

**PERBANDINGAN RESPONS TERAPI BESI SATU KALI DAN TIGA KALI SEHARI
PADA ANAK SEKOLAH DASAR USIA 9-12 TAHUN YANG MENDERITA
ANEMIA DEFISIENSI BESI**

Oleh

Dedy Gunadi



DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

MEDAN

2008

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang disebabkan oleh kurangnya besi yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin. Anemia ini merupakan bentuk anemia yang paling sering ditemukan di dunia, terutama di negara yang sedang berkembang sehubungan dengan kemampuan ekonomi yang terbatas, masukan protein hewani yang rendah dan infestasi parasit yang merupakan masalah endemik. Diperkirakan sekitar 30% penduduk dunia menderita anemia, dan lebih dari setengahnya merupakan anemia defisiensi besi. Saat ini di Indonesia anemia defisiensi besi masih merupakan salah satu masalah gizi utama di samping kekurangan kalori protein, vitamin A, dan yodium.¹⁻³

Dibandingkan dengan dewasa, anemia defisiensi besi pada anak paling banyak disebabkan oleh kurangnya asupan besi dari makanan, baik karena pola makan yang tidak tepat, kualitas dan kuantitas makanan yang tidak memadai, maupun karena adanya peningkatan kebutuhan zat besi untuk proses tumbuh kembangnya.⁴⁻⁶

Prevalens anemia defisiensi besi tinggi pada bayi, hal yang sama juga dijumpai pada anak usia sekolah dan anak remaja.¹ Di Indonesia anemia didapati pada 40,5% balita, 47,2% usia sekolah, 57,1% remaja putri, dan 50,9% ibu hamil.⁷ Penelitian Dee Pee dkk (2002) tentang prevalensi anemia pada bayi usia 4 hingga 5 bulan di Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Jawa Timur menunjukkan bahwa 37% bayi memiliki kadar Hb di bawah 10 g/dL, sedangkan untuk kadar Hb di bawah 11 g/dL mencapai angka 71%.⁸ Di negara maju seperti Amerika Serikat prevalensi defisiensi

besi pada anak umur 1-2 tahun mencapai 9%, dimana 3% diantaranya menderita anemia.⁹

Defisiensi besi dapat memberikan dampak negatif pada pertumbuhan dan perkembangan anak. Selain mengakibatkan komplikasi yang ringan seperti kelainan kuku, atrofi papil lidah, glositis dan stomatitis yang dapat sembuh sendiri, defisiensi besi juga dapat memberikan komplikasi yang berat misalnya penurunan daya tahan tubuh terhadap infeksi, gangguan prestasi belajar, gangguan fungsi kognitif atau gangguan mental lain yang dapat berlangsung lama bahkan menetap. Oleh karena itu pengobatan terhadap defisiensi besi harus dimulai sedini mungkin, demikian pula dengan tindakan pencegahannya.³

Terapi besi memberikan respons yang cepat dimana respons puncak dari retikulosit terjadi pada hari ke 5-7. Kemudian diikuti peningkatan Hb 1-2 gram setiap minggu sampai kadar Hb mencapai normal dalam 4-6 minggu sejak terapi dimulai. Terapi besi harus diteruskan selama 2-3 bulan untuk mengisi cadangan besi.¹⁰

Garam ferro diabsorpsi sekitar tiga kali lebih baik dibandingkan garam feri. Preparat yang tersedia berupa ferro sulfat, ferro glukonat dan ferro fumarat. Untuk mendapatkan respons pengobatan, dosis besi yang dipakai sebesar 3-6 mg besi elemental / kgBB / hari dibagi 2 atau 3 dosis.^{1,10-12}

Sedikitnya terdapat 4 faktor penting yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan anemia defisiensi besi dengan pemberian peroral yaitu jumlah dosis sehari, frekuensi pemberian sehari, bentuk obat dan kepatuhan pasien.^{10,13} Kepatuhan terhadap pengobatan anemia defisiensi besi yang diberikan tiga kali sehari pada anak masih rendah.¹

Zlotkin dkk dalam uji klinis acak terkontrol, membandingkan pemberian ferro sulfat satu kali dan tiga kali sehari dengan dosis total yang sama pada bayi berusia

6-24 bulan mendapatkan hasil yang tidak berbeda dalam keberhasilan pengobatan anemia tanpa adanya efek samping.¹²

Pada penelitian ini kami ingin membandingkan respons pemberian fero sulfat satu kali dan tiga kali sehari dengan dosis total yang sama pada anak sekolah dasar usia 9-12 tahun yang menderita anemia defisiensi besi.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut diatas, maka diperlukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara respons terapi besi satu kali dan tiga kali sehari pada anak sekolah dasar yang menderita anemia defisiensi besi.

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk melihat perbedaan respons terapi besi satu kali dan tiga kali sehari pada anak sekolah dasar yang menderita anemia defisiensi besi.

1.4. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan respons terapi besi satu kali dan tiga kali sehari pada anak sekolah dasar yang menderita anemia defisiensi besi.

1.5. Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk meningkatkan kepatuhan minum obat dalam pengobatan anemia defisiensi besi pada anak sekolah dasar sehingga pengobatan terhadap anemia defisiensi besi lebih berhasil.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Peranan Besi Dalam Eritropoesis

Hemoglobin mempunyai masa hidup yang terbatas sesuai dengan umur eritrosit yaitu sekitar 120 hari dalam sirkulasi. Sehingga sedikitnya satu persen dari total besi dalam eritrosit dilepaskan setiap hari dan berpengaruh pada keadaan besi dalam tubuh.¹³ Eritropoesis adalah suatu proses yang terus menerus dimana sel progenitor eritroid yang primitif mengalami proliferasi dan diferensiasi sehingga menjadi sel matang. Proses ini diatur oleh eritropoetin, suatu hormon yang dihasilkan oleh ginjal sebagai respons terhadap anemia dan hipoksia. Pada janin, eritropoetin berasal dari sistem monosit / makrofag di hati dan setelah lahir eritropoetin dihasilkan oleh sel peritubular di ginjal.¹⁴

Sekitar 70% besi diangkut oleh eritrosit sebagai hemoglobin, sebagian besar sisanya disimpan sebagai cadangan yaitu feritin, hemosiderin dan kira-kira sepertiganya dalam makrofag serta sepertiganya lagi dalam hepatosit. Sebagian kecil besi berada sebagai mioglobin dan enzim. Distribusi besi dalam tubuh akan mengalami daur ulang, setiap hari sekitar 25 ml eritrosit harus diganti sehingga membutuhkan 25 mg besi tetapi hanya sekitar 1 mg/hari yang dapat diabsorpsi dari makanan sedangkan 24 mg lagi diambil dari daur ulang besi dan dari cadangan besi. Siklus besi harian ini diatur oleh *transferin plasma (TF)*, *cell surface transferin receptors (TFRs)*, dan cadangan protein feritin. Kontrol intraselular dalam sel eritroid bergantung pada interaksi antara *iron-responsive binding protein (IRE-BP)* dengan *iron-responsive elements (IRE)* sebagai *transferrin receptor (TFR)*, feritin dan juga *erythroid cell-specific δ -aminolevulinic acid synthetase (ALAS)* yang merupakan

enzim yang terlibat dalam pembentukan heme dari *glycine* dan *succinil CoA* dalam mitokondria.¹¹

Absorpsi besi terutama terjadi di duodenum oleh enterosit, pada vili usus besi melalui bagian apikal dan kemudian melalui bagian basolateral dari membran sel untuk mencapai sirkulasi. Bagian apikal membran membawa heme dan besi fero ke dalam sel. Heme diabsorpsi secara langsung ke dalam sel mukosa dimana heme tersebut diurai oleh *heme oxygenase* dan fero dilepas. Besi anorganik dari diet makanan terutama dalam bentuk feri, dan secara enzimatik akan berkurang dalam bentuk yang lebih efisien untuk diabsorpsi yaitu bentuk fero oleh *brush border feric reductase*, difasilitasi oleh pH lambung yang rendah dan adanya agen-agen yang mengurangi pH lambung seperti asam askorbat. Besi fero dibawa melalui bagian apikal membran ke dalam enterosit oleh *divalent metal transporter*.¹⁵

