

LITERATURE REVIEW: PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN KOMBINASI TABLET BESI DAN ASAM FOLAT (IFA) PADA REMAJA PUTRI

Yunita Sari, Triawanti, Noor Muthmainah

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Biokimia dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: Ralph.mike787@gmail.com

Abstract: *Anemia is a nutritional health problem that is still experienced by many women around the world. In this literature review an analysis will be carried out regarding differences in hemoglobin levels before and after administration of a combination of iron and folic acid tablets (IFA) in female adolescents. The review uses the narrative review method. Articles were obtained from keyword searches in the PubMed, Garuda, ProQuest and Google Scholar databases with publications ranging from 2012-2022. A total of 20 articles were analyzed, there were 4,008 female adolescent subjects studied from various countries. A total of 20 articles (100%) showed a difference before and after being given the IFA tablet. Giving IFA tablets every day increased the average hemoglobin level by 0.42-2.3 g/dl, once a week experienced an average increase in hemoglobin levels of 0.2-2.4 g/dl, and twice a week experienced an average increase in hemoglobin levels of 0.53-2.5 g/dl.*

Keywords: *hemoglobin, adolescent girls, Iron Folic Acid tablets*

Abstrak: **Anemia merupakan masalah kesehatan gizi yang masih banyak dialami oleh wanita di seluruh dunia.** Dalam tinjauan literatur ini akan dilakukan analisis mengenai perbedaan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah pemberian kombinasi tablet besi dan asam folat (IFA) pada remaja putri. Tinjauan menggunakan metode narrative review. Artikel diperoleh dari pencarian kata kunci di database PubMed, Garuda, ProQuest dan Google Scholar dengan rentang publikasi tahun 2012-2022. Sebanyak 20 artikel dianalisis, terdapat 4.008 subjek remaja putri yang diteliti dari berbagai negara. Sebanyak 20 artikel (100%) menunjukkan adanya perbedaan sebelum dan sesudah diberikan intervensi tablet IFA. Pemberian tablet IFA setiap hari mengalami kenaikan rata-rata kadar hemoglobin sebesar 0,42-2,3 g/dl., seminggu sekali mengalami rata-rata kenaikan kadar hemoglobin sebesar 0,2-2,4 g/dl, dan dua kali seminggu mengalami rata-rata kenaikan kadar hemoglobin sebesar 0,53-2,5 g/dl.

Kata-Kata kunci: hemoglobin, remaja putri, tablet besi dan asam folat

PENDAHULUAN

Anemia terjadi pada 1,62 milyar orang atau 24,8% dari populasi dunia. Prevalensi tertinggi pada anak prasekolah sebesar 47,4% dan prevalensi terendah yaitu pada pria 12,7%. Golongan populasi yang mengalami anemia dengan jumlah tertinggi terjadi pada wanita tidak hamil sebesar 468,4 juta penduduk. Menurut WHO pada tahun 2016, 32% wanita tidak hamil dan 40% wanita hamil umur 15-49 tahun mengalami anemia.¹

Data hasil Riskeddas tahun 2013, prevalensi anemia di Indonesia pada usia 5-14 tahun sebesar 26,4% dan usia 15-24 tahun sebesar 22,7%.² Wanita yang mempunyai risiko terkena anemia paling tinggi terutama pada remaja putri. Tahun 2015 di provinsi Kalimantan Selatan, dari 17.239 remaja putri terdapat 5.021 yang menderita anemia. Hal ini menunjukkan angka prevalensi anemia remaja di Kalimantan Selatan lebih tinggi dari pada target yang dicanangkan oleh pemerintah pada tahun 2010 yaitu target penurunan angka prevalensi anemia pada remaja hingga 20%. Data dari Dinas Kesehatan kota Banjarmasin pada tahun 2015, menunjukkan status anemia pada remaja putri di kota Banjarmasin masih di atas 50%.³

Remaja merupakan sumber daya manusia yang harus dilindungi karena potensinya yang sangat besar dalam upaya pembangunan kualitas bangsa. Dampak anemia pada remaja putri yaitu menurunnya Kesehatan reproduksi, terhambatnya perkembangan motorik, menurunkan kemampuan dan konsentrasi belajar.⁴ Kekurangan zat besi sebelum kehamilan bila tidak diatasi dapat mengakibatkan resiko anemia pada saat kehamilan. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko kematian pada saat melahirkan, melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah, janin dan ibu mudah terkena infeksi, keguguran, dan meningkatkan risiko bayi lahir prematur.⁵ Melihat dampak anemia yang sangat besar dalam menurunkan kualitas sumber daya

manusia, maka sebaiknya penanggulangan anemia perlu dilakukan sejak dini.

Salah satu faktor utama penyebab anemia yaitu asupan zat besi yang kurang. Sekitar dua per tiga zat besi dalam tubuh terdapat dalam sel darah merah hemoglobin.⁶ Di Indonesia diperkirakan Sebagian besar anemia terjadi karena kekurangan zat besi sebagai akibat dari kurangnya asupan makanan sumber zat besi khususnya sumber pangan hewani (heme). Zat besi dalam sumber pangan hewani dapat diserap tubuh antara 20-30%.⁷ Wilayah perkotaan atau pedesaan berpengaruh terhadap ketersediaan sarana dan fasilitas kesehatan yang akan berdampak pada sulitnya mendapatkan pelayanan kesehatan, selain itu ketersediaan makanan juga akan berpengaruh pada asupan nutrisi yang tidak adekuat.

