

# PENGARUH PEMBERIAN *FERRO SULFAT* BERBAGAI DOSIS TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS BUNTING (*Rattus Norvegicus*)

Mustika Pramestiyani , Siti Fadhilah

STIKES Guna Bangsa Yogyakarta, Jl.Ringroad Utara Condong Catur, Depok, Sleman, Yogyakarta

email: tikamidwife@gmail.com

**Abstrak:** Pengaruh Pemberian *Ferro Sulfat* Berbagai Dosis terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus Bunting (*Rattus Norvegicus*). Menurut *World Health Organization* (WHO, 2014) 40% kematian ibu di negara berkembang berhubungan dengan anemia pada kehamilan sebagian besar disebabkan oleh defisiensi besi dan perdarahan akut atau interaksi antar keduanya. Program Pemerintah sebagai upaya pencegahan dengan pemberian tablet besi kepada ibu hamil minimal 90 tablet selama kehamilan. Hiperglikemia selama kehamilan dapat menyebabkan komplikasi kehamilan, bagi ibu maupun janin. Penelitian Guariguata (2014) menunjukkan bahwa 16,9% wanita hamil di dunia mengalami hiperglikemi. Kelebihan zat besi merupakan salah satu faktor risiko potensial sebagai penyebab diabetes tipe dua (Rajpathak, 2009). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *ferro sulfat* berbagai dosis terhadap kadar glukosa darah pada tikus bunting (*Rattus norvegicus*). Desain penelitian adalah eksperimental dengan pendekatan *posttest only control group design*. Sampel adalah 24 ekor tikus yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok satu diberikan *ferro sulfat* dosis 30 mg/hari, kelompok dua diberi *ferro sulfat* dosis 60 mg/hari, kelompok tiga diberi *ferro sulfat* dosis 120 mg/hari. Perlakuan diberikan selama 21 hari. Pengambilan sampel darah pada vena ekor tikus bunting. Hasil penelitian ini yaitu pemeriksaan kadar glukosa darah tikus bunting menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan kadar gula darah sewaktu/GDS ( $p < 0,05$ ). Rerata kadar glukosa darah pada kelompok kontrol dan kelompok pemberian dosis 30 mg, 60 g dan 120 mg berturut-turut ( $150.67 \pm 31.07^a$ ,  $175.33 \pm 22.9^b$ ,  $191.50 \pm 8.11^c$  dan  $215.5 \pm 18.59^d$ ) ditemukan peningkatan kadar glukosa darah seiring dengan bertambahnya dosis pemberian *ferro sulfat*. Kesimpulannya semakin tinggi dosis pemberian *ferro sulfat* dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada tikus bunting.

**Kata Kunci:** kadar glukosa darah, *ferro sulfat*, tikus bunting (*rattus norvegicus*)

**Abstract:** The Effect of *Ferro Sulfate* in Various Dosages on Blood Glucose Level on Pregnant Rats (*Rattus Norvegicus*). According to the *World Health Organization* (WHO, 2014) 40% of maternal deaths in developing countries are associated with anemia in pregnancy largely due to iron deficiency and acute bleeding or interaction between the two. Government program as preventive effort is by giving iron tablet to pregnant mother at least 90 tablets during pregnancy. Hyperglycemia during pregnancy can cause pregnancy complications, for both the mother and fetus. The Guariguata study (2014) showed that 16.9% of pregnant women in the world have hyperglycemia. Iron excess is one of the potential risk factors for the cause of type two diabetes (Rajpathak, 2009). This study aims to determine the effect of ferrous sulfate of various dosages on blood glucose level in pregnant rats (*Rattus norvegicus*). The research design was experimental with *posttest only control group design* approach. The sample was 24 rats divided into four groups: control group, group one was given *ferro sulphate* in dosage 30 mg/day, group two was given *ferro sulfate* in dosage 60 mg/day, group three was given *ferro sulphate* in dosage 120 mg/day. The treatment was given for 21 days. Blood sampling was taken from vein of pregnant rat tail. The result of this study was the examination of blood glucose level of pregnant rats showed that there was a significant difference in blood sugar level/GDS ( $p < 0.05$ ). The mean of blood glucose level in the control group and the dosing group is 30 mg, 60

g and 120 mg respectively ( $150.67 \pm 31.07^a$ ,  $175.33 \pm 22.9^b$ ,  $191.50 \pm 8.11^c$  and  $215.5 \pm 18.59^d$ ) found the increase of blood glucose level along with the increased dosage of ferrous sulfate. In conclusion, the higher doses of ferrous sulfate may increase blood glucose level in pregnant rats.

