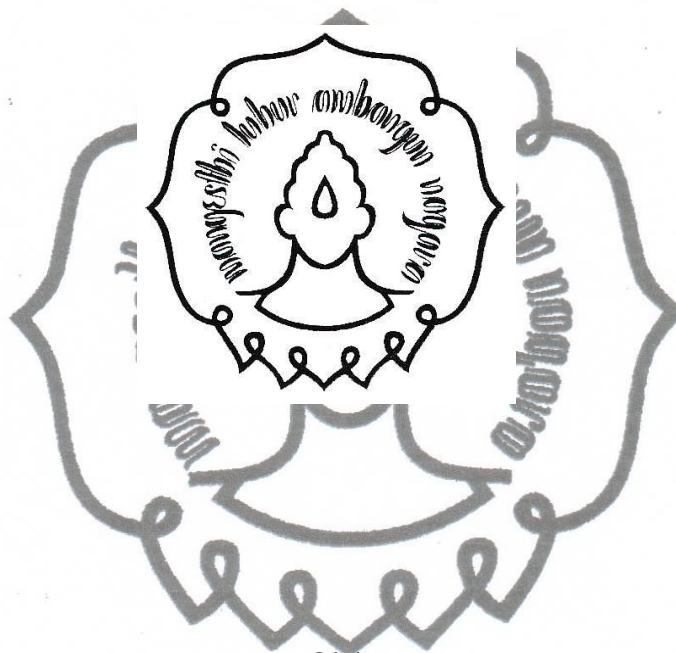


PERBEDAAN PENGARUH SUPLEMENTASI BESI PERORAL DAN PARENTERAL  
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA ) PADA TIKUS WISTAR ( *Rattus*  
*Novergicus* ) HAMIL ANEMIA

TESIS

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister

Program Studi Ilmu Gizi



Oleh

Lia Ratna Sari

S531008003

PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET

SURAKARTA  
*commit to user*  
2012

**PERBEDAAN PENGARUH SUPLEMENTASI BESI PERORAL DAN PARENTERAL  
TERHADAP KADAR MALONALDEHYDE (MDA) PADA TIKUS WISTAR  
( *Rattus Novergicus* ) HAMIL ANEMIA**

**TESIS**

**Oleh**

**Lia Ratna Sari**

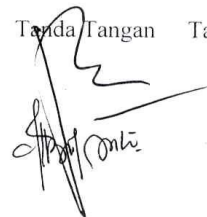
**S531008003**

Komis  
Pembimbing  
Pembimbing I  
  
Pembimbing II

Nama

Prof.Bambang S.dr.,M.Med.Sci,R.Nutr.,SpGK.  
NIP.194703111976031001  
Dr.Budiyanti Wiboworini,M.Kes  
NIP.196507151997022001

Tanda Tangan Tanggal



**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 PERORAL DAN PARENTERAL  
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA) PADA TIKUS WISTAR  
( *Rattus Novergicus* ) HAMIL ANEMIA**

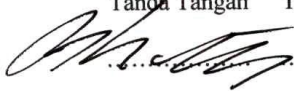

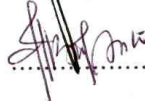
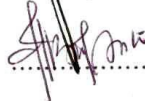
**TESIS**

**Oleh**

**Lia Ratna Sari**

**S531008003**

Tim Penguji

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Prof. dr. Bhisma Murti, M.Sc,MPH.,Phd NIP. 195510211994121001		.....
Sekretaris	Prof. Dr. Oemar Hartanto, dr.,Sp.S(K) NIP 194703181976101001		.....
Anggota Penguji	Prof.Bambang S,dr.,M.Med.Sci,R.Nutr.,SpGK. NIP.194703111976031001		.....
	Dr.Budiyanti Wiboworini,M.Kes NIP.196507151997022001		.....

**Telah dipertahankan di depan penguji  
Dinyatakan telah memenuhi syarat  
Pada tanggal 2012**



Direktur Program Pasca Sarjana UNS

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

Ketua Program Studi Ilmu Gizi



Dr. Dra. Diffah Hanim, M.Si  
NIP. 19640220199003200

## PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul : “ **PERBEDAAN PENGARUH SUPPLEMENTASI BESI PERORAL DAN PARENTERAL TERHADAP KADAR MALONALDEHYDE (MDA) PADA TIKUS WISTAR ( *Rattus Novergicus*) HAMIL ANEMIA**” ini adalah karya 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 dikemudian 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 isi 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,

*commit to user* Lia Ratna Sari

S 531008003

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmatNya penulis berhasil menyelesaikan penulisan tesis ini, guna memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Ilmu Gizi.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan sebesar-sebesarnya kepada yang terhormat Prof. Bambang S,dr. M.Med.Sci.Nutr,SpGK selaku pembimbing utama dan dr. Budiyantri Wiboworini, MKes selaku pembimbing kedua yang telah membimbing dan meluangkan waktu serta perhatian sehingga terselesaikannya tesis ini.

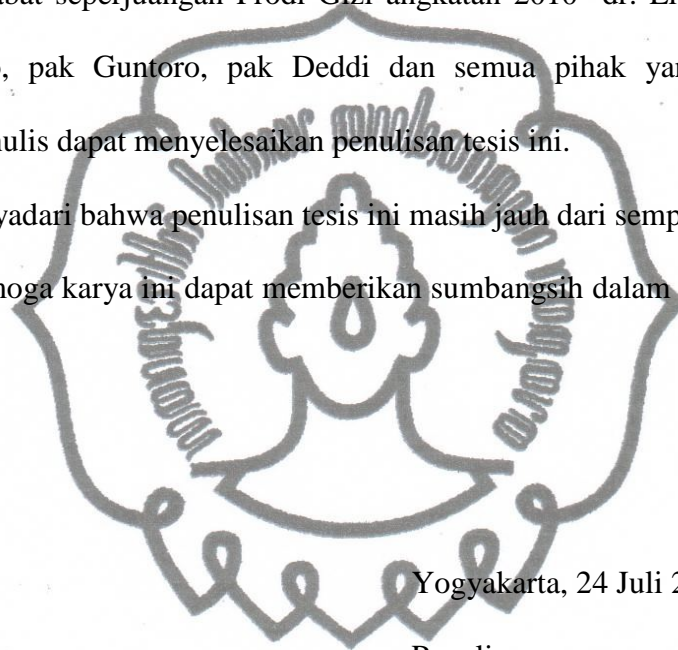
Penulis juga menyampaikan terimakasih kepada pihak-pihak sebagai berikut :

1. Prof.Dr.Ir.Ahmad Yunus, MS direktur Program Pasca Sarjana dan Dr. Dra. Diffah Hanim, M.Si Ketua Program Studi Ilmu Gizi Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan Pasca Sarjana
2. Prof.dr. Bhisma Murti, M.Sc, MPH.,Ph.D yang telah memberikan bimbingan terhadap metode penelitian dan analisis statistic dalam penelitian ini.
3. Segenap dosen Program Studi Ilmu Gizi Program Pasca Sarjana UNS yang telah membekali ilmu yang sangat berarti bagi penulis.
4. Pendamping setiaku Thaqibul Fikri N, M.Si yang telah memberi semangat, memotivasi dan menemani dari awal pendidikan hingga akhir penulisan tesis ini, dan cahaya hatiku M, Fadhiil D, Nabilah Labibatul F, dan M. F. Azka, yang selalu menemani dan menghibur hatiku .

*commit to user*

5. Ayah dan ibu tercinta Prof.Dr.Mulyadi, Apt dan Dr. Sri Mulyani,Apt , kakakku tercinta Dr. Hanung Adi N, M.Eng dan dr. Ririn Mardiasuty dan keponakanku tercinta Hanim, Maryam dan Hasna senantiasa menjadi penyemangat dan memberikan doa bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan Pasca Sarjana ini.
6. Ayah ibu mertua tercinta Imam Muchoyar dan Warreni Desi, yang telah memberikan doa dan semangat bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan Pasca Sarjana ini
7. Sahabat-sahabat seperjuangan Prodi Gizi angkatan 2010 dr. Listiana , mbak Tuti , mbak Retno, pak Guntoro, pak Deddi dan semua pihak yang telah membantu sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari sempurna, namun penulis berharap semoga karya ini dapat memberikan sumbangsih dalam pengembangan Ilmu Gizi.



Yogyakarta, 24 Juli 2012

Penulis

Lia Ratna Sari

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	HAL
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
ABSTRAK.....	xi
 BAB I. PENDAHULUAN.....	 I
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	6
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Definisi Anemia.....	7
B. Etiologi Anemia.....	7
C. Anemia Defisiensi Besi dalam Kehamilan.....	8
D. Anemia dengan Stres Oksidatif.....	10
E. Radikal Bebas.....	11
F. MDA (Malondialdehyde).....	12



G. Mekanisme Stres Oksidatif terhadap Kehamilan.....	15
H. Pemberian Suplementasi Zat Besi untuk ibu hamil.....	20
I. Hipotesis Penelitian.....	24
J. Kerangka Pikir.....	25

### BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian.....	26
B. Lokasi Penelitian.....	26
C. Populasi Penelitian.....	26
D. Variabel Penelitian.....	28
E. Pelaksanaan Penelitian.....	29
F. Analisis Data.....	31

### BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN.....	32
B. PEMBAHASAN.....	37

### BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN.....	43
B. SARAN.....	43

DAFTAR PUSTAKA.....	44
---------------------	----

### LAMPIRAN



## DAFTAR GAMBAR

	Hal.
Gambar 2.1. Produksi Superoksida dan hydrogen peroksida menyebabkan cedera.....	17
Gambar 2.2. Patogenesis peningkatan kadar MDA hamil dan anemia.....	24
Gambar 2.3. Kerangka pikir penelitian.....	25
Gambar 3.1. Alur pengkondisian tikus hamil menjadi anemia.....	26
Gambar 3.2. Alur penelitian.....	30
Gambar 4.1. Perbandingan kadar MDA pada kelompok oral pre post perlakuan.....	35
Gambar 4.2. Perbandingan kadar MDA kelompok parenteral pre post perlakuan.....	36
Gambar 4.3. Perbandingan kadar MDA kelompok control pre post perlakuan.....	36
Gambar 4.4. Perbandingan kadar MDA pre post ketiga kelompok perlakuan.....	37

## DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 4.1. Deskripsi analisis kadar MDA masing-masing perlakuan.....	32
Tabel 4.2. Analisis uji data kadar MDA antar perlakuan.....	33



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Biodata Mahasiswa

Lampiran B. Ethical Clearance

Lampiran C. Surat Keterangan Penelitian

Lampiran 1. Hasil Uji Pendahuluan ( kadar hemoglobin tikus hamil anemia)

Lampiran 2. Komposisi AIN-93

Lampiran 3. Prosedur MDA Plasma

Lampiran 4. Analisis kadar MDA sebelum perlakuan

Lampiran 6. Analisis kadar MDA sesudah perlakuan

Lampiran 7. Analisis One Way Anova pada ketiga perlakuan

Lampiran 8. Analisis Post Hoc Test

Lampiran 9. Gambar normalitas data pre post perlakuan

Lampiran 10. Analisis data ketiga kelompok post perlakuan

Lampiran 11. Analisis Post Hoc Test

Lampiran 12. Grafik post perlakuan terhadap ketiga kelompok

Lia Ratna Sari. NIM.S531008003. Perbedaan Pengaruh Suplementasi Besi Peroral dan Parenteral Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) pada Tikus Wistar (*Rattus Novergicus*) Hamil Anemi. Tesis: Program Studi Magister Ilmu Gizi Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta, 2012. Pembimbing I: Prof.Bambang S,dr.,M.Med.Sci,R.Nutr.,SpGK. Pembimbing II: dr. Budiyantri Wiboworini, M.Kes

## ABSTRAK

Anemia Defisiensi Besi dalam kehamilan merupakan masalah kesehatan yang dialami wanita terutama negara berkembang. Anemia dalam kehamilan berdampak tidak baik terhadap ibu dan janin. Peningkatan stress oksidatif pada ibu hamil anemia berisiko kematian ibu dan mengganggu pertumbuhan janin. Kadar malondialdehyde (MDA) merupakan biomarker peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif. Pemberian suplemen zat besi dapat meningkatkan kadar MDA karena zat besi adalah logam transisi yang mudah mengkatalisis berbagai reaksi yang merusak di dalam sel. Pemberian zat besi dapat diberikan secara oral dan parenteral. Tujuan penelitian adalah perbedaan pengaruh suplementasi zat besi peroral dan parenteral terhadap kadar MDA tikus hamil anemia.