Mengurangi prevalensi anemia merupakan hal yang penting untuk kesehatan wanita dan anak. Target kedua nutrisi dunia menurut WHO yaitu untuk menurunkan tingkat anemia pada wanita usia produktif sebesar 50% pada tahun 2025. Salah satu cara mengatasi anemia pada usia produktif yaitu dengan menumbuhkan kesadaran akan pentingnya mengonsumsi kombinasi tablet besi dan asam folat.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan ini yakni tinjauan literatur *narrative review*. Penulisan dilakukan dengan mencari artikel dari *database*, yaitu *PubMed*, *ProQuest*, Garuda Rujukan Digital (Garuda), dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu kadar hemoglobin, remaja putri, tablet kombinasi tablet besi dan asam folat (IFA). *Keyword* dalam bahasa Inggris yang digunakan yaitu *hemoglobin level, adolescent girl, iron tablets/iron supplement/Iron Folic Acid (IFA)*. Artikel yang digunakan hanya dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Pencarian

referensi dibatasi dengan publikasi literatur dari tahun 2012-2022.

Pencarian awal pada *database*, terdapat 2.502 artikel yang sesuai dengan kata kunci pencarian. Peneliti melakukan proses skrining berdasarkan judul dan abstrak pada 2.502 artikel tersebut. Sebanyak 2.352 artikel dieksklusi karena dalam judul serta abstrak tidak terdapat kesesuaian dengan dengan keperluan penelitian. Dalam penilaian kelayakan, sebanyak 128 artikel dieksklusi karena tidak memenuhi syarat inklusi penelitian. Sehingga peneliti mendapatkan 20 artikel yang akan dianalisis dalam tinjauan literatur.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi eksperimental dalam artikel-artikel ini merupakan berbagai cara intervensi yang bertujuan untuk meningkatkan asupan zat besi dengan cara pemberian tablet besi dalam sediaan kombinasi zat besi dan asam folat (IFA). Berdasarkan rekomendasi dari 10 guidelines tentang penanganan anemia defisiensi besi, terapi besi merupakan rekomendasi pertama. Tidak hanya diberikan kepada wanita yang mengalami anemia defisiensi besi termasuk juga yang beresiko mengalami defisiensi zat besi.⁹ Dari hasil pengkajian, semua artikel menunjukkan adanya perbedaan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah diberi intervensi tablet IFA. Adapun perbedaan perlakuan dalam artikel-artikel ini, yakni sediaan dosis, durasi pemberiannya, dan cara pemberiannya kombinasi tablet besi dan asam folat (IFA).

Intervensi tablet besi memiliki berbagai macam variasi dosis dari 30 mg elemental besi sampai 152 mg elemental besi dan kandungan asam folat 0,1 mg

sampai 0,75 mg. Durasi pemberian paling singkat dilakukan oleh Tanu Shree, et al di India dan Eka Haryanti, et al di Indonesia. Pada hasil penelitian Tanu Shree, et al dengan pemberian dosis IFA (60 mg elemental besi) kepada 102 responden remaja putri peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi selama 15 hari sebesar 0,98 g/dl ($p < 0,001$). Pada hasil penelitian Eka Haryati, et al dengan pemberian IFA kepada 46 responden remaja putri peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi selama 14 hari sebesar 0,29 g/dl ($p < 0,001$) dari 11 orang yang mengalami anemia menurun menjadi 5 orang.^{10,11}

Berdasarkan durasi pemberian selama 30 hari oleh Tanu Shree, et al di India, Ahmady, et al di Indonesia, dan Rini Nuraeni, et al di Indonesia. Dapat dilihat pada penelitian Tanu Shree, et al dengan pemberian tablet IFA (60 mg elemental besi) kepada 102 responden remaja putri peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi selama 30 hari sebesar 1,69 g/dl ($p < 0,001$). Setelah 45 hari didapatkan rata-rata peningkatannya kadar hemoglobin sesudah intervensi sebesar 2,28 g/dl ($p < 0,001$). Pada penelitian Ahmady, et al dengan pemberian dosis IFA (30 mg elemental besi dan 0,25 mg asam folat) kepada 30 responden remaja putri setiap hari, peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi selama 30 hari sebesar 0,42 g/dl ($p < 0,005$). Pada penelitian Rini Nuraeni, et al dengan pemberian IFA kepada 31 responden remaja putri seminggu sekali, peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi selama 30 hari sebesar 1,01 g/dl ($p < 0,005$).^{10,12,13}

Tabel 1. Literatur terkait Perbedaan Kadar Hemoglobin Sebelum Dan Sesudah Diberikan Kombinasi Tablet Besi dan Asam Folat (IFA) pada Remaja Putri

