

# Pengaruh pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg sesaat dan 2 jam setelah makan terhadap profil farmakokinetika besi pada wanita dengan Hb $\geq$ 12 g/dL

Erna Kristin  
Bagian Farmakologi & Toksikologi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Gadjah Mada  
Yogyakarta

## ABSTRACT

Erna Kristin - *The influence of Ferrous Sulphate @ 300 mg ingestion shortly after meal and 2 hours after meal on pharmacokinetic profiles of iron in serum sample in women with Hb  $\geq$  12 g/dL*

**Background:** Iron absorption is determined by iron status, heme- and nonheme-iron contents and amounts of various dietary factors that influence iron absorption. Few studies have examined the influence of food to iron absorption but only limited information is available about the net effect of these factors.

**Objectives:** Objective of this study was to know the influence of Ferrous Sulphate @ 300 mg ingestion shortly after and 2 hours after meal on pharmacokinetic profiles of iron in serum sample in 12 women with Hb  $\geq$  12 g/dL.

**Methods:** The study was carried out in a cross over design in which each of participants underwent 2 pharmacokinetic studies. One tablet of Ferrous Sulphate @ 300 mg was taken by each subject shortly after and 2 hours after standard meal at the first and second study. Series of serum samples were taken at 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours after iron administration. The concentrations of ferric iron in serum were measured using Vitros Fe Slides System, while pharmacokinetics parameters were calculated using a non-compartmental method.

**Results:** Pharmacokinetic parameters obtained from the first and second study were compared using t test with the following results (mean  $\pm$  SEM):  $C_{max}$  275.92  $\pm$  28.97 & 284.58  $\pm$  30.44 ug/dL,  $T_{max}$  3.50  $\pm$  0.29 & 3.50  $\pm$  0.38 hours,  $K_a$  0.3235  $\pm$  0.0011 & 0.3816  $\pm$  0.0010 hours<sup>-1</sup>,  $K_{el}$  0.1138  $\pm$  1.5696 & 0.1152  $\pm$  1.3331 hours<sup>-1</sup>,  $T_{1/2al}$  7.80  $\pm$  1.45 & 7.03  $\pm$  1.02 hours and  $AUC_{0-12}$  2493.43  $\pm$  397.54 & 2331.15  $\pm$  283.64 ug/dL.hours. No difference of all pharmacokinetic parameters were detected by intervention type.

**Conclusions:** It can be concluded that after ingestion of Ferrous Sulphate @ 300 mg in women with Hb  $\geq$  12 ug/dL shortly after and 2 hours after meal did not show significant differences on pharmacokinetic profiles of iron in serum sample.

**Key words:** iron absorption - pharmacokinetic - ferrous sulphate - absorption rate -  $C_{max}$

## ABSTRAK

Erna Kristin - *Pengaruh pemberian tablet Ferrous Sulphate @ 300 mg yang diberikan sesaat dan 2 jam setelah makan terhadap profil farmakokinetika besi pada 12 wanita dengan Hb  $\geq$  12 g/dL*

**Latar Belakang:** Absorpsi besi dipengaruhi oleh status besi, kandungan besi heme dan nonheme, kandungan makanan yang dapat berpengaruh terhadap absorpsi besi. Telah banyak dilakukan penelitian mengenai pengaruh makanan terhadap absorpsi besi. Namun informasi mengenai pengaruh berbagai factor terhadap absorpsi besi masih terbatas.

**Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg yang diberikan sesaat dan 2 jam setelah makan terhadap profil farmakokinetika besi pada 12 wanita dengan Hb  $\geq$  12 g/dL

**Bahan dan cara:** Penelitian dilakukan dengan rancangan sama subjek sehingga setiap subjek menjalani 2 uji kinetika. Tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg diminum sesaat dan 2 jam setelah makan.. Sampel serum diambil secara serial pada jam ke-0; 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, dan 12 jam setelah minum tablet besi. Kadar besi dalam serum (sebagai ferri) ditetapkan dengan cara Vitros Fe Slides, parameter farmakokinetika besi dihitung menggunakan metode non kompartemen.

