dan bersarang yang dimana membantu mencit mempertahankan suhu tubuhnya.

Menurut Guneberg (1943) di dalam (Rejeki et al., 2018) , menyatakan bahwa klasifikasi sistem orde mencit ialah sebagai berikut.

Kingdom : *animalia*

Filum : *chordata*

Kelas : *mamalia*

Ordo : *rodentia*

Famili : *murinane*

Genus : *mus*

Spesies : *mus musculus*

Morfologi mencit terdiri atas kepala, badan, leher, dan ekor dengan rambut berwarna putih atau keabu – abuan dengan warna perut yang sedikit lebih pucat. Mencit juga tergolong hewan nokturnal dimana hewan ini sangat aktif pada malam hari. Untuk karakteristik jangka waktu hidupnya, mencit mampu bertahan hidup selama 1 – 2 tahun, terkadang juga memiliki *lifespan* hingga umur 3 tahun. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 20 – 40 gram dengan panjang 12 – 20 cm (Rejeki et al., 2018). Menurut (Mu'nisa et al., 2022), berat badan mencit jantan adalah dengan rentang 20 – 30 gram, sedangkan

untuk mencit betina sekitar 25 – 35 gram. Mencit memiliki persamaan dengan tikus namun, mencit lebih penakut, tetapi lebih social dan territorial di alam. Mencit memiliki telinga yang besar dan tidak kaku. Untuk ekor, ekor mencit panjang, tipis, dan berbulu. Moncong mencit berbentuk segitiga disertai dengan kumis panjang (Rejeki et al., 2018).

2.4.2 Fisiologi Mencit *Mus musculus* Jantan

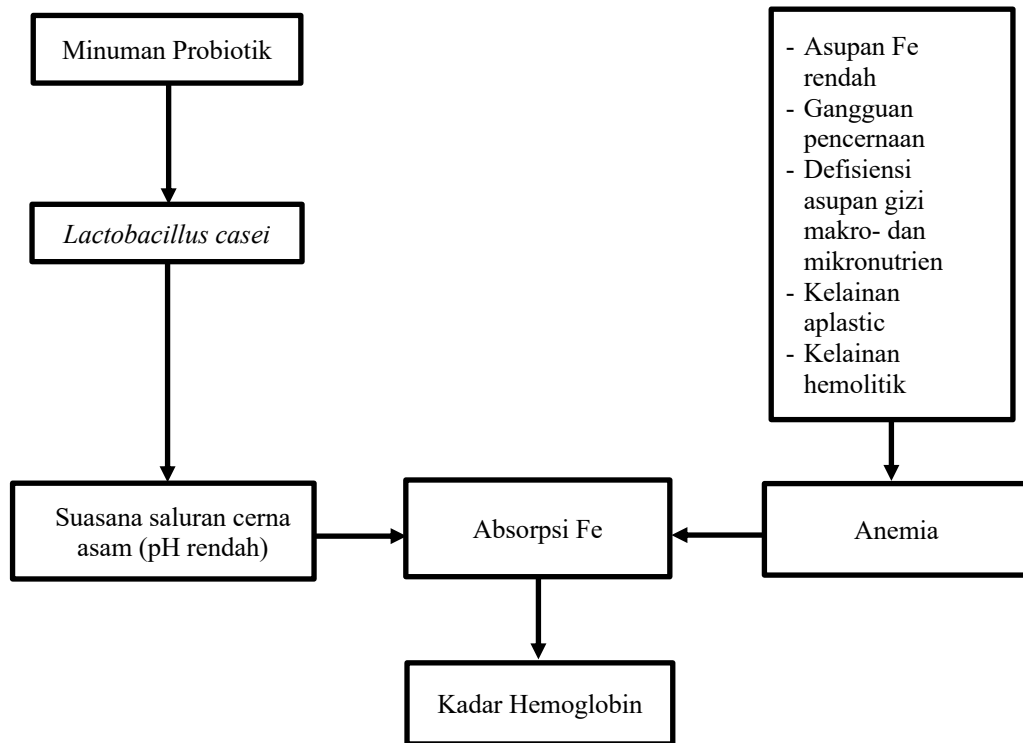
Mencit memiliki pendengaran yang akan mulai aktif di umur 21 hari, paparan *high pitch* yang berulang mampu menghambat pertumbuhan serta reproduksinya. Mata mencit akan terbuka di hari ke-14 setelah kelahiran namun, mencit memiliki penglihatan yang kurang baik dikarenakan retinanya terdiri atas banyak *rods* dan sedikit *cones*. Hal tersebut dijelaskan oleh Suckow (2001) dalam (Rejeki et al., 2018) . Mencit memiliki organ pencernaan yang sama seperti mamalia lainnya dimana terdiri atas esofagus, lambung, duodenum, jejunum, ileum, sekum, kolon, dan rektum. Esofagus mencit tertutup oleh otot bergaris. Mencit memiliki sepasang paru – paru dengan satu lobus pada paru kiri dan empat lobus pada paru kanan. Mencit memiliki brown fat yang dapat ditemukan pada kelenjar timus, aksila, sepanjang vena jugularis, dekat hilus ginjal, dan uretra. Pada mencit jantan, akan ditemui kantung skrotum yang berisi testis yang terletak antara anus dan genitalia eksterna. Hal tersebut yang membedakan mencit jantan dari mencit betina. Mencit memerlukan lingkungan dengan suhu 17,78 – 21,11 derajat *celcius* untuk hidup dan mempertahankan fisik yang sehat. Udara sekitar lingkungan juga harus segar dengan tingkat kebisingan di bawah 85 dB sama halnya seperti manusia. Menurut Sturm et al. (2017) di dalam (Rejeki et al., 2018) menyatakan, bahwa apabila mencit dipaparkan kebisingan 116 dB maka akan menunjukkan ketulian berat.

