

Chitosan Menurunkan Kadar Ferritin Serum dan Deposit Besi Jantung pada Tikus Putih Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Model *Iron Overload*

Febrina Sari¹, Mgs. Irsan Saleh², Poedji Loekitowati Hariani³

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

²Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

³Dosen Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang

ABSTRAK

Kemampuan chitosan untuk mengikat besi dapat diketahui dengan cara mengukur kadar ferritin serum dan deposit besi jantung pada tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) jantan model *iron overload*. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimen laboratorium *in vivo*. Tiga puluh (30) ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok normal (N) diberi makanan standar dan tanpa perlakuan tertentu, kelompok control negative (K-) diberi makanan standar dan diinjeksikan iron sucrose 75 mg/KgBB selama lima minggu (3x seminggu) secara intraperitoneal. Kelompok perlakuan terdiri dari P1, P2, P3 diinjeksikan iron sucrose 75mg/kgBB selama lima minggu (3x seminggu) serta diberikan tambahan perlakuan yang berbeda. Selain diberikan makanan standar, kelompok P1 diberikan chitosan secara oral 16 mg/KgBB/hari, kelompok P2 diberikan chitosan secara oral 32 mg/KgBB/hari, sedangkan kelompok P3 diberikan chitosan oral 64 mg/KgBB/hari. Kelompok control positif (K+) pada penelitian ini diinjeksi iron sucrose dan diberikan deferiprone 75mg/KgBB/hari secara oral. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian chitosan 16mg/KgBB/hari yang diberikan secara oral tidak memiliki perbedaan secara signifikan ($p>0,05$) dari pemberian deferiprone oral dalam menurunkan kadar ferritin serum dan deposit besi jantung.

Kata kunci: chitosan, tikus wistar, deferiprone

ABSTRACT

Chitosan decrease serum ferritin and cardiac iron deposit in male wistar rats iron overload model. Chitosan has ability to chelate iron by measure the level of serum ferritin and the level of cardiac iron deposits in male wistar rats model iron overload. The method used in this research is experimental laboratoric in vivo. 30 wistar rats were divided into six groups, normal groups (N) was fed by standard food and no any treatment, control negative groups (K-) was fed by standard food and injected by iron sucrose 75mg/kgBB in five weeks (three times a week) intraperitoneal, group P1 was injected by iron sucrose and orally chitosan 16mg/kgBW/day, group P2 was injected by iron sucrose and orally chitosan 32mg/kgBW/day, group P3 was injected by iron sucrose and orally chitosan 64mg/kgBW/day, and control positive group (K+) was injected by iron sucrose and orally deferiprone 75mg/kgBW/day. The results showed that chitosan 16mg/kgBW/day orally had no significantly different effect ($p> 0,05$) from deferiprone orally in decreasing ferritin serum ferritin and cardiac iron deposit.

Keyword: Chitosan, male wistar rat, deferiprone

PENDAHULUAN

Besi merupakan mineral penting untuk tubuh, dimana bila terjadi kelebihan mineral besi dapat menyebabkan disfungsi organ. Tidak ditemukan mekanisme ekskresi pasif pada mineral besi. Akumulasi besi dapat mudah terjadi ketika besi eksogen tertimbun akibat faktor herediter, transfusi berulang, dan kondisi penyakit lainnya. Besi bebas, *non-transferrin-bound iron*, dan *labile iron pool* di dalam sel yang menyebabkan timbulnya kondisi keracunan besi.¹

Pada keadaan *iron overload*, zat besi masuk ke dalam miosit melalui *L-types calcium channel* (LTCC). Besi disimpan di dalam miosit dalam bentuk ferritin, hemosiderin, dan *labile cellular iron* (*free iron*). Hal ini akan menimbulkan gangguan transportasi kalsium pada kardiomyosit dan merusak *excitation-contraction coupling*, yang pada akhirnya mengakibatkan disfungsi diastolik dan sistolik ventrikel. *Labile iron* dapat memicu pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) melalui reaksi Fenton, yang mengubah *ferrous* (Fe^{+2}) menjadi (Fe^{+3}) *ferric* sehingga terbentuk radikal hidroksil yang toksik. Selanjutnya akan menyebabkan terjadinya peroksidasi membrane lipid, protein sel, dan asam nukleat.² *Iron overload-induced cardiomyopathy* bersifat *reversible* jika pemberian terapi sebelum terjadi gagal jantung dan terapi akan lebih efektif jika disertai dengan phlebotomy dan *iron chelation*.³ Chitosan dikenal dengan kemampuannya untuk mengikat kalsium dan publum pada tikus.^{4,5} Chitosan juga mengikat besi dari darah pada penderita thalassemia.⁶ Chitosan memiliki kelompok NH_2 pada rantainya dimana terdapat sisi aktif yang membentuk suatu kompleks dengan ion metal stabil. Chitosan sebagai *chelating agent* tidaklah bersifat toksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengobservasi efek chitosan dalam menurunkan kadar ferritin serum dan

