



Penyakit Gangguan Gizi

dr. Gita Sekar Prihanti MPdKed

Micronutrient

Kegunaan Micronutrients:

- Regulasi tumbuh-kembang dan aktivitas fisik
- Pendukung imunitas
- Fungsi reproduksi

Mikro...: sebab kebutuhan kecil tapi mutlak !!

3 macam micronutrient utama penyebab defisiensi:

- Yodium
- Vitamin A
- zat besi (Fe)

Penyakit Gangguan Vitamin

- Hipervitaminosis A dan D
- Defisiensi vitamin A
- Defisiensi vitamin D
- Defisiensi vitamin E
- Defisiensi vitamin K
- Defisiensi C
- Defisiensi vitamin B (B₁, B₆, B₁₂)

Besaran masalah KVA

Anak Pra-sekolah

- **Manifestasi klinis : 3 juta orang (Asia and Afrika)**
- **Subklinis (serum retinol <20 ug%): 100- 40 million**
- **Kebutaan : 250,000-500,000 tiap tahun → CFR 90 %**

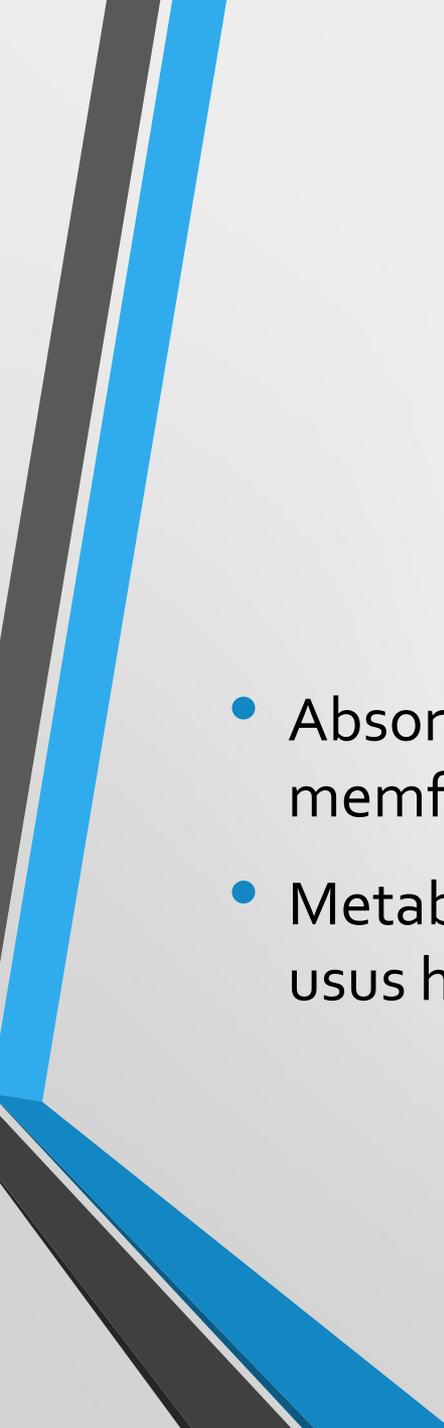
Ibu Hamil :

25-30% buta senja (di bberapa negara Asia)

- 
- Indonesia diperkirakan mempunyai angka kejadian buta senja pada anak prasekolah sekitar 0,6%, sedangkan jumlah anak prasekolah dengan defisiensi vitamin A mencapai 1,8 juta.

- Vitamin A → sekumpulan zat bioaktif yang larut dalam lemak → golongan asam retinoat.
- Fungsi Vitamin A :
 - fungsi fisiologis tubuh
 - tumbuh kembang anak,
 - penglihatan,
 - imunitas tubuh,
 - reproduksi
 - jaringan kulit.
- Setidaknya 500 gen diduga diregulasi oleh asam retinoat.

- Manusia tidak dapat mensintesis sendiri dan mendapatkannya dari makanan sehari-hari.
- Sumber hewani → bentuk vitamin A yang aktif
- Sumber nabati → provitamin A = karotenoid yang akan mengalami serangkaian metabolisme sebelum dapat digunakan oleh tubuh.

- 
- Absorpsi vitamin A membutuhkan lemak, yang akan memfasilitasi masuknya retinoid ke dalam usus.
 - Metabolisme retinoid → terutama di bagian proksimal usus halus.

Etiologi

- Kekurangan vitamin A dapat terjadi sejak bayi baru lahir.
- Sumber utama vitamin A pada masa bayi → ASI termasuk kolostrum → dipengaruhi oleh status vitamin A ibu.
- Bila ibu mengalami defisiensi vitamin A maka kadar vitamin A dalam ASI nya juga rendah.

- Asupan makanan rendah lauk hewani yang kaya akan vitamin A seperti susu, keju, telur, hati membuat sulit bagi seorang anak untuk memenuhi kebutuhan harian vitamin A.
- Sumber nabati seperti daun hijau, buah berwarna kuning-oranye mengandung karotenoid yang tinggi.
- Tetapi rasio konversi karoten ke retinol di usus sangat rendah.

- Untuk menghasilkan setara 1 μg retinol dibutuhkan 12 μg β -karoten atau 24 μg α -karoten atau β -kriptoxantin.
- Sehingga diperlukan karotenoid dalam jumlah yang sangat besar untuk memenuhi kebutuhan harian vitamin A dan ini tidak mungkin dikonsumsi oleh seorang anak.
- Ini menjelaskan mengapa pada masyarakat yang tingkat konsumsi sayuran dan buah cukup baik masih terdapat defisiensi vitamin A.

Defisiensi vitamin A+infeksi

- Infeksi yang sering terjadi pada anak dengan defisiensi vitamin A memperburuk keadaan.
- Asupan menjadi lebih rendah karena penurunan nafsu makan
- Adanya gangguan absorpsi
- Kebutuhan meningkat akibat katabolisme
- Ekskresi urin yang tinggi

Defisiensi vitamin A

- ialah keadaan kekurangan vitamin A yang ditandai dengan menurunnya cadangan vitamin A di hati menjadi lebih rendah dari $20 \mu\text{g/g}$ ($0,07 \mu\text{mol/g}$).
- Kadar retinol serum masih mungkin normal.
- Kadar retinol serum kurang dari $20 \mu\text{g/dL}$ ($0,07 \text{ mol/L}$) dianggap sebagai batas keadaan defisiensi vitamin A
 - walaupun pada populasi dengan cadangan vitamin A di hati yang cukup, kadar retinol serum rata-rata di atas $30 \mu\text{g/dL}$ ($1,05 \mu\text{mol/L}$).

- Gangguan akibat defisiensi vitamin A (*vitamin A deficiency disorders*) → gangguan fisiologis akibat kekurangan vitamin A.
- Gangguan subklinis misalnya:
 - gangguan mobilisasi zat besi,
 - gangguan diferensiasi sel dll
- Gangguan klinis misalnya :
 - peningkatan episode infeksi,
 - anemia
 - xeroftalmia.
- Xeroftalmia → manifestasi klinis okuler defisiensi vitamin A → puncak gunung es defisiensi vitamin A.

Anemia+defisiensi vitamin A

- Anemia dapat terjadi pada defisiensi vitamin A walaupun hingga saat ini tidak dikenal istilah anemia defisiensi vitamin A.
- Mekanisme terjadinya anemia :
 - diduga karena ada peran vitamin A dalam mobilisasi dan transport zat besi, serta hematopoiesis.
- Vitamin A berperan dalam :
 - proliferasi dan diferensiasi sel progenitor eritrosit,
 - potensiasi imunitas dan
 - penurunan anemia karena infeksi, mobilisasi zat besi dari jaringan.

- Penelitian epidemiologis → pada populasi yang mengalami defisiensi vitamin A juga mempunyai prevalensi anemia yang tinggi.
- Uji klinis tentang manfaat suplementasi vitamin A pada anak dengan anemia → peningkatan :
 - kadar hemoglobin,
 - hematokrit,
 - saturasi transferrin dan
 - zat besi serum,
 - namun tidak mempunyai efek terhadap kadar feritin.
- Perbaikan parameter anemia tidak terjadi apabila suplementasi vitamin A dilakukan terhadap populasi dengan angka defisiensi vitamin A rendah

- Vitamin A → menjaga integritas sel epitel → Defisiensi vitamin A → perubahan pada epitel di mata, saluran napas, saluran kemih.
- Vitamin A → peran dalam imunitas seluler dan humoral → defisiensi vitamin A → anak mudah sakit dan bila sakit cenderung berat.

Vitamin A menurunkan kematian anak

- Usia 6 bln-5 thn : 24-25%
 - Suatu metaanalisis yang menggabungkan 43 uji klinis dan melibatkan 215.633 anak subyek
- Neonatus 12 %
- Vitamin A mengurangi kejadian campak dan diare
- Kematian akibat campak, infeksi saluran nafas atau meningitis tidak turun secara spesifik
- Angka kematian spesifik karena diare menurun hingga 30%

KLASIFIKASI XEROPHTHALMIA

- X1A - Conjunctival Xerosis
- X1B - Bitot's Spot with Conjunctival Xerosis
- X2 - Corneal Xerosis
- X3A - Corneal ulceration with Xerosis
- X3B - Keratomalacia
 - XN - Night blindness
 - XF - Xerophthalmia fundus
 - Xs - Corneal scar
 - XB - Bitot'sspot

Kriteria bagi Problem Kesehatan Masyarakat Nasional:

- X1B lebih dari 2.0%
- X2 + X3A + X3B lebih dari 0,01%
- Xs lebih dari 0,1%
- Plasma Vit.A kurang dari 10 ug/dl, melebihi 5%

Pencegahan dan terapi

- Suplementasi dan fortifikasi makanan dengan vitamin A.
- Penelitian suplementasi vitamin A 200.000 IU tiap 6 bulan dilaksanakan di Aceh → penurunan angka mortalitas sebesar 34%.
- Penelitian serupa di berbagai negara Asia dan Afrika → angka penurunan mortalitas antara 19-54%.

- 
- Saat ini di Indonesia → suplementasi vitamin A terhadap anak 6-59 bulan.
 - Bayi di bawah 1 tahun mendapatkan kapsul vitamin A 100.000 IU sekali dalam setahun.
 - Anak usia 1-5 tahun mendapatkan kapsul vitamin A 200.000 IU dua kali dalam setahun yaitu setiap bulan Pebruari dan Agustus.

Fortifikasi pangan

- Fortifikasi pangan → cara yang efektif dan murah untuk mengatasi masalah defisiensi gizi mikro.
- Di banyak negara hal ini sudah dilakukan.
- Dilakukan terhadap minyak sayur, margarin, tepung, gula.
- Di Indonesia pernah dilakukan fortifikasi vitamin A ke MSG tapi kemudian dihentikan karena fortifikasi merubah bentuk MSG menjadi kecoklatan.
- Saat ini sedang dirancang peraturan yang mewajibkan fortifikasi vitamin A ke dalam minyak goreng.

- 
- Bahan makanan yang mengandung tinggi vitamin A perlu dimasukkan dalam menu sehari-hari.
 - Retinol bebas tidak terdapat dalam bahan makanan.
 - Retinil palmitat, suatu precursor dan bentuk penyimpanan retinol terdapat sumber hewani.

- Sumber nabati yang mengandung kadar karotenoid tinggi → sayuran berwarna hijau dan buah berwarna kuning tua atau oranye.
- *Retinol activity equivalent* → standar pengukuran vitamin A yang dipakai saat ini.
- Dua microgram beta karoten dalam bentuk suplemen → menghasilkan 1 μg retinol → rasio RAE menjadi 2:1.

- Dalam bahan makanan dibutuhkan 12 μg β -karoten \rightarrow menghasilkan 1 μg retinol \rightarrow rasio RAE menjadi 12:1.
- Karotenoid lain dalam bahan makanan yang lebih sulit diabsorpsi dibandingkan β -karoten mempunyai rasio RAE 24:1.
- Tabel 2 memperlihatkan beberapa bahan makanan yang tinggi kadar RAE nya.
- Standar lama yang masih sering digunakan ialah International Unit (IU), ini setara dengan 0,3 μg retinol.

