

Laporan kasus berbasis bukti

Pemberian Suplementasi Besi dalam Upaya Mencegah Defisiensi Besi pada Bayi Prematur atau Berat Badan Lahir Rendah

Yonita Aprilia,¹ Murti Andriastuti²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Besi merupakan mineral esensial yang dibutuhkan tubuh untuk menjalankan fungsi fisiologis. Defisiensi besi didefinisikan sebagai penurunan total kandungan besi dalam tubuh yang ditandai dengan turunnya kadar feritin atau saturasi transferin. Bayi prematur termasuk ke dalam kelompok berisiko untuk terjadinya defisiensi besi.

Tujuan. Memberikan bukti ilmiah pemberian suplementasi besi pada bayi prematur atau berat badan lahir rendah untuk mencegah defisiensi besi.

Metode. Pencarian literatur dengan instrumen pencari *Pubmed* dan *Cochrane Library* pada bulan Juli 2020.

Hasil. Studi oleh McCarthy dkk menggunakan metode telaah sistematis dengan melibatkan tiga studi dengan luaran menurunnya defisiensi besi. Salah satunya oleh Lundstorm dkk yang menyatakan bahwa bulan ketiga seluruh subyek di kelompok uji mencapai kadar serum feritin rata-rata 32 ng/ml dan kelompok kontrol mencapai kadar serum ferritin rata-rata 17 ng/ml ($p < 0,05$). Kadar serum ferritin pada bulan keenam pemantauan kelompok uji adalah rata-rata 29 ng/ml dan kelompok kontrol adalah rata-rata < 10 ng/ml ($p < 0,001$). Pada studi Berglund dkk menyatakan terdapat peningkatan kadar serum ferritin dan saturasi transferin pada kelompok uji dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa suplementasi besi (nilai $p < 0,001$).

Kesimpulan. Suplementasi besi jangka panjang terbukti mencegah defisiensi besi pada bayi prematur atau bayi dengan berat badan lahir rendah. **Sari Pediatri** 2024;25(5):333-40

Kata kunci: bayi, prematur, defisiensi, besi, suplementasi

Evidence base cased report

Providing Iron Supplementation to Prevent Iron Deficiency in Premature or Low Birth Weight Babies

Yonita Aprilia,¹ Murti Andriastuti²

Background. Iron is an essential mineral that plays a crucial role in maintaining the body's optimal functioning. Iron deficiency is defined as a decrease in the total iron content in the body which is characterized by a decrease in ferritin levels or transferrin saturation. Premature babies are particularly vulnerable to this condition compared to others.

Objective. Providing scientific evidence for giving iron supplementation to premature or low birth weight babies to prevent iron deficiency.

Methods. Literature search using Pubmed and Cochrane Library search instruments in July 2020.

Results. McCarthy et al conducted a systematic study consisting of three studies focused on reducing iron deficiency. One of the studies, conducted by Lundstrom et al, found that by the third month, the test group's average serum ferritin level was 32 ng/ml, while the control group's was only 17 ng/ml ($p < 0.05$). By the sixth month, the test group's average serum ferritin level was 29 ng/ml compared to the control group's average of less than 10 ng/ml ($p < 0.001$). Meanwhile, Berglund et al reported an increase in serum ferritin levels and transferrin saturation in the test group compared to the control group without iron supplementation (p value < 0.001).

Conclusions. Long-term iron supplementation has been shown to prevent iron deficiency in premature babies or babies with low birth weight. **Sari Pediatri** 2024;25(5):333-40

Keywords: premature, babies, deficiency, iron, supplementation

Alamat korespondensi: Murti Andriastuti, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Jl. Salemba raya Jakarta. Email: murtiandri@yahoo.com

Besi merupakan mineral esensial yang dibutuhkan tubuh untuk menjalankan fungsi fisiologis. Besi termasuk mikronutrien yang penting untuk tumbuh kembang karena berperan sebagai proses metabolik yaitu transport oksigen, sintesis *deoxyribose-nucleic acid* (DNA), dan transport elektron.¹ Defisiensi besi didefinisikan sebagai penurunan total kandungan besi dalam tubuh yang ditandai dengan turunnya kadar feritin atau saturasi transferin. Kurangnya besi yang diserap dapat terjadi karena asupan besi dari makanan yang tidak adekuat dan malabsorpsi besi.¹