Penulis, tahun	Rata-rata kadar hemoglobin	
	Sebelum intervensi	Sesudah intervensi
Aditi Sen, <i>et al</i> , 2012	11,48 g/dl	12,09 g/dl
	11,09 g/dl	12,04 g/dl
	11,26 g/dl	12,18 g/dl
Faruk Ahmed, <i>et al</i> , 2012	12,82 g/dl	12,94 g/dl
		12,98 g/dl
Mohan Joshi, <i>et al</i> , 2013	10,1 g/dl	11,2 g/dl
	10,4 g/dl	11,4 g/dl
Ratandeep Lamba, <i>et al</i> , 2014	9,8 g/dl	12,3 g/dl
	9,8 g/dl	12,1 g/dl
Tanu Shree Singh, <i>et al</i> , 2014	9,65 g/dl	10,63 g/dl
		11,34 g/dl
		11,93 g/dl
Anmol Gupta, <i>et al</i> , 2014	9,9 g/dl	12,3 g/dl
	9,8 g/dl	12,9 g/dl
	9,7 g/dl	12 g/dl
PG Bansal, <i>et al</i> , 2015	10,67 g/dl	11,64 g/dl
Ajay Keshavrao Jawarkar, <i>et al</i> , 2015	10,57 g/dl	11,78 g/dl
Shobha P. Shah, <i>et al</i> , 2015	Anemia berat (Hb<7 g/dl) = 2 orang	Anemia berat (Hb<7 g/dl) = 1 orang
	Anemia sedang (Hb 7-9.9 g/dl) = 27 orang	Anemia sedang (Hb 7-9.9 g/dl) = 7 orang
	Anemia ringan (10-11.9 g/dl) = 64 orang	Anemia ringan (10-11.9 g/dl) = 60 orang
	Tidak mengalami anemia = 24 orang	Tidak mengalami anemia = 49 orang
		Rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi yaitu 1,3 g/dl
Ahmady, <i>et al</i> , 2016	9,11 g/dl	9,53 g/dl
Yeti Susanti, <i>et al</i> , 2016	11,68 g/dl	12,10 g/dl
	11,51 g/dl	12,03 g/dl
	11,19 g/dl	11,79 g/dl
Annie Kuruvilla, 2016	10,78 g/dl	11,31 g/dl
Tyas Permatasari, <i>et al</i> , 2018	12,85 g/dl	13,75 g/dl
Rini Nuraeni, <i>et al</i> , 2019	13 orang mengalami anemia ringan	7 orang mengalami anemia ringan
	18 orang mengalami anemia sedang.	13 orang mengalami anemia sedang.
		Rata-rata kenaikan kadar hemoglobin sebesar 1,01 g/dl
Eka Haryanti, <i>et al</i> , 2020	11 orang mengalami anemia (Hb<12g/dl)	5 orang mengalami anemia (Hb<12g/dl)
Lucas Gosdin, <i>et al</i> , 2020	12,7 g/dl	12,9 g/dl
Eli Rahmawati, <i>et al</i> , 2020	12,21 g/dl	12,8 g/dl
Ashok S. Dorle, <i>et al</i> , 2020	10,26 g/dl	12,24 g/dl
Syabilila Indraswari, <i>et al</i> , 2020	10,56 g/dl	11,9 g/dl
	10,79 g/dl	12,07 g/dl
Vivi Silawati, <i>et al</i> , 2020	10,34 g/dl	10,77 g/dl

Pada beberapa penelitian ditemukan perlakuan dengan menambahkan tablet besi saat menstruasi yaitu pada penelitian Syabilila Indrawaswari, *et al* di Indonesia, Yeti Susanti, *et al* di Indonesia, dan Tyas Permatasari, *et al* di Indonesia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Syabilila Indraswari, *et al* dengan pemberian tablet IFA kepada 38 responden remaja putri yang mengalami anemia. Intervensi di bagi menjadi dua grup perlakuan yaitu, grup A diberikan suplementasi seminggu sekali (n=18) dan grup B diberikan suplementasi seminggu sekali ditambah satu tablet IFA setiap hari saat menstruasi (n=20), peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi selama 8 minggu sebesar pada grup A sebesar 1,34 g/dl dan pada grup B sebesar 1,28 (p<0,01). Prevalensi remaja putri yang mengalami anemia pada grup A menurun menjadi 9 orang dan pada grup B menurun menjadi 6 orang. Pada penelitian Yeti susanti, *et al* dengan pemberian IFA kepada 175 responden remaja putri selama 14 minggu dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan, yaitu M (mingguan), M+mens (mingguan + setiap hari saat menstruasi), dan M+PG (mingguan + Pendidikan gizi). Pada grup M peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi sebesar 0,42 g/dl. Pada grup M+mens peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi sebesar 0,53 g/dl. Pada grup M+PG peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi sebesar 0,6 g/dl (p<0,05). Beberapa penghalang pada penelitian yang dilakukan Yeti Susanti, *et al* karena adanya responden yang pindah sekolah, tidak mau melanjutkan meminum obat khususnya setiap hari saat haid, dan menolak dilakukan pengambilan darah. Pada penelitian Tyas Permatasari, *et al* dengan pemberian dosis IFA (60 mg elemental besi dan 0,25 asam folat) kepada 172 responden remaja putri selama 16 minggu, suplementasi diberikan seminggu sekali dan tambahan 10 tablet besi saat menstruasi. Peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi

sebesar 0,9 g/dl dan prevalensi penderita anemia sebelum diberikan intervensi sebesar 20,9% menurun menjadi 15,7%.^{14,15,16}

MENSTRUASI

Secara fisiologis, konsentrasi eritrosit pada wanita yaitu 4,1 ~ 5,1 juta/ μ l yang secara konstan akan mempertahankan keseimbangannya dengan proses produksi (eritropoeisis) dan destruksi eritrosit.¹⁷ Pada remaja putri yang memasuki usia pubertas, maka akan ditandai dengan menstruasi. Menstruasi pertama atau *menarche* biasanya muncul berkisar umur 10-16 tahun dan rata-rata onset pada umur 12,4 tahun.¹⁸ Waktu kemunculan *menarche* itu tergantung pada faktor-faktor seperti kondisi sosial ekonomi, genetik, status gizi, aktivitas, ras, dan ukuran keluarga. *Menarche* ini merupakan penanda awal dari kemampuan reproduksi seorang wanita bersamaan dengan perkembangan seksual sekunder.¹⁹ Menstruasi dimulai oleh vasokonstriksi arteriol spiral yang diinduksi hormonal, diikuti oleh peradangan dan pelepasan endometrium. Proses-proses ini bertindak sebagai pencetus hemostasis. Hemostasis mengontrol perdarahan melalui keseimbangan faktor prokoagulan, antikoagulan, fibrinolitik, dan antifibrinolitik yang kompleks tetapi sangat teratur. Oleh karena itu, hemostasis endometrium yang utuh sangat penting untuk mengontrol kehilangan darah menstruasi dan penghentiannya.²⁰ Pada saat menstruasi, aliran darah ini pada normalnya terjadi selama 3 sampai 5 hari, kadang kadang terjadi sangat cepat yaitu sehari saja dan paling lama 8 hari pada wanita normal. Jumlah darah yang keluar termasuk juga bercak darah berkisar sekitar 30-80 ml.²¹ Pada saat pubertas, kadar hemoglobin pada laki-laki lebih besar daripada wanita yaitu 13-18 g/dl pada laki-laki dan 12-15 g/dl pada wanita.²² Kehilangan darah saat menstruasi adalah salah satu penyebab penurunan kadar zat besi pada wanita. Pada kadar hemoglobin 13 g/dl setara dengan 3,47 mg zat besi per gram hemoglobin,

ketika wanita kehilangan darah rata-rata 35 ml, zat besi yang keluar setara dengan 16 mg zat besi.²³