Pengambilan besi oleh enterosit ditentukan oleh kandungan besi, dan hal ini tergantung kepada jumlah transferin yang berikatan dengan besi yang disimpan sebagai feritin pada bagian basal sel kript. Kandungan besi pada sel kript mencerminkan jumlah total cadangan besi dan berhubungan erat dengan kebutuhan tubuh.¹⁵

Metabolisme selular dari besi dilakukan oleh tiga protein yaitu transferin, reseptor transferin dan feritin.⁴ Besi lepas dari tempat absorpsi dan masuk ke sel yang sedang aktif bersintesis oleh suatu protein yaitu transferin. Protein transpor plasma ini mengandung 679 asam amino. Tidak seperti protein transpor lain, transferin tidak ikut dikonsumsi selama proses pengangkutan, sehingga daur ulangnya dalam plasma tidak sama dengan daur ulang besi dalam plasma. Produksi transferin meningkat pada keadaan defisiensi besi dan menurun pada keadaan

overload besi. Konsentrasi transferin dalam plasma secara fungsional dihitung sebagai *total iron binding capacity (TIBC)*.¹⁵

Serum transferin receptor adalah suatu protein transmembran dengan dua rantai polipeptida. Besi dibawa ke eritroblas melalui interaksi antara transferin plasma dengan permukaan sel reseptor transferin. Ketika terjadi defisiensi besi maka terjadi peningkatan jumlah *transferin receptor*.^{4,16}

Pada keadaan normal besi akan bergabung dengan protoporfirin selama tahap akhir biosintesis heme.⁹ Pada saat terjadi defisiensi besi, protoporfirin IX tidak dapat bergabung dengan besi untuk membentuk heme pada tahap akhir sistesis heme. Akibat tidak adanya besi, protoporfirin bergabung dengan seng untuk membentuk *free erythrocyte zinc protoporphyrin (ZPP)* yang stabil selama hidup sel darah merah.¹¹

2.2. Defisiensi Besi

Kriteria WHO untuk anemia defisiensi besi adalah: ¹⁷

1. Kadar hemoglobin dibawah nilai normal menurut umur.
Bayi sampai umur 6 tahun: <11 g/dl
6 tahun sampai 14 tahun: <12 g/dl
2. *Mean corpuscular haemoglobin concentrate (MCHC)* < 31% (32-35%)
3. *Serum iron*: < 50 ng/dl (80-180 ng/dl)
4. *Transferin saturation*: < 15% (20-50%)
5. Serum feritin: < 10 ng/l (20-200 ng/ml)
6. *Erythrocyte protoporphyrin (EP)*: > 2,5 ng/g hemoglobin

Defisiensi besi tanpa anemia akan mengakibatkan gangguan sintesis hemoglobin tetapi kadar hemoglobin belum turun sesuai kriteria anemia. Biasanya ditandai dengan serum feritin <10 ng/l, EP >2,5 ng/g hemoglobin, MCV <72 fl, atau

respons terhadap terapi besi oral akan meningkatkan kadar hemoglobin sedikitnya 10 g/l dalam satu bulan setelah pemberian besi oral 3 mg/kg sebagai fero sulfat satu kali perhari sebelum sarapan pagi.¹⁷

Anemia defisiensi besi merupakan tingkat terakhir dari tingkatan kekurangan besi pada manusia. Tingkatan defisiensi besi yaitu.^{10,17}

1. *Storage iron deficiency (prelatent iron deficiency)*

Pada stadium ini cadangan besi menurun, absorpsi besi meningkat pada saluran cerna. Ditemukannya penurunan serum feritin, konsentrasi besi dalam sumsum tulang dan jaringan hati menurun.

2. *Iron limited erythropoiesis (latent iron deficiency)*

Cadangan besi menurun. Pada stadium ini terjadi penurunan serum feritin, serum iron dan saturasi transferin, peningkatan *total iron binding capacity*, peningkatan *free erythrocyte porphyrin* (FEP) sedang kadar hemoglobin masih dalam batas normal.

3. *Iron deficiency anemia*

Akibat balans besi negatif yang berkepanjangan maka produksi eritrosit terganggu yang mengakibatkan penurunan kadar hemoglobin yang menyebabkan anemia mikrositik hipokromik. Terjadi penurunan Hb, MCV, MCH, MCHC, besi serum, peningkatan TIBC, dan penurunan saturasi transferin.

2.3 Penilaian Status Besi

Diagnosis banding untuk anemia pada anak sangat luas, tetapi akan lebih sempit jika ditemukan gambaran eritrosit yang mikrositik pada darah tepi. Defisiensi besi dan talasemia minor adalah penyebab paling sering dari anemia mikrositik pada anak. Belum ada pemeriksaan tunggal yang terbaik untuk menegakkan diagnosis

defisiensi besi sebelum timbul anemia. Baku emas untuk mengidentifikasi defisiensi besi adalah dengan melakukan biopsi sumsum tulang dan pewarnaan *prussian*. Tetapi karena pemeriksaan ini sangat invasif maka pemeriksaan tidak langsung masih lebih banyak digunakan.⁴

Pemeriksaan laboratorium tidak langsung yang digunakan dalam diagnosis defisiensi besi dapat digolongkan pada pemeriksaan hematologi berdasarkan gambaran eritrosit dan pemeriksaan biokimia berdasarkan metabolisme besi yaitu pemeriksaan serum feritin, kadar besi serum, *total iron-binding capacity* (TIBC), saturasi transferin, *serum transferin receptor*, *erythrocyte protoporphyrin* (EP), dan *zinc protoporphyrin* (ZPP).⁴

2.3.1. Pemeriksaan Hematologi

Pemeriksaan ini sering digunakan untuk skrining pada suatu populasi yang cenderung berkembang menjadi defisiensi besi.¹⁸

1. Hemoglobin (Hb)

Tahap awal dalam diagnosis anemia defisiensi besi adalah pengukuran konsentrasi hemoglobin. Anemia secara umum didefinisikan sebagai kadar hemoglobin dibawah persentil ke lima menurut referensi populasi yang sehat.^{19,20} Menurut WHO konsentrasi Hb normal adalah 11 g/dl untuk bayi sampai umur 6 tahun dan 12 g/dl untuk anak 6 tahun sampai 14 tahun.¹⁷

Sheriff dkk (2001) menggunakan pemeriksaan Hb sebagai alat skrining pada penelitian dengan kesimpulan bahwa dianjurkan skrining pada bayi sebelum usia 8 bulan karena kadar hemoglobin di persentil 5 pada usia 8 bulan ternyata dapat menimbulkan gangguan perkembangan motorik pada usia 18 bulan.²¹

Hemoglobin adalah petanda yang lambat untuk defisiensi besi karena timbul setelah lanjut sehingga sensitifitasnya rendah karena anemia yang berhubungan

dengan defisiensi besi biasanya ringan.^{21,22} Spesifitasnya juga rendah karena nilai Hb yang rendah juga ditemukan pada infeksi kronis, inflamasi, malnutrisi, talasemia minor dan sebagainya.²²

2. Hematokrit (Ht)

Pada defisiensi besi, Ht akan menurun setelah formasi Hb terganggu sehingga pada kasus-kasus awal defisiensi besi, konsentrasi Hb yang sedikit menurun akan menunjukkan nilai Ht yang normal. Hanya pada keadaan anemia defisiensi besi berat yang akan menurunkan nilai Ht.²²

