

Pengaruh suplementasi ferro sulfat terhadap kadar *low density lipoprotein* dan *high density lipoprotein* pada tikus bunting

The effect of ferro sulfate supplementation on low density lipoprotein and high density lipoprotein level in pregnant rat

Mustika Pramestiyani^{1*}, Siti Fadhilah²

^{1*} Program Studi D3 Kebidanan, Universitas Binawan Jakarta

² Program Studi S1 Kebidanan, STIKES Guna Bangsa Yogyakarta

Diterima: 24/12/2019

Ditelaah: 03/04/2020

Dimuat: 28/08/2020

Abstrak

Latar Belakang: Penambahan kebutuhan zat besi selama kehamilan digunakan untuk pertumbuhan janin dan plasenta serta penambahan volume darah ibu sebagai persiapan persalinan. Pemberian tablet tambah darah untuk mencegah anemia pada ibu hamil diberikan minimal 90 tablet selama kehamilan atau setara dengan elemen besi sebesar 60 mg tiap tabletnya. Namun, sebuah studi menyatakan bahwa pemberian suplementasi besi dosis 50–60 mg/hari (150–185 mg/hari ferro sulfat) pada wanita hamil berisiko menyebabkan hemokonsentrasi, preeklamsia, dan diabetes gestasional. Suplemen zat besi serta peningkatan cadangan zat besi dalam darah dikaitkan dengan komplikasi pada ibu hamil dan peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan peningkatan *lipid peroxidase* selama kehamilan. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suplementasi ferro sulfat terhadap kadar LDL dan HDL pada tikus bunting. **Metode:** Desain penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design*. Sampel adalah 25 ekor tikus yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok tikus bunting normal, tikus bunting anemia, tikus bunting anemia yang diberi ferro sulfat selama 18 hari, tikus bunting anemia yang diberi ferro sulfat selama 12 hari, dan tikus bunting anemia yang diberi ferro sulfat selama 6 hari. Pemeriksaan parameter dilakukan pada hari ke-18 kebuntingan. Analisis data dilakukan dengan uji *One Way ANOVA* lalu dilanjutkan uji post hoc *Fisher's Least Significant Different (LSD)* menggunakan *software SPSS 20*. **Hasil:** Lama waktu pemberian ferro sulfat berpengaruh terhadap kadar LDL dan HDL tikus bunting anemia ($p < 0,001$). **Kesimpulan:** Lama waktu suplementasi ferro sulfat akan meningkatkan kadar LDL dan menurunkan kadar HDL pada tikus bunting model anemia.

Kata kunci: ferro sulfat; *high density lipoprotein*; *low density lipoprotein*; tikus bunting

Abstract

Background: Increased iron requirements during pregnancy are used for fetal and placental growth and increase in maternal blood volume in preparation for labor. Giving iron supplementation for the prevention of anemia in pregnant woman is given at least 90 tablets during pregnancy or equivalent of 60 mg iron element each. Meanwhile, according research that a dose of 50–60 mg iron element per day (150–185 mg/day of ferro sulfate) in normal pregnant women causes hemoconcentration and risk of poor preeklamsia and diabetes gestasional. Iron supplementation and increased iron in the blood were associated with complications in pregnant women and increased oxidative stress due to *lipid peroxidase* during pregnancy. **Objective:** To determine the effect of ferro sulfate supplementation on LDL and HDL levels in pregnant rat. **Methods:** The research design was used *post test only control group design*. Samples were 25 rats divided into 5 groups, ie: normal pregnant rats, anemia pregnant rats, anemia pregnant rats given ferro sulfate for 18 days, anemia rats given ferro sulfate for 12 days, and anemia pregnant rats given ferro sulfate for 6 days. The parameter check was conducted on the 18th day of pregnancy. Data was analyzed using *One Way ANOVA* test and then analysed using post hoc test with *Fisher's Least Significant Different (LSD)*. **Result:** The length of time ferro sulfate supplementation affected on LDL and HDL levels of anemia pregnant rats ($p < 0,001$). **Conclusion:** The duration of ferro sulfate supplementation can increase LDL level and reduce HDL level in anemia pregnant rat.