deposit besi pada jantung tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) jantan model *iron overload*.

METODE

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorium *in vivo* menggunakan desain penelitian kelompok *control post-test*. Ini dilakukan di *animal house* dan di laboratorium biomolekuler Universitas Sriwijaya. Bekerja sama dengan laboratorium kimia dan Fakultas MIPA untuk mengukur deposit jantung besi dengan AAS.

Pengumpulan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling* yang dilakukan pada 30 ekor tikus wistar. Sampel ini dibagi menjadi 6 kelompok, kelompok normal (N) diberi makanan standar dan tanpa tindakan, kelompok kontrol negatif (K-) diberi makanan standar dan diinjeksikan iron sucrose 75 mg/KgBB selama lima minggu (3x seminggu) secara intraperitoneal, kelompok P1 diinjeksi iron sucrose besi 75mg/kgBB/hari dan diberikan chitosan secara oral 16 mg/KgBB/hari, kelompok P2 diinjeksi iron sucrose 75 mg/kgBB/hari dan diberikan chitosan secara oral 32 mg/KgBB/hari, kelompok P3 diinjeksi iron sucrose 75mg/kgBB/hari dan diberikan chitosan secara oral 64 mg/KgBB/hari, dan kelompok kontrol positif (K+) diinjeksi iron sucrose 75mg/kgBB/hari dan diberikan deferiprone 75mg/KgBB/hari secara oral.

Preparasi chitosan

Pada penelitian ini, chitosan didapat dari CV Bio Chitosan Indonesia yang berasal dari kulit udang. Chitosan didilusi di dalam asam asetat 1%. Kelompok P1 diberikan chitosan 16 mg/KgBB/hari, kelompok P2 diberikan chitosan 32 mg/KgBB/hari, kelompok P3 diberikan chitosan 64 mg/KgBB/hari secara oral menggunakan sonde esophagus selama 4 minggu.

Tabel 1. Spesifikasi Chitosan

ITEMS	SPEKIFIKASI	HASIL	METODE
Appearance	White or yellow	Pale yellow	
Odor	Odorless	Complies	
Solution	Min. 99%	99% up	6% soln.in HCl 1.0%
Moisture Content	Max. 12.0%	8.3%	Infrared moisture meter
Ash Content	Max. 1.0%	0.5%	Ashing method
Protein Content	Max 1.0%	0.5%	Lowry method
Deacetylation	Min. 70%	95.2%	PVSK
Viscosity	Max. 50 cps	20 cps	0.5% soln. in acid
Transparency	Min. 30cm	39cm	Transparency meter (JISK)
pH (5% dispersion)	6.5~7.5	7.1	pH meter
As	Max.0.2 ppm	Terpenuhi	ICP
Pb	Max 1.0 ppm	Terpenuhi	ICP
E-Coli	Negative	Negative	Falt disk method
Salmonella	Negative	Negative	Falal disk method
Particle Size	crush	100 mesh	Mesh method

Certified from CV. Bio Chitosan Indonesia

Hewan, Pemberian iron sucrose, chitosan dan deferiprone

Kelompok K-, P1, P2, P3, dan K+ diinduksi dengan injeksi iron sucrose intraperitoneal 75mg/KgBB/hari selama 5 minggu (3x seminggu).⁹ Setelah induksi, kelompok K- dikumpulkan untuk pemeriksaan darah periorbital untuk mengetahui kadar ferritin serum, serta pengambilan jantung untuk memeriksa kadar deposit besi jantung dengan menggunakan *atomic adsorbans spectrophotometry* (AAS). Kelompok P1, P2, dan P3 diberikan chitosan secara oral sebanyak 16 mg/KgBB/hari, 32 mg/KgBB/hari, 64mg/KgBB/hari. Sedangkan kelompok K+ diberikan deferiprone 75mg/KgBB/hari secara oral menggunakan sonde esophagus. Setelah empat minggu perlakuan, kelompok P1, P2, P3, dan K+ dikumpulkan untuk pemeriksaan darah dan diukur kadar ferritin serum kemudian masing-masing kelompok ini dieuthanasia dengan ketamine 75 mg/KgBB. Jantung dari

kelompok P1, P2, P3, dan K+ dikumpulkan untuk diukur kadar deposit besi jantung dengan AAS.