Mencit memerlukan pakan yang lembut untuk dapat mengunyahnya dan pakan yang sesegar mungkin tidak lebih dari 6 bulan penyimpanan. Pakan juga harus disimpan di tempat sejuk dan kering. Dalam percobaan, mencit memerlukan masa karantina, stabilisasi, dan akllimasi untuk memberikan hasil optimal sebagai hewan percobaan. Kegagalan dalam fase tersebut mampu memberikan hasil yang berbeda secara signifikan pada hasil penelitian dan menyebabkan data tidak akurat (Rejeki et al., 2018).

2.4.3 Kadar Hemoglobin Mencit *Mus musculus* Jantan

Menurut Suckow, et al. (2001) dalam (E. et al. Utami, 2020) menyatakan bahwa, kadar hemoglobin normal pada mencit adalah berkisar dari 10,9 – 16,3 g/dl. Hal ini juga didukung oleh penelitian terdahulu yang dilakukan (Wulandari et al., 2014) bahwa setelah dilakukan pengecekan pada kadar hemoglobin mencit sebelum dilakukan percobaan, didapatkan hasil rerata kadar hemoglobin *Mus musculus* 12,899 g/dl. Pemeriksaan kadar darah mencit juga dilakukan pada penelitian terkait tingkat kolestrol, dimana sebelum diberikan perlakuan, dilakukan pemeriksaan kadar hemoglobin pada mencit dan didapatkan hasil dengan *range* 14,94 – 16,12 g/dl (Amanda & Atifah, 2022). Dari segi bentuk dan famili pun mencit memiliki kesamaan dengan tikus putih *Rattus novergicus* namun, keduanya memiliki perbedaan dari segi genus dan juga spesies, namun hal tersebut tidak menampik bahwa terdapat beberapa kemiripan dari segi fungsi fisiologisnya termasuk dari kadar hemoglobinnya. Seperti yang dikemukakan oleh Laeto, et al. (2022) dalam (Tana et al., 2024) menyatakan bahwa tikus putih memiliki kadar hemoglobin normal pada rentang 13,5 – 17,4 g/dl. Hal tersebut dapat memperkuat bahwa kadar hemoglobin hewan pengerat yang sering dijadikan hewan percobaan tersebut berkisar antara 10,9 – 16,3 g/dl.

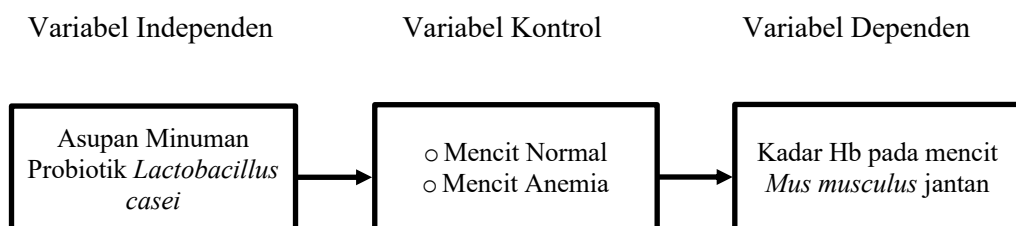
2.5. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

Sumber: Widiastuti et al., (2019), Korcok et al., (2018), Zimmermann et al., (2008)

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Nol

Tidak terdapat pengaruh pemberian minuman probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar hemoglobin pada mencit *Mus musculus* jantan anemia.

2.7.2 Hipotesis Kerja

Terdapat pengaruh pemberian minuman probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar hemoglobin pada mencit *Mus musculus* jantan anemia.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah *true laboratorium experimental pre-post tests* dengan menguji pengaruh minuman probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar hemoglobin pada mencit *Mus musculus* jantan galur *Swiss-Webster*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama dua bulan pada bulan September – Oktober tahun 2024.

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini ialah mencit jantan *Mus musculus* galur *Swiss-webster* dengan *range* berat 16 – 30 gram yang telah divalidasi dan dibawa dari *animal vet laboratory* di *Mini Mouse* Bandar Lampung.

3.3.2. Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah mencit jantan *Mus musculus* galur *Swiss-Webster*. Penggunaan mencit sebagai objek percobaan didasarkan oleh beberapa alasan yaitu dikarenakan mencit memiliki