Berdasarkan durasi pemberian selama 12 minggu oleh Mohan Joshi, *et al* di India, Ratandeeep Lamba, *et al* di Agra, Anmol Gupta, *et al* di India, PG Bansal, *et al* di India, Ajay Keshavrao Jawarkar, *et al*, Shobha P. Shah di India, dan Vivi Silwati, *et al* di Indonesia. Pada penelitian Mohan Joshi, *et al* kepada 120 responden remaja putri, dibagi menjadi dua perlakuan yaitu diberi IFA setiap hari (n=60) dan sekali seminggu (n=60). Peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi suplementasi IFA setiap hari sebesar 1,1 g/dl dan peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi suplementasi IFA seminggu sekali sebesar 1 g/dl. Pada penelitian Ratandeeep Lamba, *et al* kepada 130 responden remaja putri diberikan dua kali seminggu, dibagi menjadi dua perlakuan yaitu diberi grup A dilakukan *deworming* (n=62) dan grup B tanpa *deworming* (n=68). Peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi pada grup A sebesar 2,5 g/dl dan peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah diberi intervensi pada grup B sebesar 2,3 g/dl.^{24,25}

DEWORMING

Salah satu faktor resiko dari anemia defisiensi besi adalah karena adanya infeksi. *Deworming* adalah proses pengeluaran cacing usus atau cacing parasit dari dalam tubuh dengan cara pemberian obat anthelmintik. Dalam pedoman Organisasi Kesehatan Dunia yang diperbarui, direkomendasikan satu sampai empat kali per tahun untuk mengurangi infeksi cacing di daerah endemik tergantung pada prevalensi infeksi cacing. Pemberian obat cacing massal ini untuk infeksi STH (*Soil-Transmitted Helminths*) seperti cacing tambang (*hookworm*), cacing gelang (*roundworm*), atau cacing cambuk (*whipworm*) dan schistosomiasis.^{26,27} Pada cacing tambang, memakan darah manusia dengan menggunakan hemolisin untuk melisis eritrosit dan antikoagulan untuk

melawan pembekuan. Hemoglobin yang tertelan selanjutnya dicerna oleh kaskade protease sebelum digunakan sebagai sumber nutrisi. Hal ini merupakan satu alasan adanya hubungan antara infeksi endoparasit dan homeostasis besi manusia.²⁸ Albendazole adalah pengobatan yang disetujui FDA untuk pengobatan berbagai infeksi parasit cacing. Obat ini biasa diresepkan untuk pengobatan Trichinosis (*Trichinella spiralis*), hookworms (*Ancylostoma sp. and Necator sp.*), and Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*).²⁹ Penelitian yang menggunakan *deworming* dapat ditemukan pada penelitian dari negara India yaitu Mohan Joshi, *et al*, Retandeeep Lamba, *et al*, PG Bansal, *et al*, Ajay Keshavrao Jawarkar, *et al*, Shobha P. Shah, *et al*, Annie kuruvilla, Ashok S. Dorle, *et al* dan Faruk Ahmed, *et al*. Dengan menggunakan obat anthelmintik yaitu Albendazole dengan dosis 400 mg diberikan dengan cara berbeda satu kali pemberian (*Single dose*), dua kali hingga tiga kali.^{24,25,30,31,32,33,34,40}

Penelitian Anmol Gupta, *et al* melakukan pemberian IFA dengan dosis 100 mg elemental besi dan 0,5 mg asam folat kepada 331 responden remaja putri. Anmol Gupta, *et al* membagi menjadi tiga grup perlakuan yaitu, *weekly* (satu tablet IFA perminggu), *bi-weekly* (dua tablet IFA perminggu), dan *daily* (satu tablet IFA perminggu). Durasi perlakuan pada grup *weekly* dan *bi-weekly* dilakukan selama satu tahun, hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin pada grup *weekly* (n=108) setelah diberi intervensi sebesar 2,4 g/dl. Peningkatan rata-rata kadar hemoglobin pada grup *bi-weekly* (n=112) setelah diberi intervensi sebesar 3,1 g/dl. Pada perlakuan grup *daily* hanya dilakukan selama 3 bulan, hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin pada grup *Daily* (n=111) setelah diberi intervensi sebesar 2,3 g/dl. Pada perlakuan ini ada beberapa responden yang berhenti meminum tablet karena adanya efek samping 6 orang pada grup *Weekly*, 5 orang pada grup *Bi-weekly*, dan 13 orang pada grup *Daily*.³⁵

Pada penelitian Ajay Keshavrao Jawarkar, *et al* dan Shobha P. Shah, *et al* sama-sama dilakukan selama 12 minggu dan diberikan albendazole 400 mg single dose sebelum intervensi IFA. Ajay, *et al* melakukan pemberian IFA dengan dosis 152 mg elemental besi dan 0,75 mg asam folat kepada 350 responden remaja putri setiap hari, hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 1,21 g/dl ($p < 0,001$). Dengan prevalensi penderita anemia dari 192 orang turun menjadi 82 orang. Shobha, *et al* melakukan pemberian IFA dengan dosis 100 mg elemental besi dan 0,5 mg asam folat kepada 117 responden remaja putri sebanyak satu tablet seminggu, hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 1,3 g/dl ($p < 0,05$).^{31,32}