Pengukuran Kadar Ferritin Serum

Setelah lima minggu induksi dan empat minggu perlakuan, kelompok P1, P2, P3, dan K+ dikumpulkan dan diambil sebanyak 1,5 mL darah dari vena periorbital dengan pipet hematocrit non koagulan, disimpan dalam microtube non koagulan. Setelah satu jam, sampel disentrifugal dengan kecepatan 5000 rpm dalam 8 menit. Supernatant dikumpulkan dan diuji dengan Elisa agar diketahui kadar ferritin serum.

Pengukuran Kadar Deposit Besi Jantung

Jantung yang diambil dari tikus dicuci dengan PBS 1%. Kemudian, dikeringkan di atas jaringan dan disimpan di dalam pot kecil serta diberi label dan disimpan dalam *coolbox* dalam perjalanan ke Laboratorium Kimia Universitas Sriwijaya, dan disiapkan untuk mengukur kadar deposit besi jantung dengan menggunakan AAS.

HASIL

Iron overload meningkatkan kadar ferritin serum, saturasi transferrin, *non-transferrin-binding iron* (NTBI), dan *labile pool iron* (LPI).⁷ Pada penderita thalassemia telah terbukti mengalami keadaan besi berlebih dikarenakan transfuse darah berulang. Ketika saturasi *transferrin binding iron* (TBI) melebihi 45%, NTBI akan muncul. NTBI, bentuk bebas dari besi, dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species/ROS*) yang menyebabkan lipid peroxidation (*Haber-Weiss and Fenton reaction*), apoptosis sel, fibrosis interstitial, kerusakan protein sel, dan kerusakan organel sel lainnya, NTBI dapat di-uptake

oleh kardiomyosit dan menyebabkan gagal jantung.⁸

Setelah aklimatisasi selama tujuh hari, berat badan tikus diukur 180,9-198,3 g dan dengan test *Lavene*, didapatkan bahwa berat badan tikus adalah homogeny ($p>0,05$).

Tabel 2. Tes Homogenitas pada berat badan tikus putih jantan wistar

Kelompok	N	Mean±SD (g)	p
P1 (HFe+ cts 16)	5	188,98± 5,59	0,831
P2 (HFe+ cts 32)	5	190,24± 4,73	
P3 (HFe+ cts 64)	5	191,14± 3,60	
K+	5	190,38± 2,83	
K-	5	190,78± 3,60	
Normal	5	190,96± 4,00	

Tes normalitas pada kadar serum ferritin dan deposit besi jantung dilakukan dengan menggunakan tes *Shapiro-Wilk*, didapatkan distribusi normal ($p>0,05$). Kecuali pada deposit besi jantung kelompok P2 tidak terdistribusi normal ($p<0,05$).

Tabel 3 . Tes normalitas pada kadar ferritin serum dan deposit jantung besi

VARIABEL	Kelompok Treatment	N	p value
Cardiac Iron Deposits	P1 (HFe+ cts16)	5	0,195
	P2 (HFe+ cts32)	5	0,028
	P3 (HFe+ cts64)	5	0,348
	K+	5	0,803
	K-	5	0,644
Serum Ferritin	P1 (HFe+ cts16)	5	0,110
	P2 (HFe+ cts32)	5	0,465
	P3 (HFe+ cts64)	5	0,573
	K+	5	0,306
	K-	5	0,932

Uji Shaphiro Wilk

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus wistar dengan kelompok *treatment* (P1,P2,P3, K-, K+) dan diinduksi dengan sucrose besi 75mg/KgBBhari intraperitoneal untuk membuat tikus model *iron overload*.⁹ Dilakukan perbandingan kelompok normal dengan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Independent t-test*, dan didapatkan peningkatan kadar ferritin serum pada kelompok K- (14,14±0,92 ng/mL) dibandingkan paad kelompok N (7,48±0,25 ng/mL). Ini menunjukkan bahwa tikus model *iron overload* terjadi karena injeksi iron sucrose 75 mg/KgBB/hari intraperitoneal selama lima minggu.