Metode penelitian: Eksperimen dengan design *Randomized Control Trial* (RCT) . Populasi penelitian ini adalah tikus Wistar hamil dikondisikan anemia sebanyak 30 ekor. Perlakuan dibagi menjadi 3 kelompok dan masing-masing kelompok berjumlah 10 ekor. Kelompok pertama diberikan suplementasi zat besi secara peroral, kelompok kedua diberi suplemen zat besi secara parenteral dan kelompok ketiga sebagai kontrol (pemberian pakan standar AIN-93). Tikus hamil anemia dan diberi perlakuan selama 14 hari. Kadar MDA dihitung saat hari ke 0 dan 14 dengan metode spektrofotometri. Pengolahan data menggunakan uji analisis one way Anova dan dilanjutkan Post Hoc Test.

Hasil Penelitian: Peningkatan kadar malondialdehyde terhadap kelompok parenteral setelah diberikan suplementasi zat besi selama 14 hari. Hasil analisis anova menunjukkan pada hari ke 14 terdapat perbedaan bermakna antar perlakuan dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) dan setelah dilakukan Post Hoc Test didapatkan hasil kelompok parenteral lebih tinggi meningkatkan kadar MDA dibandingkan dengan kelompok yang lain. Kesimpulan: (1) Pemberian suplemen zat besi peroral dan parenteral meningkatkan kadar malondialdehyde tikus hamil anemia (2) Pemberian suplemen zat besi parenteral lebih tinggi meningkatkan kadar malondialdehyde dibanding pemberian suplemen zat besi peroral.

Kata kunci: malondialdehyde, hamil, anemia, suplementasi zat besi

Lia Ratna Sari. NIM S 531008003. The differences of peroral and Parental iron substance supplementation to the level of Malonaldehyde (MDA) in the Anemia Pregnant Wistar Mouse (*Rattus Novergicus*). Thesis: Program of study Magister of Nutrient Postgraduate Program of Surakarta Sebelas Maret University ,2012. First Consultant: Prof.Bambang S,dr.,M.Med.Sci,R.Nutr.,SpGK. Second Consultant: dr. Budiyantri Wiboworini, M.Kes.

## ABSTRACT

Anemia Defisiensi besi in the pregnancy is a problem in the health of woman especially in the developing country. Anemia in the pregnancy gives bad effect to the mother and the embryo. The increase of oxidative stress to the anemia pregnancy mother gives a risk of death to the mother and disturbs the development of the embryo. The level of Malonaldehyde (MDA) is the biomarker lipid peroxidation of the valuing stress oxidative. The give of iron substance supplement can increase the level of MDA because the iron substance is the metal transition which is easy to catalyze all of the reactions which can disturb in the cell. The give of iron substance can give in the ways of oral and parenteral. The objectives of the research is the differences of peroral and Parenteral iron substance supplementation to the level of Malonaldehyde (MDA) in the anemia pregnant mouse. Research Methodology: Experiment with the design of *Randomized Control Trial* (RCT). The populations of the research are the wistar pregnant mice which are conditioned to have Anemia. The numbers of the mice are 30. The action divides into three groups and each group consist of 10 mice. The first group is giving the peroral iron substance supplementation. The second group is giving the parenteral iron substance supplementation and the third group is a control group (giving a standard woof AIN-93). The anemia Pregnant Mice are giving the action for 14 days. The level of MDA counts from the day of 0 and the 14th day with the method of spektrofotometri. The data analysis uses the analysis of One Way Anova then uses the Post Hoc Test.

The result of the research: the increase of the level malonaldehyde to the parenteral group after giving the iron substance of supplementation for 14 days. The result of the analysis shows in the day of 14th, there is differences between the actions with the value of  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) and after the Post Hoc Test, we can know that the result of parenteral group is more higher to the increase of the level of malondialdehyde in the anemia pregnant mice. Conclusion: (1) The giving of the peroral and parenteral iron substance supplement increases the level of malonaldehyde in the anemia pregnant mouse. (2) The giving of parenteral iron substance supplement is more higher than peroral iron substance supplement in increasing the level of malonaldehyde.

Key words: malondialdehyde, Pregnant, Anemia, Iron substance supplement.

*commit to user*

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Anemia didefinisikan sebagai keadaan menurunnya jumlah eritrosit, hemoglobin, atau hematokrit di bawah nilai normal. Keadaan patologis ini disebabkan oleh defisiensi zat gizi, kerusakan sumsum tulang atau ginjal, kehilangan banyak darah akibat perdarahan atau siklus menstruasi, serta penghancuran sel darah merah yang berlebih (Bakta, 2007).

Defisiensi besi merupakan masalah defisiensi nutrisi yang terbanyak dan merupakan penyebab anemia terbesar dalam kehamilan. Anemia defisiensi besi pada wanita hamil merupakan masalah kesehatan yang dialami oleh seluruh wanita di dunia terutama di negara berkembang. WHO (2005) melaporkan 52 % ibu hamil mengalami anemia di negara berkembang. Organisasi kesehatan dunia (WHO) mencatat sedikitnya dua miliar orang atau 40% penduduk dunia menderita anemia, terutama di negara berkembang. Hal itu disebabkan tingginya insidens malnutrisi, infeksi, dan kelainan hemoglobin di kawasan tersebut, khususnya daerah tropis. Di wilayah Asia Tenggara, yang mayoritas termasuk negara berkembang, angka kejadian anemia mencapai 70%. Data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001 menunjukkan bahwa 40,1% ibu hamil, 48,1% balita, dan 17% remaja Indonesia mengalami



anemia defisiensi besi (Samhadi, 2006). WHO melaporkan bahwa prevalensi untuk ibu – ibu hamil yang mengalami defisiensi besi sekitar 35-75 % serta semakin meningkat seiring dengan pertambahan usia kehamilan, terdapat tingginya prevalensi anemia pada ibu hamil disebabkan karena kebutuhan zat besi yang meningkat akibat perubahan fisiologi dan metabolisme pada ibu, inadequate intake terutama zat besi, gangguan penyerapan, infeksi ( malaria dan cacingan), kehamilan yang berulang, kondisi sosial, ekonomi, budaya dan pendidikan ibu (Beard, 2000).

Program suplementasi tablet tambah darah pada ibu hamil sudah dilakukan pemerintah sejak tahun 1975 kepada ibu hamil dan ibu nifas , tetapi masih terdapat kasus yang disebabkan karena anemia pada masa kehamilan. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) didapatkan data jenis pemeriksaan kehamilan di Indonesia, antara lain ibu hamil yang memeriksakan tekanan darah sebanyak 97,1%, penimbangan berat badan 94,8%, pengukuran tinggi badan 58,9%, konsumsi tablet besi 92,2%, pemeriksaan hemoglobin 33,8% (RISKESDAS , 2008).

Anemia dalam kehamilan dapat mengakibatkan dampak yang membahayakan ibu dan janin. Ibu hamil anemia memiliki bayi lahir dengan berat rendah dan meningkatkan kematian perinatal (Achadi, 2007), risiko lahir preterm dan berat badan lahir rendah dua kali lebih besar pada ibu hamil anemia sedang dan lebih dari tiga kali pada ibu hamil anemia berat selama trisemester pertama (School, 2005).

*commit to user*



Stres oksidatif adalah gangguan keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan yang dapat menimbulkan kerusakan. Oksidan yang terbentuk di dalam sel darah merah (eritrosit) adalah superoksida, hidrogen peroksida, radikal peroksil, peroksida lipid. Eritrosit sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif sebagai akibat dari peroksidasi lipid di eritrosit. Peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan sel jaringan tubuh. Peroksidasi lipid pada eritrosit menyebabkan lisis atau yang dikenal dengan hemolisis (Donne, 2006). Peroksidasi (auto-oksidasi) lipid merupakan asam lemak tak jenuh ganda, dengan reaksi berantai radikal bebas yang menghasilkan MDA (Suryohudoyo, 2000). MDA merupakan produk akhir peroksidasi lipid dan sebagai *biomarker* peroksidasi lipid untuk menilai stress oksidatif (Donne, 2006). Pemberian suplemen zat besi dapat meningkatkan kadar MDA karena zat besi adalah logam transisi redoks-aktif sehingga mudah berpindah antara ferrous ( $\text{Fe}^{2+}$ ) dan ferric ( $\text{Fe}^{3+}$ ), menerima atau memberikan suatu elektron ke berbagai substansi biologis, sehingga mengkatalisis berbagai reaksi yang merusak dalam sel (Suryohudoyo, 2000).

Peningkatan stres oksidatif pada ibu hamil anemia mengganggu ibu dan pertumbuhan janin sehingga resiko terjadi kematian ibu dan kelahiran preterm. Penelitian Setiawan *et al* (2007) menunjukkan stres oksidatif terlibat pada berbagai proses patologis pada neonatus, beberapa organ yang terkena antara lain organ paru, retina dan usus. Penelitian yang dilakukan pada tikus anemia dengan suplementasi Fe tunggal atau

*commit to user*

kombinasi terhadap kadar MDA didapatkan hasil signifikan peningkatan peroksidasi lipid dengan marker MDA (Srigidhar 2000, Bedi 2001, Sredhaar,*et al.* 2004). Penelitian tikus hamil anemia dengan suplementasi Fe tunggal dan kombinasi vitamin menunjukkan peningkatan lipid peroksidasi dengan biomarker MDA (Lachilli,*et al.* 2001).

Ma *et al.* (2010) melakukan pemberian suplemen zat besi sendiri dan zat besi kombinasi multivitamin terhadap status hematologis dan stres oksidatif pada wanita hamil anemia. Wanita hamil anemia dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok plasebo, kelompok suplementasi zat besi 60 mg/h, kelompok suplementasi zat besi dan asam folat dan kelompok zat besi dengan multivitamin. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan pada status hematologis, dan terdapat penurunan MDA yang signifikan pada kelompok zat besi multivitamin dibandingkan dengan kelompok pemberian Fe sendiri. Penelitian pemberian suplemen zat besi secara parenteral terhadap kadar MDA pada kelompok hamil anemia tidak ditemukan. Terkait dengan suplementasi zat besi, penggunaan preparat besi oral sebagai terapi anemia defisiensi besi adalah 200 mg perhari berdasarkan kandungan besi pada preparat yang digunakan. Pemberian besi sebesar 195 mg secara oral hanya akan diabsorpsi sebesar 18% yaitu 35 mg. Tingkat penyerapan akan menjadi setengah atau sepertiga bila disertai dengan makanan. Efek samping pada pemberian oral antara lain mual, rasa terbakar di dada, rasa tidak nyaman pada lambung, konstipasi dan diare (Andrews, 2004). Preparat besi oral tidak efektif karena

*commit to user*

penyerapan besi dan toleransi yang buruk maka pemberian parenteral dapat direkomendasikan (Sharma, 2004). Pemberian secara parenteral zat besi merupakan terapi alternatif anemia defisiensi besi dalam kehamilan karena dapat mengembalikan simpanan besi tubuh dengan cepat tanpa efek samping serius. Pemberian secara intravena iron sucrose dengan dosis tunggal 100 mg, 2-3 kali seminggu, hingga dosis total defisit besi terpenuhi selama 30 hari. Efek samping yang sering terjadi adalah rasa nyeri di daerah suntikan, dan dapat dihindari dengan menyuntikkan secara perlahan dan menekan pada area suntikan (Purba, 2007).

Berdasarkan uraian diatas, dilakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan pengaruh suplementasi zat besi secara oral dan parenteral terhadap kehamilan dengan anemia, menggunakan kadar MDA pada marker peroksidasi lipid.

#### B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tentang latar belakang diatas maka rumusan masalah:

Apakah terdapat perbedaan pengaruh suplementasi zat besi peroral dan parenteral terhadap kadar MDA tikus hamil anemia?

### C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui :

1. Perbedaan pengaruh suplementasi zat besi peroral dan parenteral terhadap kadar MDA tikus hamil anemia.
2. Pengaruh suplementasi zat besi peroral terhadap kadar MDA tikus hamil anemia.
3. Pengaruh suplementasi zat besi parenteral terhadap kadar MDA tikus hamil anemia.
4. Mengetahui cara suplementasi yang meningkatkan kadar MDA lebih tinggi pada tikus hamil anemia.

### D. Manfaat penelitian

1. Manfaat teoritis

Digunakan untuk menambah khasanah ilmu bahwa cara pemberian suplemen zat besi pada kondisi hamil anemia dapat mempengaruhi kadar malondialdehyde yang merupakan *marker* untuk menilai kerusakan sel.