kelebihan seperti siklus hidup relatif pendek, mudah ditangani, memiliki karakteristik reproduksi mirip dengan hewan mamalia lain, struktur anatomi juga fisiologi serta genetik yang mirip dengan manusia (Mutiarahmi et al., 2021). Tikus dan mencit dinilai memiliki kesamaan dengan manusia tidak hanya dalam sistem reproduksi namun juga dalam sistem saraf, penyakit (kanker dan diabetes), serta kecemasan. Hal ini terjadi diakibatkan oleh adanya kemiripan organisasi DNA dan ekspresi gen dimana 98% gen manusia memiliki gen sebanding dengan gen tikus (Rejeki et al., 2018). Hal ini juga didukung oleh pernyataan Schuler (2006) dalam (Kartika et al., 2013) bahwa genome mencit, sapi, babi, dan manusia sangat mirip sehingga mencit apat digunakan sebagai hewan uji coba untuk mempelajari engetahuan dasar genetika kualitatif dan kuantitatif. Dari segi rentang kadar hemoglobin antara manusia dan mencit juga memiliki kemiripan dalam *range* normalnya. Pada manusia rentang kadar hemoglobin normal adalah 13 – 18 g/dl untuk laki – laki dan 12 – 16 g/dl untuk perempuan (Arnanda et al., 2019). Sedangkan kadar hemoglobin normal pada mencit menurut Suckow, et al. (2001) dalam (E. T. Utami et al., 2020) adalah berkisar dari 10,9 – 16,3 g/dl. Mencit yang dipilih berkelamin jantan dikarenakan tidak mengalami menstruasi dan kehamilan, sehingga hasil penelitian akan lebih stabil. Selain itu, dikarenakan juga beberapa faktor yaitu memiliki kemampuan metabolisme yang lebih tinggi dan kondisi biologis maupun fisik yang lebih baik daripada mencit betina. Mencit jantan yang dipilih berusia 3 – 4 bulan dengan berat badan 16 – 30 gram. Hewan uji yang akan digunakan untuk penelitian ditentukan dengan perhitungan rumus Federer dengan membagi menjadi 8 kelompok percobaan. Rumus Federer meliputi :

$$(t - 1)(n - 1) > 15$$

$$t = 8$$

$$(8 - 1)(n - 1) > 15$$

$$7(n - 1) > 15$$

$$7n - 7 > 15$$

$$n > 3,14$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel

t = Jumlah kelompok percobaan

Dari hasil perhitungan menunjukkan bahwa diperlukan mencit berjumlah tiga ekor untuk setiap kelompok sehingga jumlah mencit yang dibutuhkan untuk penelitian ialah dua puluh empat ekor untuk delapan kelompok tersebut. Untuk mencegah *drop out*, mencit pada penelitian ini ditambahkan sebanyak 10% dari jumlah setiap kelompok sehingga total mencit pada setiap kelompok berjumlah lima ekor mencit jantan sehingga total sampel adalah 40. Mencit dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan kadar hemoglobin, dimana akan ada kelompok tidak anemia dan kelompok anemia. Pengendalian bias pada penelitian dicegah dengan cara mengukur kadar hemoglobin mencit sebelum diberikan perlakuan dan mengelompokannya sesuai kategori *range* hemoglobin sesuai dengan kriteria yang tertera. Mencit mendapatkan perlakuan yang sama yaitu, diinduksi dengan aquades dan probiotik dengan tiga dosis selama empat minggu.

3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *non probability sampling* yaitu *consecutive sampling* dengan pembagian 8 kelompok percobaan berdasarkan variasi kadar hemoglobin dan dosis probiotik.

3.4. Kriteria Penelitian

3.4.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi penelitian ini adalah :

- a. Mencit spesies *Mus musculus*
- b. Jenis kelamin jantan
- c. Usia 3 – 4 bulan
- d. Berat badan 16 – 30 gram
- e. Mencit dibedakan menjadi dua kelompok kadar hemoglobin normal dan anemia
- f. Mencit bersih, kuku utuh, bulu sehat, tidak terluka, dapat makan dan minum dengan baik, serta agresivitas normal

3.4.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah :

- a. Mencit yang tidak bergerak secara aktif selama masa adaptasi dan pemberian perlakuan
- b. Mencit mati selama masa aklimatisasi atau saat diberi perlakuan
- c. Mencit mengalami penurunan BB >10% selama masa adaptasi

3.5. Kelompok perlakuan

Kelompok perlakuan dalam penelitian ini akan dijelaskan pada **tabel 3** berikut :

Tabel 3. Kelompok perlakuan

Kelompok	Kode Perlakuan	Jumlah pengulangan	Perlakuan
Kontrol normal	A KN	5	Diberikan perlakuan aquades
Kontrol anemia	B KN	5	Diberikan perlakuan aquades
Dosis 1 normal	A P1	5	Diberikan perlakuan probiotik dosis 0,5 ml
Dosis 1 anemia	B P1	5	Diberikan perlakuan probiotik dosis 0,5 ml
Dosis 2 normal	A P2	5	Diberikan perlakuan probiotik 1 ml
Dosis 2 anemia	B P2	5	Diberikan perlakuan probiotik 1 ml
Dosis 3 normal	A P3	5	Diberikan perlakuan probiotik 2 ml
Dosis 3 anemia	B P3	5	Diberikan perlakuan probiotik 2 ml

Sumber: P. Sari et al., (2017), Harsita (2016).

Kadar hemoglobin normal pada mencit ialah berkisar antara 10,9-16,3 g/dl (E. T. Utami et al., 2020). Penentuan dosis perlakuan ditentukan melalui penelitian terdahulu oleh (Harsita, 2016) dan (P. Sari et al., 2017), dimana dosis tersebut terbukti memberikan efek pada mencit. Dosis 0,5 mL – 1,5 ml

juga digunakan pada penelitian (P. Sari et al., 2017) yang menemukan efek signifikan dalam pemberian minuman fermentasi probiotik pada mencit. Pada penelitian yang dilakukan Harsita (2016), memberikan perlakuan susu fermentasi *Lactobacillus casei* dosis sebanyak 2 ml (10^8 CFU/ml) untuk melihat efek yang menunjukkan penurunan kadar kolestrol dan gula darah pada tikus. Sedangkan pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Sari, et al. (2017) diberikan perlakuan susu fermentasi *L. casei* sebanyak 0,5 – 1 ml/ekor atau setara dengan 10^4 – 10^8 CFU/ml untuk melihat peluang probiotik sebagai terapi diabetes pada mencit dan didapati hasil yang positif. Dari beberapa penelitian tersebut, dapat disimpulkan *range* dosis yang dapat digunakan pada perlakuan ialah 0,5 – 2 ml.