**Hasil penelitian:** Nilai-nilai parameter farmakokinetika yang didapatkan pada uji pertama, dan kedua dibandingkan dengan uji t dengan hasil sebagai berikut (mean  $\pm$  SEM):  $C_{max}$  275,92  $\pm$  28,97 & 284,58  $\pm$  30,44 ug/dL,  $T_{max}$  3,50  $\pm$  0,29 & 3,50  $\pm$  0,38 hours,  $K_a$  0,3235  $\pm$  0,0011 & 0,3816  $\pm$  0,0010 hours<sup>-1</sup>,  $K_{el}$  0,1138  $\pm$  1,5696 & 0,1152  $\pm$  1,3331 hours<sup>-1</sup>  $T_{1/2el}$  7,80  $\pm$  1,45 & 7,03  $\pm$  1,02 hours and  $AUC_{0-12}$  2493,43  $\pm$  397,54 & 2331,15  $\pm$  283,64 ug/dL.hours. Tidak ada perbedaan yang bermakna pada semua nilai parameter farmakokinetika antara kedua perlakuan.

**Simpulan:** Tidak ada perbedaan yang bermakna pada profil farmakokinetika besi pada sampel serum setelah pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg pada wanita dengan Hb  $\geq$  12 g/dL sesaat dan 2 jam setelah makan.

(B.I.Ked. Vol. 37, No. 4: 183-189, 2005)

## PENGANTAR

Anemia masih merupakan masalah utama kesehatan masyarakat di Indonesia. Risiko anemia ini meningkat pada wanita usia reproduktif.<sup>1,2</sup> Golongan penduduk yang mempunyai risiko tinggi adalah Balita, wanita hamil, dan pekerja berpenghasilan rendah. Penyebab utama dari anemia adalah defisiensi besi. Selain itu dapat juga disebabkan oleh malaria, radang akut & kronis, infeksi akut & kronis, haemoglobinopati atau sebab lainnya.<sup>2</sup>

Seorang wanita dikatakan anemia jika kadar hemoglobin dalam darah  $<$  12 g/dL. Pada anemia defisiensi besi di samping kadar hemoglobin yang kurang dari normal juga ditambah dengan tidak normalnya kadar ferritin, transferin dan atau eritrosit protoporfirin.<sup>3</sup>

Upaya penanggulangan anemia dengan pemberian tablet besi telah banyak dilakukan. Pemberian tablet besi dengan dosis, frekuensi pemberian, dan lama pemberian yang berbeda untuk memperoleh hasil pengobatan yang maksimal dan efek samping minimal telah banyak dicoba. Ridwan *et al* menggunakan dosis 120 mg besi elemental 1 minggu sekali atau 60 mg besi elemental sekali sehari.<sup>4</sup> Penelitian Cook & Reddy pada subjek sehat merekomendasikan pemberian tablet besi tidak perlu setiap hari.<sup>5</sup> Ries & Santi menggunakan dosis 200-400mg besi elemental sehari selama 3-6 bulan, dan *American Medical Association* menggunakan dosis 50-60 mg besi elemental 3 kali sehari, diminum pada saat perut kosong, minimum selama dua bulan pemberian dan bisa dilanjutkan sampai enam bulan.<sup>6,7</sup>

Faktor yang berpengaruh adalah absorpsi dalam saluran gastrointestinal, antara lain adanya makanan dalam lambung, berbagai logam yang diberikan bersamaan (misalnya aluminium, magnesium, kalsium), gangguan absorpsi (misalnya malnutrisi, penyakit cacing), alkohol, teh, dan kopi. Jumlah besi yang diabsorpsi akan tergantung juga pada komposisi diet yang antara lain mengandung besi heme, vitamin C atau fitat. Absorpsi juga akan meningkat pada wanita dengan cadangan besi yang rendah.<sup>8</sup>

