

EFEK SUPLEMEN BESI TERHADAP PENINGKATAN HB DAN INDEK ERITROSIT IBU HAMIL

Kt. Tangking Widarsa*, I Wayan Weta, Ida Ayu Alit Widhiartini
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Jl PB Sudirman Denpasar Bali
*Email: twidarsa@hotmail.com

ABSTRACT

To study the effect of iron supplement equivalent to 60 mg elemental iron and 0.25 mg folic acid to the erythrocyte indexes and anemia among pregnant mothers. A pretest-posttest community trial was carried out among pregnant mothers who were absent of bleeding history and other blood disorders and gestation's age were under 24 weeks. Iron tablets equivalent to 60 mg elemental iron and 0.25 mg folic acid were given to the mothers every day until 8 weeks long. Hb, MCV, MCH, and MCHC were evaluated twice before intervention and after intervention. The changes were analyzed using t-test and X^2 test at 0.05 significance level.

Before intervention, almost 78.23% of pregnant women suffering from iron deficiency (MCH < 27 pg/cell) and 35.28% were anemic (Hb < 11 g/dl). The proportion of suffering iron deficiency and anemia significantly decreased after intervention ($p < 0.05$). The proportion of suffering iron deficiency decreased to 27.43% and anemia decreased to 9.35%. The mean of Hb, MCH and MCHC significantly increased after intervention ($p < 0.05$), but there was no changes on MCV ($p > 0.05$).

More than 2/3 of the pregnant mothers suffered from iron deficiency and 1/3 were anemic. Iron supplement significantly increased the erythrocyte indexes and reduced the prevalence of anemia among pregnant mothers. Therefore, it is important to continue iron supplement program and it will be more effective when first introduced at pre-maternal period.

Keywords: Iron Supplement, Erythrocyte Indexes, Anemia of Pregnant Mothers

PENDAHULUAN

Anemia adalah suatu keadaan dimana kadar hemoglobin dalam darah rendah dan hemoglobin berfungsi untuk mengantarkan oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh termasuk pada tubuh janin (Hindmarsh, *et al*, 2000). Bila kadar hemoglobin pada darah rendah maka kebutuhan oksigen sel atau jaringan tubuh termasuk tubuh janin akan terganggu. Oleh karena itu, anemia pada ibu hamil dapat memberikan dampak negatif kepada ibu dan janin yang dikandungnya. Efek anemia pada ibu hamil dilaporkan dapat menyebabkan kelahiran prematur, meningkatkan risiko kematian ibu, meningkatkan kejadian berat badan lahir rendah (BBLR) dan penurunan status imunitas serta dapat menurunkan intelegensia anak (Allen, 1977; Allen, 2000; Amiri, 1997; Ghattas, *et al*, 2003). Beberapa penelitian

juga melaporkan bahwa anemia ibu hamil dapat mempengaruhi tingkat kecerdasan dan pertumbuhan bayi. Anemia pada ibu hamil juga dilaporkan mempengaruhi produktivitas kerja wanita (Purwani, *et al*, 2002; Conrad, 2003).

Anemia defisiensi besi pada ibu hamil disebabkan oleh banyak faktor antara lain *intake* besi yang kurang, kehilangan darah akut dan kronis, kebutuhan zat besi meningkat, hemodilusi, gangguan absorpsi besi, dan cadangan besi yang rendah. Kurangnya *intake* besi disebabkan oleh karena kurangnya jumlah besi dalam makanan atau kualitas besi dalam makanan mempunyai bioavailabilitas rendah atau dimakan bersama makanan yang banyak serat, rendah protein dan rendah vitamin C. Kehilangan darah kronis dapat disebabkan oleh tukak lambung, karsinoma lambung, karsinoma kolon, hemoroid, infeksi cacing tambang dan kehilangan darah akut misalnya

karena perdarahan waktu melahirkan atau waktu menstruasi.

