

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS TERAPI ORAL DAN INTRAVENA PADA IBU HAMIL DENGAN ANEMIA DEFISIENSI BESI: SEBUAH *SYSTEMATIC REVIEW*
Putu Pandu Eka Setiawan¹, Ida Bagus Putra Adnyana², I Gede Ngurah Harry Wijaya Surya²,
I Nyoman Hariyasa Sanjaya²

¹Program Studi Sarjana kedokteran dan Profesi Dokter

²Departemen Obstetrik dan Ginekologi RSUP Sanglah

e-mail: panduputu@gmail.com

ABSTRAK

Anemia defisiensi besi (IDA) utamanya lebih banyak terjadi pada wanita salah satu faktornya adalah kehamilan. Pilihan pertama dalam pengobatan anemia defisiensi besi untuk hampir semua pasien adalah terapi besi oral. Tujuan dari *systematic review* ini untuk mengetahui efektifitas terapi intravena dan terapi oral sebagai pengobatan untuk IDA pada Ibu Hamil. Penulisan *systematic review* ini dilakukan berdasarkan pedoman PRISMA. Pencarian artikel dilakukan pada database Pubmed dan Scencedirect dari tahun 2016-2020 dengan kriteria inklusi wanita hamil dengan IDA dan hasil *mean Hb* untuk setiap intervensi. Judul dan abstrak ditinjau berdasarkan relevansi penelitian. Penilaian kualitas studi menggunakan *Cochrane Systematic Review ROB Tools*. Pada tahap akhir didapatkan sebanyak enam artikel. Secara umum kualitas studi cukup baik. Berdasarkan *Systematic review* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa terapi besi intravena lebih unggul dalam hal tolerabilitas dan koreksi anemia bila dibandingkan dengan terapi oral. Terapi IV juga menghasilkan peningkatan Hb yang lebih cepat.

Kata kunci: Kehamilan, Terapi, Anemia Defisiensi Besi

ABSTRACT

Iron deficiency anemia (IDA) mainly occurs in women, one of the factors is pregnancy. The first choice in the treatment of iron deficiency anemia for nearly all patients is oral iron therapy. The aim of this *systematic review* is to determine the effectiveness of intravenous therapy and oral therapy as a treatment for IDA in pregnant women. This *systematic review* was written based on the PRISMA guidelines. Article searches were conducted on the Pubmed and Scencedirect databases from 2016-2020 with the inclusion criteria for pregnant women with IDA and the *mean Hb* results for each intervention. Titles and abstracts were reviewed based on the relevance of the study. The study quality assessment was carried out based on *Cochrane Systematic Review ROB Tools*. In the final stage, there were six articles. In general, the quality of the studies based on the checklist is quite good. This *systematic review* shows that intravenous iron therapy is superior in terms of tolerability and correction of anemia when compared to oral therapy. IV therapy also results in a more rapid increase in Hb.

Keywords: Pregnancy, Therapy, Iron Deficiency Anemia

PENDAHULUAN

Anemia defisiensi besi (ADB) atau Iron Deficiency Anaemia (IDA) didefinisikan oleh World Health Organization (WHO) saat hemoglobin kurang dari 11 g/dL. Penyebab IDA antara lain gizi buruk, malaria, dan infeksi kronis. Prevalensi IDA di negara berkembang sekitar 52% dan di negara maju 25%.¹ Lebih dari dua pertiga wanita hamil di negara berkembang menderita anemia dimana 95% disebabkan defisiensi zat besi. Berdasarkan National Family Health Survey-4 (NFHS-4, 2015-2016), 45,7% (perkotaan) dan 52,1% (pedesaan) wanita antenatal di India mengalami anemia. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT), prevalensi anemia

pada ibu hamil di Indonesia mencapai 40,1% dan pada tahun 2007 turun menjadi 24,5%. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, ibu hamil dengan anemia di Indonesia mencapai 37,1%. Keadaan ini menunjukkan bahwa anemia defisiensi besi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Menurut WHO 40% kematian ibu dinegara berkembang terkait dengan anemia pada kehamilan dan sebagian besar anemia pada kehamilan disebabkan defisiensi zat besi.² Di Bali prevalensi anemia pada ibu hamil pada tahun 2013 telah mencapai angka 37,1%. Penelitian yang dilakukan oleh Cahyaning di RSUP Sanglah tahun 2018, didapatkan kejadian anemia defisiensi besi paling banyak terjadi pada trimester III.³ Secara global, ADB

