

Status Besi Bayi Sehat 8 – 10 Bulan Setelah Pemberian Vitamin C 75 mg pada Saat Makan

Harancang Pandih Kahayana, JC Susanto, Moedrik Tamam
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Latar belakang. Anemia defisiensi besi (ADB) adalah salah satu masalah kesehatan gizi utama di dunia. Prevalensi anemia pada anak balita di negara berkembang sekitar 40%-45%. Manifestasi klinis ADB yang paling serius adalah gangguan fungsi otak jangka panjang. Vitamin C merupakan nutrisi yang mempunyai peranan penting dalam absorpsi besi non hem dan bekerja optimal bila dikonsumsi bersamaan pada jam makan. Efektivitas absorpsi tersebut ditunjukkan dengan perbaikan status besi (hemoglobin, serum besi, ferritin, TIBC, dan kadar hepsidin).

Tujuan. Menilai pengaruh pemberian vitamin C 75 mg saat makan selama 2 bulan pada bayi sehat usia 8 - 10 bulan terhadap status besi.

Metode. Penelitian *randomised control trial*, dilakukan di Puskesmas Bulu Lor Semarang. Pengambilan sampel darah pada 60 bayi sehat yang terbagi menjadi kelompok intervensi dan plasebo. Pemeriksaan darah vena untuk pemeriksaan hemoglobin (Hb), serum besi, TIBC, ferritin, dan hepsidin. Data diuji dengan *Kolmogorov smirnov*, uji t-berpasangan jika distribusi data normal atau *Mann Whitney* jika distribusi data tidak normal.

Hasil. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara Hb di awal dan di akhir penelitian pada dua kelompok ($p>0,05$). Terdapat perbedaan bermakna pada kadar serum besi dan ferritin di awal dan akhir penelitian pada serum besi dan ferritin pada kelompok intervensi ($p<0,05$).

Kesimpulan. Pemberian vitamin C 75 mg pada saat makan dapat mempertahankan kadar Hb dan meningkatkan kadar serum besi dan ferritin. **Sari Pediatri** 2016;18(2):122-8

Kata kunci: anemia defisiensi besi, hepsidin, bayi sehat, serum besi.

Iron Status in Healthy Infants Aged 8- 10 Months after Administration 75 mg of Vitamin C during Feeding Time

Harancang Pandih Kahayana, JC Susanto, Moedrik Tamam

Background. Iron deficiency anemia is one of nutrient world big problem, especially in Indonesia. The prevalence is about 40-50% in childhood in developing country. The important manifestation is long term brain development problem. Vitamin C is a nutrient that has important role in absorbing in non haem iron and works optimally while being given during feeding time. Hepsidin is a peptide that has negative role in iron absorption. Its absorption effectivity being shown from better iron status (hemoglobin, serum iron, ferritin, TIBC and hepsidin).

Objectives. To prove the effect after 2 months administration of 75 mg vitamin C during feeding time to iron status and hepsidin in healthy baby 8- 10 months.

Methods. This was a randomise control trial study conducted at Puskesmas Bulu Lor Semarang. Sampling was carried out on 60 blood samples of healthy baby and divided into 2 groups (intervention and placebo). Laboratory examination such as vein blood simple was taken for tests Hemoglobin (Hb), serum iron, TIBC, ferritin, and hepsidin. The data was tested using the *Kolmogorov Smirnov* normality and analyzed by *pair T-test* and *Mann Whitne*.

Results. There were no significant differences between Hb in the beginning and after the research in both group ($p>0,05$). There were significant differences in between serum iron and ferritin in the beginning and after the research in intervention group ($p<0,05$).

Conclusion. Vitamin C that being given during feeding time could maintain Hb level and raised the serum iron and ferritin. **Sari Pediatri** 2016;18(2):122-8

Keywords : iron deficiency anemia, hepsidin, healthy baby, serum iron.