Bayi prematur termasuk ke dalam kelompok berisiko untuk terjadinya defisiensi besi.^{2,3} Angka kejadian defisiensi besi pada bayi prematur sekitar 25%-85%. Bayi dengan berat lahir rendah berisiko sepuluh kali lipat lebih tinggi mengalami defisiensi besi. Ketidakcukupan cadangan besi dan proses pertumbuhan yang cepat menyebabkan bayi prematur dan berat badan lahir rendah lebih rentan mengalami kondisi defisiensi besi.⁴

Bayi prematur yang mengalami defisiensi besi pada satu tahun awal kehidupan, memiliki dampak yang besar terhadap berbagai sistem organ, seperti gangguan pada pertumbuhan fisik dan perkembangan, gangguan pencernaan, gangguan kognitif, disfungsi tiroid, gangguan imunitas serta instabilitas suhu.¹ Gangguan kognitif akibat defisiensi besi dapat resisten terhadap terapi, terutama pada anak kurang dari dua tahun karena usia tersebut merupakan periode emas perkembangan otak. Oleh karena itu, pada bayi prematur atau berat badan lahir rendah disarankan pemberian suplementasi besi.^{1,3} Tujuan laporan kasus berbasis bukti ini adalah memberikan bukti ilmiah pemberian suplementasi besi pada bayi prematur atau berat badan lahir rendah untuk mencegah defisiensi besi.

Ilustrasi kasus

Seorang anak perempuan usia 11 bulan datang ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dengan keluhan buang air besar (BAB) cair selama enam hari terakhir. Keluhan BAB cair dialami 3-5 kali sehari, dengan konsistensi yang cair lebih banyak dari ampas, tanpa lendir atau darah. Pasien tidak mengalami muntah dan masih mau minum air susu ibu (ASI). Keluhan demam timbul

sejak tiga hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS) dengan suhu puncak 38°C, tetapi tidak disertai batuk, pilek, atau keluhan pada buang air kecil (BAK). Pasien sebelumnya berobat ke RS lain kemudian dilakukan pemeriksaan darah dengan hasil hemoglobin (Hb) 4,6 g/dL. Pasien akhirnya dirujuk ke Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM). Riwayat trauma, mimisan, gusi berdarah, buang air besar berdarah atau hitam, bintik merah di kulit atau keluhan perdarahan lainnya disangkal. Riwayat penyakit berat, riwayat transfusi berulang sebelumnya, dan riwayat keluarga dengan keluhan serupa disangkal.

Selama kehamilan, ibu tidak memiliki riwayat demam, infeksi, ataupun perdarahan. Ibu mendapat suplementasi besi saat hamil, dan tidak diminum teratur. Asupan nutrisi ibu selama kehamilan secara kuantitas kesan cukup namun kualitas kurang karena ibu tidak mengonsumsi daging merah. Pasien merupakan anak kedua dari dua bersaudara, riwayat lahir dengan bedah kaisar atas indikasi ibu dengan preeklampsia berat (PEB), saat usia gestasi 32 minggu dan berat badan lahir 1900 gram. Saat lahir pasien tidak langsung menangis, riwayat dilakukan resusitasi aktif, riwayat diberikan alat bantu napas selama tiga hari dan dirawat di NICU dengan total perawatan tujuh hari. Pasien kemudian pulang tanpa mendapatkan suplementasi besi. Pasien mendapatkan ASI eksklusif dan saat usia enam bulan mulai diberikan makanan pendamping ASI berupa bubur tim yang dibuat oleh ibu berupa campuran ayam, brokoli, wortel dan sayuran lainnya secara bergantian. Pasien tidak pernah diberikan daging merah.

Pemeriksaan fisis pasien tampak pucat, tanpa petekiae atau purpura, pada pengukuran antropometri didapatkan berat badan pasien 9,2 kg dengan tinggi badan 72 cm. Status gizi pasien termasuk gizi baik perawakan normal. Hasil pemeriksaan laboratorium di RSCM menunjukkan Hb 4,4 g/dL, leukosit 5290/mm³, hematokrit 18,6%, jumlah eritrosit 3,74 x 10⁶/mm³, trombosit 307.000/uL, MCV 49,7 fl, MCH 11,8 pg, MCHC 23,7 g/dl, hitung jenis menunjukkan jumlah basofil 0,4%, eosinofil 2,1%, neutrofil 27,5%, limfosit 58,8%, dan monosit 11,2% tanpa sel muda. Gambaran darah tepi menunjukkan gambaran mikrositik, hipokromik, anisopoikilositosis, dan ditemukan sel pensil.

Hasil pemeriksaan profil besi pasien menunjukkan kadar besi serum 16 µg/dl, *total iron binding capacity* (TIBC) meningkat sebesar 432 µg/dl, saturasi transferin rendah 5%, dan kadar feritin rendah, yaitu 1 µg/dL.