dianggap bertanggung jawab atas kematian ibu dan morbiditas janin-ibu secara langsung (20%) dan tidak langsung (50%). Jumlah kematian ibu di Provinsi Gorontalo pada tahun 2014 mencapai 39 jiwa. Penyebab kematian ibu di atas yakni pendarahan, hipertensi saat hamil atau preklamsia dan infeksi. Pendarahan menempati persentase tertinggi penyebab kematian ibu (25,6%), anemia dan kekurangan energi kronis (KEK) pada ibu hamil menjadi penyebab utama terjadinya perdarahan dan infeksi yang merupakan faktor kematian utama ibu.⁴

Kebutuhan zat besi selama kehamilan sekitar 4–6 mg/hari. karena penyerapan zat besi kurang dari 10% maka untuk memenuhi kebutuhan zat besi dibutuhkan setidaknya 40-60 mg zat besi per hari. Pemerintah India merekomendasikan suplementasi besi-asam folat oral universal untuk wanita antenatal dan post-partum.⁵ Salah satu upaya untuk pencegahan dan pengendalian anemia defisiensi besi adalah pemberian suplementasi besi oral, Paath menyarankan tablet besi diberikan perhari pada kehamilan trimester II-III. Di Indonesia, Departemen Kesehatan merekomendasikan pemberian tablet besi sekitar 60 mg/hari untuk semua wanita hamil selama 90 hari.⁶

Persalinan ibu dengan ADB dikaitkan dengan peningkatan risiko transfusi darah, kelahiran prematur, *sectio caesarea*, dan perawatan intensif neonatal. Oleh sebab itu, suplementasi zat besi untuk pengobatan anemia defisiensi besi pada kehamilan dianjurkan. Namun, rute pemberian zat besi yang baik masih belum jelas. Pedoman American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) dan United Kingdom (UK) menyampaikan bahwa zat besi intravena harus digunakan pada wanita yang tidak toleran atau tidak dapat mentolerir suplementasi zat besi oral.⁷

Pilihan pertama dalam pengobatan ADB untuk hampir semua pasien adalah terapi besi oral karena efektivitas, keamanan, dan biaya yang lebih rendah. Masalah utama dengan terapi besi oral adalah tolerabilitas yang buruk. Keluhan yang paling umum adalah mual, sakit perut, diare dan sembelit.⁸ Sedangkan terapi zat besi IV memerlukan akses IV dan pemantauan ketat karena risiko reaksi hipersensitivitas. Selain itu, untuk pemberian zat besi IV memakan waktu dan biaya mahal.⁹ Berdasarkan hal-hal diatas, penulis ingin mengetahui bagaimana efektivitas terapi intravena dan terapi oral sebagai pengobatan untuk IDA pada ibu hamil dengan melakukan review secara sistematis terhadap penelitian terkait.

METODE

Tinjauan pustaka ini dilakukan dengan menggunakan pendekatan *Systematic Review*. Dalam metode ini langkah-langkah yang dilakukan yaitu menentukan topik literatur, mencari dan memilih sumber yang paling relevan serta mengidentifikasi kata kunci sesuai topik, menyusun dan menganalisis,

