

**PERBEDAAN PENGARUH SUPLEMENTASI BESI ORAL DAN PARENTERAL
TERHADAP PROFIL DARAH TEPI TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)
STRAIN WISTAR HAMIL ANEMIA**

TESIS

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister

Program Studi Ilmu Gizi



Disusun Oleh

Tuti Rahmawati

NIM S 531008006

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2012
commit to user

**PERBEDAAN PENGARUH SUPLEMENTASI BESI ORAL DAN PARENTERAL
TERHADAP PROFIL DARAH TEPI TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)
STRAIN WISTAR HAMIL ANEMIA**

TESIS

Oleh

Tuti Rahmawati

S531008006

Komisi Pembimbing	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Bambang S,dr.,M.Med.Sci,R.Nutr.,SpGK NIP. 194703111976031001	_____Juli 2012
Pembimbing II	Prof. Dr. JB. Suparyatmo., dr., SpPK(K) NIP. 194303221976091001	_____Juli 2012

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal.....2012

Ketua Program Studi Ilmu Gizi
Program Pasca Sarjana UNS

Dr. Dra. Diffah Hanim, M.Si
NIP. 196402201990032001

commit to user

**PERBEDAAN PENGARUH SUPLEMENTASI BESI ORAL DAN PARENTERAL
TERHADAP PROFIL DARAH TEPI TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)
STRAIN WISTAR HAMIL ANEMIA**

TESIS

Oleh

Tuti Rahmawati

S531008006

Tim penguji

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Prof. dr. Bhisma Murti, MPH., M.Sc., Ph.D NIP. 195510211994121001Juli 2012
Sekretaris	Prof. Dr. Oemar Sri Hartanto, dr., Sp.S(K) NIP. 194703181976101001Juli 2012
Anggota Penguji	Prof. Bambang S, dr., M.Med.Sci, R.Nutr., SpGK NIP. 194703111976031001Juli 2012
	Prof. Dr. JB. Suparyatmo, dr., SpPK(K) NIP. 194303221976091001Juli 2012

Telah dipertahankan di depan penguji

Dinyatakan telah memenuhi syarat

pada tanggal.....2012

Direktur Program Pascasarjana UNS

Ketua program Studi Ilmu Gizi

Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS
NIP. 196107171986011001

Dr. Dra. Diffah Hanim, M.Si
NIP. 196402201990032001

commit to user

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul: **“PERBEDAAN PENGARUH SUPLEMENTASI BESI ORAL DAN PARENTERAL TERHADAP PROFIL DARAH TEPI TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*) STRAIN WISTAR HAMIL ANEMIA”** ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin dan menyertakan tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya satu semester (enam bulan sejak pengesahan Tesis) saya tidak melakukan publikasi dari sebagian atau keseluruhan Tesis ini, maka Prodi Ilmu Gizi PPs-UNS berhak mempublikasikannya pada jurnal ilmiah yang diterbitkan oleh Prodi Ilmu Gizi PPs-UNS. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Juli 2012

Tuti Rahmawati

S531008006

commit to user

KATA PENGANTAR



Puji Syukur kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul : “Perbedaan Pengaruh Suplementasi Besi Oral dan Parenteral Terhadap Profil Darah Tepi Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar Hamil Anemia” ini. Penyusunan tesis ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister dalam Program Studi Ilmu Gizi Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Dalam penyusunan tesis ini, berbagai pihak telah banyak memberikan dorongan, bantuan serta masukan sehingga dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS., selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Dr. Dra. Diffah Hanim, M.Si, selaku Ketua Program Studi Ilmu Gizi Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Prof. Bambang Suprpto, dr., M.Med.Sci., R.Nutr., SpGK, selaku pembimbing I yang telah memberikan pengetahuan dan bimbingannya yang sangat bermanfaat bagi penyusunan tesis ini.
4. Prof. Dr. JB. Suparyatmo, dr., SpPK(K), selaku pembimbing II yang telah memberikan pengetahuan dan bimbingannya yang sangat bermanfaat dalam penyusunan tesis ini.
5. Prof. dr. Bhisma Murti, MPH., M.Sc., Ph.D dan Prof. Dr. Oemar Sri Hartanto, dr., Sp.S(K), selaku penguji yang telah banyak memberikan saran dan kritik untuk penyempurnaan tesis ini.
6. Bapak Yuli, selaku laboran di Laboratorium Pangan dan Gizi Pusat Antar Universitas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta atas segala bantuan dan kemudahan selama melaksanakan penelitian sehingga tesis ini dapat selesai tepat pada waktunya.

commit to user

7. Ibu Ning, selaku laboran di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta atas segala bantuan dan kemudahan selama melaksanakan penelitian sehingga tesis ini dapat selesai tepat pada waktunya.
8. Suami tercinta Anna Wibowo dan Ananda tercinta Raditya Faza Fauzan Adhim Wibowo atas segala motivasi, dukungan moril, materiil, perhatian dan pengertiannya selama pengerjaan tesis serta kebersamaannya dalam situasi apapun selama melanjutkan studi.
9. Teman-teman Program Studi Ilmu Gizi angkatan 2010, atas segala dukungan, bantuan dan sarannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.
10. Kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian tesis ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih banyak kekurangan, oleh karenanya kritik dan saran sangat penulis harapkan guna menyempurnakan penulisan ini.

Akhir kata penulis mengucapkan banyak terima kasih dan semoga tesis ini dapat berguna bagi kita semua.

Surakarta, Juli 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK.....	xiii
 BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	7
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Konsep Anemia.....	8
a. Pengertian Anemia.....	8
b. Klasifikasi Anemia.....	10
B. Metabolisme Zat Besi.....	12
C. Anemia Defisiensi Besi.....	16
D. Tanda dan Gejala Klinis Anemia.....	17
E. Patofisiologi Anemia Defisiensi Besi.....	19
F. Konsep Anemia dalam Kehamilan.....	20
a. Pengertian Anemia pada Kehamilan.....	20
b. Penyebab Anemia pada Kehamilan.....	22

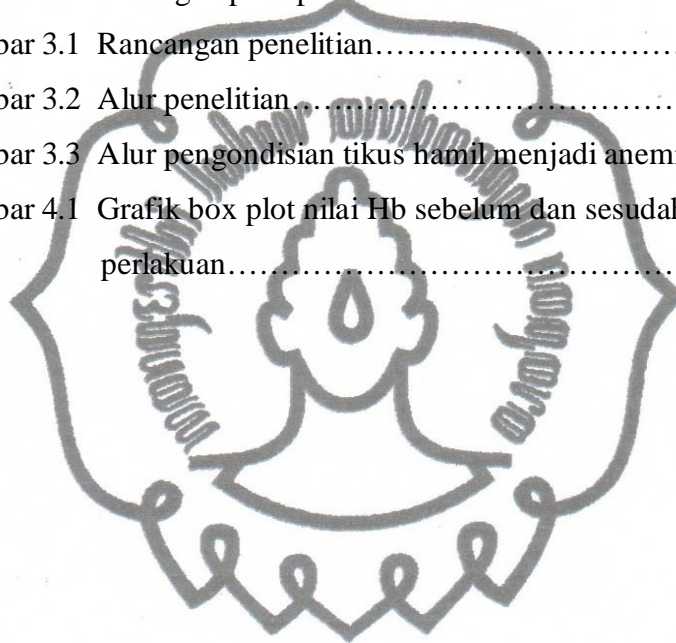
c. Klasifikasi Anemia pada Kehamilan.....	23
d. Diagnosis Anemia pada Kehamilan.....	26
e. Patofisiologi Anemia pada Kehamilan.....	28
f. Kebutuhan Fisiologis Zat Besi pada Kehamilan.....	29
g. Dampak Anemia pada Kehamilan.....	30
G. Suplementasi Zat Besi.....	31
a. Pengertian Suplementasi.....	31
b. Dosis dan Cara Pemberian.....	32
H. Darah dan Pemeriksaan.....	37
a. Darah.....	37
b. Komposisi Darah.....	38
c. Pemeriksaan Darah Tepi Lengkap.....	39
d. Nilai Normal Hematologi Tikus.....	45
I. Kerangka Pikir.....	48
J. Hipotesis Penelitian.....	49
 BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	 50
A. Rancangan Penelitian.....	50
B. Alur Penelitian.....	51
C. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	51
D. Populasi dan Sampel.....	52
E. Variabel Penelitian.....	54
F. Definisi Operasional.....	54
G. Prosedur Penelitian.....	55
H. Prosedur Pengambilan Data.....	57
I. Analisis Data.....	58
 BAB IV HASIL PENELITIAN.....	 60
A. Karakteristik Data Awal Sebelum Perlakuan.....	61
B. Data Perbandingan Hasil Setelah Perlakuan.....	61

C. Perbedaan Pengaruh Pemberian Suplementasi Besi Terhadap Profil Darah Tepi.....	63
BAB V PEMBAHASAN.....	66
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
A. Kesimpulan.....	81
B. Saran.....	81
DAFTAR PUSTAKA.....	82
LAMPIRAN	



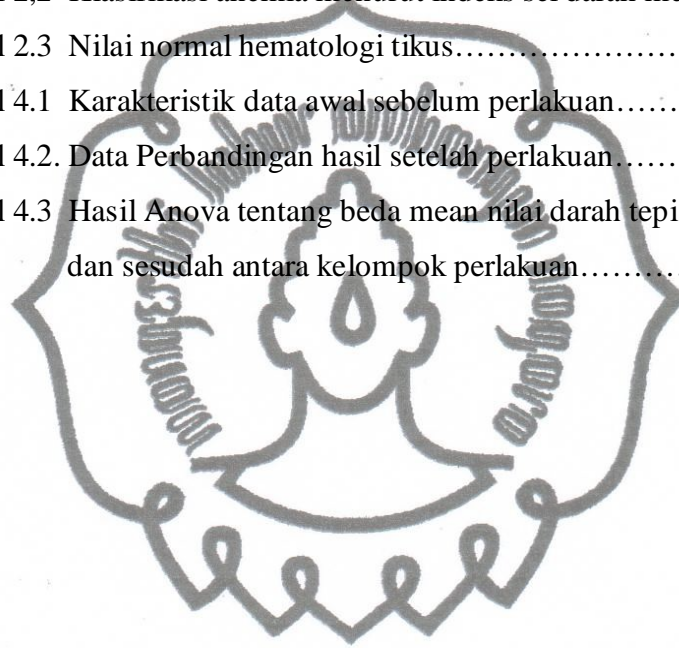
DAFTAR GAMBAR

	Hal.
Gambar 2.1 Metabolisme dan absorsi zat besi dalam usus.....	14
Gambar 2.2 Sel darah.....	38
Gambar 2.3 Kerangka pikir penelitian.....	48
Gambar 3.1 Rancangan penelitian.....	50
Gambar 3.2 Alur penelitian.....	51
Gambar 3.3 Alur pengondisian tikus hamil menjadi anemia.....	56
Gambar 4.1 Grafik box plot nilai Hb sebelum dan sesudah perlakuan.....	63



DAFTAR TABEL

	Hal.
Tabel 2.1 Kadar hemoglobin menurut umur, jenis kelamin dan kehamilan.....	9
Tabel 2.2 Klasifikasi anemia menurut indeks sel darah merah.....	10
Tabel 2.3 Nilai normal hematologi tikus.....	46
Tabel 4.1 Karakteristik data awal sebelum perlakuan.....	61
Tabel 4.2. Data Perbandingan hasil setelah perlakuan.....	62
Tabel 4.3 Hasil Anova tentang beda mean nilai darah tepi sebelum dan sesudah antara kelompok perlakuan.....	64



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Biodata Mahasiswa
- Lampiran 2. Ethical Clearance
- Lampiran 3. Surat Keterangan Penelitian
- Lampiran 4. Master Tabel Penelitian
- Lampiran 5. Analisis data sebelum perlakuan
- Lampiran 6. Analisis data setelah perlakuan
- Lampiran 7. Analisis beda mean post – pre perlakuan
- Lampiran 8. Grafik Boxplot pre dan post perlakuan
- Lampiran 9. Component of the AIN-93 diets
- Lampiran 10. Dokumentasi Penelitian

Tuti Rahmawati. 2012. S531008006. **Perbedaan Pengaruh Suplementasi Besi Oral dan Parenteral Terhadap Profil Darah Tepi Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar Hamil Anemia**. TESIS. Pembimbing I : Prof. Bambang S,dr.,M.Med.Sci,R.Nutr.,SpGK, II : Prof. Dr. JB. Suparyatmo, dr., SpPK(K). Program Studi Ilmu Gizi, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK

Beberapa penelitian menunjukkan prevalensi anemia di Indonesia masih tinggi dan perlu penanggulangan khusus dengan intervensi. Efek samping pemberian besi oral mengakibatkan respons yang tidak adekuat terhadap preparat besi oral. Bila preparat besi oral tidak efektif maka preparat besi parenteral dapat direkomendasikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh suplementasi besi oral dan parenteral terhadap profil darah tepi tikus putih (*Rattus Norvegicus*) strain Wistar hamil anemia.

Jenis penelitian ini adalah Eksperimental Laboratorik menggunakan rancangan *Randomized Control Trial*. Setiap kelompok (2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol) terdiri dari 10 ekor tikus. Penelitian ini mengevaluasi profil darah tepi meliputi eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH sebelum dan setelah 14 hari perlakuan. Preparat besi oral adalah ferrous sulfate dengan dosis 0.018 mg/kgBB, preparat besi parenteral adalah iron sucrose intravena dengan dosis 0.050 mg/kgBB.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa data awal sebelum perlakuan (berat badan, eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH) antara ketiga kelompok perlakuan tidak signifikan ($p > 0.05$). Perbandingan hasil berat badan, eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH setelah perlakuan antara ketiga kelompok perlakuan tidak signifikan ($p > 0.05$), meskipun terdapat perubahan nilai darah tepi setelah mendapatkan perlakuan. Hasil uji Anova untuk beda mean nilai darah tepi (eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH) menunjukkan hasil yang secara statistik tidak signifikan untuk ketiga kelompok perlakuan ($p > 0.05$).

Kesimpulan penelitian ini bahwa tidak terdapat perbedaan pengaruh secara klinis dan statistik suplementasi besi secara oral dan parenteral terhadap profil darah tepi tikus putih (*Rattus Norvegicus*) strain Wistar hamil anemia.

Kata Kunci : anemia, suplementasi besi, kehamilan, profil darah tepi, tikus anemia

Tuti Rahmawati. 2012. S531008006. **The Differences in Effect of Oral and Parenteral Iron Supplementation on Peripheral Blood Profile of Anemia Pregnant Wistar Mice (*Rattus Norvegicus*)**. THESIS. Consultant I : Prof. Bambang S, dr., M.Med.Sci, R.Nutr., SpGK, II : Prof. Dr. JB. Suparyatmo, dr., SpPK(K). Program Study of Nutritional Sciences. Post Graduate Program of Sebelas Maret University of Surakarta.

ABSTRACT

Several studies have shown that the prevalence of anemia in Indonesia is still high and needs special intervention. Side effects of oral iron supplementation is inadequate response to oral iron preparations. If oral iron preparations are ineffective, the parenteral iron preparations may be recommended. The aim of this study was to investigate the differences in effect of oral and parenteral iron supplementation on peripheral blood profile of anemia pregnant wistar mice (*Rattus Norvegicus*).

This study was an experimental laboratory study using Randomized Control Trial design. Each group (2 treatment groups and 1 control group) consisted of 10 mice. This study evaluated peripheral blood profile include erythrocytes, Hb, PCV, MCV, MCHC, and MCH before and after 14 days of treatment. Oral iron preparation was ferrous sulfate at a dose of 0.018 mg/kg body weight and parenteral iron preparation was iron sucrose intravenously at a dose of 0.050 mg/kg body weight.

The results showed that preliminary data prior to treatments (weight, erythrocytes, Hb, PCV, MCV, MCHC, and MCH) among three treatment groups were not significant ($p > 0.05$). The ratio of the weight erythrocytes, Hb, PCV, MCV, MCHC, and MCH after treatments among three treatment groups were not significant ($p > 0.05$), despite there was changes in peripheral blood values after treatments. Analysis of variance test results for different mean values of peripheral blood (erythrocytes, Hb, PCV, MCHC, and MCH) were not statistically significant for all three treatment groups ($p > 0.05$).

This study concludes that there is no clinical and statistical difference in the effect of oral and parenteral iron supplementation on peripheral blood profile of anemia pregnant wistar mice (*Rattus Norvegicus*).

Keywords : anemia, iron supplementation, pregnancy, peripheral blood, anemia mice

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Anemia didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah sel darah merah di bawah nilai normal untuk kelompok orang yang bersangkutan. Anemia dalam kehamilan adalah kondisi ibu dengan kadar hemoglobin di bawah 11 g/dL. Jenis anemia yang sering dijumpai pada kehamilan adalah karena kekurangan zat besi yang diperlukan untuk pembentukan hemoglobin, dan hal itu disebut anemia defisiensi zat besi (Harllberg, 1993).

Anemia defisiensi besi adalah salah satu bentuk gangguan gizi yang merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di seluruh dunia, terutama di negara berkembang termasuk Indonesia (Hidayat, 1994). Sebesar 20% populasi dunia diketahui menderita defisiensi besi dan 50 % dari individu yang menderita anemia ini berlanjut menjadi anemia defisiensi besi. Populasi yang terbesar menderita anemia defisiensi besi ini adalah wanita usia reproduksi, terutama saat kehamilan dan persalinan (Wibowo et al, 2006).

Anemia pada ibu hamil sangat berpengaruh pada keadaan ibu, janin dan persalinan. Pengaruh buruk pada kehamilan tidak jarang menimbulkan keadaan fatal yaitu kematian janin, ibu atau keduanya. Menurut WHO, 40% kematian ibu di Negara berkembang berkaitan dengan anemia dalam kehamilan. Kehilangan darah yang berlebihan dengan disertai

hilangnya zat besi hemoglobin dan habisnya simpanan besi pada kehamilan yang dapat menjadi penyebab anemia defisiensi besi pada kehamilan berikutnya (Wibowo et al, 2006).

Prevalensi Anemia Defisiensi Besi (ADB) bervariasi antar negara, bahkan antar wilayah, sangat bergantung pada pola nutrisi dan pola kesehatan masyarakat di wilayah tersebut. Secara umum prevalensi ADB relatif rendah pada trimester 1 dan kemudian meningkat pada trimester 2. Sekitar 50% ADB terjadi setelah kehamilan 25 minggu (Hercberg, 2000).

