

## Pengaruh Lama Waktu Pemberian Ferro Sulfat Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Bunting

*The Effect Long Time Supplementation of Ferrous Sulphate to Blood Glucose Levels In Pregnant Rats*

Siti Fadhilah<sup>1</sup>, Mustika Pramestyani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi D III Kebidanan STIKES Guna Bangsa Yogyakarta

<sup>2</sup>Program Studi D III Kebidanan Universitas Binawan Jakarta

Email : dhilafadh@gmail.com

### ABSTRAK

Suplemen zat besi dan peningkatan cadangan zat besi dalam darah dikaitkan dengan komplikasi pada ibu hamil karena terjadi peningkatan oksidatif stres. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kadar gula darah sewaktu pada tikus (*Rattus norvegicus*) bunting yang diberi *ferro sulfat* dengan lama waktu yang berbeda. Disain penelitian ini adalah penelitian eksperimental rancangan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan adalah *Rattus norvegicus* galur wistar bunting sebanyak 24 ekor yang terbagi menjadi 1 kelompok kontrol (tanpa paparan) dan 3 kelompok perlakuan (pemberian *ferro sulfat* dosis 60mg/hari melalui sonde selama 20 hari, 14 hari dan 6 hari). Analisis data menggunakan uji *Anova One way*. Hasil uji *Kruskal Wallis* pada kadar GDS diperoleh ada perbedaan yang bermakna rerata kadar GDS keempat kelompok sampel pengamatan ( $p\text{-value}=0.001$ ). Hasil uji *LSD* menunjukkan ada perbedaan yang bermakna rerata kadar GDS antara kelompok kontrol ( $150.67\pm 31.07^a$ ) dengan kelompok perlakuan pemberian *ferro sulfat* selama 20 hari ( $P1=215.33\pm 22.9^b$ ), 14 hari ( $P2=191.50\pm 8.11^c$ ), dan 6 hari ( $P3=155.5\pm 18.59^d$ ). Kesimpulan penelitian ini semakin pendek waktu pemberian *ferro sulfat* dapat menurunkan kadar GDS pada tikus bunting

**Kata Kunci :** *Ferro Sulfat, kadar glukosa darah*

### ABSTRACT

Iron supplements and an increase in reserves of iron in the blood was associated with complications in pregnant women because of an increase in oxidative during stress. The purpose of this research is to knowing blood sugar levels while on pregnant rats (*Rattus norvegicus*) which given ferro sulfate with different length of time. This research was design as an experimental research design as *post test only control group design*. The sample that used was 24 rats strain wistar which divided into 1 control group (no exposure) and 3 treatment groups (granting of ferro sulfate dosage 60mg/day through the sonde for 20 days, 14 days and 6 days). The analysis of data was using *Anova One way test*. The result of *Kruskal Wallis test* on acquired GDS levels got any meaningful differences of average levels of four GDS sample observation group ( $p\text{-value}=0.001$ ). The *LSD test* results showed there was any meaningful difference of GDS average level

*between control group ( $150.67 \pm 31.07^a$ ) with granting treatment group of ferro sulfate during 20 ( $P1 = 215.33 \pm 22.9^b$ ), 14 days ( $P2 = 191.50 \pm 8.11 \pm c$ ) and 6 days ( $P3 = 155.5 \pm 18.59 d$ ). The conclusion of this study is as short as granting time of ferro sulfate can decreased the GDS level in pregnant rats.*

**Keywords :** *Ferruso Sulphate, blood glucose level*

## PENDAHULUAN

Kebutuhan zat besi selama kehamilan digunakan untuk pertumbuhan janin dan plasenta, selain itu sebagai kompensasi adanya penambahan massa sel darah merah ibu. Keseimbangan zat besi dalam kehamilan dapat dijaga jika jumlah zat besi dalam tubuh cukup adekuat sebelum atau saat memasuki awal kehamilan. Jika zat besi dalam tubuh tidak adekuat dapat mengakibatkan anemia defisiensi besi (Bothwell, 2000)(Scholl, 2005).

Untuk mencegah anemia kekurangan zat besi pada kehamilan, dapat dicegah dengan pemberian suplemen zat besi. Beberapa negara memiliki kebijakan tersendiri dalam pemberian suplemen zat besi pada masa kehamilan. Di Kanada, pemberian suplemen zat besi direkomendasikan sebanyak 16 mg/hari selama kehamilan, di Amerika Serikat diberikan 20 mg/hari, Denmark merekomendasikan pemberian suplemen zat besi secara rutin sebanyak 50-60 mg sejak 20 minggu kehamilan. Di Inggris, pemberian suplemen zat besi hanya diberikan jika terjadi anemia. WHO merekomendasikan pemberian suplemen zat besi sebesar 60 mg/hari selama 6 bulan sepanjang masa kehamilan (Gambling et al., 2009) Pemerintah Indonesia melalui kementerian kesehatan mengatur pemberian zat besi selama hamil

dengan dosis 60 mg sebanyak 90 tablet (Kemenkes, 2014).

