



Manfaat Penambahan Laktoferin pada Susu Formula Lanjutan: Tinjauan Sistematis

Winra Pratita,* Damayanti R. Sjarif**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, **Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Salah satu zat dalam ASI adalah laktoferin yang bermanfaat mencegah infeksi. Banyak penelitian dan beberapa tinjauan sistematis menunjukkan manfaat laktoferin pada bayi, namun sedikit penelitian mengenai manfaat laktoferin pada anak berumur di atas 12 bulan. Dari tinjauan ini, tidak didapatkan manfaat bermakna laktoferin pada anak berumur di atas 12 bulan dalam menurunkan insidens diare. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang keamanan serta kadar laktoferin yang ditambahkan pada susu formula lanjutan untuk anak berumur di atas 12 bulan agar bermanfaat.

Kata kunci: Air susu ibu, formula lanjutan, laktoferin

ABSTRACT

One of the ingredients in breast milk is lactoferrin which is useful to prevent infection. Many studies showed the benefits of lactoferrin in infants, but only few studies in children aged over 12 months. This review showed no significant efficacy of lactoferrin supplementation in lowering the incidence of diarrhea in children over 12 months of age. The efficacy of lactoferrin supplementation in follow-up formula for children aged over 12 months needs further research. **Winra Pratita, Damayanti R. Sjarif. The Efficacy of Lactoferrin Supplementation in Follow-up Formula: Literature Review**

Keywords: Breast milk, follow-up formula, lactoferrin

PENDAHULUAN

Air susu ibu (ASI) mengandung elemen nutrisi untuk tumbuh kembang bayi sebagai sumber makanan pada awal kehidupan.^{1,2} Salah satu elemen ASI adalah laktoferin sebagai faktor protektif terhadap antimikroba dan mempunyai aktivitas biologis penting untuk kesehatan bayi.¹ Laktoferin adalah protein utama dalam ASI, sekitar 15-20% dari total protein. Laktoferin pada ASI tidak ditemukan pada susu formula buatan.³

Laktoferin pertama kali diisolasi oleh Sorensen dari susu sapi pada tahun 1939.^{4,9} Pada tahun 1960, ditemukan bukti bahwa laktoferin berperan sebagai protein pengikat zat besi pada air susu ibu.⁴

Laktoferin merupakan glikoprotein bagian dari transferin yang dapat mengikat dan membawa zat besi.⁴⁻⁸ Laktoferin manusia adalah glikoprotein dengan berat molekul

80 kDa, dengan afinitas tinggi terhadap zat besi,^{4,7-10} terdiri dari rantai polipeptida 703 asam amino terbagi menjadi dua lobus, yakni regio C (*carboxy*) dan N (*amino*) yang terhubung dengan α -helix.^{1,4} Sedangkan laktoferin sapi mempunyai berat molekul 77 kDa terdiri dari rantai polipeptida 700 asam amino.^{1,8} Terdapat sekitar 70% dan struktur 3 dimensi yang sama pada laktoferin manusia dan sapi, tetapi tidak identik.¹ Susu sapi mengandung 0,1 mg/mL laktoferin dengan 22% *iron-saturated*, sedangkan ASI mengandung 1,4 mg/mL laktoferin hanya dengan 4% *iron-saturated*.⁶

Susu formula penting diberikan sebagai pengganti makanan bayi apabila ASI tidak tersedia.¹ Susu formula dibuat sedemikian rupa agar mirip dengan komposisi ASI dan mempunyai fungsi sama.^{1,3} Salah satu zat yang telah banyak diteliti adalah laktoferin yang memang terdapat dalam kolostrum dan ASI matur yang berfungsi sebagai antimikroba, antiinflamasi, dan imunomodulator.^{1,9,10} Selain

itu, laktoferin juga berfungsi meningkatkan asupan zat besi dalam saluran cerna, mempengaruhi aktivitas *growth factor* dan antioksidan.⁶ Hasil penelitian menunjukkan belum ada efek samping yang ditemukan dari pemberian laktoferin.¹¹ Saat ini laktoferin telah dipasarkan sebagai suplemen kesehatan.¹²