Keyword: ferro sulfate; *high density lipoprotein*; *low density lipoprotein*; pregnant rat

PENDAHULUAN

Anemia merupakan salah satu masalah gizi masyarakat yang terjadi secara global. Prevalensi anemia di dunia mencapai 29–43% dan sebesar 38% merupakan anemia pada ibu hamil (1). Hampir separuh kejadian anemia (50%) disebabkan oleh defisiensi besi (2). Kekurangan zat besi pada saat kehamilan terjadi akibat kurangnya simpanan zat besi saat hamil sehingga ibu hamil lebih rentan mengalami anemia defisiensi besi (3, 4). Suplementasi zat besi biasa digunakan sebagai pengobatan anemia defisiensi besi (3, 4). Simpanan zat besi dalam jumlah berlebih akan merangsang terjadinya lipid peroksidasi yang mengarah pada kerusakan sel jaringan (3, 4).

Pasien anemia defisiensi besi biasanya mengalami peningkatan produksi *reactive oxygen spesies* (ROS) sehingga menyebabkan terjadinya stres oksidatif (5). Pada anemia defisiensi besi, sel darah merah menghasilkan radikal bebas yang lebih banyak dibandingkan sel darah merah normal (6). Salah satu bagian yang berisiko menjadi target serangan stres oksidatif adalah LDL dan HDL (7). Kekurangan zat besi menjadi faktor risiko independen timbulnya penyakit arteri koroner dan profil lipid aterogenik, serta meningkatkan stres oksidatif (8). Menurut penelitian sebelumnya, kadar lipid pada pasien anemia defisiensi besi berhubungan langsung dengan kadar besi di dalam tubuh (9).

Kehamilan mempunyai pengaruh signifikan pada metabolisme lipid ibu hamil (9). Pada proses kehamilan terjadi akumulasi peningkatan lemak tubuh (*lipogenesis*) (3, 4). Kehamilan yang normal sangat rentan terjadi pembentukan partikel teroksidasi sehingga meningkatkan pembentukan LDL (*low density lipoprotein*) (5). Mayoritas wanita hamil mengalami penurunan kadar HDL (*high density lipoprotein*) pada pertengahan trimester dua sedangkan peningkatan kadar LDL terjadi secara progresif sepanjang

trimester (10). Kadar LDL meningkat 42% pada saat kehamilan umur 36 minggu (11).

Sebuah studi melaporkan bahwa prevalensi hiperlipidemia pada kehamilan sebesar 83,8% (12). Sebanyak 49,9% ibu hamil memiliki kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl dan sebanyak 14,3% memiliki kadar LDL ≥ 160 mg/dl (12). Sementara itu, ibu hamil yang mengalami penurunan kadar HDL sebanyak 44,4% dan sebanyak 65,3% mengalami peningkatan kadar trigliserida (12). Hiperlipidemia gestasional berhubungan dengan kelainan metabolisme seperti obesitas dan diabetes gestasional serta faktor risiko untuk kejadian pankreatitis akut, preeklampsia, dan kelahiran prematur (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Penelitian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya, dengan memberikan suplementasi besi dosis 0,05% dan 0,1% per kgBB dalam diet selama 24 minggu menunjukkan hasil bahwa kadar kolesterol total meningkat masing-masing sebesar 3,7 dan 2,1 kali lipat dibandingkan dengan kadar normal (21). Suplementasi besi dengan dosis 0,05% dan 0,1% per kgBB selama 24 minggu dapat memperburuk kejadian hiperlipidemia pada ibu hamil (21). Kelebihan zat besi juga menyebabkan kerusakan selular dan kelainan fungsional dalam hepatosit akibat proses peroksidasi lipid (22). Organ hati memiliki peran penting dalam pemeliharaan homeostasis lipid karena kelebihan zat besi dapat mengubah konsentrasi serum lipid sehingga memberi pengaruh untuk menurunkan atau meningkatkan risiko aterosklerosis (22). Peroksidasi lipid dapat juga merusak membran dalam sel-sel lain serta mengubah elemen penting, seperti tekanan darah dan denyut jantung. Peningkatan kolesterol LDL, penurunan kolesterol HDL, dan perubahan tekanan darah sistolik telah terbukti sebagai faktor risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular (22).

Studi yang dilakukan peneliti sebelumnya melaporkan bahwa peningkatan kadar zat

besi yang ditandai dengan naiknya kadar feritin di atas 200 mg/ml akan disertai dengan peningkatan kadar kolesterol terutama LDL, gula darah, tekanan darah, dan kadar trigliserida, serta penurunan kadar HDL (*high density lipoprotein*) (23). Naiknya kadar feritin mempengaruhi kerentanan oksidatif terutama kadar LDL (24). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa kelompok yang kelebihan zat besi terjadi peningkatan yang signifikan pada kadar asam urat, trigliserida, *very low density lipoprotein* (VLDL), *alanine aminotransferase* (ALT), laktat dehidrogenase (LDH), urea, dan kreatinin serta penurunan pada *high density lipoprotein* (HDL) dan *low density lipoprotein* (LDL) jika dibandingkan dengan kelompok yang kadar zat besinya normal (25).