Tabel 4. Kadar Ferritin Serum

Kelompok Treatment	Mean±SD (ng/mL)	N	P value	
K-	14,14±0,92	5	0,000	
K+	7,55±0,47	5	0,797	
Kelompok Normal 7,48±0,25 ng/mL	P3 (HFe+ cts 64)	13,33±1,39	5	0,000
	P2 (HFe+ cts 32)	10,94±1,35	5	0,001
	P1 (HFe+ cts 16)	7,73±0,25	5	0,216

Independent t-test

Dilakukan perbandingan kelompok normal dengan kelompok perlakuan dengan menggunakan *Independent t-test*, didapatkan peningkatan kadar deposit besi jantung pada kelompok K- (667,89±56,21 mg/kg dibandingkan terhadap kelompok N (309,89±98,22 mg/kg). Ini menunjukkan bahwa tikus model *iron overload* berhasil terjadi dengan injeksi iron sucrose 75 mg/KgBB/hari intraperitoneal selama lima minggu.

Tabel 5. Kadar deposit besi jantung

Treatement Groups	Mean±SD (mg/kg)	N	P value
K-	667,89±56,2	5	0,00
Kelompok 1	1	0	0

Normal 309,89±98,2 2 mg/kg	K+	372,69±60,8	5	0,25
		2		9
	P3 (HFe+ cts 64)	452,34±36,7	5	0,01
		0		6
	P2 (HFe+ cts 32)	499,65±41,1	5	0,04
		5		7
	P1 (HFe+ cts 16)	432,22±91,0	5	0,07
		3		5

Independent t-test

NTBI mengkatalisasi pembentukan radikal bebas, mengakibatkan terjadinya stress oksidasi dan merusak mitokondria, lisosom, membrane lipid, protein, dan DNA. Akibat dari keadaan *iron overload* yang lama antara lain cirrhosis, miokardiopati, dan gangguan endokrin, dan ini semua dapat dicegah dan bersifat *reversible* dengan terapi *iron chelation* yang efektif. Secara klinis, deferoxamine (DFO), deferiprone (DFP), dan deferasirox (DFX) digunakan sebagai *chelating agent* untuk menurunkan besi bebas dalam plasma dan organ.¹⁰ Akan tetapi, *chelating agent* ini banyak memiliki efek samping, seperti ototoksik, ocular toksik, neutropenia, dan agranulomatosis.¹¹

Chitosan memiliki NH₂ dan kelompok OH yang mampu mengikat besi. Proses ini sangat tergantung pada pH sistemik.¹² Kompleks besi-chitosan terbentuk dari adsorpsi besi pada chitosan (penta- or hexa-coordinated Fe⁺³). Setiap ion Fe⁺³, terdapat 2 mol kelompok asam amino dan 4 mol atom oksigen dari 2 rantai chitosan berbeda. Adsorpsi ion besi pada chitosan meningkatkan jumlah dan derajat deasetilasi chitosan serta konsentrasi ion ferric dalam larutan dan pH medium. Jumlah ion ferric yang diadsorpsi oleh polimer meningkat seiring waktu hingga tercapai keseimbangan antara ion Fe⁺³ teradsorpsi dan larutan.⁶ Chitosan mempunyai kadar toksik yang rendah jika diberikan secara oral dan *local tolerance potential* yang mendukung penggunaan formula non-parenteral.¹³