2. Manfaat Praktis

Sebagai kajian ilmiah tentang pengaruh pemberian suplemen zat besi yang selama ini merupakan program pemerintah bagi ibu hamil , sehingga dengan hasil penelitian ini dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk menentukan cara pemberian zat besi yang dapat mengurangi dampak tidak baik terhadap ibu dan janin.

*commit to user*

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Definisi Anemia

Anemia adalah penurunan jumlah massa eritrosit sehingga tidak dapat memenuhi fungsi untuk membawa oksigen dalam jumlah yang cukup ke jaringan perifer. Anemia merupakan keadaan menurunnya kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah sel darah merah dibawah nilai normal (Arisman, 2009). Anemia defisiensi besi adalah keadaan kurangnya kadar zat besi dalam tubuh, sehingga kebutuhan Fe untuk *eritropoesis* tidak mencukupi (Hilman, 2001).

#### B. Etiologi Anemia

Secara umum , ada tiga penyebab anemia defisiensi zat besi yaitu :

1. Kehilangan darah secara kronis sebagai dampak perdarahan kronis, seperti pada penyakit ulkus peptikum, hemoroid, dan proses keganasan
2. Asupan zat besi tidak cukup dan penyerapan tidak adekuat
3. Peningkatan kebutuhan zat besi untuk pembentukan sel darah merah yang lazim berlangsung pada masa pertumbuhan bayi, masa pubertas, masa kehamilan, dan menyusui (Arisman, 2009).

### C. Anemia Defisiensi Besi Dalam Kehamilan

Hemoglobin dalam eritrosit (sel darah merah) berfungsi sebagai pengangkut oksigen, merupakan konjugasi dari 2 pasang rantai globin. Defisiensi zat besi menghasilkan kadar hemoglobin rendah di dalam sel darah merah, sehingga hemoglobin dapat digunakan sebagai parameter status besi yang memberikan suatu ukuran kuantitatif tentang beratnya kekurangan zat besi. Apabila konsentrasi hemoglobin (Hb) atau hematokrit dan jumlah sel darah merah dibawah nilai normal maka didiagnosa mengalami anemia defisiensi zat besi. WHO tahun 2000 memberikan batasan status anemia yaitu usia 0-5 tahun < 11 gr/dL, anak usia 6-11 tahun < 11,5 gr/dL, wanita tidak hamil < 12 gr/dL, dan wanita hamil < 11 gr/dL. WHO memberikan batasan khusus untuk ibu hamil yaitu anemia kategori ringan 8-11 gr/dl dan anemia berat < 8 gr/dL(Arisman, 2004). Terdapat 3 tingkat kekurangan zat besi :

1. *Iron depletion* yang ditandai dengan berkurangnya atau tidak adanya cadangan besi sehingga ferritin plasma akan menurun dan absorpsi zat besi akan meningkat.
2. *Iron deficiency erythropoiesis* yaitu terdapat tanda-tanda penurunan cadangan zat besi (depot iron) dalam tubuh , penurunan kadar besi dalam serum, dan penurunan kadar transferin sampai kurang 16% , tetapi belum ada tanda-tanda anemia yang jelas.



3. *Iron deficeincy anemia*. Pada keadaan ini keseimbangan zat besi yang negatif ditandai dengan adanya anemia yang nyata, disertai dengan kelainan seperti pada tingkat dua (Fairbanks, *et al.* 1998).

Faktor yang mempengaruhi keseimbangan zat besi di dalam tubuh adalah ambilan zat besi, cadangan zat besi dan kehilangan zat besi. Sel mukosa usus memiliki kemampuan untuk mengabsorbsi zat besi dengan teori yang dikenal sebagai *mucosal barrier*, dimana sel mukosa usus dapat mempertahankan kadar ion ferro dalam sel dengan cara menjaga keseimbangan antara oksidasi-reduksi (Lee, 1994 ).

Anemia defisiensi besi pada wanita hamil merupakan masalah kesehatan yang dialami oleh wanita diseluruh dunia terutama di negara berkembang. Selama kehamilan terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kebutuhan zat besi untuk meningkatkan massa sel darah merah, ekspansi volume plasma dan pertumbuhan janin (Scholl, 2005).



#### D. Anemia Dengan Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu gangguan keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan yang dapat menimbulkan kerusakan (Droge, 2002).

Oksidan yang terbentuk di dalam sel darah merah (eritrosit) adalah superoksida, hidrogen peroksida, radikal peroksil, peroksida lipid. Superoksida didalam eritrosit terbentuk karena proses autooksidasi Hb menjadi metHB. Ion  $\text{Fe}^{2+}$  dari Hb sangat rentan terhadap oksidan dimana terbentuk metHB yang tidak mampu mengangkut oksigen. (Lautan, 1997). Eritrosit sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif sebagai akibat dari peroksidasi lipid di eritrosit. Peroksidasi lipid pada eritrosit menyebabkan lisis atau yang dikenal dengan hemolisis (Donne, 2006). Peroksidasi (auto-oksidasi) lipid adalah asam lemak tak jenuh ganda merupakan suatu reaksi berantai radikal bebas. Reaksi tersebut dicetuskan oleh radikal hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) yang mengekstraksi satu hidrogen dari lemak tidak jenuh ganda sehingga terbentuk radikal lemak, melalui beberapa proses maka terbentuklah MDA, suatu radikal bebas yang merupakan metabolit reaktif peroksidasi lipid (Suryohudoyo, 2000). MDA merupakan produk akhir peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif (Donne, 2006).

#### E. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya. Suatu kelompok bahan kimia dengan reaksi jangka pendek yang memiliki satu atau lebih elektron bebas (Droge, 2002).

Radikal bebas dapat terbentuk *in vivo* dan *in vitro* secara :

1. Pemecahan satu molekul normal secara homolitik menjadi dua.  
Proses ini jarang terjadi pada sistem biologi karena memerlukan tenaga yang tinggi dari sinar ultraviolet, panas, dan radiasi ion
2. Kehilangan satu elektron dari molekul normal
3. Penambahan elektron pada molekul normal.

Pada radikal bebas elektron yang tidak berpasangan tidak mempengaruhi muatan elektrik dari molekulnya, dapat bermuatan positif, negatif atau netral. Radikal bebas terpenting dalam tubuh adalah radikal derivat dari oksigen yang disebut kelompok oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS), termasuk di dalamnya adalah triplet ( $3O_2$ ), tunggal (*singlet*/ $O_2$ ), *anion superoksida* , radikal hidroksil, nitrit oksida (NO), peroksinitrit, asam hipoklorus, hidrogen peroksida, radikal *alkoxyl*, dan radikal peroksil. Bentuk lain adalah radikal yang mengandung sulfur yang diproduksi pada oksidasi *glutation* menghasilkan radikal *thiol* (Araujo, et al, 1998).

#### F. MDA ( *Malondialdehyde* )

Asam lemak tidak jenuh ganda mudah sekali teroksidasi oleh radikal bebas atau senyawa –senyawa reaktif lainnya seperti  $H_2O_2$ . Terdapatnya logam transisi seperti Fe akan memulai pembentukan radikal lebih lanjut. Peroksidasi lipid adalah mekanisme trauma sel , baik tumbuhan atau hewan, sehingga peroksidasi lipid digunakan sebagai indikator dari stress oksidatif pada sel dan jaringan. Endoperoksida lipid berasal dari asam lemak tak jenuh ganda, bersifat tak stabil dan terurai membentuk beberapa senyawa kompleks, termasuk senyawa karbonil reaktif, terutama *malondialdehyde* ( Mc Kee, 2003), sehingga pengukuran *malonaldehyde* digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid (Mc Kee, 2003). Peroksidasi lipid dapat merusak struktur membrane , menyebabkan perubahan pada *fluiditas* dan *permeabilitas*, menghambat proses metabolik dan perubahan transport ion. Peroksidasi (auto-oksidasi) lipid adalah asam lemak tak jenuh ganda, merupakan suatu reaksi berantai radikal bebas. Reaksi tersebut dimulai oleh sebuah senyawa radikal bebas, yaitu radikal hidroksil ( $OH^\cdot$ ) yang mengekstraksi satu hidrogen dari lemak *polyunsaturated* (LH) sehingga terbentuk radikal lemak ( $L^\cdot$ ), melalui beberapa proses maka terbentuklah MDA. MDA adalah senyawa yang sangat reaktif merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid, dan digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif (Patrick, 2006).

Asam lemak tak jenuh ganda yang mengandung dua atau lebih ikatan rangkap sangat rentan terhadap oksidan oleh radikal bebas atau molekul-molekul reaktif lainnya. Molekul reaktif seperti radikal hidroksil menarik atom hidrogen dari ikatan rangkap asam lemak jenuh dan membentuk radikal peroksil lipid. Radikal ini kemudian bereaksi dengan asam lemak tak jenuh lainnya membentuk hidroperoksida lipid dan radikal peroksil lipid yang baru, yang kemudian meneruskan reaksi oksidasi terhadap lipid lainnya, yang dikenal dengan autooksidasi lipid atau peroksidasi lipid. Proses tersebut juga akan membentuk *endoperoksida siklik* yang akan terurai menjadi *malondialdehyde* (Donne, 2006).

Senyawa MDA dapat diukur secara kuantitatif dengan menggunakan metode *Thiobarbituric Acid Reactive assay*. Reaksi yang terjadi antara asam *thiobarbituric* (TBA) dan MDA membentuk kromogen berwarna merah muda yang dapat diukur absorbansinya pada panjang gelombang 532 nm. Senyawa berwarna tersebut dapat diukur konsentrasinya berdasarkan absorbansi warna yang terbentuk, dengan membandingkan pada absorbansi warna larutan standar yang telah diketahui konsentrasinya (Donne, 2006).

Radikal bebas memiliki waktu paruh yang sangat pendek sehingga sulit diukur dalam laboratorium. Kerusakan jaringan lipid akibat radikal bebas dapat diperiksa dengan senyawa MDA yang merupakan produk peroksidasi lipid. Pengukuran kadar MDA serum dapat dilakukan dengan

*commit to user*

spektrofotometrik sederhana, dimana satu molekul MDA akan terpecah menjadi 2 molekul 2-asam thiobarbiturat. Kadar MDA dapat diperiksa baik di plasma, jaringan maupun urin (Donne, 2006). Nilai normal MDA tergantung metode yang digunakan, lebih dari 4  $\mu\text{mol/l}$  dengan mengukur TBAR dengan metode kolorimetri, kadar normal hingga 2,5  $\mu\text{mol/l}$  dengan metode *fluorometri*, dan kadar 0,60 - 1  $\mu\text{mol/l}$  dengan metode HPLC (*high performance liquid chromatography*). Metode spektrofotometri dapat ditentukan kadar plasma MDA yang menunjukkan secara spesifik kadar plasma total dan memberikan hasil yang serupa dengan menggunakan HPLC. Kadar normal MDA dengan metode spektrofotometri 1,04  $\pm$  0,43  $\mu\text{mol/l}$  (Baskol, 2005).

Sredhaar *et al.* (2004) melakukan penelitian pengaruh pemberian suplementasi Fe, Fe dan Zn, dan Zn setiap hari selama 14 hari terhadap 24 tikus betina anemia. Hasil menunjukkan peningkatan peroksidasi lipid dengan marker MDA-TBA dan protein karbonil pada kelompok Fe, dan penurunan terhadap kelompok Zn dan Fe kombinasi Zn. Studi yang dilakukan Srigidhar *et al.* (2000) tentang pengaruh pemberian suplementasi zat besi terhadap stress oksidatif memberikan hasil bahwa tikus yang dibuat anemia dengan suplementasi  $\text{FeSO}_4$  selama 15 hari dan tikus tanpa suplementasi menunjukkan signifikan peningkatan marker peroksidasi lipid dengan peningkatan kadar MDA, pembentukan protein karbonil dan kerusakan DNA dengan metode elektroforesis. Srigidhar

menunjukkan bahwa dengan mikroskop elektron transmisi terlihat pada duodenum adanya gambaran erosi pada mikrovilus.