Pemberian laktoferin pada bayi dan penambahan laktoferin pada susu formula bayi di bawah 12 bulan mempunyai beberapa manfaat klinis yang bermakna.¹² Pada tinjauan sistematis, manfaat laktoferin terbatas hanya pada bayi prematur dengan berat badan lahir yang rendah.^{13,14} Tidak banyak penelitian manfaat laktoferin terutama penambahan laktoferin pada susu formula lanjutan untuk anak berumur di atas 12 bulan.¹² Tujuan tinjauan ini adalah untuk mengetahui manfaat pemberian laktoferin pada anak berumur di atas 12 bulan.



METODE PENELITIAN

Pencarian literatur untuk menjawab masalah klinis di atas dilakukan dengan penelusuran secara *online* menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane Library*, dan *Highwire*. Kata kunci yang digunakan adalah "lactoferrin", "formula", dan "children" dengan batasan penelitian dilakukan pada manusia, publikasi lengkap dalam bahasa Inggris, subjek berumur di atas 12 bulan, jenis publikasi berupa uji klinis, uji klinis terandomisasi, meta-analisis, dan tinjauan sistematik. Dengan metode tersebut, didapatkan 320 artikel. Setelah penelusuran judul dan abstrak artikel, hanya didapatkan lima artikel uji klinis yang relevan dengan masalah.¹⁵⁻¹⁹ Namun, hanya ditemukan satu penelitian uji klinis mengenai manfaat penambahan laktoferin pada susu formula lanjutan pada anak berumur di atas 12 bulan.¹⁵

HASIL

Dijumpai lima penelitian uji klinis yang berhubungan dengan pemberian laktoferin pada anak berumur di atas 12 bulan, terdiri dari 4 uji klinis acak tersamar ganda dan 1 uji klinis.¹⁵⁻¹⁹ Hanya satu penelitian tentang penambahan susu formula anak lanjutan mengandung laktoferin 35 mg dalam 100 g susu.¹⁵ Penelitian lain membandingkan

suplementasi laktoferin dan plasebo, laktoferin yang diberikan per hari antara 100 mg-1000 mg.¹⁶⁻¹⁹ Empat penelitian memberikan laktoferin dari sapi dan 1 penelitian memberikan rekombinan laktoferin manusia.¹⁵⁻¹⁹ Pada semua uji klinis tersebut rentang umur subjek penelitian dan hasil penelitian berbeda-beda.

Uji klinis acak tersamar ganda oleh Yen, dkk.¹⁵ untuk mengetahui manfaat pemberian susu formula lanjutan mengandung laktoferin sapi 70-85 mg per hari (35 mg/100 g susu) pada 216 orang anak berumur 2 sampai 6 tahun, mengemukakan bahwa susu formula mengandung laktoferin tidak bermanfaat mencegah insidens infeksi rotavirus dan enterovirus dibandingkan susu formula tanpa laktoferin. Dalam penelitian ini dilakukan *swab* tenggorokan untuk melihat terjadinya infeksi enterovirus apabila ditemukan gejala, dan pemeriksaan tinja untuk melihat infeksi rotavirus apabila ditemukan muntah.¹⁵ Dihasilkan nilai *number needed to treat* (NNT) yang besar, untuk mendapatkan 1 orang anak tidak terinfeksi rotavirus, dibutuhkan 100 orang anak mengonsumsi susu formula lanjutan mengandung laktoferin, dan dibutuhkan 25 orang anak untuk mendapatkan 1 orang anak tidak terinfeksi

enterovirus.