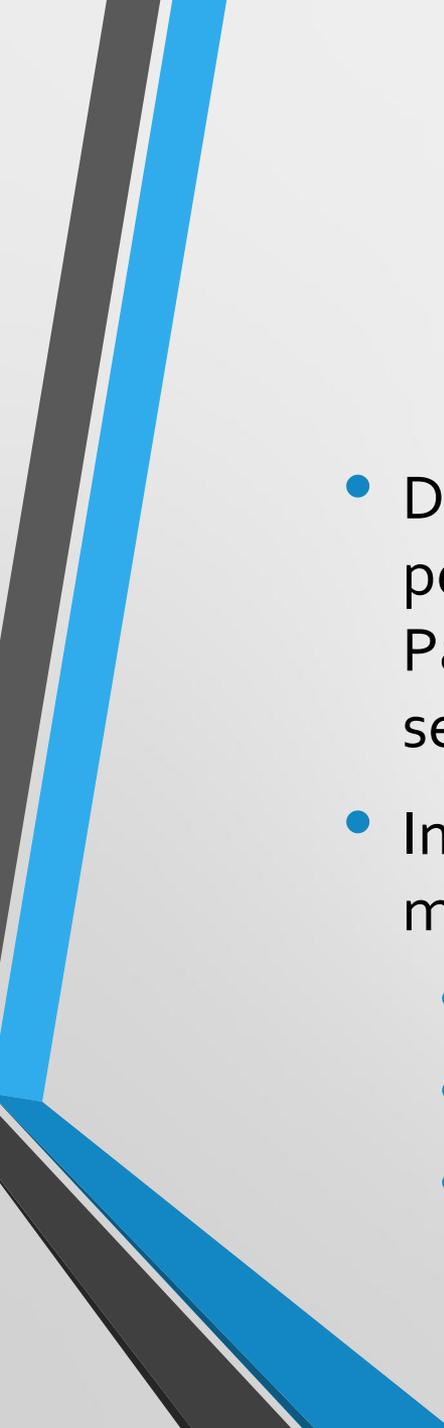
Tabel 2. Daftar bahan makanan yang mengandung tinggi vitamin A

Bahan makanan	berat (g)	ukuran rumah tangga	retinol activity equivalent
Daging kalkun panggang/masak	145	1 cangkir	15569
Daging sapi termasuk hati	85	2 potong besar	8542
Daging ayam	145	1 cangkir	2542
Sosis hati babi	56,7	2 potong	2393
Ubi jalar direbus dengan kulit tanpa garam	146	1 buah	1403
Wortel segar	110	1 cangkir	919
Hati ayam	19	1 buah	780
Kailan	190	1 cangkir	771
Bit	144	1 cangkir	552
Labu kuning rebus tanpa garam	245	1 cangkir	163
Bayam segar	30	1 cangkir	141
Telur segar	50	1 butir	80

Defisiensi Vitamin D dan Kalsium

- Vitamin D → vitamin larut dalam lemak → prohormon yang memiliki fungsi utama kekuatan tulang
- Defisiensi vitamin D → kelemahan tulang → *rickets* pada masa anak dan *osteomalacia* pada masa dewasa.
- *Rickets* pertama kali dipublikasikan oleh Daniel Whistler dan Francis Glisson di Inggris pada abad ke-17.
- Kasus *rickets* semakin lama semakin meningkat, namun pada akhirnya dapat dicegah sejak ditemukan paparan sinar matahari dan *cod liver oil* dapat mencegah dan mengobati defisiensi vitamin D.

- Sejak ditemukan vitamin D, kasus *rickets* menurun drastis, namun pada dekade terakhir kasus *rickets* akibat defisiensi vitamin D kembali meningkat karena berbagai sebab.
- Peningkatan kasus *rickets* :
- Australia melaporkan 126 kasus selama periode 10 tahun,
- Kanada melaporkan 104 kasus selama periode 2 tahun,
- Amerika terjadi peningkatan kasus *rickets* dari 65 kasus antara tahun 1975-1985 menjadi 166 kasus antara tahun 1986-2003.
- Penduduk Asia Selatan terutama India dan Pakistan 69%-82% menderita defisiensi vitamin D dengan kadar 25 (OH)-D < 20 ng/ml.

- 
- Defisiensi vitamin D ini tidak hanya dialami oleh penduduk Asia Selatan yang tinggal di India dan Pakistan, namun juga yang tinggal di negara maju seperti Inggris, Denmark, dan Norwegia.
 - Ini menandakan defisiensi vitamin D tidak semata-mata karena faktor kemiskinan, namun juga karena :
 - pemberian nutrisi yang tidak berimbang,
 - pengolahan makanan yang berlebihan,
 - paparan sinar matahari yang minimal.

Hubungan Defisiensi vitamin D dengan penyakit lain

- Kesehatan tulang
- Diabetes mellitus
- Penyakit kardiovaskuler
- Kanker
- Penyakit autoimun dll
- → Oleh karena itu kewaspadaan terhadap kemungkinan defisiensi vitamin D pada anak perlu ditingkatkan.

Metabolisme vitamin D

- Bentuk Vitamin D :

- vitamin D₂ (*ergocalciferol*) → dari bahan nabati (tumbuh-tumbuhan)
- vitamin D₃ (*cholecalciferol*) →
 - dari bahan hewani seperti ikan, kuning telur, dan sebagainya;
 - diproduksi oleh tubuh sendiri melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang memiliki panjang gelombang 290-320 nm, yang berasal dari sinar matahari dan *7-dehydrocholseterol* di kulit

- Paparan sinar matahari yang berlebihan → tidak akan menyebabkan produksi vitamin D₃ juga berlebihan → karena vitamin D₃ yang terbentuk dengan cepat akan diubah menjadi *tachysterol* dan *lumisterol* yang tidak aktif.
- Mekanisme inilah yang mencegah intoksikasi vitamin D akibat paparan sinar matahari berlebihan

- Vitamin D yang diproduksi di kulit (vitamin D₃) maupun vitamin D yang berasal dari makanan atau suplementasi (vitamin D₂ dan D₃) → berikatan dengan *vitamin D binding protein* (DBP) → dibawa ke hepar untuk dihidroksilasi menjadi *25-hydroxyvitamin-D* [25(OH)-D] → beredar dalam sirkulasi darah.
- Masa paruh 25(OH)-D / *calcidiol* cukup panjang yaitu 2-3 minggu sehingga sering digunakan sebagai indikator status vitamin D dalam tubuh.

- Di ginjal → $25(\text{OH})\text{-D}$ dihidroksilasi oleh enzim *1- α -hydroxylase* menjadi $1,25\text{-dihydroxyvitamin-D}$ [$1,25(\text{OH})_2\text{-D}$] → merupakan bentuk aktif vitamin D → *calcitriol* → bekerja pada :
 - intestinal → meningkatkan penyerapan kalsium,
 - tulang → meningkatkan proses mobilisasi tulang,
 - kelenjar paratiroid → menekan produksi hormone paratiroid

- Vitamin D → suatu hormon yang strukturnya menyerupai hormone steroid lainnya.
- Sepanjang paparan sinar matahari adekuat → tubuh tidak akan kekurangan vitamin D → meskipun asupan makanan/suplementasi vitamin D tidak memadai.

- Produksi vitamin D distimulasi oleh :
 - hormone paratiroid
 - kadar serum kalsium atau fosfor.
- Apabila kadar serum kalsium atau fosfor rendah → produksi hormone paratiroid meningkat → menstimulasi konversi 25(OH)-D menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ di ginjal dan meningkatkan resorpsi kalsium tulang.
- Peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ →
 - meningkatkan penyerapan kalsium intestinal,
 - meningkatkan reabsorpsi kalsium di ginjal
 - meningkatkan mobilisasi kalsium tulang.
- Apabila kadar serum kalsium menjadi normal → keseimbangan antara hormon paratiroid dan $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ menjadi normal kembali.
- Mekanisme keseimbangan ini yang menjaga kadar serum kalsium dan fosfor tetap normal dan tulang tetap dalam keadaan sehat.

Sumber vitamin D

- Paparan UVB sinar matahari,
- Makanan mengandung vitamin D,
- Makanan difortifikasi vitamin D
- Suplementasi vitamin D.
- Sebagian besar vitamin D tubuh berasal dari paparan UVB sinar matahari.
- Satu dosis paparan UVB sinar matahari = 1 MED = *minimum erythema dose* = lamanya paparan UVB sinar matahari yang menyebabkan eritema minimal pada kulit (warna kulit menjadi pink) = 10.000-20.000 IU vitamin D

- Waktu yang dibutuhkan 1 MED :
 - etnis kulit putih adalah 4-10 menit,
 - etnis kulit hitam 60-80 menit.
- Paparan UVB sinar matahari paling tinggi → tengah hari (antara jam 10.00 sampai dengan 14.00),
- Pagi dan sore hari yang dominan → ultraviolet A (UVA) dengan panjang gelombang 320-400 nm.

Faktor yang menghambat paparan UVB sinar matahari

- Kulit hitam (melanin tinggi),
- Memakai pakaian yang menutup seluruh tubuh,
- Menggunakan pelindung matahari (*sunscreen*),
- Tinggal di daerah geografis $> 35^{\circ}$ lintang utara atau lintang selatan

- Makanan yang mengandung vitamin D tidak banyak →
 - kuning telur mengandung 20-25 IU per butir,
 - ikan salmon atau tuna mengandung 345-360 IU/100 g,
 - susu sapi 3-40 IU/L.

- Cara memasak makanan mempengaruhi kandungan vitamin D :
 - Ikan yang digoreng → menurunkan kandungan vitamin D hingga 50%,
 - Ikan yang dibakar → tidak mengurangi kandungan vitamin D.
 - Air Susu Ibu (ASI) mengandung vitamin D sekitar 15-50 IU/L.
- Bayi yang mengonsumsi ASI 750 ml/hari → vitamin D hanya 11-38 IU/hari → sangat jauh dari kebutuhan apabila bayi tidak terpapar UVB sinar matahari.

- Makanan yang difortifikasi vitamin D:
 - susu formula mengandung 400 IU/L,
 - susu soya mengandung 400 IU/L,
 - margarin mengandung 60 IU/sendok makan,
 - sereal mengandung 40 IU/saji.
- Suplementasi vitamin D
 - Berupa tablet atau sirup tunggal atau kombinasi dengan multivitamin lainnya
 - Suplementasi vitamin D₃ 3 kali lebih poten dibandingkan vitamin D₂.

Defisiensi vitamin D

- Status vitamin D tubuh → berdasarkan kadar $25(\text{OH})\text{-D}$ →
 - Karena masa paruh $25(\text{OH})\text{-D}$ cukup panjang yaitu 2-3 minggu → lebih panjang dibandingkan $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ yang memiliki masa paruh 4 jam.
 - $25(\text{OH})\text{-D}$ mudah diperiksa
 - Memiliki kadar paling tinggi di antara metabolit vitamin D lainnya
 - Memiliki korelasi yang kuat antara keadaan defisiensi $25(\text{OH})\text{-D}$ dengan gejala klinis.

- Defisiensi vitamin D → hormon paratiroid akan meningkat dan merangsang aktifitas 1- α -hydroxylase → peningkatan kadar 1,25(OH)₂-D → bentuk aktif vitamin D ini tidak bisa digunakan sebagai indikator status vitamin D tubuh → oleh karena kadarnya justru normal atau bahkan meningkat dalam keadaan defisiensi vitamin D.

- Vitamin D normal → kadar 25(OH)-D 50-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL.
- Pada penderita *Rickets* 86% kadar 25(OH)-D < 20 nmol/L (< 8 ng/mL)
- Pada anak hipokalsemia 94% kadar 25(OH)-D <20 nmol/L (< 8 ng/mL).
- Puncak kejadian rickets pada anak → antara usia 3-18 bulan
- Gejala *rickets* akan muncul sebulan setelah mengalami defisiensi vitamin D.

Fase-fase defisiensi vitamin D:

- fase I →
 - penurunan 25(OH)-D,
 - hipokalsemia,
 - eufosfatemia,
 - kadar $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$, masih normal atau sedikit meningkat;
- fase II →
 - Penurunan 25(OH)-D,
 - peningkatan hormon paratiroid memobilisasi kalsium tulang,
 - eukalsemia,
 - hipofosfatemia,
 - peningkatan alkali fosfatase;
- fase III
 - kadar 25(OH)-D sangat rendah,
 - hipokalsemia,
 - hipofosfatemia,
 - peningkatan alkali fosfatase,
 - tanda demineralisasi tulang.

Tabel 1. Status vitamin D pada anak berdasarkan kadar 25(OH)-D

Sumber: Mirsa M, et al. Pediatrics. 2008

Status vitamin D	Kadar 25(OH)-D, nmol/L (ng/mL)
Defisiensi berat	$\leq 12,5$ (5)
Defisiensi	$\leq 37,5$ (15)
Insufisiensi	37,5-50,0 (15-20)
Normal	(20-100)
Kelebihan	>250 (100)
Intoksikasi	>375 (150)

Penyebab defisiensi vitamin D

- Defisiensi yang berhubungan dengan paparan UVB
- Defisiensi yang berhubungan dengan kondisi medis/fisik.