Jumlah *reticulocyte Hb content* (RET-He) menurun sebesar 14,70 pg, dari haril laboratorium tersebut didapatkan kesan anemia defisiensi besi. Pasien diberikan transfusi *packed red cell* (PRC) dimulai dari 5ml/kgBB dan pemberian suplemen besi elemental dengan dosis 5mg/kgBB/hari terbagi dalam dua dosis. Pasien diperbolehkan pulang setelah transfusi dan dilakukan edukasi untuk kontrol rutin dan melanjutkan pemberian suplementasi besi di rumah.

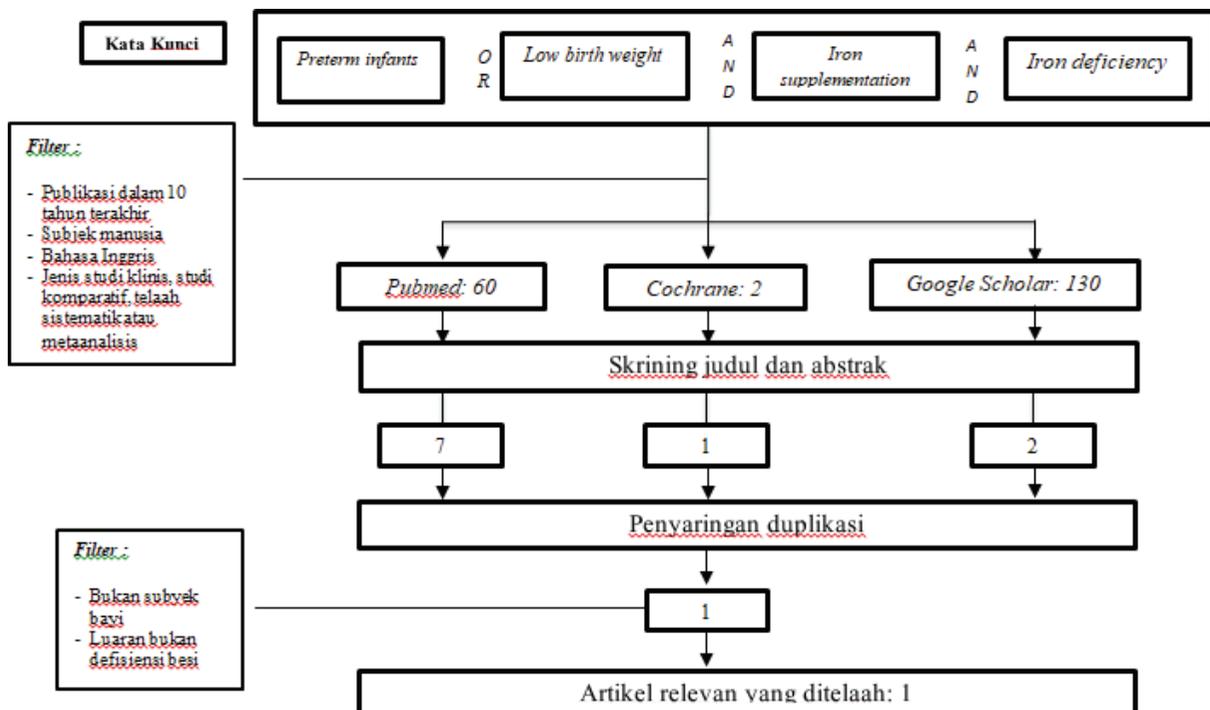
Pertanyaan klinis

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, muncul pertanyaan klinis sebagai berikut:

- P (*patient*) : Bayi riwayat lahir prematur atau berat badan lahir rendah
- I (*intervention*) : Suplementasi besi
- C (*comparison*) : Tidak mendapat suplementasi besi
- O (*outcome*) : Defisiensi besi

Tabel 1. Penelusuran dan terminologi

| Portal pencarian | Kata kunci | Artikel didapat | Artikel yang relevan |
|------------------|---|-----------------|----------------------|
| PubMed | (((("preterm infants")) OR ("low birth weight")) AND ("iron supplementation")) AND ("iron deficiency") Filter: artikel dalam 10 tahun terakhir, bahasa, tersedia <i>full text</i> , desain uji klinis acak terkontrol, telaah sistematik atau metaanalisis | 60 | 7 |
| Cochrane | "preterm infants" OR "low birth weight" supplementation" AND "iron deficiency" | 2 | 1 |
| Google Scholar | "preterm infants" OR "low birth weight" supplementation" AND "iron deficiency" Filter: jurnal dalam 10 tahun terakhir | 130 | 2 |



Gambar 1. Alur penelusuran literatur hasil penelusuran

Disimpulkan bahwa pertanyaan klinis pada telaah praktik berbasis bukti ini ialah: “pada bayi dengan riwayat lahir prematur atau berat lahir rendah, apakah pemberian suplementasi besi dapat mencegah defisiensi besi dibandingkan tanpa suplementasi besi?”