3. Indeks eritrosit

Indeks eritrosit dihitung dari hasil pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit yang dapat digunakan sebagai pemeriksaan tambahan untuk mengetahui jenis anemia.²²

Mean corpuscular volume (MCV) merupakan pemeriksaan yang cukup akurat dan merupakan parameter yang sensitif terhadap perubahan eritrosit bila dibandingkan dengan pemeriksaan MCHC dan MCH dan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya defisiensi besi.^{11,22}

Wright CM dkk (2004) menyimpulkan bahwa anak dengan kadar hemoglobin dan MCH yang rendah spesifik terhadap defisiensi besi dan respons yang baik terhadap preparat besi.²³

4. Jumlah retikulosit

Retikulosit merupakan eritrosit imatur yang berada dalam aliran darah dan akan berkurang jumlahnya pada keadaan defisiensi besi.²⁴

Pemeriksaan ini dapat membantu membedakan anemia yang hipoproduktif (penurunan produksi eritrosit) dari proses destruksi (peningkatan penghancuran eritrosit). Jumlah retikulosit yang rendah menunjukkan gangguan pada sumsum

tulang dan jumlah yang meningkat menunjukkan suatu proses hemolitik atau kehilangan darah yang aktif.^{4,14}

Parameter ini biasanya digunakan untuk menilai respons awal terhadap pemberian suplementasi besi.⁴ Menurut Sandoval C, dkk (2004), respons terhadap defisiensi besi tampak pada puncak jumlah retikulosit hari ke 5-7 setelah suplementasi besi. Kemudian diikuti oleh peningkatan nilai hemoglobin 1-2 g/dl setiap minggu sampai tercapai nilai normal dalam 4-6 minggu.¹⁰

5. *Red blood cell distribution width index (RDW index)*

RDW index menunjukkan variabilitas bentuk eritrosit (anisositosis) yang juga merupakan manifestasi awal terjadinya defisiensi besi.¹⁴

RDW index yaitu $(MCV/RBC \times RDW)$, bila >220 merupakan indikasi untuk anemia defisiensi besi dan bila <220 merupakan indikasi talasemia trait dengan spesifisitas 92%. Rumus ini dapat membantu klinisi untuk menentukan pilihan antara terapi besi empiris dan melakukan elektroforesis hemoglobin untuk konfirmasi talasemia trait.¹⁰

Suatu penelitian yang dilakukan pada orang dewasa, *RDW index* yang tinggi menunjukkan sensitivitas 71-100% dan spesifisitas 50% terhadap defisiensi besi dan penelitian lain pada bayi umur 12 bulan *RDW index* yang tinggi menunjukkan sensitivitas 100% dan spesifisitas 82%. Karena spesifisitasnya yang rendah maka *RDW index* tidak digunakan sebagai uji skrining tunggal tetapi biasanya digabung dengan MCV.^{4,14} Nilai *RDW index* yang meningkat dan MCV yang menurun mengarah kepada diagnosis defisiensi besi.¹⁴

6. *Mentzer index*

Klinisi sering dihadapkan dengan kasus anemia mikrositik pada populasi dimana prevalensi talasemia yang tinggi. *Mentzer index* dapat membantu membedakan

defisiensi besi dengan talasemia dimana pemeriksaan ini merupakan hasil perhitungan MCV/RBC.^{10,14}

Bila hasil perhitungan >13 merupakan indikasi untuk anemia defisiensi besi, namun bila <13 merupakan indikasi untuk talasemia trait dengan spesifitas 82%.¹⁰

7. Hemoglobin content of reticulocytes (CHr)

Hemoglobin content of reticulocytes (CHr) merupakan konsentrasi besi yang mengandung protein dalam retikulosit yang diukur dengan menggunakan *flow cytometer* dan merupakan indikator awal terhadap defisiensi besi pada subyek sehat yang diberikan *recombinant human erythropoietin*.^{4,25,26}

Brugnara C, dkk (1999) pada suatu penelitian retrospektif terhadap 210 anak menunjukkan kadar CHr yang rendah merupakan prediktor terbaik terhadap defisiensi besi dibandingkan dengan Hb, MCV, *serum iron*, RDW, saturasi transferin dan *serum transferin receptor*.²⁷

2.3.2. Pemeriksaan Biokimia

Kadar hemoglobin yang rendah kurang sensitif untuk defisiensi besi karena efek *neurodevelopmental* mungkin bisa timbul pada keadaan defisiensi besi walaupun tanpa timbulnya anemia sehingga diperlukan pemeriksaan lanjutan.²⁴

1. Serum feritin

Feritin merupakan komponen cadangan besi yang nilainya akan turun selama defisiensi besi sebelum perubahan karakteristik dari *serum iron* dan *total iron binding capacity*. Dalam keadaan anemia defisiensi besi ketika terjadi anemia mikrositik hipokromik, serum feritin akan sangat rendah atau nol, yang merupakan gambaran menurunnya cadangan besi. Penting dicatat bahwa konsentrasi serum feritin yang rendah merupakan karakteristik hanya pada keadaan defisiensi besi.^{10,22}

Serum feritin mempunyai spesifitas yang tinggi untuk defisiensi besi khususnya bila dikombinasi dengan pemeriksaan lain seperti Hb, tetapi masih terbatas penggunaannya karena harganya yang mahal dan belum semua klinik bisa melakukannya.⁴ Sheriff A dkk (1998) menyatakan bahwa pada bayi antara umur 12 dan 18 bulan tidak terjadi perubahan yang bermakna pada kadar Hb tetapi terjadi perubahan kadar serum feritin menurut umur sehingga bila feritin digunakan sebagai alat skrining defisiensi besi maka faktor umur juga harus diperhatikan.¹⁹

2. Konsentrasi *serum iron*

Konsentrasi *serum iron* akan menurun bila terjadi penurunan cadangan besi tubuh tetapi konsentrasinya tidak menggambarkan keadaan cadangan besi secara akurat karena dipengaruhi oleh faktor tambahan seperti absorpsi besi dari makanan, infeksi dan inflamasi.^{4,25}

3. *Total iron-binding capacity* (TIBC)

Ketika terjadi defisiensi besi, deplesi dari cadangan besi diikuti dengan menurunnya serum iron dan peningkatan kadar TIBC, terjadi penurunan jumlah eritrosit dan penurunan kandungan hemoglobin dengan tampaknya bentuk eritrosit yang mikrositik hipokromik.¹⁵

Hampir semua besi dalam serum berikatan dengan protein, yaitu transferin sehingga TIBC secara tidak langsung juga menunjukkan kadar transferin yang akan meningkat bila konsentrasi dan cadangan besi dalam serum menurun.^{4,18}

4. Saturasi transferin

Menunjukkan jumlah *iron-binding sites* dan besi transpor pada cadangan besi dengan menghitung perbandingan antara konsentrasi *serum iron* dengan TIBC yang dinyatakan dalam persen. Saturasi transferin yang rendah menunjukkan rendahnya kadar *serum iron relative* terhadap jumlah *iron-binding sites*, yang menandakan

rendahnya cadangan besi. Saturasi transferin turun sebelum timbulnya anemia tetapi belum cukup cepat untuk menunjukkan deplesi besi. Pemeriksaan ini juga dipengaruhi oleh faktor lain sama seperti pemeriksaan TIBC dan konsentrasi serum iron dan kurang sensitif terhadap perubahan cadangan besi bila dibandingkan dengan serum feritin.⁴

Saturasi transferin lebih sensitif terhadap perubahan status besi dalam tubuh bila dibandingkan dengan indeks eritrosit, nilainya yang rendah bila dihubungkan dengan peningkatan TIBC akan mengarah kepada diagnosis defisiensi besi.^{18,22}