#### G. Mekanisme Stress Oksidatif Terhadap Kehamilan

Kehamilan adalah kondisi yang menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap stres oksidatif. Kehamilan ditandai dengan perubahan dinamis beberapa sistem tubuh sehingga terjadi peningkatan konsumsi oksigen dan mitokondria termasuk fetoplasenta (Casaneuva, 2003). Plasenta mengandung banyak logam transisi terutama besi. Plasenta memiliki satu lapis sel khorionik antara ibu dan janin, berfungsi sebagai pertukaran gas, nutrisi dan produk metabolik. Pelepasan oksigen dari hemoglobin ibu menggunakan tekanan parsial oksigen yang lebih rendah dari struktur plasenta dan sirkulasi janin (banyak mengandung hemoglobin) yang memiliki afinitas oksigen lebih besar (Casaneuva, 2003).

Awal plasenta terbentuk memiliki kondisi hipoksia, ketika plasenta mature dan terjadi peningkatan vaskularisasi, maka terdapat perubahan yang banyak oksigen dan banyak mengandung mitokondria sehingga merangsang untuk terbentuknya ROS. Plasenta kaya akan mitokondria merupakan kondisi yang dapat merangsang stres oksidatif. Nitrat oksida diproduksi secara lokal oleh plasenta dapat menimbulkan potensial stres oksidatif (Dotsch *et al.*2001). Perubahan spesifik yang lain dalam kondisi hamil adalah adanya peningkatan serum lipid peroksidasi,



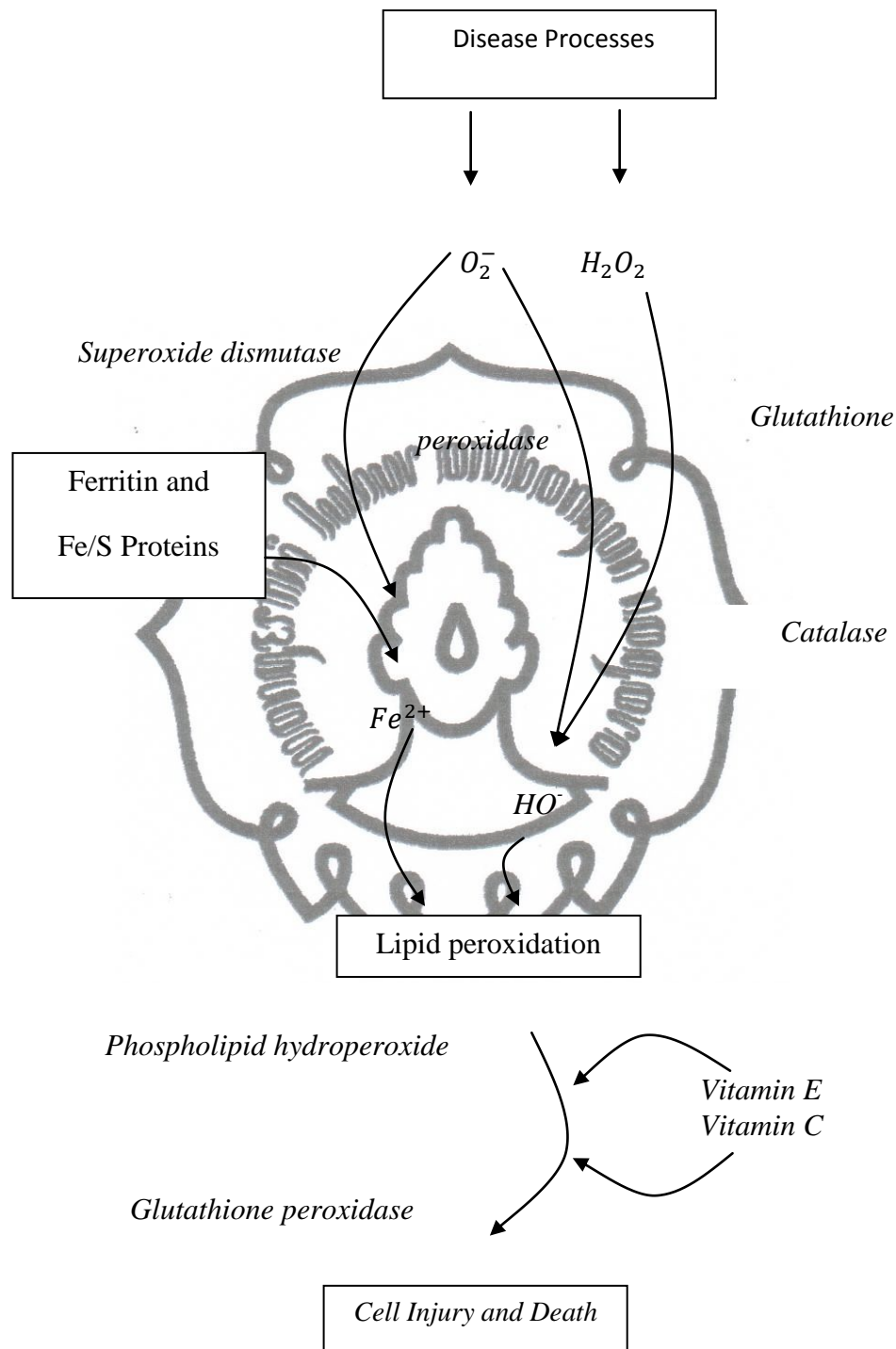
*khromolipids fluorescent*, dan asam *thiobarbituric reactive substrate* yang terjadi normal pada wanita hamil dengan nilai SOD (superoksida dismutase) lebih rendah dan mencapai maksimal pada trisemester ke dua, kemudian mengalami penurunan sampai melahirkan dibandingkan dengan wanita tidak hamil (Qanungo, 2000). S- Nitrosoalbumin dan N-nitrosothiols penting dalam nitrat oksida dan terjadi peningkatan pada wanita hamil terutama pada wanita hamil dengan preeklampsia dibandingkan wanita tidak hamil. Telah dilaporkan dalam kehamilan tanpa komplikasi terdapat peningkatan kadar MDA peroksidasi lipid dalam serum yang disebabkan adanya perubahan aktivitas peroksidasi lipid di placenta dan peningkatan total lipid dalam serum (Hubel, 1989).

Interaksi antara besi dan  $H_2O_2$  menghasilkan  $OH^\cdot$ . Reaksi Fenton dimana besi memiliki kemampuan untuk mendapatkan dan kehilangan elektron yaitu  $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ . Reaksi tersebut besi menjadi katalis oksidasi. Pelepasan besi dapat merugikan membrane selular karena efek dari prooksidan (Walter, 2002). Peningkatan stres oksidatif tidak hanya terjadi pada penyakit kronis tetapi juga ditemukan pada kehamilan, defisiensi zat besi dan kondisi kelebihan zat besi (Kurtoglu *et al.* 2001).

Zat besi adalah logam transisi redoks-aktif yang artinya dapat dengan mudah berpindah antara Ferrous atau ( $Fe^{2+}$ ) dan Ferric ( $Fe^{3+}$ ), menerima atau memberikan suatu elektron ke berbagai substansi biologis, sehingga mengkatalisis berbagai reaksi yang merusak dalam sel (Mc.Cord, 1988)

*commit to user*





Gambar 2.1

Produksi Superoksida dan hidrogen peroksida menyebabkan cedera dan kematian sel . Sumber : Mc Cord, 1988.

*commit to user*

Seperti yang ditunjukkan bahwa bentuk penyimpanan zat besi (ferritin) rentan terhadap serangan oleh radikal superoksida ( $O_2^-$ ) menyebabkan pelepasan simpanan logam. Zat besi dibebaskan akibat adanya superoksida dan produk dismutasinya, hidrogen peroksida, radikal hidroksil yang terbentuk oleh reaksi *Haber Weiss* (Mc. Cord, 1988).

Radikal hidroksil merupakan spesies pengoksidasi yang sangat kuat. Kemampuan potensial oksidasinya kedua setelah atom oksigen. Radikal hidroksil dapat diproduksi oleh sistem biologis sendiri, oleh pembentukan superoksida dengan zat besi yang redoks aktif dan hidrogen peroksida. Radikal hidroksil ini merusak rantai DNA, menginaktivasi enzim, dan mengawali peroksidasi lipid (Donne, 2006).

Penelitian yang dilakukan Lachilli *et al.* (2001) menjelaskan efek dari pemberian suplementasi besi harian dengan dosis 100mg/h besi fumarat dan asam askorbat 500 mg/h pada trisemester ketiga kehamilan terhadap peroksidasi lipid dan menunjukkan peningkatan lipid peroksidasi dengan biomarker MDA. Lachilli melakukan penelitian terhadap wanita hamil normal (tidak anemia) dengan pemberian suplementasi zat besi dengan kombinasi vitamin C dengan kontrol tanpa pemberian suplementasi. Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat plasma iron yang lebih tinggi pada kelompok suplementasi dan juga terdapat peningkatan yang bermakna pada kadar *malondialdehyde* dibandingkan dengan kelompok kontrolnya.

*commit to user*

Selama kehamilan terdapat peningkatan jumlah *polimorphonuklear leucocytes* ( PMN) yang dapat menyebabkan peningkatan ion superoksida (Fait *et al.* 2005). Stress oksidatif dapat memodulasi ekspresi reseptor sitokin dalam plasenta, *sintotrofoblas*, sel endotel vascular dan sel otot polos. Stres oksidatif juga terlibat dalam perkembangan embrio yang mengakibatkan kecacatan dan retardasi (Agarwal, 2006). Selain itu stress oksidatif menyebabkan kerusakan membrane sel, kerusakan DNA, dan *apoptosis*. Adanya keterlibatan ion logam juga dapat menginduksi produksi radikal bebas langsung melalui reaksi Haber-Weiss (Agarwal, 2006).

Mekanisme pertahanan terhadap kerusakan akibat radikal bebas dapat ditingkatkan pada proses kehamilan. Lingkungan di plasenta merupakan kondisi rentan terjadinya kerusakan akibat radikal bebas. Peran dari antioksidan dalam proses kehamilan normal sangat diperlukan melalui induksi enzim dan aktivitas dari katalase, SOD, *glutathione peroksidase*, *transferase reduktase*, dan glukosa -6- fosfat dehidrogenase serta melalui nonenzimatik yaitu vitamin C dan E, asam urat, dan thiol protein (Kharb, 2000).

$\text{Fe}^{2+}$  bereaksi dengan asam lemak tak jenuh dan oksigen memulai *kaskade peroksidasi lipid*. Oleh karena itu besi logam transisi yang memulai peroksidasi lipid dan pembentukan diena terkonjugasi ikatan ganda *chromolipid*, *alkoxyl* dan radikal peroksil yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid. Besi dapat meningkatkan radikal bebas

dan menyebabkan kerusakan dengan agen lain seperti RNS atau hiperglikemia melalui glikasi (Benzie, 1996).

#### H. Pemberian Suplementasi Zat Besi Untuk Ibu Hamil

Program suplementasi zat besi bertujuan untuk menurunkan prevalensi anemia zat gizi pada ibu hamil. Suplementasi besi atau pemberian tablet besi merupakan salah satu upaya penting dalam mencegah dan menanggulangi anemia, khususnya anemia defisiensi besi. Suplementasi besi merupakan cara efektif karena kandungan besinya yang dilengkapi asam folat sekaligus dapat mencegah anemia karena kekurangan asam folat (Katsung, 2006). Notobroto *et al.* (2007) melaporkan terdapat keterkaitan antara konsumsi tablet Fe terhadap terjadinya anemia, terutama pada trisemeter kedua, ketiga, dan masa nifas. Hal ini disebabkan kebutuhan zat besi lebih besar daripada trisemester pertama dan menunjukkan pentingnya pemberian tablet Fe untuk mencegah terjadinya anemia pada kehamilan dan nifas.

Srigidhar *et al.* (2000) melaporkan pengaruh pemberian zat besi terhadap hewan percobaan tampak penurunan *mikrovillus*, erosi pada mukosa dengan jadwal pemberian yang berbeda dan diperiksa dengan mikroskop elektron transmisi. Pemeriksaan *spectroscopy* tampak produksi hidroksil dan radikal bebas metoksil baik pada luminal maupun mukosal saluran gastrointestinal pada tikus dengan pemberian zat besi. Dilaporkan juga terdapat efek sistemik yaitu peningkatan kadar stres oksidatif 40 % ,

penurunan enzim katalase, SOD, *gluthatione peroksidase*, *alpha tokoferol* pada liver dan ginjal tikus percobaan dengan mengkonsumsi dosis zat besi setara dengan dosis manusia 100mg/hari (Matsui, 1996). Lachilli *et al.* (2001) meneliti tentang efek pemberian suplementasi zat besi dengan pemberian setiap hari (100mg besi fumarat/ hari) dan pemberian vitamin C (500mg/ hari asam askorbat) untuk wanita hamil trisemester ketiga terhadap peroksidasi lipid (kadar *malondialdehyde*) dan dilaporkan terjadi peningkatan 40% radikal bebas yang dapat menimbulkan kerusakan sel. Besi dapat meningkatkan produksi radikal bebas oleh RNA dan *hiperglikemia* melalui glikasi. Kelebihan zat besi yang disebabkan karena suplementasi zat besi jarang terjadi karena terdapat mekanisme mukosa blok, tetapi hal ini bisa terjadi apabila terdapat perubahan genetik dalam pengaturan, penyerapan dan metabolisme zat besi (Fatimah, 2007).