Kebutuhan besi pada saat hamil dan menyusui hampir 4 kali dari kebutuhan waktu tidak hamil. Wanita dewasa yang tidak sedang hamil dan masih menstruasi membutuhkan sekitar 1,36 mg besi per hari dimana setengah dari jumlah tersebut dipakai menggantikan besi yang hilang waktu menstruasi. Diperkirakan kebutuhan besi per hari selama kehamilan trimester II dan III sekitar 5,6 mg dan total kebutuhan besi pada kehamilan diperkirakan sebesar 840 mg, dimana sekitar 350 mg dari jumlah tersebut ditransfer ke janin dan plasenta. Kebutuhan besi pada kehamilan meningkat karena jumlah eritrosit pada saat hamil bertambah sekitar 20%, deposisi besi ke fetus dan plasenta. Penambahan eritrosit pada ibu hamil mencapai puncaknya pada umur kehamilan 20-25 minggu dan sebagian besar deposisi besi pada fetus terjadi setelah umur kehamilan 30 minggu (Allen, 1977; Brunner, 1996; Hallberg, et al, 2000; Alper, et al, 2000).

Program suplemen tablet besi yang dicanangkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia diberikan kepada semua ibu hamil dengan dosis 60 mg per hari selama 90 hari dan untuk wanita prematernal diberikan dengan dosis 60 mg per hari selama 16 minggu (Depkes RI, 2000). Dengan dosis tersebut diharapkan kebutuhan besi selama kehamilan terpenuhi, tetapi kenyataannya angka anemia pada ibu hamil masih tetap tinggi. Dari beberapa hasil penelitian dilaporkan bahwa angka anemia pada ibu hamil dalam satu dasa warsa terakhir masih tinggi. Kejadian anemia ibu hamil pada tahun 1995 sebesar 50,9%, tahun 2000 sekitar antara 46% sampai 80% (Suega, et al, 2002; Sastromidjoyo, 2003; Muhilal, et al, 2004). Sedangkan kejadian anemia di negara maju sekitar 18% (Baker, 2000). Lebih dari setengah kasus anemia pada ibu hamil termasuk anemia defisiensi besi (Conrad, 2003). Pada paper ini akan disajikan hasil penelitian efek pemberian 90 tablet besi sesuai dengan program dari Depkes terhadap kejadian anemia, peningkatan Hb dan indek eritrosit pada ibu hamil dengan

mengendalikan variabel pengganggu seperti riwayat perdarahan akut dan kronis, kepatuhan minum obat, kadar Hb sebelum diberi tablet besi, dan umur ibu.

METODE

Efek pemberian suplemen besi dengan dosis satu tablet setiap hari terhadap penurunan kejadian anemia, peningkatan Hb dan indek eritrosit pada ibu hamil diteliti pada ibu hamil di Puskesmas Abiansemal, Kabupaten Badung, Bali, dimana lokasi penelitian merupakan laboratorium lapangan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Penelitian dirancang sebagai penelitian trial komunitas dengan rancangan *pretest - posttest* dan ibu hamil sebagai subjek penelitian. Rancangan ini dipilih karena semua subjek harus mendapatkan suplemen besi. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan Hb dan indek eritrosit dilakukan dua kali yaitu sebelum dan sesudah perlakuan diberikan.

Dari hasil review beberapa survei anemia di Bali diketahui bahwa angka kejadian anemia berkisar antara 35% sampai 45%. Menggunakan asumsi kejadian anemia pada ibu hamil sebesar 35%, power penelitian sebesar 80%, tingkat kemaknaan α sebesar 5%, penelitian mampu mendeteksi penurunan kejadian anemia paling sedikit menjadi setengahnya, kemungkinan *drop out* sebesar 5%, dan penelitian dilakukan dengan rancangan *pretest-posttest*, diperlukan sampel minimal sebanyak 55 dan pada penelitian ini dipakai sampel sebanyak 65 ibu hamil (Colton, 1974 dan Pocock, 1986).