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan paparan UVB

- Usia tua.
 - Kadar *7-dehydrocholesterol* di kulit menurun, mobilitas menurun hingga paparan UVB menurun, kemampuan ginjal memproduksi $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$, menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun.
- Kulit gelap.
 - Melanin kulit sangat tinggi → menghambat paparan UVB untk mensintesis vitamin D_3 .
 - Membutuhkan paparan UVB 10-50 kali lebih lama dibandingkan populasi berkulit putih untuk menghasilkan vitamin D_3 yang sama.

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan paparan UVB

- Musim dan letak geografis.
 - Pada musim dingin dan pada daerah yang terletak pada lintang utara atau lintang selatan → lapisan ozon relatif lebih tebal → paparan UVB tidak cukup untuk memproduksi vitamin D.
- Penggunaan pelindung matahari (*sunscreen*).
 - Pelindung matahari (*sunscreen*) sangat efektif menyerap UVB → menurunkan sintesis vitamin D₃ hingga 99%.
- Penggunaan pakaian yang menutupi seluruh bagian tubuh → menghambat sintesis vitamin D.

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/fisik

- Malabsorpsi lemak.
 - Penyerapan vitamin D memerlukan lemak → Apabila terjadi gangguan penyerapan lemak → penyerapan vitamin D juga terganggu.
 - Contoh penyakit yang menyebabkan gangguan penyerapan lemak → penyakit Crohn's, fibrosis kistik, penyakit celiac, dan pembedahan intestinal.
- Penggunaan obat-obatan.
 - Penggunaan obat anti konvulsi jangka panjang → fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin, obat antimikroba seperti rifampisin, dan obat anti retroviral → dapat menyebabkan *osteomalacia* akibat defisiensi vitamin D → melalui induksi katabolisme $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$.

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/fisik

- Penyakit ginjal kronis.
 - Ginjal adalah tempat transformasi bentuk aktif vitamin D.
 - ginjal yang mengalami penyakit kronis, apalagi memerlukan dialysis akan menghambat transformasi vitamin D.
 - Penderita penyakit ginjal kronis memerlukan suplementasi $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ untuk mempertahankan keseimbangan kadar kalsium dan hormon paratiroid.
- Obesitas.
 - Anak obes memiliki risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar $25(\text{OH})\text{-D}$ lebih rendah dibandingkan anak non obes.
 - Mekanismenya bukan karena kekurangan *7-dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit menyimpan dan menghambat pelepasan vitamin D_3 yang sudah terbentuk di kulit kedalam sirkulasi darah.

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/fisik

- Asupan vitamin D rendah.
 - Asupan makanan sumber vitamin D atau susu yang difortifikasi vitamin D tidak adekuat akan menyebabkan defisiensi vitamin D.
- Status vitamin D maternal.
 - Vitamin D bisa ditransfer melalui plasenta → Ibu hamil yang menderita defisiensi vitamin D → menyebabkan cadangan vitamin D bayi juga rendah.
 - Bayi yang lahir prematur → cadangan vitamin D rendah → berisiko mengalami defisiensi vitamin D lebih tinggi.
 - Bayi yang memperoleh ASI eksklusif tanpa terpapar sinar matahari atau tanpa suplementasi vitamin D → risiko tinggi menderita defisiensi vitamin D.

Manifestasi klinis defisiensi vitamin D

- Penyerapan kalsium pada saluran intestinal apabila kadar vitamin D normal (>20 ng/ml) \rightarrow mencapai 30%, bahkan bisa mencapai 60-80% pada fase pertumbuhan yang cepat.
- Apabila terjadi defisiensi vitamin D, penyerapan kalsium pada saluran intestinal hanya 10-15%.

- Kadar serum kalsium yang rendah → merangsang produksi hormon paratiroid →
 - merangsang sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ di ginjal ;
 - meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal;
 - kehilangan fosfat melalui urin.
- Kadar kalsium dan fosfat yang rendah → menghambat proses mineralisasi tulang → *rickets* dan *osteomalacia*.

- Pada masa bayi dan remaja → pertumbuhan berlangsung sangat pesat → kebutuhan akan kalsium sangat tinggi → Tubuh tidak bisa mengkompensasi keadaan ini → gejala hipokalsemia seperti kejang dan tetani lebih menonjol dibandingkan gejala *rickets*.
- Sebaliknya pada masa anak-anak gejala klinis *rickets* lebih menonjol dibandingkan gejala hipokalsemia → karena metabolisme lebih rendah sehingga kadar serum kalsium dapat dipertahankan dengan memobilisasi kalsium tulang akibat hipertiroidisme sekunder.

Manifestasi klinis *rickets*

- abnormalitas struktur tulang penyangga tubuh seperti tulang tibia, iga, humerus, radius, dan ulna
- nyeri tulang.
- pelebaran pergelangan tangan dan kaki,
- genu varum atau valgum,
- *costochondral junction* yang prominen (*rachitic rosary*),
- penutupan fontanela lambat,
- *craniotabes*,
- *frontal bossing*.
- erupsi gigi terlambat dan mudah timbul karies gigi.

DAMPAK DEFISIENSI VITAMIN D

- kesehatan tulang
- kesehatan tubuh lainnya → Karena hampir sebagian besar sel atau jaringan tubuh mengandung reseptor vitamin D. → usus halus, usus besar, limfosit T dan B, sel β pankreas, sel otak, jantung, kulit, gonads, prostat, dan sel mononuklear →
 - sistem imunitas tubuh
 - pencegahan terhadap berbagai jenis kanker.
 - Autoimmune

Diagnosis defisiensi vitamin D

Berdasarkan :

- manifestasi klinis
- pemeriksaan radiologis
- laboratoris.

- Manifestasi klinis → deformitas tulang penyangga tubuh dan tanda-tanda hipokalsemia seperti kejang atau tetani.
- Gambaran radiologis → tanda-tanda osteopenia, penipisan korteks tulang panjang, patah tulang, pelebaran dan/atau robekan metafise tulang.
- Gambaran laboratoris → hipofosfatemia, hipokalsemia, peningkatan alkali fosfatase (ALP), dan peningkatan hormon paratiroid.
- Konfirmasi diagnosis → penurunan kadar serum 25(OH)-D.
- Kadar serum $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ bisa normal atau meningkat → sebagai akibat peningkatan kadar hormon paratiroid.

Pengobatan defisiensi vitamin D

Usia anak	Dosis vitamin D, IU/hari
< 1 bulan	1000
1-12 Bulan	1000-5000
> 12 bulan	>5000

Indikasi harus segera diberikan suplementasi vitamin D

Anak yang menunjukkan :

- Gejala klinis hipokalsemia akibat defisiensi vitamin D
- Gejala klinis penyakit *Rickets*
- Kadar vitamin D pada level defisiensi (<20 ng/mL).

Dosis vitamin D bervariasi sesuai usia anak

- Untuk mempercepat peningkatan kadar 25(OH)-D → suplementasi vitamin D₂ 50.000 IU/minggu selama 8 minggu → sangat efektif.
- Anak yang menderita defisiensi vitamin D berat → suplementasi vitamin D₂ 50.000 IU/minggu dapat ditambahkan untuk 8 minggu berikutnya.
- Apabila disertai malabsorpsi lemak → dosis suplementasi vitamin D₂ ditingkatkan menjadi 50.000 IU, 2-3 kali seminggu.
- Untuk mencegah berulangnya defisiensi vitamin D →
 - suplementasi vitamin D₃ 1000 IU atau vitamin D₂ 50.000 IU dua kali sebulan,
 - atau diberikan suplementasi vitamin D₃ 100.000 IU setiap 3 bulan.

- Evaluasi keberhasilan pengobatan →
 - bulan pertama : pemeriksaan kadar kalsium, fosfat dan alkali fosfat
 - bulan ketiga,
 - evaluasi setiap tahun.
- Respon perbaikan biokimia biasanya terjadi setelah 1-2 minggu pengobatan dengan tanda awal berupa peningkatan kadar fosfat.

- Pada bulan ke-3 setelah pengobatan dilakukan pemeriksaan kadar kalsium, fosfat, magnesium alkali fosfat, 25(OH)D, hormon paratiroid, rasio kalsium/kreatinin urin dan evaluasi radiologis.
- Setiap tahun dilakukan pemeriksaan kadar 25(OH)D.
- Apabila dalam kurun waktu 3 bulan pengobatan tidak ada perbaikan klinis maupun radiologis, maka pertimbangkan kemungkinan adanya malabsorpsi, penyakit hati, atau dosis tidak adekuat.

- Pengobatan terhadap hipokalsemia diberikan suplementasi kalsium per-oral dengan dosis 30-75 mg elemental kalsium/kg berat badan/hari dibagi 3 dosis.
- Apabila ada tanda tetani atau konvulsi diberikan kalsium intravena berupa kalsium glukonat 10-20 mg elemental kalsium/kg berat badan perlahan dalam waktu 5-10 menit.
- Dosis 10-20 mg elemental kalsium glukonat identik dengan 1-2 ml kalsium glukonat 10%.
- Dosis kalsium diturunkan setengahnya setelah 1-2 minggu pengobatan dan apabila pemberian vitamin D mencapai dosis pemeliharaan dan kadar 25(OH)D sudah normal maka suplementasi kalsium tidak dibutuhkan lagi.

Pencegahan defisiensi vitamin D

- Defisiensi vitamin D tidak hanya berdampak buruk pada kesehatan tulang, namun berdampak buruk pula pada kesehatan tubuh secara keseluruhan.
- Oleh karena itu defisiensi vitamin D harus dicegah sedini mungkin.
- *American Academy of Pediatrics (AAP)* pada tahun 2003 merekomendasikan suplementasi vitamin D 200 IU/hari pada bayi, anak dan remaja.
- Dosis ini dapat mempertahankan kadar 25(OH)-D ≥ 11 ng/mL.
- Kadar 25(OH)-D ini ternyata berada pada level defisiensi (<20 ng/mL).

Tahun 2008, AAP merekomendasikan suplementasi vitamin D 400 IU/hari pada beberapa keadaan sebagai berikut:

- Bayi yang memperoleh ASI eksklusif direkomendasikan suplementasi vitamin D 400 IU/hari sejak beberapa hari setelah lahir.
 - Suplementasi dihentikan apabila bayi mendapatkan susu formula yang difortifikasi vitamin D minimal 1 liter perhari.

Rekomendasi AAP (2008)

- Bayi yang tidak memperoleh ASI eksklusif, suplementasi vitamin D 400 IU/hari diberikan apabila susu formula yang dikonsumsi <1000 ml/hari.
- Remaja yang tidak mendapatkan susu formula atau makanan yang difortifikasi vitamin D direkomendasikan diberikan suplementasi vitamin D 400 IU/hari.

- Kadar 25(OH)-D serum pada bayi dan anak dipertahankan ≥ 20 ng/mL untuk mendapatkan fungsi vitamin D yang optimal.
- Anak berisiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D seperti malabsorpsi lemak atau menggunakan obat anti kejang jangka panjang membutuhkan suplementasi vitamin D lebih tinggi.
 - Selama diberikan vitamin D lakukan pemeriksaan kadar 25(OH)-D setiap 3 bulan dan pemeriksaan hormon paratiroid dan densitas tulang setiap 6 bulan.