Metode penelusuran literatur

Pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan instrumen pencari Pubmed dan Cochrane Library pada bulan Juli 2020. Penelusuran artikel yang relevan menggunakan kata kunci, “*preterm infants*”, OR “*low birth weight*”, AND “*iron supplementation*”, AND “*iron deficiency*”.

Batasan studi dilakukan pada manusia, publikasi 10 tahun terakhir, tipe penelitian adalah penelitian komparatif, uji klinis acak terkontrol, dan telaah sistematik (*systematic review*), atau meta-analisis, dan bahasa pengantar Bahasa Inggris. Setelah melalui proses seleksi, terdapat satu buah artikel yang dipilih dan ditelaah dengan menilai kesahihan, kemaknaan dan penerapan pada pasien (Tabel 1). Tingkatan bukti (*levels of evidence*) ditentukan berdasarkan klasifikasi oleh *Oxford for Evidence-based Medicine* untuk uji terapeutik.

Hasil penelusuran literatur

Strategi pencarian menghasilkan satu artikel bermanfaat. Artikel tersebut merupakan telaah sistematik dari uji klinis acak terkontrol (*level of evidence 1a*) oleh McCarthy dkk⁶ yang dipublikasikan pada tahun 2019. Artikel ini terdiri dari 27 studi dengan desain uji klinis acak terkontrol dan uji intervensi non-acak yang dipublikasikan pada periode tahun 1974 hingga 2018. Kriteria inklusi meliputi bayi riwayat lahir prematur (usia gestasi <37 minggu) atau bayi dengan berat badan lahir rendah (<2500 gram), dan terdapat data mengenai pemberian suplementasi besi serta hasil luaran defisiensi besi. Dari 27 studi yang dilakukan telaah, 10 uji klinis membahas mengenai pemberian suplementasi besi dibandingkan dengan plasebo dan 17 studi lainnya tidak memberikan plasebo. Jika ditelaah lebih jauh, terdapat tiga dari sepuluh studi yang menggunakan metode uji klinis terkontrol dengan luaran menurunnya defisiensi besi, yaitu

1. Lundstorm dkk⁷ (1977) menggunakan 117 subyek bayi prematur di pusat kesehatan Helsinki Children's Hospital, California. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan efektivitas suplementasi besi pada bayi prematur dengan tanggal lahir ganjil dibandingkan bayi prematur yang tidak diberikan suplementasi besi dengan tanggal lahir genap. Peneliti memberikan suplementasi besi elemental dengan dosis 2 mg/kgBB/hari sejak usia dua minggu selama enam bulan. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi subyek bayi prematur dengan berat badan lahir kurang dari 2000 gram. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi subyek yang telah mendapatkan transfusi tukar, transfusi darah, dan memiliki kelainan bentuk sel darah merah. Parameter yang diteliti berupa perubahan nilai serum ferritin dan saturasi transferin setelah pemberian suplementasi besi. Luaran dari pemberian suplementasi besi pada enam bulan pemantauan, terdapat perbedaan kadar serum ferritin dan saturasi transferin pada kelompok uji yang diberikan suplementasi besi dibandingkan kelompok kontrol tanpa suplementasi besi. Pada bulan ketiga pemantauan, seluruh subyek di kelompok uji mencapai kadar serum ferritin rata-rata 32 ng/ml dan kelompok kontrol mencapai kadar serum ferritin rata-rata 17 ng/ml ($p < 0,05$). Kadar serum ferritin pada bulan keenam pemantauan kelompok uji adalah rata-rata 29 ng/ml dan kelompok kontrol adalah rata-rata <10 ng/ml ($p < 0,001$) sehingga disimpulkan pemberian suplementasi besi dengan dosis 2 mg/kgBB/hari sudah cukup untuk mencegah defisiensi besi.
2. Berglund dkk⁸ (2010) melakukan uji klinis acak terkontrol, dilakukan pada dua pusat kesehatan di Swedia sejak bulan Maret 2011 hingga April 2013. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi bayi prematur atau cukup bulan, dan berat badan lahir 2000-2500 gram. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan kelainan bawaan, riwayat penyakit kronik, riwayat menerima transfusi darah atau mendapatkan suplementasi besi pada enam bulan pertama. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan efektivitas suplementasi besi pada kelompok uji yaitu bayi prematur dan cukup bulan dengan berat badan lahir rendah yang diberikan suplementasi besi dengan dosis 1 mg/kgBB/hari dan 2 mg/kgBB/hari