Prevalensi anemia pada wanita hamil di Indonesia berkisar 20%-80%, tetapi pada umumnya banyak penelitian yang menunjukkan prevalensi anemia pada wanita hamil yang lebih besar dari 50%. Juga banyak dilaporkan bahwa prevalensi anemia pada trimester III berkisar 50%-79%. Affandi menyebutkan bahwa anemia kehamilan di Indonesia berdasarkan data Departemen Kesehatan tahun 1990 adalah 60%. WHO (*World Health Organisation*) melaporkan bahwa prevalensi anemia pada kehamilan secara global 55% dimana secara bermakna tinggi pada trimester III dibandingkan dengan trimester I dan II kehamilan (Amiruddin, 2007).

Penelitian terhadap 200 ibu hamil yang dilakukan oleh Fatimah et al (2011) di Kabupaten Maros Sulawesi Selatan, ditemukan bahwa prevalensi anemia pada ibu hamil ditemukan sebesar 41%, diantaranya anemia berat ($Hb < 8 \text{ g/dL}$) sebanyak 1 orang (1,2%), anemia sedang ($Hb 8-9,9 \text{ g/dL}$) 36 orang (43,9%), dan sebanyak 45 orang (54,9%) tergolong anemia ringan ($Hb 10-10,9 \text{ g/dL}$).

Kehamilan dapat menimbulkan anemia karena saat hamil terjadi peningkatan volume darah sehingga sel darah merah relatif menjadi lebih rendah. Dalam kehamilan terjadi perubahan hematologik yang dapat mengakibatkan terjadinya anemia defisiensi besi. Pada kehamilan dengan satu janin kebutuhan ibu akan besi akibat kehamilan adalah sebesar 1000 mg. Sekitar 300 mg untuk janin dan plasenta, 500 mg untuk peningkatan massa hemoglobin dan sekitar 200 mg dikeluarkan melalui saluran cerna, urin dan kulit. Jumlah total 1000 mg ini pada umumnya melebihi simpanan besi pada kebanyakan wanita. Jika kebutuhan ini tidak dapat dikompensasi dari peningkatan absorpsi besi, maka terjadilah anemia defisiensi besi (Schwartz et al, 1995).

Menentukan diagnosis anemia defisiensi besi pada kehamilan kadang-kadang menjadi sulit karena kebanyakan pasien asimtomatis. Diagnosis ini sering kali ditemukan secara kebetulan ketika pemeriksaan laboratorium rutin pada saat antenatal. Pada pasien dengan gizi yang kurang, perdarahan pada traktus gastrointestinal, kehamilan yang terlalu sering, kehamilan kembar dapat merupakan hal-hal yang menyebabkan defisiensi besi pada pasien (Harllberg, 1993).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi anemia gizi di Indonesia masih tinggi, hal ini menggambarkan bahwa angka kecukupan yang dianjurkan secara riil belum dicapai. Karena itu perlu dilakukan penanggulangan khusus dengan cara intervensi. Tujuan terapi anemia defisiensi besi adalah untuk mengoreksi kurangnya massa hemoglobin dan

mengembalikan simpanan besi. Respons pengobatan dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk beratnya defisiensi yang terjadi, adanya penyakit lain yang menyertai, kemampuan pasien untuk menerima dan menyerap preparat besi. Terapi yang efektif diikuti oleh meningkatnya produksi sel darah merah (Andrews, 2004).

Respons terapi dapat dievaluasi dengan mengetahui hitung retikulosit dan peningkatan Hb. Peningkatan hitung retikulosit dapat dilihat setelah 4 hingga 7 hari setelah terapi dimulai. Peningkatan hemoglobin dapat dilihat satu minggu setelah terapi (CDC, 1998). Preparat besi oral yang menjadi pilihan utama adalah *ferrous sulfate*. Besi ini dapat diikat oleh berbagai garam yaitu sulfat, fumarat, succinat, glukonat dan garam lainnya, Perbedaan garam ini tidak membedakan jumlah besi yang diabsorpsi, tetapi masing-masing garam besi ini mengandung persentase besi yang berbeda (CDC, 1998).

Pemberian besi oral dalam jangka waktu lama sering tidak dapat diterima dengan baik, sehingga tingkat kepatuhan pasien menjadi rendah. Masalah waktu juga merupakan pertimbangan dalam mengobati anemia defisiensi besi dalam kehamilan. Efek samping yang dapat timbul pada pemberian besi oral adalah rasa terbakar pada dada, mual, rasa tidak nyaman pada lambung, konstipasi dan diare. Beberapa faktor dapat mengakibatkan respons yang tidak adekuat terhadap preparat besi oral, termasuk ketidakpatuhan pasien, absorpsi besi yang buruk, dan ketidakmampuan mentoleransi preparat besi oral. Bila preparat besi oral tidak efektif karena

absorpsi besi atau toleransi pasien yang buruk pemberian preparat besi parenteral dapat direkomendasikan (Breyman, 2002).

Untuk menghindari transfusi darah pada pasien yang menderita anemia defisiensi besi yang akan menjalani proses persalinan dapat diberikan preparat besi intravena. Untuk itu perlu diuji efektivitas terapi besi intravena sebagai terapi alternatif anemia defisiensi besi dalam kehamilan (Purba et al, 2007).

Menurut penelitian Purba et al (2007) yang membandingkan *iron sucrose* intravena dengan terapi besi secara oral (sulfas ferosus) pada anemia defisiensi besi dalam kehamilan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok *iron sucrose* dan kelompok sulfas ferosus pada perbandingan kadar Hb, akan tetapi terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok *iron sucrose* dan kelompok sulfas ferosus pada perbandingan nilai ferritin.

Sedangkan penelitian Bayoumeu et al (2002) membandingkan terapi besi oral dan intravena pada anemia defisiensi besi pada kehamilan menunjukkan adanya peningkatan kadar hemoglobin meskipun tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok oral dan parenteral. Kemudian terdapat peningkatan nilai ferritin yang lebih tinggi pada kelompok intravena dibandingkan kelompok oral dan secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan. Bayoumeu et al (2002) menyimpulkan bahwa pemberian terapi *iron sucrose* menunjukkan tidak ada efek samping yang serius pada proses kehamilan.

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut maka pada penelitian ini, peneliti ingin mengetahui bagaimana perbedaan profil darah tepi tikus putih (*Rattus Norvegicus*) strain Wistar setelah mendapat suplementasi besi oral dan parenteral.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan masalah penelitian apakah ada perbedaan pengaruh suplementasi besi oral dan parenteral terhadap profil darah tepi pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) strain Wistar hamil dengan anemia.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh suplementasi besi oral dan parenteral terhadap profil darah tepi pada tikus coba yang hamil dengan anemia.

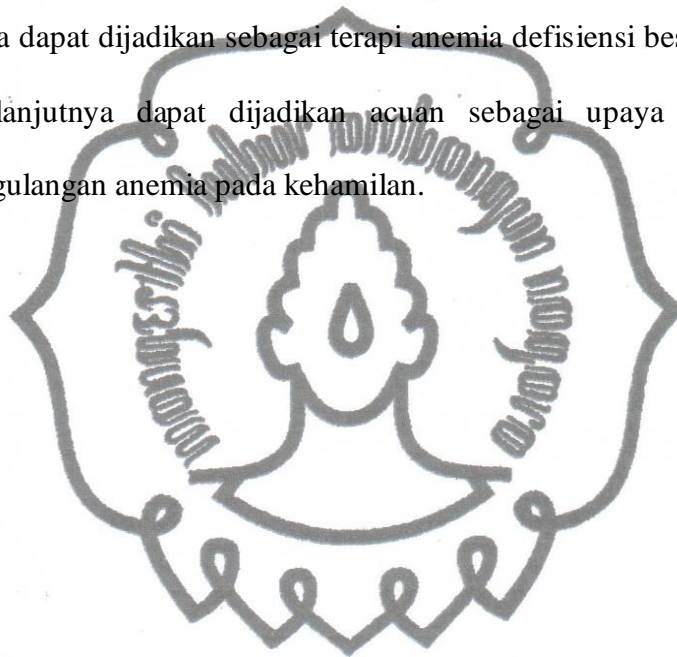
2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui profil darah tepi tikus putih Wistar hamil dengan anemia yang diberi suplementasi besi per oral.
- b. Mengetahui profil darah tepi pada tikus putih Wistar hamil dengan anemia yang diberi suplementasi besi parenteral.
- c. Mengetahui perbedaan profil darah tepi pada tikus putih Wistar hamil dengan anemia yang diberi suplementasi besi oral dan parenteral.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pemikiran untuk penelitian lebih lanjut tentang perbedaan pengaruh suplementasi besi oral dan parenteral terhadap profil darah tepi.

Manfaat penelitian ini juga diharapkan dapat diterapkan pada manusia sehingga dapat dijadikan sebagai terapi anemia defisiensi besi pada kehamilan dan selanjutnya dapat dijadikan acuan sebagai upaya pencegahan dan penanggulangan anemia pada kehamilan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Anemia

a. Pengertian Anemia

Anemia adalah suatu keadaan yang terjadi karena penurunan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit dibawah nilai normal. Pada penderita anemia, lebih sering disebut kurang darah, kadar sel darah merah (hemoglobin atau Hb) di bawah nilai normal. Anemia berarti kekurangan sel darah merah, yang dapat disebabkan oleh hilangnya darah yang terlalu cepat atau karena terlalu lambatnya produksi sel darah merah (Guyton dan Hall, 1997).

Sedangkan menurut WHO (2001) anemia adalah suatu keadaan kadar hemoglobin (Hb) dalam darah kurang dari normal, berdasarkan kelompok umur, jenis kelamin dan kehamilan. Batas normal dari kadar Hb dalam darah dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2.1 Kadar hemoglobin menurut umur, jenis kelamin dan kehamilan

Kelompok	Umur	Hemoglobin (g/dL)
Anak	6-59 bulan	11,0
	5-11 tahun	11,5
	12-14 tahun	12,0
Dewasa	wanita > 15 tahun	12,0
	wanita hamil	11,0
	laki-laki > 15 tahun	13,0

Sumber : WHO, 2001

Hemoglobin adalah parameter yang digunakan secara luas untuk menetapkan prevalensi anemia. Pengukuran kadar hemoglobin relatif mudah dan murah dan lebih sering digunakan untuk indikator defisiensi besi. Hemoglobin merupakan senyawa pembawa oksigen pada sel darah merah. Hemoglobin dapat diukur secara kimia dan jumlah Hb/100 mL darah dapat digunakan sebagai indeks kapasitas pembawa oksigen pada darah. Kandungan hemoglobin yang rendah merupakan salah satu yang mengindikasikan anemia (WHO, 2008).

Pada keadaan fisiologik kadar hemoglobin dapat bervariasi. Kadar hemoglobin meningkat bila orang tinggal di tempat yang tinggi dari permukaan laut. Pada ketinggian 2 km dari permukaan laut, kadar hemoglobin kira-kira 1 g/dL lebih tinggi dari pada kalau tinggal pada tempat setinggi permukaan laut. Tetapi peningkatan kadar hemoglobin ini tergantung dari lamanya anoksia, juga tergantung dari respons individu yang berbeda-beda. Kerja fisik yang berat juga dapat menaikkan kadar

hemoglobin, mungkin hal ini disebabkan masuknya sejumlah eritrosit yang tersimpan didalam kapiler-kapiler ke peredaran darah atau karena hilangnya plasma (Dharma, 2007).

b. Klasifikasi Anemia

Klasifikasi anemia dapat didasarkan baik pada ukuran sel darah merah maupun konsentrasi hemoglobin. Berdasarkan ukuran sel darah merah, anemia diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu makrositik (ukuran sel besar), normositik (ukuran sel normal) dan mikrositik (ukuran sel kecil), sedangkan berdasarkan kandungan hemoglobin, anemia diklasifikasikan menjadi dua yaitu hipokromik dan normokromik (Kasdan, 1996). Klasifikasi anemia menurut Indeks sel darah merah dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 2.2 Klasifikasi anemia menurut indeks sel darah merah

Klasifikasi Anemia	Indeks Sel Darah Merah
Mikrositik, hipokromik	MCV, MCH berkurang ($MCV < 80 \mu 3$) ($MCH < 27 \text{ pg}$) misalnya anemia defisiensi besi, talasemia, toksisitas Pb
Normositik, normokromik	MCV, MCH Normal ($MCV: 80-95 \mu 3$) ($MCH : 27-34 \text{ pg}$) Misalnya setelah kehilangan darah akut, anemia hemolitik dan anemia sekunder, kegagalan sumsum tulang
Makrositik	MCV meningkat ($> 95 \mu 3$) Misalnya anemia megaloblastik

Sumber : Hoffbrand dan Pettit, 2005

Pada anemia makrositik ukuran sel darah merah bertambah besar dan jumlah hemoglobin tiap sel juga bertambah. Penyebabnya antara lain

kekurangan vitamin B₁₂, asam folat atau gangguan sintesis DNA. Pada anemia mikrositik ukuran sel darah merah mengecil. Penyebabnya adalah defisiensi zat besi, gangguan sintesis globin, porfirin dan heme. Pada anemia normositik ukuran sel darah merah tidak berubah. Penyebabnya adalah kehilangan darah yang banyak, meningkatnya volume plasma secara berlebihan, penyakit-penyakit hemolitik, gangguan endokrin, ginjal dan hati (Hoffbrand dan Pettit, 2005).

Sedangkan klasifikasi anemia berdasarkan penyebab adalah sebagai berikut:

1. Kurangnya produksi sel darah merah

Pembuatan sel darah merah akan terganggu apabila zat gizi yang diperlukan tidak mencukupi. Umur sel darah merah hanya 120 hari dan jumlah sel darah merah harus selalu dipertahankan. Zat-zat yang diperlukan oleh sumsum tulang untuk pembentukan hemoglobin antara lain : logam (besi, mangan, kobalt, seng, tembaga), vitamin (B₁₂, B₆, C, E, asam folat, tiamin, riboflavin, asam pantotenat), protein dan hormon (eritropoetin, androgen, tiroksin). Produksi sel darah merah juga dapat terganggu karena pencernaan tidak berfungsi dengan baik (malabsorpsi) atau kelainan lambung sehingga zat-zat gizi penting tidak dapat diserap, apabila hal ini berlangsung lama maka tubuh akan mengalami anemia (Hoffbrand dan Pettit, 2005).

2. Kehilangan darah

Perdarahan mengakibatkan tubuh kehilangan banyak sel darah merah. Kehilangan darah, terutama darah kronis, terutama dari gastrointestinal (ulkus lambung, gastritis, hemoroid, angiodisplasia kolon dan adenokarsinoma kolon) merupakan anemia yang sering terjadi.

Pada remaja putri dan perempuan dewasa kehilangan darah dalam jumlah banyak terjadi akibat menstruasi. Menstruasi menyebabkan kehilangan zat besi 1 mg/hari pada perempuan. Sedangkan pada kehamilan aterm, sekitar 900 mg zat besi dibutuhkan oleh janin dan plasenta yang diperoleh dari ibu serta perdarahan waktu partus juga merupakan penyebab anemia yang paling sering pada periode ini. (DeMaeyer, 1995 dalam Arisman, 2004).

B. Metabolisme Zat Besi

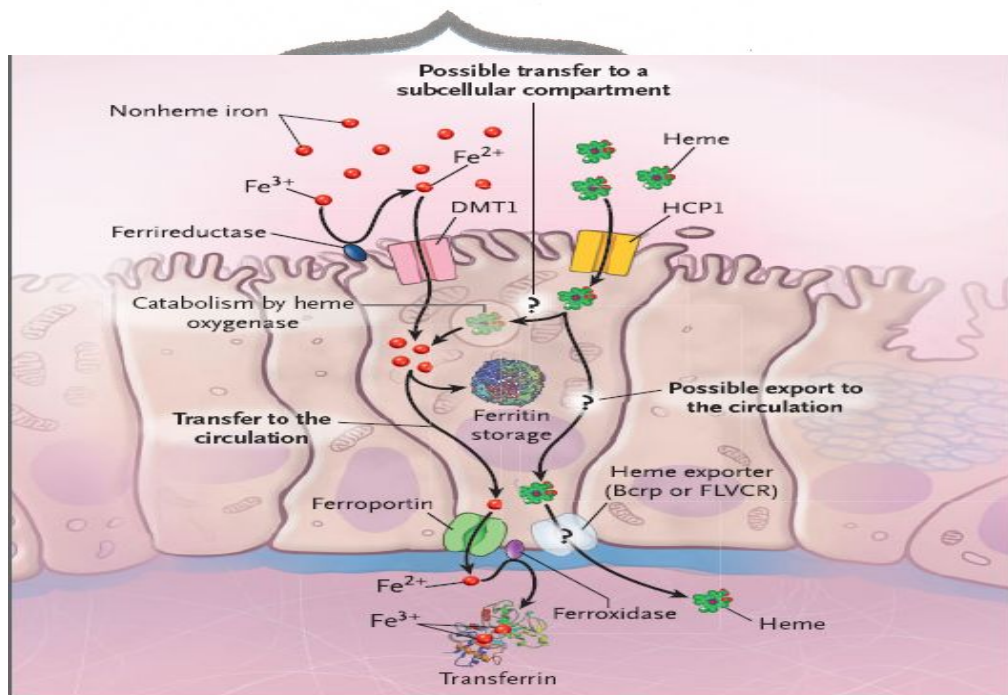
Besi merupakan *trace element* yang terbanyak pada tubuh manusia dan merupakan salah satu elemen yang terbanyak di alam ini. Rata-rata kandungan besi pada manusia dewasa yang sehat berkisar antara 4-5 gram (40-50 mg Fe/kg berat badan). Enam puluh lima persen besi tubuh terkandung pada eritrosit sebagai besi yang terikat hemoglobin. Pada mioglobin, beberapa enzim dan sel-sel lainnya sebesar 5% sebagai besi yang aktif. Sebesar 0,1 % dalam bentuk transferin pada plasma darah dan 15 hingga 30% disimpan pada sistem retikuloendotelial dan sel parenkim hati terutama dalam bentuk feritin (Nurtjojo, 1995).

Metabolisme besi adalah siklus yang kompleks antara penyimpanan, penggunaan, transpor, penghancuran dan penggunaan kembali. Pengelolaan besi dalam tubuh adalah proses yang sangat dinamik. Besi diabsorpsi hampir di seluruh bagian usus halus. Hati mengeluarkan sejumlah apotransferin ke dalam kandung empedu dan kemudian mengalir ke dalam duodenum (Wibowo et al, 2006).