Program Nasional Indonesia untuk mengatasi anemia yaitu dengan pemberian kombinasi 60 mg elemen besi dan 400 nanogram asam folat minimal 90 tablet selama kehamilan (26). Pemberian suplemen zat besi biasanya dalam bentuk oral meskipun dapat diberikan secara intravena. Suplementasi besi tersedia dalam bentuk ferro seperti ferro sulfat sehingga mudah diabsorpsi oleh tubuh (27). Sediaan suplemen zat besi yang biasa digunakan di Indonesia adalah ferro sulfat karena mudah didapat, efektif, dan terjangkau. Suplemen ini termasuk senyawa yang dapat diabsorpsi hingga 20% (27). Data Riskesdas tahun 2018 menunjukkan sebesar 87,6% ibu hamil mendapatkan tablet tambah darah (TTD) selama kehamilannya (28). Namun, peneliti sebelumnya menyatakan bahwa pemberian elemen besi dosis 50–60 mg/hari (setara dengan ferro sulfat 155–185 mg/hari) terlalu berlebih pada wanita hamil sehingga berisiko menyebabkan hemokonsentrasi dan meningkatkan risiko kejadian preeklamsia serta diabetes gestasional (29,30). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian suplementasi ferro sulfat terhadap kadar LDL dan HDL

pada tikus bunting. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan evaluasi program pemberian tablet tambah darah pada ibu hamil.

METODE

Penelitian dilakukan pada bulan Juli–Oktober 2019. Desain penelitian yang digunakan adalah eksperimen laboratorium dengan rancangan penelitian *post test only with control group design*. Tikus yang menjadi sampel dalam penelitian adalah tikus betina galur *wistar* berumur ± 8 minggu dengan berat badan antara 200–250 gram dan berasal dari laboratorium PAU UGM. Tikus diperiksa kadar Hb-nya untuk memastikan tidak mengalami anemia. Kadar Hb normal pada tikus adalah 13,2–16,4 gr/dl dan disebut anemia jika kadar Hb $< 13,2$ gr/dl (31).

Hewan coba dalam penelitian ini adalah 25 ekor tikus bunting yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Kelompok I merupakan kelompok kontrol negatif (KN) berupa tikus bunting normal, kelompok II adalah kontrol positif (KP) berupa tikus bunting model anemia, kelompok III merupakan kelompok tikus bunting anemia yang diberikan ferro sulfat selama 18 hari, kelompok IV adalah kelompok tikus bunting anemia yang diberi ferro sulfat selama 12 hari, dan kelompok V merupakan kelompok tikus bunting anemia yang diberikan ferro sulfat selama enam hari.

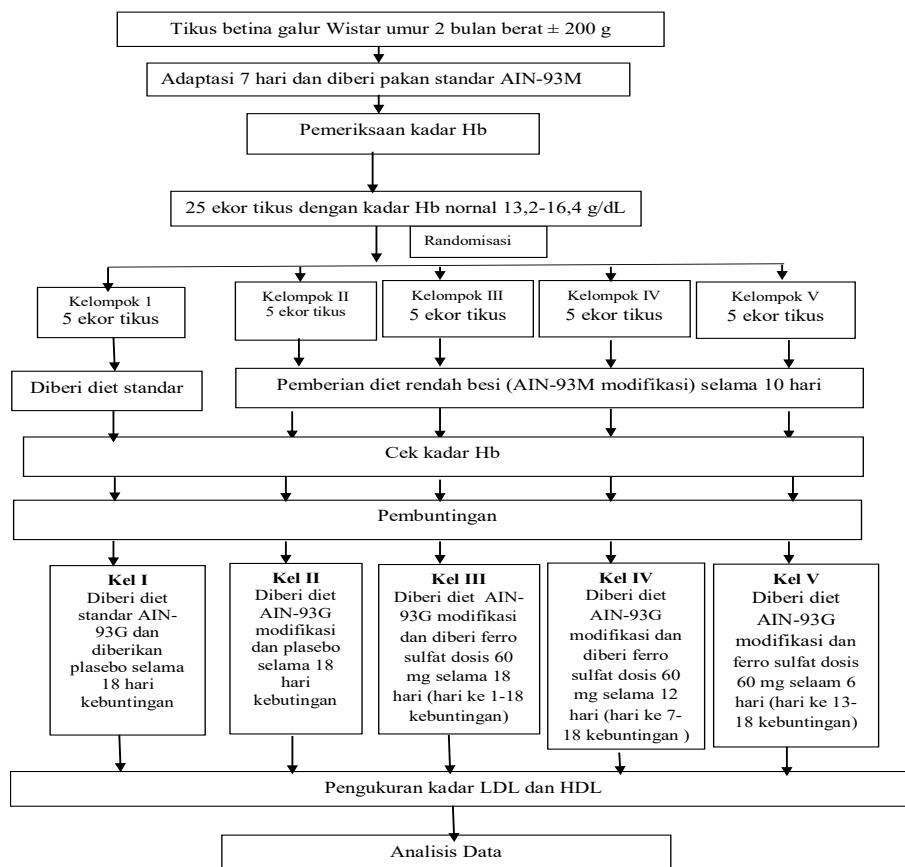
Sebelum perlakuan dimulai, tikus dibuntingkan terlebih dahulu. Hari pertama kebuntingan dihitung sebagai hari pertama perlakuan. Identifikasi hari pertama kebuntingan ditetapkan dengan pemeriksaan *swab* vagina tikus di pagi hari setelah dikawinkan. Apabila terdapat *copulatory plug* pada tikus maka dianggap bunting dan dihitung sebagai hari pertama kebuntingan (32). Tikus dibuat model anemia dengan diet rendah besi menggunakan pakan AIN-93M yang telah dimodifikasi dengan menghilangkan