Tabel 3. Telaah kritis

| | |
|----------------------|---|
| Artikel | Mc Carthy dkk ⁶ |
| Desain penelitian | Telaah sistemik dari uji klinis acak terkontrol |
| Derajat kesahihan | Ia |
| PICO | |
| P | Bayi riwayat lahir prematur atau berat lahir rendah |
| I | Suplementasi besi |
| C | Tidak mendapat suplementasi besi |
| O | Defisiensi besi |
| <i>Validity</i> | <p><u>Studi penting yang mungkin terkait</u> Penelusuran literatur dilakukan secara elektronik melalui Cochrane Library dan Medline, dengan kata kunci yang dijelaskan dalam artikel mereka. Pencarian literatur terbatas Bahasa Inggris. Peneliti juga menjelaskan adanya pencarian manual berdasarkan pada literatur yang ditelaah.</p> <p><u>Kriteria inklusi pencarian</u> Telaah sistemik ini mengikutsertakan studi klinis acak, baik dengan penyamaran ataupun tidak, yang membandingkan pemberian suplementasi besi pada bayi prematur atau bayi berat lahir rendah dengan plasebo atau tanpa intervensi.</p> <p><u>Kesahihan studi yang dilibatkan</u> Setiap studi pada telaah sistemik ini memiliki risiko bias yang rendah dan telah dinilai oleh peneliti. Berglund dkk⁷ telah terbukti melakukan randomisasi, penyamaran pada subyek penelitian, penyamaran pada penilaian luaran, dan seluruh data lengkap.</p> <p><u>Homogenitas studi</u> Heterogenitas dinilai dengan uji Chi² pada N-1 derajat kebebasan, dengan α 0.05 untuk angka kemaknaan yang signifikan dan menggunakan uji I². Akan tetapi didapatkan perbedaan luaran pada masing-masing studi sehingga penilaian heterogenitas tidak dilakukan oleh peneliti. Kesimpulan: cukup sah, walaupun heterogenitas studi tidak dapat diuji</p> |
| <i>Importance</i> | <p>Penelitian ini tidak menampilkan metode statistik (metaanalisis) yang mengkombinasikan hasil-hasil dari setiap studi dan estimasi nilai efek seperti <i>relative risk</i> (RR), <i>odds ratio</i> (OR), perbedaan rerata (<i>mean difference</i>) dan tidak ada nilai heterogenitas. Kesimpulan: penilaian mengenai importance pada penelitian ini tidak dapat dinilai karena tidak dilakukan metaanalisis dan tidak ada data forest plot untuk menilai efek perbedaan rerata kumulatif.</p> |
| <i>Applicability</i> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Apakah hasil tersebut dapat diterapkan pada pasien? Ya, pemberian suplementasi besi dapat diberikan pada bayi prematur 2. Apakah semua hasil bermakna dipertimbangkan? Ya, walaupun hanya dua studi dengan hasil sesuai luaran klinis yang diharapkan. 3. Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya, karena pada penelitian Berglund dkk⁷ tidak ditemukan adanya efek samping pemberian suplementasi besi <p>Kesimpulan: dapat diterapkan pada pasien di Indonesia</p> |

dibandingkan kelompok kontrol yang tidak diberikan suplementasi. Randomisasi dilakukan dengan menggunakan komputer untuk menerima dosis. Penelitian ini terdiri dari 143 subjek dengan 27 subjek pada kelompok uji dan 116 subjek

pada kelompok kontrol. Pemantauan dilakukan sejak subjek berusia enam minggu hingga usia enam bulan. Pasien uji dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok uji yang diberikan dosis suplementasi besi 1 mg/kgBB/hari dan kelompok

uji dengan dosis suplementasi besi 2 mg/kgBB/hari, sedangkan kelompok kontrol tidak diberikan suplementasi besi. Luaran pada studi Berglund dkk⁸ ini menyatakan terdapat peningkatan kadar serum ferritin dan saturasi transferin pada kelompok uji dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa suplementasi besi (nilai $p < 0,001$). Peningkatan serum ferritin dan saturasi transferin terbaik didapatkan pada kelompok uji dengan pemberian suplementasi besi 2mg/kgBB/hari ($53,8 \pm 2,1$ ng/ml dan $25,1 \pm 13,9$ ng/ml, $p < 0,001$). Pemantauan pada penelitian ini dilanjutkan hingga kedua kelompok baik uji dan kontrol berusia satu tahun dan tiga tahun dengan luaran yang sama, yaitu terdapat peningkatan serum ferritin dan saturasi transferin pada kelompok uji dibandingkan dengan kelompok kontrol (nilai $p < 0,001$).