Penyerapan besi pada usus halus dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah asiditas lambung dan makanan. Tahapan absorpsi besi ini ternyata merupakan proses yang kompleks yang meliputi beberapa tahapan. Besi makanan masuk ke dalam epitel usus melalui transporter *brush border* dan *Divalent Metal Transporter 1* (DMT 1). Pengambilan besi pada mukosa lambung melalui reseptor DMT1 yang jumlahnya meningkat bila terjadi defisiensi besi dan keluar melewati membran basolateral. Bentuk besi yang dapat diabsorpsi adalah bentuk Fe^{2+} , yang harus diubah dahulu oleh *duodenal cytochrome b* (Dcytb) sebelum diterima oleh DMT 1. Pada daerah basolateral besi ini dikeluarkan dari sel melalui ferroportin dalam bentuk Fe^{2+} dan diubah ke bentuk Fe^{3+} oleh *Hephaestin*. Besi ini kemudian berikatan dengan transferin dan kemudian melekat pada reseptor transferin yang terdapat pada sel. Besi di dalam sel kemudian dibawa ke mitokondria atau disimpan dalam bentuk feritin (Andrews, 2005; Fleming et al, 2012).

Sedangkan proses absorpsi besi hem, dimediasi oleh HCP1 (Heme Carrier Protein 1) yang juga terdapat pada membrane apikal pada usus proksimal, sebagai tempat absorpsi besi hem yang utama. Sejumlah hem

kemudian dikatabolisme oleh hem oksigenase. Besi anorganik yang kemudian dilepaskan kemungkinan juga mengalami hal yang sama dengan besi non-hem. Keberadaan protein eksporter yaitu Bcrp dan FLVCR, kemungkinan meningkatkan heme transit di dalam enterosit untuk kemudian diekspor ke serum (Andrews, 2005; Fleming et al, 2012).



Gambar 2.1. Metabolisme dan Absorpsi Zat Besi Dalam Usus

Kelebihan besi dalam darah dideposit pada semua sel tubuh tetapi terutama pada sel-sel hati dan lebih sedikit pada retikuloendotelial sumsum tulang. Pada sitoplasma sel, besi ini terikat terutama pada apoferitin membentuk feritin. Sejumlah kecil besi tersimpan dalam bentuk hemosiderin, hal ini terjadi bila total jumlah besi yang terdapat dalam tubuh melebihi kapasitas yang dapat ditampung apoferitin. Jika jumlah besi dalam plasma turun, besi dilepaskan dari feritin dengan mudah dan kemudian diangkut

dalam bentuk transferin dalam plasma dan dibawa ke bagian tubuh yang memerlukan. Karakteristik transferin yang unik adalah bahwa molekul ini berikatan kuat dengan reseptor pada membran sel eritroblas pada sumsum tulang. Dan secara endositosis transferin masuk ke dalam eritroblas dan secara langsung besi diantarkan ke mitokondria di mana terjadi sintesis *heme* (Andrews, 2005).

Jika eritrosit telah dihancurkan, hemoglobin dilepaskan dari sel dan ditangkap oleh sel-sel sistem monosit-makrofag. Kemudian besi bebas dilepaskan dan kemudian disimpan dalam bentuk feritin atau digunakan kembali dalam bentuk hemoglobin. Ekskresi besi setiap hari berkisar antara 1 mg terutama dalam bentuk feses.

Pada tubuh manusia dewasa, kira-kira 20-25 mg besi dibutuhkan setiap hari untuk sintesis hemoglobin. Kebanyakan sumber besi ini langsung dari penggunaan kembali dari hemoglobin yang didegradasi dari eritrosit yang difagosit. Karena itu pertukaran besi pada *pool* besi transferin merupakan proses yang sangat dinamik, sebuah atom besi menghabiskan waktu hanya 90 menit hingga 2 jam pada *pool* besi transferin. Hemoglobin adalah protein globular yang mengandung besi. Terbentuk dari 4 rantai polipeptida (rantai asam amino), terdiri dari 2 rantai alfa dan 2 rantai beta. Masing-masing rantai polipeptida tersebut terbuat dari 141 – 146 asam amino. Struktur setiap rantai polipeptida yang tiga dimensi dibentuk dari delapan heliks bergantian dengan tujuh segmen non heliks. Setiap rantai mengandung grup prostetik yang dikenal sebagai *heme*, yang

bertanggungjawab pada warna merah pada darah. Molekul *heme* mengandung cincin *porphirin*. Pada tengahnya, atom besi bivalen dikoordinasikan. Molekul *heme* ini dapat secara *reversible* dikombinasikan dengan satu molekul oksigen atau karbondioksida (Andrews, 1999).

Jumlah sel darah merah yang bersirkulasi dijaga oleh kontrol pembentukannya dan bukan oleh masa hidupnya. Hematopoiesis dimulai dengan sebuah *stem cell* yang terletak pada sumsum tulang. *Stem cell* ini pluripotensial, semua sel darah berasal dari sel ini membentuk limfosit, trombosit, granulosit, dan eritrosit. Mekanisme umpan balik mengontrol produksinya dan sampai sel-sel menjadi matang atau berpindah dari sumsum tulang barulah sel yang baru terbentuk untuk menggantikannya (Andrews, 1999).

C. Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang terjadi akibat kekurangan zat besi dalam darah, artinya konsentrasi hemoglobin dalam darah berkurang karena terganggunya pembentukan sel-sel darah merah akibat kurangnya kadar zat besi dalam darah.

Jika simpanan zat besi dalam tubuh seseorang sudah sangat rendah berarti orang tersebut mendekati anemia walaupun belum ditemukan gejala-gejala fisiologis. Simpanan zat besi yang sangat rendah lambat laun tidak akan cukup untuk membentuk sel-sel darah merah di dalam sumsum tulang sehingga kadar hemoglobin terus menurun di bawah batas normal, keadaan inilah yang disebut anemia gizi besi.

Anemia defisiensi besi dapat disebabkan oleh berkurangnya cadangan besi tubuh. Keadaan ini ditandai dengan menurunnya saturasi transferin, berkurangnya kadar feritin serum atau hemosiderin sumsum tulang. Secara morfologis keadaan ini diklasifikasikan sebagai anemia mikrositik hipokrom disertai penurunan kuantitatif pada sintesis hemoglobin.

Defisiensi besi merupakan penyebab utama anemia. Wanita usia subur sering mengalami anemia, karena kehilangan darah sewaktu menstruasi dan peningkatan kebutuhan besi sewaktu hamil (Masrizal, 2007).

D. Tanda dan Gejala Klinis Anemia

Anemia timbul secara perlahan-lahan. Pada awalnya gejala yang ada mungkin ringan atau tidak ada sama sekali. Saat gejala bertambah berat dapat timbul gejala seperti rasa lelah, lemas, pusing, sakit kepala, kebal atau dingin pada telapak tangan atau kaki, kulit pucat, denyut jantung yang cepat atau tidak teratur, napas pendek, nyeri dada, tidak optimal saat bekerja atau di sekolah. Gejala-gejala ini dapat muncul karena jantung bekerja lebih keras untuk memompa darah yang berisi oksigen ke seluruh tubuh (DeMaeyer et al, 1979).

Menurut Handayani dan Haribowo (2008), gejala anemia defisiensi besi dapat digolongkan menjadi 3 golongan besar:

1. Gejala umum anemia (*anemic syndrome*)

Dijumpai bila kadar hemoglobin turun dibawah 7 gr/dL. Berupa badan lemah, lesu, cepat lelah, dan mata berkunang-berkunang. Pada anemia

defisiensi besi penurunan Hb terjadi secara bertahap sehingga sindrom ini tidak terlalu mencolok.

2. Gejala khas defisiensi besi, antara lain:

- a. Koilonychia (kuku seperti sendok, rapuh, bergaris-garis vertikal).
- b. Atrofi papil lidah.
- c. Cheilosis (stomatitis angularis).
- d. Disfagia, terjadi akibat kerusakan epitel hipofaring.
- e. Atrofi mukosa gaster, sehingga menyebabkan aklorhidria.

Kumpulan gejala anemia hipokrom-mikrositer, disfagia, dan atrofi papil lidah, disebut Sindroma Plummer Vinson atau Paterson Kelly.

3. Gejala akibat penyakit dasar

Misalnya gangguan BAB pada anemia karena Ca-colon.

Selain tanda dan gejala di atas pada anemia gizi besi dapat juga terjadi perubahan-perubahan hematologisnya. Jika hilangnya zat besi tetap berlanjut ketika simpanan zat besi telah menurun, maka akan terjadi kekurangan zat besi untuk mempertahankan massa eritrosit total dalam batas normal dan konsentrasi hemoglobin akan menurun. Terjadi perubahan-perubahan dalam darah tepi. Penderita dengan anemia ringan mungkin memiliki rata-rata hemoglobin korpuskular (MCH) dengan sel eritrosit yang anisositosis. Sel-sel eritrosit segera akan menjadi mikrositik, yang dapat ditunjukkan dengan menurunnya MCV, dan hal ini diikuti dengan menurunnya MCH. Konsentrasi hemoglobin dalam tiap sel (MCHC) tidak akan berubah, hanya pada keadaan lebih lanjut kadar MCHC akan menurun.

Seperti pada penelitian Beutler (1959) dalam Nurtojo (1995), bahwa 19 dari 80 penderita anemia defisiensi zat besi memiliki kadar MCHC dalam batas normal 30-35 g/dL. Hanya jika konsentrasi hemoglobin telah menurun sampai di bawah 7 g/dL pada wanita dan 9 g/dL pada pria, kadar MCHC akan menjadi lebih kecil dari kadar normal.

E. Patofisiologi Anemia Defisiensi Besi

Menurut Guyton dan Hall (1997), berdasarkan beratnya kekurangan besi dalam tubuh, perjalanan defisiensi besi dapat dibedakan menjadi 3 tahapan :

1. Deplesi besi (*iron depleted state*)

Terjadi penurunan cadangan besi tubuh, tetapi penyediaan untuk eritropoesis belum terganggu. Pada fase ini terjadi penurunan serum ferritin, peningkatan absorpsi besi dari usus, dan pengecatan besi pada apus sumsum tulang berkurang.

2. Iron deficient erythropoesis

Cadangan besi dalam tubuh kosong, tetapi belum menyebabkan anemia secara laboratorik karena untuk mencukupi kebutuhan terhadap besi, sumsum tulang melakukan mekanisme mengurangi sitoplasmanya sehingga normoblas yang terbentuk menjadi tercabik-cabik, bahkan ditemukan normoblas yang tidak memiliki sitoplasma (*naked nuclei*). Selain itu kelainan pertama yang dapat dijumpai adalah peningkatan kadar free protoporfirin dalam eritrosit, saturasi transferrin menurun, *total iron*

binding capacity (TIBC) meningkat. Parameter lain yang sangat spesifik adalah peningkatan reseptor transferrin dalam serum.

3. Anemia defisiensi besi

Bila besi terus berkurang eritropoesis akan semakin terganggu, sehingga kadar hemoglobin menurun diikuti penurunan jumlah eritrosit. Akibatnya terjadi anemia hipokrom mikrositer. Pada saat ini terjadi pula kekurangan besi di epitel, kuku, dan beberapa enzim sehingga menimbulkan berbagai gejala.

F. Konsep Anemia pada Kehamilan

a. Pengertian Anemia pada Kehamilan

Menurut WHO (2000) anemia pada ibu hamil adalah kondisi ibu dengan kadar hemoglobin (Hb) dalam darahnya kurang dari 11 g%. Sedangkan menurut CDC (1998) anemia dalam kehamilan adalah kondisi ibu dengan kadar hemoglobin kurang dari 11 g% pada trimester I dan III atau <10,5 g% pada trimester II.

Kehamilan merupakan keadaan yang meningkatkan kebutuhan ibu terhadap besi untuk memenuhi kebutuhan fetal, plasenta dan penambahan massa eritrosit selama kehamilan (Cunningham, 2001). Simpanan besi yang tidak mencukupi sebelum kehamilan akibat asupan besi yang tidak adekuat dapat mengakibatkan terjadinya anemia defisiensi besi dalam kehamilan. Anemia dalam kehamilan dapat mengakibatkan dampak yang membahayakan ibu dan janin. Pada ibu hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan postpartum. Bila terjadi sejak awal kehamilan dapat

menyebabkan terjadinya persalinan prematur, pertumbuhan janin terhambat yang dapat mengakibatkan penyakit kardiovaskular pada saat dewasa, dan dapat mempengaruhi vaskularisasi plasenta dengan mengganggu angiogenesis pada kehamilan muda (Hercberg, 2000).

Perubahan hematologik juga dapat terjadi selama proses kehamilan yang mengakibatkan terjadinya anemia defisiensi besi. Pada kehamilan dengan satu janin kebutuhan ibu akan besi akibat kehamilan adalah sebesar 1000 mg. Sekitar 300 mg untuk janin dan plasenta, 500 mg untuk peningkatan massa hemoglobin dan sekitar 200 mg dikeluarkan melalui saluran cerna, urin dan kulit. Jumlah total 1000 mg ini pada umumnya melebihi simpanan besi pada kebanyakan wanita. Jika kebutuhan ini tidak dapat dikompensasi dari peningkatan absorpsi besi, maka terjadilah anemia defisiensi besi (Schwartz et al, 1995).

Anemia defisiensi besi pada wanita hamil merupakan problema kesehatan yang dialami oleh wanita diseluruh dunia terutama dinegara berkembang. Badan kesehatan dunia WHO (2000) melaporkan bahwa prevalensi ibu-ibu hamil yang mengalami defisiensi besi sekitar 35-75% serta semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Menurut presentasi data WHO pada pertemuan Internasional Federasi Obstetri dan Gynekologi tahun 2003 di Chili menyebutkan bahwa terdapat sekitar 500.000 kasus kematian ibu per tahun dan 20 juta kematian kasus morbiditas per tahun berkaitan dengan anemia defisiensi besi (Breymann, 2006).

Hal ini dibuktikan di Thailand bahwa penyebab utama anemia pada ibu hamil adalah karena defisiensi besi sebanyak 43,1% (Sukrat et al, 2006). Disamping itu studi di Malawi ditemukan dari 150 ibu hamil terdapat 32% mengalami defisiensi zat besi dan satu atau lebih mikronutrien (Broek et al, 2000). Demikian pula dengan studi di Tanzania memperlihatkan bahwa anemia ibu hamil berhubungan dengan defisiensi zat besi ($P=0,03$), vitamin A ($P=0,04$) dan status gizi (LILA) dengan nilai $P=0,003$ (Hinderaker et al, 2002).

b. Penyebab Anemia pada Kehamilan

Penyebab Anemia Defisiensi Besi adalah :

1. Asupan zat besi

Rendahnya asupan zat besi sering terjadi pada orang-orang yang mengkonsumsi bahan makanan yang kurang beragam dengan menu makanan yang terdiri dari nasi, kacang-kacangan dan sedikit daging, unggas, ikan yang merupakan sumber zat besi. Gangguan defisiensi besi sering terjadi karena susunan makanan yang salah baik jumlah maupun kualitasnya yang disebabkan oleh kurangnya penyediaan pangan, distribusi makanan yang kurang baik, kebiasaan makan yang salah, kemiskinan dan ketidaktahuan.

2. Penyerapan zat besi

Diet yang kaya zat besi tidaklah menjamin ketersediaan zat besi dalam tubuh karena banyaknya zat besi yang diserap sangat tergantung dari

jenis zat besi dan bahan makanan yang dapat menghambat dan meningkatkan penyerapan besi.

3. Kebutuhan meningkat

Kebutuhan zat besi akan meningkat pada masa pertumbuhan seperti pada bayi, anak-anak, remaja, kehamilan dan menyusui. Kebutuhan zat besi juga meningkat pada kasus-kasus pendarahan kronis yang disebabkan oleh parasit.

4. Kehilangan zat besi

Kehilangan zat besi melalui saluran pencernaan, kulit dan urin disebut kehilangan zat besi basal. Pada wanita selain kehilangan zat besi basal juga kehilangan zat besi melalui menstruasi. Di samping itu kehilangan zat besi disebabkan pendarahan oleh infeksi cacing di dalam usus (Masrizal, 2007).

c. Klasifikasi Anemia pada Kehamilan

1. Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi terjadi sekitar 62,3 % pada kehamilan dan merupakan anemia yang paling sering dijumpai pada kehamilan. Hal ini disebabkan oleh kurangnya zat besi dalam makanan, karena gangguan absorpsi, gangguan penggunaan atau karena terlampau banyaknya besi keluar dari badan, misalnya pada perdarahan. Keperluan besi bertambah dalam kehamilan terutama pada trimester terakhir. Keperluan zat besi untuk wanita tidak hamil 12 mg, wanita hamil 17 mg dan wanita menyusui 17 mg. Gejala-gejala dapat berupa kepala pusing, palpitasi,

berkuning-kuning, perubahan jaringan epitel kuku, gangguan sistem neuromuskular, lesu, lemah, lelah, disphagia dan pembesaran kelenjar limpa. Pada umumnya sudah disepakati bahwa bila kadar hemoglobin < 7 gr/dL maka gejala-gejala anemia akan jelas (Amiruddin, 2007). Nilai ambang batas yang digunakan untuk menentukan status anemia ibu hamil, berdasarkan pada kriteria World Health Organization tahun 1972, ditetapkan dalam 3 kategori, yaitu normal (≥ 11 gr/dL), anemia ringan (8-11 g/dL), dan anemia berat (< 8 g/dL). Berdasarkan hasil pemeriksaan darah ternyata rata-rata kadar hemoglobin ibu hamil adalah sebesar 11.28 mg/dL, kadar hemoglobin terendah 7.63 mg/dL dan tertinggi 14.00 mg/dL (Amiruddin, 2007) .

2. Anemia Megaloblastik (Anemia Defisiensi Vitamin)

Anemia Megaloblastik terjadi sekitar 29% pada kehamilan. Kekurangan vitamin B₁₂ atau folat adalah penyebab anemia jenis ini. Anemia megaloblastik adalah anemia yang terjadi karena tubuh kekurangan vitamin B₁₂, sedangkan tubuh memerlukannya untuk membuat sel darah merah dan menjaga sistem saraf bekerja normal. Hal ini biasa didapatkan pada orang yang tubuhnya tidak dapat menyerap vitamin B₁₂ karena gangguan usus atau sistem kekebalan tubuh atau makan makanan yang kurang vitamin B₁₂ (Arisman, 2004). Gejalanya adalah malnutrisi, glositis berat, diare dan kehilangan nafsu makan. Ciri-cirinya adalah megaloblast, promegaloblast dalam darah atau sumsum

tulang, anemia makrositer dan hipokrom dijumpai bila anemianya sudah berat.

3. Anemia Hipoplastik

Anemia hipoplastik terjadi sekitar 8% kehamilan dan ia disebabkan oleh sumsum tulang kurang mampu membuat sel-sel darah baru. Etiologinya belum dikenal pasti. Biasanya anemia hipoplastik karena kehamilan, apabila wanita tersebut telah selesai masa nifas akan sembuh dengan sendirinya. Dalam kehamilan berikutnya biasanya wanita mengalami anemia hipoplastik lagi. Ciri-cirinya adalah pada darah tepi terdapat gambaran normositer dan normokrom, tidak ditemukan ciri-ciri defisiensi besi, asam folat atau vitamin B₁₂, sumsum tulang bersifat normoblastik dengan hipoplasia eritropoesis yang nyata (Amiruddin, 2007).

4. Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik yang tidak jelas sebabnya pada kehamilan, jarang dijumpai tetapi mungkin merupakan entitas tersendiri dan pada kelainan ini terjadi hemolisis berat yang dimulai pada awal kehamilan dan reda dalam beberapa bulan setelah melahirkan. Penyakit ini ditandai oleh tidak adanya bukti mekanisme imunologik atau defek intra atau ekstra eritrosit. Terapi kortikosteroid yang diberikan terhadap ibu biasanya efektif. Disebabkan oleh penghancuran sel darah merah berlangsung lebih cepat daripada pembuatannya. Wanita dengan anemia ini sukar menjadi hamil, apabila hamil maka biasanya anemia menjadi berat.

Gejala proses anemia hemolitik adalah anemia, hemoglobinemia, hemoglobinuria, hiperbilirubinuria, hiperurobilirubinuria (Amiruddin, 2007).

d. Diagnosis Anemia pada Kehamilan

Diagnosis anemia dalam kehamilan untuk menegakkan diagnosis anemia dalam kehamilan dapat dilakukan dengan cara berikut :

1. Anamnesis

Pada anamnesis meliputi data riwayat penyakit sekarang dan riwayat penyakit dahulu, riwayat gizi, anamnesis mengenai lingkungan fisik sekitar, apakah ada paparan terhadap bahan kimia atau fisik serta riwayat pemakaian obat. Riwayat penyakit keluarga juga ditanya untuk mengetahui apakah ada faktor keturunan.

2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan dilakukan secara sistematis dan menyeluruh, antara lain warna kulit untuk melihat apakah ada pucat, sianosis, ikterus, kulit telapak tangan kuning seperti jerami, kuku untuk melihat koilonychia (kuku sendok), mata untuk melihat ikterus, konjungtiva pucat, perubahan pada fundus, mulut untuk ulserasi, hipertrofi gusi, atrofi papil lidah, limfadenopati, hepatomegali dan splenomegali.

3. Pemeriksaan Laboratorium

Tes penyaring dilakukan untuk menentukan kadar hemoglobin; indeks eritrosit, *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), dan *mean corpuscular hemoglobin concentration*

(MCHC)) dan hapusan darah tepi. Pemeriksaan rutin dilakukan untuk menentukan laju endap darah, hitung deferensial dan hitung retikulosit. Dilakukan juga pemeriksaan sumsum tulang. Pemeriksaan atas indikasi khusus yaitu untuk anemia defisiensi besi dinilai dengan serum iron, *total iron-binding capacity* (TIBC) dan saturasi transferin. Untuk anemia megaloblastik dinilai dengan asam folat darah/eritrosit dan vitamin B₁₂, untuk anemia hemolitik dinilai dengan tes Coomb dan elektroforesis Hb. Untuk leukemia akut dilakukan pemeriksaan sitokimia dan untuk diatesa hemoragik dilakukan tes faal hemostasis. Apusan darah tepi menunjukkan anemia mikrositer hipokromik, anisositosis, poikilositosis anulosit, leukosit dan trombosit normal, retikulosit rendah (Handayani dan Haribowo, 2008).

Pada kehamilan pemeriksaan darah dilakukan minimal dua kali selama kehamilan, yaitu pada trimester I dan trimester III. Dengan pertimbangan bahwa sebagian besar ibu hamil mengalami anemia, maka dilakukan pemberian preparat Fe sebanyak 90 tablet pada ibu-ibu hamil. Menurut WHO (2001) bahwa anemia berdasarkan hasil pemeriksaan digolongkan menjadi :

- a. Hb ≥ 11 g% : tidak anemia
- b. Hb 9,0 – 10,9 g% : anemia sedang
- c. Hb $< 8,0$ g% : anemia berat

e. Patofisiologi Anemia pada Kehamilan

Perubahan hematologi sehubungan dengan kehamilan terjadi karena perubahan sirkulasi yang makin meningkat terhadap plasenta dari pertumbuhan payudara. Volume plasma meningkat 45-65% dimulai pada trimester ke II kehamilan, dan maksimum terjadi pada bulan ke 9 dan meningkatnya sekitar 1000 ml, menurun sedikit menjelang aterm serta kembali normal 3 bulan setelah partus. Stimulasi yang meningkatkan volume plasma seperti laktogen plasenta, yang menyebabkan peningkatan sekresi aldosteron.

Darah bertambah banyak dalam kehamilan yang lazim disebut hidremia atau hipervolemia, akan tetapi bertambahnya sel-sel darah kurang dibandingkan dengan bertambahnya plasma, sehingga terjadi pengenceran darah. Pertambahan tersebut berbanding plasma 30%, sel darah merah 18% dan Hemoglobin 19%. Tetapi pembentukan sel darah merah yang terlalu lambat sehingga menyebabkan kekurangan sel darah merah atau anemia.

Pengenceran darah dianggap penyesuaian diri secara fisiologi dalam kehamilan dan bermanfaat bagi wanita, pertama pengenceran dapat meringankan beban jantung yang harus bekerja lebih berat dalam masa kehamilan, karena sebagai akibat hidremia cardiac output untuk meningkatkan kerja jantung lebih ringan apabila viskositas rendah. Resistensi perifer berkurang, sehingga tekanan darah tidak naik, kedua perdarahan waktu persalinan, banyaknya unsur besi yang hilang lebih

sedikit dibandingkan dengan apabila darah ibu tetap kental. Tetapi pengenceran darah yang tidak diikuti pembentukan sel darah merah yang seimbang dapat menyebabkan anemia. Bertambahnya volume darah dalam kehamilan dimulai sejak kehamilan 10 minggu dan mencapai puncaknya dalam kehamilan 32 dan 36 minggu (Ayurai, 2009).

f. Kebutuhan Fisiologis Zat Besi pada Kehamilan

Saat kehamilan zat besi yang dibutuhkan oleh tubuh lebih banyak dibandingkan saat tidak hamil. Pada kehamilan, lebih banyak zat besi yang dibutuhkan untuk bertambahnya massa sel darah merah ibu sekitar 35%, pemindahan 300 mg zat besi ke janin dan karena kehilangan pada persalinan. Seiring dengan bertambahnya umur kehamilan, zat besi yang dibutuhkan semakin banyak. Dengan demikian resiko anemia defisiensi besi semakin besar (DeMaeyer et al, 1979; Bothwell, 2000; Gautam et al, 2008).

Kebutuhan zat besi pada setiap trimester berbeda-beda. Pada trimester pertama, kebutuhan zat besi lebih rendah dari masa sebelum hamil. Ini disebabkan wanita hamil tidak mengalami menstruasi dan janin yang dikandung belum membutuhkan banyak zat besi (Bothwell, 2000; Gautam et al, 2008).

Menjelang trimester kedua, kebutuhan zat besi meningkat. Selama trimester kedua, dibutuhkan tambahan zat besi dan kebutuhan per hari meningkat sampai kurang lebih 4 mg per hari. Pada saat ini terjadi pertambahan jumlah sel-sel darah merah yang akan terus berlanjut sampai

trimester ketiga. Selama trimester ketiga, kebutuhan akan zat besi tetap besar dan kebutuhan per hari dapat mencapai 6 mg per hari (Bothwell, 2000; Gautam et al, 2008).

Sebagian dari peningkatan kebutuhan zat besi ini dapat dipenuhi oleh cadangan zat besi dan peningkatan persentase zat besi yang diserap. Tetapi bila cadangan zat besi rendah atau tidak ada sama sekali dan zat besi yang diserap dari makanan sangat sedikit, yang sering terjadi di Negara berkembang, maka suplemen zat besi menjadi penting (Bothwell, 2000; Arisman, 2004).

g. Dampak Anemia pada Kehamilan

Dampak anemia pada wanita hamil dapat diamati dari besarnya angka kesakitan dan kematian maternal. Peningkatan angka kesakitan dan kematian janin serta resiko peningkatan terjadinya BBLR. Penyebab utama kematian maternal antara lain pendarahan pasca partum (disamping eklamsi dan penyakit infeksi) dan plasenta previa yang kesemuanya bersumber pada anemia defisiensi besi (CDC, 1998).

Anemia pada kehamilan dapat berakibat buruk pada ibu dan janin yang dikandung. Bahaya selama kehamilan adalah terjadi abortus, persalinan prematuritas, hambatan tumbuh kembang janin dalam rahim, mudah terjadi infeksi, ancaman dekompensasi kardis (Hb 6 g %), hiperemesis gravidarum, perdarahan antepartum, dan ketuban pecah dini (KPD). Dampak anemia pada bayi yaitu bayi lahir sebelum waktunya, berat badan lahir rendah, kematian bayi, mengganggu pertumbuhan janin

dalam kandungan, kematian ibu saat melahirkan serta meningkatnya angka kesakitan bayi (Allen, 2000; Zavaleta et al, 2000; Rasmussen (2001); William, 1992 dalam Cohcrane, 2010).

Cogswell et al (2003) meneliti suplementasi besi selama kehamilan, anemia dan berat lahir dengan rancangan randomized control trial (RCT) memberikan hasil bahwa dibandingkan dengan kelompok placebo (kontrol), kelompok suplemen besi pada kehamilan 28 minggu tidak menunjukkan efek yang signifikan pada insiden anemia dan prematuritas tetapi menunjukkan signifikansi yang tinggi pada berat lahir dengan hasil (Mean \pm SD) = 206 \pm 565; (P=0.010). Terdapat signifikansi yang rendah pada insiden berat bayi lahir rendah (4% dibandingkan 17%; P=0,003), dan terdapat signifikansi yang lebih rendah pada insiden berat lahir rendah bayi prematur [3% dibandingkan 10%; (P= 0.017)].

G. Suplementasi Zat Besi

a. Pengertian suplementasi

Suplementasi adalah istilah yang diterapkan ketika melakukan penambahan jumlah zat gizi yang diberikan dalam bentuk obat, baik secara oral dalam bentuk tablet atau campuran atau secara parenteral melalui injeksi (DeMaeyer et al, 1979).

Suplementasi zat besi adalah strategi yang digunakan untuk memberikan tambahan zat besi pada wanita selama kehamilan tetapi juga dimaksudkan untuk meningkatkan asupan besi pada bayinya. Jika suplementasi ini dilakukan diharapkan lebih efektif untuk mengatasi

anemia yang terjadi pada kehamilan. Masih ada beberapa masalah yang dipertimbangkan dalam konferensi salah satunya mengenai biaya suplementasi dan kesulitan dalam menjangkau penerima suplemen terutama bagi mereka yang ada di daerah pedesaan dengan pelayanan kesehatan yang terbatas.

Masalah lainnya adalah mengenai dosis dan frekuensi dalam memberikan suplementasi, selain itu adalah masalah kepatuhan seseorang dipengaruhi oleh efek samping dari suplementasi terutama suplementasi dalam bentuk oral. Suplementasi parenteral masih jarang digunakan kecuali pada kehamilan dengan masalah-masalah tertentu atau tidak dapat mentoleransi suplementasi besi secara oral. Suplementasi besi direkomendasikan untuk semua wanita hamil di Negara-negara berkembang (Trowbridge et al, 2002).

b. Dosis dan Cara Pemberian

Pengobatan atau terapi pemberian suplementasi zat besi menguntungkan karena dapat memperbaiki status hemoglobin dalam tubuh dengan waktu relatif singkat. Sampai sekarang cara ini masih merupakan salah satu cara yang dilakukan pada ibu hamil dan kelompok yang berisiko tinggi lainnya, seperti anak balita, anak sekolah dan pekerja.

Terapi suplementasi zat besi dapat diberikan dalam bentuk :

1. Terapi Oral

Terapi oral adalah pemberian preparat besi yaitu ferrosulfat, feroglukonat, atau natrium ferobisitat. Pemberian preparat besi 60

mg/hari dapat menaikkan kadar Hb sebanyak 1 g% tiap bulannya. Penggunaan dosis rendah 30-60 mg/dL pada jangka waktu lama diharapkan dapat menurunkan efek samping gastrointestinal dan memperbaiki hematologi dengan meningkatkan dosis dari rendah menjadi tinggi secara bertahap (Yip, 1996; Gautam et al, 2008). Oral merupakan pilihan pertama karena efektif, murah, dan aman, terutama sulfas ferosus. Dosis anjuran 3x200 mg/hari yang dapat meningkatkan eritropoiesis hingga 2-3 kali dari normal. Pemberian dilakukan sebaiknya saat lambung kosong (lebih sering menimbulkan efek samping) paling sedikit selama 3-12 bulan.

Bila terdapat efek samping gastrointestinal (mual, muntah, dan konstipasi) pemberian dilakukan setelah makan atau dosis dikurangi menjadi 3x100 mg. Untuk meningkatkan penyerapan dapat diberikan bersama vitamin C 3x100 mg/hari (Handayani dan Haribowo 2008).

Suplementasi oral dosis tinggi lebih sering menyebabkan efek samping dan ketidakpatuhan. Disamping itu, suplementasi harus diberikan dalam jangka waktu lama pada kasus-kasus defisiensi besi berat, proses penyerapan dan produksi sel darah merah dipengaruhi oleh ada tidaknya patologi lain pada saat kehamilan misal penyakit ginjal atau radang usus kronis (Breyman, 2006).

2. Terapi Parenteral

Dalam teori, parenteral zat besi memberikan koreksi dan hasil yang lebih efektif dan cepat dari kondisi defisit besi, tidak hanya

mengkoreksi anemia tetapi juga membangun simpanan zat besi dalam tubuh. Suplementasi parenteral dapat diberikan baik melalui intramuscular ataupun intravena (Singh et al, 1998 dalam Sharma et al, 2004).

Terapi parenteral diberikan apabila penderita tidak tahan akan zat besi per oral, dan adanya gangguan penyerapan, penyakit saluran pencernaan, atau masa kehamilannya tua. Pemberian preparat parenteral dengan ferrum dextran sebanyak 1000 mg (20 mg) intravena atau 2 x 10 ml intramuskular pada gluteus dapat meningkatkan Hb lebih cepat yaitu 2 g% (Handayani dan Haribowo, 2008).

Sesuai dengan pedoman obstetri klinik, suplementasi yang digunakan dalam manajemen penanggulangan anemia terutama penggunaan suplementasi parenteral harus memenuhi beberapa kriteria yang sudah ditetapkan. Indikasi pemberian parenteral pada kehamilan adalah :

- a. Hemoglobin < 10 g/dL
- b. Intoleransi terhadap preparat oral
- c. Terbukti kekurangan zat besi (serum feritin < 15 µg/L)
- d. Gangguan pencernaan, seperti kolitis ulseratif (dapat kambuh dengan pemberian besi)
- e. Penyerapan besi terganggu, seperti gastrektomie. Kehilangan darah banyak. Kebutuhan besi besar yang harus dipenuhi dalam jangka

waktu yang pendek, misalnya ibu hamil trimester 3 atau pre operasi.

f. Kehamilan lebih dari 16 minggu

(Breymann, 2006).

Dosis yang diberikan dihitung menurut formula:

$$\text{Kebutuhan besi (mg)} = [(15 - \text{Hb sekarang}) \times \text{BB} \times 2,4] + (500 \text{ atau } 1000)$$

(Handayani dan Haribowo, 2008).

Respons pengobatan dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk beratnya defisiensi yang terjadi, adanya penyakit lain yang menyertai, kemampuan pasien untuk menerima dan menyerap preparat besi. Terapi yang efektif diikuti oleh meningkatnya produksi sel darah merah (Wibowo et al, 2006). Kemampuan absorpsi gastrointestinal mempunyai batas tertentu. Pada pasien dengan anemia sedang hingga berat, dosis maksimal besi oral akan menyediakan 40 hingga 60 mg besi per hari pada eritrosit sumsum tulang, jumlah ini cukup untuk menghasilkan sel darah merah hingga dua sampai tiga kali normal (Andrews, 2004).

Penggunaan preparat besi oral sebagai terapi anemia defisiensi besi adalah 200 mg per hari (2-3 mg/kg) berdasarkan kandungan besi pada preparat yang digunakan. Pemberian besi sebesar 195 mg secara oral akan diabsorpsi sebesar 18% yaitu 35 mg. Tingkat penyerapan ini menjadi hanya setengah atau sepertiga bila disertai dengan makanan. Untuk mencapai nilai Hb yang diharapkan membutuhkan rata-rata waktu 1 hingga 2 bulan, tetapi untuk

mengembalikan simpanan besi tubuh membutuhkan waktu hingga berbulan-bulan.

Efek samping yang dapat timbul pada pemberian besi oral adalah rasa terbakar pada dada, mual, rasa tidak nyaman pada lambung, konstipasi dan diare. Dengan pemberian dosis 200 mg per hari dengan dosis terbagi tiga, efek samping timbul pada 25% individu, dan bila dosis ditingkatkan menjadi dua kali lipat maka efek samping yang terjadi mencapai 40% (Bothwell, 2000).

Review database Cochrane (2001) dari 54 studi yang menggunakan suplementasi intravena selama kehamilan, hanya satu studi yang menunjukkan respon hemoglobin yang baik pada minggu ke 36 kehamilan dan menggunakan besi intravena lebih efektif dibandingkan besi oral pada wanita anemia (Breyman, 2006).

Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Hallak et al (1997), Al-Momen et al (1996), Singh et al (1998) dalam Beard (2000), yang membandingkan suplementasi *ferrous sulfate* oral (60 mg) dengan intravena *iron sucrose complex*. Diambil secara acak pada kelompok oral *ferrous sulfate* terdapat pasien mengalami efek samping yang cukup besar, sebanyak 6% pasien tidak dapat mentolerir *ferrous sulfate*, 30% mengalami gangguan pencernaan dan 30% kepatuhan pasien yang rendah. Sedangkan pada kelompok intravena *iron sucrose complex* dilaporkan tidak ada efek samping dan memiliki respon hemoglobin yang lebih signifikan pada periode waktu yang pendek dibanding pada kelompok oral (Beard, 2000).