Alamat korespondensi: Dr. Harancang Pandih Kahayana, Dr. J.C. Susanto, SpA(K). Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Jl. Dr. Soetomo No. 16-18, Semarang. E-mail : dr.kahayana@gmail.com

Kejadian ADB merupakan salah satu masalah kesehatan gizi utama di dunia, Asia Tenggara termasuk di Indonesia.¹ Penelitian di California Amerika Serikat tahun 2002, pada 498 anak berusia 12-36 bulan dari keluarga berpenghasilan rendah, prevalensi ADB 3,4%.² Prevalensi anemia pada anak balita di negara berkembang sekitar 40%-45%.³ Di Chile, prevalensi defisiensi besi 34,9% pada 1657 bayi berusia 1 tahun, dan ADB 84,9% dari 186 bayi dengan anemia.⁴

Di Indonesia, ADB merupakan salah satu masalah kesehatan gizi utama. Data SKRT tahun 2001 menunjukkan prevalensi ADB pada bayi <1 tahun, dan bayi 0-6 bulan berturut-turut 55% dan 61,3%.⁵ Penelitian terhadap 990 bayi di Indonesia berusia 3-5 bulan, menunjukkan prevalensi ADB 71%.^{1, 2} Berdasarkan SKRT 2007, prevalensi anemia pada anak usia 1-4 tahun sekitar 27,7%.⁶ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007, 60,2% dari kasus anemia merupakan anemia mikrositik hipokrom dan juga berdasarkan data dasar yang ada menyebutkan 94% anak sekolah kurang mengonsumsi sayuran dan buah-buahan, hal ini menjadikan faktor yang memperberat kejadian anemia tersebut.⁷ Berdasarkan data Riskesdas 2013, tingkat konsumsi zat besi pada ibu hamil pada janin dan infan masih rendah, tertinggi provinsi DI Yogyakarta dengan asupan zat besi minimal 90 hari (58,1%) dan terendah adalah provinsi Lampung (15,4%).⁸

Anak usia 6 bulan cadangan besi mulai menurun, sedangkan asupan diet rendah zat besi. Anak di bawah usia 2 tahun sering mengalami sakit serta pola makan yang kurang baik ataupun pemberian jenis makanan pendamping ASI yang kurang mengandung zat besi dengan bioavailabilitas tinggi, sedangkan periode ini merupakan usia emas untuk perkembangan otak dan rawan terjadi *growth faltering*.^{2,10} Manifestasi klinis ADB paling serius adalah gangguan fungsi otak di kemudian hari yang menetap.¹¹⁻¹³

Besi jenis heme mempunyai nilai bioavailabilitas tinggi, sedangkan besi jenis non heme absorpsi tergantung pada makanan lain yang dikonsumsi secara bersamaan. Vitamin C adalah zat gizi mikro yang bila diberikan bersamaan dengan sumber besi non hem dapat meningkatkan penyerapan 3-5 kali lipat, serta berperan memindahkan besi ke dalam darah, mobilisasi simpanan besi terutama hemosiderin dalam limpa.^{14,15} Pola pemberian vitamin C pada penduduk di negara berkembang seringkali diberikan di luar jam makan

atau menu utama.^{15,16} Penelitian 2007 didapatkan tingkat konsumsi besi 54,67%, sedangkan tingkat konsumsi vitamin C pada anak-anak 39,21%, lebih rendah dibanding standar AKG yaitu 65%.¹⁷

Hepsidin merupakan hormon yang berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi intestin dan pelepasan oleh makrofag.¹⁸ Pemberian vitamin C saat makan akan meningkatkan absorpsi besi non hem dan luaran serta aktivitas absorpsi tersebut ditunjukkan dengan terjadinya perubahan status besi dan penurunan kadar hepsidin.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai bahwa pemberian vitamin C bersamaan diet utama dapat meningkatkan absorpsi besi; dibuktikan dengan pemeriksaan status besi yaitu kadar Hb, feritin, serum besi, dan hepsidin.

Metode

Penelitian rancangan *randomised control trial* dengan randomisasi berupa blok alokasi dengan lingkup Ilmu Kesehatan Anak Divisi Nutrisi dan Penyakit Metabolik. Penelitian dilaksanakan selama dua bulan. Penelitian berlangsung di daerah Bulu Lor Semarang pada anak usia 8-10 bulan yang datang ke Posyandu dan Puskesmas. Kriteria inklusi adalah anak sehat usia 8-10 bulan, gizi baik, orang tua bersedia memberikan vitamin C setiap kali anak makan selama bulan dan mengisi buku harian. Kriteria eksklusi adalah riwayat penyakit kronis, mengonsumsi suplemen besi, mengonsumsi teh saat makan.