- 3 Aggarwal dkk⁹ (2015) merupakan penelitian uji klinis acak terkontrol yang dilakukan di India, sejak bulan April 1998 hingga Februari 1999. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan efektivitas suplementasi besi pada bayi cukup bulan dengan berat badan lahir rendah dibandingkan dengan yang tidak diberikan suplementasi besi. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi bayi cukup bulan dengan usia gestasi lebih dari 37 minggu. Kriteria eksklusi pada penelitian ini meliputi bayi kembar, terdapat kelainan kongenital, riwayat transfusi darah, riwayat menerima suplementasi besi, terdapat morbiditas dan riwayat perdarahan ibu selama kehamilan. Subjek penelitian meliputi 72 bayi dengan 37 subyek pada kelompok uji dan 36 subyek pada kelompok kontrol. Kelompok uji diberikan suplementasi besi dengan dosis 3 mg/kgbb/hari, sedangkan kelompok kontrol tidak diberikan suplementasi besi. Pemantauan dilakukan selama 1-2 bulan. Penelitian ini hanya menggunakan parameter Hb dan serum ferritin, tidak memberikan data saturasi transferin. Luaran penelitian ini menyatakan terdapat peningkatan kadar Hb selama pemberian suplementasi besi pada bulan pertama sebesar 5,3 (IK95%: 0,2-10,5 g/L, $p = 0,042$) namun pada bulan kedua peningkatan Hb tidak bermakna secara statistik ($p = 0,062$). Pada penelitian ini parameter laboratorium lain seperti kadar serum ferritin tidak mengalami perubahan yang bermakna secara statistik di bulan pertama dan kedua ($p = 0,274$ dan $p = 0,837$).

Pembahasan

Defisiensi besi adalah berkurangnya cadangan besi atau ketersediaan besi dalam tubuh tanpa perubahan hematokrit yang dikenal sebagai fase depleksi besi.¹⁰ Fase ini ditandai dengan rendahnya kadar feritin serum (< 12 $\mu\text{g/L}$), sedangkan kadar Hb dan besi serum atau *serum iron* (SI) normal.¹¹

Apabila cadangan besi telah habis, fase berikut yang terjadi adalah fase defisiensi besi. Pada fase defisiensi besi, ketersediaan besi dalam tubuh mulai menurun namun belum terjadi perubahan pada nilai hematokrit. Kadar besi serum kurang dari normal, tetapi Hb masih normal dan TIBC meningkat > 390 $\mu\text{g/dL}$. Akibat rendahnya kadar besi dalam tubuh, maka proses eritropoiesis mulai terganggu. Reseptor transferin terlarut dalam plasma akan meningkat sebagai penanda peningkatan kebutuhan besi pada jaringan, sedangkan konsentrasi hemoglobin pada retikulosit akan menurun.¹⁰⁻¹² Fase akhir pada defisiensi yang berlangsung lama menyebabkan terjadinya anemia defisiensi besi (ADB). Keadaan ini terjadi bila besi yang menuju eritoid sumsum tulang tidak mencukupi sehingga menyebabkan penurunan kadar Hb. Gambaran darah tepi didapatkan mikrositik dan hipokromik yang progresif pada anemia defisiensi besi yang lebih lanjut.^{11,12}

Saat lahir, bayi memiliki Hb dan cadangan besi yang tinggi karena besi ibu mengalir aktif melalui plasenta ke janin tanpa memandang status besi ibu. Setelah lahir penurunan cadangan besi akan terjadi tiga tahap, yaitu pada usia 6-8 minggu akan terjadi penurunan kadar Hb sampai 11 g/dL, karena eritropoiesis berkurang dan umur sel darah merah janin memang pendek. Mulai usia dua bulan, Hb akan meningkat sampai 12,5 g/dL, saat ini eritropoiesis mulai meningkat dan cadangan besi mulai dipakai (depleksi). Usia di atas empat bulan cadangan besi mulai berkurang dan dibutuhkan besi dari makanan. Pada bayi cukup bulan, depleksi jarang terjadi sebelum usia empat bulan, dan anemia juga jarang terjadi bila mulai dikenalkan makanan saat usia 4-6 bulan. Tetapi pada bayi prematur, depleksi dapat terjadi pada usia tiga bulan karena pertumbuhan lebih cepat dan cadangan besi lebih sedikit. Hal ini terjadi karena besi dibawa secara aktif dari ibu ke sirkulasi janin, dan terkumpul sempurna pada trimester ketiga, tetapi bayi yang lahir prematur melewati fase ini.^{2,3}