5. Serum transferin receptor

Serum transferin receptor adalah suatu protein transmembran dengan dua rantai polipeptida. Besi dibawa ke eritroblas melalui interaksi antara transferin plasma dengan *transferin receptor* di permukaan sel. Ketika terjadi defisiensi besi maka terjadi peningkatan jumlah *transferin receptor*.^{4,16} Pemeriksaan ini baik digunakan pada bayi dan pada daerah dengan prevalensi infeksi yang tinggi karena *serum transferin receptor* tidak dipengaruhi oleh proses inflamasi akut atau kronik.^{28,29}

6. Erythrocyte protoporphyrin (EP)

Terjadi akumulasi protoporfirin pada eritrosit pada saat kekurangan besi dimana seharusnya besi tersebut akan bergabung dengan protoporfirin untuk membentuk *heme*.³⁰ EP meningkat pada defisiensi besi dan keracunan timbal sehingga dapat digunakan terhadap bayi dan anak pada daerah perkotaan dengan ekonomi lemah dimana kedua kondisi ini sering dijumpai.^{18,31}

Serdar, dkk (2000) dalam suatu penelitian terhadap 72 anak dengan anemia defisiensi besi menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara EP dan hemoglobin. EP lebih sensitif tetapi kurang spesifik dibanding pemeriksaan kadar

feritin tetapi dapat digunakan sebagai pemeriksaan diagnostik terhadap defisiensi besi dan untuk diagnosis anemia defisiensi besi pada bayi.³²

7. Zinc protoporphyrin (ZPP)

ZPP adalah metabolit normal yang jumlahnya sedikit tetapi dibutuhkan dalam biosintesis *heme*. Reaksi akhir dari jalur biosintesis *heme* adalah ikatan antara besi dengan protoporfirin. Bila terdapat kekurangan atau gangguan penggunaan besi maka seng merupakan logam alternatif untuk ikatan tersebut yang akan meningkatkan kadar ZPP. Telah dibuktikan bahwa hal ini merupakan respons biokimia pertama terhadap kekurangan besi untuk eritropoesis, yang mengakibatkan meningkatnya ZPP dalam eritrosit di sirkulasi.³³⁻³⁵

Anemia defisiensi besi dapat dilihat dari rendahnya kadar hemoglobin dan tahap deplesi besi dapat diketahui dengan penurunan konsentrasi serum feritin. Tetapi untuk mengetahui apakah telah terjadi kekurangan besi untuk eritropoesis diperlukan pemeriksaan ZPP yang konsentrasinya akan meningkat karena seng akan menggantikan posisi besi dalam proses pembentukan *heme*.³⁶

Hastka dkk (1994) berdasarkan penelitiannya menyarankan pemeriksaan hemoglobin, feritin, dan ZPP untuk mempermudah melihat setiap tahap defisiensi besi. ZPP juga dapat digunakan sebagai pemeriksaan skrining terhadap defisiensi besi.³⁶

2.4. FAKTOR RISIKO ANEMIA DEFISIENSI BESI

Beberapa faktor risiko terjadinya anemia defisiensi besi yaitu :^{4,37}

1. Bayi < 1 tahun

Persediaan besi kurang karena berat badan lahir rendah, prematur atau lahir kembar, ASI tanpa suplementasi besi, susu formula rendah besi, pertumbuhan cepat, atau anemia selama kehamilan.

2. Anak 1-2 tahun

Masukan besi kurang karena tidak mendapat makanan tambahan, kebutuhan meningkat karena infeksi berulang, atau malabsorpsi.

3. Anak 2-5 tahun

Masukan besi kurang karena jenis makanan kurang mengandung besi *heme*, kebutuhan meningkat karena infeksi berulang, atau kehilangan berlebihan karena perdarahan.

4. Usia 5 tahun – remaja

Kehilangan berlebihan, misalnya infeksi parasit.

5. Remaja – dewasa

Pada wanita antara lain karena menstruasi.

6. Sosial ekonomi rendah

7. Kegemukan

Anak dengan kegemukan cenderung terjadi penurunan aktifitas sehingga pemecahan mioglobin berkurang yang akan mengakibatkan penurunan pelepasan besi, juga cenderung terjadi pembatasan diet yang kaya akan kandungan besi, misalnya daging. Pada anak perempuan yang gemuk akan terjadi pertumbuhan yang lebih cepat dan maturitas pada usia yang lebih dini, yang menyebabkan kebutuhan zat besi semakin meningkat.³⁸

8. Vegetarian

Vegetarian akan menghindari konsumsi zat makanan dari makhluk hidup misalnya daging, ikan, unggas yang kaya akan besi. Sebaliknya mereka mengkonsumsi zat makanan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan yang kaya selulosa yang merupakan penghambat penyerapan besi non heme.



BAB III

METODE PENELITIAN

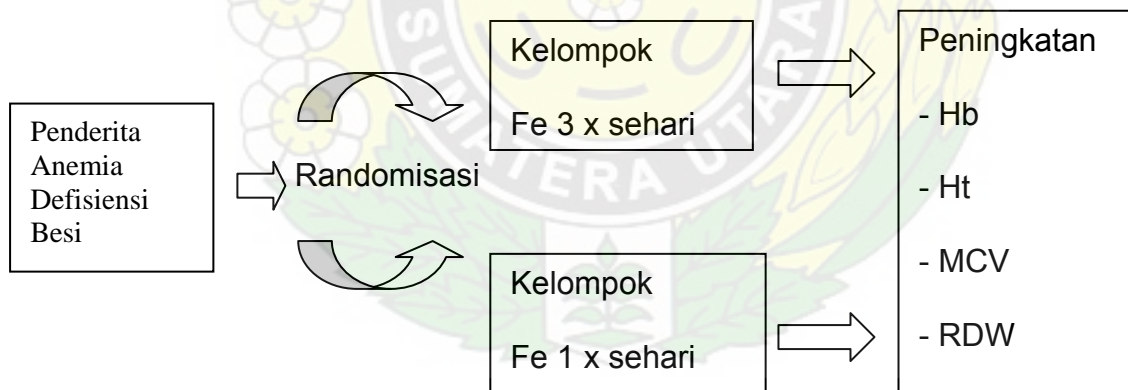
3.1. Desain penelitian

Penelitian ini adalah uji klinis acak terkontrol untuk mengetahui respons pemberian terapi besi satu kali sehari dibandingkan dengan tiga kali sehari dengan dosis total yang sama dalam meningkatkan konsentrasi hemoglobin pada anak penderita anemia defisiensi besi.

3.2. Tempat dan waktu

Tempat penelitian adalah di Kecamatan Bilah Hulu Kabupaten Rantau Prapat. Penelitian dilakukan dalam kurun waktu 30 hari yaitu tanggal 1-30 Nopember 2006.

3.3. Kerangka konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

3.4. Populasi dan sampel penelitian

Populasi penelitian adalah anak sekolah dasar yang berusia 9-12 tahun yang menderita anemia defisiensi besi. Sampel penelitian ditentukan berdasarkan cara *consecutive sampling*.

3.5. Perkiraan besar sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus.³⁹

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{z_\alpha + z_\beta}{(x_1 - x_2)} s \right]^2$$

s = simpang baku kedua kelompok = 3,6

$x_1 - x_2$ = perbedaan klinis yang diinginkan = 2,5

Bila ditetapkan $\alpha = 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95%, maka:

z_α = deviat baku normal untuk $\alpha = 1,960$

Bila $\beta = 0,20$ dan *power* = 0,80 maka:

z_β = deviat baku normal untuk $\beta = 0,842$

Sehingga diperoleh besar sampel 32 orang pada setiap kelompok

3.6. Kriteria inklusi dan eksklusi

3.6.1. Kriteria inklusi

1. Anak penderita anemia defisiensi besi
2. Mendapat persetujuan tertulis dari orangtua

3.6.2. Kriteria eksklusi

1. Tidak bersedia mengikuti penelitian
2. Anak menderita anemia berat, infeksi berat dan gizi buruk

3.7. Bahan dan Cara kerja

Penentuan anemia pada penelitian ini menggunakan kriteria WHO, yaitu kadar Hb untuk anak usia 6-14 tahun adalah kurang dari 12 g/dl. Dikatakan menderita anemia defisiensi besi bila didapati Hb < 12 g/dl, MCV < 70 fl, RDW > 16%, *Mentzer index* > 13 dan *RDW index* > 220. Setelah dilakukan randomisasi, anak dimasukkan ke dalam satu dari dua kelompok perlakuan yaitu fero sulfat satu kali sehari atau tiga kali sehari. Preparat besi diberikan setiap hari dalam bentuk kapsul fero sulfat

dengan dosis 5 mg besi elemental per kilogram berat badan. Kapsul yang diberikan mempunyai bentuk dan rasa yang sama.