Pemilihan subyek secara *consecutive sampling* dan dilakukan randomisasi berupa blok alokasi menjadi kelompok I (kelompok intervensi), yaitu kelompok yang diberi vitamin C dan kelompok II (kelompok kontrol) yang diberi plasebo.

Variabel bebas adalah pemberian vitamin C 75 mg saat makan. Variabel terikat adalah pemeriksaan kadar Hb, kadar feritin, serum besi, TIBC, dan hepsidin. Variabel perancu yang dapat memengaruhi penelitian ini adalah konsumsi susu formula, buah – buahan, pemberian makanan instan.

Subyek setelah menandatangani surat persetujuan, dilakukan pengambilan darah untuk dilakukan pemeriksaan kadar hemoglobin darah, ferritin, serum besi dan hepsidin sebelum diberi perlakuan. Subyek diberikan vitamin C 75 untuk dikonsumsi saat anak mendapatkan MP-ASI selama 2 bulan. Vitamin C dan

plasebo diberikan dalam bentuk sediaan berupa sirup. Di akhir perlakuan, dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar hemoglobin, serum besi, feritin, dan kadar hepsidin.

Data yang terkumpul akan dilakukan pemeriksaan kelengkapan dan keakuratan data kemudian dianalisis. Pada analisis diskriptif data berskala nominal seperti jenis kelamin dan penyakit penyerta akan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan persen sedangkan data dalam berskala rasio seperti umur, tinggi badan, berat badan, WAZ, WHZ, dan HAZ dinyatakan dalam rerata dan simpang baku.

Untuk mengetahui pengaruh vitamin C saat makan terhadap kadar Hb, serum besi, feritin dan hepsidin dilakukan uji-t berpasangan jika distribusi data normal atau *Wilcoxon* jika distribusi data tidak normal. Untuk mengetahui perbedaan selisih kadar Hb, serum besi, feritin dan hepsidin antar kelompok sebelum dan sesudah penelitian dilakukan uji t tak berpasangan jika distribusi data normal atau Mann Whitney jika distribusi data tidak normal.

Untuk mengetahui perbedaan tentang pemberian susu formula, total makanan instan, konsumsi buah – buahan, dan infeksi pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok plasebo, dilakukan uji beda dengan *chi square*. Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$ dengan rentang interval

kepercayaan yang digunakan adalah 95%. Analisis data menggunakan program komputer.

Hasil

Terdapat 60 anak sehat yang terdiri dari masing-masing 30 anak tiap kelompok. Subyek penelitian lebih banyak laki- laki daripada perempuan dan rata-rata usia 8 bulan. Karakteristik subyek penelitian pada masing-masing kelompok tertera pada Tabel 1. Terdapat perbedaan bermakna pada berat badan dan Z skor BB/U.

Tabel 2 menunjukkan peningkatan rerata kadar hemoglobin pada semua kelompok, tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok intervensi dengan placebo. Rerata kadar serum besi menunjukkan peningkatan pada kelompok intervensi dan terdapat perbedaan bermakna antara sesudah dan sebelum penelitian. Rerata kadar feritin menunjukkan peningkatan pada kelompok intervensi dan ada perbedaan bermakna antara rerata sesudah dan sebelum penelitian. Rerata kadar TIBC menunjukkan penurunan pada kelompok intervensi, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik. Diperiksa 10 subyek kelompok intervensi dan 9 kelompok plasebo pada penilaian rerata