Pertumbuhan bayi prematur jauh lebih cepat

dibandingkan bayi cukup bulan sehingga cadangan besinya lebih cepat berkurang.¹ Kekurangan besi dapat disebabkan kebutuhan yang meningkat secara fisiologis, salah satunya untuk proses pertumbuhan seperti pada periode usia satu tahun dan remaja. Pada bayi usia satu tahun, berat badan akan meningkat tiga kali lipat dan kadar hemoglobin dalam sirkulasi mencapai dua kali lipat dibanding saat lahir, selain itu badannya dapat mencapai enam kali dari berat lahir dan kadar hemoglobin dalam sirkulasi akan mencapai tiga kali lipat dibandingkan saat lahir.^{1,13}

Kurangnya besi yang diserap juga dapat menyebabkan defisiensi besi karena asupan besi dari makanan yang tidak adekuat, dan malabsorpsi besi. Bayi yang mendapat ASI eksklusif jarang menderita kekurangan besi pada enam bulan pertama.¹⁴ Hal ini disebabkan oleh besi yang terkandung di dalam ASI mudah diserap dibandingkan besi yang terkandung dalam susu formula. Diperkirakan sekitar 40% besi dalam ASI diabsorpsi bayi. Sementara dari pendamping ASI (PASI), hanya 10% besi yang dapat diabsorpsi, padahal bayi prematur membutuhkan besi yang lebih banyak untuk menyokong kejar tumbuhnya. Akibatnya, bayi memerlukan suplementasi besi sesuai dengan yang dianjurkan.^{1,14}

Untuk mencukupi kebutuhan besi, bayi cukup bulan membutuhkan besi 1 mg besi/kgBB/hari. Sementara bayi prematur dengan berat lahir rendah (BBLR) memerlukan 2 mg/kgBB/hari dengan dosis maksimal 15 mg/kgBB/hari. Bayi dengan berat lahir <1000 gram membutuhkan suplementasi besi 4 mg/kgBB/hari, bayi dengan berat lahir 1000-1500 gram memerlukan 3 mg/kgBB/hari, dan bayi dengan berat lahir 1500-2000 gram memerlukan 2 mg/kgBB/hari.¹⁵ Pemberian suplementasi tersebut dilanjutkan sampai usia satu tahun. Pada masa itu anak memiliki ketergantungan besi dari makanan, bila hal tersebut tidak terpenuhi akan meningkatkan risiko terjadinya ADB. Prevalensi ADB paling tinggi terjadi pada usia 6 bulan-3 tahun karena pada masa ini cadangan besi sangat berkurang. Pada bayi prematur, ADB dapat terjadi mulai usia 2-3 bulan.^{1,2,16}

Terlepas dari banyaknya jurnal yang mendukung manfaat suplementasi besi, telaah sistematis dan metaanalisis mengenai efektivitas suplementasi besi terhadap defisiensi besi pada bayi prematur masih terbatas. Penelitian Lundstrom dkk⁷ dan Burglund

dkk⁸ mendapatkan luaran yang signifikan pada kelompok yang diberikan suplementasi besi, tetapi pada penelitian Aggarwal dkk⁹ tidak signifikan hal ini disebabkan lamanya pemberian suplementasi besi pada penelitian Lundstrom dkk⁷ dan Burglund dkk⁸ yaitu lebih dari empat bulan, sedangkan Aggarwal dkk⁹ hanya memberikan selama 1-2 bulan.

Dosis suplementasi besi yang diberikan pada penelitian Lundstrom dkk⁷ dan Burglund dkk⁸ sudah sesuai dengan Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), American Academy of Pediatrics (AAP) dan the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), dan Center for disease Control and Prevention (CDC). Rekomendasi IDAI untuk suplementasi besi pada bayi prematur sekurang-kurangnya 2 mg/kgBB/hari sampai usia 12 bulan.¹⁸ Berdasarkan AAP dan ESPGHAN merekomendasikan suplementasi besi dengan dosis 2 mg/kgBB/hari untuk semua bayi yang lahir dengan usia gestasi <32 minggu sejak hari keluar rumah sakit atau sejak usia kronologis 30 hari.¹⁴ Rekomendasi lain oleh CDC di Amerika menyebutkan dosis suplementasi besi untuk bayi yang lahir prematur atau berat badan lahir rendah adalah 2-4 mg/kgBB/hari (dosis maksimal 15mg/hari) sejak usia satu bulan hingga usia 12 bulan.¹⁹ Penelitian Aggarwal dkk⁹ memberikan dosis suplementasi besi untuk bayi dengan berat badan lahir rendah. Hal tersebut juga sesuai dengan rekomendasi IDAI, yaitu bayi dengan berat badan lahir rendah (<2500 gram) diberikan dosis suplementasi besi 3 mg/kgBB/hari mulai usia satu bulan hingga dua tahun (dosis maksimal 15mg/hari).¹⁸