Subjek penelitian adalah semua ibu hamil dengan umur kehamilan kurang dari 24 minggu yang melakukan *antenatal care* pada periode tahun 2003 di puskesmas dan 6 puskesmas pembantu di wilayah Abiansemal. Terdapat 100 ibu hamil yang memenuhi kriteria umur kehamilan 24 minggu. Kepada semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi di atas diundang ke puskesmas atau puskesmas pembantu dan diwawancara oleh

tim peneliti mengenai riwayat hemorroid, tukak lambung, batuk darah dan kelainan darah lainnya. Subjek tidak diikutsertakan sebagai sampel bila ada riwayat hemorroid, tukak lambung, batuk darah, menderita penyakit kelainan darah dan tidak bersedia ikut dalam penelitian setelah kepadanya diberikan *inform consent*. Seleksi subjek dengan cara tadi dilanjutkan sampai jumlah sampel terpenuhi. Dari 100 ibu hamil yang diundang, sebanyak 75 orang yang datang dan 65 orang dari jumlah tersebut memenuhi kriteria subjek penelitian. Subjek dikeluarkan dari penelitian bila terjadi efek samping yang berat setelah diberikan perlakuan atau pindah alamat sehingga tidak dapat dilacak atau menderita sakit yang menyebabkan mereka tidak dapat melanjutkan minum tablet besi, dan atau menyatakan pengunduran diri dari penelitian.

Setelah diberikan penjelasan mengenai penelitian dan *inform consent* dibacakan, dilakukan pengambilan sampel darah oleh petugas laboratorium sebanyak 2cc pada vena radialis untuk pretest. Sampel darah diberi label dan dibawa ke Laboratorium Patologi Klinik RSUD Sanglah. Selanjutnya, kepada subjek penelitian diberikan suplemen 200 mg tablet besi setara dengan 60 elemental besi ditambah 0,25 mg asam folat untuk satu minggu. Kepada subjek diberikan penjelasan cara minum tablet, yaitu setiap hari sebanyak satu tablet. Kepada subjek juga dijelaskan efek samping yang mungkin terjadi dan gejalanya. Bila efek samping yang terjadi tidak terlalu berat, kepada subjek diminta untuk terus meminum tablet besi yang diberikan atau mengunjungi puskesmas/pustu terdekat.

Setiap minggu dilakukan kunjungan rumah oleh tim peneliti untuk memonitor kepatuhan minum obat, kejadian efek samping dan sambil memberikan suplemen tablet besi untuk minggu berikutnya. Data hasil monitoring dicatat pada kartu monitoring tablet besi. Pemberian tablet besi diteruskan sampai akhir minggu ke VIII dengan total suplemen besi sebanyak 56 tablet. Pada akhir minggu ke VIII dilakukan pengambilan

sampel darah untuk *posttest* dengan prosedur yang sama seperti yang dilakukan pada saat pengambilan darah untuk pretest.

Sampel darah diambil sebanyak dua kali yaitu sebelum diberikan perlakuan dan sesudah perlakuan. Sampel darah diambil oleh petugas dari Laboratorium Patologi Klinik RSUD Sanglah. Pengambilan sampel darah dilakukan di puskesmas/puskesmas pembantu dan di rumah ibu hamil bagi ibu yang tidak datang. Sampel darah diperiksa di Bagian Patologi Klinik RSUD Sanglah. Pemeriksaan Hb menggunakan metode cyanmet dan status anemia ditetapkan berdasarkan kategori WHO. Indek Eritrosit yang diperiksa meliputi MCV, MCH dan MCHV.