**Keywords:** blood glucose level, ferro sulfate, pregnant rats (*rattus norvegicus*)

Ibu hamil merupakan salah satu kelompok yang rawan kekurangan gizi karena terjadi peningkatan kebutuhan gizi untuk memenuhi kebutuhan ibu dan janin yang dikandung. Pola makan yang salah pada ibu hamil membawa dampak terhadap terjadinya gangguan gizi antara lain anemia, penambahan berat badan yang kurang pada ibu hamil dan gangguan pertumbuhan. Menurut *World Health Organization* (WHO, 2014) 40% kematian ibu di negara berkembang berhubungan dengan anemia pada kehamilan yang sebagian besar disebabkan oleh defisiensi besi dan perdarahan akut atau interaksi antar keduanya (Ojofeitimi et al, 2008).

Berbagai program Pemerintah sebagai upaya pencegahan telah dilakukan dengan pemberian tablet besi kepada ibu hamil minimal 90 tablet selama kehamilan. Namun hasil yang diharapkan belum tercapai karena pada kehamilan terjadi peningkatan absorpsi sehingga kebutuhan besi total yang dibutuhkan adalah sekitar 1000 mg. Kebutuhan ini relatif tinggi karena cadangan besi di dalam tubuh kosong sehingga harus dipenuhi melalui diet besi harian dan juga besi yang berasal dari suplemen. Suplemen besi seharusnya diberikan pada periode sebelum hamil untuk mengantisipasi rendahnya cadangan besi tubuh. Oleh karena itu, suplemen besi yang hanya diberikan waktu kehamilan tidak cukup untuk mencegah terjadinya anemia defisiensi besi. Hiperglikemia sering terjadi selama kehamilan dan dapat menyebabkan beberapa komplikasi kehamilan, baik bagi ibu maupun janin. Penelitian Guariguata (2014) menunjukkan bahwa sekitar 16,9% wanita hamil di dunia mengalami hiperglikemia. Kelebihan zat besi merupakan salah satu faktor risiko yang potensial sebagai penyebab diabetes tipe dua.

Sel beta pankreas sangat rentan terhadap stres oksidatif. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif kemungkinan berkontribusi terhadap kejadian diabetes gestasional. Oksidasi lipid dan kerusakan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) kemungkinan menjadi jalur hubungan antara konsumsi zat besi dengan diabetes gestasional. Pada sebuah studi *cross sectional* ditemukan bahwa konsentrasi *Malondialdehyde* (MDA) lebih tinggi dan aktivitas *Superoxide Dismute* (SOD) lebih rendah pada pasien diabetes gestasional dibandingkan dengan wanita hamil normal. Peningkatan *ferritin* di dalam plasma berhubungan dengan gangguan toleransi glukosa yang diperiksa secara oral pada beberapa studi. Penelitian yang lain menemukan bahwa kadar *ferritin* pada saat persalinan berhubungan dengan diabetes gestasional namun kadar *ferritin* di dalam plasma tidak berhubungan dengan kadar reseptor *transferrin*.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *post test only control group* (post test hanya kelompok kontrol). Penelitian ini mengukur kadar gula darah tikus bunting yang diberi *ferro sulfat* dengan dosis pemberian yang berbeda. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus yang dibuntingkan dan kemudian dibagi menjadi empat kelompok sehingga masing-masing kelompok terdiri dari enam ekor tikus yaitu tikus bunting tanpa diberi perlakuan (kelompok kontrol), tikus bunting yang diberi *ferro sulfat* dosis 30 mg (perlakuan I), tikus bunting yang diberi *ferro sulfat* 60 mg (perlakuan II), tikus bunting yang diberi *ferro sulfat* dosis 120 mg (perlakuan III). Masing-masing kelompok perlakuan diberi

*ferro sulfat* yang telah diencerkan dengan aquades, diberikan per oral melalui sonde dengan dosis 1 ml/200 gr BB setara dengan dosis 5,4 mg/200 gr BB tikus. Lama perlakuan adalah 21 hari. Analisis data menggunakan *One way ANOVA*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* terhadap data berskala rasio yaitu kadar glukosa darah pada tikus bunting (*Rattus norvegicus*). Berdasarkan hasil uji *Shapiro-Wilk* diperoleh bahwa data kadar gula darah masing-masing kelompok pengamatan telah menunjukkan nilai *p-value* yang lebih besar dari taraf signifikansi = 0,05. Jadi semua data telah memenuhi uji prasyarat parametrik, yaitu data terbukti terdistribusi normal.