Penyakit Gangguan Mineral

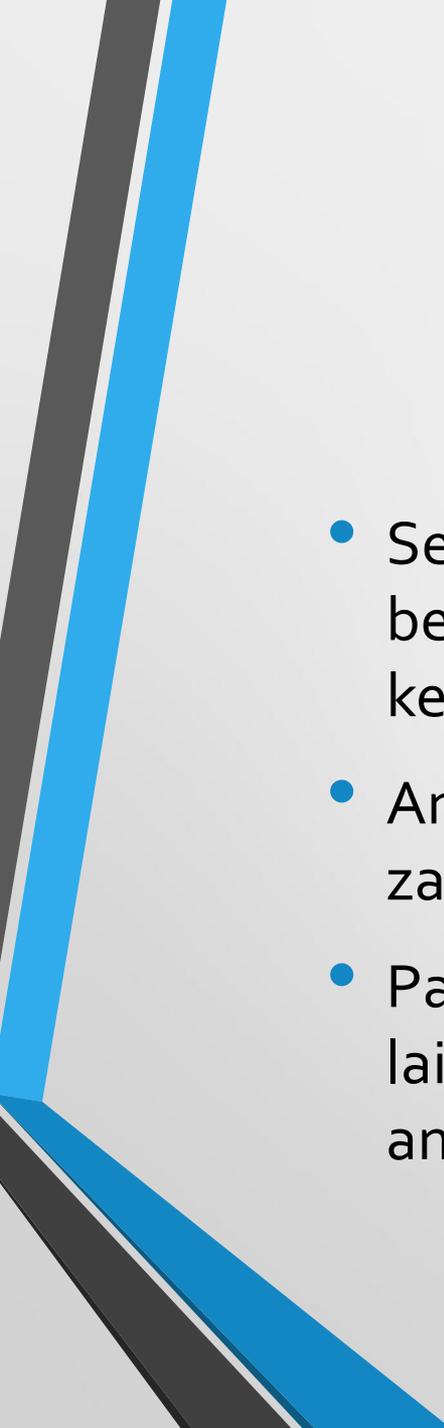
- Defisiensi asam folat
- Defisiensi Calcium
- Defisiensi Phosphor
- Defisiensi Kalium
- Natrium
- Defisiensi Fe
- Defisiensi Zinc
- Defisiensi Jodium
- Defisiensi Fluor

Anemia Defisiensi zat Besi

- **PALING BANYAK** ditemukan di negara berkembang
- **PENYEBAB : Defisiensi Fe**
 - ketersediaan biologik rendah, asupan/serapan/manfaat kurang (→ Infeksi kronik dan berulang (cacing, diare, malaria, HIV))
- **BESARAN MASALAH : → utamanya P**
 - **Penderita anemia ± 2 miliar orang**
 - **Penderita def Fe: > 2 miliar orang**
- **AKIBAT:**
 - **Mudah tertular penyakit infeksi**
 - **Menurunkan stamina dan kemampuan belajar**
 - **Kematian ibu, risiko perdarahan & infeksi waktu partus**

Defisiensi Zat Besi

- Kekurangan asupan zat besi pada anak akan mempunyai dampak yang buruk pada kesehatan, pertumbuhan dan perkembangan anak.
- Bahkan, lambatnya perkembangan kognitif maupun perilaku anak akibat kekurangan zat besi dapat menetap sehingga mengganggu tumbuh kembang dengan akibat dalam jangka waktu yang panjang.
- Pencegahan terhadap terjadinya kekurangan zat besi pada anak dapat memberikan keuntungan pada perkembangan dan perilaku anak.

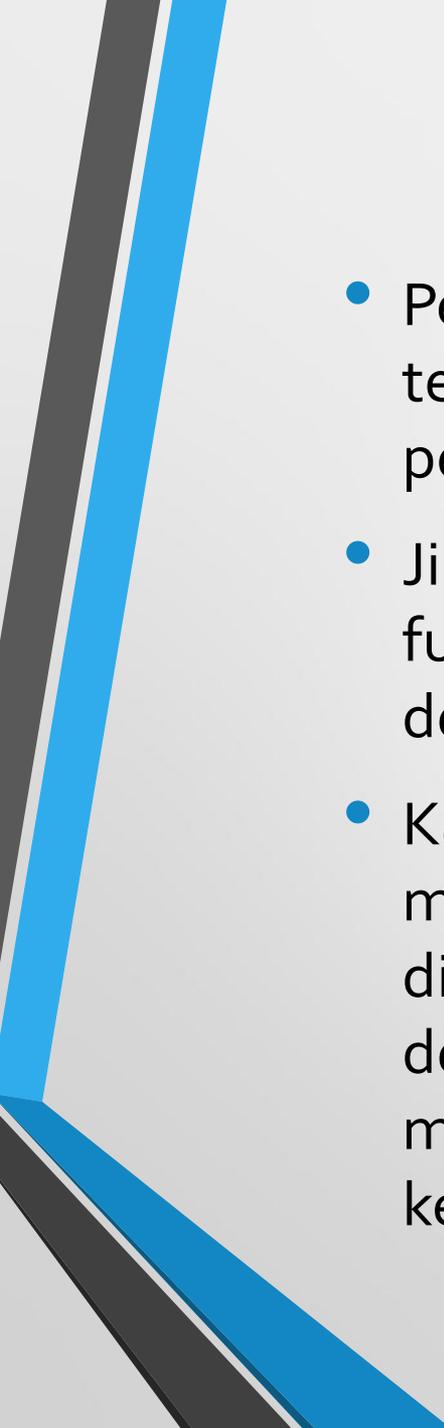
- 
- Sebelum manifestasi anemia muncul, defisiensi zat besi ini sudah memberikan dampak terhadap tumbuh kembang anak.
 - Anemia merupakan manifestasi lanjut dari defisiensi zat besi.
 - Padahal, di Indonesia dan negara berkembang lainnya, prevalensi anemia kekurangan zat besi pada anak masih cukup tinggi.

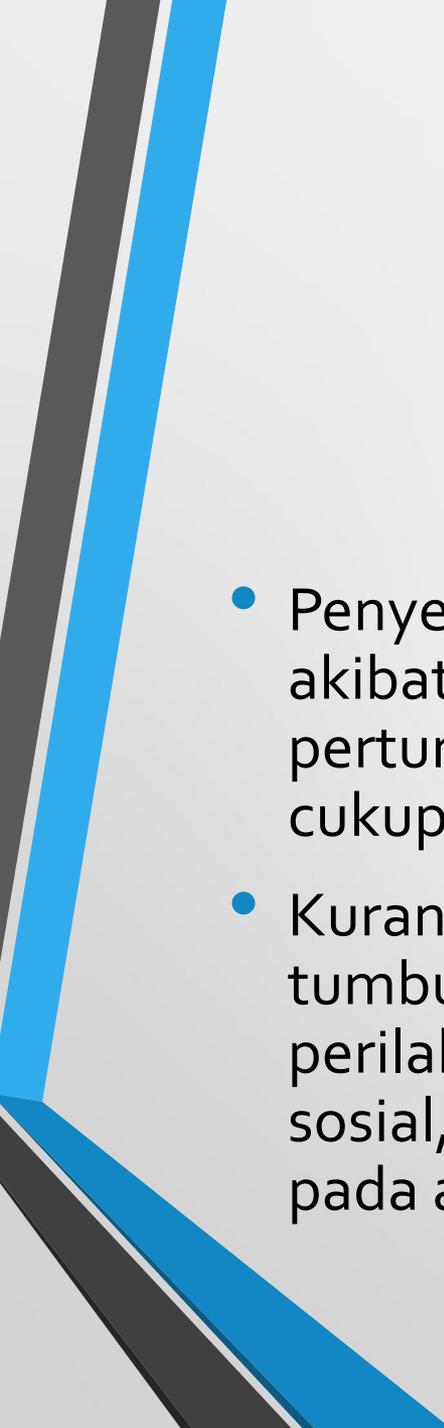
Zat besi dalam tubuh

- Zat besi terdapat di setiap sel tubuh manusia dan mempunyai berbagai fungsi vital yang penting,
 - sebagai pembawa oksigen dari paru ke jaringan-jaringan tubuh dalam bentuk hemoglobin (Hb),
 - sebagai fasilitator dalam penggunaan serta cadangan oksigen di otot dalam bentuk myoglobin,
 - sebagai media transport electron didalam sel dalam bentuk *cytochromes* serta
 - merupakan bagian integral dari berbagai enzim dalam jaringan.
- Kekurangan besi akan menyebabkan terganggunya berbagai fungsi vital tersebut serta dapat menimbulkan berbagai penyakit dan kematian.
- Besi merupakan logam kedua terbanyak didunia ini, namun penyebab anemia yang terbanyak juga karena akibat defisiensi besi.

- Jumlah besi dalam tubuh manusia berkisar 3,8 g pada laki-laki dewasa dan 2,3 g pada wanita, hal ini setara dengan 50 mg/kg berat badan pada seorang dewasa laki dengan berat badan 75 kg dan 42 mg/kg berat badan pada seorang wanita dengan berat badan 55 kg.
- Jika kecukupan zat besi dalam tubuh terpenuhi, maka sebagian besar besi (lebih dari 70%) berada dalam bentuk besi yang fungsional, sedangkan sisanya dalam bentuk cadangan dan transport.

- Sebagian besar besi yang fungsional (lebih dari 80%) terdapat dalam eritrosit sebagai Hb, sedangkan sisanya sebagai myoglobin dan enzim pernapasan intraseluler (*cytochrom*).
- Besi disimpan dalam tubuh terutama dalam bentuk ferritin, namun sebagian dalam bentuk hemosiderin. Besi ditransport dalam darah oleh protein dalam bentuk transferrin.
- Jumlah besi keseluruhan dalam tubuh ditentukan oleh asupan besi, hilangnya besi, serta cadangan dalam tubuh.

- 
- Pengaturan keseimbangan besi didalam tubuh terutama melalui sistem gastro-intestinal, melalui pengaturan absorpsi.
 - Jika mekanisme ini berjalan normal, maka besi yang fungsional dapat dipertahankan, demikian pula dengan cadangan besinya.
 - Kapasitas absorpsi besi dari tubuh tergantung dari makanan yang dikonsumsi, jumlah dan jenis besi yang dikandung di dalamnya, serta adanya interaksi dengan berbagai bahan makanan yang dapat mempercepat dan menghambat absorpsi besi, serta kecepatan pembuatan eritrosit.

- 
- Penyebab kekurangan zat besi pada anak dan bayi adalah akibat kebutuhan yang meningkat karena cepatnya pertumbuhan yang tidak diikuti dengan asupan yang cukup.
 - Kurangnya zat besi pada anak menyebabkan gangguan tumbuh kembang anak, serta berbagai penyimpangan perilaku (penurunan kemampuan motorik, integrasi sosial, serta kemampuan untuk berkonsentrasi) yang pada akhirnya akan dapat menurunkan kualitasnya.

- 
- Kondisi defisiensi zat besi ini sekaligus dapat merupakan kondisi rawan keracunan timbal (Pb), karena pada kondisi ini dapat meningkatkan absorpsi timbal.

Anemia akibat defisiensi zat besi

- Anemia akibat defisiensi besi adalah sebagai keadaan defisiensi besi yang menyebabkan turunnya kadar hemoglobin sesuai dengan ketentuan umur dan jenis kelamin.
- Akibat kondisi hipoksik yang relatif pada saat intrauterin, maka pada sekitar 8 minggu postnatal kadar Hb bayi dapat menurun sampai 30% menjadi 110 g/l yang kemudian terdapat peningkatan kembali mencapai 125 g/l pada usia 4 bulan, kadar Hb ini terus meningkat secara berkala dan mencapai 135 g/l pada usia praremaja.

- Kadar Hb terendah pada usia 6 bulan sampai 4 tahun 11,0 g/l, dengan PCV 32% dan MCV 72 fl.
- Terdapatnya defisiensi besi tanpa anemia, menunjukkan bahwa kadar Hb tidak senantiasa menunjukkan kondisi anemi yang sebenarnya,
- Karenanya dipakai kriteria lain:
 - Ferritin serum <10 µg/l,
 - erythrocyte protoporphyrin >2,5 µg/g
 - haemoglobin,
 - MCB <72 fl.

Tabel 1. Kadar hemoglobin dan hematocrit yang didefinisikan sebagai anemia

Sumber: WHO 1989

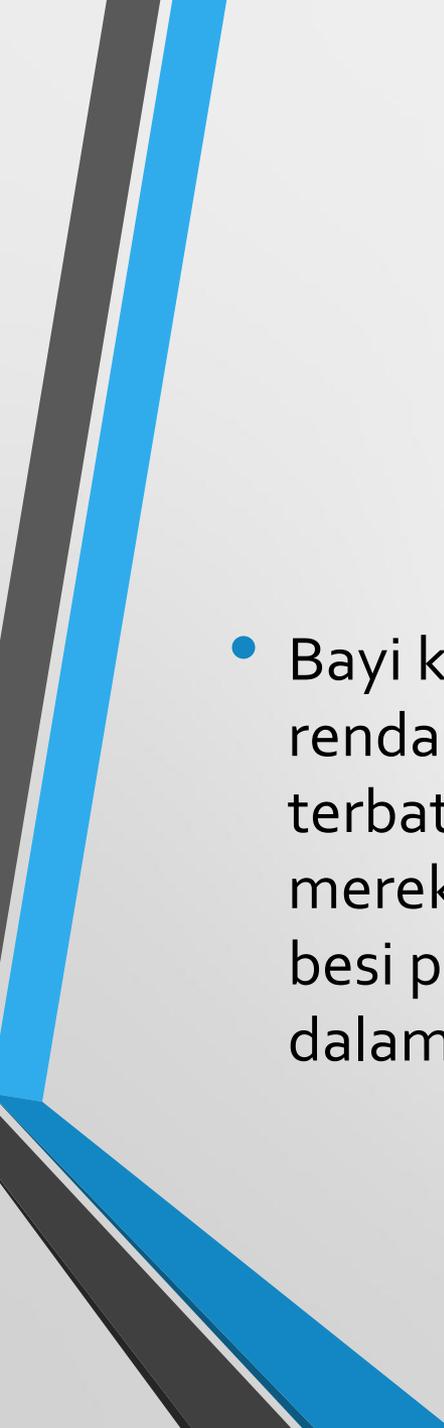
Umur dan Kelamin	Kadar Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)
6 bulan-5 tahun	11,0	33
5-11 tahun	11,5	34
12-13 tahun	12,0	36
Wanita tidak hamil	12,0	36
Wanita hamil	11,0	33
Laki dewasa	13,0	39

- Ada nya respons peningkatan Hb pada uji pemberian pengobatan dengan besi secara oral (peningkatan paling sedikit 10g/l setelah pemberian besi 3 mg/kg dalam bentuk sulfas ferosus sekali sehari setelah sarapan), dianggap sebagai uji diagnostik yang dapat dipercaya.