H. Darah dan Pemeriksaan

a. Darah

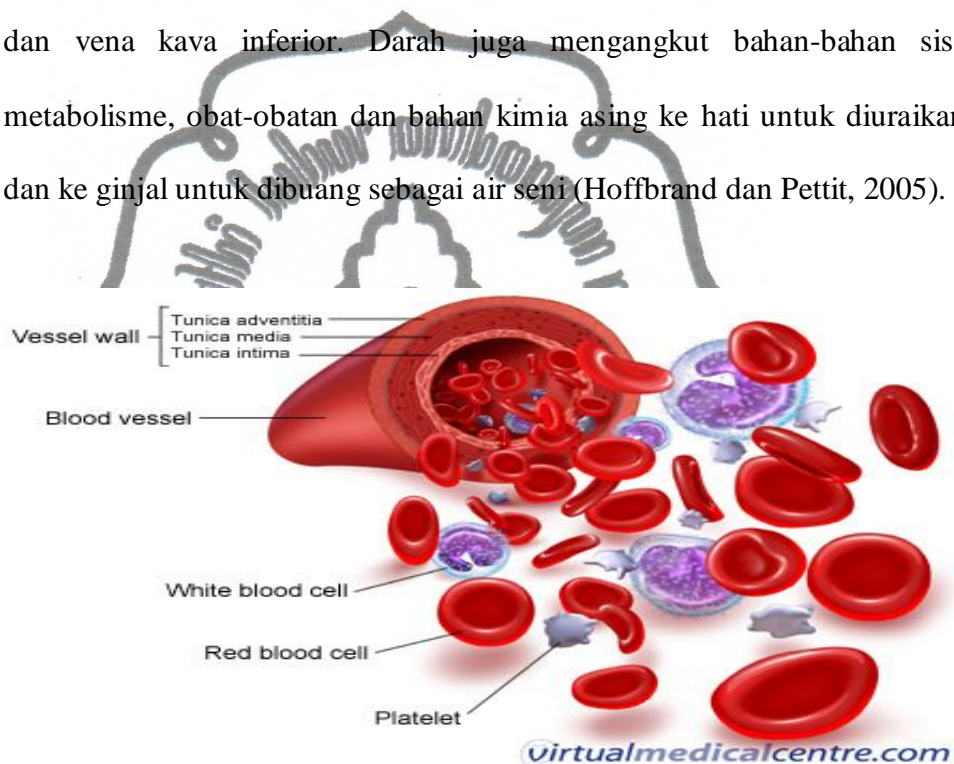
Darah adalah jaringan cair yang terdiri atas dua bagian yaitu plasma darah dan sel darah. Sel darah terdiri dari tiga jenis yaitu eritrosit, leukosit dan trombosit. Volume darah secara keseluruhan adalah satu per dua belas berat badan atau kira-kira lima liter. Sekitar 55% adalah plasma darah, sedang 45% sisanya terdiri dari sel darah. (Hoffbrand dan Pettit, 2005).

Fungsi utama darah dalam sirkulasi adalah sebagai media transportasi, pengaturan suhu, pemeliharaan keseimbangan cairan, serta keseimbangan basa eritrosit selama hidupnya tetap berada dalam tubuh. Sel darah merah mampu mengangkut secara efektif tanpa meninggalkan fungsinya di dalam jaringan, sedang keberadaannya dalam darah, hanya melintas saja.

Darah berwarna merah, antara merah terang apabila kaya oksigen sampai merah tua apabila kekurangan oksigen. Warna merah pada darah disebabkan oleh hemoglobin, protein pernapasan yang mengandung besi dalam bentuk heme, yang merupakan tempat terikatnya molekul-molekul oksigen.

Manusia memiliki sistem peredaran darah tertutup yang berarti darah mengalir dalam pembuluh darah dan disirkulasikan oleh jantung. Darah dipompa oleh jantung menuju paru-paru untuk melepaskan sisa metabolisme berupa karbondioksida dan menyerap oksigen melalui

pembuluh arteri pulmonalis, lalu dibawa kembali ke jantung melalui vena pulmonalis. Setelah itu darah dikirimkan ke seluruh tubuh oleh saluran pembuluh darah aorta. Darah mengedarkan oksigen ke seluruh tubuh melalui saluran halus darah yang disebut pembuluh kapiler. Darah kemudian kembali ke jantung melalui pembuluh darah vena kava superior dan vena kava inferior. Darah juga mengangkut bahan-bahan sisa metabolisme, obat-obatan dan bahan kimia asing ke hati untuk diuraikan dan ke ginjal untuk dibuang sebagai air seni (Hoffbrand dan Pettit, 2005).



Gambar 2.2. Sel darah

b. Komposisi Darah

Darah terdiri dari beberapa jenis korpuskula yang membentuk 45% bagian dari darah. Bagian 55% yang lain berupa cairan kekuningan yang membentuk medium cairan darah yang disebut plasma darah. Korpuskula darah terdiri dari:

1. Sel darah merah atau eritrosit (sekitar 99%).

Eritrosit tidak mempunyai nukleus sel ataupun organela, dan tidak dianggap sebagai sel dari segi biologi. Eritrosit mengandung hemoglobin dan mengedarkan oksigen. Sel darah merah juga berperan dalam penentuan golongan darah. Orang yang kekurangan eritrosit menderita penyakit anemia. Keping-keping darah atau trombosit (0,6 - 1,0%), bertanggung jawab dalam proses pembekuan darah.

2. Sel darah putih atau leukosit (0,2%)

Leukosit bertanggung jawab terhadap sistem imun tubuh dan bertugas untuk memusnahkan benda-benda yang dianggap asing dan berbahaya oleh tubuh, misal virus atau bakteri. Leukosit bersifat amuboid atau tidak memiliki bentuk yang tetap. Orang yang kelebihan leukosit menderita penyakit leukimia, sedangkan orang yang kekurangan leukosit menderita penyakit leukopenia.

3. Plasma darah

Pada dasarnya adalah larutan air yang mengandung : albumin, bahan pembeku darah, immunoglobulin (antibodi), hormon, berbagai jenis protein, berbagai jenis garam (Supandiman, 1997).

c. Pemeriksaan Darah Tepi Lengkap

Pemeriksaan darah tepi lengkap adalah pemeriksaan yang dilakukan pada darah manusia dengan menghitung seluruh komponen pembentuk darah. Saat ini pemeriksaan darah lengkap dilakukan dengan menggunakan mesin khusus. Komponen pembentuk darah antara lain : sel

darah merah, hematokrit, hemoglobin, sel darah putih, dan trombosit/platelet. Hanya tiga komponen (sel darah merah, hematokrit dan hemoglobin) dari ke lima komponen darah ini yang berperan dalam mendeteksi terjadinya anemia (Putri, 2011).

1. Sel Darah Merah

Sel darah merah merupakan komponen darah yang terbanyak dalam satu mililiter darah. Setiap orang memiliki jutaan bahkan miliaran sel darah merah dalam tubuhnya. Penghitungan sel darah merah digunakan untuk menentukan apakah kadar sel darah merah rendah (anemia) atau tinggi (polisitemia). Pada perhitungan sel darah merah, akan dinilai jumlah dan ukuran dari sel darah merah. Bentuk sel darah merah pun akan dievaluasi di bawah mikroskop. Segala informasi mulai dari jumlah, ukuran dan bentuk dari sel darah merah akan berguna dalam mendiagnosa suatu anemia. Juga pada pemeriksaan ini dapat diketahui jenis anemia berikut kemungkinan penyebabnya (Putri, 2011).

Pada anemia defisiensi besi yang kronis sel penunjuk akan menunjukkan eritropoesis mikrositik hipokromik, yakni MCV dan MCHC akan mempunyai nilai di bawah normal pada pemeriksaan laboratorium yang dilakukan.

1.1. Rata-rata Nilai MCV

Mean Cell Volume (MCV) adalah perbandingan antara nilai hematokrit dengan jumlah sel darah merah (Ht/RBC). Nilai normal untuk MCV :

- Dewasa : 80 - 100 fL (baca femtoliter)
- Bayi baru lahir : 98 - 122 fL
- Anak usia 1-3 tahun : 73 - 101 fL
- Anak usia 4-5 tahun : 72 - 88 fL
- Anak usia 6-10 tahun : 69 - 93 fL

1.2. Rata-rata Nilai MCH

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) mengindikasikan bobot hemoglobin di dalam eritrosit tanpa memperhatikan ukurannya. MCH diperoleh dengan perbandingan hemoglobin dengan sel darah merah (Hb/RBC). Nilai normal untuk MCH adalah :

- Dewasa : 26 - 34 pg (baca pikogram)
- Bayi baru lahir : 33 - 41 pg
- Anak usia 1-5 tahun : 23 - 31 pg
- Anak usia 6-10 tahun : 22 - 34 pg

1.3. Rata-rata Nilai MCHC

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) mengindikasikan konsentrasi hemoglobin per unit volume eritrosit. Penurunan nilai MCHC dijumpai pada anemia hipokromik, defisiensi zat besi serta talasemia. Nilai MCHC

dihitung dari nilai MCH dan MCV atau dari hemoglobin dan hematokrit. Nilai normal untuk MCHC adalah :

- Dewasa : 32 - 36 %
- Bayi baru lahir : 31 - 35 %
- Anak usia 1.5 - 3 tahun : 26 - 34 %
- Anak usia 5 - 10 tahun : 32 - 36 %

(Supandiman, 1997).

2. Hematokrit

Nilai hematokrit merupakan cara yang paling sering digunakan untuk menentukan apakah jumlah sel darah merah terlalu tinggi, terlalu rendah atau normal. Hematokrit sejatinya merupakan ukuran yang menentukan seberapa banyak jumlah sel darah merah dalam satu mililiter darah atau dengan kata lain perbandingan antara sel darah merah dengan komponen darah yang lain. Nilai normal untuk hematokrit adalah :

- Dewasa Laki-laki : 45 – 47 % ,
- Dewasa Wanita : 40 – 42 %

(Supandiman, 1997).

3. Hemoglobin

Hemoglobin adalah pigmen yang membuat sel darah berwarna merah yang pada akhirnya akan membuat darah manusia berwarna merah. Menurut fungsinya, hemoglobin merupakan media transport oksigen dari paru paru ke jaringan tubuh. Seperti kita ketahui bersama,

oksigen merupakan bagian terpenting dari metabolisme tubuh untuk menghasilkan energi. Hemoglobin juga berfungsi membawa karbondioksida hasil metabolisme dari jaringan tubuh ke paru paru untuk selanjutnya dikeluarkan saat bernafas. Nilai normal untuk hemoglobin adalah :

- anak 6-59 bulan : 11 g/dL
- anak 5-11 tahun : 11,5 g/dL
- anak 12-14 tahun : 12 g/dL
- wanita > 15 tahun : 12 g/dL
- wanita hamil : 11 g/dL
- laki-laki > 15 tahun : 13 g/dL

(WHO, 2001).

4. Sel Darah Putih

Sistem kekebalan tubuh seseorang dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya yaitu zat besi. Santos (1990) dalam Ekiz et al (2005); Sadhegian et al (2011); dan Ozcan et al (2011) melaporkan bahwa keadaan defisiensi besi dapat menurunkan jumlah total limfosit sebagai komponen dari leukosit atau sel darah putih. Penurunan pembentukan sel-sel limfosit dapat disebabkan oleh berkurangnya sintesis DNA. Berkurangnya sintesis DNA ini disebabkan oleh gangguan enzim reduktase ribonukleotida yang membutuhkan besi untuk dapat berfungsi (Almatsier, 2003).

Penderita anemia karena defisiensi besi akan mudah terserang penyakit karena menurunnya sistem pertahanan tubuh (Muhilal dan Karyadi, 1980). Penelitian Nalder et al (1972) telah membuktikan, bahwa defisiensi besi dapat menurunkan produksi antibodi sebagai bentuk respon imun. Terjadinya defisiensi besi merupakan salah satu contoh adanya gangguan metabolisme, maka apabila terjadi gangguan metabolisme yang parah produksi leukosit dapat berkurang. Produksi leukosit yang berkurang dapat terjadi apabila komponen pendukung seperti zat besi dalam jumlah sedikit.

Prentice (2008), secara ringkas menjelaskan besi sebagai penengah diantara sel inang dan pathogen. Banyak alasan secara teoritis yang menduga bahwa suplementasi besi kemungkinan dapat menyebabkan kerentanan terhadap infeksi. Hal ini didukung oleh studi in vitro dan pada hewan kecil tetapi meta analisis studi epidemiologi dan intervensi manusia menemukan sedikit bukti terhadap outcome penyakit. Suplementasi besi tidak nampak meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Kadar normal sel darah putih adalah $4500-11000 \text{ sel/mm}^3$.

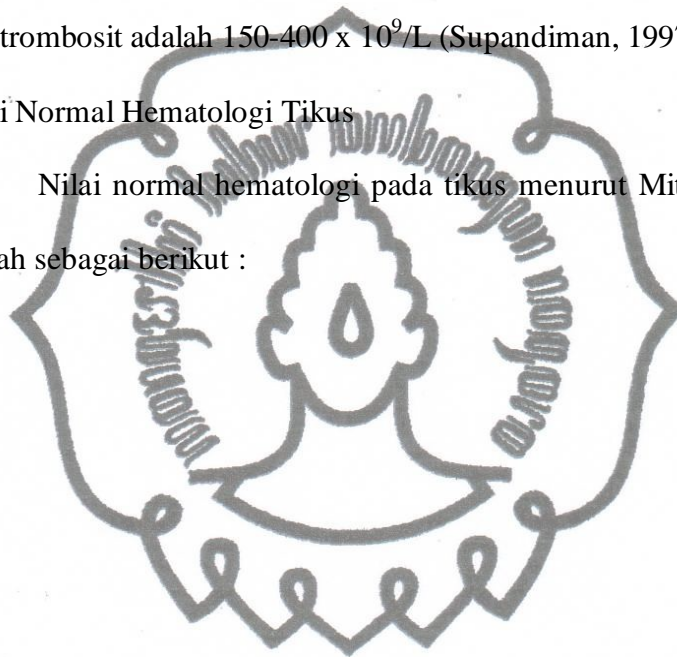
5. Trombosit/Platelet

Anemia defisiensi besi biasanya berhubungan dengan nilai hitung trombosit yang tinggi. Hubungan antara trombositosis dan anemia defisiensi besi pernah dilaporkan pada anak dan dewasa, namun masih sedikit data mengenai hal ini. Kondisi trombositopenia

dan trombositosis pada anemia defisiensi besi akan kembali normal sesudah mendapat terapi besi. Namun bagaimana hal ini terjadi mekanisme belum jelas (Rosdiana, 2008). Trombositosis seringkali ditemukan pada 50-75% kasus orang dewasa dengan anemia hipokrom karena perdarahan yang menahun. Nilai normal untuk trombosit adalah $150-400 \times 10^9/L$ (Supandiman, 1997).

d. Nilai Normal Hematologi Tikus

Nilai normal hematologi pada tikus menurut Mitruka et al (1981) adalah sebagai berikut :



Tabel 2.3. Nilai normal hematologi tikus

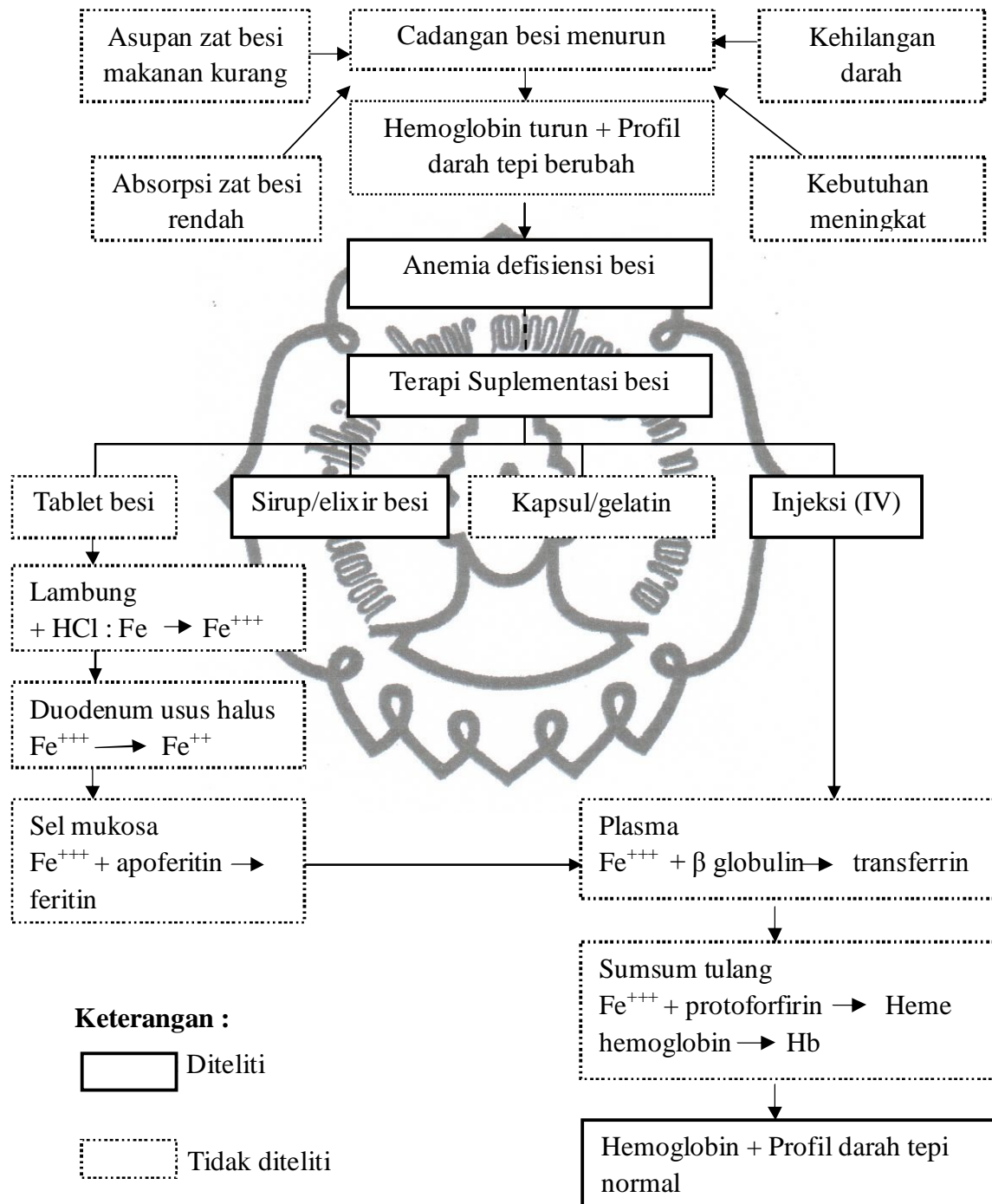
Test	Unit	Benirschke et al (1978)		Melby and Altman (1976)		Mitruka and Rawnsley (1977)
		Mean	S.D.	Mean	%C.V	Range
Erythrocytes (RBC)	($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7.83	0.62	7.30	10.0	6.76-9.75
Hemoglobin	(g/dL)	14.8	0.80	15.2	8.00	11.5-16.1
MCV	(μ^3)	59.0	3.20	62.0	5.00	49.8-65.5
MCH	($\mu\mu\text{g}$)	18.9	1.20	21.0	8.00	14.3-19.0
MCHC	(%)	32.5	1.10	34.0	5.00	26.2-36.1
Hematocrit (PCV)	(%)	46.1	2.50	45.0	8.00	37.2-50.6
Sedimentation rate	(mm/hr)	-	-	-	-	0.58-1.76
Platelets	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	-	-	-	-	150-460
Leucocytes (WBC)	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.98	2168	9.80	25.0	6.60-12.6
Neutrophils	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	-	-	1.90	54.0	1.77-3.38
	(%)	24.5	8.00	19.0	39.0	4.40-49.2
Eosinophils	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	-	-	0.16	94.0	0.03-0.08
	(%)	1.70	1.30	1.60	89.0	0.00-1.96
Basophils	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	-	-	-	-	0.00-0.03
	(%)	0.08	0.28	-	-	0.00-0.60
Lymphocytes	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	-	-	7.40	28.0	4.73-9.12
	(%)	71.1	8.70	76.0	10.0	50.2-84.5
Monocytes	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	-	-	0.26	58.0	0.01-0.04
	(%)	2.50	2.0	2.70	94	0.00-1.81

Data dari 140 tikus betina dan 160 tikus jantan Wistar, Albino Caesarian, 180-250 g

Sedangkan menurut Smith (1988), nilai normal hematologi tikus adalah sel darah merah (erytrosit) $7.2-9.6 \times 10^6/\text{mm}^3$, sel darah putih (leukocyte) $5.0-13.0 \times 10^3/\text{mm}^3$, neutrofil 9-34 %, limfosit 63-84 %, monosit 0-5 %, eosinofil 0-6 %, PCV (hematokrit) 45-47 %, trombosit $150-460 \times 10^3/\text{mm}^3$.