Tabel 1. Uji beda karakteristik subyek penelitian sebelum intervensi

Karakteristik	Kelompok intervensi (%)	Kelompok plasebo (%)	p [‡]
Jenis kelamin (n=30)			0,612
Laki – laki	17 (56)	16 (53)	
Perempuan	13 (44)	14 (47)	
Usia (bulan)			0,869
8	14 (47)	19 (64)	
9	11 (37)	9 (30)	
10	5 (16)	2 (6)	
Berat badan	8,76 (±0,88)	9,25 (±0,78)	0,028*
Tinggi badan	68,14 (±1,96)	68,19 (±2,05)	0,934
Z skor BB/U	-0,00 (±0,68)	0,51 (±0,74)	0,006*
Z Skor TB/U	-1,55 (±0,87)	-1,56 (±0,92)	0,979
Z Skor BB/TB	1,12 (±0,95)	1,74 (±0,93)	0,014*

‡Uji beda tidak berpasangan; * $p < 0,05$. BB/U: berat badan terhadap usia; TB/U: tinggi badan terhadap usia; BB/TB: berat badan terhadap tinggi badan

kadar hepsidin. Dari hasil menunjukkan adanya penurunan rerata tanpa ada perbedaan bermakna secara statistik.

Analisis uji komparatif faktor perancu menunjuk-

kan tidak terdapat perbedaan status konsumsi susu formula, status konsumsi MPASI dan status konsumsi buah pada kelompok intervensi maupun kelompok placebo ($p > 0,05$).

Tabel 2. Uji beda rerata hemoglobin, serum besi, ferritin, TIBC, dan hepsidin

Parameter	Kelompok	N	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan	p berpasangan [#]
• Hemoglobin	Intervensi	30	11,82 ($\pm 2,68$)	12,25 ($\pm 0,77$)	0,146
	Plasebo	30	11,97 ($\pm 0,78$)	12,19 ($\pm 1,44$)	0,421
p tidak berpasangan [£]			0,646	0,825	
• Serum besi	Intervensi	30	44,06 ($\pm 18,16$)	45,70 ($\pm 17,40$)	0,006**
	Plasebo	30	47,00 ($\pm 19,17$)	46,40 ($\pm 18,07$)	0,161
p tidak berpasangan [£]			0,545	0,879	
• Ferritin	Intervensi	30	36,43 ($\pm 25,33$)	39,87 ($\pm 31,27$)	0,032**
	Plasebo	30	38,38 ($\pm 22,93$)	37,30 ($\pm 20,04$)	0,550
p tidak berpasangan [£]			0,756	0,706	
• TIBC	Intervensi	30	342,90 ($\pm 41,22$)	338,73 ($\pm 35,18$)	0,659
	Plasebo	30	334,77 ($\pm 34,76$)	342,03 ($\pm 42,52$)	0,443
p tidak berpasangan [£]			0,412	0,744	
• Hepsidin	Intervensi	10	16,43 ($\pm 12,16$)	14,89 ($\pm 11,66$)	0,789
	Plasebo	9	16,46 ($\pm 13,73$)	15,89 ($\pm 5,82$)	0,867
p tidak berpasangan [£]			0,996	0,813	

[#] Pair t-test; [£] Independen t-test; * Ada perbedaan bermakna jika $p < 0,05$

Tabel 3. Analisis uji komparatif variabel perancu

Variabel	Kelompok		p ^α
	Intervensi (n= 30)	Plasebo (n=30)	
Minum susu formula			
Ya	9 (15,0)	10 (16,3)	0,781
Tidak	21 (35,0)	20 (33,7)	
MPASI instan			
Ya	10 (16,3)	8 (13,3)	0,573
Tidak	20 (33,7)	22 (36,7)	
Konsumsi buah			
Ya	22 (36,7)	23 (38,3)	0,766
Tidak	8 (13,3)	7 (11,7)	

^α Uji komparatif *chi square*

Pembahasan

Subyek pada penelitian kami tergolong gizi baik (rerata WHZ > -2 SD) perawakan normal (rerata HAZ > -2 SD). Subyek diberi edukasi pola makan dengan MP-ASI berupa ASI ditambah pemberian nasi tim dengan komponen yang terdiri dari beras putih, daging, sayur berwarna hijau tua, dan minyak dengan jumlah sesuai rekomendasi untuk meminimalisir perancu. Analisis faktor perancu menunjukkan tidak terdapat perbedaan status konsumsi susu formula, MPASI dan buah pada kelompok intervensi maupun kelompok plasebo ($p>0,05$). Pemberian vitamin C sendiri tidak memberi dampak buruk bila diberikan pada anak dengan gizi baik karena pada kadar besi serum normal pemberian vitamin C juga dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, serta memperbaiki fungsi imun dan status stres oksidatif.^{19,20}