mineral besi selama 10 hari sehingga tikus mengalami anemia sedang (kadar Hb 9–10,5 g/dl). Selanjutnya, dilakukan randomisasi dan pemodelan tikus bunting menggunakan metode feromon dengan menempatkan tikus betina ke dalam kandang tikus jantan (beralas sekam) untuk merangsang fase estrus betina selama tiga hari serta mencampurkan tikus jantan dan tikus betina dengan perbandingan 1:1 dalam satu kandang (32). Tikus yang sudah bunting diberikan diet rendah besi menggunakan pakan AIN-93G yang telah dimodifikasi (menghilangkan mineral besi) untuk kelompok II, III, IV, dan V sedangkan untuk kelompok I diberikan pakan AIN-93G.

Pemberian suplementasi besi elemental sebesar 60 mg/hari pada manusia setara dengan 185 mg ferro sulfat (30). Apabila rata-rata berat badan manusia 70 kg dan rata-rata berat tikus 200 gram maka konversi pemberian ferro

sulfat pada tikus sebesar 3,33 mg per hari (185 mg x 0,018) (33). Pada penelitian ini masing-masing kelompok perlakuan diberikan 60 mg ferro sulfat per hari yang telah diencerkan dengan aquades 1 cc dan diberikan secara per oral dengan lama waktu pemberian yang berbeda.

Pada hari ke-18, tikus diambil sampel darahnya dengan menusukkan jarum suntik ke organ jantung kemudian diambil darah perlahan sebanyak 1 cc (17). Sampel darah kemudian *disentrifuge* dengan kecepatan 3.000 rpm selama 15 menit. Serum yang diperoleh disimpan pada suhu -40 °C kemudian diukur kadar LDL dan HDL. Pengukuran kadar LDL dan HDL dilakukan di laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada. Jalannya penelitian secara lengkap dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Alur penelitian

Ethical clearance dalam penelitian ini diperoleh dari Komisi Etik Universitas Respati Yogyakarta dengan nomor 302.3/FIKES/PL/IX/2019. Uji statistik dalam penelitian ini menggunakan uji ANOVA ($\alpha=0,05$) dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Fisher's Least Significant Different* (LSD). Analisis data dilakukan dengan *software* SPSS 20.

HASIL

Pada tahap awal, dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* terhadap data kadar LDL dan HDL pada tikus bunting anemia, baik sebelum dan sesudah perlakuan. Berdasarkan hasil uji normalitas diperoleh hasil bahwa kadar LDL dan HDL pada masing-masing kelompok pengamatan terdistribusi normal ($p>0,05$).