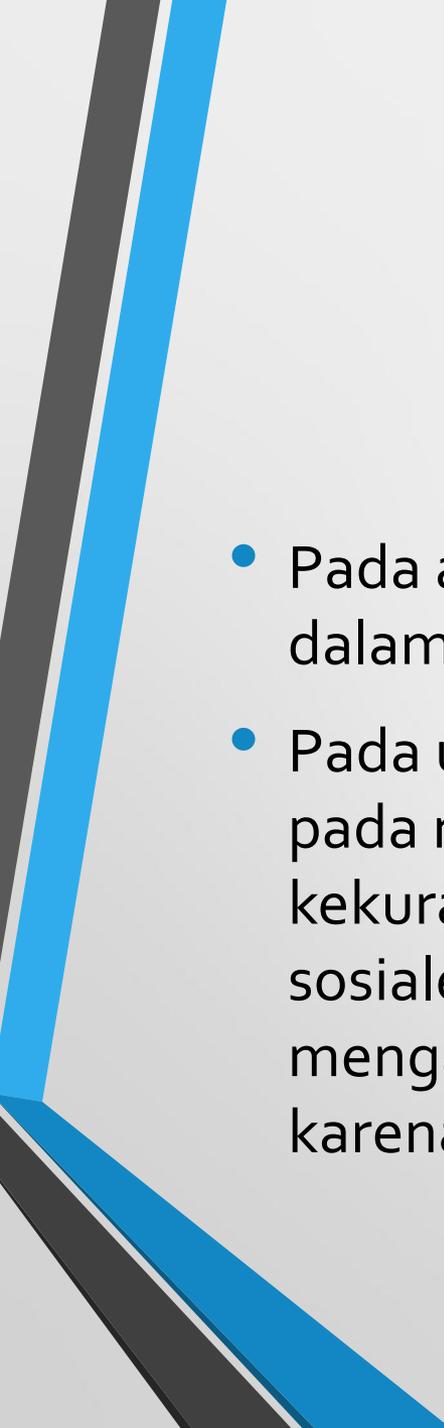
Tabel 2. Klasifikasi derajat anemia menurut kadar hemoglobin (Sumber: WHO 1989)

Klasifikasi	Derajat anemia (g/dl)
Berat	< 7
Sedang	< 10 (pada anak berumur 6 bl-5 th) < 9 (pada bayi < 6 bulan)
Ringan	10-11

- 
- Usia anak yang paling rawan untuk terjadinya ADB, ialah antara 9-18 bulan, bersamaan dengan saat terjadinya pertumbuhan yang sangat cepat.
 - Pada bayi cukup bulan cadangan besi yang ada cukup memenuhi kebutuhannya sampai usia 4-6 bulan, pada umumnya ADB sangat jarang terjadi pada usia di bawah 9 bulan.

- 
- Bayi kurang bulan serta bayi dengan berat badan lahir rendah, terlahir dengan cadangan besi yang sangat terbatas; dengan kecepatan tumbuhnya yang cepat mereka sudah dapat mengalami kekurangan cadangan besi pada usia 2-3 bulan, karenanya mereka juga ada dalam kondisi yang sangat rawan untuk terjadinya ADB.

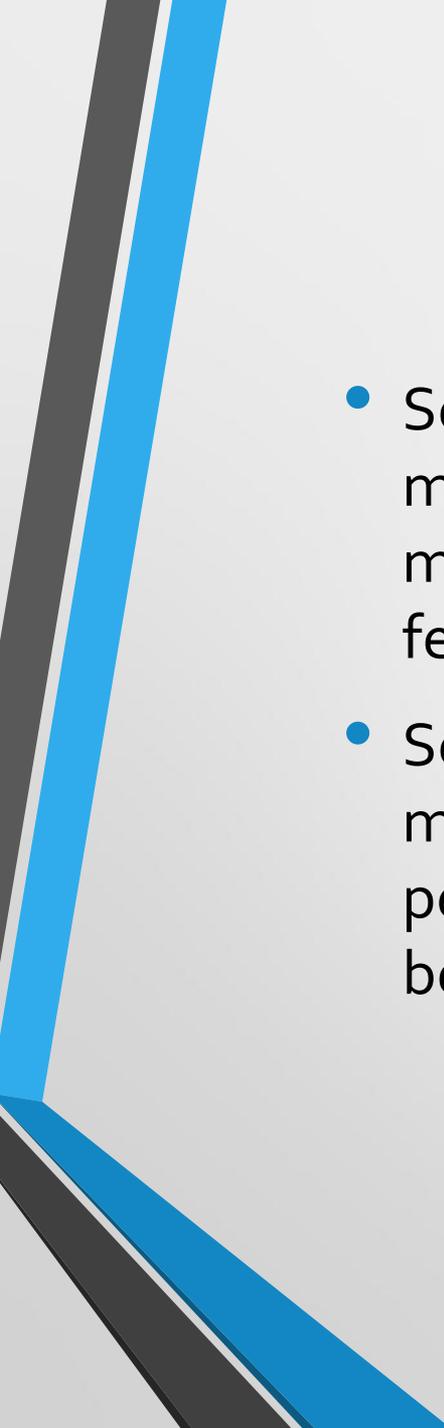
- Di Amerika data dari "*National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*" antara tahun 1988-1994, berdasarkan atas pemeriksaan *erythrocyte protoporphyrin concentration*, *serum ferritin concentration*, dan *transferrin saturation*, tercatat 9% anak berumur 12-36 bulan menderita defisiensi besi; setelah usia 24 bulan pada saat kecepatan pertumbuhan melambat menurun sampai 3%, hal ini juga karena telah adanya perubahan diet sehingga risiko kekurangan besi menurun.

- 
- Pada anak usia di atas 36 bulan, kandungan zat besi dalam dietnya sudah sering mencukupi kebutuhannya.
 - Pada usia ini kejadian ADB sudah sangat jarang terkecuali pada mereka yang kenyatannya juga mengalami kekurangan zat besi dalam dietnya akibat kondisi sosialekonominya, atau mereka yang memang sering mengalami proses peradangan atau infeksi ataupun karena perdarahan terutama yang bersifat kronis.

- Di Inggris dilaporkan 12% anak usia 1,5-2 tahun mempunyai kadar Hb kurang dari 110 g/l dan 28% mempunyai kadar ferritin yang rendah, sedangkan pada kelompok ekonomi yang rendah, pada anak usia 6-12 bulan didapat 25-40%.

Kebutuhan zat besi pada bayi dan anak

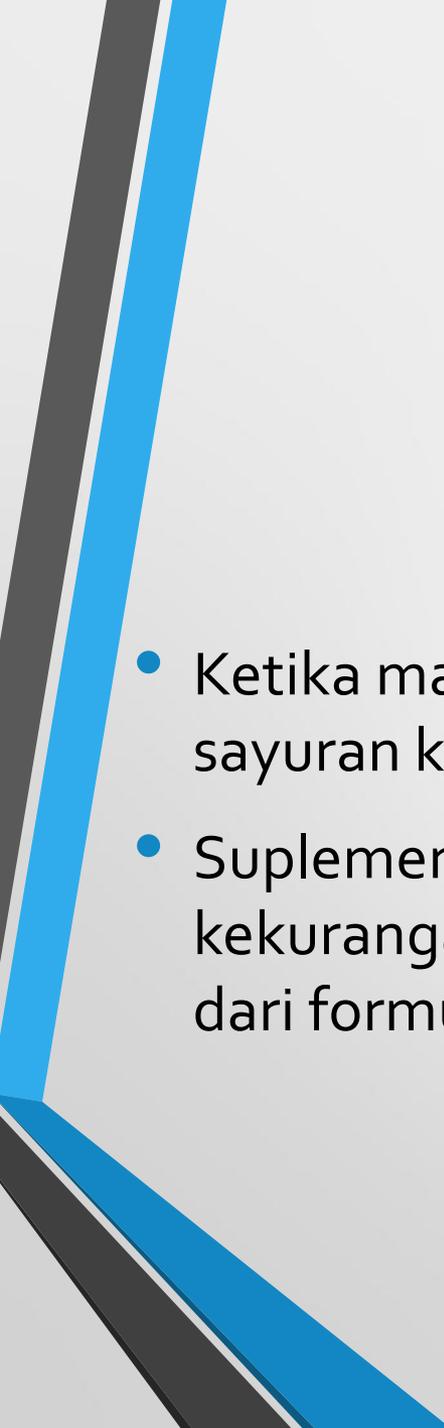
- Pembentukan sel darah merah dan destruksinya merupakan proses sirkulasi zat besi di dalam tubuh.
- Pada laki-laki dewasa, 95% kebutuhan zat besi untuk produksi sel darah merah diambil dari pemecahan sel darah merahnya sendiri, 5% kebutuhan zat besi lainnya diambil dari luar (makanan).
- Sedangkan pada bayi, 70% kebutuhan zat besi diambil dari pemecahan sel darah merah, 30% diambil dari luar.

- 
- Selama 3-4 bulan pertama kehidupan bayi hanya memerlukan sedikit zat besi dari luar oleh karena mereka masih menggunakan kembali hemoglobin fetus.
 - Setelah bayi berumur 6 bulan, bayi membutuhkan makanan dengan sumber zat besi oleh karena adanya pertumbuhan cepat dan mengurangnya simpanan zat besi di tubuh bayi.

- 
- Dibandingkan dengan bayi normal, bayi dengan berat badan lahir rendah mempunyai simpanan zat besi awal lebih rendah, mempunyai kecepatan pertumbuhan yang lebih tinggi dan kemungkinan juga kehilangan darah lebih banyak oleh karena pengambilan darah yang dilakukan pada tubuh bayi.
 - Sehingga pada umur 2-3 bulan, simpanan zat besinya sudah mulai berkurang.

- Pada bayi normal, pada bulan-bulan pertama kehidupannya, walaupun jumlah volume darah meningkat, jumlah besi secara keseluruhan tetap, sehingga kadar Hb pada periode ini sedikit menurun.
- Oleh karena itu, ADB pada periode ini relatif jarang, kecuali kalau terdapat perdarahan terutama melalui gastrointestinal.
- Pemberian suplemen besi pada beberapa bulan kehidupan disangsikan manfaatnya.

- Menurut AAP, bayi cukup bulan yang sehat mempunyai cadangan zat besi yang cukup sampai bayi tersebut berumur 4 bulan.
- Air susu ibu hanya mengandung sedikit sumber zat besi, sehingga bayi dengan ASI saja harus mendapatkan tambahan zat besi sebesar 1 mg/kg berat badan per hari dari zat besi oral sejak bayi berumur 4 bulan sampai bayi tersebut mampu mendapatkan makanan pendamping dengan fortifikasi zat besi.²⁰
- Sedangkan bayi berumur 6-12 bulan memerlukan zat besi 11 mg per hari.

- 
- Ketika makanan pendamping diberikan, daging merah dan sayuran kaya zat besi harus diberikan sedini mungkin.
 - Suplemen zat besi dapat digunakan untuk memenuhi kekurangan zat besi jika bayi kurang mendapatkan zat besi dari formula maupun makanan pendampingnya.

- Pada usia 4 bulan cadangan besi bayi dapat berkurang sampai separuhnya, pada saat itu pemberian besi diperlukan untuk mempertahankan Hb selama pertumbuhan cepat antara 4-12 bulan.
- Absorpsi besi dari makanan dibutuhkan 0,8 mg per hari, 0,6 mg dibutuhkan untuk pertumbuhan dan 0,2 mg untuk menggantikan yang hilang.