Karakteristik subjek yang meliputi umur, paritas, umur kehamilan, status gizi dan kadar Hb serta Indek Eritrosit dianalisis secara deskriptif. Sedangkan efek pemberian suplemen besi terhadap peningkatan Hb dan Indek Eritrosit dianalisis dengan uji t-paired pada tingkat kemaknaan α sebesar 0,05. Penurunan kejadian anemia dan penurunan proporsi ibu dengan defisiensi besi (MCH < 27 pg/sel dan MCHC < 30 g/dl) sesudah perlakuan diuji dengan uji Z dengan tingkat kemaknaan α sebesar 5% (Armitage, 2002 dan Daniel, 1999).

HASIL

Sebagian besar sampel adalah memiliki paritas 2, berasal dari beberapa profesi, kontak dengan tanah tanpa memakai alat pelindung. Selain itu, masih ada ibu hamil yang porsi makan selama hamil lebih sedikit dari sebelum hamil. Data yang lebih rinci disajikan pada Tabel 1.

Dari hasil pemeriksaan Hb sebelum perlakuan didapatkan sebanyak 23 orang dari 65 sampel (35,28%) menderita anemia (Hb < 11 g%) dan setelah perlakuan menurun menjadi 6 (9,23%). Setelah mendapatkan tablet besi selama 8 minggu, terjadi penurunan kejadian anemia sebesar 26,05% yaitu dari 35,28% menjadi 9,23%. Secara statistik, penurunan kejadian anemia tersebut sangat bermakna

Tabel 1. Paritas, aktivitas fisik, perilaku berisiko terinfeksi cacing, status gizi dan pola konsumsi responden n = 65 orang

Karakteristik	Frekuensi	Persen
Paritas		
1	19	29,2
2	29	44,8
3 atau lebih	17	26,0
Pekerjaan		
Petani	10	15,4
PNS/ABRI	7	10,8
Karyawan swasta	14	21,5
Wirausaha	5	7,7
Buruh	21	32,3
Lainnya	8	12,3
Perilaku berisiko		
Kontak dengan tanah tanpa pelindung	29	44,6
Buang air tidak di WC	6	9,2
Tidak biasa mencuci bahan makanan	11	16,9
Tidak biasa memakai alas kaki	2	3,1
Biasa mengkonsumsi lalapan mentah	5	7,7
Tidak rutin minum obat cacing	12	18,5
Status gizi		
Lingkar lengan < 22 cm	8	12,3
Konsumsi makanan *		
Bertambah	18	27,7
Sama	25	38,5
Berkurang	11	16,9
Tidak tahu	11	16,9

*konsumsi makanan saat hamil dibandingkan sebelum hamil

Tabel 2. Kadar Hb dan indeks eritosit ibu hamil sebelum dan sesudah perlakuan menurut status anemia sebelum perlakuan

Status anemia sebelum perlakuan	Indek Eritosit	Sebelum Perlakuan <i>Mean (SD)</i>	Sesudah Perlakuan <i>Mean (SD)</i>	P
Anemia (n=23)	Hemoglobin (g/dl)	9,9 (0,9)	11,7 (1,1)	0,000
	MCV (fl)	90,6 (9,3)	90,7 (9,2)	0,979
	MCH (pg)	25,4 (2,3)	29,1 (2,6)	0,000
	MCHC (%)	28,3 (2,4)	32,2 (2,4)	0,000
Normal (n=42)	Hemoglobin (g/dl)	12,2 (1,1)	12,8 (0,9)	0,016
	MCV (fl)	80,4 (6,9)	82,7 (7,4)	0,181
	MCH (pg)	25,8 (1,4)	28,2 (2,3)	0,000
	MCHC (%)	32,3 (1,1)	34,2 (2,0)	0,004
Total (n=65)	Hemoglobin (g/dl)	11,2 (1,5)	12,4 (1,2)	0,000
	MCV (fl)	84,1 (9,7)	85,5 (9,4)	0,362
	MCH (pg)	25,6 (1,8)	28,5 (2,5)	0,000
	MCHC (%)	30,7 (3,4)	33,4 (2,4)	0,000

dengan p = 0,000. Selain itu, sampel yang tidak anemia sebelum perlakuan, tidak ada yang menjadi anemia setelah perlakuan.