Darah kapiler diambil sebanyak 0,5 ml dari sampel penelitian sebelum dan setelah 30 hari terapi besi. Kemudian dilakukan pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, eritrosit, *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC), *red cell distribution width* (RDW). Pemeriksaan ini diukur dengan *auto analyzer* (ABX Mikros-60, France).

Sampel juga ditimbang dan dinilai berat badan dengan menggunakan timbangan merk MIC (sensitif sampai 0,5 kg) dan tinggi badan diukur dengan pengukur tinggi merk MIC (sensitif sampai 0,5 cm). Penelitian ini mendapat persetujuan dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

3.8. Analisa Data

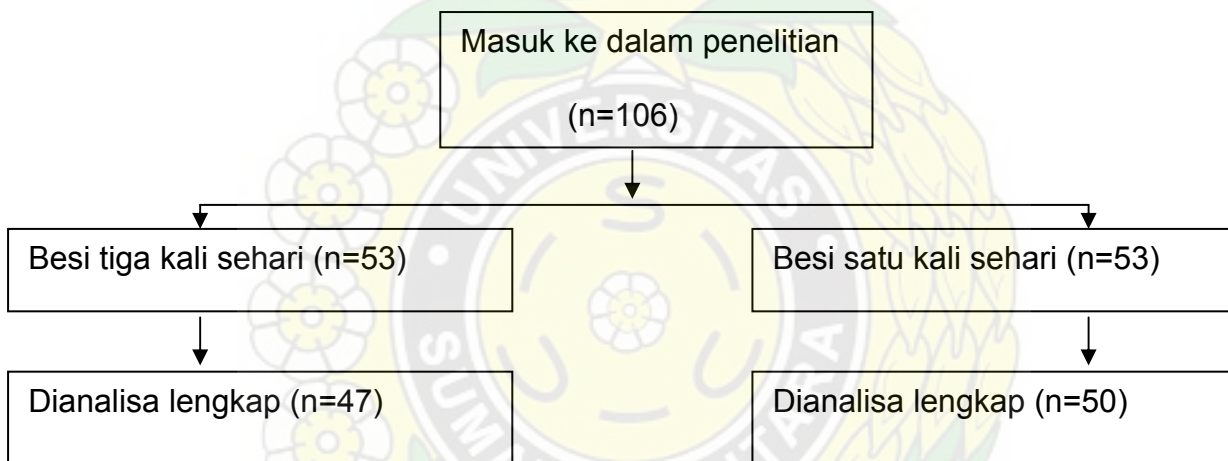
Data diolah dengan *SPSS for WINDOWS 13* (SPSS Inc, Chicago). Analisa data untuk mengetahui rerata hasil laboratorium pada kedua kelompok sebelum dan sesudah terapi dengan uji *t independent* atau *Mann Withney test*, dan untuk mengetahui perbedaan rerata sebelum dan sesudah terapi dengan uji *t berpasangan* atau *Wilcoxon signed ranks test*. Uji bermakna bila $p < 0,05$.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Selama periode penelitian terdapat 106 anak yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 53 anak untuk kelompok besi tiga kali sehari dan 53 anak kelompok besi satu kali sehari. Setelah pemberian terapi besi hanya 97 anak yang menyelesaikan penelitian sampai akhir selama 30 hari (Gambar 2).



Gambar 2. Profil Penelitian

Tidak ditemukan perbedaan bermakna dari jenis kelamin, rerata umur, berat badan, hemoglobin dan parameter hematologi lainnya pada kedua kelompok saat permulaan penelitian. (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	Besi	li	Besi satu kali	<i>p</i>
	sehari (n=53)	sehari (n=53)	sehari (n=53)	
	rerata (SD)	rerata (SD)	rerata (SD)	
Umur (bulan)	121.96 (15.62)	121.18 (17.88)	121.18 (17.88)	0.815
Jenis Kelamin				
Laki-laki, n (%)	28 (52.8)	24 (4.53)	24 (4.53)	0.23
Perempuan, n (%)	25 (47.2)	29 (54.7)	29 (54.7)	
Berat badan (kg)	26.88 (6.52)	27.89 (6.11)	27.89 (6.11)	0.42
Hemoglobin (g/dl)	10.09 (1.32)	10.31 (1.22)	10.31 (1.22)	0.90
Hematokrit (%)	31.39 (4.68)	32.25 (5.05)	32.25 (5.05)	0.79
Eritrosit (juta/mm ³)	4.28 (0.66)	5.01 (3.90)	5.01 (3.90)	0.22
MCV (fl)	72.58 (6.70)	72.66 (2.77)	72.66 (2.77)	0.19
MCH (pg)	23.85 (3.10)	23.40 (2.59)	23.40 (2.59)	0.26
MCHC (g/dl)	32.43 (3.68)	31.93 (3.12)	31.93 (3.12)	0.33
RDW (%)	15.65 (1.24)	15.81 (2.11)	15.81 (2.11)	0.39
<i>Mentzer index</i>	17.71 (4.32)	16.50 (3.02)	16.50 (3.02)	0.21
<i>RDW index</i>	278.72 (77.76)	261.11 (64.05)	261.11 (64.05)	0.35

Hemoglobin, hematokrit, eritrosit, MCH, MCHC, RDW, dan RDW index meningkat bermakna pada kelompok besi tiga kali sehari setelah 30 hari terapi (Tabel 2)

Tabel 2. Perbedaan rerata parameter hematologi sebelum dan sesudah terapi pada kelompok besi tiga kali sehari

Hemogram	Besi tiga kali sehari (n=47)		<i>p</i>
	H0	H30	
	Rerata (SD)	Rerata (SD)	
Hemoglobin (g/dl)	10.01 (1.33)	12.34 (1.35)	0.00*
Hematokrit (%)	31.20 (4.69)	33.06 (3.71)	0.01*
Eritrosit (juta/mm ³)	4.26 (0.65)	4.50 (0.49)	0.03*
MCV (fl)	72.53 (6.77)	73.41 (3.26)	0.46
MCH (pg)	23.87 (3.13)	27.25 (2.55)	0.00*
MCHC (g/dl)	32.47 (3.70)	37.40 (2.42)	0.00*
RDW (%)	15.66 (1.25)	15.01 (0.84)	0.00*
Mentzer index	17.79 (4.33)	16.49 (2.25)	0.10
RDW index	280.08 (77.96)	248.33(42.1)	0.00*

* $p < 0.05$

Hemoglobin, MCH, MCHC, dan RDW meningkat bermakna pada kelompok besi satu kali sehari setelah 30 hari terapi (Tabel 3)

Tabel 3. Perbedaan rerata parameter hematologi sebelum dan sesudah terapi pada kelompok besi satu kali sehari.