Pengobatan anemia defisiensi besi terdiri dari pemberian preparat per oral atau parenteral. Suplementasi parenteral lebih cepat dalam memperbaiki defisiensi besi karena tidak hanya mengobati anemianya tetapi membentuk simpan besi lebih cepat. Parenteral dapat diberikan secara intravena dan *intramuscular*. Untuk hasil yang baik bagi ibu hamil 2 kali injeksi *intramuscular* dengan dosis 250 mg diberikan dalam 4 minggu (Sharma, 2002).

Sejumlah preparat besi banyak terdapat di pasaran. Besi dalam bentuk fero paling efisien di absorpsi, maka hanya garam fero yang digunakan. Fero sulfat, fero glukonat dan fero fumarat semua efektif dan

*commit to user*

direkomendasikan untuk pengobatan bagi pasien defisiensi besi. Garam besi menyediakan besi bebas dalam jumlah yang berbeda-beda. Pada individu yang defisiensi besi, kira-kira 50-100 mg besi dapat bergabung ke dalam hemoglobin harian, dan 25% besi yang diberikan peroral sebagai garam besi dapat diabsorpsi. Karena itu, 200-400 mg besi bebas harus diberikan setiap hari untuk memperbaiki defisiensi besi yang paling cepat. Pasien dengan defisiensi zat besi mendapat terapi 3-6 bulan. Ini tidak hanya memperbaiki anemianya tetapi juga mengisi kembali besi cadangan. Respon yang dapat diukur sebagai hasil terapi besi yang berhasil dapat dilihat kurang dari seminggu (Katsung, 2006).

Terapi secara parenteral dilakukan apabila pasien tidak dapat menerima atau mengabsorpsi besi per oral dan pasien dengan kehilangan darah kronis yang berlebihan yang tidak dapat diatasi hanya dengan pemberian besi per oral. Besi dekstran adalah suatu kompleks yang stabil dari feri hidroksid dan dekstran dengan berat molekul rendah yang mengandung 50 mg unsur besi per milliliter larutan (Katsung, 2006). Indikasi pemberian secara parenteral anemia defisiensi berat, mempunyai efek samping oral, dan gangguan absorpsi. Pemberian dapat dilakukan secara intravena dan intramuskular. Pemberian parenteral dengan distribusi seluruh dosis besi yang diperlukan untuk memperbaiki defisiensi besi dalam satu kali pemberian (Sharma, 2002).

Penelitian yang dilakukan oleh Bayoumeu *et al.* (2002) tentang terapi iron terhadap wanita hamil anemia dengan pemberian intravena dan

*commut to user*

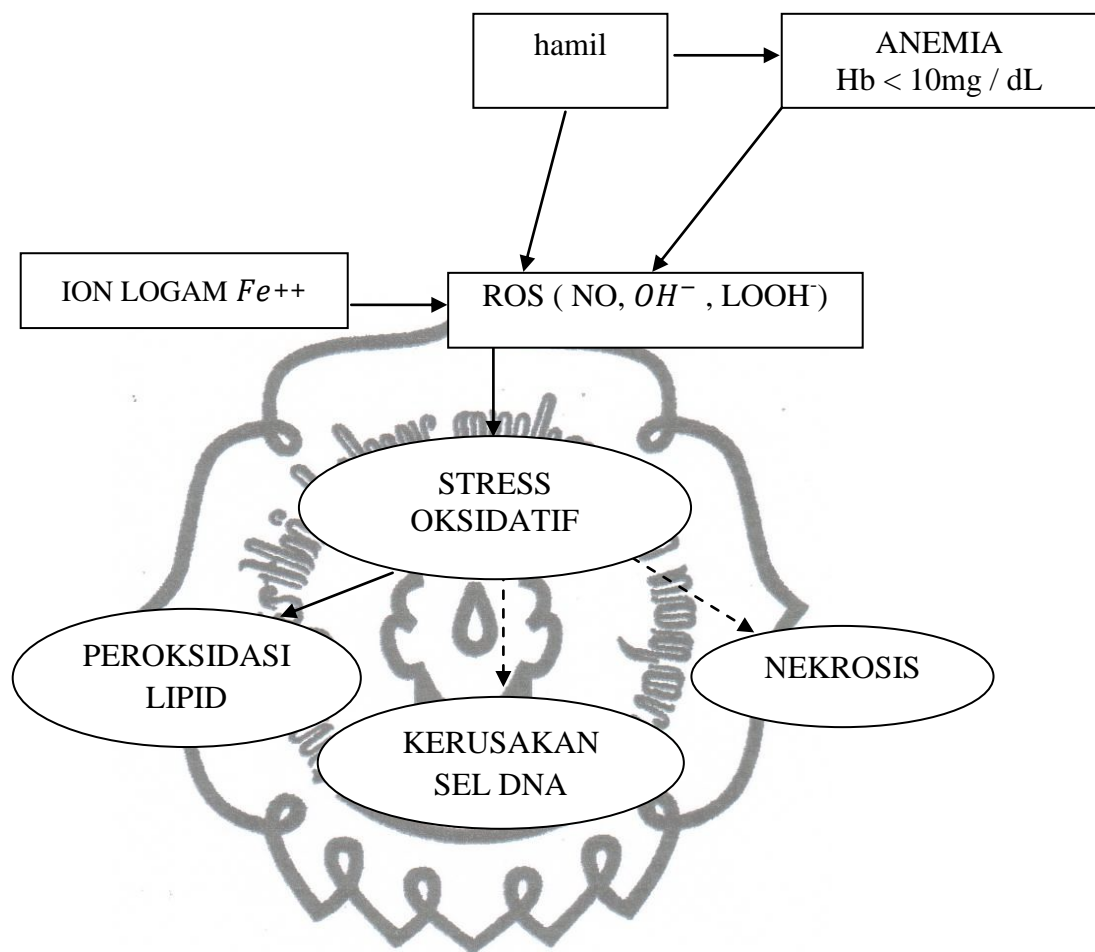


oral dengan tujuan membandingkan cara pemberian tersebut pada wanita hamil anemia didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap cara pemberian tersebut terhadap kadar Hb dengan hasil (*mean*  $\pm$  SD)  $9.6 \pm 0.79$  g/dL menjadi  $11.11 \pm 1.3$  g/dL selama 30 hari pada kelompok intravena dan  $9.7 \pm 0.5$  g/dL menjadi  $11 \pm 1.25$  g/dL selama 30 hari pada kelompok oral. Kadar ferritin lebih tinggi pada kelompok intravena dibanding dengan kelompok kontrol. Sehingga cara pemberian intravena lebih efektif untuk memperbaiki simpanan Fe. Pemberian dilakukan dalam 6 kali pemberian. Dosis yang dipergunakan dengan menggunakan perhitungan = Berat badan  $\times$  (Target Hb-Hb hitung) $\times 0,24 + 500$ mg (Bayoumeu, *et al.* 2002).

Penelitian oleh Purba *et al.* ( 2007) tentang efektivitas terapi besi intravena dan oral pada anemia defisiensi besi dalam kehamilan, dibandingkan pemberian besi *iron sucrose* intravena dosis tunggal 100mg, 2-3 kali seminggu hingga dosis total defisit besi terpenuhi dan kelompok oral dengan sulfat ferrous 300mg selama 30 hari didapatkan hasil tidak didapatkan perbedaan yang bermakna peningkatan Hb pasien antar dua kelompok. Nilai ferritin terdapat perbedaan statistik bermakna kelompok intravena lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok oral ( $p=0,041$ ). Pemberian *iron sucrose* merupakan terapi alternatif untuk anemia defisiensi besi dalam kehamilan yang dapat mengembalikan simpanan besi tubuh dengan cepat dengan tanpa efek samping yang serius (Purba, *et al.* 2007).

*commit to user*





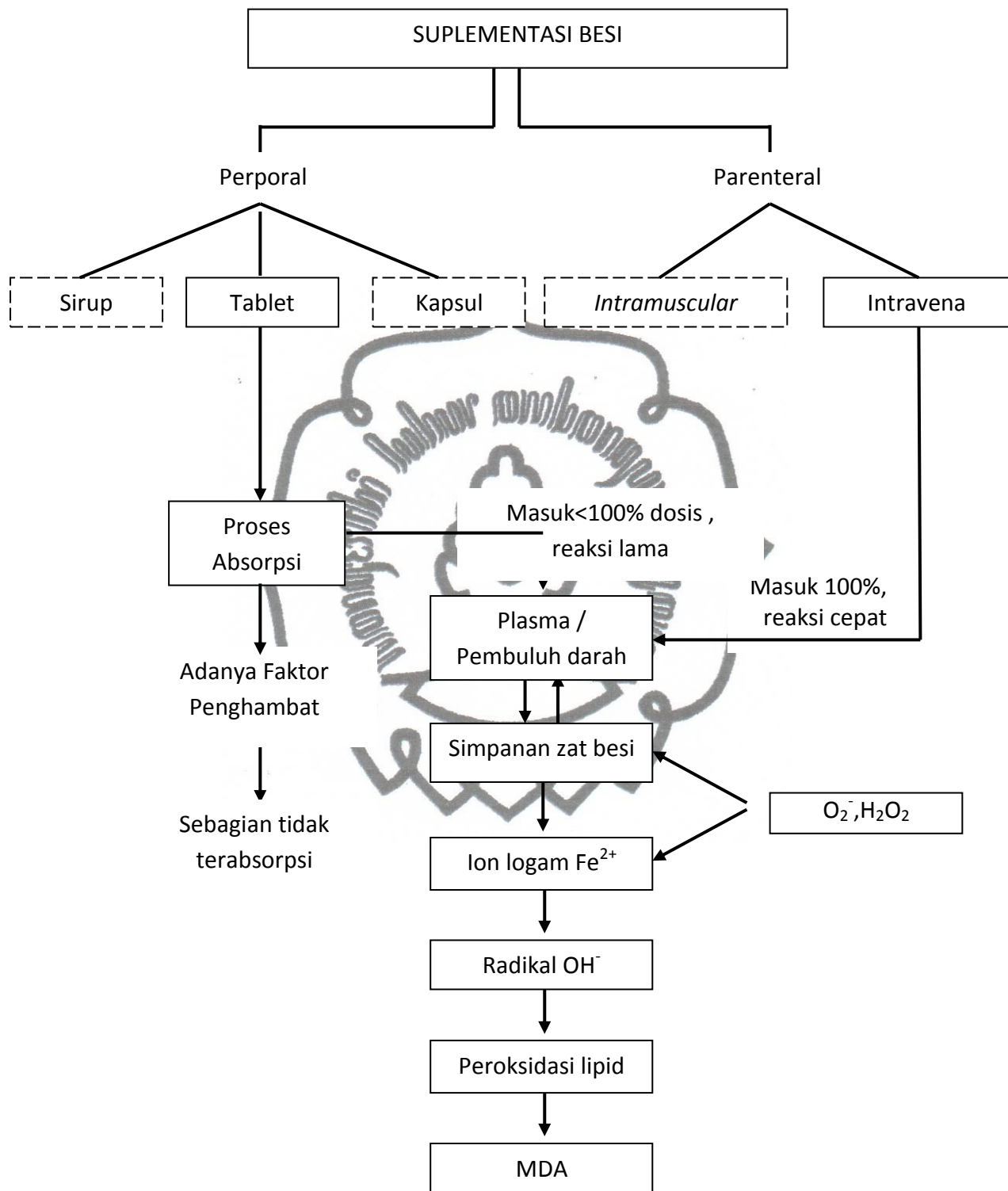
GAMBAR 2.2

PATOGENESIS PENINGKATAN KADAR *MALONDIALDEHYDE* HAMIL  
DAN ANEMIA (Modifikasi teori dengan sumber : Mc Cord, 1988)

### I. Hipotesis

Terdapat perbedaan pengaruh suplementasi besi peroral dan parenteral terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) pada tikus hamil anemia.