Penelitian yang dilakukan oleh Eli Rahmawati, *et al* dilakukan selama 12 minggu dengan cara pemberian tablet IFA sekali seminggu kepada 33 responden remaja putri. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 0,59 g/dl ($p < 0,05$). Penelitian yang dilakukan oleh Vivi Sulistiawati, *et al* dilakukan selama 12 minggu dengan cara pemberian tablet IFA hanya saat menstruasi kepada 30 responden remaja putri. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 0,43 g/dl ($p < 0,05$).^{36,37}

Penelitian yang dilakukan selama Annie Kuruvila selama 16 minggu di India dengan cara pemberian tablet IFA dengan dosis 100 mg elemental besi dan 0,5 mg asam folat ditambah deworming 400 mg albendazole sebelum diberikan intervensi tablet IFA kepada 42 responden remaja putri. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 0,53 g/dl ($p < 0,05$). Kemudian penelitian yang dilakukan selama 24 minggu oleh PG Bansal, *et al* di India dengan cara pemberian tablet IFA dengan dosis 100 mg elemental besi dan 0,5 mg asam folat ditambah deworming 400 mg albendazole sebelum diberikan intervensi

tablet IFA kepada 184 responden remaja putri. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 0,97 g/dl ($p < 0,001$). Penelitian yang dilakukan selama 24 minggu oleh Ashok S. Dorle, *et al* di India dengan cara pemberian tablet IFA dengan dosis 60 mg elemental besi dan 0,1 mg asam folat kepada 440 responden remaja putri ditambah deworming 400 mg albendazole responden yang mengalami anemia yaitu 90 orang yang mengalami anemia ringan, 118 orang mengalami anemia sedang dan 17 orang yang mengalami anemia berat. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 1,98 g/dl.^{30,33,34}

Penelitian yang dilakukan selama 36 minggu oleh Lucas Gosdin, *et al* di Ghana dengan cara pemberian tablet IFA dengan dosis 60 mg elemental besi dan 0,4 mg asam folat kepada 1521 responden remaja putri. Hasil dari peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi sebesar 0,2 g/dl ($p < 0,001$)

dimana ada 134 remaja putri yang tidak dapat di *follow-up*.³⁸

Penelitian yang dilakukan selama 52 minggu oleh Aditi Sen, *et al* di India dengan cara pemberian tablet IFA dengan dosis 100 mg elemental besi dan 0,5 mg asam folat kepada 252 responden remaja putri. Pada penelitian ini dibagi menjadi 4 grup perlakuan yaitu grup E1 (n=65) diberikan tablet IFA sekali seminggu, grup E2 (n=89) diberikan tablet IFA dua kali seminggu, grup ED (n=59) diberikan tablet IFA setiap hari, dan grup CS (n=41) sebagai grup kontrol. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi pada grup E1 sebesar 0,62 g/dl. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi pada grup E2 sebesar 0,97 g/dl. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi pada grup ED sebesar 0,93 g/dl. Dan tidak ada peningkatan kadar hemoglobin pada pada grup CS. Penelitian yang dilakukan Faruk Ahmed, *et al* di Bangladesh dengan cara pemberian tablet

IFA dengan dosis 60 mg elemental besi dan 0,4 mg asam folat dua tablet perminggu kepada 108 responden remaja putri. Hasil peningkatan rata-rata kadar hemoglobin setelah dilakukan intervensi selama 26 minggu sebesar 1,2 g/dl dan setelah 52 minggu sebesar 1,6 g/dl ($p < 0,05$). Pada penelitian ini beberapa responden keluar pada minggu ke-26 terdapat 13 orang keluar dari penelitian dan pada minggu ke-52 ada 19 responden yang keluar sehingga pada akhir penelitian responden tersisa 76 orang. Berikut alasan responden keluar dari penelitian yaitu responden meninggalkan sekolah, tidak hadir saat pengecekan hemoglobin, menolak saat diambil darah dan telah menikah.^{39,40}

FARMAKODINAMIK ZAT BESI

Pemanfaatan dari pemberian zat besi ini hanya mencapai puncak setelah 2-3 minggu. Jumlah besi dalam serum hanya mewakili sebagian kecil zat besi yang di transfer dalam tubuh. Penyerapan zat besi yang cepat dan sediaan dosis yang tinggi dapat menjenuhkan mekanisme absorpsi aktif yang diatur di usus menyebabkan absorpsi pasif, saturasi protein transport (transferin) dan pembentukan non-heme (Fe^{3+}) yang terikat menjadi lemah dan dapat menginduksi stress oksidatif. Efek samping yang sering terlihat pada saluran pencernaan atas, yaitu mual dan muntah.⁴¹

ERITROPOIESIS

Eritropoiesis adalah proses pembentukan sel darah merah yang diproduksi pada jaringan hematopoetik (sumsum tulang).⁴² Sel darah merah (eritrosit) matang dihasilkan dari sel punca (*multipotent hematopoietic stem cells*), melalui proses pematangan kompleks yang melibatkan beberapa perubahan morfologis untuk menghasilkan sel khusus yang sangat fungsional.⁴³ Sel punca pluripoten di dalam sumsum tulang merah ini yang berperan menghasilkan seluruh jenis sel darah. Sel punca mieloid adalah sel punca yang terdiferensiasi sebagian yang menghasilkan eritrosit dan beberapa jenis sel darah lain. Eritroblas berinti akan menjadi eritrosit

matur. Sel ini mengeluarkan nukleus dan organelnya, menciptakan ruang yang lebih banyak untuk hemoglobin.⁴⁴ Retikulosit adalah sel darah merah muda yang berkembang dari eritroblas dan bersirkulasi dalam aliran darah selama sekitar 1-4 hari sebelum matang menjadi eritrosit.⁴⁵