Hemogram	Besi satu kali sehari (n=50)		
	H0	H30	<i>p</i>
	Rerata (SD)	Rerata (SD)	
Hemoglobin (g/dl)	10.30 (1.22)	15.12 (7.10)	0.00*
Hematokrit (%)	32.16 (5.06)	33.35 (2.93)	0.15
Eritrosit (juta/mm ³)	5.01 (3.80)	4.59 (0.40)	0.69
MCV (fl)	72.66 (2.77)	73.38 (4.43)	0.52
MCH (pg)	23.40 (2.59)	26.98 (1.63)	0.00*
MCHC (g/dl)	31.93 (3.12)	36.98 (1.50)	0.00*
RDW (%)	15.81 (2.11)	14.90 (1.20)	0.00*
<i>Mentzer index</i>	16.50 (3.02)	16.12 (1.98)	0.99
<i>RDW index</i>	261.11 (64.05)	240.51 (39.44)	0.07

* $p < 0.05$

Setelah 30 hari terapi besi, rerata kadar hemoglobin diantara kedua kelompok yang diberikan besi tiga kali sehari dan satu kali sehari tidak berbeda bermakna (Tabel 4).

Tabel 4. Perbedaan rerata nilai parameter hematologi sesudah terapi pada kedua kelompok

Hemogram	Besi tiga kali sehari (n=47)	Besi satu kali sehari (n=50)	<i>p</i>
	Rerata (SD)	Rerata (SD)	
Hemoglobin (g/dl)	12.34 (1.35)	15.12 (7.10)	4.86
Hematokrit (%)	33.06 (3.71)	33.35 (2.93)	1.59
Eritrosit (juta/mm)	4.50 (0.49)	4.59 (0.40)	0.26
MCV (fl)	73.41 (3.26)	73.38 (4.43)	1.54
MCH (pg)	27.25 (2.55)	26.98 (1.63)	0.58
MCHC (g/dl)	37.40 (2.42)	36.98 (1.50)	0.39
RDW (%)	15.01 (0.84)	14.90 (1.20)	0.31
<i>Mentzer index</i>	16.49 (2.25)	16.12 (1.98)	0.49
<i>RDW index</i>	248.33(42.1)	240.51 (39.44)	9.09

* $p < 0.05$

4.2. Pembahasan

Walaupun secara umum dinyatakan bahwa anemia defisiensi besi (ADB) sejak tahun 1960 telah mengalami penurunan, namun ADB sampai sekarang masih merupakan masalah kesehatan yang penting di dunia terutama di negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia. Hal ini karena akibat jangka panjangnya yang sangat merugikan terutama bila terjadi pada bayi dan anak, karena dapat mengganggu perkembangan mental, motorik serta perilakunya.⁴⁰

Pemeriksaan kadar hemoglobin dan hematokrit bukan merupakan tes diagnostik pilihan karena kadar Hb atau Ht tidak sensitif terhadap ADB. Namun kedua pemeriksaan ini relatif murah, mudah didapat dan merupakan pemeriksaan

yang paling sering digunakan untuk skrining defisiensi besi. Tahap awal terjadinya ADB tidak dapat terdeteksi dengan pemeriksaan kadar Hb dan Ht. Pemeriksaan ini diperlukan untuk menentukan keparahan anemianya.⁴ Pemeriksaan kadar Hb dan Ht juga tidak spesifik karena banyak penyebab anemia selain defisiensi besi.²²

Pemeriksaan darah tepi yang mengarah terhadap kecurigaan ADB adalah mikrositik hipokromik, sedangkan pemeriksaan kadar feritin serum merupakan tes diagnostik yang paling baik untuk ADB dengan sensitivitas dan spesifisitas paling baik. Kadar feritin serum pada anak ADB < 12 ug/L, namun pemeriksaan ini kurang lazim dipakai sebagai pemeriksaan skrining karena relatif mahal.^{4,22} MCV berguna untuk menentukan apakah mikrositik, normositik atau makrositik. Pada penelitian terhadap bayi berusia 12 bulan didapati RDW yang tinggi (>14%) dengan sensitifitas 100% dan spesifisitas 82%. Disebabkan spesifisitasnya yang relatif rendah, maka pemeriksaan RDW saja tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan skrining, tetapi sering digunakan bersama dengan MCV untuk membedakan diantara variasi anemia.⁴ Nilai RDW yang meningkat dengan MCV yang menurun mengarah kepada diagnosis defisiensi besi.¹⁴

Salah satu cara untuk membedakan ADB dengan talasemia minor adalah dengan pemeriksaan *Mentzer index*, dimana bila *Mentzer index* > 13 merupakan ADB dan bila < 13 menunjukkan talasemia minor dengan spesifisitas sebesar 82%. Bila *RDW index* > 220 merupakan ADB, namun bila < 220 menunjukkan talasemia dengan spesifisitas 92%.⁷ Pemeriksaan ini dapat membantu untuk menyingkirkan kemungkinan talasemia terutama di wilayah Asia Tenggara, Afrika dan Mediterania.^{1,9}

Pada penelitian ini digunakan pemeriksaan yang sederhana untuk menegakkan diagnosis anemia defisiensi besi yaitu Hb, MCV, RDW, *Mentzer index* dan *RDW index*.

Adanya respons terhadap terapi besi juga dapat membantu untuk diagnosis anemia defisiensi besi, dimana jika terdapat peningkatan hemoglobin 1-2 g dalam 3-4 minggu terapi besi dengan dosis 3-6 mg besi elemental/kg/hari dapat diterima sebagai bukti adanya defisiensi besi sebelum terapi, dan pemberian preparat besi dilanjutkan 2-3 bulan lagi sejak Hb normal.^{4,41}

Pemberian preparat besi dapat secara oral atau parenteral. Pemberian secara oral berupa ferro sulfat merupakan cara yang mudah, murah dan memuaskan hasilnya. Efek samping pemberian preparat besi peroral lebih sering terjadi pada orang dewasa dibandingkan bayi dan anak. Pada beberapa anak pemberian secara oral dapat menyebabkan efek samping berupa mual, sakit perut dan diare, oleh karena itu dianjurkan pemberian dengan dosis terbagi dua atau tiga.^{9,11} Pemberian preparat besi dalam bentuk ferro lebih mudah diserap dari pada bentuk feri.^{9,42} Pada penelitian ini didapati efek samping yang ringan berupa diare pada saat permulaan terapi pada 6 anak (12%) dari kelompok tiga kali sehari dan 7 anak (14%) dari kelompok satu kali sehari.

Preparat besi yang diberikan yaitu dalam bentuk tablet ferro sulfat dengan harga relatif lebih murah sedangkan bentuk sirup lebih memungkinkan pada anak dibawah dua tahun karena mudah pemberiannya dan efek samping terhadap saluran cerna kurang.⁴³ Kami memberikan ferro sulfat yang dikemas dalam kapsul pada semua sampel agar mudah dalam pemberian serta lebih menarik bagi anak dan orangtua.

Anak dengan kadar Hb 11,0-11,4 g/dl sebanyak 28% akan menunjukkan respons terapeutik terhadap besi dengan peningkatan konsentrasi hemoglobin 1,0 g/dl atau lebih.³¹ Pada penelitian ini terdapat perubahan yang bermakna pada kadar hemoglobin setelah diberikan terapi besi baik satu kali maupun tiga kali sehari.

Ketika kadar hemoglobin dan hematokrit berada dibawah batas terendah, diagnosis anemia yang responsif terhadap besi sudah harus dipertimbangkan. Nilai MCV dan / atau MCH yang rendah lebih cenderung kepada anemia karena defisiensi besi,¹³ kecuali pada anemia yang disebabkan oleh infeksi, infeksi kronis, talasemia mayor, dan keracunan timbal.¹⁰

Zlotkin dkk (2001) membandingkan pemberian fero sulfat dosis tunggal dan tiga kali sehari dengan dosis total yang sama, dimana penelitian ini dilakukan secara random, prospektif pada anak dengan anemia (6-24 bulan, kadar hemoglobin 7,0-9,9 g/dl). Nilai rata-rata kenaikan level feritin dan efek samping minimal sama pada kedua grup, sehingga disimpulkan kedua cara pemberian sama efektif, dan pemberian satu kali sehari dapat meningkatkan kepatuhan pasien minum obat.¹²

Pada penelitian ini terdapat peningkatan kadar Hb yang bermakna setelah pemberian terapi besi selama 30 hari baik pada pemberian satu kali sehari maupun tiga kali sehari. Pemberian preparat besi kami teruskan 2 bulan lagi untuk mengisi cadangan besi.