*commit to user*



GAMBAR 2.3  
KERANGKA PIKIR

### BAB III

#### METODOLOGI PENELITIAN

##### A. DESAIN PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan *Randomized Control Trial* (RCT).

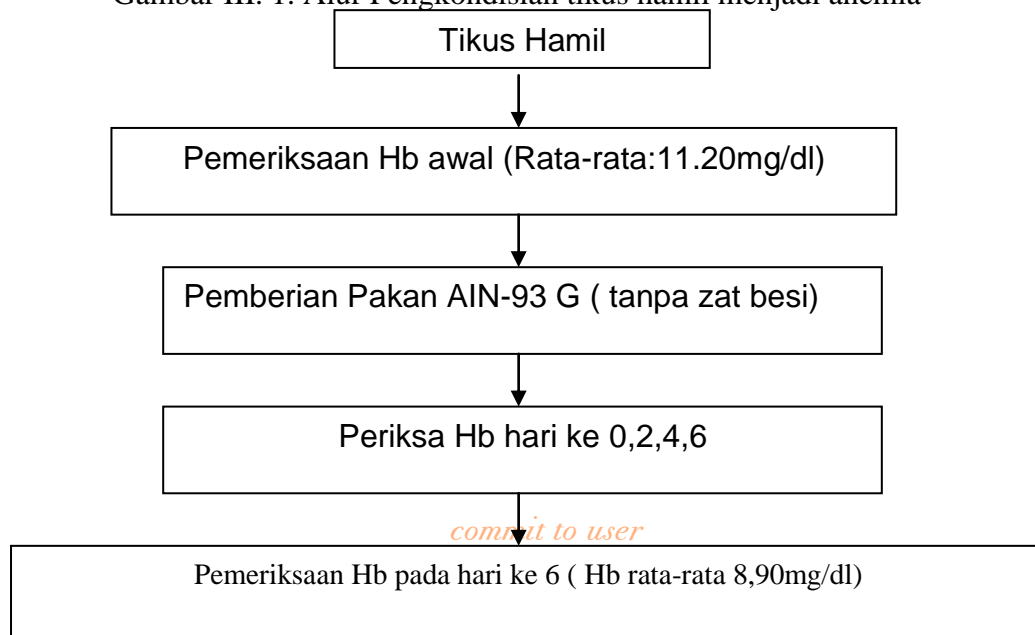
##### B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan Gizi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penelitian dilakukan selama 3 minggu.

##### C. Populasi Penelitian

Tikus betina hamil *strain wistar* dikondisikan anemia, berat 200-250 gram umur 3-4 bulan. Hewan uji diperoleh dari UPHP Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Gambar III. 1. Alur Pengkondisian tikus hamil menjadi anemia



Sebanyak 30 ekor tikus wistar (*rattus novergicus*) betina hamil dibagi dalam 3 kelompok perlakuan dengan acak sederhana, masing-masing kelompok terdiri atas 10 ekor tikus. Penentuan jumlah sampel dengan menggunakan rumus Federer (1963) adalah sebagai berikut :

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

Keterangan :

n = besar sampel dalam kelompok perlakuan

t = banyaknya kelompok perlakuan ( 3 kelompok)

$$(3-1)(n-1) > 15$$

$$2n-2 > 15$$

N > 9, maka masing-masing kelompok 10 sampel tikus.

Kriteria Inklusi :

1. Kadar Hb 8-10mg/dl
2. Hamil < 1 minggu

Cara Penentuan Dosis Terapi

Dosis terapi yang disarankan untuk anemia  $\text{FeSO}_4$  200 mg. Takaran untuk konversi dosis manusia berat badan (70kg) dengan tikus berat badan 200gram adalah 0,018 ( Ngatijan 1991), sehingga didapatkan dosis  $0,018 \times 200 = 3,6/200\text{gram BB} = 0,018\text{mg/kg BB}$ .

Untuk dosis parenteral dengan intravena ;

Dosis terapi untuk intravena menggunakan *iron sucrose* dengan dosis

BB sebelum hamil x ( hb normal-hb periksa) x 0,24x500mg untuk manusia dengan berat 70 kg ada 560 mg ( dosis sampai menaikkan 12mg/dL) konversi dengan tikus berat 200 mg : 0,018x 560 = 10,08/200gram BB = 0,050 mg/bb .

D. Variabel penelitian

Variabel bebas:

1. Suplementasi besi peroral
2. Suplementasi besi parenteral

Variabel terikat:

1. Kadar MDA plasma

Definisi operasional

Kadar MDA adalah produk akhir metabolit peroksidasi lipid yang digunakan sebagai biomarker peroksidasi lipid untuk menilai stress oksidatif. Dilakukan 2 kali tiap sampel yaitu *Pre* dan *Post* suplementasi. Metode TBA –MDA dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang 532nm (lampiran 3).

Skala yang digunakan rasio.

Suplementasi zat besi per oral adalah pemberian zat besi menggunakan sonde dilakukan setiap hari selama 15 hari dengan FeSO<sub>4</sub>. Skala rasio.

Suplementasi zat besi parenteral adalah pemberian zat besi dengan menggunakan suntikan melalui intravena dengan preparat *iron sucrose* dosis 0,050mg/bb ( kadar Hb target 12 mg/dL) dengan jadwal pemberian hari 1,2, dan 3 perlakuan ( Purba *et al.* 2007).

#### E. Pelaksanaan Penelitian

Sampel terdiri dari 30 ekor tikus putih terbagi dalam tiga kelompok, dengan masing-masing terdiri atas 10 ekor. Bahan uji dengan pemberian suplementasi besi yang diberikan secara parenteral dan peroral dan ada satu kelompok merupakan kontrol (tidak diberikan perlakuan). Pada uji pendahuluan tikus hamil dibuat anemia selama 6 hari ( untuk mengetahui anemia dilakukan pemeriksaan hemoglobin) dengan pemberian formulasi AIN-93G (Reeves, *et al.* 1993) dengan modifikasi pemberian tanpa zat besi ( lampiran 2).

Pembagian kelompok sebagai berikut :

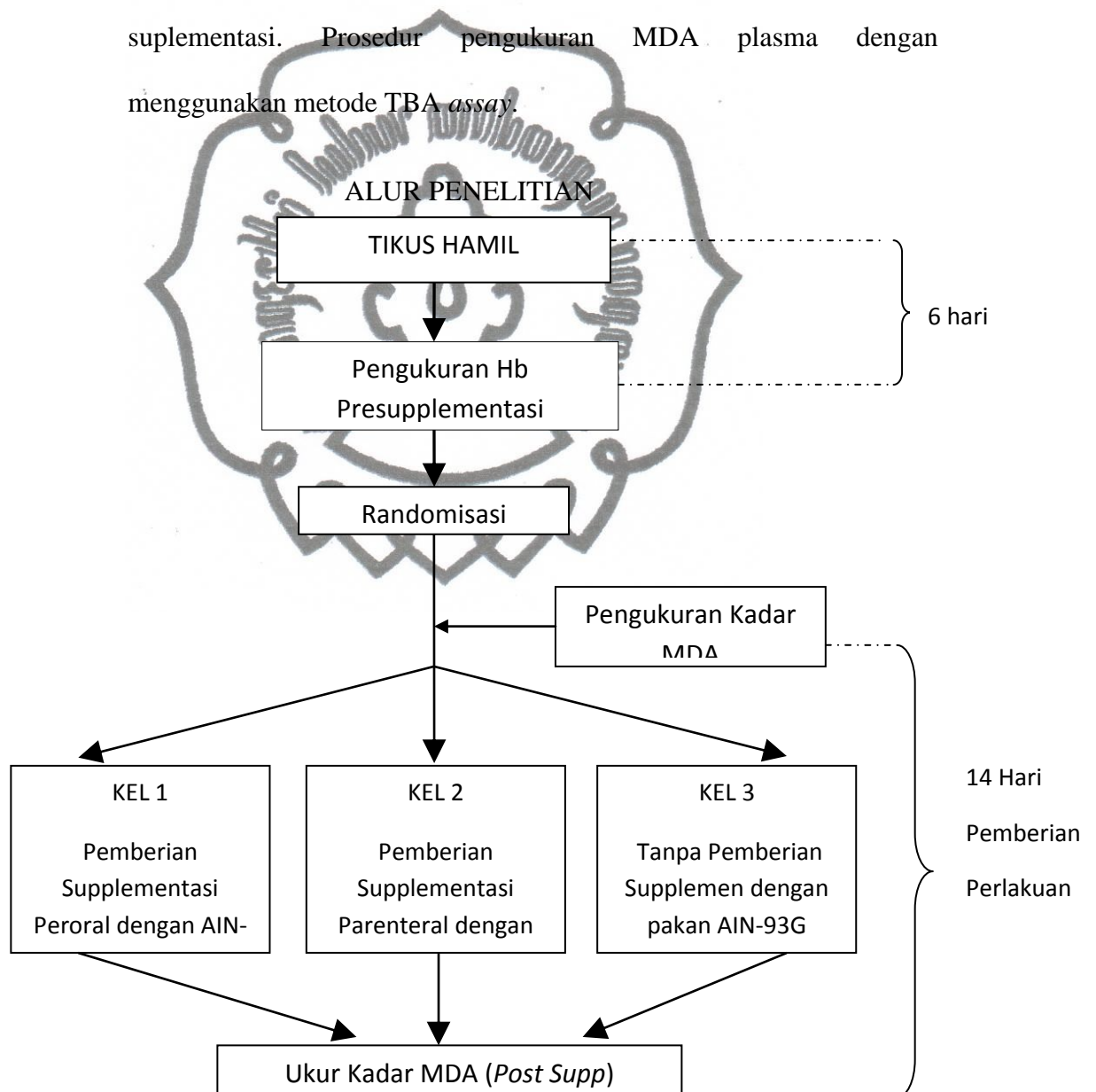
1. Kelompok 1 ( n=10) : hewan kelompok ini tikus anemia dengan pemberian suplementasi besi secara parenteral dengan injeksi intravena dengan dosis 0,050 mg/bb diberikan hari 1,2, dan 3 perlakuan dengan pemberian pakan AIN-93G.
2. Kelompok 2 (n=10) : hewan kelompok ini tikus anemia dengan pemberian suplementasi besi secara peroral yang diberikan dengan sonde dengan dosis 0,018mg/bb/hari selama 15 hari dengan pemberian pakan AIN-93G.

*commit to user*



3. Kelompok 3 (n=10) : hewan kelompok ini kelompok kontrol sehingga tidak diberikan perlakuan hanya menerima *aquabidest* dengan pemberian pakan AIN-93G.

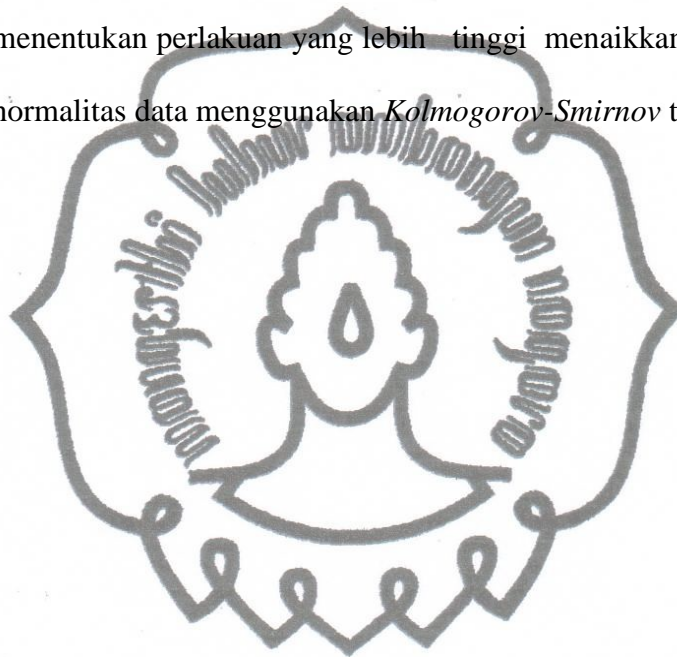
Pengambilan sampel darah tikus untuk mengukur kadar *malondialdehyde* (MDA) dan hemoglobin dilakukan *Pre* dan *Post* suplementasi. Prosedur pengukuran MDA plasma dengan menggunakan metode TBA *assay*.