dan meringkas temuan artikel. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan database elektronik yaitu *Pubmed* dan *Science Direct* untuk artikel yang diterbitkan dari tahun 2016 sampai dengan 2020. Penelusuran literatur dilakukan pada bulan Maret-April 2021 menggunakan kata kunci dan *boolean operator* (*AND, OR, Not or AND NOT*) yang bertujuan untuk mendapatkan hasil pencarian yang spesifik, sehingga artikel atau jurnal yang akan digunakan mudah ditentukan. Penulis menggunakan istilah MeSH (Medical Subject Headings) dan melengkapi pencarian dengan menggunakan (All Fields) dengan kata kunci ("Iron Deficiency Anemia") AND (Treatment) AND (Pregnancy). Artikel penelitian yang didapatkan dari hasil pencarian kemudian diperiksa duplikasi dan bila ditemukan artikel yang sama maka akan dieksklusi. Dalam mencari literature, penulis melakukan seleksi terhadap beberapa literatur yang didapat dengan menggunakan skringing literatur dilakukan dengan membaca abstrak dan judul dari studi-studi yang ditemukan. Setelah dieksklusi, maka diadakan penelusuran total dari studi-studi yang sudah tersimpan, dengan mengacu pada kriteria PICOS. Data yang diperoleh kemudian diekstrak atau dikumpulkan penulis meliputi karakteristik studi, karakteristik partisipan, serta temuan dari hasil penelitian yang terlibat dalam penelitian terkait efektivitas terapi oral dan intravena anemia defisiensi besi. Hasil dari artikel penelitian tersebut kemudian didata secara manual dan independen dalam tabel. Metode yang digunakan untuk menilai risiko bias studi dalam *systematic review* ini adalah *Cochrane Systematic Review ROB Tools Checklist* daftar penilaian terdiri dari beberapa pertanyaan yaitu 'ya', 'kemungkinan iya', 'tidak', 'kemungkinan tidak', atau 'tidak ada informasi'. Hasil penilaian dibagi 3 tingkatan risiko bias yaitu rendah (*low*), beberapa kekhawatiran (*some concerns*), dan tinggi (*high*). Studi yang memiliki risiko bias rendah (*low*) menunjukkan studi dengan kualitas tinggi. Meta analisis tidak dikerjakan dalam *systematic review* ini

HASIL

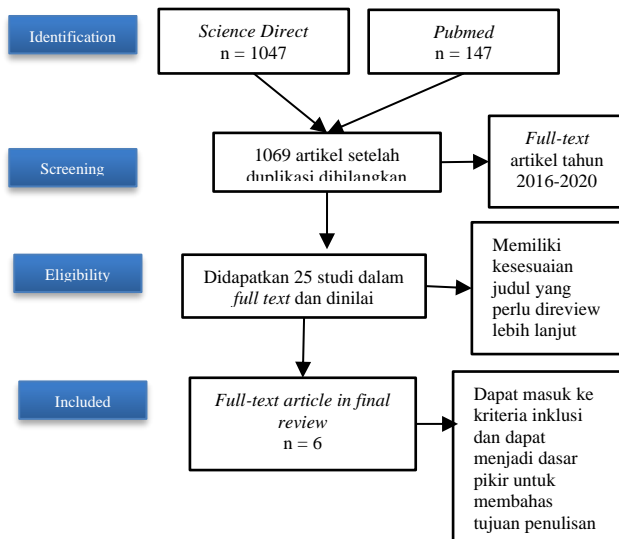
Seleksi Studi

Hasil identifikasi dari pencarian pada *Pubmed* dan *Scencedirect* yang pada judulnya memuat satu atau lebih kata kunci yang dicari, dari artikel tersebut didapatkan sebanyak 25 artikel memiliki kesesuaian judul dan diperoleh sebanyak 6 data dari hasil *review*. Pada proses *screening* data hasil pencarian didapatkan hasil tipe data yang memiliki kesamaan dalam tema penelitian. Tahap *eligibility* dilakukan untuk menentukan artikel mana yang masuk kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan kesesuaian judul serta isi artikel. Selanjutnya tahap *include* yaitu pencarian dengan kriteria inklusi yaitu artikel dengan batasan waktu lima tahun terakhir yang telah ditetapkan oleh penulis berupa studi mengenai efektivitas terapi oral dan intravena pada ibu hamil dengan anemia defisiensi besi, artikel tahun 2016-

2020. Hasil yang diperoleh dari studi kemudian dilakukan *screening* dan *include* agar data yang didapat sesuai kriteria yang dibutuhkan. Dari hasil sintesa tersebut diperoleh 6 artikel yang selanjutnya akan dilakukan *critical thinking*. Hasil studi *systematic review* didapatkan kedua terapi dapat mengoreksi anemia, namun terapi besi intravena lebih unggul dalam hal tolerabilitas dan koreksi anemia bila dibandingkan dengan terapi oral. Terapi intravena juga menghasilkan peningkatan Hb yang lebih cepat.

Karakteristik Studi

Studi yang ditelaah terdapat 6 penelitian yang melibatkan 740 partisipan. Sebanyak 2 penelitian dilakukan di Mesir, 2 penelitian dilakukan di India, 1 penelitian dilakukan di Korea Selatan, dan 1 penelitian dilakukan di beberapa negara (Australia, Russia, Singapura, Korea Selatan, Swedia, Switzerland, dan Turki). Seluruh penelitian yang dilakukan adalah *Randomized Controlled Trial*. Karakteristik masing-masing studi pada *systematic review* ini telah peneliti rangkum dalam tabel 1.



