

PENGARUH SUPLEMENTASI GANDA IODIUM DAN ZAT BESI (Fe) TERHADAP KADAR TSH, fT4, T3 DAN FERRITIN ANAK SEKOLAH DASAR

Effect of Iodine and Iron (Fe) Dual Supplementation on The Levels of TSH, fT4, T3 and Ferritin in Primary School Children

Donny K. Mulyantoro¹, Yusi D. Nurcahyani¹, Hadi Ashar¹
¹Balai Litbang GAKI Magelang
Kavling Jayan, Borobudur, Magelang
e-mail: donny.kristanto@yahoo.com

Submitted: November 14, 2014, revised: May 5, 2015, approved: May 10, 2015

ABSTRACT

Background. Intercorrelations between iodine and iron (Fe) on the function of the thyroid gland and the status of iron (Fe) affects the effectiveness of Iodine deficiency disorders (IDD) prevention and anemia programs. Communities group prone to nutritional problems are school age children who are in growth period. **Objective.** This study aims to compare the effect of iodine iron (I+Fe) double supplementation with single supplementation of iodine (I) and single supplementation of iron (Fe) on the function of the thyroid gland and the status of iron (Fe). **Method.** The study was a randomized double-blind controlled trial. Provision of interventions done by randomization with block permutations dividing study subjects into four groups: Iodine+iron (I+Fe) dual supplement group, iodine (I) only supplement group, iron (Fe) only supplement group and placebo group. Subjects were primary school children aged 9-12 years. Interventions conducted for 13 weeks and thyroid function measured by serum levels of TSH, fT4 and T3, while the iron status based on ferritin levels. **Results.** Supplementation of Iodine and Iron can increase ferritin and T3 levels, while supplementation of I+Fe, I or Fe can increase levels of fT4 although it is not statistically significant. Ancova showed there is a mechanism of mutual influence between ferritin, fT4 and T3. **Conclusion.** There is no differences between dual supplementation of iodine and iron with single supplementation of iodine or iron in alteration of ferritin, TSH, fT4, and T3 serum.

Keywords: iodine, iron, supplementation.

ABSTRAK

Latar belakang. Interkorelasi antara iodium dan zat besi (Fe) terhadap fungsi kelenjar tiroid dan status zat besi (Fe) mempengaruhi efektifitas program penanggulangan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) dan anemia. Kelompok masyarakat yang rawan terhadap kedua masalah gizi tersebut adalah anak usia sekolah yang sedang dalam masa pertumbuhan. **Tujuan.** Analisis ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh suplementasi ganda iodium zat besi (Fe) dengan suplementasi tunggal iodium dan suplementasi tunggal zat besi (Fe) terhadap fungsi kelenjar tiroid dan status zat besi (Fe). **Metode.** Desain penelitian adalah *randomized double blind controlled trial*. Pemberian intervensi dilakukan dengan cara randomisasi dengan blok permutasi yang membagi partisipan penelitian ke dalam 4 kelompok yaitu kelompok suplementasi ganda iodium+zat besi (I+Fe), kelompok suplementasi tunggal iodium (I), kelompok suplementasi tunggal zat besi (Fe) dan kelompok placebo. Partisipan penelitian adalah anak sekolah dasar umur 9 – 12 tahun. Intervensi dilakukan selama 13 minggu dan fungsi tiroid diukur berdasarkan kadar TSH, fT4 dan T3 serum, sedangkan status besi berdasarkan kadar feritin serum. **Hasil.** Pemberian suplementasi iodium dan Fe (I+Fe) dapat meningkatkan kadar feritin dan T3. Pemberian suplementasi Fe+I, I atau Fe dapat meningkatkan kadar fT4 walaupun

secara statistik tidak bermakna. Uji ancova menunjukkan ada mekanisme saling mempengaruhi antara ferritin, fT4 dan T3. **Kesimpulan.** Tidak ada perbedaan nyata antara suplementasi ganda iodium zat besi (Fe) dengan suplementasi tunggal iodium atau zat besi (Fe) terhadap perubahan ferritin, TSH, fT4, dan T3 serum.

Kata kunci: iodium, zat besi, suplementasi.

PENDAHULUAN

Iodium adalah elemen esensial bagi manusia karena merupakan unsur penting sintesis hormon tiroid, *Thyroxine* (T4) dan *Triiodothyronine* (T3). Hormon tiroid terlibat langsung pada hampir semua proses metabolisme tubuh dan sangat berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan manusia secara normal.¹ Kekurangan masukan iodium akan berpengaruh terhadap sintesis hormon tiroid dan akan mengakibatkan masalah kesehatan yang dikenal sebagai Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI).

Sintesis hormon tiroid tidak hanya tergantung pada iodium akan tetapi juga dipengaruhi oleh kecukupan zat besi (Fe). Zat besi merupakan komponen penting bagi enzim *thyroperoxidase* yang bertindak sebagai katalisator sintesis hormon tiroid.² Pemberian zat besi dapat meningkatkan konsentrasi T4 dan T3 plasma dan meningkatkan konversi T4 menjadi T3.^{2,3,4} Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa kekurangan zat besi akan menurunkan aktifitas enzim Tiroid Peroksidase pada tahap oksidasi dan organifikasi iodide menjadi T4 dan T3 di tiroglobulin.^{5,6} Sebaliknya, hipotiroid akan menyebabkan anemia defisiensi besi karena kegagalan sintesis hemoglobin dan malabsorpsi zat besi.⁷