Tabel 1. Perbedaan kadar LDL dan HDL antar kelompok perlakuan

Variabel	Kelompok Perlakuan	Rerata \pm standar deviasi (mg/dl)	<i>p</i>
Kadar LDL	I	37,15 \pm 2,18	0,000*
	II	77,82 \pm 3,18	
	III	66,90 \pm 2,87	
	IV	59,33 \pm 1,20	
	V	44,37 \pm 2,51	
Kadar HDL	I	59,20 \pm 2,97	0,000*
	II	37,67 \pm 2,29	
	III	34,20 \pm 2,68	
	IV	47,92 \pm 1,79	
	V	54,69 \pm 2,22	

*Signifikan ($p<0,05$) berdasarkan uji *One Way ANOVA*

Oleh karena itu, dilakukan uji analisis bivariat menggunakan *One Way ANOVA* ($\alpha=0,05$) untuk mengetahui perbedaan pengaruh pada lima kelompok perlakuan. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar LDL dan HDL dari kelima kelompok perlakuan ($p=0,000$) (**Tabel 1**). Berdasarkan **Tabel 1** diketahui rerata kadar LDL pada kelompok I sebesar 37,15 \pm 2,18 mg/dl, kelompok II sebesar 77,82 \pm 3,18 mg/dl, kelompok III sebesar 66,90 \pm 2,87 mg/dl, kelompok IV sebesar 59,33 \pm 1,20 mg/dl, dan kelompok V sebesar 44,37 \pm 2,51 mg/dl. Sementara itu, kadar HDL tertinggi pada kelompok I sebesar 59,20 \pm 2,97 mg/dl dan terendah pada kelompok III sebesar 34,20 \pm 2,68 mg/dl.

Selanjutnya, dilakukan uji *Fisher's Least Significant Different* (LSD) untuk mengetahui kelompok yang memiliki kadar LDL dan HDL berbeda. Hasil analisis data menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna pada rerata kadar LDL dan HDL antara kelompok perlakuan (**Tabel 2**). Hal ini berarti bahwa ada pengaruh perlakuan pemberian suplementasi besi terhadap kadar LDL dan HDL tikus. Berdasarkan nilai rerata kadar LDL terlihat bahwa semakin lama pemberian ferro sulfat maka semakin tinggi kadar LDL pada tikus bunting anemia. Sebaliknya, semakin lama pemberian ferro sulfat maka kadar HDL semakin rendah. Jadi, dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh lama pemberian 60 mg ferro sulfat per hari terhadap kadar LDL dan HDL pada tikus bunting anemia.

Tabel 2. Perbedaan kadar LDL dan HDL antar kelompok setelah perlakuan

Variabel	Kelompok	Perbedaan rerata (mg/dl)	<i>p</i>
Kadar LDL	I vs II	21,53	0,000*
	I vs III	4,17	0,012*
	I vs IV	9,44	0,000*
	I vs V	15,69	0,000*
	II vs III	25,69	0,000*
	II vs IV	12,09	0,000*
	II vs V	5,83	0,001*
	III vs IV	13,61	0,000*
	III vs V	19,86	0,000*
	IV vs V	6,25	0,001*
Kadar HDL	I vs II	40,99	0,000*
	I vs III	10,70	0,000*
	I vs IV	19,58	0,000*
	I vs V	33,94	0,000*
	II vs III	30,28	0,000*
	II vs IV	21,41	0,000*
	II vs V	7,04	0,000*
	III vs IV	8,87	0,000*
	III vs V	23,24	0,000*
	IV vs V	14,36	0,000*

*Signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan uji Fisher's Least Significant Different (LSD)

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis statistik diperoleh data bahwa rerata kadar HDL pada kelompok I lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok lain. Rerata kadar HDL pada kelompok II paling rendah dan terlihat pada kelompok III, IV, dan V lebih tinggi daripada kelompok II. Kadar HDL meningkat seiring dengan semakin singkatnya pemberian ferro sulfat. Sebaliknya, kadar LDL kelompok III lebih tinggi daripada kelompok IV dan kelompok IV lebih tinggi daripada kelompok V. Rerata kadar LDL semakin rendah seiring dengan semakin singkatnya waktu pemberian ferro sulfat. Hal ini menggambarkan bahwa pemberian zat besi yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan sintesis *reactive oxygen spesies* (ROS). Hal ini dapat menyebabkan kerusakan sel sehingga pemberian suplemen zat besi secara rutin

tanpa indikasi medis dapat memperburuk risiko stres oksidatif (34).

Penelitian sebelumnya, menemukan adanya hubungan antara perubahan saturasi transferrin dengan kadar trigliserida dan hubungan antara perubahan serum feritin dengan kadar HDL. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menentukan mekanisme yang mendasari kejadian dislipidemia pada kasus anemia. Peningkatan kadar trigliserida kemungkinan disebabkan oleh gangguan biosintesis karnitin dan peningkatan sintesis trigliserida serta penurunan degradasi trigliserida (35, 36, 37, 38). Penelitian ini juga didukung oleh hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar zat besi yang meningkat akibat kelebihan pemberian zat besi ditandai dengan naiknya kadar ferritin lebih dari 200 mg/ml (24). Peningkatan kadar feritin menyebabkan peningkatan kadar kolesterol terutama LDL (kolesterol jahat).