Schultink dkk (1995) mendapatkan efek yang sama terhadap hemoglobin antara pemberian besi setiap hari dengan pemberian dua kali seminggu terhadap anak prasekolah dengan status besi rendah.⁴⁴

Kruske SG dkk (1999) mendapatkan bahwa pemberian suplemen besi dua kali seminggu disertai pengawasan secara bermakna lebih baik daripada pemberian suplemen besi setiap hari tetapi tanpa disertai pengawasan, khususnya dalam

meningkatkan kadar Hb.⁴⁵ Tetapi Desai dkk (2004) menemukan hasil yang berbeda dimana pemberian suplemen besi tiap hari disertai pengawasan meningkatkan kadar Hb secara lebih baik dan bermakna daripada pemberian dua kali seminggu disertai pengawasan. Kenaikan kadar Hb secara signifikan telah terdeteksi 6 hingga 12 minggu setelah intervensi.⁴⁶

Kami menyadari bahwa studi ini masih belum sempurna dengan jumlah sampel yang sedikit oleh karena adanya keterbatasan dana dan waktu penelitian. Kepatuhan minum obat pada sampel penelitian hanya dipercayakan pada guru dan orangtua, tanpa didampingi petugas pemantau minum obat untuk memastikan apakah obat diminum dengan teratur dan mencatat efek samping obat.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah bahwa pemberian fero sulfat satu kali sehari memberikan hasil yang tidak berbeda dibandingkan tiga kali sehari dengan dosis total yang sama dalam meningkatkan hemoglobin pada anak usia 9-12 tahun.

5.2. Saran

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih besar, waktu pemberian terapi besi yang lebih lama dan menggunakan parameter status besi yang lebih baik seperti pemeriksaan serum feritin dan saturasi serum transferin yang tidak dipengaruhi oleh keadaan infeksi dan inflamasi sehingga bisa dibedakan antara anak yang menderita anemia defisiensi besi murni dan anemia karena infeksi kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Raspati H, Reniarti L, Susanah S. Anemia defisiensi besi. Dalam: Permono B, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. Buku ajar hematologi onkologi anak. Jakarta:BP-IDA; 2005. h. 30-43.
2. Weatheral DJ, Kwiatkowski D. Hematologic disorders of children in developing countries. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49:1149-1164.
3. Abdulsalam M. Diagnosis, pengobatan dan pencegahan anemia defisiensi besi pada bayi dan anak. Dalam: Triasih R, penyunting. Anemia defisiensi besi. Yogyakarta: MEDIKA-Fakultas Kedokteran UGM;2005. h. 55-64.
4. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatrics in Review* 2000; 23:171-177.
5. Blecker U, Alfred I, Melinda S, Robert M. Iron-fortified infant formulas. *Pediatrics in Review* 1999; 20:359.
6. Eden AR, Baker SS. Iron fortification on infant formulas. *Pediatrics* 2000; 105:1370-1371.
7. Dirjen Kesmas Depkes RI. Situasi gizi terkini dan penanggulangan masalah gizi di Indonesia. Depkes RI, Juli 2000.
8. Dee Pee S, Bloem MW, Sari M, Kiess L, Yip R, Kosen S. The high prevalence of low hemoglobin concentration among Indonesian infants aged 3-5 months is related to maternal anemia. *J Nutr* 2002; 132:2215-2221.
9. Schwartz E. Iron deficiency anemia. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-17. Philadelphia:Saunders;2004. h. 1614-1616.

10. Sandoval C, Jayabose S, Eden AN. Trends in diagnosis and management of iron deficiency during infancy and early childhood. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18:1423-1438.
11. Will AM. Iron metabolism, sideroblastic anemia, and iron overload. Dalam: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, penyunting. *Pediatric hematology*. Edisi ke- 2. London:Churchill Livingstone;2000. h. 105-126.
12. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized controlled trial of single versus 3-times daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001; 108:613.
13. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. Dalam: Nathan DG, Oski FA, penyunting. *Hematology of infancy and childhood*. Edisi ke-4. Philadelphia: Saunders; 1993. h. 274-310.
14. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in children. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1379-1386.
15. Lukens JN. Iron metabolism and iron deficiency. Dalam: Miller DR, Baehner RL, penyunting. *Blood diseases of infancy and childhood*. Edisi ke-7. St. Louis: Mosby;1995. h. 193-202.
16. Punnonen K, Irljala K, Ramajaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89(3): 1052-1057.
17. WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Diunduh dari: <http://www.who.int/reproductivehealth/docs/anaemia.pdf>. 2 Mei 2008
18. Dallman PR, Reeves JD. Laboratory diagnosis of iron deficiency. Dalam: Dallman PR, Reeves JD, penyunting. *Iron nutrition in infancy and childhood*. Switzerland: Nestle Nutrition, 1984. h. 12-20.

19. Sherriff A, Emond A, Hawkins N, Golding J. Haemoglobin and ferritin concentrations in children aged 12 and 18 months. *Arch Dis Child* 1999; 80:153-157.
20. Fomon SJ. Iron. Dalam: Fomon SJ, penyunting. *Infant nutrition*. Edisi ke-2. Philadelphia: WB Saunders, 1974. h. 299-317.
21. Sherriff A, Emond A, Bell JC, Golding J. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12, and 18 months and development at 18 months. *Arch Dis Child* 2001; 84:480-485.
22. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341(26): 1986-1995.
23. Wright CM, Kelly J, Trail A, Parkinson KN, Summerfield G. The diagnosis of borderline iron deficiency: result of a therapeutic trial. *Arch Dis Child* 2004; 89:1028-1031.
24. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101(9):3359-3364.
25. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; 49(10):1573-1578.
26. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002; 99(4):1489-1491.
27. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999; 281(23):2225-2230.

28. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1191-1195.
29. Harthoorn-Lastuizen EJ, van't Sant P, Lindemans J, Langenhuijsen M. Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. *Clin Chem* 2000; 46:719-722.
30. Mei Z, Parvanta I, Cogswell ME, Gunter EW, Grummer-Strawn LM. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women?. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1229-1233.
31. Oski FA. Nutritional anemia. Dalam: Walker WA, Watkins JB. *Nutrition in pediatrics basic science and clinical application*. Edisi ke-2. Toronto: Little Brown; 1990. h. 707-725.
32. Serdar MA, Sarici U, Kurt I, Alpay F, Okutan V, Kurnaz L, dkk. The role of erythrocyte protoporphyrin in the diagnosis of iron deficiency anemia of children. *J Trop Pediatr* 2000; 46:323-326.
33. Labbe RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission. *Clin Chem* 1999; 45 (12):2060-2072.
34. Griffin IJ, Reid MM, McCormick KPB, Cooke RJ. Zinc protoporphyrin/haem ratio and plasma ferritin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87:F49-F51.
35. Labbe RF, Dewanji A, McLaughlin. Observations on the zinc protoporphyrin/heme ratio in whole blood. *Clin Chem* 1999; 45:146-148.
36. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlman R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin chem*. 1994; 40(5):768-773.