Pemberian Zat besi pada ibu hamil yang mengalami anemi defisiensi besi, dapat meningkatkan kualitas kehamilan, dilain pihak ketika zat besi diberikan pada ibu hamil yang tidak mengalami anemia atau yang memiliki simpanan zat besi dalam tubuh yang cukup maka akan meningkatkan resiko kehamilan(González-Sarriás et al., 2015)(Zein et al., 2015). Peningkatan oksidatif stress yang terjadi selama kehamilan menyebabkan komplikasi pada kehamilan dikarenakan peningkatan cadangan zat besi di dalam darah(Sharp, 2015). Fenomena saat ini, meskipun setiap ibu hamil dilakukan pemeriksaan kadar Hb, namun kenyataannya pemberian suplemen zat besi di Indonesia tetap diberikan kepada semua ibu hamil meskipun memiliki kadar Hb yang normal.

Suplemen zat besi yang diberikan pada ibu hamil sebanyak 60 mg/hari dimulai pada minggu ke 20 sampai dengan minggu ke 36 ternyata dapat meningkatkan kadar Hb ibu dan menyebabkan hemokonsentrasi. Dari hasil luaran, didapatkan bahwa resiko kelahiran bayi prematur juga cukup tinggi (Casanueva et al., 2006).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa tingginya kadar besi dalam tubuh dikaitkan dengan beberapa komplikasi dalam kehamilan. Zat besi yang dikonsumsi dalam jumlah banyak dipercaya dapat mengurangi

perfusi plasenta yang dapat menyebabkan pre eklamsi, selain itu juga dapat menyebabkan berat lahir rendah dan kelahiran prematur (P., S., M.H., & S., 2014).

Dalam kehamilan normal pengaturan keseimbangan besi dalam tubuh berbeda tiap trimesternya, kadar serum *iron* dan serum ferritin secara fisiologis mengalami penurunan. Namun beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemberian suplemen zat besi dapat meningkatkan kadar serum *iron* dan kadar serum ferritin, dimana tingginya kadar serum ini dikaitkan dengan komplikasi kehamilan seperti diabetes gestasional.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar gula darah sewaktu pada *Rattus norvegicus* bunting yang diberi *ferro sulfat* dengan lama waktu yang berbeda.

#### **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan rancangan *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Brawijaya Malang. Sampel menggunakan *Rattus norvegicus* galur *wistar* yang terdapat pada Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP). Jumlah 24 ekor.

*Rattus norvegicus* bunting diadaptasi terlebih dahulu selama 1 minggu pada ruangan bersuhu kamar (sekitar 22-25°C). Tikus

dikelompokkan menjadi 4 kelompok. yaitu 1 kelompok kontrol (tanpa paparan) dan 3 kelompok perlakuan (pemberian *ferro sulfat* dosis 60mg/hari selama 20 hari, 14 hari dan 6 hari).

#### **Pembuatan Larutan Ferro sulfat**

Pada pembuatan larutan ini, masing-masing dosis dilarutkan dengan 1 cc aquabidest dan diberikan secara peroral melalui sonde.

#### **Pengambilan sampel**

Pengambilan sampel darah tikus bunting (*Rattus norvegicus*) dilakukan dengan pengambilan cuplikan darah dari vena di ekor tikus dengan memotong sedikit ujung ekor. Pemeriksaan kadar glukosa dengan POCT (Point Of Care Test) Super Glukocard.

#### **Analisis Data**

Uji komparatif dalam penelitian ini menggunakan uji *Kruskal-Wallis* karena data tidak terdistribusi normal sehingga analisis yang digunakan adalah analisis nonparametrik.

#### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Analisis data pada uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* terhadap data berskala rasio yaitu kadar glukosa darah sewaktu (GDS) pada tikus bunting (*Rattus norvegicus*).