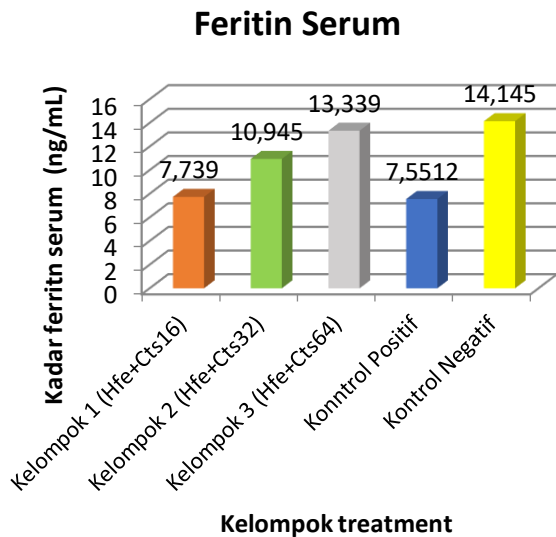
Dengan uji *oneway Anova*, kami mendapatkan nilai mean pada kadar ferritin serum tidak homogen ($p < 0,05$), jadi dilakukan *Post Hoc test by Games-Howell* (tabel 7) untuk mendapatkan dosis paling efektif dari chitosan. Chitosan dengan dosis 16 mg/KgBB/hari menurunkan kadar ferritin serum dari 14,15±0,93 ng/mL menjadi 7,74±0,34 ng/mL. Chitosan dengan dosis 32 mg/KgBB/hari menurunkan kadar ferritin serum dari 14,15±0,93 ng/mL menjadi 10,95±1,36 ng/mL. Pemberian Chitosan 64mg/KgBB/hari tidak menunjukkan penurunan yang signifikan.

Dari tabel 6, menunjukkan bahan chitosan 16 mg/KgBB/hari merupakan dosis paling efektif untuk menurunkan kadar ferritin serum. Kadar ferritin serum menurun pada pemberian chitosan 16mg/KgBB/hari (7,74±0,34 ng/mL) tidak berbeda secara bermakna jika dibandingkan dengan pemberian deferiprone (7,55±0,48 ng/mL).

Tabel 6. Nilai Mean pada kadar ferritin serum

Groups	MEAN±SD (ng/mL)	<i>p</i>
P1 (Hfe+Cts16)	7,73±0,33	
P2 (Hfe+Cts32)	10,94± 1,35	
P3 (Hfe+Cts64)	13,33± 1,39	0,03 6
K+	7,55± 0,47	
K-	14,14± 0,92	

Oneway anova test



Gambar 1. Kadar Ferritin serum

Dengan uji Anova oneway, didapatkan nilai mean pada kadar ferritin serum tidak homogen ($p < 0,05$), maka dilakukan *Post Hoc test* by *Games-Howell* untuk mendapatkan dosis paling efektif dari chitosan. Terdapat penurunan yang signifikan pada kadar deposit jantung besi dengan pemberian chitosan 16 mg/KgBB/hari ($432,32 \pm 91,03$ mg/kg), chitosan 32mg/kgBB/hari ($499,66 \pm 41,16$ mg/kg), dan chitosan 64mg/kgBB/hari ($452,34 \pm 36,70$ mg/kg) dari $667,89 \pm 56,22$ mg/kg.

Tabel 7. Uji dosis efektif dengan kadar ferritin serum

Kelompok	Kelompok Treatment	N	Mean \pm SD (ng/mL)	p value
P1 (Hfe+Cts16) 7,73\pm0,34 ng/mL	P2 (Hfe+Cts32)	5	10,95 \pm 1,36	0,024
	P3 (Hfe+Cts64)	5	13,34 \pm 1,39	0,003
	K+	5	7,55 \pm 0,48	0,945
	K-	5	14,15 \pm 0,93	0,000
P2 (Hfe+Cts32) 10,95\pm1,35 ng/mL	P1 (Hfe+Cts16)	5	7,74 \pm 0,34	0,024
	P3 (Hfe+Cts64)	5	13,34 \pm 1,39	0,131
	K+	5	7,55 \pm 0,48	0,017
	K-	5	14,15 \pm 0,93	0,019
P3	P1 (Hfe+Cts16)	5	7,74 \pm 0,34	0,003

(Hfe+Cts64) 13,34\pm1,39 ng/mL	P2 (Hfe+Cts32)	5	10,95 \pm 1,36	0,131
	K+	5	7,55 \pm 0,48	0,002
	K-	5	14,15 \pm 0,93	0,814
K+ 7,55\pm0,48 ng/mL	P1 (Hfe+Cts16)	5	7,74 \pm 0,34	0,945
	P2 (Hfe+Cts32)	5	10,95 \pm 1,36	0,017
	P3 (Hfe+Cts64)	5	13,34 \pm 1,39	0,002
	K-	5	14,15 \pm 0,93	0,000
K- 14,15\pm0,93 ng/mL	P1 (Hfe+Cts16)	5	7,74 \pm 0,34	0,000
	P2 (Hfe+Cts32)	5	10,95 \pm 1,36	0,019
	P3 (Hfe+Cts64)	5	13,34 \pm 1,39	0,814
	K+	5	7,55 \pm 0,48	0,000