Gambar III.2. Alur Penelitian  
*commit to user*

#### F. Analisis Data

Analisis menggunakan SPSS untuk mengetahui perbedaan pada 3 perlakuan dilakukan uji analisis one way anova, untuk mengetahui perbedaan yang bermakna dilanjutkan *post hoc test* untuk menentukan perlakuan yang lebih tinggi menaikkan kadar MDA. Uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov test*



## BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

### A.1. Hasil Penelitian

Pada penelitian ini diperoleh sampel sebanyak 30 subyek yang terdiri dari 10 subyek dengan suplementasi zat besi peroral, 10 subyek dengan suplementasi zat besi parenteral dan 10 subyek kontrol. Subyek dikondisikan anemia selama 7 hari dengan kadar hemoglobin kurang dari 10 mg/dl dan hamil. Penelitian pemberian suplemen zat besi dilakukan 14 hari. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil kadar *malondialdehyde* (MDA) yang dilakukan dalam pemberian zat besi secara oral dan parenteral. Normalitas data hasil telah dilakukan dengan uji normalitas hasil distribusi normal (Lampiran 9)

Kadar *Malondialdehyde* Plasma ( Kadar MDA)

Sampel yang di bandingkan (n= 10)	Kadar MDA ( $\mu\text{mol/L}$ ) Mean $\pm$ SD		Selisih rata-rata(Post-Pre)
	Sebelum Perlakuan	Sesudah perlakuan	
Oral	1,30 $\pm$ 0,58	2,13 $\pm$ 0,12	0,8300
Parenteral	1,22 $\pm$ 1,11	2,60 $\pm$ 0,10	1,3760
Kontrol	1,30 $\pm$ 0,09	1,55 $\pm$ 0,10	0,2510

Tabel IV.1. Deskriptif analisis kadar MDA masing-masing perlakuan

Tabel diatas kadar *malondialdehyde* sebelum perlakuan masing-masing kelompok menunjukkan peningkatan kadar MDA ( nilai normal MDA 0,60-1,040 $\mu\text{mol/L}$ ). Pada saat pengukuran kadar MDA sebelum pemberian suplemen zat besi, tikus hamil di kondisikan anemia dengan pemberian pakan AIN-93G.

Kadar malondialdehyde sesudah perlakuan masing-masing kelompok menunjukkan peningkatan dengan nilai mean kelompok peroral  $2,13\mu\text{mol/l}$ , kelompok parenteral  $2,60\mu\text{mol/l}$ , dan kelompok kontrol  $1,55\mu\text{mol/l}$ . Peningkatan mean kadar MDA tertinggi adalah kelompok parenteral.

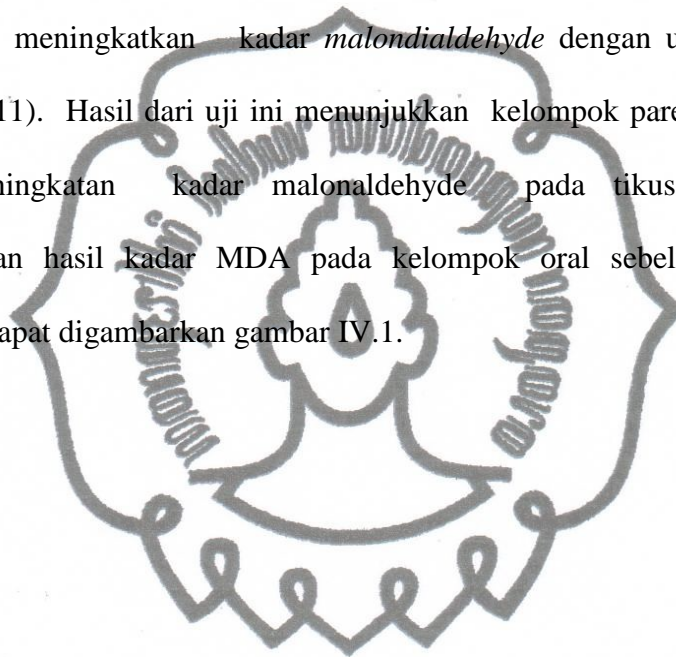
Sampel yang di bandingkan	Jumlah n =10	Kadar MDA( $\mu\text{mol/L}$ ) Mean $\pm$ SD	Signifikansi (p)
Sebelum perlakuan			
Oral – Kontrol		$1,30\pm 0,58$	0,910
Oral-Parenteral		$1,22\pm 1,11$	0,082
Parenteral-Kontrol		$1,30\pm 0,09$	0,110
Sesudah Perlakuan			
Oral-Kontrol		$2,13\pm 0,12$	0,000
Oral-Parenteral		$2,60\pm 0,10$	0,000
Parenteral-Kontrol		$1,55\pm 0,10$	0,000

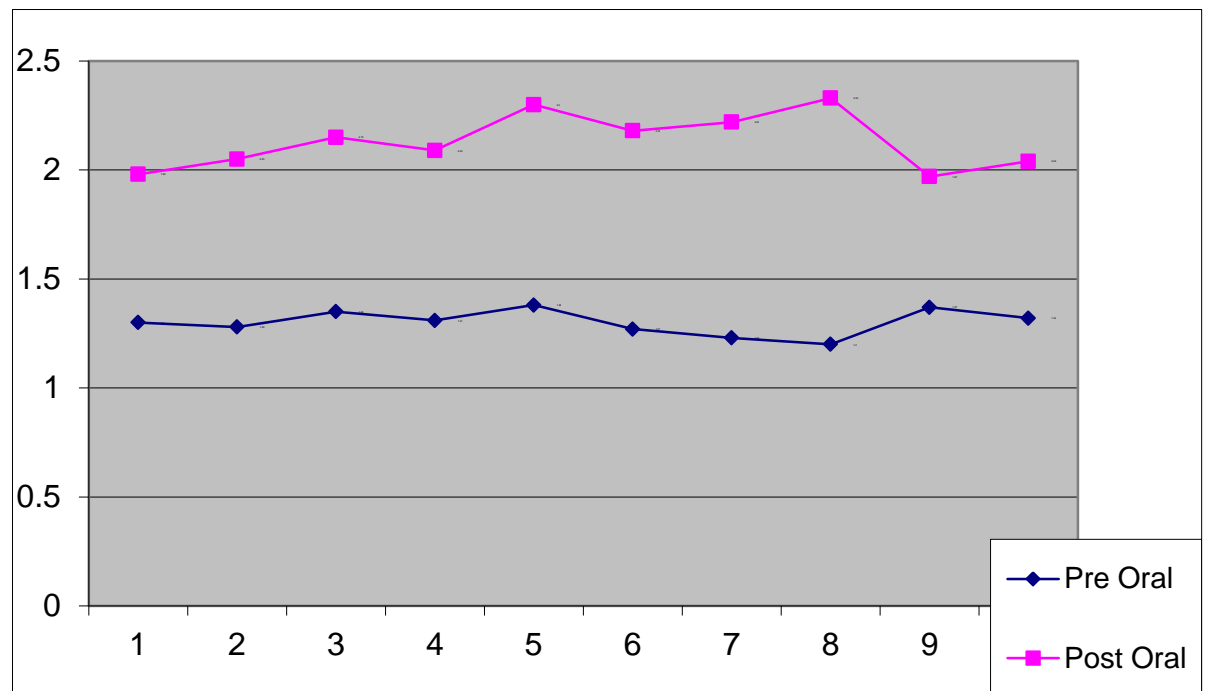
Signifikan jika  $P < 0,05$

Tabel IV.2. Hasil analisa uji t kadar MDA plasma (nmol/l) pada masing-masing kelompok perlakuan

Tabel diatas menunjukkan hasil analisis uji t pada kelompok sebelum diberikan perlakuan menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna pada masing-masing kelompok dengan  $p > 0,05$ . Hal itu menunjukkan bahwa kadar MDA plasma sebelum diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok adalah sama. Hasil uji t test yang dilakukan sesudah perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan  $p < 0,05$  (table IV.2). Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan kadar MDA pada masing-masing kelompok. Analisa dilanjutkan dengan uji One Way Anova terhadap ketiga kelompok dengan

selisih mean kadar MDA sebelum dan sesudah perlakuan hasil 0,83, 1,37, dan 0,25. Hasil analisa anova (Lampiran 10) menunjukkan perbedaan yang bermakna pada ketiga kelompok tersebut (  $p = 0,000$ ). Hasil tersebut menunjukkan terdapat perbedaan kadar MDA ( $p < 0,05$ ) terhadap kelompok pemberian oral, parenteral dan kontrol. Selanjutnya untuk menentukan cara pemberian yang lebih tinggi meningkatkan kadar *malondialdehyde* dengan uji Post Hoc Test (Lampiran 11). Hasil dari uji ini menunjukkan kelompok parenteral yang lebih tinggi meningkatkan kadar *malonaldehyde* pada tikus hamil anemia. Perbandingan hasil kadar MDA pada kelompok oral sebelum dan sesudah perlakuan dapat digambarkan gambar IV.1.

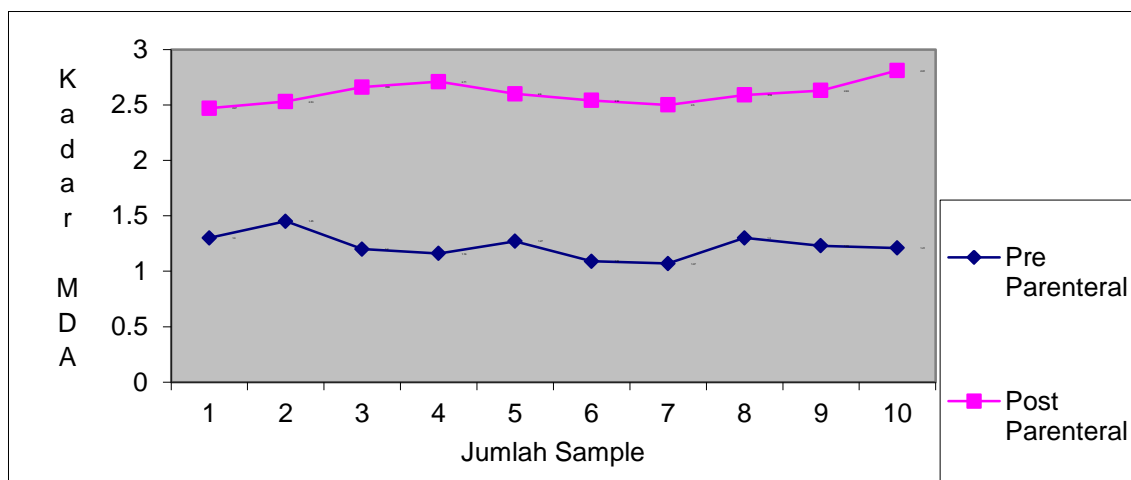




Gambar IV. 1. Perbandingan kadar *malondialdehyde* pada kelompok oral pre post perlakuan

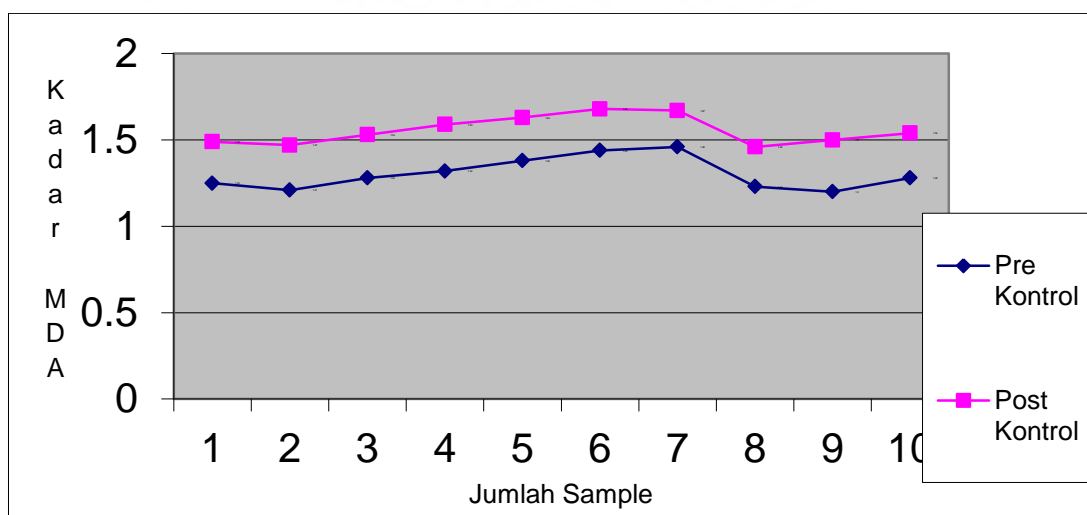
Gambar di atas menunjukkan bahwa perbandingan pemberian suplemen zat besi peroral sebelum dan sesudah menunjukkan terdapat kenaikan kadar MDA pada kelompok oral sesudah dilakukan suplementasi zat besi.