Pada tahun 2008, Ochoa, dkk.¹⁶ melakukan uji klinis acak tersamar ganda pada 52 anak berumur 12 sampai 36 bulan, membandingkan suplementasi laktoferin sapi 0,5 g, dua kali sehari, enam kali seminggu selama 9 bulan dengan plasebo, tidak ditemukan perbedaan bermakna insidens diare antara kedua kelompok. Namun pada pemeriksaan kolonisasi tinja, frekuensi *Giardia* lebih sedikit pada kelompok laktoferin,¹⁶ dengan nilai NNT 13, artinya dibutuhkan 13 anak yang mendapat laktoferin, untuk mendapat 1 orang anak yang tidak dehidrasi karena diare.

Penelitian acak tersamar ganda oleh Ochoa, dkk. (2013)¹⁷ pada 555 anak berumur 12 sampai 18 bulan bertujuan melihat manfaat suplementasi laktoferin sapi 0,5 mg yang dilarutkan dalam 25 mL air, diberikan dua kali sehari. Dievaluasi terjadinya diare selama 6 bulan; hasilnya laktoferin tidak menurunkan insidens diare, namun mengurangi keparahan diare.¹⁷ Pada telaah kritis hasil uji klinis ini, untuk mendapatkan 1 orang anak tidak dehidrasi, dibutuhkan 63 orang anak yang mendapat suplemen laktoferin.

Egashira, dkk.¹⁸ mengemukakan bahwa

Tabel. Beberapa uji klinis pemberian laktoferin pada anak berumur diatas 12 bulan

No	Referensi	Metode	Subjek	intervensi	Kontrol	Luaran	Hasil
1.	Yen, dkk 2011	Uji klinis acak tersamar ganda	Anak berumur 2 sampai 6 tahun	Susu formula yang mengandung laktoferin	Susu formula tanpa laktoferin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insidens infeksi rotavirus ■ Insidens infeksi enterovirus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pemberian laktoferin tidak mengurangi insidens infeksi rotavirus dan enterovirus ■ NNT = 100 (rotavirus) ■ NNT = 25 (enterovirus)
2.	Ochoa, dkk 2008	Uji klinis acak tersamar ganda	Anak berumur 12 sampai 36 bulan	Laktoferin 0,5g	Plasebo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insidens diare ■ Kolonisasi tinja 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok ■ NNT = 13, Frekuensi <i>Giardia</i> lebih sedikit pada kelompok laktoferin
3.	Ochoa, dkk 2013	Uji klinis acak tersamar ganda	Anak berumur 12 sampai 18 bulan	Laktoferin 0,5g	Plasebo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insidens diare ■ Keparahan diare yakni dehidrasi 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pemberian laktoferin tidak bermanfaat menurunkan insidens diare ■ Keparahan diare lebih rendah pada kelompok laktoferin ■ NNT = 63 (dehidrasi)
4.	Egashira, dkk 2007	Uji klinis	Anak Berumur dibawah 5 tahun	Laktoferin 100 mg dengan laktulosa dan bifidobacterium	Plasebo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insidens infeksi rotavirus ■ Insidens dehidrasi karena diare 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pemberian laktoferin tidak bermakna mengurangi insidens infeksi rotavirus ■ NNT = 100 (rotavirus) ■ NNT = 50 (dehidrasi)
5.	Zevaleta, dkk 2007	Uji klinis acak tersamar ganda	Anak berumur sampai 33 bulan	Cairan rehidrasi oral yang mengandung lg/L laktoferin dan lisozim 0,2g/L	Cairan rehidrasi oral tanpa laktoferin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Durasi diare ■ Perbaikan konsistensi tinja ■ Relaps 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Durasi diare lebih singkat pada kelompok laktoferin dan lisozim ■ NNT = 6 (konsistensi tinja) ■ NNT = 10 (relaps)



suplementasi tablet laktoferin sapi 100 mg setiap hari selama 12 minggu tidak bermakna menurunkan insidens infeksi rotavirus pada anak berumur di bawah 5 tahun pada 234 anak di Jepang. Pada penelitian ini kejadian diare, frekuensi muntah, durasi muntah, dan durasi diare lebih rendah pada kelompok laktoferin. Namun, pada penelitian ini dosis laktoferin adalah 100 mg per hari, lebih rendah dari yang terdapat dalam ASI, sehingga mungkin tidak bermanfaat menurunkan insidens diare rotavirus.¹⁸ Dibutuhkan 100 orang anak yang mendapat laktoferin untuk mendapat 1 anak tidak terinfeksi rotavirus, dan untuk mencegah dehidrasi 1 anak dibutuhkan 50 anak mendapat suplemen laktoferin.