3.6. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.6.1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi dari dosis probiotik *Lactobacillus casei*.

3.6.2. Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah perubahan kadar hemoglobin pada mencit jantan anemia.

3.6.3. Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

No.	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Kadar hemoglobin: Merupakan heme dan globin yang ditemukan dalam sel darah merah yang memberikan pigmen warna merah pada darah.	<i>Quick-check Hb testing system</i>	Hemogl obin stik	g/dl	katégorik
2.	Minuman Probiotik <i>Lactobacillus casei strain Shirota</i>	Dosis diambil dengan pipet terkalibrasi	Pipet	mililiter (ml)	nominal
3.	Mencit bergerak secara aktif			perilaku <i>approach, contact, avoidance, freezing, dan stretched attention</i>	

3.7. Instrumen Penelitian

a. Alat yang digunakan :

1. Sput
2. Gunting
3. Sondae/ pipet
4. Alat – alat gelas
5. Kandang mencit beserta tutup kandang
6. *Hematology analyzer*
7. Stik hemoglobin

b. Bahan Pemeriksaan :

1. Akuades
2. Probiotik *monostain* yang mengandung *Lactobacillus casei* dalam bentuk minuman fermentasi kemasan.

3.8. Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1. Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian memiliki tiga tahapan, yaitu adanya tahap persiapan, pelaksanaan, dan analisis.

1. Tahap persiapan dimulai dari persiapan probiotik *Lactobacillus casei Shirota* yang diperoleh dari minuman fermentasi *yakult*. Persiapan kandang mencit juga diperlukan, dimana hal ini meliputi pembersihan kandang, pemberian ventilasi yang baik, pengapuran, dan fumigasi menggunakan formalin, persediaan tempat makan dan air minum, pemasangan lampu, tirai, dan pakan komersial. Mencit yang diuji diaklimatisasi lingkungan selama 7 hari. Dilanjutkan dengan aklimatisasi perlakuan selama 7 hari.

Penelitian ini menggunakan 40 mencit jantan untuk diteliti, dimana mencit tersebut dibagi menjadi dua kelompok yakni, mencit jantan anemia dan tidak anemia dengan perbedaan perlakuan *Lactobacillus casei* yang diberikan. Pengambilan darah mencit sebelum diberikan perlakuan dilakukan melalui ekor. Pengambilan darah dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- a. Mengurut ekor mencit ke arah bawah
- b. Fiksasi ujung ekor mencit menggunakan alkohol 70%
- c. Ujung ekor dipotong menggunakan gunting
- d. Tetesan darah yang pertama keluar dibuang dan tetesan kedua ditetaskan ke alat kemudian diperiksa kadar hemoglobin dengan menggunakan metode langsung

dengan stik hemoglobin (*Quick-check Hb Hemoglobin Testing System*).