Berdasarkan hasil uji *Anova one way* pada data kadar gula darah diperoleh ada perbedaan yang bermakna rerata kadar glukosa darah keempat kelompok sampel pengamatan, hal ini ditunjukkan dengan nilai *p-value* = 0,000<. Selanjutnya

pada uji perbandingan berganda (*multiple comparisons*) dengan uji Beda Nyata Terkecil/BNT *Least Significant Difference* (LSD) menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna rerata kadar glukosa darah antara kelompok kontrol (tikus bunting tanpa perlakuan) (150,67±31,07) dengan kelompok perlakuan pemberian suplemen *ferro sulfat* dosis 30 mg (175,33±22,9), dengan pemberian dosis 60 mg (191,50±8,11), dan juga berbeda bermakna dengan kelompok perlakuan dosis 120 mg (215,5±18,59). Tampak nilai rerata kadar glukosa darah semakin meningkat seiring dengan bertambahnya dosis pemberian *ferro sulfat*. Adapun nilai rerata kadar glukosa darah terendah pada kelompok perlakuan pemberian suplemen *ferro sulfat* dosis 30 mg (175,33±22,9) dibanding kelompok perlakuan yang lain. Hal ini dapat dikatakan bahwa dalam penelitian ini pemberian suplemen *ferro sulfat* yang dianggap paling mampu menekan laju penurunan kadar glukosa darah pada tikus bunting adalah pemberian dengan dosis 30 mg.

**Tabel 1. Tabel Rerata Kadar Glukosa Darah pada Tikus Bunting yang Diberi *Ferro Sulfat***

Kelompok Pengamatan	Rerata ± Stand.deviasi	-Value
Kontrol	150.67±31.07 <sup>a</sup>	.000
P1 (30 mg)	175.33±22.9 <sup>b</sup>	
P2 (60 mg)	191.50±8.11 <sup>c</sup>	
P3 (120 mg)	215.5±18.59 <sup>d</sup>	

Berdasarkan hasil analisis data kadar Gula Darah Sewaktu (GDS) pada tabel 1. diperoleh bahwa terdapat peningkatan bermakna rerata kadar GDS dari kelompok kontrol ke kelompok P1 kemudian terlihat adanya peningkatan pada P2, dan meningkat lagi pada P3. Kadar GDS yang meningkat seiring dengan meningkatnya dosis pemberian menggambarkan keadaan dimana terdapat besi yang berlebihan dan dapat menyebabkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan sel. Pemberian suplemen zat besi rutin tanpa indikasi medis (Hb dan simpanan besi yang rendah) dapat memperburuk risiko stres oksidatif

(Lachili *et al*, 2001).

Hal ini didukung oleh Zein (2014) bahwa stres oksidatif kemungkinan berkontribusi terhadap kejadian diabetes gestasional. Oksidasi lipid dan kerusakan DNA kemungkinan menjadi jalur hubungan antara konsumsi zat besi dengan diabetes gestasional. Pada sebuah studi *cross sectional* ditemukan bahwa konsentrasi MDA lebih tinggi dan aktivitas SOD lebih rendah pada pasien diabetes gestasional dibandingkan dengan wanita hamil normal. *Non Transferrin Bound Iron* (NTBI) berhubungan terhadap adiposit insulin resisten.

Penelitian yang dilakukan oleh Afkhami

(2009) bahwa konsentrasi besi di dalam serum dihubungkan dengan risiko tinggi diabetes gestasional. Demikian juga dengan penelitian Akhlaghi (2012) bahwa kelompok diabetes gestasional mempunyai konsentrasi besi di dalam serum yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol sehingga tidak terbukti ada hubungan antara konsentrasi besi pada serum dengan diabetes gestasional. Peningkatan *ferritin* di dalam plasma berhubungan dengan gangguan toleransi glukosa yang diperiksa secara oral.