Secara kuantitatif terjadi peningkatan yang signifikan pada rerata kadar Hb, MCH dan MCHC pada ibu hamil setelah mendapatkan asupan besi setara 60 elemen

besi perhari selama 8 minggu, sedangkan kadar MCV tidak berubah. Peningkatan rerata kadar Hb, MCH dan MCV lebih tinggi pada ibu hamil yang anemia dibandingkan yang tidak anemia. Secara keseluruhan, rerata kadar Hb meningkat sebesar 1,2 g% dari 11,2 g% sebelum perlakuan menjadi 12,2 g%

setelah perlakuan. Peningkatan rerata kadar Hb didapatkan lebih tinggi pada ibu yang anemia yaitu sebesar 1,8 g% sementara pada ibu yang tidak anemia sebesar 0,6 g%. Rerata MCH juga meningkat sekitar 3,7 pg/sel pada ibu yang anemia dan 2,4 pg/sel pada ibu yang tidak anemia dan rerata MCHC meningkat sebesar 3,9 g/dl pada ibu anemia dan 1,9 g/dl pada ibu yang tidak anemia (Tabel 2).

Secara kualitatif, proporsi ibu dengan MCH < 27 pg/sel dan MCHC < 30 g/dl menurun secara signifikan setelah mendapat asupan besi setara 60 elemen besi perhari selama 8 minggu secara kontinyu, sebaliknya proporsi ibu dengan MCV < 80 tidak berubah. Secara keseluruhan, proporsi ibu dengan MCH < 27 pg/sel menurun dari 78,23% sebelum perlakuan menjadi 27,43% setelah perlakuan, dan proporsi ibu dengan MCHC < 30 g/dl menurun dari 41,68% sebelum perlakuan menjadi 7,78% setelah perlakuan. Penurunan proporsi ibu dengan MCH < 27 pg/sel dan MCHC < 30 g/dl setelah perlakuan, lebih tinggi pada ibu yang anemia dari pada yang tidak anemia. Data yang lebih rinci disajikan pada Tabel 3.

PEMBAHASAN

Pada pemeriksaan sebelum perlakuan didapatkan sekitar 78% ibu hamil memiliki sel eritrosit yang hipokromik atau mengalami

defisiensi besi (MCH < 27 pg/sel), akan tetapi yang mengalami anemia sebesar 35%. Ini menunjukkan bahwa banyak ibu hamil memiliki risiko anemia tetapi belum anemia. Tidak sekaligus ibu yang mengalami defisiensi besi menderita anemia, karena defisiensi besi terjadi duluan dan bila berlangsung terus akan menyebabkan jumlah hemoglobin dalam eritrosit menurun maka akan terjadi anemia. Oleh karena itu, pada fase awal dari anemia sering bersifat asimtomatis (Bakta, 2000).

Pemberian suplemen besi setara dengan 60 elemen besi per hari selama delapan minggu tampak memberikan efek yang signifikan terhadap penurunan kejadian anemia dan peningkatan kualitas indek eritrosit. Kejadian anemia setelah perlakuan menurun dari 35% sebelum perlakuan menjadi 9% setelah perlakuan dan kemungkinan ibu hamil dengan kadar MCH < 27 pg/sel menurun dari 78% sebelum perlakuan menjadi 27% setelah perlakuan. Keberhasilan tersebut terjadi karena sebagian besar ibu hamil mengalami defisiensi besi dan dengan diberikan suplemen besi dengan dosis yang adekuat dapat memperbaiki cadangan besi dalam tubuh. Perbaikan cadangan besi akan berdampak terhadap indek eritrosit dan Hb ibu hamil. Selain itu, dari beberapa penelitian diketahui bahwa anemia pada ibu hamil banyak disebabkan oleh intake besi yang kurang. Dengan suplemen besi diharapkan