Kelebihan telaah sistematis McCarthy dkk⁶ ini adalah pencarian bersifat komprehensif mencakup semua uji klinis yang relevan dan sesuai dengan pertanyaan klinis, serta pencarian secara manual sehingga didapatkan jumlah studi yang cukup banyak sebanyak 27 studi. Kelemahan telaah sistematis ini adalah tidak dapat dilakukan penilaian *importance* karena tidak adanya *forest plot* sehingga estimasi nilai efek seperti RR, OR, perbedaan rerata, dan nilai heterogenitas tidak dapat diketahui. Peneliti telah menjelaskan bahwa luaran studi acak terkontrol yang didapatkan berbeda sehingga mereka tidak melanjutkan metaanalisis, tetapi seharusnya peneliti dapat mengumpulkan studi dengan luaran yang sama dan menilai efek kumulatif dari studi tersebut.

Kesimpulan

Berdasarkan bukti ilmiah ditemukan bahwa suplementasi besi jangka panjang terbukti mencegah defisiensi besi pada bayi prematur atau bayi dengan berat badan lahir rendah. Saran untuk penelitian selanjutnya agar telaah sistematik disertai dengan metaanalisis.

Daftar pustaka

1. Purnamasari R, Andriastuti M, Raspati H. Anemia defisiensi besi. Dalam: Windiastuti E, Nancy YM, Mulatsih S, Sudarmanto B, Ugrasena IDG, penyunting. Buku ajar hematologi onkologi anak. Edisi revisi. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018. h.27-40.
2. Baker RD, Greer FR. Clinical Report-diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
3. Domellof M, Georgieff M. Post-discharge iron requirements of the preterm infant. *J Pediatr* 2015;167:31-5.
4. Sandy IM, Andriastuti M. Laporan kasus berbasis bukti peran reticulocyte hemoglobin content (RET-He) dalam mendeteksi defisiensi besi pada anak. *Sari Pediatri* 2019;20:316-23.
5. Procianoy RS, Silveira RC. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very low birth weight preterm infants at 1 year of corrected age. *J Trop Pediatr* 2014;60:53- 60.
6. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth- weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev* 2019;77:865-77.
7. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr* 1977;91:878-83.
8. Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth wight infants. *Pediatrics* 2010;126:874-83.
9. Aggarwal D, Sachdev HP, Nagpal J, Singh T, Mallika V. Haematological effect of iron supplementation in breast fed term low birth weight infants. *Arch Dis Child* 2005;90:26- 9.
10. Jin H, Wang R, Chen S, Wang A, Liu X. Early and late iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2015;41:16.
11. Wahidayat PA. Pendekatan diagnosis anemia pada anak. Dalam: Abdulsalam M, Trihono PP, Kaswandani N, Endyarni B, penyunting. Pendekatan praktis pucat: masalah kesehatan yang terabaikan pada bayi dan anak. Jakarta: Departemen IKA FKUI; 2011.h.81-2.
12. Puspitasari HA, Windiastuti E, Hendarto A. Iron profiles of preterm infants at two months of chronological age. *Paediatr Indones* 2016;56:277-84.
13. Joo EY, Kim KY, Kim DH, Lee J, Kim SK. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Res* 2016;51:268-73
14. Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, dkk. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29.
15. Committee on the prevention, detection, and management of iron deficiency anemia among U.S children and women of childbearing age. Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection, and management of iron deficiency anemia among U.S children and women of childbearing age. Washington DC: National Academy Press; 1993.
16. World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
17. MacQueen BC, Baer VL, Scott DM, Ling CY, O'Brien EA, Boyer C, dkk. Iron supplements for infants at risk for iron deficiency. *Glob Pediatr Heal* 2017;4:1-8.
18. Gatot D, Idjradinata P, Abdulsalam M, Lubis B, Soedjatmiko, Hendarto A, dkk. Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia: Suplementasi besi untuk anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2011.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation to prevent and control iron deficiency in United States. Atlanta: CDC; 1998.