Pemberian tablet besi dalam bentuk sulfas ferrosus atau fumaras ferrosus dengan dosis tertentu sebenarnya bertujuan untuk mendapatkan kadar besi dalam darah yang masih dalam lingkup kadar terapi tertentu, kemudian besi ini akan membentuk cincin heme besi porfirin yang nantinya akan berikatan dengan rantai globin membentuk hemoglobin.<sup>5</sup> Berbagai penelitian mengenai pemberian tablet besi yang menjadi dasar pemberian dosis tablet besi biasanya dilakukan setelah puasa semalam.<sup>9</sup> Tablet besi diberikan pada subjek penelitian dalam keadaan perut kosong atau tanpa adanya makanan dalam lambung, sehingga apabila hasil penelitian tersebut dijadikan dasar pemberian dosis untuk mengatasi anemia, maka belum tentu mencapai hasil seperti yang diharapkan.

Penelitian Hallberg & Hulthén menyebutkan bahwa seberapa besar makanan akan berpengaruh terhadap absorpsi besi dipengaruhi juga oleh perbedaan komposisi kandungan makanan yang dapat menaikkan absorpsi atau menurunkan absorpsi besi.<sup>10</sup> Berdasarkan kenyataan bahwa

sangat sulit untuk mengendalikan pasien yang minum obat secara rutin dalam jangka tertentu, apalagi apabila tablet besi harus diminum pada saat perut kosong, maka perlu dilakukan penelitian apakah ada perbedaan jumlah besi yang masuk dalam sirkulasi sistemik yang diberikan sesaat setelah makan dan 2 jam setelah makan. Perbandingan dilakukan dengan patokan pemberian obat 2 jam setelah makan karena cara ini dianjurkan digunakan apabila absorpsi obat dipengaruhi oleh makanan.

Jumlah besi yang masuk ke sirkulasi sistemik dapat diketahui dari nilai parameter farmakokinetika. Untuk mengetahui nilai parameter besi dalam serum (sebagai ferri) perlu dilakukan penelitian dengan cara mengambil serangkaian sampel darah pada subjek yang minum tablet besi. Kemudian dilakukan penetapan kadar dari sampel yang diambil. Berdasarkan data kadar obat terhadap waktu dapat dihitung besarnya nilai parameter farmakokinetika obat tersebut. Dari uraian di atas timbul masalah yang menarik untuk diteliti, yaitu apakah ada perbedaan nilai parameter farmakokinetika besi (sebagai ferri) dari sediaan besi yang diberikan sesaat setelah makan dan 2 jam setelah makan.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan di Bagian Farmakologi & Toksikologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada pada bulan Januari 2003. Bahan penelitian yang digunakan adalah dosis tunggal tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg (PT Kimia Farma, Indonesia). Penelitian dilakukan pada 12 subjek wanita dengan kadar hemoglobin  $\geq 12$  g/.<sup>11</sup> Subjek diikutsertakan pada penelitian ini apabila memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: a) umur subjek 19–39 tahun dengan berat ideal, b) pada pemeriksaan klinik oleh dokter dinyatakan memenuhi syarat untuk ikut dalam penelitian farmakokinetika, c) pada pemeriksaan laboratorik (pemeriksaan laboratorium rutin, pemeriksaan fungsi hati dan ginjal d) selama 2 minggu sebelum dan selama menjalankan penelitian, subjek tidak minum obat lain. e) bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Individu dengan riwayat alergi, mempunyai kebiasaan merokok atau minum alkohol, dan pada pemeriksaan didapatkan pernah menderita malaria,

kecacangan, kelainan ginjal, mempunyai riwayat jantung, dan penyakit hati tidak diikutsertakan sebagai subjek. Protokol penelitian ini telah mendapat surat kelaikan etik (*ethical clearance*) dari komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Penelitian dilakukan dengan rancangan sama subjek (*cross-over design*) sehingga setiap kelompok subjek menjalani 2 kali uji kinetik, yaitu: Uji kinetik I, dengan tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg dosis tunggal per oral, diberikan sesaat setelah makan dan Uji kinetik II, dengan tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg dosis tunggal per oral, diberikan 2 jam setelah makan. Enam subyek pada masing-masing kelompok subjek menjalani uji kinetik pertama terlebih dulu, 1 minggu kemudian menjalani uji kinetik kedua, sedangkan enam subyek lainnya pada masing-masing kelompok subjek menjalani uji kinetik kedua terlebih dulu, satu minggu kemudian menjalani uji kinetik pertama. Waktu 1 minggu di antara kedua uji kinetik adalah *washed out period* untuk pemberian dosis tunggal tablet *Ferrous Sulphate*.