- Kebutuhan zat besi pada usia 4-6 bulan adalah 4,3 mg/hari dan pada umur 7-12 bulan adalah 7,8 mg.
- Pemberian zat besi pada umumnya direkomendasikan setelah umur 2 bulan dengan dosis 2-3 mg/kg/hari.
- Pemberian zat besi sebelum umur 2 bulan dikatakan tidak ada keuntungan, kecuali pada kasus kehilangan darah.
- Pada bayi-bayi dengan berat badan kurang dari 1 kg, memerlukan dosis zat besi yang lebih tinggi sekitar 4 mg/kg/hari.
- Penambahan zat besi bisa didapat dari susu formula fortifikasi zat besi atau suplemen zat besi oral.
- Kebutuhan zat besi juga meningkat pada bayi-bayi yang mendapatkan eritropoitin

- Selama minggu pertama kehidupan, eritropoisis hampir berhenti, jumlah eritrosit menurun sampai level yang terendah.
- Besi disimpan sampai eritropoisis dimulai lagi, biasanya setelah mencapai kadar hemoglobin 11-12 g/dl.
- Pada bayi cukup bulan yang sehat, cadangan besi cukup untuk mengejar pertumbuhan hingga mencapai dua kali berat badan lahir, kira-kira sampai usia 5 bulan, sesudah ini diperlukan masukan zat besi untuk menjaga keseimbangan zat besi.

- Bayi cukup bulan memerlukan 100 mg zat besi dalam tahun pertama kehidupan untuk mempertahankan kadar Hb 11 g/dl, sedang bayi prematur perlu hingga dua sampai tiga kali lebih banyak.
- Dalam tahun pertama kehidupan, jumlah kebutuhan besi tergantung pada berat badan lahir, konsentrasi hemoglobin, kecepatan pertumbuhan dan adanya kehilangan darah.
- Osky (1985) memperkirakan bila tidak ada tambahan zat besi, walaupun tidak ada kehilangan darah, bayi berat badan rendah (BBLR)/prematurn akan menghabiskan simpanan besinya pada saat berat badannya mencapai dua kali berat badan lahir, biasanya pada usia 2 bulan.

Tabel 3. Kebutuhan fisiologis besi (Sumber: Verster 1996)

Umur/Status	$\mu\text{g/kg BB/hari}$	Mg/hari
4-12 bln	120	0,96
13-24 bln	56	0,61
2-5 th	44	0,70
Wanita hamil	24	1,31
Wanita datang bulan	43	2,38

- Oleh karena simpanan zat besi berhubungan langsung dengan berat badan lahir, konsentrasi hemoglobin awal dan penambahan volume darah, maka kebutuhan zat besi selama satu tahun pertama dapat diperkirakan.
- Bayi prematur yang mengonsumsi ASI memerlukan tambahan zat besi dengan dosis 2-3 mg/kg/hari, maksimalnya adalah 15 mg/hari, dimulai pada umur 1 bulan dan dilanjutkan sampai umur 1 tahun.
- Kebutuhan ini dapat juga dipenuhi dengan susu formula yang fortifikasi besi dengan kandungan besi 12 mg/liter, sedang bayi dengan berat lahir <1000 gram memerlukan besi sebanyak 4 mg/kg/hari.

- Walaupun pemberian zat besi tidak mempengaruhi kejadian anemia fisiologis, tetapi menunjukkan bahwa pemberian zat besi tidak memberikan keuntungan hasil yang bermakna sampai 72,5% dalam menurunkan insiden anemia defisiensi zat besi dan meningkatkan konsentrasi hemoglobin rata-rata 2,34 g/dl.

- Anak berumur 1-3 tahun membutuhkan zat besi sebanyak 7 mg per hari.
- Penambahan zat besi ini sebaiknya berasal dari daging merah, sayuran kaya zat besi, buah-buahan kaya vitamin C.
- Suplemen zat besi dan multivitamin kunyah dapat diberikan.

Absorpsi zat besi

- ASI mengandung kadar zat besi yang rendah (0,06-0,09 mg/100cc), tetapi mudah diabsorpsi serta penggunaannya lebih efektif, penyebab keadaan ini belum jelas.
- Beberapa kepustakaan menyatakan bahwa rendahnya kadar Ca dan P pada ASI serta adanya laktoferin mungkin merupakan salah satu penyebabnya.
- Walaupun demikian bayi berumur 9 bulan yang mendapatkan ASI seringkali dilaporkan menderita ADB, kecuali jika mereka mendapatkan sumber besi dalam dietnya

- Absorpsi besi pada susu formula yang difortifikasi zat besi lebih rendah dibandingkan dengan ASI, namun pemberian susu formula fortifikasi zat besi ini sangat bermanfaat untuk mencegah terjadinya ADB.
- Persentase zat besi yang diabsorpsi menurun sejalan dengan tingginya konsentrasi zat besi dari susu formula.
- Zat besi yang diabsorpsi dari susu formula yang mengandung zat besi 0,6 mg/l sekitar 6%, sedangkan susu formula yang mengandung zat besi 1,2 mg/l hanya 4%.

- Lebih dari 90% dari zat besi dalam diet bayi dan anak dalam bentuk bentuk *non-haem*.
- Absorpsi zat besi *non-haem* ini dapat ditingkatkan dengan pemberian vitamin C, daging, ikan serta produk peternakan lain, dan dihambat oleh *bran*, tannin (dalam teh), Ca, P (dalam susu sapi murni).
- Jus jeruk dapat meningkatkan absorpsi besi non-haem sampai 2 kali lipat sedangkan teh justru dapat mengurangi sampai 75%.

- Penelitian epidemiologi dan kesehatan masyarakat di Surakarta memberikan hasil bahwa bila anak-anak mengkonsumsi jeruk seminggu 2 kali atau lebih maka dapat mencegah terjadinya anemia.
- Disamping itu, pemberian susu sapi murni yang terlalu dini pada anak sekitar 6 bulan sering menjadi penyebab utama ADB pada anak berumur 1 tahun.
- Sesuai rekomendasi AAP, bayi di bawah umur 12 bulan tidak diperbolehkan mengkonsumsi susu segar.
- Di Inggris defisiensi zat besi sering diketemukan pada anak yang mengkonsumsi susu sapi murni lebih dari 1 liter per hari, serta diberikan sebelum umur 8 bulan.

- Selain kandungan zat besi dalam susu sapi yang rendah, tampaknya ada faktor lain yang berperan pada kejadian anemia akibat mengonsumsinya yaitu perdarahan mikro di saluran cerna.
- Hal ini terbukti dari penelitian Steven dan Nelson yang mendapatkan bahwa penderita ADB pada bayi yang mendapatkan susu formula yang fortifikasi zat besi.
- tampaknya pemberian susu sapi segar dapat menyebabkan adanya peningkatan kehilangan darah melalui gastrointestinal

Manifestasi defisiensi zat besi

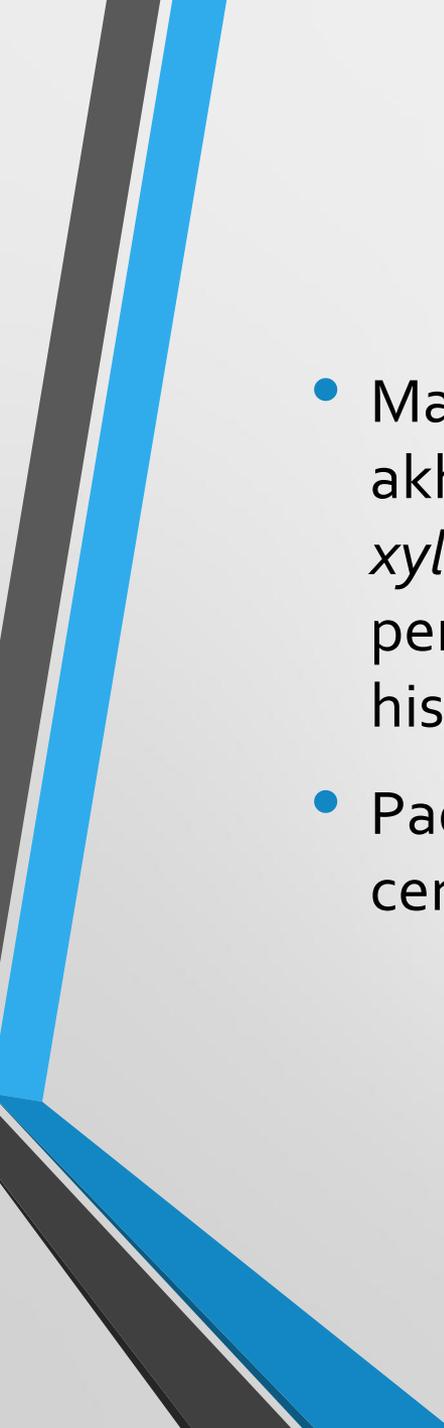
- Defisiensi zat besi dapat menyebabkan suatu kelainan sistemik, yang ditandai dengan gejala sklera biru, koilonikia, penurunan kapasitas latihan fisik, perubahan warna air seni akibat adanya betanin dalam umbi bit, peningkatan absorpsi tembaga dan rentan terhadap infeksi serta adanya gangguan tumbuh kembang.

Sistem kekebalan tubuh

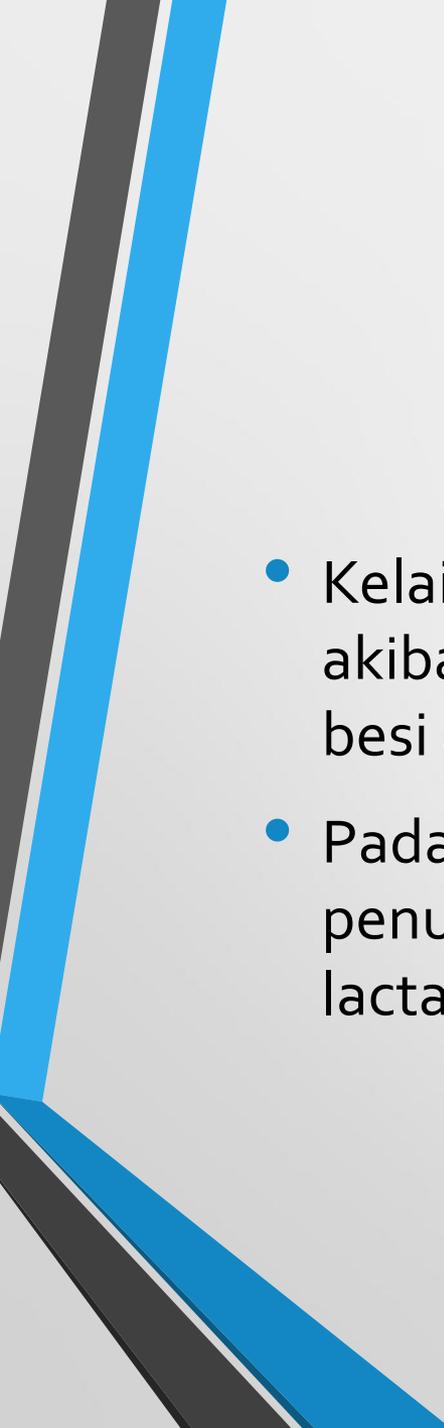
- Defisiensi zat besi meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi akibat gangguan fungsi kekebalan seluler dan fagositosis.
- Banyak peneliti yang membuktikan bahwa pemberian zat besi dapat menurunkan prevalensi infeksi pada anak.

Sistem pencernaan

- Defisiensi zat besi dapat menyebabkan berkurangnya asam lambung, gastritis, atrofi mukosa lambung dan akhlorhidria.
- Kelainan tersebut dapat disembuhkan dengan pemberian zat besi.
- Akhlorhidria merupakan akibat defisiensi zat besi yang sering dijumpai pada anak.

- 
- Manifestasi klinis yang dihubungkan dengan akhlorhidria pada bayi dan anak adalah malabsorpsi *xylose*, malabsorpsi lemak, perdarahan saluran pencernaan, enteropati oksidatif, dan perubahan histologi mukosa duodenum.
 - Pada beberapa keadaan perubahan mukosa saluran cerna dapat disebabkan oleh susu sapi.

- 
- Perdarahan saluran cerna telah terbukti disebabkan oleh defisiensi zat besi, walaupun keadaan ini dapat diperberat oleh susu sapi.
 - Para ahli telah membuktikan bahwa eliminasi susu sapi pada perdarahan saluran cerna akan mengurangi sel darah merah yang dikeluarkan melalui feses, tetapi setelah pemberian preparat besi, jumlah sel darah merah dalam feses menjadi normal.