Pada dua kelompok didapatkan rerata Hb dalam batas normal, dan menunjukkan peningkatan rerata kadar serum besi pada kelompok intervensi dan ada perbedaan bermakna. Serum besi merupakan jumlah besi yang beredar dalam tubuh yang terikat untuk transferin. Sekitar 65% dari besi dalam tubuh terikat dalam molekul hemoglobin dalam sel darah merah dan 4% terikat dalam molekul myoglobin. Sekitar 30% dari besi dalam tubuh disimpan sebagai feritin atau hemosiderin dalam limpa, sumsum tulang dan hati. Diketahui bahwa zat besi hanya sedikit ditemukan dalam molekul lain dalam sel di seluruh tubuh.²² Berdasarkan WHO²² dan Hoffman,²³ kadar serum besi menunjukkan ikatan besi terhadap transferin di dalam darah, menunjang pengukuran distribusi zat besi ke sumsum tulang dan jaringan lain, tetapi nilainya dipengaruhi oleh variasi diurnal dan paska pemberian asupan, dan mudah terkontaminasi oleh asupan besi dari diet. Nilai serum besi tersebut dapat diasumsikan distribusi zat besi dalam keadaan baik dan respon produksi eritrosit dan cadangan besi dalam keadaan yang cukup. Hal tersebut juga ditunjang oleh hasil kadar Hb sebelum dan sesudah intervensi yang berhasil dipertahankan dalam rentang normal selama penelitian dan cenderung meningkat pada semua kelompok walaupun tanpa adanya perbedaan bermakna secara statistik.

Hasil kadar Hb dan serum besi pemberian vitamin C saat makan, dapat meningkatkan absorpsi besi non haem. Absorpsi tersebut mempertahankan jumlah cadangan dan serum besi. Cook, yang melaporkan

pada pemberian vitamin C dosis tinggi pada laki – laki dewasa dapat meningkatkan absorpsi besi non haem sampai dengan lima kali lipat selama di bulan-bulan awal.²⁴ Penelitian pada anak dengan defisiensi besi oleh Zlotkin²⁵ melaporkan keberhasilan bermakna dalam memberi terapi 557 anak usia 6 – 18 bulan dengan pemberian suplementasi ferrous fumarate yang dikombinasikan dengan vitamin C.

Kami mendapatkan penurunan kadar hepsidin pada semua kelompok walaupun tidak berbeda bermakna secara statistik. Hal tersebut mengakibatkan ferroportin tidak diinternalisasi, ekspor besi tidak dihambat sehingga zat besi berhasil terabsorpsi. Ketika hepsidin diproduksi akan memberi respon negatif berupa inhibisi pengeluaran besi dari sel dengan mengikat ferroportin, yang merangsang internalisasi dan degradasi lisosomal.²⁶ Proses ini mengakibatkan retensi besi dalam enterosit, absorpsi, dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis hepsidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat besi serum maksimal). Sebaliknya, sintesis hepsidin menurun ketika saturasi besi rendah.²⁷

Penelitian Nemeth dkk²⁸ melaporkan bahwa hepsidin terikat pada ferroportin secara langsung, terikatnya hepsidin menyebabkan ferroportin diinternalisasi dan didegradasi, dan hilangnya ferroportin dari membran sel meniadakan ekspor besi sel. Mekanisme ini menunjukkan regulasi penyerapan besi. Oleh karena itu, pengangkutan besi oleh ferroportin melintasi membran basolateral menentukan apakah besi diangkut oleh plasma transferin atau dikeluarkan dari tubuh dengan terlepasnya enterosit. Ketika simpanan besi memadai atau tinggi, hepar menghasilkan hepsidin yang besirkulasi ke usus halus. Disini, hepsidin akan menyebabkan ferroportin diinternalisasi, memblokir satu-satunya jalur untuk transfer besi dari enterosit ke plasma.²⁸ Bila simpanan besi rendah, produksi hepsidin ditekan, dan molekul ferroportin dihasilkan pada membran basolateral enterosit untuk mengangkut besi dari sitoplasma enterosit untuk transferin plasma.²⁸