Sampel darah dengan volume sama diambil pada ke 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, dan 12 jam setelah minum tablet *Ferrous Sulphate*. Pengambilan sampel darah antara 0 – 8 jam dilakukan menggunakan jarum kupu-kupu (*winged needle*, Nipro<sup>R</sup> 19G) pada vena besar di lengan bawah, sedangkan antara 10-12 jam dilakukan dengan jarum suntik sekali pakai (*disposable syringe*). Darah dipusingkan (6300 rpm, 5 menit) dan diambil serumnya, kemudian disimpan di almari pembeku (-20° Celcius) sampai dilakukan analisis kadar. Selama uji kinetik, makan siang diberikan 4 jam setelah minum tablet *Ferrous Sulphate*. Porsi makanan yang diberikan kepada semua subjek pada uji kinetik pertama maupun kedua sama jumlah dan komposisinya.

TABEL 1. Komposisi makanan per porsi makanan yang diberikan kepada masing-masing subjek sebagai makanan standard sebelum tablet *Ferrous Sulphate* diberikan dan pemberian makan siang 4 jam setelah minum tablet *Ferrous Sulphate*

Kalori (kkal)	Protein (g)	Lemak (g)	Karbohidrat (g)
618,81	19,00	33,88	60,22

Kadar besi dalam serum (sebagai ferri) ditetapkan dengan cara Vitros Fe Slides. Parameter ketersediaan hayati besi yang dihitung meliputi tetapan kecepatan absorpsi ( $k_a$ ), kadar puncak besi ( $C_{max}$ ), waktu untuk mencapai kadar puncak ( $T_{max}$ ), dan luas daerah di bawah kurva kadar besi dalam serum terhadap waktu (AUC<sub>0-12</sub>). Nilai parameter-parameter farmakokinetika dari data serum yang diperoleh pada uji kinetik pertama dan kedua masing-masing kelompok dan antar kelompok dibandingkan menggunakan uji t dengan taraf kepercayaan 95%.

## HASIL PENELITIAN

### Kadar besi dalam serum (sebagai ferri)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg dosis tunggal peroral, tidak ada perbedaan waktu mencapai kadar puncak ( $T_{max}$ ) pada uji kinetik I

dan II.  $T_{max}$  dicapai 4 jam setelah pemberian obat. Kadar puncak rata-rata (+ *standard error of the mean*=SEM) pada uji kinetik I sebesar  $266,25 \pm 30,91$  ug/dL dan II sebesar  $265,00 \pm 28,37$  ug/dL. Dua belas jam setelah pemberian, kadar besi pada semua subjek masih terdeteksi dengan kadar rata-rata sebesar  $122,56 \pm 25,37$  ug/dl dan  $109,55 \pm 14,94$  ug/dL (TABEL 2).