Tabel 1 Karakteristik Studi

Peneliti & Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Kriteria Inklusi	Formula zat besi (besar sampel)	Nilai Hb sebelum intervensi	Rerata Hb (SB) Setelah intervensi satuan Hb (g/dL)
Bhavi dkk, 2017	India	Kehamilan Singleton, usia 18-45 tahun, Hb 7-11 g/dL, dan ferritin < 15 mcg/L	Oral : ferrous fumarate (N = 56) Intravena : Iron sucrose (N=56)	>9.0 g/dL	Oral: Hb awal: 9,14(1,1) 4 minggu setelah intervensi Hb: 10,65(1,03) Intravena: Hb awal: 8,9(1,07) 4 minggu setelah intervensi Hb: 10,64(1,3)
Shim dkk, 2018	Korea Selatan	Umur diatas 18 tahun, GA 16-33 minggu, IDA (Hb 8,0-10,4 g/dL untuk GA 16-26 minggu dan Hb ≤ 11g/dL untuk GA 27-33 minggu)	Oral: Ferrous Sulfate (N=45) Intravena: Ferric Carboxymaltose (1000-1500 mg) (N=45)	Tidak diekstraksi	Tidak diekstraksi
Breymann dkk, 2016	Australia, Russia, Singapura, Korea Selatan, Swedia,	Umur diatas 18 tahun, GA 16-33 minggu, IDA (Hb 8,0-10,4 g/dL untuk GA 16-26 minggu dan Hb ≤	Oral: Ferrous Sulfate (N=126) Intravena: (FCM; Ferinject®) (N=126)	>9g/dL	Oral: Hb awal: 9,9(0,12) Hb 3 minggu: 10,68(1,38) Hb 6 minggu: 11,22(1,54)

	Switzerland, dan Turki	11g/dL untuk GA 27-33 minggu)			Intravena: Hb awal: 9,8(0,08) Hb 3 minggu: 11,03(0,95) Hb 6 minggu: 11,55 (1,18)
Darwish dkk, 2017	Mesir	Usia diatas 18 tahun, GA 14-28 minggu, IDA (dikonfirmasi klinis dan laboratorium)	Oral: Ferrous Fumarate (N=33) Intravena: iron dextran (CosmoFer® - Iron(III)-hydroxide dextran Complex). (N=33)	≤ 9 g/dL	Oral: Hb awal: 8,58(0,73) Hb setelah 4 minggu: 10,68(1,38) Intravena: Hb awal: 8,22(0,87) Hb setelah 4 minggu: 10,29(0,86)
Darwish dkk, 2018	Mesir	wanita hamil berusia ≥ 18 tahun dengan usia kehamilan antara 14-28 minggu (trimester kedua dan ketiga) dengan bukti klinis atau laboratorium IDA	Oral: Lactoferrin oral sachets (N=60) Intravena: TDI LMW iron dextran infusion (N=60)	≤ 9 g/dL	kelompok zat besi oral dari 9,5 sampai 10,2 (1,2) Intravena: dari 8,5 sampai 11 (1,1)
Tigga dkk, 2020	India	kehamilan tunggal dan GA 18-28 minggu, dengan anemia defisiensi besi dikonfirmasi dengan apusan perifer dan Hb 7-10,9 g / dL	Oral: ferrous sulfate (N=50) Intravena: iron sucrose. (N=50)	≤ 9 g/dL	Oral: Hb awal: 9.6 (0.74) Hb 4 minggu 10.96 (0.46) Hb 8 minggu 12.51 (0.47) Intravena: Hb awal: 8.84 (0.66) Hb 4 minggu 11.20 (0.51) 8 minggu 12.87 (0.41)

Risiko Bias Studi

Systematic review ini penulis menggunakan Cochrane Systematic Review ROB Tools untuk mengevaluasi kualitas dalam studi individual. Secara garis besar, kualitas studi dalam systematic review ini cukup baik. Hasil penilaian risiko bias terhadap 6 penelitian menunjukkan sebanyak 4 (66,7%) penelitian dalam kategori rendah bias, dan 2 penelitian dalam kategori (33,3%) beberapa kekhawatiran. Hasil penelitian dengan pada kategori beberapa kekhawatiran dan tinggi bias dianggap memiliki keraguan dan tidak valid/shahih.