Studi di Iran menunjukkan bahwa peningkatan status Fe pada remaja putri yang kekurangan zat besi (Fe) akan diikuti dengan peningkatan hormon tiroid. Disamping itu kombinasi suplementasi

iodium dan zat besi secara bermakna memberikan pengaruh yang lebih besar terhadap fungsi tiroid daripada suplementasi tunggal dengan iodium.⁸ Penelitian di daerah pegunungan di Pantai Gading Barat pada anak umur 6–12 tahun yang mengalami defisiensi iodium dan diberi suplementasi kapsul iodium diikuti dengan suplementasi zat besi menunjukkan bahwa suplementasi zat besi meningkatkan efikasi suplementasi iodium.⁹ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pemberian zat besi dapat meningkatkan efikasi garam beriodium pada anak yang mengalami pembesaran kelenjar gondok.^{10,11}

GAKI dan anemia gizi besi masih menjadi masalah kesehatan yang cukup besar di Indonesia. Terdapat 57.1 persen kabupaten di Indonesia dikategorikan sebagai daerah GAKI dan secara nasional prevalensi *Total Goiter Rate* (TGR) tahun 2003 sebesar 11.1 persen.¹² Pada tahun 2007, sebesar 12.9 persen anak usia 6–12 tahun di 30 kabupaten/kota yang diperiksa, mempunyai ekskresi iodium dalam urin <100 µg/L (kekurangan iodium). Data masalah anemia di Indonesia menunjukkan bahwa anemia di perkotaan pada perempuan dewasa sebesar 19.7 persen, laki-laki dewasa sebesar 13.1 persen dan pada anak-anak sebesar 9.8 persen.¹³ Penelitian pada anak usia 9–12 di Kecamatan Bilah Hulu Kabupaten Rantau Prapat tahun 2006 menunjukkan bahwa dari 300 anak sekolah dasar negeri yang dilakukan skrining didapati 52 persen menderita anemia defisiensi besi,

sedangkan penelitian yang dilakukan di lima panti asuhan di Kota Denpasar pada tahun 2010 menunjukkan sebanyak 29.16 persen mengalami anemia.^{14,15}

Besarnya masalah GAKI dan anemia serta keterkaitan peran iodium dan zat besi terhadap kejadian GAKI dan anemia memerlukan penanganan yang terpadu. Suplementasi ganda iodium dengan zat besi diharapkan dapat menjadi upaya alternatif penanggulangan GAKI dan anemia defisiensi besi dibandingkan dengan penanggulangan GAKI yang hanya melalui fortifikasi garam beriodium. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh suplementasi iodium dosis 840 µg dan zat besi (Fe) dosis 60 mg setiap minggu terhadap perubahan kadar TSH, fT4, T3 dan ferritin.

METODE

Penelitian dilakukan di Desa Banjarsari dan Tlogodalem Kecamatan Kertek Kabupaten Wonosobo. Pemilihan lokasi penelitian berdasarkan studi pendahuluan di dua desa di Kabupaten Temanggung dan di dua desa di Kabupaten Wonosobo yang mempunyai riwayat sebagai daerah endemik GAKI. Hasil studi pendahuluan menunjukkan bahwa 37.9 persen anak SD kelas empat dan lima mengalami anemia dan 60 persen anak yang diperiksa cenderung mempunyai TSH tinggi meskipun masih dalam batas normal. Hasil pemeriksaan kandungan iodium dalam urine menunjukkan 13 persen mengalami defisiensi ringan dan hanya 55 persen keluarga yang telah mengonsumsi garam sesuai standar (≥ 30 ppm KIO_3).

Partisipan adalah anak berumur sekitar 9–12 tahun yang masih duduk di kelas 4–5 SD/MI. Tinggal di Desa Banjar-

sari dan Desa Tlogodalem Kecamatan Kertek Kabupaten Wonosobo. Partisipan tidak mengonsumsi kapsul iodium 1 tahun sebelumnya dan untuk anak perempuan belum mengalami menstruasi.

Penelitian intervensi dengan desain *randomized double blind controlled trial*. Randomisasi menggunakan cara *randomized block design* sebagai berikut: (1) membuat daftar blok dengan besar blok delapan; (2) menulis angka dua digit untuk menentukan variasi blok. Angka dua digit diawali dari angka 01 yang selanjutnya diurutkan ke bawah sampai angka yang ke 19. Hal ini berdasarkan perhitungan jumlah sampel untuk masing-masing kelompok sebanyak 37, maka jumlah seluruhnya $37 \times 4 = 148$. Karena besar blok adalah delapan, maka tabel acak yang dibutuhkan sebanyak $148 : 8 = 18.5$ dibulatkan menjadi 19. Kemudian dari tabel angka acak, dipilih angka dua digit secara acak dan ditandai dengan pensil. Angka terpilih ditulis dan seterusnya dipilih sampai jumlah blok mencapai sebanyak 19; (3) menggantikan angka dua digit tersebut dengan urutan huruf yang dibuat pada saat pembuatan blok. Seperti contoh diatas yang terpilih pertama adalah angka 04, maka urutan hurufnya adalah A B B C C A D D, demikian seterusnya; (4) memberi nomor amplop randomisasi dengan amplop yang tebal (tidak tembus cahaya). Kemudian secara berurutan memasukkan huruf tersebut ke dalam amplop dan dipasangkan dengan nomor urut.

Partisipan dikelompokkan ke dalam empat kelompok intervensi dengan cara randomisasi delapan blok. Randomisasi dilakukan dengan tabel angka random yang membagi partisipan penelitian ke dalam empat kelompok yaitu

: (1) Suplementasi iodium dan zat besi (I+Fe) atau feriodida yang berisi iodium 840 µg dan 60 mg elemental besi dalam bentuk ferrous sulfate dengan kode D, (2) Suplementasi Iodium (I) berisi iodium 840 µg dengan kode A, (3) Suplementasi zat besi (Fe) berisi 60 mg elemental besi dalam bentuk ferrous sulfate dengan kode B, dan (4) Plasebo adalah suplementasi berisi avicel yang merupakan selulosa mikrokristal dengan kode C.