Pada proses eritropoiesis, *erythropoietin* (EPO) yang merupakan faktor pertumbuhan glikoprotein yang disintesis di ginjal ini sangat berperan penting. *Erythropoietin* berfungsi sebagai stimulus utama untuk eritropoiesis dengan mempromosikan diferensiasi *proerythroblast* menjadi sel darah merah.⁴⁶ Selain eritropoietin, faktor hematopoietik lain diperlukan untuk pelaksanaan proses eritropoiesis yaitu zat besi, vitamin B12, asam folat, vitamin C, vitamin B6, protein dan hormon.⁴⁷ Eritroblast membutuhkan folat dan vitamin B12 dalam proses proliferasi khususnya proses diferensiasi. Kekurangan folat dan vitamin B12 dapat menghalangi sintesis purin dan timidilat, terganggunya sintesis DNA, dan menyebabkan apoptosis eritroblast. Eritroblast juga membutuhkan banyak zat besi untuk sintesis hemoglobin.⁴⁸

PERAN ASAM FOLAT DALAM PENINGKATAN KADAR HEMOGLOBIN

Asam folat berpartisipasi dalam sintesis basa purin dan pirimidin yang membentuk asam deoksiribonukleat dan dalam transformasi asam amino dan format. Ini diperlukan untuk pembelahan sel yang tepat, oleh karena itu asam folat memainkan peran penting dalam jaringan yang ditandai dengan intensitas proliferasi yang tinggi, termasuk sistem hematopoietik. Asam folat juga sangat penting dalam proses produksi selubung mielin serabut saraf.⁴⁷ Asam folat merupakan nutrisi esensial yang penting khususnya bagi wanita. Selama masa prakonsepsi dan selama kehamilan, asam folat mengurangi risiko cacat lahir yang terkait dengan penutupan tabung saraf yang abnormal. Itu sebabnya kebutuhan asam

folat meningkat secara signifikan selama kehamilan dan menyusui, akan tetapi biasanya wanita hanya mendapatkan rata-rata 70% dari rekomendasi harian diet yaitu 400µg/hari.⁴⁹ Sumber alami yang sangat baik dari folat adalah sayuran berdaun hijau, sayuran hijau tua seperti brokoli dan kubis, jus jeruk serta kacang-kacangan.⁵⁰ Pengobatan defisiensi asam folat terutama terdiri dari suplementasi oral dan konsumsi makanan yang mengandung asam folat tinggi.⁵¹ Suplementasi diberikan secara oral, lalu diserap dengan baik oleh usus bagian jejunum, berikatan dengan protein plasma lalu pergi ke hati, di mana ia disimpan dan dimetabolisme.⁵²

PERAN ZAT BESI DALAM PENINGKATAN KADAR HEMOGLOBIN

Zat besi merupakan komponen penting, satu eritrosit dipenuhi lebih dari 250 juta molekul hemoglobin. Fungsi utama hemoglobin adalah membawa oksigen ke seluruh jaringan di tubuh dan mengangkut sejumlah karbon dioksida dari berbagai bagian tubuh ke paru-paru, serta banyak fungsi lainnya. Molekul hemoglobin terdiri dari empat rantai polipeptida yang sangat berlipat-lipat (bagian globin) dan empat gugus heme yang mengandung besi.⁴⁴ Ketika zat besi diserap di duodenum, itu akan bergabung dalam plasma darah dengan beta globulin, apotransferrin, untuk menjadi transferrin, yang kemudian di transportasikan di plasma.⁵³

Zat besi yang terkandung dalam makanan dapat berbentuk zat besi heme atau *nonheme*. Zat besi terdapat pada sumber makanan hewani seperti daging, jeroan, ikan, makanan laut, dan unggas. Zat besi diserap secara efisien dari makanan, dengan perkiraan penyerapan 25%. Zat besi *nonheme* hadir dalam makanan nabati, faktor makanan dan individu mempengaruhi tingkat penyerapan zat besi *nonheme* makanan. Rata-rata penyerapan zat besi *nonheme* diperkirakan sebesar 17% di Amerika Serikat.⁵⁴ Penyerapan zat besi

dapat dihambat oleh karbonat, oksalat, fosfat, dan fitat. Mengonsumsi dengan teh dan kopi juga dapat menurunkan penyerapan karena terjadi formasi dari *insoluble iron* dengan tanin. Dalam serat tumbuhan ada beberapa faktor yang membuat penyerapan *nonheme* terhambat. Selain itu pada kuning telur penyerapan zat besi berkurang karena tidak adanya fosvitin.⁵⁵ Menurut *Recommended Dietary Allowance* (RDA), remaja 14-18 tahun yang tumbuh aktif juga membutuhkan zat besi yang lebih tinggi, yakni 11 mg untuk anak laki-laki, 15 mg untuk anak perempuan, 27 mg untuk hamil, dan 10 mg untuk menyusui.⁵⁶

PENUTUP

Berdasarkan hasil dan pembahasan dalam tinjauan literatur, dapat disimpulkan semua artikel menunjukkan kenaikan kadar hemoglobin setelah diberikan intervensi tablet kombinasi zat besi dan asam folat (IFA), meskipun terdapat perbedaan dalam perlakuan seperti dosis, cara dan durasi pemberian. Pemberian tablet IFA setiap hari mengalami kenaikan rata-rata kadar hemoglobin sebesar 0,42-2,3 g/dl. Pemberian tablet IFA setiap hari selama tiga bulan, rata-rata kadar hemoglobin mengalami kenaikan sebesar 1,1-2,3 g/dl. Pemberian tablet IFA seminggu sekali mengalami rata-rata kenaikan kadar hemoglobin sebesar 0,2-2,4 g/dl. Pemberian tablet IFA seminggu sekali selama tiga bulan, rata-rata kadar hemoglobin mengalami kenaikan sebesar 0,48-1,3 g/dl. Pemberian tablet IFA dua kali seminggu mengalami rata-rata kenaikan kadar hemoglobin sebesar 0,53-2,5 g/dl.