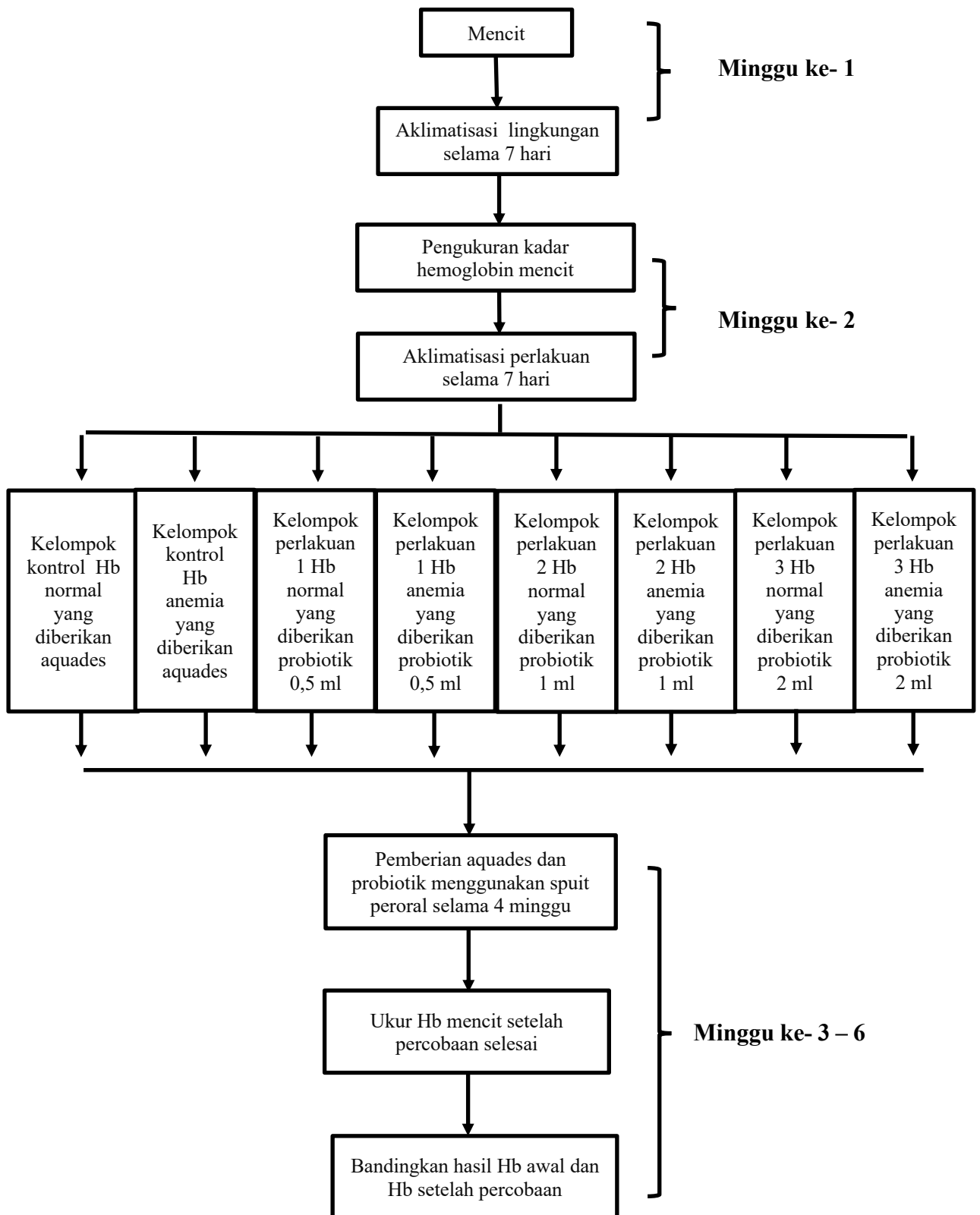
2. Tahap pelaksanaan dimulai setelah dilakukan pemastian kriteria inklusi dan eksklusi pada mencit jantan. Pada tahapan ini, mencit diberikan minuman probiotik dengan tiga dosis yakni diberikan dalam jumlah 0,5 ml, 1 ml, dan 2 ml per hari melalui jalur oral. Sesuai yang dikutip oleh (P. Sari et al., 2017) mengenai penggunaan dosis 0,5 – 1 ml dalam pemberian perlakuan minuman fermentasi pada mencit dalam penelitiannya. Selain itu, pemberian ketiga dosis tersebut dilakukan pada beberapa penelitian terdahulu dengan jalur yang sama pada penelitian dalam (P. Sari et al., 2017) dalam melihat efek minuman probiotik terhadap kadar kolestrol dan gula darah dengan *range* yang sama. Sedangkan dalam penelitian (Harsita, 2016) menggunakan dosis 2 ml pada setiap ekor untuk melihat manfaat *strain* probiotik sebagai antihiperqlikemia yang menunjukkan hasil positif pada penelitiannya. Sebelum perlakuan, mencit dipuasakan selama 16 jam, kemudian diberikan perlakuan yang sama selama per kelompok dengan dosis yang telah ditentukan selama empat minggu. Sampel darah mencit diambil baik sebelum dan sesudah perlakuan untuk dibandingkan hasilnya. Pemberian perlakuan dilakukan secara *force feeding* menggunakan spuit. Minuman probiotik diberikan secara *ad libitium* pada mencit dengan tiga dosis berbeda yang tertera dan diberikan satu kali sehari. Selama tahap pelaksanaan ini, selain diberikan minuman probiotik sehari sekali, mencit tetap diberi jenis pakan dan minum yang sama sebanyak 2 – 3 kali sehari untuk semua kelompok untuk menghindari terjadinya bias.

Penelitian pada mencit dengan kadar hemoglobin normal dan anemia dibagi menjadi 8 kelompok dimana terbagi menjadi tiga dosis (P. Sari et al., 2017) :

- a. Kelompok perlakuan normal A merupakan mencit hemoglobin normal yang diberikan asupan aquades.
 - b. Kelompok perlakuan normal B merupakan mencit anemia yang diberikan asupan aquades.
 - c. Kelompok perlakuan 1A merupakan mencit hemoglobin normal yang diberikan asupan minuman probiotik dengan dosis terapi 0,5 ml.
 - d. Kelompok perlakuan 1B merupakan mencit anemia yang diberikan asupan minuman probiotik dengan dosis terapi 0,5 ml.
 - e. Kelompok perlakuan 2A merupakan mencit hemoglobin normal yang diberikan asupan minuman probiotik dengan dosis terapi 1 ml.
 - f. Kelompok perlakuan 2B merupakan mencit anemia yang diberikan asupan minuman probiotik dengan dosis terapi 1 ml.
 - g. Kelompok perlakuan 3A merupakan mencit hemoglobin normal yang diberikan asupan minuman probiotik dengan dosis terapi 2 ml.
 - h. Kelompok perlakuan 3B merupakan mencit anemia yang diberikan asupan minuman probiotik dengan dosis terapi 2 ml.
3. Tahap analisis dilakukan setelah pengambilan data pada akhir pemeliharaan setelah empat minggu dilakukan penelitian pada semua mencit jantan tersebut untuk melihat perubahan pada kadar hemoglobin mencit setelah dilakukan pemberian minuman probiotik secara rutin baik pada kelompok kontrol dan perlakuan. Hal ini dilakukan dikarenakan menurut penelitian (Zamilatul

Azkiyah et al., 2021) menunjukkan terjadi perubahan kadar hemoglobin pada mencit yang diberikan perlakuan selama empat minggu. Keadaan ini berlaku serupa pada penelitian menurut (Megasari & Pitriani, 2021), dimana terjadi perubahan yang cukup signifikan pada kadar hemoglobin pada saat analisis. Proses eritropoiesis biasanya memakan waktu sekitar 5 – 9 hari apabila sumsum tulang belakang dalam keadaan baik dan sehat sebelum dilepaskan ke dalam sel dan berumur 120 hari sebelum dihancurkan dan digantikan dengan sel darah merah baru. Jangka hidup dari eritrosit adalah 120 hari yang kemudian akan dihancurkan dalam sistem retikulo-endotelial, terutama dalam limpa dan hati. Globin dan hemoglobin akan dipecah menjadi asam amino untuk digunakan sebagai protein dalam jaringan, serta besi dalam *hem* dari hemoglobin akan dikeluarkan untuk digunakan dalam pembentukan sel darah merah (Suharli, 2012).