PEMBAHASAN

Meningkatnya kebutuhan zat besi pada fase kehamilan tidak dibarengi dengan kepatuhan mengonsumsi tablet zat besi oleh ibu merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya anemia pada kehamilan. Selama masa kehamilan volume darah akan meningkat kurang lebih 50%. Meningkatnya volume plasma berakibat pada turunnya konsentrasi Hb dan nilai hematokrit. Volume darah yang mengalami peningkatan berperan dalam pemenuhan kebutuhan perfusi dari uteroplasenta.¹⁰ Prevalensi anemia defisiensi besi mencakup wanita sampai minggu ke-20 kehamilan. Karena anemia selama kehamilan meningkat lebih dari empat kali lipat dari trimester pertama hingga ketiga, prevalensi anemia mungkin lebih tinggi pada akhir kehamilan, pada wanita tanpa suplementasi zat besi.¹¹ Wanita dengan anemia pada trimester pertama atau kedua memiliki risiko yang jauh lebih besar untuk mengalami berat badan lahir rendah, kelahiran prematur, dan kematian perinatal dan neonatal.¹² Temuan laboratorium dari anemia defisiensi besi meliputi penurunan kadar hemoglobin (Hb), konsentrasi besi serum, saturasi transferin serum, dan kadar feritin serum, dan peningkatan kapasitas pengikatan besi total.¹⁰ Skrining untuk anemia defisiensi besi dianjurkan pada setiap wanita hamil, dan harus dilakukan dengan skrining kadar feritin serum pada trimester pertama dan pemeriksaan hemoglobin rutin minimal satu kali per trimester.¹³

Penelitian Bhavi dkk dilakukan di India dengan jumlah sampel sebanyak 120 orang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa, Perubahan rata-rata dalam kadar hemoglobin dan feritin selama pengobatan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang diberikan iron sucrose dibandingkan pada kelompok yang diberikan ferrous fumarate. Perubahan Hb% pada grup B (grup IV) adalah $22 \pm 11,5$ g/L (Rerata \pm SB) yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan hanya $12 \pm 9,1$ g/L (rerata \pm SB) pada grup A (grup Oral) dengan nilai T 4,67 dan nilai $P < 0,0001$ yang secara statistik signifikan. Peningkatan Hb 11-20 g/L terjadi, pada 18 pasien (32%) kelompok oral sedangkan pada kelompok intravena didapatkan 31 pasien (55%)

dengan ($p < 0,0001$). Pada Grup yang dirawat dengan iron sucrose 6 pasien dilaporkan memiliki efek samping ringan. Di Grup yang diobati dengan ferrous fumarate dicatat 14 pasien mengalami efek samping.⁸

Penelitian oleh Breymann dkk disebutkan bahwa pada minggu ke 3 peningkatan Hb pada kelompok FCM lebih superior dibandingkan kelompok FS ($1,23 \pm 0,95$ g/dL banding $0,96 \pm 1,38$ g/dL) meskipun signifikansi statistik tidak tercapai. Namun, peningkatan yang signifikan secara statistik dalam kadar Hb untuk FCM dan FS pada minggu ke-6 (Hb: $1,75 \pm 1,18$ g/dL dan $1,32 \pm 1,54$ g/dL; rata-rata kuadrat-terkecil: 1,68 dan 1,40; perbedaan: 0,28, IK 95%: 0,02, 0,55; $P = 0,032$). Kelompok terapi FCM juga mencapai koreksi anemia lebih tinggi dibandingkan FS [84% ($n = 101$) banding 70% ($n = 80$); (OR): 2,06, IK 95%: 1,07, 3,97; $P = 0,031$]. Kelompok Terapi FCM juga memerlukan waktu lebih singkat untuk mencapai koreksi awal anemia daripada FS (3,4 banding 4,3 minggu).¹³ Pada penelitian Shim dkk¹⁴ yang juga membandingkan antara terapi FCM dan FS yang dilakukan di Korea Selatan juga menyebutkan pada minggu ke 3 terapi FCM dan FS tidak terdapat perbedaan statistik yang signifikan. Namun pada minggu ke 9, perubahan rata-rata pada tingkat Hb dari waktu ke waktu pada kelompok FCM secara konsisten lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok FS. Lebih lanjut, untuk subkelompok Korea, wanita yang diobati dengan FCM lebih mungkin untuk mencapai koreksi anemia ($Hb \geq 11,0$ g/dL) dibandingkan mereka yang diobati dengan FS (93,3% banding 85,7%; $P = 0,304$), meskipun tidak signifikan secara statistik.