Ketika konsentrasi hepsidin rendah, zat besi selular diekspor ke dalam plasma melalui membran-terkait ferroportin (Fpn). Ketika konsentrasi hepsidin tinggi, hepsidin mengikat ferroportin, dan ferroportin- yang-terinternalisasi dan yang terdegradasi. Sebagai konsekuensi dari hilangnya ferroportin, ekspor besi selular menurun dan besi terakumulasi dalam feritin sitoplasmik.²⁹ Penurunan pada kadar hepsidin

walaupun tidak bermakna secara statistik menunjukkan tidak ada episode yang disinyalir sebagai kejadian inflamasi maupun infeksi selama penelitian sehingga absorpsi besi pada subyek dalam keadaan baik.

Didapatkan peningkatan rerata kadar ferritin dan berbeda bermakna secara statistik. Hasil penelitian Cook³⁰ pada subyek 83 wanita dewasa yang mengalami iron-depleksi eritropoiesis melaporkan bahwa didapatkan hubungan berbeda bermakna antara kadar ferritin dengan status absorpsi besi. Dijelaskan dalam penelitian tersebut bahwa peningkatan ferritin menunjukkan aktivitas peningkatan absorpsi besi dan sebaliknya.³⁰

Tidak terdapat perbedaan bermakna rerata kadar TIBC dan hepsidin antara kelompok intervensi dengan plasebo. Seperti halnya penelitian oleh Khoshfetrat dkk³¹ pada anak sekolah yang menderita defisiensi besi, setelah diberikan suplementasi besi yang dikombinasikan dengan vitamin C didapatkan peningkatan rerata status besi, tetapi tidak berbeda bermakna. Penelitian dilakukan di *AlZahra Dormitory Complex affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences*. Subyek penelitian kami menunjukkan kecenderungan peningkatan Hb dan tidak mengalami defisiensi besi. Kadar besi dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor asupan diet dan morbiditas penyakit merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kadar serum besi, ferritin, TIBC dan Hepsidin.³¹⁻³³

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa subyek tidak kekurangan cadangan besi walaupun pada penelitian pemberian suplementasi besi tidak secara langsung, melainkan hanya diberikan untuk meningkatkan absorpsi besi non haem. Dallman¹⁰ menyatakan bahwa fase anemia defisiensi besi diawali dengan tahapan depleksi besi, yaitu terjadi ketika cadangan jaringan menurun tanpa perubahan hematokrit atau kadar zat besi serum. Tahap ini dapat dideteksi dengan pengukuran serum ferritin yang rendah. Fase kedua ditunjukkan dengan iron-depleksi eritropoiesis yang ditunjukkan dengan serum iron menurun dan TIBC meningkat tanpa perubahan hematokrit. Eritropoiesis mulai dibatasi oleh zat besi yang kurang tersedia dan tingkat reseptor transferin serum meningkat. Fase akhir berupa *iron -deficiency anemia* yang akan menunjukkan microcytosis eritrosit, hipokromia, peningkatan RDW dan peningkatan kadar FEP.¹⁰ Hal tersebut terdeteksi ketika kekurangan zat besi telah berlangsung cukup lama.¹⁰

Kesimpulan penelitian kami adalah pemberian vitamin C 75 mg saat makan selama 8 minggu

mempertahankan kadar Hb dalam rentang normal. Pemberian vitamin C 75 mg saat makan selama 8 minggu meningkatkan kadar serum besi dan kadar ferritin. Pemberian vitamin C saat makan selama 8 minggu secara tidak langsung dapat meningkatkan absorpsi sumber besi non haem.