Menurut Chen (2006) bahwa konsentrasi serum *ferritin* meningkat secara signifikan pada subyek dengan diabetes gestasional dibandingkan kelompok kontrol meskipun hubungannya melemah setelah dihubungkan dengan *Body Mass Index* (BMI) sebelum hamil. Kadar hepsidin di dalam serum tinggi pada wanita dengan diabetes gestasional (Derbent, 2013). *Hepsidin* merupakan suatu hormon peptida yang kecil yang bertanggung jawab terhadap regulasi penyerapan besi. Pada sebuah studi *case control* menunjukkan bahwa diabetes gestasional berhubungan dengan anemia defisiensi besi (Lao,2004). Konsentrasi hemoglobin yang tinggi pada kunjungan pertama ibu hamil dihubungkan dengan risiko diabetes gestasional yang tinggi pada studi kohort prospektif (Lao, 2002).

Rerata kadar GDS yang terdekat dengan kelompok kontrol adalah kelompok P1 pemberian *ferro sulfat* dosis 30 mg dan juga merupakan rerata kadar GDS terendah dibanding dengan kelompok perlakuan yang lain. Menurut Taifebg (2014) serum *ferritin* mungkin berhubungan dengan risiko diabetes gestasional secara tidak konsisten. Alasannya dapat disebabkan karena *ferritin* mungkin menjadi indikator yang lebih baik untuk menilai hubungan, karena *ferritin* merupakan gambaran simpanan besi di dalam tubuh dan mungkin berhubungan dengan lipid peroksidase dan kerusakan DNA. Selain itu, *ferritin* merupakan protein fase akut yang mungkin berhubungan dengan inflamasi dan dapat menghubungkan antara status besi dan

diabetes gestasional.

## KESIMPULAN

Semakin tinggi dosis pemberian *ferro sulfat* dapat meningkatkan kadar GDS pada tikus bunting. Pemberian *ferro sulfat* hendaknya memperhatikan status besi ibu hamil.

## DAFTAR RUJUKAN

- Afkhami-Ardekani M and Rashidi M. Iron Status In Woman and without Gestasional Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*,2009,23(3),194-198.
- Alkhalaghi,F;Bagheri,S.M;Rajabi,O. A comparative study of relationship between micronutrients and gestasional diabetes. *Journal Obstetry Gynecology* 2012 doi :105402/2012/470419.
- Chan, K.K.; Chan, B.C.; Lam, K.F.; Tam, S.; Lao, T.T. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes-A randomised placebo-controlled trial. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2009, 116, 789–798.
- Chen, X.; Scholl, T.O.; Stein, T.P. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The camden study. *Diabetes Care* 2006, 29, 1077–1082.
- Derbent. Serum hepcidin is associated with parameters of glucose metabolism in woman with gestasional diabetes mellitus. *Journal Maternal Fetal Neonatal Medic* 2013,26 (11),1112-1115.
- Guariguata L,Linnenkamp U,Beagley J,Whiting R,Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Journal of Diabetes Res Clin Pranc* 2014,103(2): 176-185.
- Lachili,B., Hininger,I., Faure,H., Arnaud,J., Richard ,M.J., Favier,A & Roussel ,A.M. 2001. Increased lipid peroxidation in

- pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Journal Of Biology Trace Element Research*. 83:103–110.
- Lao, T.T.; Chan, L.Y.; Tam, K.F.; Ho, L.F. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in chinese women. *Obstet. Gynecol.* 2002, 99, 807–812.
- Ojofeitimi, E.O., Ogunjuyigbe, P.O., Sanusi, R.A., Orji, E.O., Akinlo, A., Liasu, S.A. & Owolabi, O.O. (2008) Poor dietary intake of energy and retinol among pregnant women: implications for pregnancy outcome in Southwest Nigeria. *Pak. J.Nutr.* 7, 480–484.
- Rajpathak, S.N.; Crandall, J.P.; Wylie-Rosett, J.; Kabat, G.C.; Rohan, T.E.; Hu, F.B. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim. Biophys. Acta* 2009, 1790, 671–681.
- Taifeng, Z.; Huijun, H. and Zheny, Y. Iron, Oxidative stress and Gestational Diabetes. 2014. *Journal Nutrients*. 6, 3968–3980.
- Zein, S.; Rachidi, S. 2014. Hininger-Favier, I. Is oxidative stress induced by iron status associated with gestational diabetes mellitus? *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014, 28, 65–69.
- Zein, S., Rachidi, S., Awada, S., Osman, M., Al-Hajje, A., Shami, N., Sharara, I., Cheik-Ali, K., Salameh, P., Hininger-Favier. 2014. High Iron Level In Early Pregnancy Increased Glucose Intolerance. *Journal Trace Medical Biology*. 30:220–225.