3.8.2. Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

3.9. Analisis Data

Data dianalisis dengan menggunakan dua teknik analisis yaitu analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi frekuensi masing – masing variabel, yaitu variabel bebas (konsumsi probiotik) dan variabel terikat (kadar hemoglobin mencit). Data disajikan dalam bentuk tabel, distribusi frekuensi, ukuran tendensi sentral, atau grafik. Untuk analisis bivariat dilakukan untuk menguji hubungan antaran masing – masing variabel bebas terhadap variabel terikat (Notoadmodjo, 2012).

Data yang telah terkumpul dianalisis dengan uji *Shapiro-Wilk* dikarenakan sampel yang digunakan berjumlah kurang dari 50. Uji dilakukan untuk menilai data yang terdistribusikan normal atau tidak. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas data menggunakan uji *Levene* untuk mengetahui apakah data memiliki varian yang sama atau tidak. Dikarenakan data tidak homogen, maka dilanjutkan dengan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan didapatkan nilai $p < 0,5$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan atau bermakna antar kelompok tersebut, sehingga disimpulkan hipotesis nol (H_0) ditolak. Selanjutnya, analisis dilanjutkan dengan uji *post-hoc Dunn* untuk melihat perbedaan signifikan antar kelompok control dan perlakuan.

Hipotesis statistika sebagai berikut :

$H : \tau_i = 0 \rightarrow$ tidak ada pengaruh pemberian probiotik *Lactobacillus sp.* terhadap kenaikan kadar hemoglobin pada mencit *Mus musculus* jantan anemia.

$H_1 : \tau_i \neq 0 \rightarrow$ minimal ada satu perlakuan yang memberikan pengaruh terhadap kenaikan kadar hemoglobin pada mencit *Mus musculus* jantan anemia.

Kriteria penerimaan dan penolakan hipotesis :

Jika $F_{\text{Hitung}} < F_{\text{tabel}}$ maka H_0 diterima dan H_1 ditolak.

Jika $F_{\text{Hitung}} \geq F_{\text{tabel}}$ maka H_0 ditolak dan H_1 diterima.

3.10. Etika Penelitian

Ethical clearance penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 4553/UN26.1/PP.05.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh minuman probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar hemoglobin pada mencit *Mus musculus* jantan anemia.
2. Menunjukkan rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* normal.
3. Menunjukkan rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* anemia.
4. Menunjukkan rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* normal dengan asupan probiotik *Lactobacillus casei*.
5. Menunjukkan rerata kadar hemoglobin mencit *Mus musculus* anemia dengan asupan probiotik *Lactobacillus casei*.

5.2. Saran

5.2.1. Bagi Masyarakat

Bagi masyarakat, dapat menambahkan pengetahuan serta mengaplikasikan ilmu dan teori terkait untuk menjadikan konsumsi minuman probiotik sebagai kebiasaan atau selingan dalam menjaga fungsi fisiologis tubuh juga mencegah terjadinya anemia akibat penurunan penyerapan atau metabolisme tubuh. Terutama pada anak-anak, wanita subur, juga wanita hamil yang memerlukan Fe lebih banyak untuk menjaga pembentukan hemoglobin agar tetap baik sehingga kadar hemoglobin dalam darah tidak berkurang dan mampu mencegah angka kejadian anemia di Indonesia maupun secara global.

5.2.2. Bagi Civitas Akademika Fakultas Kedokteran

Bagi civitas akademika, dapat menjadi informasi serta memberi referensi, dan menambah pembendaharaan literatur di perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