37. Lind T, Lonnerdal B, Persson L, Stenlund H, Tennefors C, Hernell O. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:68-75.
38. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescent: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114:104-108.
39. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Sagung Seto:Jakarta;2002. h. 259-287.*
40. Yip R, Binkin NJ, Fleshood L, Trowbridge FL. Declining prevalence of anemia among low income children in the United States. *JAMA*.1987;258(12):1619-1623.
41. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1999; 329(3):190-193.
42. British Columbia medical association, guidelines and protocols, investigation and management of iron deficiency, Revised 2004 . Diunduh dari:[http// www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides](http://www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides). 10 Maret 2006.
43. Verhoef H, Rijlaarsdam, Burema J. Infection and malnutrition in African children. Dalam: Verhoef H, penyunting. *Iron deficiency and malaria as determinants of anemia in African children.Wageningen:Wageningen university;2001. h. 10-45.*

44. Schultink WS, Gross R, Gliwitski, Karyadi D, Matulesi P. Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesia preschool children with low iron status. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:111-115.
45. Kruske SG, Ruben AR, Brewster DR. An iron treatment trial in an aboriginal community: improving non adherence. *J Pediatr Child Health* 1999; 35:153-158.
46. Desai MR, Dhar R, Rosen DH, Kariuki SK, Shi YP, Kager PA. Daily iron supplementation is more efficacious than twice weekly iron supplementation for the treatment of childhood anemia in Western Kenya. *J Nutrition* 2004; 134:1167-1174.



Lampiran 1

SURAT PERNYATAAN KESEDIAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Umur :
Pekerjaan :
Alamat :

Adalah orangtua (ayah/ibu/wali) dari:

Nama :
Kelamin :
Murid SD :
Kelas :
Alamat :

Saya selaku orangtua (ayah/ibu/wali), setelah mempelajari dan mendapat penjelasan yang sejelas-jelasnya mengenai penelitian dengan judul: **PERBANDINGAN RESPONS TERAPI BESI SATU KALI DAN TIGA KALI SEHARI PADA ANAK SEKOLAH DASAR USIA 9-12 TAHUN YANG MENDERITA ANEMIA DEFISIENSI BESI**, dan setelah mengetahui dan menyadari sepenuhnya resiko yang mungkin terjadi, dengan ini saya menyatakan bahwa saya mengizinkan dengan suka rela **ANAK SAYA** menjadi subjek penelitian tersebut; dengan catatan sewaktu-waktu bisa mengundurkan diri apabila merasa tidak mampu untuk mengikuti penelitian ini.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Aek Nabara, Oktober 2006

Yang menyatakan,

Pemimpin penelitian,

()

(Dr. Dedy Gunadi)

Saksi:

Nama :; Status: Guru kelas.....SD

Tanda tangan: (.....)

RINGKASAN

Anemia defisiensi besi mempengaruhi hampir setengah dari seluruh anak dan wanita hamil di negara berkembang pada lebih dari 500 juta kasus anemia di seluruh dunia. Sedikitnya terdapat 4 faktor penting yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan anemia defisiensi besi dengan preparat besi oral yaitu jumlah dosis sehari, jumlah pemberian obat sehari, bentuk obat yang diberikan dan kepatuhan penderita terhadap pengobatan.

Kepatuhan terhadap pengobatan anemia defisiensi besi yang diberikan tiga kali sehari pada anak masih rendah. Kepatuhan akan meningkat bila terapi diberikan sekali sehari sehingga pengobatan akan berhasil. Pada penelitian sebelumnya tidak ditemukan perbedaan antara pemberian ferro sulfat satu kali dan tiga kali sehari pada bayi usia 6-24 bulan dalam keberhasilan pengobatan anemia.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan respons terapi besi satu kali dan tiga kali sehari pada anak usia 9-12 tahun yang menderita anemia defisiensi besi.

Penelitian ini bersifat uji klinis acak terkontrol pada anak sekolah dasar negeri usia 9-12 tahun di kecamatan Bilah Hulu kabupaten Rantau Prapat, pada bulan Nopember 2006. Dikatakan anemia defisiensi besi bila Hb < 12 g/dL (sesuai kriteria WHO), MCV < 70 fl, RDW > 16%, *Mentzer index* > 13, dan *RDW index* > 220. Anemia berat dieksklusikan. Anak anemia defisiensi besi dibagi secara acak menjadi kelompok ferro sulfat tiga kali dan satu kali sehari dengan dosis yang sama yaitu 5 mg besi elemental / kgBB / hari.

Sebanyak 97 anak dapat menyelesaikan penelitian. Terdapat perubahan kadar hemoglobin yang bermakna pada kelompok ferro sulfat tiga kali dan satu kali

sehari setelah terapi besi ($p < 0.05$), namun jika dibandingkan diantara kedua kelompok, peningkatan kadar hemoglobin tidak berbeda bermakna ($p = 0.29$).

Dapat disimpulkan bahwa pemberian fero sulfat satu kali sehari memberikan hasil yang tidak berbeda dibandingkan tiga kali sehari dengan dosis yang sama dalam meningkatkan hemoglobin.



SUMMARY

Iron deficiency anemia affects over half of all young children and pregnant women in developing countries resulting in over 500 million cases of anemia worldwide. At least 4 important variables may influence the success of treatment of iron deficiency anemia with oral iron: the dose per 24 hours, the frequency at which the dose is provided, the form in which the dose is provided, and the patients adherence to treatment.

The adherence of iron deficiency anemia treatment which administered 3-times daily in children are still low. The adherence will increase if therapy administered once daily so the treatment will be successful. Previous study showed no significant differences between the administration of ferrous sulfate once and 3-times daily in 6-24 mo infant on treating anemia.

The aim of this study is to compare the iron therapy response on once and 3-times daily administration in children 9-12 years old suffered from iron deficiency anemia.

This randomized, controlled trial was done on elementary school children 9-12 years old helded at Bilah Hulu subdistrict, Rantau Prapat District, on November 2006. Defined as iron deficiency anemia if Hb < 12 gr/dL (WHO criteria), MCV < 70 fl, RDW >16 %, Mentzer index > 13 and RDW Index > 220. Severe anemia was excluded. Children suffered from iron deficiency anemia were randomly divided into ferrous sulfate 3-times daily group and ferrous sulfate once daily group which given same dose (5 mg/kg of body weight/day of elemental iron). Data were analyzed using independent t test, Mann Whitney test, paired t test, Wilcoxon signed rank test.

There were ninety seven children finished this study. There were significant increase of Hb level on both groups after the administration of iron therapy ($p < 0.05$), but there were no significant different in increasing of Hb level between both groups ($p = 0.29$).

Conclusion, this study had provided that administration of same dose of ferrous sulfate once daily compared with 3-times daily showed no significant differences in increasing Hb level.



RIWAYAT HIDUP

Nama Lengkap : Dedy Gunadi
Tanggal lahir : 19 Oktober 1973
Tempat lahir : Medan
Alamat : Jl. Kapten Muslim Gg. Bersama No. 109 Medan

Pendidikan

1. Sekolah Dasar : SD Negeri 064014 Medan, tamat tahun 1986
2. Sekolah Menengah Pertama: SMP Negeri 17 Medan, tamat tahun 1989
3. Sekolah Menengah Atas : SMA Negeri 4 Medan, tamat tahun 1992
4. Fakultas Kedokteran : Universitas Sumatera Utara, tamat tahun 1998

Riwayat Pekerjaan :Dokter PTT di Puskesmas Talang Babatan, Kecamatan Kepahiang , Kabupaten Rejang Lebong, Propinsi Bengkulu, tahun 1999 - 2002.

Pendidikan Spesialis

1. Adaptasi di BIKa FK.USU : 01-12-2003 s/d 31-12-2003
2. Pendidikan Tahap I / Yuniior : 02-01-2004 s/d 31-12-2004
3. Pendidikan Tahap II / Madya : 02-01-2005 s/d 31-12-2005
4. Pendidikan Tahap III / Senior : 02-01-2006 s/d 31-12-2006
5. Pendidikan Tahap IV : 02-01-2007 s/d 31-12-2007
- 6.Tesis : Maret – Mei 2008