Suplemen iodium yang digunakan adalah kapsul iodium berisi 1415 µg KIO₃ setara dengan 840 µg iodium. Penggunaan dosis suplemen iodium yang diberikan mengacu pada rekomendasi WHO dan berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 75 Tahun 2013 tentang Angka Kecukupan Gizi yang dianjurkan bagi bangsa Indonesia. Penggunaan dosis suplemen besi berdasarkan rekomendasi dari Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) 2009 dan INACG/WHO/UNICEF tahun 1998.

Bahan intervensi berbentuk kapsul yang mempunyai bentuk, ukuran, dan warna yang sama, sehingga peneliti dan partisipan tidak mengetahui jenis intervensi yang diberikan. Keseluruhan kapsul diproduksi pada waktu yang bersamaan oleh PT Kimia Farma Bandung.

Partisipan yang bersedia berpartisipasi atas persetujuan orang tua/wali murid diminta untuk menandatangani *informed consent*. Selanjutnya partisipan diberi kapsul *antihelminth* (mebendazol 500 mg) yang diminum di tempat. Selanjutnya diikuti dengan pemeriksaan kesehatan, pengukuran *anthropometri*, pengambilan sampel darah untuk diukur kadar TSH, fT₄, T₃, ferritin, meminta contoh garam rumah tangga untuk diukur

kadar iodium dalam garam dengan metode titrasi, mengukur masukan zat gizi dengan metode *recall* makanan sehari sebelumnya dan dilanjutkan dengan serangkaian pengisian kuesioner sebagai data awal. Seminggu setelah pemberian tablet *antihelminth*, diberikan kapsul suplementasi minggu pertama. Suplementasi diberikan se-minggu sekali selama 13 minggu, dimulai dari September–November 2012. Pengambilan data akhir dilakukan seminggu setelah pemberian kapsul suplementasi terakhir. Partisipan secara berturut-turut diperiksa kesehatan, pengukuran *anthropometri*, pengambilan sampel darah, dan dilanjutkan dengan serangkaian pengisian kuesioner untuk data akhir. Berat badan di-ukur dengan timbangan digital merek Seca dengan ketelitian 0.1 kg. Tinggi badan diukur tanpa menggunakan sepatu dengan *microtoise*. Status gizi dihitung dengan baku WHO *anthropometri* 2007. Data konsumsi diperoleh dengan metode *recall* 24 jam kemudian diolah dengan menggunakan *software* FP2 yang disesuaikan dengan DKBM Indonesia.

Terapi standar atau program penanggulangan masalah GAKI adalah fortifikasi garam beriodium yang saat ini masih terus berjalan dan dikonsumsi oleh semua rumah tangga calon partisipan, sedangkan terapi anemia pada anak sekolah sampai saat ini belum ada. Dengan demikian plasebo adalah terapi standar yang akan dibandingkan dengan terapi standar ditambah dengan terapi yang lebih baik yaitu suplementasi iodium+zat besi (I+Fe), suplementasi iodium (I), suplementasi zat besi (Fe). Pengaruh intervensi seminggu sekali pada partisipan diamati selama 13 minggu.

Estimasi Besar Sampel

Berdasarkan perhitungan besar sampel untuk uji varian (ANOVA) pada empat kelompok dengan *Effect Size* (f) 0.3 (sedang), α 5 persen dan Power ($1-\beta$) 80 persen diperoleh sampel 31 tiap kelompok.¹⁶ Penambahan sampel untukantisipasi *drop out* sebesar 20 persen maka diperoleh jumlah sampel sebesar 37 tiap kelompok. Total sampel adalah 148 partisipan.

Pemeriksaan Laboratorium

Spesimen darah partisipan diambil oleh analis kesehatan yang selanjutnya dikirim ke laboratorium Balai Litbang GAKI, Borobudur, Magelang. Data kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH), *free thyroxine* (fT4), *triiodothyronine* (T3) dan ferritin diperoleh dengan mengambil darah dari pembuluh vena sebanyak 3 cc, menggunakan Spuit 3 cc jarum no. 22.5 sebelum dan sesudah intervensi dengan cara *legeartis*. Darah diputar dengan kecepatan tinggi selama 10 menit untuk dipisahkan antara plasma dan serum. Serum yang dihasilkan dibagi ke dalam empat *tube* untuk pemeriksaan TSH, fT4, T3 dan ferritin. Serum disimpan di dalam *freezer* pada suhu -20°C sebelum dilakukan analisis. Analisis TSH, fT4, T3 dan ferritin menggunakan metode ELISA. Nilai normal kadar TSH 0.3–6.2 $\mu\text{IU/ml}$, nilai normal fT4 0.8–2.0 ng/dl, nilai normal T3 0.8–0.2 ng/ml dan nilai normal ferritin serum pada laki-laki 32–501 ng/ml sedangkan pada perempuan 3.5–233 ng/ml.

Penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia nomor KE.01.06/EC/525/2012 tanggal 25 Juni 2012.

Analisis Statistik

Sebelum dilakukan uji statistik lanjut, seluruh variabel hasil pengolahan data disajikan dalam bentuk statistik elementer (rerata, standar deviasi, rentang, dan frekuensi). Uji statistik dilakukan untuk mengetahui perbedaan keragaman data keseluruhan variabel antar kelompok perlakuan (data awal dan data akhir). Uji efikasi suplementasi dilakukan berdasarkan besarnya perubahan (delta) nilai biomarker sebelum dan setelah suplementasi pada keempat perlakuan menggunakan uji ANOVA apabila data berdistribusi normal, sebaliknya apabila data tidak berdistribusi normal dilakukan uji Kruskal Wallis. Untuk memperkuat ketepatan analisis dan meningkatkan signifikansi secara statistik dilakukan uji lanjutan dengan menambahkan variabel penguat (kovariat) ke dalam model menggunakan uji ANCOVA.