Selain itu, diikuti dengan kenaikan kadar gula darah, tekanan darah, dan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL (24). Penelitian Barbosa yang dilakukan pada dua kelompok pasien, yaitu kelompok kelebihan zat besi dan kelompok normal menunjukkan adanya peningkatan kadar asam urat, trigliserida, *very low density lipoprotein* (VLDL), *alanin amino transferase* (ALT), *laktat dehidrogenase* (LDH), urea, dan kreatinin pada kelompok yang kelebihan zat besi dibandingkan kelompok yang normal (25). Penelitian Barbosa juga menunjukkan penurunan yang signifikan kadar *high density lipoprotein* (HDL) pada kelompok yang kelebihan zat besi (25).

Mekanisme pengaruh zat besi terhadap profil lipid belum diketahui secara pasti, tetapi penelitian menunjukkan bahwa kelebihan zat besi dalam jaringan dapat menghasilkan kompleks besi yang sangat reaktif (23). Selain itu, adanya radikal bebas dapat mengoksidasi LDL dalam endotel sel, sel otot polos, limfosit, dan makrofag (23). Konsumsi makanan tinggi zat besi menyebabkan akumulasi zat besi yang berlebihan sehingga dapat memperburuk penyakit metabolisme yang berkaitan dengan disfungsi glukosa dan lipid, seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular (23). Ion besi (Fe^{2+}) juga dapat menginduksi terjadinya oksidasi ringan. Zat besi dalam kelompok heme dapat menyebabkan oksidasi LDL yang kuat. Modifikasi LDL oleh hemoglobin menyebabkan ikatan silang antara Apo-B dan Hb-apo-B (23).

Efek fisiologis kelebihan zat besi terhadap metabolisme lipoprotein masih belum diketahui secara pasti, tetapi zat besi dari usus dapat diangkut ke dalam aliran darah kemudian diduga terjadi interaksi antara lipoprotein dan besi dalam bentuk ion besi atau besi (39). Pada dasarnya, ion besi dapat dengan mudah mengoksidasi dan memodifikasi LDL dan HDL untuk menghasilkan lebih banyak protein aterosogenik. Namun, efek fisiologis lipoprotein

yang dimodifikasi oleh zat besi sehingga bersifat patologis belum ditentukan dalam konteks metabolisme lipid dan lipoprotein (39). Belum ada laporan yang membahas tentang pengaruh ion besi terhadap metabolisme HDL. Hal yang telah dilaporkan adalah kadar HDL berbanding terbalik dengan kejadian penyakit jantung koroner (39). HDL merupakan kompleks apolipoprotein-lipid dalam plasma yang memberikan potensi efek antioksidan, antiinflamasi, dan antiaterosklerotik (38). ApoA-I sebagai protein utama komponen HDL memiliki beberapa kegiatan bermanfaat untuk menjaga fungsi HDL (39).

Penelitian yang dilakukan sebelumnya, menjelaskan bahwa pemberian zat besi dosis 100 mg/hari untuk kelompok kontrol dan anemia tingkat ringan, sedang, dan berat menyebabkan peningkatan status besi yang ditandai dengan peningkatan kadar feritin (40). Naiknya kadar feritin mempengaruhi kerentanan oksidatif terutama pada kadar LDL (40). Meskipun pemberian suplementasi besi dengan dosis tinggi dapat meningkatkan status besi pada kelompok perlakuan namun kelebihan zat besi berperan dalam meningkatkan risiko oksidasi LDL selama kehamilan (40).

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pada wanita yang mengalami anemia defisiensi besi memiliki kadar lipoprotein dan trigliserida yang lebih tinggi, tetapi kadar HDL yang lebih rendah (24). Namun, tidak ada perbedaan signifikan profil lipid dibandingkan dengan berbagai jenis anemia, seperti anemia defisiensi besi, megaloblastik, dan hemolitik. Jenis-jenis anemia bertanggung jawab untuk menurunkan kadar lipoprotein pada penderita anemia (41). Hasil tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok anemia defisiensi besi. Kadar trigliserida dan LDL mengalami sedikit peningkatan, tetapi tidak signifikan (42). Peningkatan kadar

lipid dalam serum kemungkinan disebabkan gangguan metabolisme karnitin sehingga terjadi pengurangan konsentrasi karnitin bebas di dalam serum (42).