- 
- Kelainan saluran cerna pada defisiensi zat besi diduga akibat menurunnya aktivitas enzim yang mengandung besi atau yang memerlukan besi sebagai ko-faktor.
 - Pada binatang percobaan, telah dibuktikan adanya penurunan aktivitas enzim sitokrom oksidase dan lactase mukosa usus yang mengalami defisiensi zat besi.

Otak

- Telah terbukti secara meyakinkan bahwa ADB pada bayi dan anak sering terkait dengan kelambatan perkembangan.
- Mekanisme terjadinya kelambatan ini sebenarnya belum diketahui secara jelas, namun beberapa hipotesis telah diajukan.
- Adanya perubahan fungsi *neurotransmitter* yang kadang-kadang menetap sampai usia dewasa.

- Penurunan aktivitas *monoamine oksidase* yang bertanggung jawab pada proses degradasi noradrenalin, demikian pula terdapat perubahan fungsi dari aldehyd oksidase yang mengkatalisis degradasi serotonin.
- Serotonin dapat menginduksi terjadinya gangguan kesadaran serta konsentrasi dan gangguan kognitif.
- Demikian pula telah terbukti adanya gangguan aktivitas dopamin, karena ternyata terdapat penurunan reseptor dopamine (Dd2).

Pertumbuhan organ

- Defisiensi zat besi menyebabkan gangguan pertumbuhan organ tubuh, pada otopsi binatang percobaan yang menderita defisiensi zat besi didapatkan berat badan, DNA, otak, limpa dan hati yang rendah serta kadar Hb kurang dari normal.
- Berat bayi yang menderita defisiensi zat besi lebih rendah daripada berat bayi normal.
- Pemberian zat besi akan meningkatkan berat badan anak yang menderita defisiensi zat besi walaupun berat badan anak tersebut normal pada awal terapi.

- 
- Pemberian preparat besi selama 3 bulan pada anak sekolah yang menderita anemia defisiensi zat besi akan meningkatkan berat badan dan tinggi badan.
 - Patofisiologi gangguan pertumbuhan pada penderita defisiensi zat besi masih belum jelas.
 - Diduga oleh para ahli keadaan ini akibat dari anoreksia, gangguan DNA sel, gangguan sintesis RNA dan gangguan absorpsi makanan.
 - Diduga, zat besi berperan pada proses mitosis sel.

Kardiovaskuler

- Defisiensi zat besi mengakibatkan gangguan kontraktilitas miokard sehingga terjadi penurunan curah jantung.
- Pada keadaan anemia defisiensi zat besi yang berat terjadi dilatasi ventrikel kanan dan hipotensi.
- Kelainan pada jantung ini menyebabkan penurunan oksigendasi jaringan dengan akibat gangguan metabolisme aerob.
- Gangguan kontraktilitas miokard pada defisiensi zat besi disebabkan oleh menurunnya enzim yang mengandung zat besi seperti sitokrom-C.
- Enzim ini berfungsi untuk metabolisme aerob otot jantung.

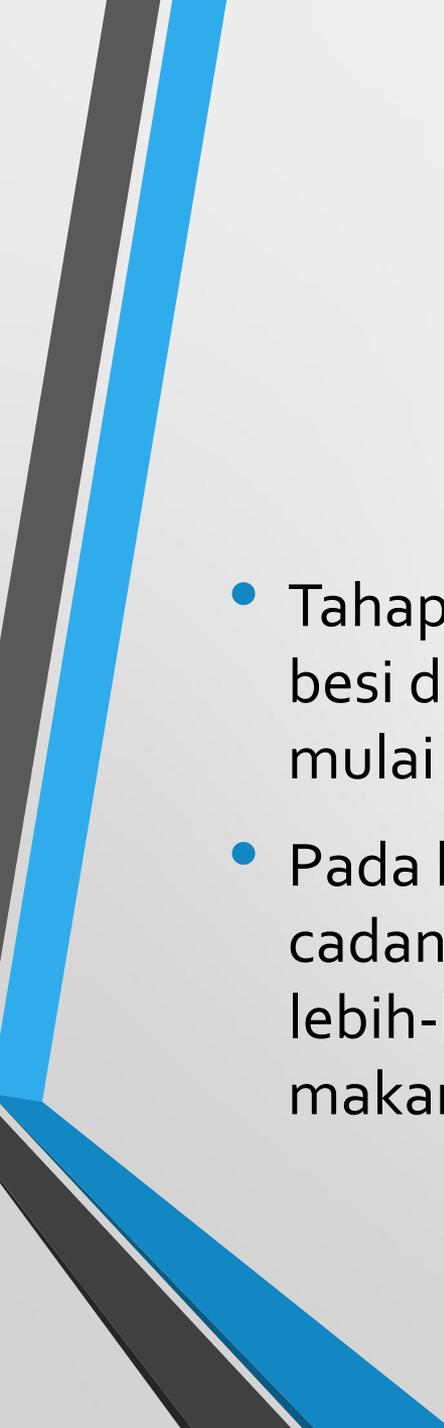
Metabolisme zat besi pada bayi dan anak

- Janin telah mengumpulkan zat besi secara teratur antara 1,6-2,0 mg/kg/hari sampai trisemester ketiga.
- Pada saat itu jumlah besi berkisar 75 mg/kg.
- Zat besi berada dalam bentuk hemoglobin, besi jaringan, maupun besi cadangan.

Sesudah lahir terjadi 3 tahap perubahan metabolisme besi dan kecepatan eritropoetik:

- Tahap I, dimulai sejak lahir sampai umur 6-8 minggu, ditandai dengan penurunan kadar Hb sampai 11 g/dl.
- Penurunan ini terjadi akibat berkurangnya eritropoiesis sebagai reaksi terhadap peningkatan aliran oksigen ke jaringan pada masa postnatal dan akibat umur sel darah merah janin yang pendek, yang hanya dua pertiga umur sel darah merah orang dewasa.

- Tahap II, dimulai pada umur 2 bulan, ditandai dengan peningkatan Hb dari 11 g/dl sampai 12,5 g/dl.
- Pada tahap ini eritroposis meningkat dan cadangan zat besi mulai dipergunakan sebagai reaksi penurunan aliran oksigen ke jaringan.
- Kadar eritropoitin darah, jumlah retikulosit dan prekursor eritroid dalam sumsum tulang meningkat.

- 
- Tahap III, ditandai dengan peningkatan kebutuhan zat besi dari sumber makanan karena cadangan zat besi mulai berkurang (depleksi).
 - Pada bayi lahir cukup bulan jarang terjadi depleksi cadangan zat besi ataupun ADB sebelum umur 4 bulan lebih-lebih bila makanan yang mengandung zat besi dan makanan padat lainnya diberikan pada umur 4-6 bulan.

Eritropoisis pada bayi kurang bulan melalui ketiga tahap yang sama dengan beberapa perbedaan:

- Pada tahap I:
- konsentrasi hemoglobin mencapai nilai yang lebih rendah sampai sebesar 2-3 g/dl, dengan titik terendahnya dapat dicapai lebih cepat.

- Pada tahap II:
- proses eritropoisis bayi kurang bulan berjalan lebih cepat dan pada sekitar usia 1 bulan jumlah retikulosit sudah dapat meningkat; namun karena kadar total zat besi yang lebih sedikit serta pertumbuhan postnatal yang lebih cepat maka cadangan zat besinya lebih cepat habis dan dengan segera dapat masuk dalam fase *iron dependent eritropoisis* yang dapat terjadi lebih awal.

- Pengambilan darah untuk kepentingan diagnostik tanpa adanya penggantian dengan transfusi eritrosit juga akan menghabiskan cadangan zat besi.
- Apabila bayi kurang bulan diberi zat besi secara adekuat dalam asupannya, maka konsentrasi hemoglobinnya akan mencapai keadaan yang sama dengan bayi cukup bulan pada sekitar umur 9 bulan.



Tiga hal penting yang menentukan banyaknya masukan zat besi melalui proses absorpsi adalah:

- Jumlah total zat besi dalam makanan
- Nilai biologis besi dalam makanan
- Kendali absorpsi zat besi oleh sel mukosa usus.

- Pengatur utama keseimbangan zat besi dalam tubuh adalah proses absorpsi di usus.
- Apabila simpanan zat besi menurun maka absorpsinya akan meningkat, dan sebaliknya ketika simpanannya berlebih absorpsi akan menurun.
- Mediator absorpsi terpenting adalah transferin, absorpsi dipengaruhi usia, status zat besi tubuh, status kesehatan, bentuk zat besi yang dimakan, dan variasi komponen makanan.
- Asam askorbat (Vit. C) meningkatkan absorpsi zat besi; makanan berserat, sereal, makanan tinggi fosfat, oksalat, seng, tembaga, kalsium dan mangan dapat menurunkan absorpsi zat besi karena dapat membentuk garam yang tidak mudah larut atau sebagai kompetitif dalam mukosa intestinal.

- Zat besi radio aktif (^{59}Fe) ferrous klorida yang diberikan dalam 7 hari pertama kehidupan pada 10 bayi kurang bulan dengan $\text{BB} < 2500 \text{ g}$, dapat ditemukan dari 0.29%-6.8% (mean 2.8%) dalam sirkulasi 2-6 minggu kemudian.
- Hal ini membuktikan bahwa bayi kurang bulan dapat mengabsorpsi besi dari saluran cernanya dan dapat berikatan dengan hemoglobin.

- Pada pengukuran absorpsi besi dan ikatannya di dalam eritrosit setelah diberikan isotope besi (Fe) pada 11 bayi kurus gbulan (BBL 78-1520; dengan umur kehamilan 24-33 minggu) memberikan hasil bahwa ternyata Fe yang absorpsi adalah berkisar antara $41.6\% \pm 17,6\%$ dan $28,7\% \pm 22,3\%$.
- Dari Fe yang diabsorpsi yang dapat berikatan dengan eritrosit setelah 2 minggu pemberian.

- Absorpsi Fe secara signifikan berhubungan dengan usia postnatal, tetapi tidak berhubungan dengan usia genetasi.
- Riwayat transfusi tidak mempengaruhi absorpsi dan ikatan Fe dengan hemoglobin.
- Cadangan zat besi dan kadar hemoglobin pada bayi baru lahir seringkali cukup tinggi karena zat besi ibu mengalir secara aktif melalui plasenta ke janin dengan jumlah yang sesuai dengan keperluan janin tanpa memperdulikan status besi ibu.

Asupan zat besi

- Sumber zat besi terdapat pada berbagai bahan makanan baik dari bahan makanan nabati maupun hewani (Tabel 4 dan 5).
- Banyak sumber zat besi dapat diambil dari berbagai bahan makanan tersebut, namun hasil penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa sumber zat besi dari Makanan Pendamping ASI (MPASI) yang dikonsumsi anak-anak masih belum sesuai dengan Angka Kecukupan Gizi (AKG) yang dianjurkan.
- Memang, pemberian MPASI dengan sumber zat besi pada bayi tidak mudah, oleh karena hanya makanan dalam bentuk tertentu yang mampu dikonsumsi bayi sesuai tahap perkembangannya.