HASIL

Partisipan dalam penelitian ini adalah anak sekolah dasar (SD) kelas 4-5 berumur 9-12 tahun yang tinggal di daerah pedesaan pegunungan. Berasal dari keluarga dengan sosial ekonomi menengah ke bawah. Lebih dari dua per lima partisipan adalah *stunting* yang menggambarkan adanya riwayat kekurangan gizi kronis pada awal kehidupan dan masalah kemiskinan. Pola konsumsi tidak menunjukkan banyak variasi dalam hidangan sehari-hari. Semua partisipan berpartisipasi sampai akhir penelitian selama 13 minggu.

Status gizi partisipan diukur dengan standar pengukuran antropometri WHO 2005. Rata-rata berat badan pada awal penelitian 26.84 ± 4.55 kilogram dan

tinggi badan adalah 130.03 ± 7.17 cm. Proporsi *stunting* sebesar 43.2 persen dan gizi kurang hanya 5.5 persen. Pemberian suplementasi iodium dan besi selama 13 minggu tidak memberikan efek yang nyata pada perubahan status gizi partisipan. Hal

ini mungkin disebabkan asupan zat gizi dari makanan sehari-hari masih rendah dari angka kecukupan gizi yang dianjurkan (AKG). Sebanyak lebih dari setengah partisipan masukan energi, protein dan zat besinya kurang dari 70 persen AKG.

Tabel 1. Karakteristik Partisipan pada Empat Kelompok di Awal dan Akhir Penelitian

	I x ± SD	Fe x ± SD	I+Fe x ± SD	Placebo x ± SD	p-value KS ¹	P ²
Awal						
BB (kg)	26.68±4.31	27.27±5.29	27.18±4.24	26.25±4.42	0.108	0.754
TB (cm)	129.30±5.95	129.65±8.04	130.43±7.96	130.77±6.74	0.503	0.805
TB/ U (z score)	-1.93±0.78	-2.03±0.98	-1.90±1.04	-1.78±0.75	0.642	0.707
BB/ TB (z score)	-0.70±1.07	-0.59±0.85	-0.68±0.81	-1.04±0.79	0.837	0.140
Akhir						
BB (kg)	27.56±0.78	28.36±0.91	28.14±4.39	27.08±0.82	0.091	0.676
TB (cm)	131.01±1.06	131.32±1.36	132.08±8.32	132.20±1.14	0.413	0.885
TB/ U (z score)	-1.90±0.82	-2.00±1.00	-1.87±1.06	-1.80±0.75	0.773	0.816
BB/ TB (z score)	-0.72±0.97	-0.55±0.86	-0.67±0.79	-1.05±0.77	0.826	0.078
Kadar garam	29.59±20.46	31.19±20.19	33.48±22.89	39.96±34.89	0.002	0.672 ³

¹ $p > 0.05$ pada Uji normalitas data Kolmogorov Smirnov menunjukkan data berdistribusi normal.

² Tidak ada perbedaan yang nyata ($p > 0.05$) antar kelompok dengan uji Anova

³ Tidak ada perbedaan yang nyata ($p > 0.05$) antar kelompok dengan uji Kruskal Wallis

Garam yang digunakan di rumah tangga partisipan sebagian besar adalah garam halus (52 persen), dan masih ada sebesar 4.7 persen yang menggunakan garam curah (krosok). Garam rumah tangga dibeli dari warung dekat rumah atau dibeli dari pasar tradisional. Walaupun rata-rata kadar iodium dalam garam konsumsi keluarga partisipan pada empat kelompok sudah diatas syarat SNI (≥ 30 ppm KIO_3), akan tetapi lebih dari 60 persen masih menggunakan garam beriodium kurang dari 30 ppm KIO_3 . Hal ini

menunjukkan bahwa kadar iodium yang beredar di masyarakat sangat bervariasi dengan *range* perbedaan kadar iodium yang tinggi.

Kadar feritin pada akhir penelitian meningkat di kelompok I+Fe, kelompok Fe dan kelompok placebo. Peningkatan kadar feritin paling tinggi pada kelompok suplementasi I+Fe jika dibandingkan dengan kelompok suplementasi tunggal Fe atau plasebo, sedangkan kelompok suplementasi iodium mengalami penurunan kadar feritin.

Analisis ancova dengan memasukkan peubah kovariat yang kemungkinan dapat mempengaruhi perubahan kadar Feritin setelah intervensi (*confounders*), yaitu kadar feritin awal, TSH awal, fT4 awal, T3 awal, kepatuhan minum kapsul (*compliance*) tingkat kecukupan energi, protein dan zat besi menunjukkan ada

perbedaan perubahan feritin antar kelompok. Perbedaan perubahan kadar feritin terutama antara kelompok I+Fe dengan kelompok I. Perubahan feritin *adjusted* selama intervensi dipengaruhi oleh konsentrasi feritin awal dan fT4 awal, sedangkan variabel lain tidak berpengaruh signifikan.

Tabel 2. Feritin Partisipan pada Empat Kelompok di Awal dan Akhir Penelitian

Feritin	I x ± SD	Fe x ± SD	I+Fe x ± SD	Plasebo x ± SD	p-value KS ¹	p
Awal	35.79±22.55	36.85±29.82	34.17±21.03	33.91±20.41	0.005	0.988 ²
Akhir	33.52±19.32	44.42±27.55	51.19±41.05	45.68±31.85	0.001	0.096 ²
Delta	-2.26±24.93	7.58±40.35	17.02±44.29	11.78±32.49	0.120	0.137 ³
Delta (adj) ⁴	(-2.63) ^b	(9.21)	(18.52) ^a	(9.01)		0.040 ⁴

¹ p>0.05 pada Uji normalitas data Kolmogorov Smirnov menunjukkan data berdistribusi normal.