**Tabel 1 Hasil Uji Normalitas Data Kadar GDS pada Tikus Bunting yang Diberi Suplemen Ferro Sulfat dengan Uji Shapiro-Wilk**

Kelompok pengamatan	<i>p-value</i>	distribusi
	Kadar GDS	
kontrol	0.000	Tidak normal
P1 (20 hari)	0.000	Tidak normal
P2 (14 hari)	0.000	Tidak normal
P3 (6 hari)	0.000	Tidak normal

Pada Tabel 1, berdasarkan hasil uji *Shapiro-Wilk* diperoleh bahwa data kadar GDS pada tikus bunting untuk masing-masing kelompok pengamatan telah menunjukkan nilai *p-value* < 0.05. Jadi semua data tidak terdistribusi normal. Selanjutnya data telah siap dianalisis lebih lanjut dengan uji statistika nonparametrik untuk membuktikan hipotesis penelitian yang telah diajukan.

Berdasarkan hasil uji *Kruskal Wallis* pada data kadar GDS diperoleh ada perbedaan yang bermakna rerata kadar GDS keempat kelompok sampel pengamatan, hal ini ditunjukkan dengan nilai *p-value* = 0.001. Selanjutnya pada uji perbandingan berganda (*Multiple Comparisons*) dengan uji Beda Nyata Terkecil/BNT (*Least Significant Difference/LSD*) ditampilkan secara lengkap pada tabel 2.

#### Hasil Uji Perbandingan Kadar GDS

**Tabel 2 Perbandingan Kadar GDS (g/dl) Pada Tikus Bunting Yang Diberi Suplemen Ferro Sulfat Dengan Uji LSD**

Kelompok pengamatan	n	Rerata ± stan.dev	<i>p-value</i>
kontrol	6	150.67±31.07 <sup>a</sup>	0.001
P1 (20 hari)	6	215.33±22.9 <sup>b</sup>	
P2 (14 hari)	6	191.50±8.11 <sup>c</sup>	
P3 (6 hari)	6	155.5±18.59 <sup>d</sup>	

Keterangan: Pada rerata ± SD jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna (*p-value*<0.05)

Pada tabel 2 berdasarkan hasil uji *LSD* menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna rerata kadar GDS antara kelompok kontrol (tikus bunting tanpa perlakuan) dengan kelompok perlakuan pemberian ferro sulfat selama 20 hari, dengan pemberian ferro sulfat 14 hari, dan juga berbeda bermakna dengan

kelompok perlakuan selama 6 hari. Hal ini berarti bahwa ada pengaruh lama pemberian ferro sulfat terhadap kadar GDS.

Berdasarkan nilai rerata kadar GDS, tampak nilai rerata kadar GDS semakin menurun seiring dengan lama waktu pemberian ferro sulfat yang semakin pendek. Jadi semakin sedikit lama waktu pemberian ferro sulfat akan semakin menurunkan kadar GDS pada tikus bunting.

Selanjutnya ada perbedaan yang bermakna rerata kadar GDS antara kelompok perlakuan pemberian ferro sulfat selama 20 hari dengan kelompok perlakuan pemberian ferro sulfat selama 14 hari, dan juga dengan kelompok perlakuan pemberian ferro sulfat selama 6 hari. Tampak bahwa pemberian ferro sulfat selama 20 hari, 14 hari dan 6 hari menunjukkan penurunan rerata kadar GDS seiring dengan semakin pendeknya lama waktu pemberian.

Pada tabel 2 tampak rerata kadar GDS pada kelompok perlakuan pemberian ferro sulfat selama 20 hari menunjukkan nilai yang paling besar dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain dan berbeda bermakna secara statistik. Jadi dapat dikatakan bahwa semakin lama waktu pemberian ferro sulfat pada tikus bunting maka kadar GDS akan semakin meningkat.

Berdasarkan uraian hasil dari tabel 2 maka dapat diartikan bahwa lama waktu pemberian ferro sulfat berpengaruh bermakna terhadap peningkatan kadar GDS pada tikus bunting.

Tampak pada tabel 2 terlihat ada penurunan rerata kadar GDS dari kelompok P1 ke P2, dan menurun lagi ke P3. Oleh karena nilai rerata kadar GDS yang terdekat dengan kelompok kontrol adalah kelompok P3 dan merupakan rerata kadar GDS terendah ( $155 \pm 18,59$  g/dl) dibanding dengan kelompok perlakuan yang lain.

Berdasarkan hasil analisa data kadar GDS pada tabel 2, kadar GDS yang tinggi pada P1 dengan lama pemberian 20 hari menunjukkan keadaan kadar zat besi yang berlebihan didalam darah yang dapat menyebabkan ROS (*Reaktif Oxygen*

*Species*) sehingga menyebabkan kerusakan sel.