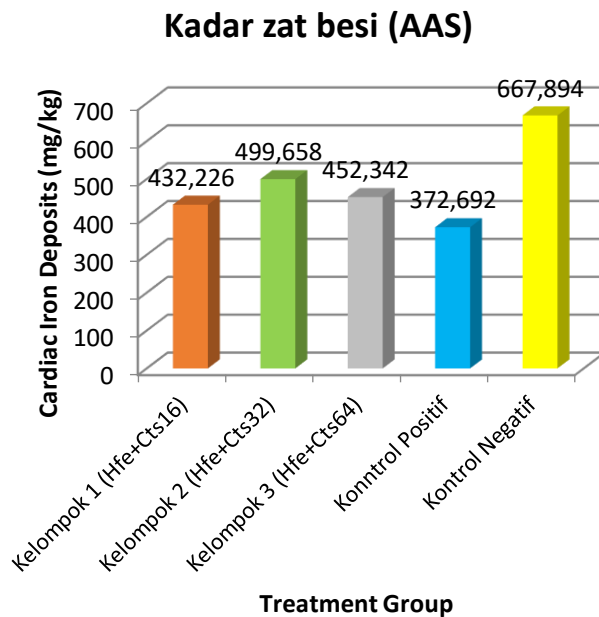
Games Howell

Dari tabel 7 menunjukkan bahwa chitosan 16 mg/KgBB/hari adalah dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar deposit jantung besi. Penurunan kadar deposit jantung besi dengan pemberian chitosan 16 mg/KgBB/hari ($432,23 \pm 91,035$ mg/kg) dan chitosan 64mg/kgBB/hari ($452,32 \pm 36,70$ mg/kg) bermakna sama halnya pada pemberian deferiprone ($372,69 \pm 60,83$ mg/kg).

Tabel 8. Nilai mean pada kadar deposit jantung besi

Kelompok	MEAN \pm SD(mg/kg)	p
P1 (Hfe+Cts16)	432,23 \pm 91,03	0,045
P2 (Hfe+Cts32)	499,66 \pm 41,16	
P3 (Hfe+Cts64)	452,34 \pm 36,70	
K+	372,69 \pm 60,83	
K-	667,89 \pm 56,22	

Oneway anova test



Gambar 2. Kadar deposit jantung besi

Tabel 8. Uji dosis efektif dengan kadar deposit jantung besi

KELOMPOK PERLAKUAN	KELOMPOK PERLAKUAN	N	Mean±SD (mg/kg)	p value
P1(Hfe+cts16) 432,23±91,04 mg/kg	P2(Hfe+cts32)	5	499,66±41,16	0,594
	P3(Hfe+cts64)	5	452,34±36,70	0,988
	K+	5	372,69±60,83	0,744
	K-	5	667,89±56,22	0,012
P2(Hfe+cts32) 499,66±41,16 mg/kg	P1(Hfe+cts16)	5	432,23±91,03	0,594
	P3(Hfe+cts64)	5	452,34±36,70	0,380
	K+	5	372,69±60,83	0,035
	K-	5	667,89±56,21	0,005
P3(Hfe+cts64) 452,34±36,70 mg/kg	P1(Hfe+cts16)	5	432,23±91,03	0,988
	P2(Hfe+cts32)	5	499,66±41,16	0,380
	K+	5	372,69±60,83	0,198
	K-	5	667,89±56,21	0,001
K+ 372,69±60,83 mg/kg	P1(Hfe+cts16)	5	432,23±91,03	0,744
	P2(Hfe+cts32)	5	499,66±41,16	0,035
	P3(Hfe+cts64)	5	452,34±36,70	0,198
	K-	5	667,89±56,21	0,000
K- 667,89±56,22 mg/kg	P1(Hfe+cts16)	5	432,23±91,03	0,012
	P2(Hfe+cts32)	5	499,66±41,16	0,005
	P3(Hfe+cts64)	5	452,34±36,70	0,001
	K+	5	372,69±60,83	0,000