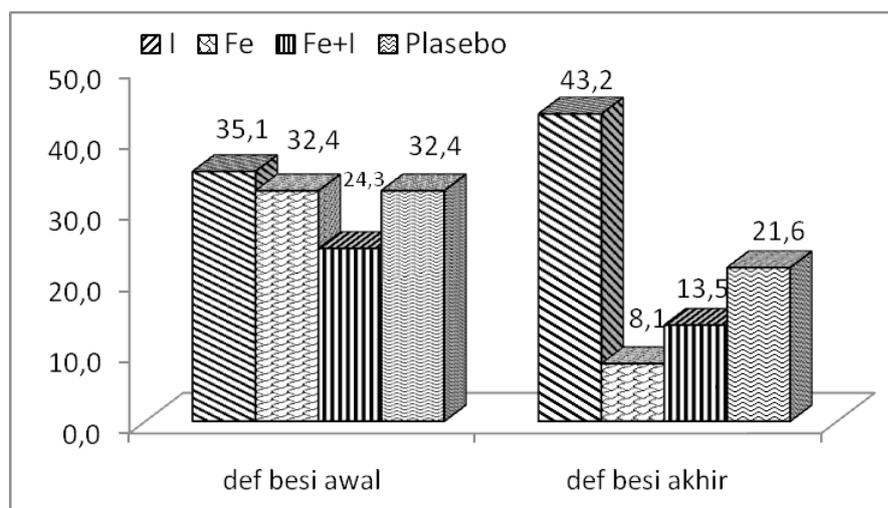
² p>0.05 uji Kruskal Wallis menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok

³ p>0.05 uji Anova menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok

⁴ p<0.05 Uji Ancova menunjukkan ada perbedaan antar kelompok a dan b= Ada perbedaan pada delta (adj) dengan uji Ancova

Sebelum suplementasi, prevalensi penderita defisiensi besi berdasarkan kategori serum feritin tertinggi pada kelompok I (35.1 persen) dan terendah pada kelompok Fe+I (24.3 persen).

Setelah suplementasi, terjadi penurunan prevalensi defisiensi besi pada masing-masing kelompok kecuali pada kelompok I yang mengalami peningkatan.



Gambar 1. Proporsi Defisiensi Besi pada Empat Kelompok di Awal dan Akhir Penelitian

Awal intervensi menunjukkan tidak ada perbedaan rerata serum TSH, fT4 dan

T3 antar kelompok ($p>0.05$) dan masih termasuk dalam kisaran normal seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rerata Kadar TSH, fT4 dan T3

	I	Fe	Fe + I	Plasebo	KS ¹	P ²
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD		
TSH (mIU/ml)						
Awal	1.88±1.08	1.88±0.97	2.12±1.23	1.86±0.90	0.294*	0.690 ²
Akhir	2.05±1.01	1.80±0.80	2.19±1.06	2.05±0.90	0.067*	0.356 ²
Delta	0.18±0.91	-0.08±0.98	0.07±0.97	0.19±0.95	0.981*	0.585 ²
Delta (adj)	0.152	-0.108	0.118	0.195		0.377 ³
fT4 (ng/dl)						
Awal	1.53±0.18	1.53±0.26	1.49±0.23	1.52±0.20	0.541*	0.838 ²
Akhir	1.61±0.31	1.62±0.36	1.54±0.29	1.51±0.26	0.488*	0.360 ²
Delta	0.08±0.27	0.09±0.30	0.05±0.34	-0.01±0.25	0.679*	0.497 ²
Delta (adj)	0.095	0.102	0.031	-0.007		0.317 ³
T3 (ng/dl)						
Awal	1.12±0.38	1.17±0.43	1.21±0.75	1.16±0.64	0.000	0.674 ⁴
Akhir	0.96±0.34	1.19±1.09	1.21±1.21	1.04±0.49	0.000	0.871 ⁴
Delta	-0.16±0.35	0.02±1.12	-0.01±0.90	-0.12±0.26	0.000	0.784 ⁴
Delta (adj)	-0.179	-0.008	0.020	-0.092		0.530 ³

* Data berdistribusi normal

¹ Uji normalitas data Kolmogorov-Smirnov

² $p>0.05$ uji Anova menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok

³ $p>0.05$ uji Ancova menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok

⁴ $p>0.05$ uji Kruskal Wallis menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok.

Kadar TSH sebelum dan sesudah intervensi pada setiap kelompok tidak menunjukkan perbedaan secara statistik. Demikian pula tidak ada perbedaan besarnya perubahan (delta) kadar TSH sebelum dan sesudah intervensi antar kelompok. Analisis Ancova untuk menguji besarnya perubahan kadar TSH sebelum dan sesudah intervensi antar kelompok, dilakukan dengan memasukkan peubah kovariat yang kemungkinan mempengaruhi perubahan kadar TSH, yaitu kadar feritin awal, TSH awal, fT4 awal, T3 awal, kepatuhan minum kapsul (*compliance*) tingkat kecukupan energi, protein, dan zat besi selama suplementasi. Hasilnya menunjukkan bahwa besarnya perubahan kadar TSH setelah di *adjust* dipengaruhi oleh konsentrasi awal TSH, kecukupan protein dan kecukupan besi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada peningkatan kadar hormon tiroid bebas (fT4) pada kelompok suplementasi I+Fe, suplementasi I dan suplementasi Fe setelah intervensi, sebaliknya terjadi penurunan fT4 pada kelompok placebo, akan tetapi secara statistik tidak ada perbedaan kadar fT4 sebelum dan sesudah intervensi pada setiap kelompok. Uji statistik terhadap besarnya perubahan (delta) kadar fT4 sebelum dan sesudah intervensi menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok.