Daftar pustaka

1. Ringoringo HP. Besi pada bayi berusia 0-12 bulan di Banjarbaru Kalimantan Selatan: studi kohort prospektif. *Sari Pediatri* 2009;11:8-14.
2. Schneider JM, ML MLF, Lamp CL, Lonnerdal B, Dewey KG, Zidenberg-Cherr S. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in 12-36-month-old children from low-income families. *Am J Clin Nutr* 2005;82:269-75.
3. de Onis M, Blossner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:S5-15.
4. Lozoff B. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1412-21.
5. Untoro R, Falah TS, Atmarita, Sukarno R, Kemalawati R, Siswono. Anemia gizi besi. Dalam: Untoro R, Falah TS, Atmarita, Sukarno R, Kemalawati R, Siswono, dkk., penyunting. *Gizi dalam angka sampai dengan tahun 2003*. Jakarta: DEPKEK; 2005.
6. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007. Laporan Nasional 2007. Dalam: Kesehatan D, penyunting. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2008.
7. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Riskdas; 2007.
8. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Riskdas; 2010.
9. Victora CG, Onis Md, Hallal PC, Blossner M, Shrimpton R. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics* 2010;125:e473-80.
10. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. Dalam: Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology of Infancy and childhood*. Edisi ke-4. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1974.h.413-50.
11. Lozoff B, Andraca I, Castilo M, Smith BS, Walter T, Pino P. Behavioral and development effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*.

- 2003;112:846-54.
12. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne A, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United states. *Pediatrics* 2001;107:1381-6.
 13. Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003;53:217-23.
 14. Ensminger AH, Ensminger ME, Konlande JE, Robson JRK. *The concise encyclopedia of foods & nutrition*. Boca Raton: CRC press; 1995.
 15. Masithah T, Soekirman, Martianto D. Hubungan pola asuh makan dan kesehatan dengan status gizi anak batita di desa mulya harja, Bogor. *Media Gizi & Keluarga* 2005;29:29-39.
 16. King FS, Burgess A. *Nutrition for developing country. Micronutrient and water. 2*. United States: Oxford University press; 1996.h.31-43.
 17. Zulaekah S, Widajanti L. Pengetahuan gizi dan kadar hemoglobin anak sekolah dasar penderita anemia setelah mendapatkan suplementasi besi dan pendidikan gizi. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2010;5:35-41.
 18. Lemos ADR, Ismael LAS, Boato CCM, Borges MTF, Rondó PHDC. Hcpidin as a biochemical parameter for the assessment of Iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:596-9.
 19. Péneau S, Dauchet L, Vergnaud A-C, Estaquio C, Kesse-Guyot E, Bertrais S, dkk. Relationship between iron status and dietary fruit and vegetables based on their vitamin C and fiber content. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1298-305.
 20. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as sprinkles to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr* 2001;74:791-5.
 21. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity* Geneva: WHO:2011.
 22. WHO. *Iron deficiency anaemia.assessment, prevention, and control. A guide for programme managers*. 2001.
 23. Hoffman R. *Hematology: basic principles and practice*. Edisi ke-3. New York: ChurchillLivingstone;2000.
 24. Cook JD, Watson SS, Simpson KM, Lipschitz DA, SkikneBS. The effect of high ascorbic acid supplementation on body iron stores. *Blood* 1984;72:1-6
 25. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as sprinkles to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr* 2001;74:791-5.
 26. Gkuovatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos G. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:188-202.
 27. Ganz T, Nemeth E. Iron importrs. IV. Hcpidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G199-203.
 28. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, dkk. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization *Science* 2004;306:2090-3.
 29. Ganz T. Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *ASH Education Book* 2006;1:29-35.
 30. Cook JD, Lipschitz DA, Miles LEM, Finch CA. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1974; 681-7.
 31. Khoshfetrat MR, Mortazavi S, Neyestani T, Mahmoodi MR, ZerafatiShoae N, MohammadiNasrabadi F. Iron and vitamin C cosupplementation increased serum vitamin c without adverse effect on zinc level in iron deficient female youth. *Int J Prev Med* 2014 5:1037-44.
 32. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caufield LE, de Onis M, Ezzati M, dkk. Maternal and child undernutrition: Global and regional exposure and health consequences. *Lancet* 2008;371:243-60.
 33. King FS, Burgess A. *Nutrition for developing countries*. Edisi ke-2. Oxford: Oxford University Press; 1996.h.209-21.