Tabel 3. Proporsi ibu hamil dengan MCV < 80, MCH < 27 pg/sel, dan MCHC < 30 g/dl sebelum dan sesudah perlakuan menurut status anemia sebelum perlakuan

Status anemia sebelum perlakuan	Indek Eritrosit	Sebelum	Sesudah	p
		Perlakuan (%)	Perlakuan (%)	
Anemia (n=23)	MCV < 80	47,21	35,20	0,5000
	MCH < 27 pg/sel	75,49	20,90	0,0000
	MCHC < 30 g/dl	76,11	17,88	0,0000
Normal (n=42)	MCV < 80	12,00	12,00	0,0571
	MCH < 27 pg/sel	80,51	30,15	0,0000
	MCHC < 30 g/dl	15,21	1,78	0,0034
Total (n=65)	MCV < 80	35,36	27,76	0,1635
	MCH < 27 pg/sel	78,23	27,43	0,0000
	MCHC < 30 g/dl	41,68	7,78	0,0000

kekurangan tersebut dapat teratasi sehingga indeks eritrosit membaik dan anemia menurun (Allen, 1977; Purwani, et al, 2002; Bakta, 2000)

Kalau dilihat dari volume sel eritrositnya, sebagian besar ibu hamil memiliki eritrosit yang hipokromik normositer yaitu sekitar 63% dan yang memiliki eritrosit hipokromik mikrositer sekitar 8,7%. Hal ini menandakan bahwa tingkat defisiensi besi ibu hamil tidak terlalu parah, sehingga dengan suplemen besi setara 60 elemen besi sudah cukup berhasil menanggulangi anemia pada ibu hamil. Oleh karena itu, asupan suplemen besi setara dengan 60 elemen besi per hari masih cukup relevan dan bermanfaat.

Walaupun asupan besi setara 60 elemen besi per hari sudah dapat menurunkan kejadian anemia dan meningkatkan kualitas indeks eritrosit, akan tetapi masih ada ibu hamil yang anemia sampai umur kehamilan trimester III dan masih ada yang memiliki kadar MCH < 27 pg/sel. Ini merupakan satu indikasi bahwa suplemen besi dengan dosis setara dengan 60 elemen besi belum dapat menuntaskan masalah anemia pada ibu hamil. Selain itu, masih terdapat ibu hamil yang mengalami defisiensi besi berat sebelum mendapatkan suplemen besi. Oleh karena itu, akan menjadi lebih efektif bila suplemen besi diberikan lebih awal, yaitu sejak sebelum hamil atau pada masa pre-maternal. Keuntungan memberikan suplemen besi secara lebih awal adalah dapat meningkatkan cadangan besi ibu sebelum hamil. Cadangan besi yang cukup pada saat sebelum hamil akan dapat mencegah terjadinya anemia pada ibu hamil beserta segala akibatnya baik terhadap ibu sendiri dan bayi yang dikandungnya. Aspek edukasi tentang tablet besi juga perlu ditingkatkan baik secara kuantitas dan secara kualitas yang ditujukan untuk meningkatkan pemahaman dan pengertian ibu terhadap segala aspek dari anemia dan program tablet besi. Dengan pemahaman yang benar diharapkan ibu akan melakukan upaya pencegahan anemia defisiensi besi dengan mengkonsumsi makanan kaya besi dengan cara yang optimal.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa sebagian besar ibu hamil mengalami defisiensi besi dan pemberian asupan besi setara dengan 60 elemen besi dapat meningkatkan kualitas indeks eritrosit dan menurunkan kejadian anemia ibu hamil.