Games-Howell test

Kemampuan adsorpsi besi pada chitosan meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi chitosan. Hal ini dapat terjadi karena

peningkatan konsentrasi chitosan akan memperluas area permukaan adsorben sehingga meningkatkan ikatan kompleks besi-chitosan.¹³ Namun, pada penelitian ini, kami dapatkan penurunan kadar ferritin serum dan penurunan deposit jantung besi paling baik terjadi pada pemberian chitosan dosis rendah (16mg/KgBB/hari). Ini dapat terjadi karena pH usus dan darah adalah netral. Tetapi pada penelitian ini tidak dapat menyatakan bahwa peningkatan kadar chitosan akan menurunkan kemampuan chitosan untuk mengikat besi karena pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran jumlah yang pasti dari chitosan pada usus, darah, dan jantung. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengukur jumlah chitosan yang terdapat di setiap organ-organ lainnya dan mengukur parameter besi lainnya di dalam darah (transferrin, NTBI, TBI, dan LPI) untuk mengetahui kemampuan penyerapan chitosan pada eksperimen *in vivo*.

KESIMPULAN

Studi ini memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan ferritin (47,03%) dan peningkatan deposit jantung besi (56,60%) pada kelompok yang diinduksi dengan iron sucrose 75 mg/KgBB/hari selama lima minggu (3x seminggu) dibandingkan dengan kelompok normal. Chitosan 16 mg/KgBB/hari yang diberikan secara oral pada tikus model *iron overload* selama empat minggu, paling efektif menurunkan kadar ferritin serum (45,30%) dan menurunkan deposit jantung besi (35,28%) jika dibandingkan dengan pemberian chitosan 32 mg/KgBB/hari dan pemberian chitosan 64 mg/KgBB/hari. Kemampuan chitosan yang diberikan 16 mg/KgBB/hari secara oral sama-sama efektif dengan pemberian deferiprone 75mg/KgBB/hari secara oral dalam menurunkan kadar serum ferritin dan kadar besi yang terdeposit di jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kohgo, Y., K. Ikuta, T. Ohtake, Y. Torimoto, dan J. Kato. 2008. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, 88: 7-15
2. Krematinos, D. T. dan D. Farmakis. 2011. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Journal of the American Heart Association*, 2253-2263
3. Marianti, A., D. Anatasara, dan F. F. Ashar. 2017. Chitosan as chelating and protective agents from lead intoxication in rat. *Journal of Biology & Biology Education*, 9 (1): 126-133
4. Murphy, C. J. dan G. Y. Oudit. 2010. Iron-overload cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Cardia Failure*, 16 (11): 888-900
5. Kim, M. Y., W. Shon, M. Park, Y. Lee, dan D. Shin. 2016. Protective effect of dietary chitosan on cadmium accumulation in rats. *Nutrition Research and Practice*, 10(1): 19-25
6. Burke, A., E. Yilmaz, dan N. Hasirci. 2000. Evaluation of chitosan as a potential medical iron (III) ion adsorbent. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 30: 341-348
7. Valentina, I. dan N. Sukartini. 2013. Kelebihan zat besi sekunder berkaitan dengan saturasi transferin dan feritin. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 20 (1): 51-57
8. Wijarnpreecha, K., S. Kumfu, S. C. Chattipakorn, dan N. Chattipakorn. 2015. Cardiomyopathy associated with iron overload: How does iron enter myocytes and what are the implications for pharmacological therapy. *Hemoglobin*, 1-9
9. Le, B. V., H. Khorsi-Cauet, A. Villegier, V. Bach, dan J. Gay-Queheillard. 2011. New rat models of iron sucrose-induced iron overload. *Experimental Biology and Medicine*, 236: 790-799
10. Hersko, C. 2010. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1202: 1-9
11. Sultan, S., S. Murarka, A. Jahangir, F. Mookadam, A. J. Tajik, dan A. Jahangir. 2017. Chelation therapy in cardiovascular disease: An update. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1339601>
12. Laksono, E. W., A. K. Prodjosantoso, dan J. Ikhsan. 2010. Koadsorpsi Cr-Fe oleh kitosan. *Jurnal Penelitian Saintek*, 13 (1): 95-109.
13. Rahmadani, D. Susanti, T. A. Soripada, dan R. Silaban. 2011. Pemanfaatan kitosan dari limbah cangkang bekicot sebagai adsorben logam tembaga. *Penelitian Program PKMP Tahun Anggaran 2011*. Universitas Negeri Medan.