Untuk kepentingan perkembangan ilmu mengenai kesehatan remaja putri, dalam studi berikutnya disarankan tinjauan literatur ini diharapkan dapat menjadi sumber dan bahan kepustakaan untuk penelitian selanjutnya maupun pembelajaran terkait kesehatan remaja putri, peneliti selanjutnya dapat mengkaji tentang bioavailabilitas dari tablet besi

sehingga berguna untuk melihat efektivitasnya dalam tubuh. Disarankan agar menambahkan kriteria inklusi artikel yang akan direview seperti kondisi lingkungan dan sosial ekonomi untuk meminimalkan faktor variabel pengganggu. Peneliti selanjutnya juga bisa mencari sumber makanan yang kaya akan zat besi dan pengaruhnya terhadap kenaikan kadar hemoglobin pada remaja putri.

DAFTAR PUSTAKA

1. De Benoist Bruno, McLean Erin, Egli Ines, Cogswell Mary. Worldwide Prevalence of Anemia 1993-2005. WHO Global Database on Anemia Geneva. World Health Organization. 2008
2. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2013
3. Dinas Kesehatan Kota Banjarmasin. Prevalensi anemia remaja di Kalimantan Selatan. Banjarmasin; Dinas kesehatan Kota Banjarmasin. 2015
4. Pratiwi Eka. Faktor-faktor yang mempengaruhi anemia pada siswi Mts Ciwadan Cilegon, Banten tahun 2015. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah. 2016
5. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2014
6. Amalia Ajeng, Tjiptaningrum Agustyas. Diagnosis dan tatalaksana anemia defisiensi besi. Majority. 2016;5: 166-169
7. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan penanggulangan anemia pada remaja putri dan wanita subur. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2018
8. Frennert S, Östlund B. Narrative review: welfare technologies in eldercare. NJSTS. 2018;6(1):21-34
9. Mansour Diana, Hofmann Axel, Gemzell-Daneilsson Kristina. A review of clinical guidelines on management of iron deficiency and Iron-Dficiency Anemia in women with heavy menstrual bleeding. Adv Ther. 2021;38: 201-225
10. Singh Tanu Shree, Goyal Madhu, Sheth Mini. Intervention trial with pearl millet-based iron rich laddoo and iron folic acid (IFA) tablets on hemoglobin status of adolescent females in Bikaner city. Ethno Med. 2014;8(1):77-82
11. Haryanti Eka, Kemesywo, Maksuk. Pengaruh pemberian tablet besi dalam peningkatan kadar hemoglobin pada remaja di Sekolah Menengah Atas Lahat. Jurnal Kesehatan Poltekkes Palembang. 2020;15(2)
12. Ahmady, Hapzah, Mariana Dina. Penyuluhan gizi dan pemberian tablet besi terhadap pengetahuan dan kadar hemoglobin siswi Sekolah Menengah Atas Negeri di Mamuju. Jurnal Kesehatan Poltekkes Mamuju. 2016;2(1)
13. Nuraeni Rini, Sari Puspa, martini Neneng, Astuti Sri, Rahmiati Lina. Peningkatan kadar hemoglobin melalui pemeriksaan dan pemberian tablet fe terhadap remaja yang mengalami anemia melalui “Gerakan Jumat Pintar”. Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat. 2019;5(2):200-221
14. Indraswari Syabilila, Achadi Endang L. The differences of haemoglobin changes between two methods of IFA supplementations among anemic female adolescent student of Miftahul Huda Al-Azhar Langgensari Islamic Boarding School, West Java. Jakarta: Journal Public Health Universitas Indonesia. 2020
15. Susanti Yeti, Briawan Dodik, Martiant Drajat. Suplementasi besi mingguan meningkatkan kadar hemoglobin sama efektif dengan kombinasi mingguan dan harian pada remaja putri. Jurnal Gizi Pangan. 2016;11(1)
16. Permatasari Tyas, Briawan Dodik, Madanijah Siti. Efektivitas program

- suplementasi zat besi pada remaja putri Kota Bogor. *Jurnal MKMI*. 2018;14(1)
17. Perumal Thigarajan, Parker Charles J., Prchal Josef T. How do read blood cells die. *Front Physiol*. 2021;12: 655393
 18. P. Marques, T. Madeira, A. Gama. Menstrual cycle among adolescent: girls' awareness and influence of age at menarche and overweight. *Rev Paul Pediatric*. 2022;40
 19. AE. Lacroix, H. Gondal, KR. Shumway, Langaker Michaelle D. Physiology, Menarche. *Stat Pearls*. 2022
 20. Davies Joanna, Kadir Rezan A. Endometrial haemostasis and menstruation. *New York: Rev Endoct Metab Disord*. 2012;13: 289-299
 21. Thiyagarajan DK. Physiology, Menstrual cycle. *Stat Pearls*. 2022
 22. Chernecky CC, Berger BJ. Hemoglobin (HB, Hgb): Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. Philadelphia, PA: Elsevier. 2013:621-623
 23. Miller Elizabeth M. The reproductive ecology of iron in women. *Amerika: Yearbook of Physical Anthropologists*. 2016:172-194
 24. Joshi Mohan, Gumashta Raghvendra. Weekly iron folate supplementation in adolescent girls – An effective nutritional measure for the management of iron deficiency anemia. *Global Journal of Health Science*. 2013;5(3)
 25. Lamba Ratandeeep, Misra Sunil Kumar, Rana Ravi. A study on the effect of iron folic acid supplementation and deworming among college going adolescent girl in UrbanArga. *India Journal of Community Health*. 2014;26(2):160-164
 26. Heldemann Matthew S, Nolan Melissa S, Ng'habi Jija RN. Human hookworm infection: is effective control possible? A review of hookworm control efforts and future directions. *Amerika: Acta Tropica Elsevier*. 2020;105214
 27. Ajjampur Sitara S. R., Kaliappan Saravanakumar Puthupalayam, Halliday Katherine E., *et al*. Epidemiology of soil transmitted helminths and risk analysis of hookworm infection in the community: Result from the DeWorm3 trial in southern India. *PLOS Neglected Tropical Disease*. 2021:1-24
 28. Cassat James E, Skarr Eric P. Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe Elsevier*. 2013;13(3):509-519
 29. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC, Terashima A, Samalvides F, Pérez-Molina JA, Plana MN. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;18(1)
 30. Bansal PG., Toteja GS., Bhandia N., Vikram NK., Siddhu A. Impact of weekly iron folic acid supplementation with and without vitamin B12 on anaemic adolescent girls: a randomised clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016;70: 730-737
 31. Jawarkar Ajay Keshavrao, Lokare Pushpa O, Kizhatil Anuradha, Jawarkar Jyoti A. Prevalence of anaemia and effectiveness of iron supplementation in anemic adolescent school girls in Amravati City (Maharashtra). *Journal of Health*. 2015;2(1):7-10
 32. Shah Shobha P, Shah Pankaj, Desai Shrey, Modi Dhiren, Desai Gayatri, Arora Honey. Effectiveness and feasibility of weekly iron and folic acid supplementation to adolescent girls and boys through peer educators at community level in the tribal area of Gujarat. *Indian Journal of community medicine*. 2016;41(2):158-161
 33. Kuruvilla Annie. Integrating NHE along with supplementation of IFA alone and with multiple micronutrient to improve the nutritional status and hemoglobin levels of under privileged school-going adolescents (10-19 yrs) of Urban Vadodara. *International*