5.2.3. Bagi Peneliti Selanjutnya

Bagi peneliti selanjutnya, dapat menjadi referensi untuk dilakukan penelitian dan analisis lebih lanjut terkait variabel lain yang mampu mempengaruhi kadar hemoglobin dalam upaya pencegahan insidensi anemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanda, G., & Atifah, Y. 2022. *The Effect Of Sallaca Vinegar On Hemoglobin Levels Of Mice (Mus Musculus) Fedded High Cholesterol*. Serambi Biologi, 7(44): 397–402.
- Anamisa, D. 2015. Rancang Bangun Metode OTSU Untuk Deteksi Hemoglobin.
- Andika, O., & Puspitasari, A. 2019. Buku Ajar Mata Kuliah Hematologi. UMSIDA Press.
- Andriyana, S., & Lubis, D. R. 2021. Gambaran Anemia, Status Gizi, dan Pola Hidup Pada Mahasiswi Kebidanan Tingkat Akhir Universitas Binawan. *Binawan Student Journal*. 3(1).
- Arista, A., Alim, E. G., Hartono, H. V., Ndaumanu, M. L., Wirya, R. A., Natasya, S., & Bryant, V. 2021. Fermentasi Asam Laktat Dalam Proses Produksi Minuman Probiotik pada PT. Yakult Indonesia Persada.
- Arnanda, Q. P., Fatimah, D. siti, Lestari, S., Widiyastuti, S., Oktaviani, D. J., Ramadhan, S. A., & Azura, A. R. 2019. Hubungan Kadar Hemoglobin, Eritrosit, dan Siklus Menstruasi pada Mahasiswa Farmasi Universitas Padjadjaran Angkatan 2016. *Farmaka*. 17(2):15–23.
- Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. 2019. *Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries*. In *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1450(1):15–31. Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/nyas.14092>
- Ciont, C., Mesaroş, A., Pop, O. L., & Vodnar, D. C. 2023. *Iron oxide nanoparticles carried by probiotics for iron absorption: a systematic review*. In *Journal of Nanobiotechnology*. 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01880-9>
- Dong, H., et al. 2021. *Anti-inflammatory effects of Lactobacillus casei on intestinal epithelial cells in inflammation-induced models*. *Journal of Inflammation Research*. 14:1187-1200.
- Grumezescu A, & Holban A. 2018. *Preface for Volume 7: Natural and Artificial Flavoring Agents and Food Dyes*.
- Harsita, P. (2016). Studi Pemanfaatan Strain Probiotik Asal Manusia dalam Produk Susu Fermentasi Sebagai Antihiperqlikemia. <http://etd.repository.ugm.ac.id/>
- Hoppe, M., Önning, G., Berggren, A., & Hulthén, L. 2015. *Probiotic strain Lactobacillus plantarum 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: A double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age*. *British Journal of Nutrition*. 114(8):1195–1202. <https://doi.org/10.1017/S000711451500241X>
- Horax, S., Marhamah, Fajriani, Sumintarti, & Destiarini, S. R. D. 2023. *The Role of Probiotics in Iron Deficiency Anemia Management*. *Makassar Dental Journal*. 12(1):70–73. <https://doi.org/10.35856/mdj.v12i1.669>

- Jäger, R., Purpura, M., Farmer, S., Cash, H. A., & Keller, D. 2018. *Probiotic Bacillus coagulans GBI-30, 6086 improves protein absorption and utilization. Probiotics and Antimicrobial Proteins.* 10(4):611–615. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9354-y>
- Kartika, A. A., Siregar, H. C. H., & Fuah, A. M. 2013. Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus Norvegicus*) dan Mencit (*Mus Musculus*) di Fakultas Peternakan IPB *Business Development Strategies of Rats (Rattus Novergicus) and Mice (Mus Musculus) Farm at Faculty of Animal Science IPB.*
- Kartika Sari, E., Andri Wihastuti, T., & Ardiansyah, W. 2018. Probiotik Meningkatkan Konsentrasi Hemoglobin pada Tikus Putih yang Diinduksi Lipopolisakarida. *Majalah Kesehatan.* 5(1):18–25.
- KEMENKES. 2018. Pencegahan dan Penanggulangan Anemia pada Rematri dan WUS (M. Adil, T. Hartini, Firna E, & Anggraini R, Eds.). KEMENKES RI.
- Korcok, D. J., Tršic-Milanovic, N. A., Ivanovic, N. D., & Dordevic, B. I. 2018. *Development of probiotic formulation for the treatment of iron deficiency anemia. Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 66(4). <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00634>
- Masdarini, L. 2011. Manfaat dan Keamanan Makanan Fermentasi untuk Kesehatan (Tinjauan dari Aspek Ilmu Pangan). *Jurnal Pendidikan Teknologi Dan Kejuruan Universitas Ganesha.* 8(1):53–58.
- Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. 2023. *Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. In Cells* 12(1). <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
- Megasari, M., & Pitriani, R. 2021. *Science Midwifery The Effectiveness of Dragon Fruit Consumption For Increasing Haemoglobin Levels In Pregnancy Women With Light Anemia Symptoms. Science Midwifery.* 10(1). www.midwifery.iocspublisher.org
- Mirani, N., Syahida, A., Khairurrozi, M., & STIKes Bustanul Ulum Langsa, D. 2021. Open Access Prevalensi Anemia Defisiensi Besi pada Remaja Putri di Kota Langsa. 4(2).
- Mulyana, S. 2020. Gambaran Pemeriksaan Kadar Hemoglobin (Hb) yang Diperiksa Langsung Dan Ditunda dengan Metode *Flowcytometry* : Literatur Review. 1–10.
- Mu'nisa, A., Jumandi, O., Junda, M., Caronge, Muh. W., & Hamjaya, H. 2022. Teknik Manajemen dan Pengelolaan Hewan Percobaan. Penerbit Jurusan Biologi FMIP UNIM.
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. 2021. *Use of Mice as Experimental Animals in Laboratories That Refer to The Principles of Animal Welfare: A Literature Review. Indonesia Medicus Veterinus.* 10(1):134–145. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.10.1.134>
- Nagpal, R., et al. 2018. *Comparative microbiome signatures and short-chain fatty acids in mouse, rat, non-human primate, and human feces. Frontiers in Microbiology.* 9:1–13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02897>
- Nurlilayanti, Agung Nugroho, R., & Kusumawati, E. 2019. Pengaruh Susu Fermentasi *Lactobacillus casei* Terhadap Hematologi Mencit (*Mus musculus*) yang Diinfeksi *Salmonella enterica serotype typhi*. *Bioprospek.* 14(1):23–32. <https://fmipa.unmul.ac.id/jurnal/index/Bioprospek>