Dalam penelitian Darwish dkk¹⁵ didapatkan waktu perbaikan pertama gejala IDA 8 hari untuk kelompok TDI dan 17 hari untuk kelompok zat besi oral dengan perbedaan yang signifikan secara statistik. Temuan ini akan mendukung peran sentral TDI sebagai terapi darurat untuk IDA terutama jika pasien sakit secara klinis atau mendekati persalinan. Konsep ini didukung dengan hasil pada penelitian yang menunjukkan sedikit efek samping TDI dengan peningkatan IDA yang cepat. Namun, setelah satu bulan terapi, peningkatan pada kedua kelompok sama.

Suplementasi zat besi rutin selama trimester kedua kehamilan telah direkomendasikan sekali sehari. Sayangnya, kepatuhan terhadap program suplementasi zat besi di antara wanita hamil buruk, sebagian karena efek samping yang terkait dengan sediaan ini.¹⁶ Penelitian oleh Darwish dkk¹⁷ melaporkan efek samping saluran pencernaan yang signifikan secara statistik pada zat besi oral dibandingkan dengan *Total Dose Infusion of Low Molecular Weight* (TDI LMW) *iron dextran* ($p < 0,001$). Adapun efek samping yang dialami yaitu ketidaknyamanan epigastrium 13 (39,4%), mual 11 (33,3%), muntah 13 (39,4%), dan sembelit 20 (60,6%) kasus. Penelitian oleh Tigga dkk¹⁸ melaporkan efek samping hanya terjadi pada kasus

terapi oral, sedangkan tidak ada reaksi merugikan pada kelompok intravena *iron sucrose*. Di antara kelompok terapi oral, 28% kasus tidak mengalami efek samping, sedangkan sisanya mengalami: mual 16%, muntah 8%, dispepsia 16%, sembelit 6%, diare 6%, rasa logam 16%, mialgia 2%, dan pruritus 2%. Dari 36 kasus yang mengalami efek samping pada kelompok oral, 26 kasus ringan, 10 kasus sedang, dan tidak ada yang mengalami efek samping berat.

SIMPULAN

Berdasarkan *systematic review* yang dilakukan didapatkan bahwa terapi besi intravena lebih unggul dalam hal tolerabilitas dan koreksi anemia bila dibandingkan dengan terapi oral. Terapi zat besi intravena juga menghasilkan peningkatan Hb yang lebih cepat. Hal ini membuat terapi zat besi intravena menjadi pilihan yang lebih baik untuk diberikan pada wanita hamil yang memerlukan koreksi anemia segera. Pada saat wanita sedang dalam fase kehamilan apabila tidak dibarengi dengan konsumsi zat besi yang adekuat dapat berisiko menderita anemia. Oleh sebab itu peningkatan perhatian terhadap pemenuhan kebutuhan zat besi pada fase kehamilan sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya anemia berat.