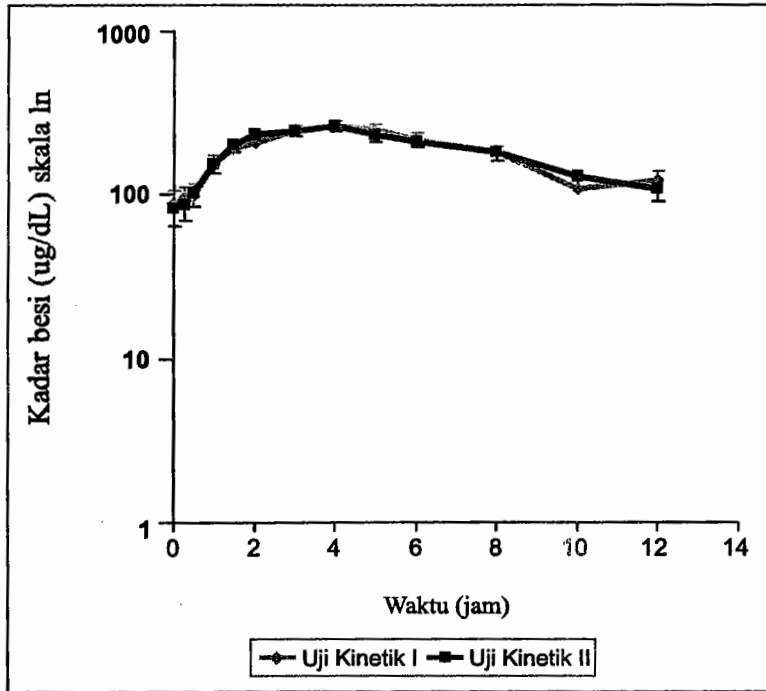
Tidak terdapat perbedaan kadar rata-rata antara subyek sebelum dilakukan uji kinetik I dan II (jam ke 0). Kadar yang dicapai setelah uji kinetik I dan II pada masing-masing titik pengambilan sampel yaitu jam 0,25 sampai dengan jam 12 tidak berbeda bermakna. Pada titik 0,25 jam dan 0,5 jam, kenaikan kadar dari titik nol relatif kecil berturut-turut sekitar 6 dan 4 ug/dL pada uji kinetik I dan II. Kenaikan kadar pada titik 0,5 jam berturut-turut 12 dan 20 ug/dL. Kenaikan kadar yang besar terlihat mulai 1 jam setelah pemberian tablet dan kadar tertinggi tercapai setelah 4 jam.

TABEL 2. Kadar besi (sebagai ferri) rata-rata dalam serum (ug/dL) setelah pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg 500 mg dosis tunggal peroral diminum sesaat setelah makan (uji kinetik I) dan 2 jam setelah makan (uji kinetik II) pada 12 wanita dengan kadar Hb > 12 g/dL

Waktu (jam)	Kadar besi (ferri) (Mean ± SEM)		P
	Uji kinetik I	Uji kinetik II	
0	88,42 ± 16,55	82,50 ± 12,50	0,778
0,25	94,83 ± 8,69	86,67 ± 12,46	0,720
0,5	97,91 ± 11,18	102,50 ± 13,65	0,799
1	155,25 ± 14,50	155,17 ± 19,78	0,997
1,5	194,18 ± 22,12	200,33 ± 33,73	0,883
2	205,56 ± 24,19	233,25 ± 34,96	0,551
3	248,09 ± 31,45	246,58 ± 32,51	0,974
4	266,25 ± 30,91	265,00 ± 28,37	0,977
5	252,33 ± 30,22	233,64 ± 29,00	0,661
6	221,00 ± 30,15	214,83 ± 23,93	0,874
8	181,64 ± 31,84	181,33 ± 22,51	0,994
10	110,00 ± 23,76	129,67 ± 24,45	0,610
12	122,56 ± 25,37	109,55 ± 14,94	0,650

Kurva kadar besi terhadap waktu disajikan pada GAMBAR 1. Terlihat bahwa pada titik nol (sebelum dilakukan uji kinetik), variasi antar individu yang ditunjukkan dengan SEM pada kedua kelompok relatif lebih besar daripada titik-titik yang lain. Perbedaan perlakuan tidak memberikan gambaran kurva yang berbeda, baik pada fase absorpsi, distribusi, dan eliminasi. Variasi antar individu terlihat lebih besar

pada beberapa titik di fase absorpsi (jam ke 0,25, 0,5 dan 1). Terlihat variasi pada fase eliminasi jam ke-10, kurva setelah uji kinetik I menurun kemudian naik lagi pada jam ke-12. Perbedaan perlakuan uji kinetik I dan II yang seharusnya berpengaruh terhadap fase absorpsi dan tingginya kadar yang dicapai tidak terlihat pada gambaran kurva kadar besi terhadap waktu (TABEL 3).