- Pérez-Chanona, E., et al. 2020. *Lactobacillus casei* modulates innate immune responses by improving white blood cell count and reducing inflammatory markers. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 31:179-193.
- Putri, D. 2017. Keefektifan Antidiare Minuman Probiotik dari Fermentasi Buah Sirsak Gunung *Annona Montana Macf* pada Mencit *Mus Musculus* yang Terinfeksi Bakteri *Escherichia coli* [Karya Tulis].
- Rahmah, T., Ferasyi, T. R., Razali, R., Hambal, M., Rastina, R., & Rusli, R. 2017. 1. *Estimation of Dog Population and Owner Knowledge Toward Rabies Risk of Dog* in Padang Ganting Sub-district. *Jurnal Medika Veterinaria*. 11(1):1–9. <https://doi.org/10.21157/j.med.vet..v11i1.4065>
- Rahmi, R. F. 2019. Hubungan Tingkat Kepatuhan Dosis, Waktu, dan Cara Menkonsumsi Tablet Fe dengan Kejadian Anemia pada Ibu Hamil dengan Umur Kehamilan 28 - 31 Minggu di Puskesmas Semanu (SKRIPSI). Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan .
- Rejeki, P. S., Putri, E. A., & Prasetya, R. E. 2018. Buku Ovariektomi pada Tikus dan Mencit.
- Sari, P., Nurliana, Hasan, M., Sayuti, A., Sugito, & Amiruddin. 2017. *Lactobacillus casei* Fermented Milk as a Treatment for Diabetes in Mice (*Mus musculus*). *Jurnal Medika Veterinaria*. 11(1):15–19. <https://doi.org/10.21157/j.med.vet..v11i1.4065>
- Sitonang, S. N., Roza, E., Rossi, E., Aritonang. P. 2019. Probiotik & Prebiotik dari Kedelai untuk Pangan Fungsional. www.indomediapustaka.com
- Suharli, L. 2012. Modulasi Eritropoesis pada Mencit *Mus Musculus* Galur Balb/c Pasca Paparan *Divine Filter*. Universitas Brawijaya.
- Tana, S., Yunita, A. R., Suprihatin, T., & Rais, J. J. 2024. Buletin Anatomi dan Fisiologi Profil Hematologi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) setelah Pemberian *Turmeric Gummy Candy*.
- Tutik, S. N. 2019. Pemeriksaan Kesehatan Hemoglobin di Posyandu Lanjut Usia (Lansia) Pekon Tulung Agung Puskesmas Gadingrejo Pringsewu. *Jurnal Pengabdian Farmasi Malahayati*. 2(1):22–26.
- Utami, C. R. 2018. *Characteristic of Probiotic Drink Lactobacillus casei Fermentation from Snake Fruit Juice*. *Jurnal Teknologi Pangan*. 9(1):1–9.
- Utami, E. T., Risqillah, U., & Fajariah, S. 2020. Profil Hematologi Mencit *Mus Musculus* L. Strain Balb/c Jantan Akibat Paparan Asap Rokok Elektrik. *Jurnal Biologi Udayana*. 24(2). 115–125.
- Utami, K. S., Aulanni'am, A., & Mahdi, C. 2017. *Potential of Lactobacillus casei Shirota Strain Probiotic Toward Total Cholesterol Levels and Sod Activity in Rat with High Cholesterol Diet*. *Molekul*. 12(2):153. <https://doi.org/10.20884/1.jm.2017.12.2.364>
- Vonderheid, S. C., Tussing-Humphreys, L., Park, C., Pauls, H., Hemphill, N. O., Labomascus, B., McLeod, A., & Koenig, M. D. 2019. *A systematic review and meta-analysis on the effects of probiotic species on iron absorption and iron status*. *In Nutrients*. 11(12). <https://doi.org/10.3390/nu11122938>
- Wahyu Purnasari, P., Primavita Mayangsari, C., & Yuniarifa, C. 2021. Pengaruh Probiotik dan Zinc terhadap Kadar Hemoglobin Tikus Malnutrisi. *Amerta Nutr*. 341–346. <https://doi.org/10.20473/amnt.v5i4.2021>
- Widiastuti, Y., Darmono, S. S., Achsan, M., & Sofro, U. 2019. Pengaruh Suplementasi Probiotik dan Selenium terhadap Respon Imun NLR (*Neutrohil*

- Lymphocyte Count Ratio*), Haemoglobin dan Albumin pada Tikus Wistar yang Diinduksi *Mycobacterium Tuberculosis*. *Journal of Nutrition College*. 8(1): 38–48. <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jnc/>
- Wulandari, Y., Hartoyo, P., Anita, F., & Purwatiningsih. 2014. Analisis Jumlah Kadar Hemoglobin Dan Sel Darah Putih (Leukosit) Pada Mencit (*Mus Musculus*) Sebelum Dan Sesudah Radiasi Gamma Co-60 Dengan Berbagai Variasi Dosis. *Jurnal Ilmiah GIGA*. 17(1):9–18.
- Zakrzewska, Z., Zawartka, A., Schab, M., Martyniak, A., Skoczeń, S., Tomasik, P. J., & Wędrychowicz, A. 2022. *Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia*. In *Microorganisms*. 10(7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071330>
- Zamilatul Azkiyah, S., Noer Kholida Rahmaniyah, D., Wafiyah, I., Studi Farmasi, P., & Ilmu Kesehatan, F. 2021. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Absorpsi Besi (Fe) pada Mencit (*Mus musculus*) Anemia dengan Induksi Natrium Nitrit. 2(2).
- Zimmermann, M. B., Zeder, C., Muthayya, S., Winichagoon, P., Chaouki, N., Aeberli, I., & Hurrell, R. F. 2008. *Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification*. *International Journal of Obesity*. 32(7). <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.43>