Konsentrasi besi di dalam serum dihubungkan dengan resiko tinggi diabetes gestasional Afkhami (2009). Stres oksidatif kemungkinan berkontribusi terhadap kejadian diabetes gestasional (Zein et al., 2015). Oksidasi lipid dan kerusakan DNA kemungkinan menjadi jalur hubungan antara konsumsi zat besi dengan diabetes gestasional. *Non Transferrin Bound Iron* (NTBI) berhubungan terhadap adiposit insulin resisten. bahwa Pemberian suplemen zat besi rutin tanpa indikasi medis (Hb dan simpanan besi yang rendah) dapat memperburuk resiko stres oksidatif (Arnaud et al., 2003).

Peningkatan ferritin di dalam plasma berhubungan dengan gangguan toleransi glukosa yang diperiksa secara oral. Menurut Chen (2006) bahwa konsentrasi serum ferritin meningkat secara signifikan pada subyek dengan diabetes gestasional dibandingkan kelompok kontrol meskipun hubungannya melemah setelah dihubungkan dengan BMI sebelum hamil. Kadar hepsidin di dalam serum tinggi pada wanita dengan diabetes gestasional (Derbent, 2013). Hepsidin merupakan suatu hormon peptida yang kecil yang bertanggung jawab terhadap regulasi penyerapan besi.

Kelompok P3 mempunyai rerata kadar GDS yang terdekat dengan kelompok kontrol dan merupakan rerata kadar GDS terendah dibanding dengan kelompok perlakuan yang lain. Serum ferritin mungkin berhubungan dengan resiko diabetes gestasional secara tidak konsisten. Hal dapat disebabkan karena ferritin mungkin menjadi indikator yang lebih baik untuk menilai hubungan, karena ferritin merupakan gambaran

simpanan besi di dalam tubuh dan mungkin berhubungan dengan lipid peroksidase dan kerusakan DNA. Selain itu, ferritin merupakan protein fase akut yang mungkin berhubungan dengan inflamasi dan dapat menghubungkan antara status besi dan diabetes gestasional (Zhuang, Han, & Yang, 2014).

#### SIMPULAN

Semakin pendek waktu pemberian *ferro sulfat* dapat menurunkan kadar GDS pada tikus bunting

#### DAFTAR PUSTAKA

- Andrews, N. C., & Schmidt, P. J. (2007). Iron Homeostasis. *Annual Review of Physiology*, 69(1), 69–85. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.164337>
- Arnaud, J., Roussel, A.-M., Favier, A., Faure, H., Hininger, I., Lachili, B., & Richard, M.-J. (2003). Increased Lipid Peroxidation in Pregnant Women after Iron and Vitamin C Supplementation. *Biological Trace Element Research*, 83(2), 103–110. <https://doi.org/10.1385/bter:83:2:103>
- Bothwell, T. H. (2000). Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1 SUPPL.), 1.257S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.257S>
- Gambling, L., Czopek, A., Andersen, H. S., Holtrop, G., Srai, S. K. S., Krejpcio, Z., & Mcardle, H. J. (2009). *Fetal iron status regulates maternal iron metabolism during pregnancy in the rat*. 1063–1070. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90793.2008>
- González-Sarriás, A., García-Villalba, R., Núñez-Sánchez, M. Á., Tomé-Carneiro, J., Zafrilla, P., Mulero, J., ... Espín, J. C. (2015). Identifying the limits for ellagic acid bioavailability: A crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers after consumption of pomegranate extracts. *Journal of Functional Foods*, 19, 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.09.019>
- Kemenkes RI. 2014. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 88 Tahun 2014 Tentang Standar Tablet Tambah Darah Bagi Wanita Usia Subur Dan Ibu Hamil. Jakarta : Kemenkes RI
- P., J., S., A., M.H., G., & S., H. (2014). Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. *Acta Medica Iranica*, 52(5), 385–389. Retrieved from <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/2067/4635%255Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014372518>
- Salmenhaara, M., Uusitalo, L., Uusitalo, U., Kronberg-Kippilä, C., Sinkko, H., Ahonen, S., ... Virtanen, S. M. (2010). Diet and weight gain characteristics of pregnant women with gestational diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(12), 1433–1440. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.167>
- Scholl, T. O. (2005). Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and IRON

- DEFICIENCY IN WOMEN.  
*American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 1218–1223.
- Sharp, P. (2015). Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World Journal of Gastroenterology*, 13(35), 4716. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i35.4716>
- Zein, S., Rachidi, S., Awada, S., Osman, M., Al-hajje, A., Shami, N., ... Hininger-favier, I. (2015). Journal of Trace Elements in Medicine and Biology High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30, 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.09.004>
- Zhuang, T., Han, H., & Yang, Z. (2014). Iron, oxidative stress and gestational diabetes. *Nutrients*, 6(9), 3968–3980. <https://doi.org/10.3390/nu6093968>