I. Kerangka Pikir



Gambar 2.3. Kerangka pikir penelitian.

J. Hipotesis

Terdapat perbedaan profil darah tepi tikus putih (*Rattus Norvegicus*) hamil anemia setelah pemberian preparat besi antara kelompok suplemen besi per oral dan parenteral.

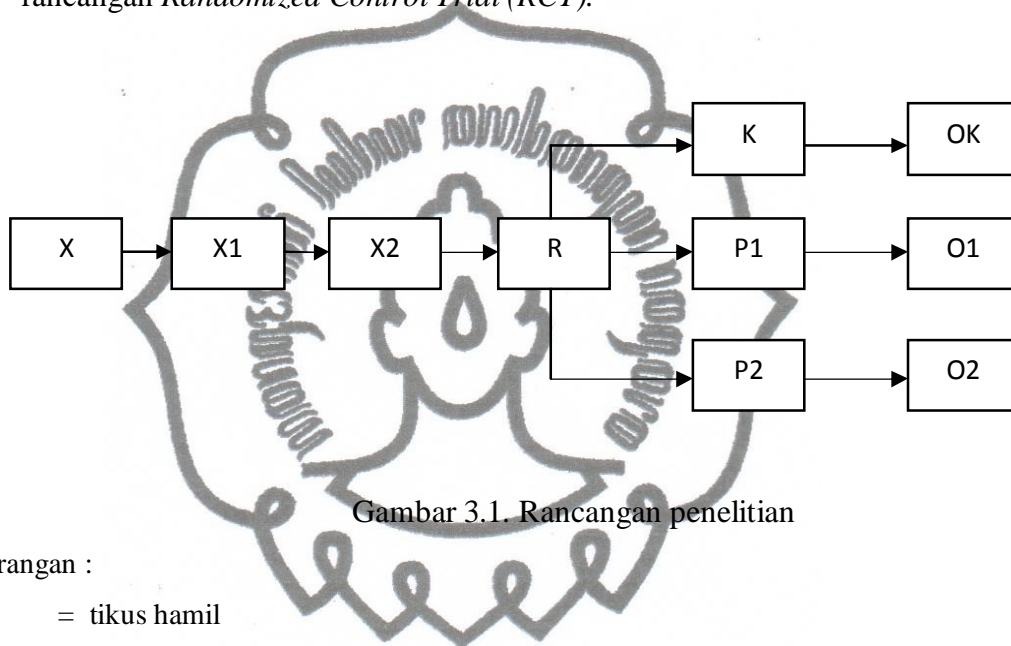


BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik menggunakan rancangan *Randomized Control Trial (RCT)*.

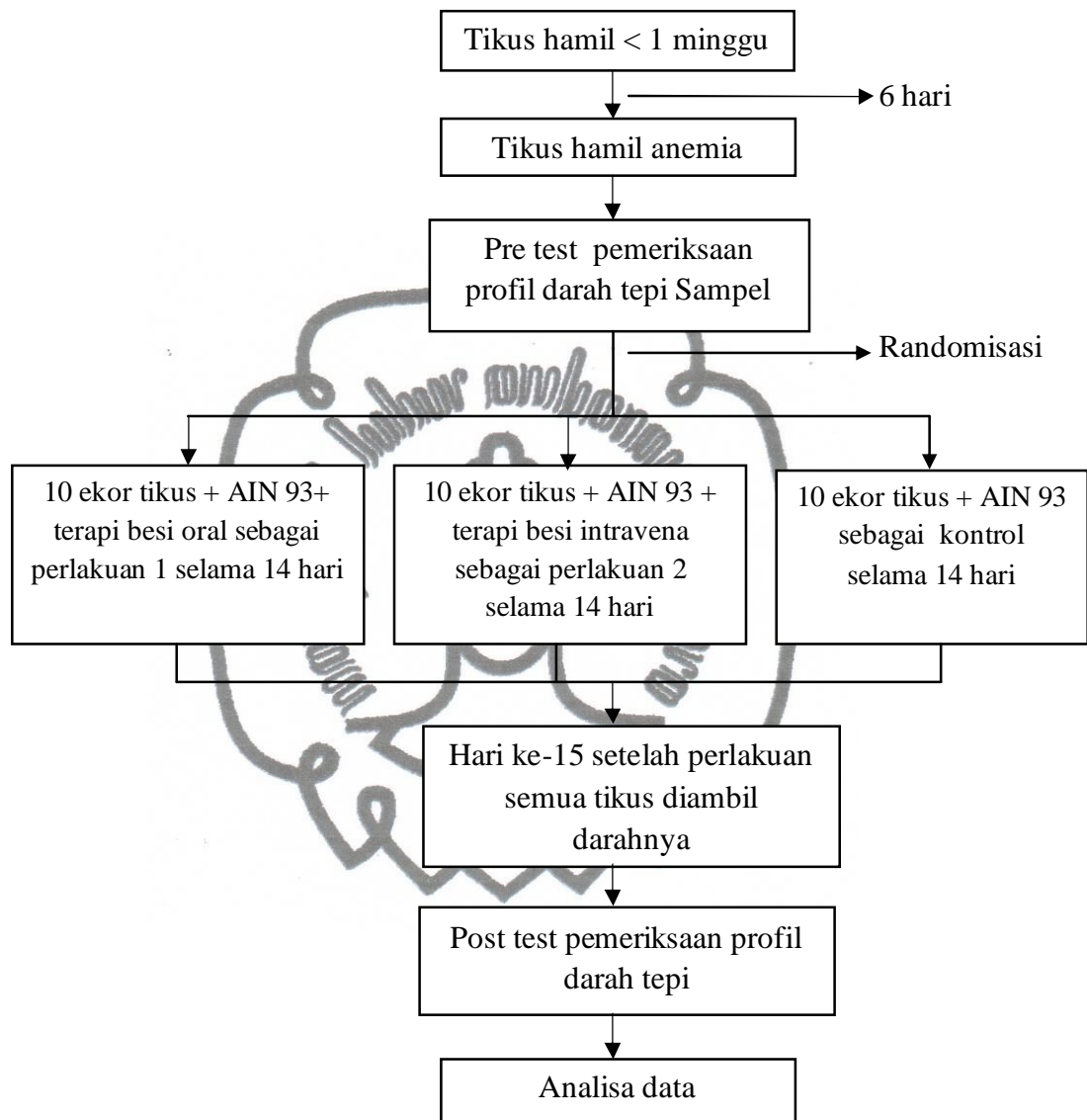


Gambar 3.1. Rancangan penelitian

Keterangan :

- X = tikus hamil
- X1 = tikus hamil anemia \pm 6 hari
- X2 = pre test profil darah tepi sampel
- R = randomisasi
- K = tikus putih hamil anemia yang diberi pakan AIN 93 sebagai kontrol
- P1 = tikus putih hamil anemia yang diberi pakan AIN 93 dan diberi suplemen besi oral sebagai perlakuan 1
- P2 = tikus putih hamil anemia yang diberi pakan AIN 93 dan diberi suplemen besi intravena sebagai perlakuan 2
- OK = hari ke 15 kelompok kontrol diambil darahnya melalui pembuluh darah ekor untuk diperiksa profil darah tepinya
- O1 = hari ke 15 kelompok perlakuan 1 diambil darahnya melalui pembuluh darah ekor untuk diperiksa profil darah tepinya
- O2 = hari ke 15 kelompok perlakuan 2 diambil darahnya melalui pembuluh darah ekor untuk diperiksa profil darah tepinya.

B. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian.

C. Lokasi dan Waktu Penelitian

Pemeliharaan dan intervensi hewan coba dilaksanakan di Unit Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Pemeliharaan semenjak masa seleksi sampai masa perlakuan berlangsung selama 3 minggu.

Pemeriksaan darah dilakukan di laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

D. Populasi dan Sampel

a. Populasi :

- Populasi sasaran adalah tikus putih betina strain Wistar
- Populasi terjangkau adalah tikus putih hamil strain Wistar usia 3 -4 bulan dengan berat badan $\pm 200 - 250$ gram dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

b. Sampel :

Sampel yang digunakan di ambil secara acak dari populasi terjangkau yaitu tikus putih hamil strain Wistar yang berusia 3 – 4 bulan yang berada di Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan syarat sesuai kriteria inklusi .

Kriteria Inklusi :

1. Tikus putih dalam kondisi hamil < 1 minggu
2. Dalam kondisi anemia yaitu keadaan menurunnya kadar hemoglobin di bawah nilai normal. Pengukuran kadar Hb menggunakan metode sianmethemoglobin dengan kriteria anemia sedang jika kadar Hb adalah < 10 g/dL. Pengambilan darah melalui pembuluh vena ekor tikus.

c. Jumlah Sampel :

Penentuan jumlah sampel dilakukan dengan menggunakan rumus Federer sebagai berikut : *commit to user*

$$BS = (t - 1) (r - 1) \geq 15$$

Keterangan :

t = jumlah perlakuan

r = jumlah hewan coba tiap kelompok perlakuan

Penelitian dengan 2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol, sehingga t = 3, maka $(3 - 1) (r - 1) \geq 15$ maka r = 9

Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 9 untuk masing-masing kelompok (2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol) sehingga jumlah sampel keseluruhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 27 ekor. Untuk mengantisipasi kemungkinan tikus ada yang mati maka tiap-tiap kelompok diberi cadangan 1 ekor sehingga jumlah keseluruhan ada 30 ekor.

d. Penentuan Dosis Terapi

1. Dosis Terapi Oral

Terapi besi yang diberikan secara oral menggunakan FeSO₄. Takaran konversi dosis pada manusia dengan berat 70 kg dan tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018 (Ngatidjan, 2006) sehingga didapatkan dosis terapi besi oral sebagai berikut :

Dosis terapi pada manusia	: 200 mg
Faktor konversi manusia ke tikus	: 0,018
maka dosis terapi pada tikus	: 200 x 0,018
	: 3,6 / 200 g BB
	: 0,018 mg/kg BB

2. Dosis Terapi Parenteral

Terapi besi yang diberikan secara parenteral menggunakan iron sucrose. Perhitungan dosis terapi parenteral untuk manusia adalah :

$BB \text{ sebelum hamil} \times (Hb \text{ normal} - Hb \text{ periksa}) \times 0,24 + 500 \text{ mg}$

untuk dosis manusia dengan berat 70 kg adalah 560 mg (dosis sampai menaikkan Hb target 12 g/dL). Konversi dosis manusia dengan berat 70 kg dan tikus berat 200 gram adalah 0,018, sehingga didapatkan dosis terapi besi parenteral sebagai berikut :

Dosis terapi pada manusia	: 560 mg
Faktor konversi manusia ke tikus	: 0,018
maka dosis terapi pada tikus	: $560 \times 0,018$
	: 10,08 / 200 g BB
	: 0,050 mg / kg BB

E. Variabel Penelitian

Variabel bebas : Suplementasi besi oral dan parenteral

Variabel terikat : Profil darah tepi tikus putih (eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC dan MCH) hamil anemia

F. Definisi Operasional

1. Profil Darah Tepi adalah pemeriksaan darah tepi lengkap meliputi kadar hemoglobin, sel darah merah (eritrosit), MCV, MCH, MCHC, dan hematokrit (PCV). Pemeriksaan darah tepi dilakukan secara konvensional di laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas

Gadjah Mada Yogyakarta. Pengukuran dilakukan sebelum dan sesudah suplementasi besi.

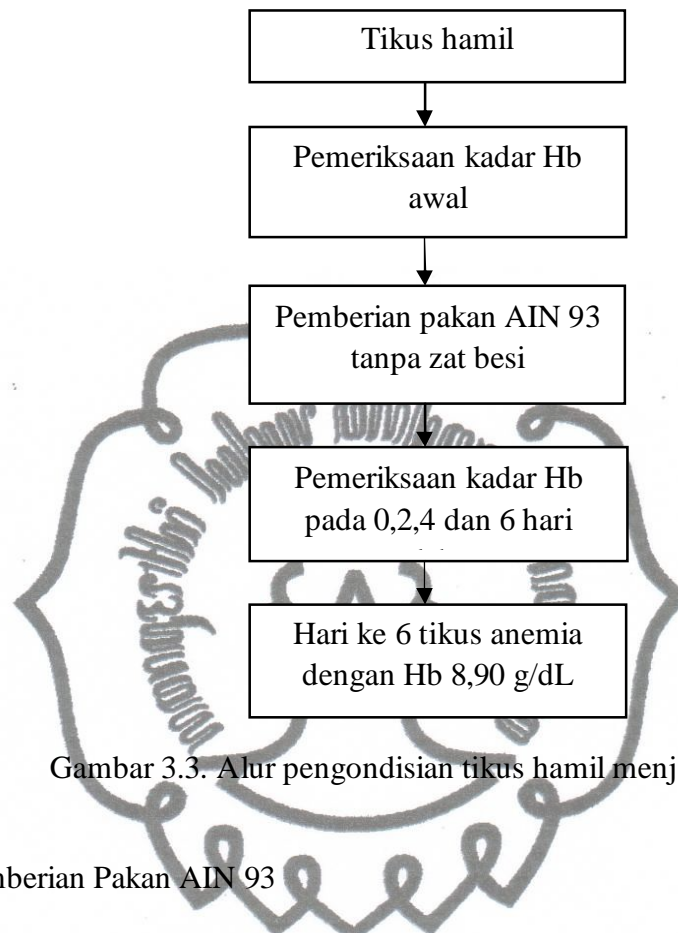
2. Suplementasi besi adalah pemberian suplemen zat besi dengan cara per oral melalui sonde dengan preparat sulfas ferosus dengan dosis 0,018 mg/kgBB dan diberikan setiap hari selama 14 hari perlakuan. Sedangkan suplementasi besi secara parenteral diberikan melalui intravena dengan preparat sukrosa besi dengan dosis 0,050 mg/kgBB dan diberikan pada hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3 perlakuan.

G. Prosedur Penelitian

1. Pemeliharaan tikus percobaan

Tikus dipelihara dalam ruangan yang berventilasi cukup, dikandangan secara berkelompok (1 kandang terdiri dari 10 ekor tikus). Suhu ruangan berkisar 28-32 derajat Celcius, dengan kelembaban $56 \pm 5\%$. Makanan perlakuan diberikan dalam bentuk sonde tikus, setiap 2 hari dilakukan pembersihan kandang.

2. Pengondisian tikus hamil menjadi anemia



Gambar 3.3. Alur pengondisian tikus hamil menjadi anemia

3. Pemberian Pakan AIN 93

Setelah hasil randomisasi, 30 ekor tikus dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan sehingga masing-masing kelompok terdapat 10 ekor tikus. Pakan yang diberikan dalam bentuk standar rodentia AIN 93. Pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan diberikan pakan standar yang sama yaitu AIN 93 selama 14 hari perlakuan.

4. Pemberian Suplemen

Sebanyak 30 ekor tikus yang terbagi dalam 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan oral dan kelompok perlakuan parenteral. Pada kelompok kontrol hanya diberi pakan standar AIN 93 dan tidak mendapatkan suplementasi besi baik dalam bentuk oral maupun

parenteral. Kelompok perlakuan oral selain diberi pakan AIN 93 juga diberikan suplemen besi sulfas ferosus dengan dosis 0,018 mg/kgBB melalui oral selama 14 hari. Kelompok perlakuan parenteral selain diberi pakan AIN 93 juga diberikan suplemen besi *iron sucrose* dengan dosis 0,050 mg/kgBB melalui intravena dan diberikan pada hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3 perlakuan.

5. Prosedur pemeriksaan Profil Darah Tepi

Serum darah yang diambil sebagai sampel untuk pemeriksaan darah tepi berasal dari pembuluh vena ekor tikus putih strain *Wistar*. Pemeriksaan profil darah tepi yang dilakukan adalah mengukur seluruh jumlah dan kadar darah tepi lengkap meliputi kadar hemoglobin, sel darah merah, MCV, MCH, MCHC, dan hematokrit (PCV). Pemeriksaan darah tepi lengkap dilakukan secara konvensional menggunakan *Spectrometry* dan *Centrifuge microhematocrit* di laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

H. Prosedur Pengambilan Data

1. Aklimatisasi

Sebanyak 30 ekor tikus putih strain *Wistar* dalam kondisi hamil < 1 minggu dengan berat \pm 200-250 gram diaklimatisasi di laboratorium selama 7 hari. Hal ini diharapkan terjadi penyesuaian hewan coba terhadap kondisi lingkungan yang ada sehingga tidak terjadi kematian.

2. Profil Darah Tepi

Profil darah tepi diukur pada hari ke 0 sebelum perlakuan dan diukur kembali pada hari ke 15 setelah perlakuan. Darah yang diambil adalah melalui intravena ekor tikus. Pemeriksaan darah tepi meliputi pengukuran kadar eritrosit, hemoglobin, MCV, MCH, dan MCHC, hematokrit (PCV).