Penelitian di Peru oleh Zevalta, dkk.¹⁹ membandingkan manfaat cairan rehidrasi oral berbasis air beras dengan dan tanpa laktoferin. Cairan rehidrasi oral tersebut mengandung laktoferin rekombinan manusia 1 g/L dan lisozim 0,2 g/L. Uji klinis acak tersamar ganda dilakukan pada 140 orang anak berumur 5 sampai 33 bulan. Pada penelitian ini ditemukan bahwa durasi diare lebih singkat pada kelompok laktoferin dan lisozim.¹⁹ Dibutuhkan 6 orang anak yang mendapat laktoferin dan lisozim untuk mendapatkan 1 orang anak dengan perbaikan tinja menjadi lebih padat dalam 48 jam dan dibutuhkan 10 orang anak untuk mendapatkan 1 anak yang tidak mengalami relaps setelah 24 jam pemberian cairan rehidrasi oral mengandung laktoferin dan lisozim.

DISKUSI

Pada manusia, kadar konsentrasi laktoferin darah, plasma, atau serum relatif rendah dan kadar laktoferin paling tinggi terdapat pada air susu ibu terutama kolostrum.⁴ Kadar laktoferin pada kolostrum adalah 7 g/L, sedangkan pada ASI matur 2-4 g/L^{1,5,7} dan kadar laktoferin susu sapi hanya 0,01 g/L.¹ Kadar laktoferin paling tinggi pada kolostrum yakni ASI 5 hari pertama laktasi, akan menurun 50% pada minggu kedua laktasi, dan kadar laktoferin stabil setelah 1 bulan masa laktasi. Kadar rata-rata laktoferin pada ASI di awal masa laktasi sebelum 28 hari adalah sekitar $4,91 \pm 0,1$ g/L, sedangkan pada ASI matur di masa laktasi setelah 28 hari adalah $2,10 \pm 0,87$ g/L; kadarnya pada ASI di masa laktasi lebih dari 12 bulan adalah sekitar $1,87 \pm 0,72$ g/L.² Pada penelitian lain, kadar laktoferin ASI di masa 12 bulan laktasi adalah 2 g/L, kadar tertinggi laktoferin

pada masa laktasi 17 bulan adalah 2,8 g/L.²⁰ Hal ini hampir sama dengan penelitian yang mengemukakan bahwa kadar laktoferin pada ASI di masa laktasi 12 sampai 15 bulan adalah 2,18 g/L dan meningkat saat di atas 18 bulan yaitu sekitar 2,4 g/L.²¹

Berdasarkan *European Food Safety Authority*, bayi sampai usia 6 bulan, aman untuk mendapat asupan sekitar 1,2 g laktoferin sapi per hari dari susu formula bayi yang mengandung 20 mg laktoferin sapi per 100 g susu.¹ Penelitian multisenter acak tersamar ganda di Amerika Serikat mengemukakan bahwa pemberian susu formula bayi mengandung laktoferin ditambah *polydextrose* dan *galactooligosaccharadies* (GOS) aman, dapat ditoleransi dengan baik, dan berhubungan dengan pertumbuhan normal pada anak di bawah 1 tahun.¹¹ Namun, belum ada penelitian keamanan dan efek jangka panjang pemberian susu formula lanjutan mengandung laktoferin pada anak di atas 12 bulan.