Analisis ancova untuk menguji besarnya perubahan kadar fT4 sebelum dan sesudah intervensi antar kelompok dilakukan dengan memasukkan peubah kovariat yang kemungkinan mempengaruhi

ruhi perubahan kadar fT4, yaitu kadar feritin awal, TSH awal, fT4 awal, T3 awal, kepatuhan minum kapsul (*compliance*), tingkat kecukupan energi, protein dan zat besi selama suplementasi. Hasilnya menunjukkan bahwa besarnya perubahan kadar fT4 setelah di *adjust* dipengaruhi oleh konsentrasi awal fT4 dan T3 awal.

Analisis ancova untuk menguji besarnya perubahan kadar T3 sebelum dan sesudah intervensi antar kelompok dilakukan dengan memasukkan peubah kovariat yang kemungkinan mempengaruhi perubahan kadar T3, yaitu kadar feritin awal, TSH awal, fT4 awal, T3 awal, kepatuhan minum kapsul (*compliance*), tingkat kecukupan energi, protein dan zat besi selama suplementasi. Uji *ancova* menunjukkan tidak ada perbedaan perubahan (delta) kadar T3 selama intervensi antar keempat kelompok. Namun demikian terjadi peningkatan kadar T3 pada kelompok suplementasi I+Fe, sebaliknya terjadi penurunan kadar T3 pada kelompok suplementasi I, suplementasi Fe dan plasebo. Besarnya perubahan kadar T3 dipengaruhi oleh konsentrasi awal feritin dan T3 awal.

PEMBAHASAN

Suplementasi iodium dan besi (I+Fe) memberikan efek positif terhadap kadar feritin partisipan penelitian. Walaupun secara statistik tidak ada perbedaan kadar feritin pada keempat kelompok intervensi, akan tetapi kelompok suplementasi ganda I+Fe meningkatkan kadar feritin dua kali lebih tinggi dari kelompok lain. Tidak adanya perbedaan secara statistik perubahan kadar feritin antara keempat kelompok diduga karena kadar feritin partisipan penelitian sudah berada pada kisaran kadar feritin normal.

Absorpsi zat besi lebih efisien pada penderita kekurangan zat besi (fe) dari pada mereka dengan cadangan zat besi cukup. Pada mereka dengan keadaan status zat besi baik dan cadangan cukup, absorpsi besi diperkirakan hanya sekitar 5–15 persen, sedangkan pada keadaan kekurangan besi, absorpsi besi akan meningkat lebih tinggi sampai 50 persen. Hal ini tidak hanya membantu memperbaiki kekurangan zat besi pada mereka yang kekurangan zat besi, akan tetapi juga mencegah pengaruh buruk kelebihan zat besi pada mereka yang dalam keadaan cukup zat besi.^{17,18,19.} Oleh karena itu suplementasi besi pada keempat kelompok partisipan, secara statistik kurang memberikan pengaruh yang berarti untuk meningkatkan kadar feritin.

Uji ancova menunjukkan bahwa perubahan feritin selama intervensi dipengaruhi oleh konsentrasi awal feritin dan konsentrasi awal tiroid bebas (fT4). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa hormon tiroid dalam bentuk tiroksin bebas berpengaruh terhadap status besi berdasarkan kadar feritin serum. Menurut Ellen Marqusee (2005), hipotiroid akan menyebabkan anemia defisiensi besi karena kegagalan sintesis hemoglobin dan malabsorpsi zat besi. Pada penderita hipotiroid dengan anemia, peningkatan konsentrasi besi serum terjadi seiring dengan peningkatan *Thyroxin* (T4).⁷

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa walaupun rerata feritin awal masih dalam batas normal tetapi hampir sepertiga partisipan penelitian mengalami defisiensi besi di awal penelitian pada masing-masing kelompok (Gambar 1). Sehingga peningkatan feritin setelah mempertimbangkan peubah kovariat secara statistik terlihat nyata.

Fungsi tiroid diukur menggunakan indikator TSH, fT4 dan T3. Analisis ancova menunjukkan rerata besarnya perubahan (delta) kadar TSH sebelum dan sesudah intervensi tidak berbeda nyata antara empat kelompok perlakuan.

Analisis ancova menunjukkan tidak ada perbedaan perubahan TSH antar empat kelompok dan setelah mempertimbangkan peubah kovariat, perubahan kadar TSH yang terjadi dipengaruhi oleh konsentrasi awal TSH, kecukupan protein dan kecukupan besi. Tidak adanya perbedaan perubahan TSH setelah intervensi kemungkinan terjadi karena kadar hormon tiroid bebas (fT4) dan T3 masih dalam batas normal pada awal penelitian dan selama intervensi, sehingga tidak ada stimulasi mekanisme umpan balik negatif hormon tiroksin dan TSH. Hal ini sejalan dengan penelitian Eftekhari (2006) yang menunjukkan bahwa pada kadar TSH dan fT4 normal, suplementasi iodium dan zat besi (I+Fe) tidak memberikan pengaruh berarti pada peningkatan kadar TSH.⁸

Kemungkinan lain adalah masukan iodium partisipan pada empat kelompok sudah cukup baik yang terlihat dari rata-rata kadar iodium dalam garam keluarga partisipan berkisar antara 29.59 - 39.96 ppm KIO₃. Hal ini juga menunjukkan bahwa kadar iodium dalam garam konsumsi yang memenuhi syarat ≥ 30 ppm KIO₃ akan menjamin kadar TSH dalam keadaan normal yang mengindikasikan keadaan eutiroid.