I. Analisis Data

Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan perlakuan, diberi kode dan dimasukkan dalam file komputer. Data dianalisis secara statistik dengan proses sebagai berikut :

1. Analisis Deskriptif, dengan menampilkan diagram dan tabel silang menurut kelompok intervensi. Dikelompokkan dan ditampilkan jumlah peningkatan kadar Hb dan profil darah tepi pada kelompok perlakuan oral, parenteral dan kelompok kontrol.
2. Karakteristik sampel data kontinyu dideskripsikan dalam n, mean, standar deviasi, minimum dan maksimum. Sedangkan karakteristik sampel data kategorikal dideskripsikan dalam n dan persentase.
3. Analisis Statistik, dengan melakukan uji beda yang didahului dengan uji normalitas data. Apabila distribusi datanya normal maka dilakukan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan *Posthoc Test*. Tetapi bila distribusi datanya tidak normal maka dilakukan uji *Kruskall-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan profil darah tepi antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan.

4. Batas derajat kemaknaan yang akan dicapai adalah $P < 0,05$ dengan power penelitian 80% dan intervensi kepercayaan sebesar 95%.



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi Pusat Antar Universitas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Subyek penelitian ini adalah tikus putih *Wistar* betina yang hamil dan mengalami anemia setelah pengondisian anemia dengan pemberian pakan tanpa zat besi selama 6 hari. Tikus tersebut dikelompokkan menjadi 3 kelompok masing-masing terdiri dari 10 ekor tikus. Kelompok A adalah kelompok tikus yang diberi perlakuan suplementasi besi secara oral, kelompok B adalah kelompok tikus yang diberi perlakuan suplementasi besi secara parenteral intravena, sedangkan kelompok C adalah kelompok kontrol yaitu kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan. Semua kelompok mendapatkan pakan standar AIN 93. Pemeriksaan darah tepi dilakukan di laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada.

Pemeriksaan variabel darah tepi awal dilakukan sebelum pemberian perlakuan, kemudian dilakukan pemeriksaan variabel darah tepi kedua setelah perlakuan untuk mengetahui peningkatan atau perubahan darah tepi. Pemeriksaan darah tepi dilakukan secara manual dengan *Spectrometry* dan *Centrifuge microhematocrit*

A. Karakteristik Data Awal Sebelum Perlakuan

Pemeriksaan nilai darah tepi meliputi Eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH dilakukan sebelum masing-masing kelompok tikus mendapatkan perlakuan suplementasi besi. Karakteristik data awal penelitian sebelum perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 4.1 Karakteristik data awal ketiga kelompok sebelum perlakuan

Variabel	Oral		Parenteral		Kontrol		F	p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Berat Badan (g)	209.80	3.76	211.80	5.11	212.20	8.27	0.45	0.639
Eritrosit (juta/ μ L)	6.03	0.85	5.72	1.29	6.82	1.80	1.69	0.202
Hb (g/dL)	7.82	1.19	7.86	1.30	7.63	1.38	0.08	0.915
PCV (%)	32.10	4.60	33.70	6.23	33.90	7.69	0.24	0.785
MCV (μ^3)	53.93	10.12	60.27	11.12	50.32	4.13	3.12	0.060
MCHC (%)	24.43	2.18	23.61	3.26	22.80	2.53	0.91	0.413
MCH (μ g)	13.12	2.42	14.17	3.11	11.49	1.70	2.95	0.069

Berdasarkan tabel 4.1 terlihat bahwa hasil randomisasi menunjukkan tidak terdapat perbedaan berat badan, eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH pada ketiga kelompok perlakuan dengan uji Anova menunjukkan hasil nilai $p > 0.05$.

B. Data Perbandingan Hasil Setelah Perlakuan

Pemeriksaan nilai darah tepi dilakukan kembali setelah perlakuan suplementasi selesai untuk mengetahui perubahan nilai darah tepi sebagai efek dari pemberian suplemen besi yang diberikan pada kelompok-kelompok

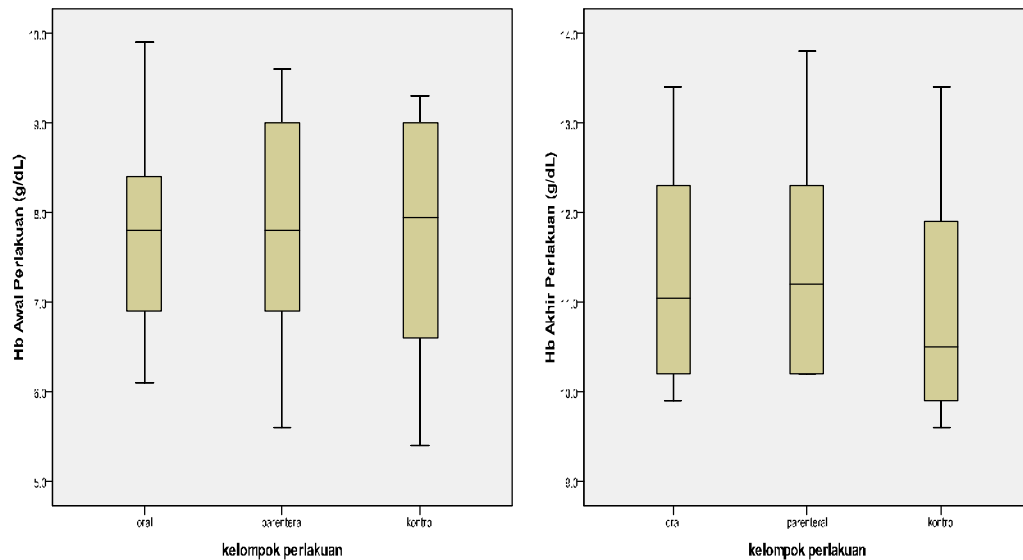
perlakuan. Untuk perbandingan hasil antara ketiga kelompok setelah diberikan perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.2 Perbandingan hasil ketiga kelompok setelah perlakuan

Variabel	Oral		Parenteral		Kontrol		F	p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Berat Badan (g)	218.10	4.04	219.90	5.62	220.80	8.09	0.50	0.612
Eritrosit (juta/μL)	8.10	1.77	7.73	1.34	7.40	0.79	0.65	0.526
Hb (g/dL)	11.28	1.24	11.46	1.32	11.01	1.27	0.31	0.734
PCV (%)	44.80	3.91	44.70	4.37	43.90	3.38	0.15	0.854
MCV (μ^3)	56.54	8.13	58.68	6.98	59.80	7.01	0.50	0.612
MCHC (%)	25.22	2.32	25.75	3.06	25.10	2.44	0.17	0.843
MCH (μg)	14.38	3.22	15.23	3.33	15.03	2.42	0.21	0.807

Berdasarkan deskripsi nilai mean ketiga kelompok terlihat adanya peningkatan untuk variabel berat badan yang lebih tinggi pada kelompok kontrol dan terlihat perubahan nilai darah tepi baik eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, maupun MCH setelah mendapatkan perlakuan. Perbandingan peningkatan dan perubahan pada ketiga kelompok setelah perlakuan secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan uji Anova diperoleh hasil nilai $p > 0.05$.

Untuk melihat pengaruh pemberian suplementasi besi terhadap perubahan nilai darah tepi salah satunya kadar Hb dapat di lihat pada grafik berikut ini :



Gambar 4.1 Grafik Box plot nilai Hb sebelum dan sesudah perlakuan

Berdasarkan gambar 4.1 terlihat bahwa rata-rata nilai Hb sebelum perlakuan pada kelompok oral lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok parenteral intravena dan kelompok kontrol. Kemudian setelah mendapatkan suplementasi besi terlihat bahwa rata-rata nilai Hb pada kelompok parenteral lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok oral dan kelompok kontrol. Dapat diartikan bahwa suplementasi besi secara parenteral intravena dapat meningkatkan rata-rata nilai Hb lebih tinggi dan lebih cepat dibandingkan suplementasi besi secara oral.

C. Perbedaan Pengaruh Pemberian Suplementasi Besi Terhadap Nilai Darah Tepi

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh suplementasi besi terhadap peningkatan nilai darah tepi antara masing-masing kelompok perlakuan yaitu

oral dan parenteral intravena dengan kelompok kontrol maka dilakukan uji

Anova yang dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4.3 Hasil Anova tentang beda mean nilai darah tepi sebelum dan sesudah antara kelompok perlakuan

Variabel	Perlakuan	n	Beda Mean	SD	F	p
Eritrosit (juta/ μ L) (sesudah-sebelum)	Oral	10	2.06	2.27	1,51	0.238
	Parenteral	10	2.01	2.38		
	Kontrol	10	0.58	1.78		
Hb (g/dL) (sesudah-sebelum)	Oral	10	3.46	1.75	0.02	0.973
	Parenteral	10	3.60	1.95		
	kontrol	10	3.38	2.53		
PCV (%) (sesudah-sebelum)	Oral	10	12.70	5.01	0.37	0.688
	Parenteral	10	11.00	7.22		
	Kontrol	10	10.00	8.37		
MCV (μ^3) (sesudah-sebelum)	Oral	10	43.41	9.34	0.84	0.442
	Parenteral	10	44.51	9.78		
	kontrol	10	48.30	7.19		
MCHC (%) (sesudah-sebelum)	Oral	10	0.79	2.95	0.42	0.661
	Parenteral	10	2.13	5.58		
	Kontrol	10	2.30	2.99		
MCH (μ g) (sesudah-sebelum)	Oral	10	1.26	4.61	0.88	0.426
	Parenteral	10	1.05	6.01		
	Kontrol	10	3.53	2.61		

Perubahan nilai darah tepi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah perlakuan berdasarkan tabel 4.5 diperoleh hasil bahwa beda mean perubahan nilai darah tepi eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH pada tiap kelompok perlakuan secara keseluruhan menunjukkan hasil secara

statistik tidak signifikan karena nilai $p > 0.05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan pengaruh suplementasi besi secara oral dan parenteral terhadap perubahan nilai darah tepi.



BAB V

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian ini terlihat bahwa 6 hari setelah pengondisian anemia dengan pemberian pakan tanpa zat besi semua tikus telah mengalami penurunan nilai Hb sebagai salah satu indikator untuk menentukan tikus telah dalam kondisi anemia dengan nilai Hb < 10 g/dL. Setelah semua tikus dalam kondisi anemia dilakukan pemeriksaan profil darah tepi meliputi eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC dan MCH sebagai data awal sebelum kelompok tikus mendapatkan perlakuan suplementasi zat besi.

Pengelompokan tikus dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan, yaitu kelompok A adalah kelompok tikus yang mendapat pakan standar AIN 93 dan suplementasi besi secara oral ferrous sulfate, kelompok B adalah kelompok tikus yang mendapat pakan standar AIN 93 dan suplementasi besi secara parenteral intravena iron sucrose. Kelompok C adalah kelompok kontrol yaitu kelompok tikus yang hanya mendapatkan pakan standar AIN 93 tanpa suplementasi besi. Masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus. Pemeriksaan profil darah tepi dilakukan kembali setelah pemberian perlakuan suplementasi besi selesai selama 14 hari.

Pemberian perlakuan suplementasi besi ferrous sulfate dan iron sucrose intravena selama 14 hari secara umum cenderung meningkatkan nilai darah tepi, terutama pada nilai Hb terlihat adanya peningkatan baik pada kelompok ferrous

commit to user

sulfate, iron sucrose intravena dan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan pakan standar saja.

Pada kelompok ferrous sulfate dapat meningkatkan rata-rata nilai Hb 7.82 g/dL menjadi 11.28 g/dL. Pada kelompok iron sucrose intravena dapat meningkatkan rata-rata nilai Hb 7.86 g/dL menjadi 11.46 g/dL. Sedangkan pada kelompok kontrol dengan pemberian pakan standar saja dapat meningkatkan rata-rata nilai Hb 7.63 g/dL menjadi 11.01 g/dL.

Sedangkan untuk nilai darah tepi yang lain yaitu eritrosit, PCV, MCV, MCHC dan MCH juga cenderung meningkat setelah diberikan perlakuan suplementasi besi baik pada kelompok ferrous sulfate dan kelompok iron sucrose intravena. Rata-rata peningkatan pada kelompok iron sucrose lebih tinggi dibandingkan pada kelompok ferrous sulfate.

Menurut Breymann (2005) defisiensi besi merupakan penyebab utama anemia selama kehamilan sehingga suplementasi besi menjadi terapi utama baik secara oral, parenteral dan transfusi. Terapi besi secara oral telah terbukti efektif dalam memperbaiki defisiensi besi pada kebanyakan kasus. Kemudian ada bukti yang mendukung adanya koreksi terhadap parameter hematologi dan status besi dengan suplementasi besi secara oral. Dengan menggunakan suplementasi intravena dibandingkan terapi oral, terapi besi intravena dapat meningkatkan konsentrasi Hb dalam ambang batas yang ideal.

Menurut Auerbach et al (2010) dalam uji coba terkontrol secara acak membandingkan iron sucrose intravena dengan besi oral pada pasien anemia non dialysis menunjukkan bahwa iron sucrose intravena lebih efektif dibandingkan

besi oral. Iron sucrose juga telah terbukti meningkatkan respon hemoglobin yang lebih efektif dalam pengobatan anemia pada pasien *Inflammatory Bowel Diseases*, dimana besi oral berpotensi membahayakan epitel usus.

Hasil penelitian ini di dukung oleh hasil penelitian Bayoumeu et al (2002) yang membandingkan suplementasi besi iron sucrose intravena dengan oral ferrous sulfate pada anemia defisiensi besi dalam kehamilan menyimpulkan bahwa suplementasi besi iron sucrose intravena dapat meningkatkan nilai Hb 9.6 g/dL menjadi 11.11 g/dL selama 30 hari perlakuan, suplementasi besi oral ferrous sulfate meningkatkan nilai Hb 9.7 g/dL menjadi 11 g/dL selama 30 hari perlakuan.

Hasil peneltian lain yang mendukung hasil penelitian ini adalah penelitian Purba et al (2007) yang membandingkan iron sucrose intravena dengan terapi besi oral ferrous sulfate pada anemia defisiensi besi dalam kehamilan dan dilakukan pemeriksaan Hb setelah satu bulan terapi menunjukkan adanya peningkatan Hb pada kelompok iron sucrose $1,6 \text{ g/dL} \pm 0.92 \text{ g/dL}$ sedangkan peningkatan Hb pada kelompok oral ferrous sulfate $1 \text{ g/dL} \pm 0.85 \text{ g/dL}$.

Barut et al (2009) mengatakan bahwa terapi besi intravena menghasilkan respon nilai hematologi yang lebih baik dibandingkan terapi besi oral. Termasuk peningkatan nilai hemoglobin dan pengembalian simpanan besi tubuh yang lebih cepat. Hal ini telah dibuktikan dengan suatu uji suplementasi besi intravena dibandingkan dengan suplementasi besi oral, yang umumnya ditemukan adalah iron sucrose mengembalikan simpanan besi lebih cepat dan lebih efektif dibandingkan besi oral. Uji yang digunakan dengan ferrous sulfate secara umum

menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan dalam nilai hemoglobin antara kedua perlakuan (iron sucrose dan ferrous sulfate), tetapi ada perbedaan yang signifikan pada nilai ferritin. Sedangkan penelitian Al et al (2005) membandingkan suplementasi iron sucrose intravena dengan oral besi polymaltose, menemukan adanya peningkatan yang signifikan baik dalam nilai hemoglobin dan ferritin.

Data penelitian ini diperoleh setelah pemeriksaan darah tepi setelah 14 hari perlakuan kemudian dilakukan analisis data. Uji normalitas data menggunakan uji Shapiro Wilk diperoleh hasil $p > 0.05$, sehingga dapat dikatakan data berdistribusi normal. Kemudian digunakan uji Anova untuk mengetahui perbedaan nilai darah tepi (eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH) antara kelompok perlakuan oral ferrous sulfate, kelompok parenteral intravena iron sucrose dan kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil uji Anova terhadap perbedaan nilai eritrosit ketiga kelompok diperoleh hasil bahwa nilai $p > 0.05$, yaitu $p = 0.238$ diartikan tidak ada perbedaan yang signifikan untuk nilai eritrosit antara ketiga kelompok perlakuan. Hasil uji Anova untuk perbedaan nilai Hb ketiga kelompok perlakuan diperoleh nilai $p > 0.05$, yaitu $p = 0.973$ diartikan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan untuk nilai Hb antara ketiga kelompok perlakuan.

Hasil uji Anova untuk perbedaan nilai PCV diperoleh hasil bahwa nilai $p > 0.05$, yaitu $p = 0.688$ diartikan tidak ada perbedaan yang signifikan untuk nilai PCV dari ketiga kelompok perlakuan. Sedangkan hasil uji Anova untuk perbedaan nilai MCV ketiga kelompok perlakuan diperoleh nilai $p > 0.05$, yaitu $p = 0.442$

yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan pada ketiga kelompok perlakuan untuk nilai MCV.

Untuk perbedaan nilai MCHC antara ketiga kelompok perlakuan, berdasarkan hasil uji Anova diperoleh nilai $p > 0.05$, yaitu $p = 0.661$ dan diartikan tidak ada perbedaan yang signifikan untuk nilai MCHC antara ketiga kelompok perlakuan. Begitu pula hasil uji Anova untuk perbedaan nilai MCH diperoleh hasil bahwa nilai $p > 0.05$, yaitu $p = 0.426$ artinya tidak ada perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok perlakuan untuk nilai MCH.

Hasil penelitian ini, semua variabel darah tepi (eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH) menunjukkan hasil tidak adanya perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok perlakuan. Salah satu parameter darah tepi yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan adalah parameter Hb, yang mana hasil penelitian ini seiring dengan penelitian Bayoumeu et al (2002) membandingkan terapi besi iron sucrose intravena dengan oral ferrous sulfate selama 30 hari yang menyimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok perlakuan untuk parameter Hb.

Perbedaan dengan penelitian ini adalah Bayoumeu et al (2002) mengukur nilai ferritin setelah 30 hari perlakuan dan hasilnya menunjukkan nilai ferritin yang lebih tinggi pada suplementasi iron sucrose dibandingkan suplementasi oral ferrous sulfate dan secara statistik signifikan. Sehingga Bayoumeu menyimpulkan bahwa iron sucrose menunjukkan hasil terapi yang lebih efektif dalam mengoreksi anemia dalam kehamilan dan deplesi simpanan besi.

Penelitian lain yang seiring adalah penelitian Purba et al (2007) membandingkan terapi besi iron sucrose intravena dan besi oral ferrous sulfate selama 30 hari yang menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan untuk parameter Hb antara kedua kelompok perlakuan. Perbedaan dengan penelitian ini adalah Purba et al (2007) mengukur nilai ferritin setelah 30 hari perlakuan dan hasilnya menunjukkan nilai ferritin lebih tinggi pada kelompok iron sucrose dibandingkan pada kelompok ferrous sulfate. Purba et al (2007) menyimpulkan bahwa iron sucrose merupakan terapi alternatif untuk anemia defisiensi besi dalam kehamilan yang dapat mengembalikan simpanan besi tubuh dengan cepat tanpa efek samping yang serius.