Laktoferin mempunyai beberapa manfaat bagi tubuh manusia, di antaranya sebagai antimikroba, sehingga dapat mencegah infeksi, sebagai pengikat zat besi, dan sebagai imunomodulator.¹ Dari tinjauan sistematis, manfaat pemberian laktoferin yang bermakna adalah menurunkan angka kematian bayi, risiko infeksi, *necrotizing enterocolitis* (NEC), dan sepsis terutama pada bayi prematur dan bayi berat badan lahir rendah.¹²⁻¹⁴ Suplementasi laktoferin mengurangi kejadian sepsis awitan lambat pada neonatus berat badan lahir rendah.¹⁰

Laktoferin mempunyai fungsi sebagai antimikroba.^{1,6-9} Terdapat dua mekanisme laktoferin melawan bakteri, yakni bakteriostatik dan bakterisid.¹ Laktoferin mampu mencegah menempelnya bakteri ke sel *host*.⁷ Laktoferin mengikat zat besi pada permukaan mukosa saluran cerna dan mempunyai sifat bakteriostatik dengan mengikat asupan zat besi yang dibutuhkan bakteri.⁸

Namun, pada beberapa uji klinis pada anak berumur di atas 12 bulan, suplementasi laktoferin tidak mengurangi insidens diare, meskipun keparahan diare dijumpai lebih rendah pada kelompok laktoferin.¹⁶⁻¹⁹ Pemberian susu formula lanjutan mengandung laktoferin tidak menunjukkan

manfaat dalam mencegah infeksi rotavirus dan enterovirus pada anak berumur di atas 12 bulan.¹⁵

Salah satu fungsi laktoferin adalah sebagai protein pengikat zat besi.^{1,5,6,12} Laktoferin berperan dalam homeostasis zat besi bayi. Tingginya kadar laktoferin pada ASI dibandingkan susu sapi, memperkuat hipotesis bahwa absorpsi zat besi pada bayi yang mendapat ASI lebih baik daripada bayi yang mendapat susu formula karena bioavailabilitas zat besi pada ASI lebih baik dibandingkan pada susu formula.^{1,12} Penelitian Chierici pada bayi sehat dan cukup bulan, mendapatkan bahwa kadar feritin di hari ke-90 dan ke-120 lebih tinggi pada anak yang mendapat susu formula mengandung laktoferin, namun kadar feritin paling tinggi tetap ditemukan pada anak yang mendapat ASI eksklusif.²⁰ Belum ada penelitian manfaat laktoferin dan kadar ferritin pada anak berusia di atas 12 bulan.

Fungsi laktoferin juga sebagai imunomodulator untuk meningkatkan respons imun dan mengaktifkan imunitas bawaan dan didapat.^{1,7,9} Adanya laktoferin dalam neutrofil yang dikeluarkan selama inflamasi, membuktikan laktoferin berperan dalam proses fagositosis dan respons imun.⁸ Laktoferin membantu proliferasi diferensiasi dan aktivasi imunitas sel, akibatnya terjadi asosiasi antara laktoferin dan permukaan sel sistem kekebalan tubuh. Laktoferin juga meningkatkan sitokin mukosa saluran cerna seperti IL-8, IFN, dan IL-12.¹ Penelitian suplementasi laktoferin pada anak penderita HIV yang mendapat terapi antiretroviral menunjukkan efek dapat meningkatkan modulasi imunitas dan meningkatkan CD4 pada anak tersebut.²² Namun, belum ada penelitian tentang manfaat laktoferin sebagai imunomodulator pada anak sehat yang berumur di atas 12 bulan.