Penelitian terbaru yang rendah bias kedepannya masih perlu dilakukan. Penelitian yang direkomendasikan adalah penelitian *Randomized Controlled Trials* yang melakukan *blinding* pada peserta, peneliti pemberi intervensi serta peneliti yang menganalisis hasil (*double-blind* hingga *triple-blind*), randomisasi dilakukan dengan cara yang benar dan memenuhi Syarat seperti melakukan pengacakan menggunakan komputer dan harus dilakukan oleh pihak eksternal independen yang memang tidak ada hubungannya dengan pihak peneliti itu sendiri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AM, Abdelbadee SA, Alanwar A, Mostafa S. Efficacy of ferrous bis-glycinate versus ferrous glycine sulfate in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: a randomized double-blind clinical trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019 Dec 17;32(24):4139-45.
2. Paendong FT, Suparman E, Tendean HM. Profil zat besi (Fe) pada ibu hamil dengan anemia di Puskesmas Bahu Manado. *e-CliniC*. 2016;4(1). Available at : <<https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/view/10985>>. [Accessed 18 Mei 2021]
3. Putri PA, Subawa AN, Lestari AW. GAMBARAN KARAKTERISTIK ANEMIA DEFISIENSI BESI PADA IBU HAMIL DI RSUP SANGLAH TAHUN 2017. *E-Jurnal Medika Udayana*.;9(2):40-5. Available at: <<https://ocs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/59299>>. [Accessed 18 Mei 2021]
4. Kadir S. Faktor Penyebab Anemia Defisiensi Besi Pada Ibu Hamil Di Wilayah Kerja Puskesmas Bongo Nol Kabupaten Boalemo. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*. 2019 Jul 30;1(2):54-63.
5. Radhika AG, Sharma AK, Perumal V, Sinha A, Sriganesh V, Kulshreshtha V, Kriplani A. Parenteral versus oral iron for treatment of iron deficiency anaemia during pregnancy and post-partum: a systematic review. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2019 Feb;69(1):13-24. <<https://doi.org/10.1007/s13224-018-1191-8>>[Accessed 18 April 2021].
6. Wildayani D, Yusrawati Y, Ali H. Pengaruh Pemberian Tablet Zink dan Besi terhadap Kadar Hemoglobin dan Feritin pada Ibu Hamil Anemia Defisiensi Besi. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2018 Dec 31;7:1-5. Available at : <<https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/ebimedik/article/view/11251/10842>>. [Accessed 18 Mei 2021]
7. Lewkowicz AK, Gupta A, Simon L, Sabol BA, Stoll C, Cooke E, Rampersad RA, Tuuli MG. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*. 2019 Apr;39(4):519-32. <<https://doi.org/10.1038/s41372-019-0320-2>>[Accessed 18 April 2021].
8. Bhavi SB, Jaju PB. Intravenous iron sucrose v/s oral ferrous fumarate for treatment of anemia in pregnancy. A randomized controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017 Dec;17(1):1-6. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422878/>>[Accessed 20 April 2021].
9. Guinn NR, Cooter ML, Maisonave Y, Grimsley A, Cellura C, Grotegut CA, Lamon A, Aronson S, Duke Perioperative Enhancement Team (POET). How do I develop a process to effectively treat parturients with iron deficiency anemia?. *Transfusion*. 2020 Nov;60(11):2476-81. Available at: <<https://doi.org/10.1111/trf.15930>>[Accessed 18 April 2021].
10. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia

- working group consensus report. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2015 Sep;12(3):173. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558393/pdf/TJOD-12-173.pdf>> [Accessed 20 April 2021].
11. da Costa AG, Vargas S, Clode N, Graça LM. Prevalence and risk factors for iron deficiency anemia and iron depletion during pregnancy: a prospective study. *Acta medica portuguesa*. 2016 Sep 30;29(9):514-8. Available at: <<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6808/4760>> [Accessed 15 April 2021].
 12. Rahman, M.M., Abe, S.K., Rahman, M.S., Kanda, M., Narita, S., Bilano, V., Ota, E., Gilmour, S. and Shibuya, K., 2016. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low-and middle-income countries: systematic review and meta-analysis, 2. *The American journal of clinical nutrition*, 103(2), pp.495-504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26739036/> [Accessed 18 April 2020].
 13. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *Journal of perinatal medicine*. 2017 May 24;45(4):443-53. <<https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0050>>.
 14. Shim JY, Kim MY, Kim YJ, Lee Y, Lee JJ, Jun JK, Shin JC, Cho YK, Lee KY, Kim A, Song TB. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: subgroup analysis of Korean women. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018 Dec;18(1):1-8.
 15. Darwish AM, Fouly HA, Saied WH, Farah E. Lactoferrin plus health education versus total dose infusion (TDI) of low-molecular weight (LMW) iron dextran for treating iron deficiency anemia (IDA) in pregnancy: A randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019 Jul 3;32(13):2214-20.
 16. Moety GA, Ali AM, Fouad R, Ramadan W, Belal DS, Haggag HM. Amino acid chelated iron versus an iron salt in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: A randomized controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Mar 1;210:242-6.
 17. Darwish AM, Khalifa EE, Rashad E, Farghally E. Total dose iron dextran infusion versus oral iron for treating iron deficiency anemia in pregnant women: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019 Feb 1;32(3):398-403.
 18. Tigga MP, Debbarma AP. A comparative study to evaluate oral iron and intravenous iron sucrose for treatment of anemia in pregnancy in a poor socioeconomic region of Northeast India. *Tzu-Chi Medical Journal*. 2020 Jul;32(3):258. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7485674/>> [Accessed 20 April 2020].