Hasil penelitian lain yang seiring dengan penelitian ini adalah penelitian Kumar et al (2005) membandingkan efek suplementasi besi oral dan parenteral terhadap parameter Hb dan semua indikator darah (hematocrit, MCH, MCHC, MCV, serum iron, serum ferritin, dan TIBC) selama kehamilan. Penelitian tersebut menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok besi oral dan parenteral untuk parameter Hb, hematokrit, MCH, MCHC, MCV, serum iron, dan TIBC. Tetapi secara statistik ada perbedaan yang signifikan untuk parameter ferritin antara kelompok oral dan parenteral. Sehingga Kumar et al (2005) menyimpulkan bahwa suplementasi besi secara parenteral sangat baik untuk memenuhi kebutuhan besi dalam kehamilan.

Penelitian lain yang hampir sama dengan penelitian ini adalah penelitian Dede et al (2005) penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektifitas iron sucrose complex intravena dengan oral ferrous sulfate. Penelitian ini mengukur

parameter hematologi meliputi Hb, serum ferritin, serum iron, CRP (C-Reactive Protein), hematokrit, MCV, TIBC pada hari ke-7 dan hari ke-28 perlakuan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dibandingkan oral ferrous sulfate, terapi besi intravena iron sucrose complex secara statistik signifikan meningkatkan serum ferritin dalam jangka waktu yang pendek. Sedangkan untuk parameter hematologi yang lain secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok oral ferrous sulfate dan kelompok iron sucrose complex intravena.

Hasil penelitian lain yang berbeda dengan penelitian ini adalah penelitian Al Momen et al (1996) mengevaluasi perbandingan efektifitas iron sucrose complex dengan oral ferrous sulfate. Terdapat signifikansi yang lebih tinggi untuk peningkatan nilai Hb pada kelompok iron sucrose complex dibandingkan kelompok oral ferrous sulfate. Sehingga Al Momen et al (1996) menyimpulkan bahwa iron sucrose complex lebih efektif untuk pengobatan anemia selama kehamilan.

Berdasarkan Penelitian Raja et al (2003), yang bertujuan untuk memperbaiki parameter hematologi (Hb, MCV, dan ferritin) pada kehamilan dengan anemia defisiensi besi menggunakan iron sucrose complex intravena. Rata-rata nilai Hb meningkat dari 7.5 g/dL menjadi 11 g/dL, MCV meningkat dari $65 \mu^3$ menjadi $75 \mu^3$ dan ferritin meningkat dari 9.6 $\mu\text{g/L}$ menjadi 16.4 $\mu\text{g/L}$. Disimpulkan bahwa iron sucrose complex memberikan hasil yang signifikan dalam memperbaiki parameter hematologi dalam kehamilan dengan anemia defisiensi besi.

Penelitian lain yang berbeda dengan penelitian ini adalah penelitian Al et al (2005) yang membandingkan efektifitas besi intravena dengan besi oral. Penelitian ini mengukur hemoglobin dan serum ferritin setelah 14 hari dan 28 hari perlakuan, hasilnya adalah nilai hemoglobin secara statistik signifikan antara kedua kelompok perlakuan. Perubahan nilai hemoglobin berdasarkan data awal signifikan lebih besar terjadi pada kelompok intravena dibandingkan dengan kelompok oral. Sedangkan untuk hasil serum ferritin lebih besar perubahannya pada kelompok intravena dibandingkan kelompok oral dan secara statistik ada perbedaan yang signifikan. Al et al (2005) menyimpulkan bahwa besi intravena dapat memperbaiki defisiensi besi pada kehamilan dan mengembalikan simpanan besi lebih cepat dan efektif dibandingkan terapi besi oral.

Menurut penelitian Giannoulis et al (2009) membandingkan efektifitas suplementasi besi oral (besi proteinsuccinylate) dan intravena (iron sucrose) selama 4 minggu. Penelitian ini mengukur nilai Hb dan ferritin dan didapatkan hasil adanya peningkatan nilai Hb dan ferritin yang lebih tinggi pada kelompok intravena iron sucrose dibandingkan kelompok oral dan ada perbedaan yang signifikan untuk nilai Hb dan ferritin antara kedua kelompok perlakuan.

Penelitian lain adalah penelitian KV Kiran et al (2010) meneliti efek iron sucrose intravena untuk terapi anemia defisiensi besi. Akhir dari penelitian ini didapatkan rata-rata peningkatan nilai Hb 7.27 ± 0.67 g/dL menjadi 10.8 ± 0.36 g/dL dan berdasarkan hasil uji-t berpasangan didapatkan hasil yang signifikan untuk peningkatan nilai Hb sehingga disimpulkan bahwa iron sucrose intravena dalam pengobatan anemia ditemukan lebih efektif dalam meningkatkan nilai Hb.

Hasil penelitian lain yang berbeda dengan penelitian ini adalah penelitian Rohina et al (2012) membandingkan iron sucrose intravena dengan oral iron sulfate selama 4 minggu. Hasil penelitian ini adalah adanya perbedaan yang signifikan pada semua parameter hematologi (Hb, hematokrit, ferritin, transferrin saturation, retikulosit, MCHC, MCV) antara kelompok iron sucrose intravena dengan kelompok oral iron sulfate. Penelitian ini menyimpulkan bahwa perbaikan anemia defisiensi besi menunjukkan hasil yang signifikan untuk kelompok iron sucrose intravena dibandingkan kelompok oral iron sulfate sehingga terapi besi intravena lebih aman dan efektif untuk terapi anemia pada kehamilan.

Berdasarkan hasil penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok iron sucrose intravena, kelompok oral ferrous sulfate dan kelompok kontrol untuk semua parameter darah tepi (eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH). Berdasarkan analisa dengan beberapa penelitian yang seiring dengan penelitian ini terdapat perbedaan dalam hal waktu dan parameter darah yang diperiksa yaitu ferritin. Pada beberapa penelitian yang seiring untuk parameter hemoglobin, PCV, MCV, MCHC, dan MCH pada akhir penelitian didapatkan hasil yang sama yaitu tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok parenteral intravena dan kelompok oral. Perbedaan dengan penelitian-penelitian yang seiring adalah pengukuran parameter serum ferritin, yang mana pada penelitian-penelitian tersebut didapatkan hasil yang signifikan untuk peningkatan nilai ferritin yang lebih tinggi pada kelompok parenteral intravena dibandingkan kelompok oral. Sehingga dapat disimpulkan bahwa suplementasi

besi intravena lebih efektif dalam meningkatkan nilai ferritin atau simpanan besi dalam tubuh.

Penelitian ini tidak mengukur parameter ferritin dikarenakan keterbatasan dana dan waktu dan telah dilakukan penelitian pendahuluan lebih dahulu. Sehingga pada penelitian ini tidak dapat diketahui perbedaan yang lebih spesifik antara kelompok yang mendapat suplemen oral ferrous sulfate dan kelompok yang mendapat suplemen iron sucrose intravena. Penelitian ini tidak dapat menyimpulkan bahwa suplementasi iron sucrose intravena lebih efektif dibandingkan suplementasi oral ferrous sulfate. Ada kemungkinan apabila penelitian ini dilakukan pengukuran serum ferritin dapat terlihat perbedaan dalam hal simpanan besi pada kelompok oral ferrous sulfate dan iron sucrose intravena.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan ketidaksetaraan atau tidak adanya perbedaan yang signifikan pada data awal parameter darah tepi eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, dan MCH pada ketiga kelompok perlakuan, oral ferrous sulfate iron sucrose intravena, dan kontrol. Diharapkan tidak adanya perbedaan tersebut tidak mempengaruhi hasil penelitian karena yang dinilai adalah selisih peningkatan parameter darah tepi yang terjadi dari data awal perlakuan. Adanya peningkatan pada setiap parameter darah tepi setelah diberikan suplemen besi baik secara oral maupun intravena dapat menunjukkan adanya pengaruh suplementasi besi terhadap perubahan parameter darah tepi meski secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan. Mengingat peningkatan absorpsi besi pada tikus dengan anemia defisiensi besi dibandingkan dengan tikus dalam kondisi normal maka ketidaksetaraan ini tetap perlu dipertimbangkan.

Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, yang hanya mendapatkan pakan standar AIN 93 tanpa suplementasi besi ternyata juga dapat meningkatkan dan merubah nilai profil darah tepi tikus hamil dalam kondisi anemia menjadi normal. Sehingga ada kemungkinan tikus hamil anemia tersebut jika proses absorpsi dalam tubuhnya normal tanpa adanya zat-zat penghambat penyerapan, cukup dengan pemberian pakan standar yang mengandung zat besi sudah dapat meningkatkan profil darah tepi tikus hamil yang anemia menjadi normal tanpa mendapatkan suplementasi besi. Sedangkan pada kelompok oral dan parenteral selain mendapatkan pakan standar AIN 93 juga mendapatkan suplementasi besi secara oral dan parenteral, akan tetapi rata-rata peningkatan yang terjadi tidak berbeda jauh dengan peningkatan yang terjadi pada kelompok kontrol dengan melihat beda mean masing-masing nilai profil darah tepi pada setiap kelompok perlakuan (tabel 4.3). Ada kemungkinan tidak adanya perbedaan profil darah tepi antara ketiga kelompok perlakuan ini terkait dengan proses absorpsi dan proses metabolisme zat besi dengan adanya mekanisme pengaturan absorpsi jika asupan besi berlebihan baik dari makanan maupun suplementasi oral dan parenteral.

Berkaitan dengan absorpsi besi, menurut Agustriadi dan Suega (2006) mengatakan bahwa dalam keadaan normal sangat sedikit besi dari makanan yang diserap, jumlah yang dikeluarkan melalui urin adalah minimal, dan sebagian besar dari seluruh besi dalam tubuh secara terus menerus didistribusikan ke seluruh tubuh dalam beberapa lingkaran metabolisme. Karena tidak ada jalan untuk mengekskresikan besi secara berlebihan, absorpsi usus harus diatur, bila tidak akan ditimbun di dalam jaringan dalam jumlah yang toksik.

Proses absorpsi besi ada 3 fase, salah satunya adalah fase mukosal yaitu suatu proses aktif yang sangat kompleks dan terkendali dimana sel absorptif pada puncak vili-vili usus feri dikonversi menjadi fero oleh enzim ferireduktase yang dimediasi oleh duodenal *cytochrome b-like* (DCYTB). Transpor melalui membran difasilitasi oleh protein *divalent metal transporter 1* (DMT1). Setelah besi masuk ke sitoplasma, sebagian disimpan dalam bentuk feritin, sebagian dikeluarkan ke katableter usus melalui *basolateral transporter* (feroportin/FPN). Pada proses ini terjadi oksidasi dari fero menjadi feri oleh enzim ferooksidase (a.l. *hephaestin*), lalu feri diikat oleh apotransferin dalam katableter usus. Terdapat fenomena *mucosal block*, dimana setelah beberapa hari dilakukan bolus besi dalam diet, maka enterosit resisten terhadap absorpsi besi berikutnya. Hambatan ini mungkin timbul karena akumulasi besi dalam enterosit sehingga menyebabkan *set-point* diatur seolah-olah kebutuhan besi sudah berlebihan.

Beberapa hal yang meregulasi absorpsi besi dalam usus yaitu, *Dietary regulator* (jenis diet dengan bioavaibilitas besi yang tinggi dan adanya factor enhancer akan meningkatkan absorpsi besi), *Stores regulator* (besarnya cadangan besi dapat mengatur tinggi rendahnya absorpsi besi), *Erythropoetic regulator* (besarnya absorpsi besi berhubungan dengan kecepatan eritropoesis) dan hepsidin yang diperkirakan berperan sebagai *Soluble regulator* absorpsi besi di usus.

Hepsidin adalah sebuah hormon peptida yang dihasilkan di dalam hati dan mengatur penyerapan zat besi dalam tubuh. Hepsidin mencegah tubuh menyerap lebih banyak besi dari yang diperlukan baik yang berasal dari makanan atau suplemen dan menahan pengambilan zat besi dari sel. Keseimbangan zat besi dalam tubuh diatur oleh hepsidin dan reseptor ferroportin yang mengangkut zat

besi. Ketika konsentrasi hepsidin rendah, zat besi selular dilepaskan ke dalam plasma menembus membran dan bergabung dengan ferroportin (FPN). Ketika konsentrasi hepsidin tinggi, hepsidin berikatan dengan ferroportin, dan ferroportin masuk dan didegradasi oleh hepsidin. Sebagai konsekuensi dari hilangnya ferroportin, ekspor zat besi selular berkurang dan besi terakumulasi dalam feritin sitoplasma (Ganz et al, 2007).

Hormon hepsidin pertama kali diisolasi oleh Park et al pada tahun 2000 pada saat mempelajari karakter antimikrobal berbagai cairan tubuh manusia. Selanjutnya pada tahun 2001 mengisolasi suatu peptida baru dari urin dan menamakannya hepsidin (Park et al, 2001). Sedangkan Krause et al (2000) juga mengisolasi peptida yang sama dari ultrafiltrat plasma dan menamakannya LEAF-1 (*Liver expressed antimicrobial peptide*), suatu peptida dengan karakter antimikrobal yang diekspresikan oleh hati. Yang istimewa dan tidak seperti peptida antimikrobal lainnya yang sekuen peptidanya sangat bervariasi antar species, pada beberapa species mamalia (tikus, babi) dan ikan sekuen hepsidinya ternyata hampir identik dengan hepsidin manusia dan tikus yaitu pada manusia hanya terdapat satu macam hepsidin, sedangkan pada tikus didapatkan dua macam hepsidin yaitu hepsidin 1 dan 2.

Hepsidin ini diyakini sebagai regulator kunci dari homeostasis besi dengan cara meregulasi absorpsi besi di usus, mendaur ulang besi dari makrofag dan mengontrol persediaan besi di dalam hati. Hormon hepsidin ini juga muncul untuk meregulasi transpor besi melalui *placental syncytiotrophoblast* selama kehamilan (Nemeth dan Ganz, 2006).

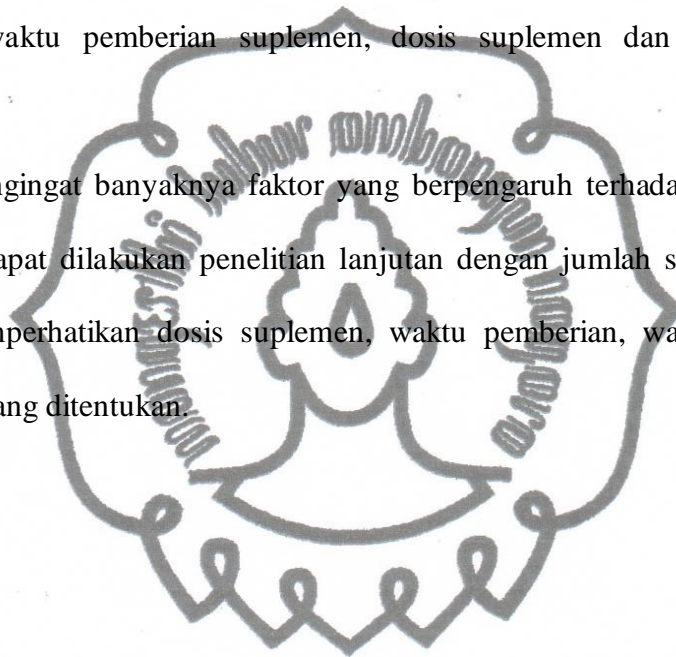
Pada tikus transgenik over ekspresi hepsidin diasosiasikan dengan anemia pada inflamasi dan anemia defisiensi besi yang berat. Meskipun pada tikus ekspresi hepsidin menunjukkan berbanding terbalik dengan absorpsi dan ekspresi protein transport besi (Frazer et al (2002) dalam Young et al 2009), namun sampai saat ini hubungan yang signifikan antara ekspresi hepsidin dan absorpsi besi pada manusia belum ditetapkan. Hal ini disebabkan karena ukuran dari protein ini yang kecil (25-AA) sehingga sulit untuk diukur (Young, 2009).

Hubungan antara hepsidin dan metabolisme besi diungkapkan pertama kali oleh Pigeon et al (2001) saat meneliti respon hati terhadap beban besi yang berlebihan yang menyatakan bahwa mRNA hepsidin diproduksi oleh hepatosit dan lipopolisakarida serta beban besi yang berlebihan baik secara oral maupun parenteral dapat merangsang produksi hepsidin sebagai *feedback* terhadap keadaan besi berlebihan tersebut. Untuk membuktikan bahwa hepsidin dapat secara langsung sebagai sensor pada homeostasis besi, Nicolas et al (2002) membuat model tikus percobaan transgenik dengan over ekspresi hepsidin. Model transgenik tersebut menunjukkan kadar besi tubuh dan anemia mikrositik yang berat, sedangkan fetusnya mati pada masa perinatal dengan anemia defisiensi besi yang berat, sehingga disimpulkan bahwa hepsidin merupakan suatu *regulator negatif uptake* besi di usus serta *release* besi dari makrofag maka terjadi retensi besi di makrofag (Agustriadi dan Suega, 2006).

Berdasarkan gambaran dari hasil penelitian-penelitian tersebut di atas dapat dijabarkan bahwa absorpsi besi pada tikus coba dalam penelitian ini dapat pula terkait dengan adanya hormon hepsidin dan pengaruhnya terhadap absorpsi

dan metabolisme zat besi yang berasal dari makanan dan suplemen baik secara oral dan parenteral. Sehingga memang diperlukan analisa yang lebih lanjut sehubungan dengan adanya hasil yang tidak berbeda bermakna antara suplemen secara oral, parenteral dan kelompok kontrol. Selain hal tersebut mungkin hasil yang tidak berbeda bermakna dipengaruhi oleh jumlah sampel yang sedikit, waktu evaluasi, waktu pemberian suplemen, dosis suplemen dan target Hb yang ditentukan.

Mengingat banyaknya faktor yang berpengaruh terhadap hasil penelitian ini maka dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar, memperhatikan dosis suplemen, waktu pemberian, waktu evaluasi dan target Hb yang ditentukan.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan yang secara klinis dan statistik signifikan pada profil darah tepi tikus putih (eritrosit, Hb, PCV, MCV, MCHC, MCH) hamil anemia setelah pemberian suplemen besi oral dan parenteral (masing-masing nilai $p > 0.05$).

B. Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat melanjutkan penelitian ini dengan jumlah sampel yang lebih besar, waktu evaluasi yang lebih lama, dosis suplemen yang lebih akurat, dan waktu pemberian suplemen yang lebih tepat.
2. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat menambahkan parameter serum ferritin untuk mengetahui perbedaan simpanan besi yang terbentuk setelah diberikan suplemen besi oral dan parenteral serta mendapatkan hasil penelitian yang lebih akurat.