Analisis ancova menunjukkan tidak terdapat perbedaan perubahan kadar fT4 setelah intervensi antar empat kelompok. Namun demikian suplementasi ganda I+Fe, suplementasi tunggal I

dan suplementasi tunggal Fe dapat meningkatkan kadar fT4, sebaliknya pada kelompok placebo mengalami penurunan. Perubahan kadar fT4 yang terjadi selama intervensi dipengaruhi oleh kadar fT4 awal dan T3 awal. Peningkatan kadar fT4 pada analisis ini serupa dengan penelitian Eftekhari (2006) yang menunjukkan bahwa suplementasi I+Fe dapat meningkatkan kadar fT4 pada rentang normal secara fisiologis.⁸

Tidak adanya perbedaan perubahan kadar fT4 secara statistik pada analisis ini kemungkinan terjadi karena hormon fT4 relatif stabil dan perubahan T4 membutuhkan waktu yang relatif lama, yaitu kurang lebih 20 – 40 minggu¹¹, sedangkan penelitian ini dilakukan hanya selama 13 minggu. Penelitian lain pada anak usia sekolah dasar dengan pembesaran gondok dan kekurangan zat besi di Maroko juga menunjukkan bahwa peningkatan T4 yang signifikan pada anak yang diintervensi garam fortifikasi iodium dan zat besi terjadi setelah 9 bulan.¹¹

Peningkatan fT4 pada analisis ini selain dipengaruhi oleh kadar fT4 awal juga oleh kadar T3 awal. Sejalan dengan hal tersebut, secara teori dapat dijelaskan bahwa peningkatan fT4 akan terjadi jika kadar T3 berkurang dan/ atau di bawah normal. Sekresi T4 akan meningkat sejalan dengan peningkatan kebutuhan T4 untuk dikonversi menjadi T3. Oleh karena itu, uji ancova yang menunjukkan tidak adanya perbedaan peningkatan kadar fT4 antar kelompok dalam analisis ini terjadi karena kadar T3 pada awal intervensi masih dalam rentang normal sehingga peningkatan fT4 juga tidak terlalu berarti.

Uji ancova pada perubahan kadar T3 menunjukkan bahwa walaupun tidak ada perbedaan yang nyata antar kelompok, akan tetapi terjadi peningkatan kadar T3 pada kelompok suplementasi I+Fe, sedangkan pada kelompok lain menunjukkan penurunan kadar T3. Besarnya perubahan kadar T3 pada analisis ini dipengaruhi oleh konsentrasi awal feritin dan T3 awal. Hal ini memberi gambaran bahwa suplementasi ganda I+Fe lebih efektif untuk meningkatkan kadar T3 dibandingkan dengan suplementasi tunggal iodium atau zat besi (Fe).

Kenaikan kadar T3 yang tidak terlalu tinggi pada kelompok suplementasi I+Fe dan penurunan kadar T3 pada kelompok suplementasi iodium, zat besi (Fe) dan placebo kemungkinan karena gangguan konversi T4 ke T3 akibat asupan kalori dan protein yang rendah dari partisipan penelitian. Sebanyak 61.5 persen partisipan penelitian mempunyai asupan energi kurang dari 70 persen AKG, suatu keadaan kekurangan masukan protein tingkat berat, dan sebanyak 54.7 persen partisipan penelitian mempunyai asupan protein kurang dari 70 persen AKG (defisiensi berat).

Konversi T4 ke T3 diaktivasi oleh enzim 5'-deiodinase yang distimulasi oleh insulin dan dihambat oleh glukagon.²⁰ Asupan kalori dan protein yang rendah kemungkinan akan menyebabkan gangguan stimulasi insulin sehingga akan menghambat konversi T4 ke T3. Gangguan konversi T4 ke T3 atau deiodinasi T3 yang mengubah T3 menjadi inaktif secara metabolik (rT3).^{20,21} Keadaan ini akan mengabaikan penurunan kadar T3 dan peningkatan kadar rT3. Pengamatan epidemiologis di Sudan menunjukkan bahwa

GAKI berkaitan dengan defisiensi protein-energi, defisiensi Vitamin A dan anemia.²²

Beberapa penelitian epidemiologis sebelumnya telah membuktikan bahwa pemberian multigizi iodium dan zat besi menunjukkan efek sinergis terhadap perbaikan hormon tiroid.^{11,23,24} Secara umum, hasil uji ancova penelitian ini menunjukkan adanya suatu mekanisme saling mempengaruhi antara feritin, fT4 dan T3. Kadar feritin dipengaruhi oleh hormon tiroksin bebas (fT4), selanjutnya, kadar fT4 dipengaruhi oleh T3, sedangkan kadar T3 dipengaruhi oleh kadar feritin. Selain daripada itu, kecukupan energi dan protein diduga juga terlibat dalam mempengaruhi status zat besi dan fungsi tiroid partisipan penelitian. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa selain karena adanya mekanisme umpan balik negatif hormon tiroid-TSH, kadar TSH juga dipengaruhi oleh kadar feritin dan konsumsi protein. Peran protein ini diduga karena fungsinya sebagai protein pengangkut hormon atau sebagai enzim.

KESIMPULAN

Suplementasi ganda iodium dan zat besi (Fe) tidak berbeda nyata secara statistik dengan suplementasi tunggal iodium atau zat besi (Fe) terhadap perubahan feritin, TSH, fT4 dan T3.

SARAN

Durasi intervensi 13 minggu terlalu pendek untuk melihat pengaruh suplementasi 840 µg iodium dan/ atau suplementasi zat besi (Fe) berisi 60 mg elemental besi terhadap perubahan ferritin, TSH, Ft4 dan T3. Untuk memberikan bukti yang lebih kuat pengaruh suplementasi iodium dan zat besi terhadap fungsi tiroid

dan status besi, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan durasi intervensi yang lebih lama pada daerah dengan prevalensi hipotiroid dan anemi lebih tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, atas terlaksananya penelitian Pengaruh Suplementasi Ganda Iodium dan Zat Besi (Fe) Terhadap Fungsi Tiroid dan Status Besi Anak Sekolah Dasar. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Balai Litbang GAKI yang telah memberikan dana pada penelitian ini.