GAMBAR 1. Kurva kadar besi (sebagai ferri) rata-rata dalam serum (ug/dL) terhadap waktu setelah pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg dosis tunggal per oral diminum sesaat setelah makan (uji kinetik I) dan 2 jam setelah makan (uji kinetik II) pada 12 wanita dengan kadar Hb >12 g/dL

TABEL 3. Nilai rata-rata parameter farmakokinetika besi (sebagai ferri) setelah pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg 500 mg dosis tunggal per oral diminum sesaat setelah makan (uji kinetik I) dan 2 jam setelah makan (uji kinetik II) pada 12 wanita dengan kadar Hb > 12 g/dL

PARAMETER	UJI KINETIK I	UJI KINETIK II	p
C <sub>max</sub> (ug/dL)	275,92 ± 28,97	284,58 ± 30,44	0,84
T <sub>max</sub> (jam)	3,50 ± 0,29	3,50 ± 0,38	0,99
K <sub>a</sub> (jam <sup>-1</sup> )	0,3235 ± 0,0011	0,3816 ± 0,0010	0,95
K <sub>el</sub> (jam <sup>-1</sup> )	0,1138 ± 1,5696	0,1152 ± 1,3331	0,71
T <sub>1/2el</sub> (jam)	7,80 ± 1,45	7,03 ± 1,02	0,83
AUC <sub>0-12</sub> (ug/dL,jam)	2493,43 ± 397,54	2331,15 ± 283,64	0,99

Kadar puncak (C<sub>max</sub>) rata-rata pada uji kinetik I dan II berturut-turut sebesar 275,92 ± 28,97 ug/dL, 284,58 ± 30,44 ug/dL. Nilai t<sub>max</sub> yang didapat berturut-turut sebesar jam, 3,50 ± 0,29 jam dan 3,50 ± 0,38 jam. Tidak terdapat perbedaan nilai C<sub>max</sub> dan t<sub>max</sub> yang bermakna (p > 0,05). Tidak terdapat perbedaan kecepatan absorpsi antara uji kinetik I dan II, ditunjukkan dengan nilai tetapan kecepatan absorpsi

yang tidak berbeda bermakna yaitu sebesar 0,3235 ± 0,0011 dan 0,3816 ± 0,0010. Perbedaan perlakuan tidak memberikan pengaruh pada kecepatan eliminasi maupun jumlah besi yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Kecepatan eliminasi yang tidak berbeda bermakna ditunjukkan dengan nilai K<sub>el</sub> dan T<sub>1/2el</sub>, sedangkan jumlah besi yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik ditunjukkan dengan AUC<sub>0-12</sub>.

## PEMBAHASAN

Profil kadar besi (sebagai ferri) dalam serum setelah pemberian tablet *Ferrous Sulphate* @ 300 mg dosis tunggal per oral diberikan sesaat setelah makan dan 2 jam setelah makan tidak menunjukkan perbedaan pada semua titik pengambilan sampel darah. Tidak ada perbedaan juga pada semua nilai parameter farmakokinetika yaitu  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $K_a$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2}$  dan  $AUC_{0-12}$ . Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan cara pemberian yaitu sesaat setelah makan dan 2 jam setelah makan tidak memberikan pengaruh kepada jumlah besi yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik.

Telah diketahui bahwa makanan dapat berpengaruh terhadap absorpsi beberapa obat.<sup>12</sup> Pengaruh makanan terhadap kinetika absorpsi bisa memberikan perubahan yang bermakna secara klinik, karena perubahan absorpsi bisa menaikkan atau menurunkan kadar. Selain itu perubahan pada fase absorpsi bisa mengurangi atau menaikkan jumlah obat yang masuk ke sirkulasi sistemik. Ada banyak faktor yang dapat digunakan untuk menerangkan mengapa makanan dapat berpengaruh terhadap absorpsi obat. Beberapa hal yang dapat digunakan untuk memberikan penjelasan antara lain adalah: 1) makanan dapat mempercepat disintegrasi sediaan tablet dan diikuti dengan stimulasi pengeluaran asam lambung atau penambahan volume cairan lambung, 2) pengosongan asam lambung terhambat, 3) terjadi kenaikan motilitas intestinal, 4) terjadi stimulasi cairan empedu sehingga memperbesar emulsifikasi.