Mengingat sebagian besar ibu hamil mengalami defisiensi besi sebelum mendapat asupan besi, maka disarankan agar pemberian asupan besi diberikan sejak pre-maternal dan kepada ibu juga perlu diberikan KIE tentang manfaat tablet besi dan cara konsumsi tablet besi yang benar agar efeknya optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang tulus kepada semua pihak yang telah membantu penelitian ini, khususnya terhadap kontribusi dari Kimia Farma dalam pembuatan materi tablet besi, Laboratorium Klinik Rumah Umum Sakit Sanglah yang melakukan pemeriksaan Hb dan indeks eritrosit, Kepala Puskesmas Abiansemal beserta staf dan semua sampel, serta Fakultas Kedokteran Universitas Udayana yang membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.H. (1977). Pregnancy and iron deficiency: Unresolved Issues. *Nutr Revs* 55 (4): 91-101.
- Allen, L.H. (2000). Anemia and Iron Deficiency: Effects on Pregnancy Outcome, Available: <http://www.AJCN.com>. Last modified: May 2000. (Accessed: 10 April 2003)
- Alper, B.S, Kimber Reddy AK. (2000). Using Ferritin Level to Determine Iron-Deficiency Anemia In Pregnancy. *J Fam Pract* 14 (4): 27-29.
- Amiri, S. (1997). A comparative study on the outcome of pregnancy in adolescence and adult women. Available: <http://mwia.Regional.Org.au/papers/papers/01>

- amiri, html. (Accessed: 10 April 2003)
- Armitage, P., Berry G., Matthews J.N.S. (2002). *Statistical Methods in Medical Research*. Massachusetts: 208-215.
- Baker, WF. (2000). Iron Deficiency in pregnancy. *Hemat Onc Clin North Am* 14 (5): 1061-77.
- Bakta, IM. (2000). *Hematologi klinik ringkas*. Percetakan Universitas Udayana, Denpasar.
- Brunner. (1996). Benefits of iron? Even in absence of anaemia, iron supplementation improve some aspects of cognitive functioning in iron deficient adolescent girls. *Lancet* 348 (9033): 240-45.
- Colton, T. (1974). *Statistic In Medicine*, First Edition, Litle Brown and Company, Boston: 99-172.
- Conrad, ME. (2003). Iron deficiency anemia. *E Med com, Inc* (17): 276-69.
- Daniel, WW. (1999). *Biostatics: A Foundation for Analysis in The Health Sciences*. John Wiley & Sons, Inc, New York: 204-228.
- Depkes RI. (2000). *Pedoman pemberian tablet besi folat dan sirop besi bagi petugas*. Depkes: 1-16.
- Ghattas, H., Fulford, T., Prentice, A. (2003). Effect of moderate anaemia on later mortality in rural African children. *Lancet* 361 (9374): 49-51.
- Hallberg, L., Huthen, L. (2000). Prediction of dietary iron absorption: An algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J of Clin Nutr* 71 (5): 1147-60.
- Hindmarsh MP, Geary P, Rodeck CH, Jackson MR, Kingdom JCP. (2000). Effect of early maternal iron stores on placental weight and structure. *Lacet* 356 (9231): 719-23.
- Muhilal, Sumarno I, Komari. (2004). Review of surveys and supplementation studies of anemia in Indonesia.
- Pocock, S.J. (1986). *Clical Trial A Practical Approach*. John Wiley & Sons, New York: 123-141.
- Purwani, RD dan Hadi, H. (2002). Pengaruh pemberian pil besi folat dan pil vitamin C terhadap perubahan kadar hemoglobin anak Sekolah Dasar yang anemia di desa nelayan Kabupaten Rembang. *J. Kedokt Yarsi* 10 (3): 8-18.
- Sastroasmoro, S., Ismael, S. (2002). *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. CV Sagung Seto, Jakarta: 144-164.
- Sastromidjoyo, S. (2003). Anemia pada wanita, khususnya wanita hamil. *MOGI suppl* 12: 2-5.
- Suega, K., Dharmayuda, TG, Sutarga, IM., Bakta IM. (2002). Iron deficiency anemia in pregnant women in Bali, Indonesia: A profile of risk factors and epidemiology. *Southeast Asean J Trop Med Public Health*.