Pada kesempatan yang baik ini, kami juga menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Wonosobo beserta jajarannya, Kepala Puskesmas Kertek Wonosobo, Petugas Gizi, Bidan Desa Banjarsari dan Desa Tlogodalem, Kepala Desa Banjarsari dan Desa Tlogodalem Kecamatan Kertek, Kabupaten Wonosobo, Kepala Sekolah SD Tlogodalem, SD Banjarsari dan MI Tlogodalem, seluruh partisipan penelitian beserta orang tua dan pihak-pihak lain yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga kegiatan penelitian dapat berjalan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Hetzel, BS. *Towards The Global Elimination of Brain Damage Due to Iodine Deficiency*. New Delhi: Oxford University Press; 2004.
- Beard JL, Brigham DE, Kelly SK, Green MH. Plasma Thyroid Hormone Kinetics are Altered in Iron Deficiency Rats. *J Nutr*. 1998; 128: 140-8.
- Beard JL, Borel MJ. Impaired Thermo-regulation and Thyroid Function in Iron Deficiency Anemia. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52: 813-9.
- Dillman E, Gale C, Green W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in Iron Deficiency due to Altered Triiodothyronine Metabolism. *Am J Physiol*. 1980; 239, R377-R381.
- Sonja YH, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron Deficiency Anemia Reduces Thyroid Peroxidase Activity in Rats. *The Journal of Nutrition*. 2002; 1951-1955.
- Gropper SS, Smith JL, Groff JL. *Advanced Human Nutrition*. Fifth Edition. Australia: Wadsworth/Cengage Learning; 2009.
- Marqusee E. The Blood in Hypothyroidism. In Braverman LE, Utiger RD. *Werner's and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text*. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 803-806
- Eftekhari MH, Simondon KB, Jalali M, Keshavarz SA, Elguero E, Eshraghian MR, et al. Effects of Administration of Iron, Iodine and Simultaneous Iron-Plus-Iodine on The Thyroid Hormone Profile in Iron-Deficient Adolescent Iranian Girls. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60; 545-552.
- Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Iron Supplementation in Goitrous, Iron-Deficient Children Improves Their Response to Oral Iodized Oil. *European Journal of Endocrinology*. 2000; pp. 217-223.

10. Hess SY, Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Hurrell RF. Treatment of Iron Deficiency in Goitrous Children Improves The Efficacy of Iodized Salt in Côte d'Ivoire. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75; pp. 743–748.
11. Zimmermann MB, Zeder C, Chaouki N, Torresani T, Saad A, Hurrell RF. Addition of Microencapsulated Iron to Iodized Salt Improves The Efficacy of Iodine in Goitrous, Iron-Deficient Children: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *European Journal of Endocrinology.* 2002; 147; pp. 747–753.
12. Ministry of Health, Directorate General of Community Health, Directorate of Community Nutrition. Technical Assistance for Evaluation on Intensified iodine Deficiency Control Project. *Final Report.* Jakarta; 2003.
13. Kementerian Kesehatan RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional. *Laporan.* Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2007.
14. Lubis B, Saragih RAC, Gunadi D, Rosdiana N, Andriani E. Perbedaan Respon Hematologi dan Perkembangan Kognitif pada Anak Anemia Defisiensi Besi Usia Sekolah Dasar yang Mendapat Terapi Besi Satu Kali dan Tiga kali Sehari. *Sari Pediatri.* 2008; 10 (3): 184-9.
15. Dewi KML, Sutiari NK, Wulandari LPL. Status Anemia Gizi Besi dan Konsumsi Zat Gizi pada Anak Usia Sekolah di Lima Panti Asuhan di Kota Denpasar. *Indonesian Journal of Public Health.* 2012; 1 (1): 35 – 42.
16. Cohen J. *Statistical Power Analysis for The Behavioral Sciences.* New York: Academic Press, Inc; 1977.
17. Guthrie HA, Picciano MF. *Human Nutrition,* St Louis Missouri: Mosby; 1995.
18. Mahan LK, Stump SE. *Food, Nutrition and Diet Therapy.* USA: Saunders; 2004.
19. Lee RD, Nieman DC. *Nutritional Assessment.* Fifth Edition. New York: McGraw Hill; 2010.
20. Matzen LE, Andersen BB, Jensen BG, Gjessing HJ, Sindrup SH, Kvetny J. Different Short-Term Effect of Protein and Carbohydrate Intake on TSH, Growth Hormone (GH), Insulin, C-peptide, and Glucagon in Humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990; 50(7): 801-805.
21. Mitsuma T, Ito Y, Hirooka Y, Kayama M, Izumi M, Hasegawa M, et al. The Effects of Soybean Diet on Thyroid Hormone and Thyrotropin Levels in Aging Rats. *Endocrine regulations.* 1998; 32: 183-186.
22. Elnour A, Hambraeus L, Eltom M, Dramaix M, Bourdoux P. Endemic Goiter with Iodine Sufficiency: a Possible Role for The Consumption of Pearl Millet in The Etiology of Endemic Goiter. *Am J Clin Nutr.* 2000; 7: 59-66.
23. Saidin, Muherdiyantiningsih M, Ridwan E, Ikhsan N, Lamid A, Sukati, et al. Efektifitas Penambahan Vitamin A dan Zat Besi pada Garam Beriodium terhadap Status Gizi dan Konsentrasi Belajar Anak Sekolah Dasar. *Penelitian Gizi dan Makanan.* 2002; 25(1): 14-25.

24. Wijaja EM, Untoro J, Karyadi E, Wibowo L, Gross R. Efficacy of Daily and Weekly Multiple Micronutrient Food-Like Tablets for The Correction

of Iodine Deficiency In Indonesian Males Aged 6-12 Mo. *Am J Clinical Nutrition*. 2007; 85: 137-143.