Setelah masuk saluran gastrointestinal, garam besi akan berubah menjadi bentuk ferro. Bentuk ferro ini yang kemudian diabsorpsi. Absorpsi bisa terjadi di lambung, namun absorpsi terbesar terjadi di usus bagian atas, kemudian berkurang secara drastis begitu sampai bagian distal. Mekanisme absorpsi menembus sel mukosa menggunakan transport aktif. Ferritin yang terdapat pada membran mukosa mengatur jumlah besi yang diabsorpsi. Setelah sampai di plasma, bentuk ferro dioksidasi menjadi ferri dan berikatan dengan transferrin.<sup>13</sup> Pemberian sediaan besi bersama makanan sebetulnya diperbolehkan, namun komposisi makanan yang diberikan bersamaan kemungkinan bisa berpengaruh pada absorpsi besi. Hal ini disebabkan karena ada kandungan bahan makanan yang dapat menaikkan

absorpsi yaitu vitamin C atau menurunkan absorpsi yaitu fitat, asam fosfat, asam tanat.

Ketersediaan hayati besi yang diberikan dalam bentuk tablet *Ferrous Sulphate* akan tergantung pada komposisi makanan yang diberikan, yaitu adanya bahan lain yang dapat menaikkan atau menurunkan absorpsi besi. Absorpsi besi akan menurun apabila ada inhibitor yaitu fitat, asam fosfat atau tanat, sebaliknya absorpsi akan naik apabila ada vitamin C.<sup>14</sup> Masalah anemia defisiensi besi yang tidak bisa diselesaikan selama ini salah satunya disebabkan oleh rendahnya ketersediaan hayati besi atau diet yang sebagian besar berasal dari bahan nabati yang mengandung fitat atau inhibitor lain.<sup>15,16,17</sup>

Idealnya sediaan besi diberikan di antara waktu makan, tetapi anjuran ini dalam praktek agak sulit dilakukan. Sebagian pustaka menganjurkan untuk obat-obat yang absorpsinya dipengaruhi makanan, hendaknya diberikan 2 jam setelah makan.<sup>18</sup> Penelitian ini membuktikan bahwa tablet *Ferrous Sulphate* yang diberikan sesaat setelah makan atau 2 jam setelah makan tidak memberikan perbedaan pada kadar maupun parameter farmakokinetika. Dari kadar besi yang didapat dapat dikatakan bahwa pada saat besi masih di dalam lambung, yaitu kira-kira sampai waktu 2 jam setelah pemberian, absorpsi besi belum optimal. Hal ini dibuktikan dari gambaran kurva kadar versus waktu uji kinetik I & II, kadar optimal dicapai pada jam ke 4, tetapi kalau kita hitung rata-rata dari masing-masing subyek kadar optimal dicapai pada jam 3,5. Antara jam 3,5-4 setelah pemberian, asumsinya besi sudah sampai di intestinum. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa absorpsi paling besar terjadi di intestinum bagian atas.<sup>19</sup>

Pada saat tablet besi diberikan 2 jam setelah makan (uji kinetik II), kemungkinan percepatan disintegrasi besi karena pengaruh makanan lebih kecil dibanding uji kinetik I. Pengaruh banyaknya jumlah makanan terhadap kecepatan absorpsi besi pada uji kinetik II secara teoretik juga lebih kecil daripada uji kinetik I, karena pada uji kinetik I tablet besi lebih lama dan lebih banyak terkena paparan makanan. Pada penelitian ini digunakan porsi makanan yang persis sama pada perlakuan uji kinetik I dan II sehingga perbedaan absorpsi karena pengaruh komposisi makanan dapat diminimalkan.