Penelitian sebelumnya juga melihat hubungan antara anemia defisiensi besi dengan metabolisme lipid pada wanita premenopause (43). Rata-rata kadar kolesterol total dan LDL pada wanita anemia lebih rendah dibandingkan pasien non-anemia. Setelah diberikan pengobatan anemia terjadi peningkatan kadar kolesterol total dan LDL (43). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar kolesterol total dan trigliserida pada pasien anemia berat mengalami peningkatan secara signifikan setelah mendapatkan suplementasi zat besi (44). Hasil penelitian tersebut konsisten dengan hasil penelitian sebelumnya tentang hubungan antara kadar kolesterol dengan sel darah merah, Hb, dan indeks trombosit pada orang dewasa (45). Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa serum LDL dan VLDL berkorelasi positif dengan jumlah rata-rata eritrosit, hematokrit, konsentrasi Hb, dan platelet (45).

KESIMPULAN DAN SARAN

Perbedaan lama pemberian suplementasi ferro sulfat berpengaruh pada perubahan kadar LDL dan HDL tikus bunting model anemia. Saran yang dapat diberikan adalah pemberian suplemen zat besi sebaiknya memperhatikan status besi pada ibu hamil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh Dana Hibah Penelitian Kemenristek Dikti Tahun Anggaran 2019 dengan nomor kontrak 08/LPPM_GB/SK/IV/2019. Terima kasih kepada Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. 2015. The global prevalence of anemia in 2011. Geneva: World Health Organization
2. World Health Organization. 2014. WHO global nutrition targets 2025: Anemia Policy Brief. Geneva : World Health Organization
3. De Valk B., Addicks MA., Gosriwatana I., Lu S., Hider RC., Marx JJ. Nontransferrinbound iron is present in serum of hereditary haemochromatosis heterozygotes. *Eur J Clin Invest.* 2000;30: 248-251.
4. Vaya A., Iborra J., Falco C., Moreno I., Bolufer P., Ferrando F., Perez ML., Justo Aznar. Rheological behaviour of red blood cells in beta and Deltabeta thalassemia minor. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003;28: 71-8.
5. Aziz R., Mahboob T.. Pre-eclampsia and lipid profile. *Pak J Med Sci.* 2007; 23:751-754.
6. Habel RP., Eaton JW., Balasingam M., Steinberg MH. Spontaneous oxygen radical generation by sickle erythrocytes. *J Clin Invest.* 1982; 70:1253-1259.
7. Aslan M., Thornley-Brown D., Freeman BA. Reactive species in sickle cell disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 899:375-391.
8. Toescu V. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clinical Endocrinology (Oxford).* 2002; 57:609-613.
9. Omer SF., Elnour S., & Modawe G. 2019. Evaluation of iron supplementation effects on plasma lipid levels in pregnant women. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 2019. 30(8): 1-7.
10. Knopp RH., Bergelin RO., Wahl PH., Walden OE., Chapman M., Irvine S. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(6):626-37.

11. Sattar N, Clark P, Greer IA, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with preeclampsia. *Atherosclerosis* 2000; 148(2) : 407-411.
12. Feitosa ACR., Barreto LT., da Silva IM., da Silva FF., Filho GSF. Impact of the use of different diagnostic criteria in the prevalence of dyslipidemia in pregnant women. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(1):30-38.
13. Wiznitzer A., Mayer A., Novack V., Sheiner E., Gilutz H., Malhotra A., et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):482-488.
14. Ramsey JE., Ferrell WR., Crawford L., Wallace AM., Greer IA., Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4231-4237.
15. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1256S-1261S.
16. Dominguez-Munoz JE., Malferteiner P., Ditschuneit HH., Blanco-Chavez J., Uhl W., Büchler M., et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol.* 1991;10(3-4):261-267.
17. Barrett HL., Dekker NM., McIntyre HD., Callaway LK. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care.* 2014;37(5):1484-1493.
18. Vrijkotte TG., Krukziener N., Hutten BA., Vollebregt KC., van Eijnsden M., Twickler MB., et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3917-3925.
19. Spracklen CN., Smith CJ., Saftias AF., Robinson JG., Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(4):346-358.
20. Mudd LM., Holzman CB., Catov JM., Senagore PK., Evans RW. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(6):726-735.
21. Hee KS., Yadav D., Jeong Kim S., Ryong Kim J., Hyun Cho K. High consumption of iron exacerbates hyperlipidemia, atherosclerosis, and female sterility in zebrafish via acceleration of glycation and degradation of serum lipoproteins. *Nutrients.* 2017. 9(7): 1-16.
22. Turbino-Ribeiro SML., Silva ME., Chianca DA., Debert de P., Cardosa LM., Colombari E., Pedrosa ML. Iron overload in hypercholesterolemia rats effects iron homeostasis and serum lipids but not blood pressure. *Journal of Nutrition.* 2003;133(1):15-20.
23. Sullivan JL. Stored iron and ischemic heart disease: empirical support for a new paradigm. *Circulation.* 1992;86(3):1036-1037.
24. Yang S., Chen XY., Xu XP. The relationship between lipoprotein-associated phospholipase A(2), cholesteryl ester transfer protein and lipid profile and risk of atherosclerosis in women with iron deficiency anaemia. *Clin Lab.* 2015; 61(10):1463-1469.
25. Barbosa MC., dos Santos TEJ., de Souza GF., de Assis LC., Freitas MVC., Goncalves RP. Impact of iron overload on interleukin-10 levels, biochemical parameters and oxidative stress in patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(1):29-34.