- Journal of Applied Home Sci. 2016;3(7&8):266-278
34. Dorle Ashok S., Mannapur Basavaraj S., Kulkarni Praveen, Desai Sachin, Murdaraddi Roshan. Effect of health education and IFA and albendazole on anaemia among adolescent girls in rural field practice area of Bagalkot: A non-randomized interventional trial without control. India: Department of community medicine. 2020
 35. Gupta Anmol, Parashar Anupam, Thakur anita, Sharma Deepak, Bhardwaj Parveen, Jaswol Saroj. Combating iron deficiency anemia among school going adolescent girls in a Hilly State of North India: effectiveness of intermittent versus daily administration of iron folic acid. 2014. International Journal of Preventive Medicine. 2014;5(11):1475-1479
 36. Rahmawati Eli, Jasmawati Ns. Effectiveness of iron and giving tablets folic acid and hemoglobin content on the improvement of student learning outcomes. International Journal of Psychosocial Rehabilitation. 2020;24(4):5592-6601
 37. Silawati Vivi, Sari Apriliani Kartika. Upaya berbasis sekolah peningkatan hemoglobin dalam masa menstruasi remaja putri: Studi di SMP 113 Jakarta. Jurnal Sosiologi Andalas. 2020;6(2):32-37
 38. Gosdin Lucas, Sharma Andrea J, Trip Katie, *et al.* A school-based weekly iron and folic acid supplementation program effectively reduces anemia in a prospective cohort of Ghanaian adolescent girls. Journal of Nutrition. 2021;151:164-1655
 39. Sen Aditi, Kanani Shubhada. Intermittent iron folate Supplementation: impact of hematinic status and growth of school girls. ISRN Hematology. 2012
 40. Ahmed Faruk, Khan Moududur R. Khan, Akhtaruzzaman Mohammad, *et al.* Effect of long-term intermittent supplementation with multiple micronutrients compared with iron-and-folic acid supplementation on Hb and micronutrient status of non-anaemic adolescent schoolgirls in Rural Bangladesh. British Journal of Nutrition. 2012;108:1448-1493
 41. Geisser Peter, Burckhardt Susanna. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. Pharmaceutics. 2011;3:12-33
 42. Greenberg James A., Bell Stacey J., Guan Yong, Yu Yan-hong. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. 2011;4;2(52-59)
 43. Lodish Harvey, Flygare Johan. Chou Song. From Stem Cell to Erythroblast: Regulation of Red Cell Production at Multiple Levels by Multiple Hormon. IUBMB Life. 2010;62(7):492-496
 44. Sheerwood Lauralee. Fisiologi manusia: dari sel ke sistem Ed 8. Jakarta: ECG. 2014:418-425
 45. Lombardi, G., Colombini, A., Lanteri, P., & Banfi, G. Reticulocytes in Sports Medicine. Advances in Clinical Chemistry. 2013:125–153.
 46. Costanzo Linda S. Physiology: Fifth edition. Elsevier. 2014
 47. Wiciński, M., Liczner, G., Cadelski, K., Kołnierzak, T., Nowaczewska, M., & Malinowski, B. (2020). Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics—Better Treatment? Nutrients. 2020;12(6):1784
 48. Koury Mark J., Ponka Prem. New insight into erythropoiesis: The roles of folate, vitamin B12, and iron. Annual Review Nutrition. 2004;24:105
 49. Steingrimsdottir L, Thorkelsson G, Eythorsdottir E. Food, Nutrition, and Health in Iceland. Nutritional and Health Aspects of Food in Nordic Countries. 2018:145–177
 50. Chan Yen-Ming, Bailey Regan, O’connor Deborah L. Folate.

- American Society for Nutrition
Advance Nutrition. 2013;4:123–125
51. Devalia Vinod, Hamilton Malcolm S., Molloy Anne M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorder. *British Journal of haematology*. 2014;166:496-513
 52. Visentin Michele, Diop-Bove Ndeye, Zhao Rongbao, Goldman I. David . The Intestinal Absorption of Folates. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:251-274
 53. Hall John E. *Textbook of medical physiology* Edition 13. Elsevier. 2015
 54. McDermid Joann M, Lonnerdal Bo. Iron. *American Society for Nutrition Advance Nutrition*. 2012;3:532–533
 55. Manan L. Kathleen, Escott-Stump Slyvia. *Krause’s Food & Nutrition Therapy* Edition 12. Elsevier. 2008
 56. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington DC: National Academy Press. 2001