Hal ini membuktikan bahwa absorpsi besi tidak dipengaruhi oleh banyak sedikitnya makanan dalam lambung. Faktor yang kemungkinan lebih berpengaruh adalah kadar ferritin, seperti yang dibuktikan pada penelitian Bovell-Benjamin *et al.* yang membuktikan bahwa absorpsi *sulfas ferrous* dipengaruhi oleh status besi.<sup>20</sup>

## SIMPULAN

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada profil farmakokinetika besi pada sampel serum setelah pemberian tablet *Ferrous Sulphate @ 300 mg* pada wanita dengan Hb  $\geq 12$  g/dL sesaat dan 2 jam setelah makan.

## KEPUSTAKAAN

1. Isah HS, Fleming AF, Ujah IAO, Ekwempu CC. Anaemia and iron status of pregnant and nonpregnant women in Guinea Savana of Nigeria. *Annals Trop Med & Parasitol* 1985; 79:485-93.
2. Hercberg S, Galan P, Chauillac M. Nutritional anaemia in pregnant Beninese women: consequences on hematological profile of the newborn. *Br J Nutr* 1987; 57:185-93.
3. Looker AC, Dallman PR, Carrol MD. Prevalence of Iron deficiency in the United States *JAMA* 1997; 277(12): 973-6.
4. Ridwan E, Schultink W, Dilon D, Gross R. Effects of weekly iron supplementation of pregnant Indonesian women are similar to those daily supplementation. *Am J Clin Nutr* 1987; 63:884-90.
5. Cook JD, Reddy MD. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:117-20.
6. Ries CA, Santi DV. Agents used in anemias: Iron, vitamin B12 & folic acid. In: Katzung BG, editor: *Basic and Clinical Pharmacology*, pp. 362-383. Norwalk: Appleton & Lange, 1987.
7. American Medical Association Drug Evaluation. Annual 1994, 6<sup>th</sup> edition. Washington: American Medical Association, 1987.
8. Van den Broek N. The aetiology of anemia in pregnancy in West Africa. *Trop Doctor*, 1996; 26:5-7.
9. Center for Drug Evaluation and Research. Food-effect Bioavailability and Fed bioequivalence Studies. Rockville: US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2002.
10. Hallberg L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1147-60.
11. WHO. Indicators and strategies for iron deficiency and anaemia programmes WHO/Unicef/UNU Consultation. Geneva: WHO, 1996.
12. Welling PG. Interactions affecting drug absorption. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 404-434.
13. Prescott L. Clinically important drug interactions, In: Speight TM, editor. *Avery's Drug Treatment. Principles and Practices of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3<sup>rd</sup> edition. ADIS Press, Auckland, 1987.
14. Cook JD, Reddy MB, Burri J, Juillerat MA, Hurrell RF. The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. *Am J Clin Nutr* 1997;65:964-69.
15. Layrisse M, Martinez-Torres C, Mendez-Castellano C. Relationship between iron bioavailability from diets and prevention of iron deficiency. *Food Nutr Bull* 1990;12:301-9.
16. Gillooly M, Bothwell TH, Torrance JD. The effects of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Br J Nutr* 1983;49:331-42.
17. Hunt JR, Roughead ZK. Nonheme-iron absorption, fecal ferritin excretion, and blood indexes of iron status in women consuming controlled lactoovovegetarian diets for 8 wk. *Am J Clin Nutr* 1999;69:944-52.
18. Ebadi. *Pharmacology. A Review with Questions and Explanations*, second edition., Boston: Little, Brown and Company, 1993.
19. Ehtechami C, Elsenhans B, Forth W. Incorporation of iron from an oral dose into the ferritin of the duodenal mucosa and the liver of normal iron-deficient rats. *J Nutr* 1989;119:202-10.
20. Bovell-Benjamin AC, Viteri FE, and Allen LH. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1563-69.