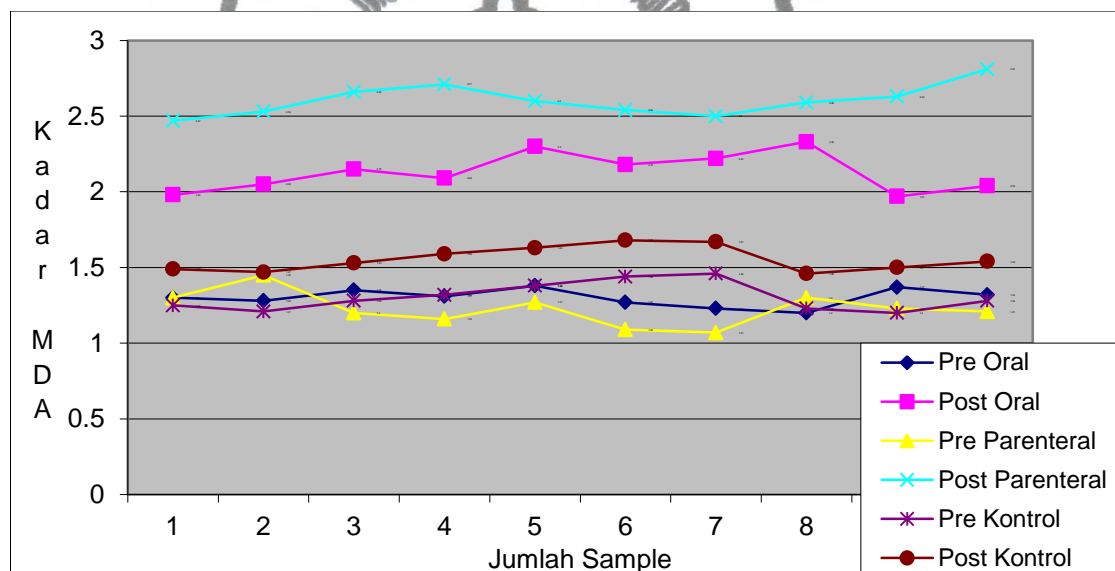
Gambar IV.2. Perbandingan kadar *malondialdehyde* kelompok parenteral yang dilakukan sebelum dan sesudah suplementasi zat besi.

Gambar di atas menunjukkan kelompok parenteral sesudah suplementasi zat besi 14 hari menunjukkan peningkatan kadar MDA. Peningkatan kadar MDA yang lebih tinggi tampak pada gambar tersebut dengan peningkatan mean kadar MDA sebelum suplementasi zat besi sebesar 1,22  $\mu\text{mol/l}$  menjadi 2,60  $\mu\text{mol/l}$  sesudah 14 hari suplementasi zat besi.



Gambar IV.3. Perbandingan kadar *malondialdehyde* kelompok kontrol sebelum dan sesudah suplementasi zat besi.

Gambar di atas menunjukkan pada perbandingan kelompok kontrol ( tidak diberikan suplemen zat besi) terjadi peningkatan kadar MDA lebih tinggi pada kelompok kontrol sesudah perlakuan , dengan pemberian pakan sesuai standar (AIN-93G). Hal tersebut menunjukkan kelompok yang tidak mendapat suplementasi zat besi terjadi peningkatan kadar *malondialdehyde*.



Gambar IV.4. Perbandingan kadar *malondialdehyde* sebelum dan sesudah perlakuan pada ketiga kelompok perlakuan.

## A.II. PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini mengetahui perbedaan pengaruh suplementasi zat besi terhadap kadar malonaldehyde dengan cara pemberian peroral dan parenteral pada tikus hamil anemia. Berdasarkan hasil rerata kadar MDA pada masing-

masing kelompok sebelum suplementasi zat besi menunjukkan mean yang rata-rata sama yaitu kelompok oral  $1,30\mu\text{mol/l}$ , kelompok parenteral  $1,22\mu\text{mol/l}$ , dan kelompok control  $1,30\mu\text{mol/l}$ . Kadar MDA mengalami peningkatan dengan nilai normal kadar MDA spektrofotometri  $0,610- 1,040 \mu\text{mol/l}$  (Baskol,2005) Dilakukan analisa uji t menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok dengan nilai  $p > 0,05$ . Hasil tersebut menunjukkan kadar malonaldehyde antar kelompok adalah sama. Hamil anemia meningkatkan kadar MDA. Peningkatan stress oksidatif ditemukan pada kehamilan, defisiensi zat besi dan kondisi kelebihan zat besi (Kurtoglu, *et al.*2001).

Gambar perbandingan masing-masing kelompok sebelum dan sesudah suplementasi zat besi menunjukkan peningkatan lebih tinggi kadar malondialdehyde setelah pemberian suplemen zat besi selama 14 hari. Pada perbandingan kelompok oral terjadi peningkatan kadar *malondialdehyde* sesudah suplementasi zat besi selama 14 hari. Penelitian yang dilakukan oleh Knutson *et al.* (2000) dengan membandingkan kelompok tikus anemia pemberian zat besi peroral setiap hari dan tanpa pemberian zat besi terjadi peningkatan kadar *malondialdehyde* pada kedua kelompok dengan peningkatan kadar *malondialdehyde* lebih tinggi pada kelompok anemia pemberian zat besi setiap hari. Penelitian yang hamper sama dilakukan oleh Srigidhar *et al.*(1998) melaporkan peningkatan kadar malonaldehyde pada kelompok tikus anemiadengan pemberian ferro sulfat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbandingan kelompok kontrol sebelum perlakuan/ (pemberian pakan AIN-93G dengan

modifikasi tanpa kadar zat besi) dengan sesudah perlakuan (pemberian pakan standar AIN-93G) menunjukkan lebih tinggi peningkatan kadar *malondialdehyde* pada kelompok sesudah pemberian pakan standard selama 14 hari. Dalam kondisi anemia, oksidan mudah terbentuk di dalam eritrosit yaitu superoksida, hydrogen peroksida, dan radikal peroksisil. Ion  $Fe^{2+}$  sangat rentan terhadap oksidan sehingga akan mengganggu pengangkutan oksigen (Lautan, 1997). Eritrosit sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif sebagai akibat peroksidasi lipid di eritrosit. Peroksidasi lipid pada eritrosit dapat mengakibatkan lisis (Donne, 2006).

Berdasarkan hasil analisis uji t sebelum pemberian suplemen zat besi masing-masing kelompok tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Uji analisis t test sesudah pemberian 14 hari suplemen zat besi terdapat perbedaan yang bermakna terhadap ketiga kelompok. Analisa untuk mengetahui perbedaan pengaruh cara pemberian peroral dan parenteral dilakukan analisis One Way Anova. Hasil analisa adalah terdapat perbedaan kadar MDA ketiga kelompok dengan besar p adalah 0,000 ( $p < 0,05$ ), dilanjutkan dengan Post Hoc Test didapatkan pemberian suplemen parenteral meningkatkan lebih tinggi kadar kadar MDA dibandingkan pemberian suplemen peroral. Pemberian secara parenteral dengan intravena tidak terdapat fase absorpsi sehingga obat langsung masuk ke dalam pembuluh darah, memiliki bioavailabilitas 100 % dengan onset yang cepat dan efisien (Joeno, 2002). Pemberian zat besi secara parenteral lebih meningkatkan kadar *malondialdehyde* dibandingkan dengan pemberian secara peroral. Hal tersebut dipengaruhi oleh absorpsi suplemen tersebut didalam

tubuh. Pemberian parenteral dengan reaksi onset cepat dan tidak terdapat fase absorpsi dibandingkan peroral maka peningkatan kadar MDA lebih tinggi didapatkan pada kelompok pemberian parenteral ( Katsung, 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Bayoumeu *et al.* (2002) dengan membandingkan cara pemberian intravena dengan oral pada kondisi hamil anemia didapatkan hasil peningkatan secara bermakna kadar ferritin pada pemberian intravena. Purba *et al.* (2007) tentang efektivitas terapi besi intravena dan oral pada anemia defisiensi besi dalam kehamilan memberikan hasil terdapat perbedaan statistik bermakna nilai ferritin pada kelompok intravena.

Ferritin merupakan bentuk penyimpanan zat besi yang rentan terhadap serangan oleh radikal superoksida, dan menyebabkan pelepasan simpanan logam ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Zat besi yang dibebaskan akibat adanya superoksida dan produk dimutasinya akan mengawali pembentukan peroksidasi lipid (Donne, 2006).

Beberapa penelitian mengenai *malondialdehyde* dilakukan oleh para ahli yaitu Srigidhar *et al.* (2000) melaporkan pengaruh pemberian zat besi terhadap hewan percobaan dengan mengkonsumsi setara dosis manusia 100mg/hari diperoleh hasil peningkatan kadar *malondialdehyde* dan dilakukan pemeriksaan jaringan tampak penurunan *microvillus* dan erosi pada mukosa saluran gastrointestinal. Lachilli *et al.* (2001) melakukan penelitian pada wanita hamil dengan pemberian zat besi dosis 100mg besi fumarat didapatkan hasil peningkatan peroksidasi lipid kadar *malondialdehyde* pada kelompok yang mendapat suplementasi dibandingkan dengan kontrol.

Penelitian yang dilakukan didapatkan hasil perbedaan bermakna kadar MDA pada kelompok parenteral dibandingkan dengan peroral. Besi yang dilepaskan ( $\text{Fe}^{2+}$ ) merupakan logam transisi yang mudah mengkatalisis superoksida dalam Haber –Weiss reaksi. Adanya peningkatan kadar MDA dapat berakibat adanya kerusakan jaringan (Donne, 2006). Kehamilan sangat rentan dengan stress oksidatif. Plasenta mengandung banyak logam transisi terutama besi (Casaneuva, 2003). Plasenta kaya akan mitokondria sehingga merangsang kondisi stress oksidatif (Dotsch, *et al.* 2001).

Penelitian yang dilakukan terhadap hewan percobaan dengan membandingkan tikus kelompok anemia dan normal dengan pemberian suplementasi setiap hari dan tiga hari sekali suplementasi, didapatkan hasil peningkatan kadar MDA pada kelompok anemia dibandingkan dengan kelompok normal (Knutson, *et al.* 2000).

Zat besi merupakan logam transisi redoks aktif yang mudah untuk mengkatalisis berbagai reaksi dan bersifat merusak dalam sel (Mc.Cord, 1988). Penelitian dilakukan Sreedhar *et al.* (2004) pada tikus betina selama 14 hari dengan kelompok perlakuan Fe, Fe dan Zn dan Zn tunggal diperoleh hasil peningkatan peroksidasi lipid kadar MDA pada kelompok Fe tunggal. Pemberian suplementasi zat besi secara oral selama anemia menyebabkan terjadinya stress oksidatif di organ intestinal sehingga menyebabkan penurunan fungsi integritas dan kematian sel mukosa (Srigidhar, *et al.* 2001).



Zat besi berperan dalam pembentukan ROS, yang mengawali terjadinya pembentukan peroksidasi lipid (Galaris, *et al.* 2008). Kelebihan produksi superoksida dapat menyebabkan gangguan biokimia yang terjadi pada membrane eritrosit.

Ma *et al.* (2008) melakukan pemberian suplementasi zat besi tunggal dan kombinasi multivitamin pada wanita hamil anemia, diperoleh hasil penurunan kadar MDA pada kelompok Fe dengan kombinasi multivitamin. Fe merupakan logam transisi yang berperan dalam plasenta, dapat merangsang radikal bebas (Casaneuva, *et al.* 2003). Peningkatan Fe berpengaruh terhadap stress oksidatif dalam plasenta sehingga dapat menimbulkan kerusakan sel (Rumbold, *et al.* 2006).

## BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

### A. KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan pemberian suplemen besi peroral dan parenteral meningkatkan kadar malonaldehyde. Suplementasi besi parenteral lebih tinggi meningkatkan kadar malonaldehyde dibandingkan suplementasi besi peroral.

### B. SARAN

Cara pemberian zat besi dengan oral lebih aman dibanding cara pemberian suplementasi besi dengan parenteral. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek kenaikan kadar *malondialdehyde* yang menimbulkan kerusakan seluler terhadap plasenta dan hasil kehamilan.