SIMPULAN

Masih sangat sedikit penelitian dan informasi manfaat susu formula lanjutan mengandung laktoferin untuk anak berumur di atas 12 bulan. Dari hasil tinjauan ini, tidak didapatkan manfaat bermakna pemberian laktoferin pada anak berumur di atas 12 bulan, terutama dalam mengurangi insidens diare karena infeksi rotavirus, namun keparahan diare dijumpai lebih rendah pada kelompok yang



mendapat laktoferin. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui keamanan serta kadar laktoferin yang ditambahkan pada susu formula lanjutan untuk mendapatkan efek yang lebih bermanfaat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aly E, Ros G, Frontela C. Structure and functions of lactoferrin as ingredient in infant formula. *J Food Res.* 2013;2:25-36
2. Rai D, Adelman AS, Zhuang W, Rai GP, Boettcher J, Lonnerdal B. Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: A global systematic reviews. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54:1539-47
3. Lonnerdal B. Infant formula and infant nutrition: Bioactive proteins in human milk and implications for composition of infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:712-7
4. Adlerova L, Bartoskova A, Faldyna M. Lactoferrin: A review. *Vet Med.* 2008; 53:457-68
5. Jiang R, Du X, Lonnerdal B. Comparison of bioactivities of talactoferrin and lactoferrins from human and bovine milk. *JPGN.* 2014;59:642-52
6. Satue-Gracia MT, Frankel EN, Rangavajhyala N, German JB. Lactoferrin in infant formula: Effect on oxidation. *J Agric Food Chem.* 2000;48:4984-90
7. Gonzales-Chavez SA, Arvalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: Structure, function, and applications. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;30:1-8
8. Lonnerdal B, Iyer S. Lactoferrin: Molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr.* 1995;15:93-110
9. McBride J, Walker LR, Granger PA, Dupin N, Akula SM. Molecular biology of lactoferrin and its role in modulating immunity and viral pathogenesis. *Future Virol.* 2013;8:289-99
10. Kaur G, Gathwala G. Efficacy of bovine lactoferrin supplementation in preventing late-onset sepsis in low birth weight neonates: A randomized placebo controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2015;61:370-6
11. Johnston WH, Ashley C, Yeiser M, Harris CL, Stolz SI, Wampler JR, et al. Growth and tolerance of formula with lactoferrin in infants through one year of age: Double-blind, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr.* 2015;15:173
12. Ochoa TJ, Pezo A, Cruz K, Chea-Woo E, Cleary TG. Clinical studies of lactoferrin in children. *Biochem Cell Bio.* 2012;90:457-67
13. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Role of lactoferrin in neonatal care: A systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:1920-32
14. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2:CD007137
15. Yen MH, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Effects of lactoferrin- containing formula in the prevention of enterovirus and rotavirus infection and impact on serum cytokine levels: A randomized trial. *Chang Gung Med J.* 2011;34:395-401
16. Ochoa TJ, Chea-Woo E, Campos M, Pecho I, Prada A, McMahon RJ, et al. Impact of lactoferrin supplementation on growth and prevalence of *Giardia* colonization in children. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1881-3
17. Ochoa TJ, Chea-Woo E, Baiocchi N, Pecho I, Campos M, Prada A, et al. Randomized double-blind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children. *J Pediatr.* 2013;162:349-56
18. Egashira M, Takayanagi T, Moriuchi M, Moriuchi H. Does daily intake of bovine lactoferrin – containing products ameliorate rotaviral gastroenteritis? *Acta Paediatr.* 2007;96:1238-44
19. Zavaleta N, Figueroa D, Rivera J, Sanchez J, Alfaro S, Lonnerdal B. Efficacy of rice based oral rehydration solution containing recombinant human lactoferrin and lysozyme in Peruvian children with acute diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:258-64
20. Chierici R, Sawatzki G, Tamisari L, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin. 2. Effects on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr.* 1992;81:457-9
21. Prentice A, Prentice AM, Cole TJ, Paul AA, Whitehead RG. Breast-milk antimicrobial factors of rural Gambian mothers. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73:796-802
22. Zucotti GV, Vígano A, Borelli M, Sarasella M, Giacomet V, Clerici M. Modulation of innate and adaptive immunity by lactoferrin in human immunodeficiency virus (HIV)- infected, antiretroviral therapy-naïve children. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29:353-5.