26. Kemenkes RI. 2014. Permenkes RI Nomor 88 Tahun 2014 Tentang Standar Tablet Tambah Darah Bagi Wanita Usia Subur Dan Ibu Hamil. Jakarta: Kemenkes RI.
27. Linda JH., Jack RD., and Wendy JH. Effect of highdose iron supplements on fractional zinc absorption and status in pregnant women. *American Journal of Clinical Nutrition*; 2007. 85(1):131-136.
28. Kemenkes RI. 2019. Laporan Nasional Risdas 2018. Kementerian Kesehatan RI: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
29. Scholl TO. Maternal Iron Status: Relation To Fetal Growth, Length of Gestation and The Neonate's Iron Endowment. *Nutr Rev*. 2011; 69(1): 23–29.
30. Knutson MD, Walter PB, Ames BN, Fernando E. Viteri FE. Both Iron Deficiency and Daily Iron Supplements Increase Lipid Peroxidation in Rats. 2000. *J. Nutr*. 130(3): 621–628.
31. Fitri A. 2015. Identification of phytochemical and atioxidant activity in peel and seed of tripical fruits from Indonesia. Thesis. Bogor Agricultural University.
32. Nugroho RA. Mengenal Mencit Senagai Hewan Laboratorium. Kalimantan Timur: Mulawarman University Press. 2018.
33. Darmono S. Farmakologi Eksperimental. Jakarta: Universitas Indonesia Press. 2011.
34. Lachili BI., Hininger I., Faure H., Arnaud J., Richard MJ., Favier A., Roussel AM. Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol Trace Elem Res*. 2001; 83(2):103-10.
35. Antappanavar VB., Biradar SG., Patil V., Biradar PM., Mithare S., Sharma AK. A study of correlation between iron deficiency anaemia and serum lipid profile in Indian adults in BRIMS. *Bidar Int J Adv Med*. 2014; 1:96–100.
36. Tanzer F., Hizel S., Cetinkaya O., Sekreter E. Serum free carnitine and total triglyceride levels in children with iron deficiency anemia. *Int J Vitam Nutr Res*. 2001; 71:66-69.
37. Lewis M and Iammarino RM. Lipemia in rodent iron-deficiency anemia. *J.Lab. Clin.Med*. 1971;78:546-554.
38. Sherman AR. Lipogenesis in iron-deficient adult rats. *Lipids*. 1978; 13:47-80.
39. Steinberg D and Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*. 1997; 95:1062-1071.
40. Tiwari AKM., Mahdi AA., Mishra S. Effect of iron supplementation on plasma lipid levels in pregnant anemic women. *International Journal of Science and Research*. 2016; 5(1): 713-720
41. Sandeep N., Rao VD., Hanumaiah A., Rampure D. Lipid profile changes in anemia. *Transw Med J*. 2014; 2(1):29–32.
42. Miri-Aliabad G., Dashipour A., Khajeh A., and Shahmoradzade M. Correlation between serum lipid profile and iron deficiency anemia in children in Southeast of Iran. *Iran J Blood Cancer*. 2017; 9(4):112–115.
43. Ozdemir H., O'Brien T., Nguyen TT., Kosoglou T., Stauber KL., Waters D., Havel RJ. The Relationship Between Iron Deficiency Anemia and Lipid Metabolism in Premenopausal women. *Arch Intern Med*. 2007. 334(5):331-333.
44. Jong K., Park S., Ono J., Kim S., Chang H., Yun T. Iron depletion and iron supplementation on serum lipid concentrations. Cheongju, South Korea: Chungbuk National University; 2000.
45. Fessler MB., Rose K., Zhang Y., Jaramillo R., Zeldin DC. Relationship between serum cholesterol and indices of erythrocytes and platelets in the US population. *J Lipid Res*. 2013; 54(11): 3177–3188.