Tabel 4. Sumber zat besi pada berbagai bahan makanan

(Sumber: CDC and Prevention NMW 2002)

	Per saji	Kandungan besi (mg)
Kacang tanah	28 g	0.63
Kacang kedelai matang	1 cangkir	8.84
Bayam mentah	1 cangkir	1.52
Beras putih	1 cangkir	1.97
Daging sapi giling, matang	98 g	2.66
Ikan tuna kaleng, kering	84 g	0.51
Telur	1 besar	0.60
Susu sapi segar	1 cangkir	0.10
Susu formula fortifikasi zat besi	1 cangkir	3.0

Tabel 5. Sumber zat besi pada berbagai jenis makanan

Jenis Makanan	Kandungan zat besi (dalam mg)	
	Per 100 g	Per saji
Hati ayam	8,5	0,6 (per hati)
Sup ayam (knor)	3,1	0,5 (1 sachet)
Daging sapi	2,7	5,4 (200 gram)
Daging sapi (untuk steak, urat)	2,7	0,6 (5 lembar)
"Fast food" burger	2,6	5,8
Daging sapi ("ground")	2,4	4,0
Pizza (dengan keju, daging dan sayur)	1,9	1,5 (per lembar)
Ikan "fast food" dengan saus tartar	1,6	0,4 (per lembar)
Pepperoni (sapi dan babi)	1,4	0,5 (7 lembar)
Babi	1,3	2,3 (170 gram)
Daging ayam (merah)	1,3	1,2 (1 unit = 459 gram)
Daging ayam (putih)	1,1	1,2 (1 unit = 459 gram)
Salmon dalam kaleng	1,0	3,9 (per kaleng)
Tuna (dalam kaleng dengan air)	1,0	1,7 (per kaleng)
Tuna (dalam kaleng dengan minyak)	0,6	0,6 (per kaleng)
Daging babi (panggang)	0,8	0,4 (2 lembar)
Tumis daging sapi	0,7	1,2 (170 gram botol)
Tumis ayam	0,7	1,1 (170 gram botol)
Bubur bayi ayam	0,6	0,7 (113 gram botol)
Bubur sapi	0,4	0,5 (113 gram botol)
Bubur sereal	47,5	7,1 (15 gram)

- Makanan berbentuk cair adalah jenis makanan yang paling mudah dikonsumsi oleh bayi pada umur kurang dari 6 bulan.
- ASI mengandung 0,5 mg/L zat besi dengan bioavailabilitasnya sebesar 50%, susu sapi segar mempunyai kandungan zat besi yang sama dengan ASI yaitu 0,5 mg/L tetapi bioavailabilitasnya adalah sebesar 10%, sedangkan susu fortifikasi mempunyai kandungan zat besi yang tinggi (10-12,8 mg/L) tetapi bioavailabilitasnya rendah sebesar 4% (Tabel 6).
- Sebagian besar susu formula dengan fortifikasi zat besi mengandung energi kurang lebih 680 kkal/L dengan kandungan zat besi 6,8 mg/L.
- Cadangan zat besi pada bayi berumur 4-6 bulan sudah berkurang sehingga tanpa asupan zat besi dari luar yang memadai, bayi kurang mampu mencukupi kebutuhannya untuk tumbuh cepat.

- MPASI sudah harus diberikan sebagai makanan sumber zat gizi selain ASI sejak bayi berusia 6 bulan.
- Pada saat ini anak sudah mulai dikenalkan dengan makanan berbentuk padat, yang dimulai dengan makanan berbentuk seral atau makanan saring.
- Pada bayi berumur 6 bulan, sumber zat besi dari bahan makanan kaya zat besi dapat diberikan dalam bentuk saring misalnya seral atau sayuran yang disaring.
- Setelah bayi berumur 7 bulan, selain sereal dan sayuran saring, daging yang disaring juga bisa ditambahkan sehingga dengan demikian bayi akan mendapat kesempatan untuk memperoleh zat besi yang lebih banyak dari sumber hewani (daging sapi, ayam, ikan, hati).

- Pada saat bayi berumur 8-10 bulan, makanan berbentuk lumat sudah dapat diberikan, bayi juga sudah mulai dapat diberikan makanan yang dapat dipegangnya sendiri.
- Sehingga pada masa ini berbagai sumber zat besi sudah dapat diberikan kepada bayi dengan bentuk makanan lumat atau mudah lumat.
- Pada bayi berumur 10-12 bulan, makanan berbentuk lunak atau cincang sudah mampu dikonsumsi oleh bayi, dengan demikian pada masa ini anak mampu memakan makanan dari berbagai sumber zat besi dalam bentuk lunak atau dicincang, misalnya daging cincang, hati cincang, ikan cincang, kacang kedelai lunak, bayam lunak dan sebagainya.
- Makanan seperti yang dimakan oleh keluarga sudah dapat diberikan kepada anak mulai usia 12 bulan.

Tabel 6. Absorpsi zat besi pada bayi dengan ASI/susu formula

Substansi	Kandungan zat besi (mg/L)	Bioavailabilitas zat besi %	Absorpsi zat besi (mg/L)
Formula non fortifikasi	1.5-4.8*	~10	0.15-0.48
Formula fortifikasi zat besi	10.0-12.8*	~4	0.40-0.51
Susu sapi segar	0.5	~10	0.05
ASI	0.5	~50	0.25

Besi dalam ASI dan susu formula

- Kandungan zat besi pada ASI turun kira-kira 1 mg/L sampai kurang dari 0.5 mg/L selama 6 bulan pertama menyusui, dan makin menurun jika masih terus menyusui.
- Kandungan zat besi pada ASI bayi kurang bulan tidak berbeda dengan ASI pada bayi normal.

- Javenka dkk membandingkan sebuah kelompok dari bayi BBLSR yang diberi ASI eksklusif dan 2 mg/kg/hari besi pada usia dua bulan, dengan sebuah kelompok bayi yang diberi susu formula fortifikasi zat besi sebanyak 12 mg/L sejak lahir.
- Hasil yang didapat adalah konsentrasi hemoglobin dan serum ferritin usia 4 bulan lebih tinggi pada bayi yang diberi ASI daripada formula fortifikasi zat besi, sehingga simpulannya adalah penambahan zat besi diabsorpsi lebih baik pada ASI dibandingkan dengan susu formula.

- Penelitian pada bayi yang lebih tua yang diberi ASI, susu sapi, susu formula berbasis susu sapi, atau susu formula yang berasal dari kedelai menunjukkan bahwa penyerapan zat besi secara signifikan lebih baik pada ASI dibandingkan dengan susu formula atau susu sapi.
- Faktor yang bertanggung jawab pada ASI sehingga absorpsinya lebih baik dibanding susu formula sampai sekarang belum jelas.
- Sesuai rekomendasi AAP, bayi cukup bulan yang sehat mempunyai cadangan zat besi yang cukup sampai bayi tersebut berumur 4 bulan.

- Air susu ibu hanya mengandung sedikit sumber zat besi, sehingga bayi dengan ASI saja harus mendapatkan tambahan zat besi sebesar 1 mg/kg berat badan per hari dari zat besi oral sejak bayi berumur 4 bulan sampai bayi tersebut mampu mendapatkan makanan pendamping dengan fortifikasi zat besi.
- Bagi bayi yang mendapat susu formula yang difortifikasi zat besi, penambahan zat besi sudah ada di dalam susu formula sesuai rekomendasi CODEX.

- Suplementasi zat besi dapat mengganggu metabolisme vitamin E pada bayi kurang bulan, dan menyebabkan rendahnya kadar serum tocopherol, sehingga perlu diberikan suplemen vitamin E 4-5 mg/hari.
- AAP merekomendasi tambahan zat besi dimulai pada usia 1 bulan untuk bayi kurang bulan.
- Sampai bayi kurang bulan harus mendapatkan suplemen zat besi 2 mg/kg berat badan per hari sampai bayi berumur 12 bulan sesuai dengan jumlah zat besi yang ada pada susu formula bayi kurang bulan.

- Bayi kurang bulan yang minum ASI, sebaiknya mendapatkan tambahan zat besi sebesar 2 mg/kg berat badan per hari sejak usia 1 bulan sampai bayi disapih untuk mendapatkan susu formula atau makanan pendamping yang mengandung zat besi sebesar 2 mg/kg berat badan.
- Bayi kurang bulan dapat mengabsorpsi zat besi dengan baik.
- Persentase penyerapan zat besi nampaknya berhubungan langsung dengan usia postnatal, pertumbuhan, kadar hemoglobin dan jenis makanan.
- Susu formula fortifikasi untuk bayi kurang bulan memasok zat besi 33 mg/dL atau 1.67 mg/100 kkal dengan asumsi masukan dari 150 mL/kg/hari dari 81 kkal/dL PASI.

Makanan yang meningkatkan dan yang menghambat absorpsi zat besi

- Makanan padat untuk bayi/anak sering diberikan dalam bentuk campuran dari berbagai sumber makanan yang diberikan dalam waktu bersamaan.
- Campuran berbagai macam sumber makanan ini dapat mengakibatkan absorpsi zat besi atau bahkan menghambat absorpsi zat besi, akibatnya anak dengan konsumsi sumber zat besi yang cukup tetapi dapat menderita anemia.
- Kekurangan zat besi karena kurang pemahaman orang tua dalam memberikan makanan kepada anaknya.

- Makanan yang dapat meningkatkan absorpsi zat besi adalah vitamin C, asam sitrat, asam laktat.
- Sumber makanan hewani yang dapat meningkatkan absorpsi zat besi adalah daging, ikan, daging ayam. Makanan yang meningkatkan absorpsi zat besi dari sumber gula adalah fruktosa dan sorbitol, dari sumber asam amino adalah sistein, lisin dan histidin.
- Alkohol juga bersifat meningkatkan penyerapan zat besi.
- Sedangkan makanan yang dapat menghambat absorpsi zat besi adalah tannin (pada teh), polifenol (pada vegetarian), oksalat, fosfat, fitat (pada kulit padi), albumin pada kuning telur, kacang-kacangan, kalsium (pada susu dan olahannya), Cu, Mn, Cd, Co.

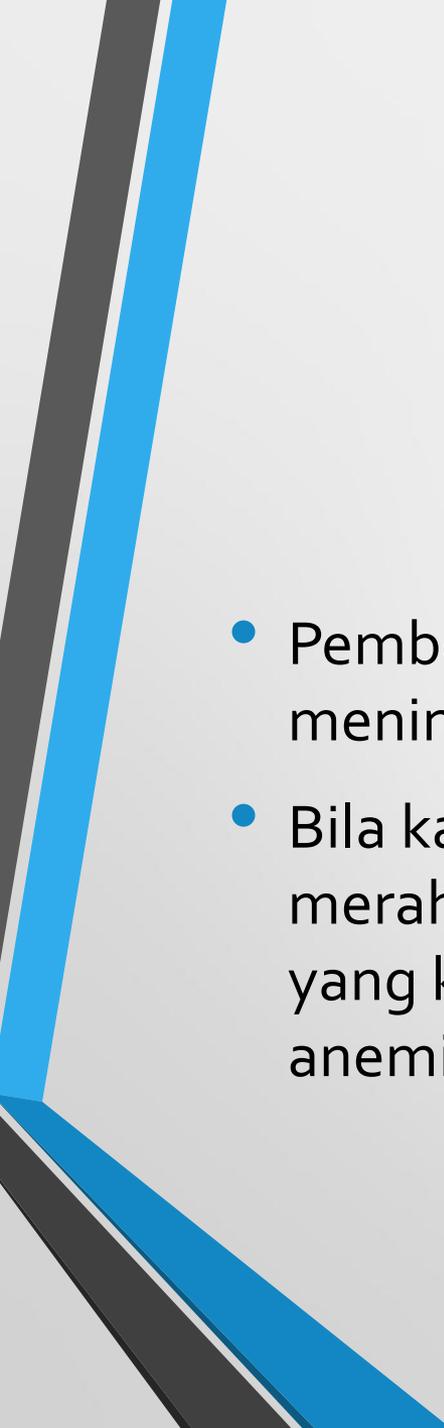
Fortifikasi zat besi

- Makanan buatan rumah sering kurang mengandung zat gizi sesuai rekomendasi.
- Selain pembuatannya merepotkan, kandungan zat gizinyapun sulit diperkirakan sehingga banyak anak-anak yang mengonsumsi makanan buatan sendiri tetapi menderita defisiensi zat besi.
- Penelitian di Surakarta mendapatkan bahwa anak-anak di bawah 2 tahun yang mengonsumsi makanan pendamping ASI yang difortifikasi; mengalami anemia sebanyak 3 kali lebih rendah dibanding kelompok yang hanya mengonsumsi makanan berbahan dasar beras buatan rumah.

- Fortifikasi zat besi adalah efektif untuk mencegah anemia defisiensi zat besi.
- Sebagian besar anak Indonesia mengkonsumsi makanan berbahan dasar beras buatan sendiri dan mereka juga banyak mengkonsumsi makanan sebagai *inhibitor* pemanfaatan zat besi sehingga hal ini berkontribusi sebagai penyebab terjadinya defisiensi zat besi pada anak-anak.
- Di Filipina, fortifikasi zat besi pada beras telah dilakukan untuk mencegah defisiensi zat besi, tetapi hal ini belum diikuti oleh negara berkembang lain termasuk Indonesia.
- Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa sebagian besar anak Indonesia jarang mengkonsumsi makanan sumber zat besi haem.
- Kebiasaan untuk makan makanan pendamping kaya sumber zat besi haem beserta *enhancernya* perlu ditingkatkan.
- Makanan pendamping buatan pabrik telah terbukti mencegah kejadian anemia.
- Makanan pendamping buatan pabrik telah difortifikasi dengan zat besi sesuai anjuran CODEX.

Anemia defisiensi zat besi pada bayi kurang bulan

- Kurangnya masa sel darah merah pada waktu lahir.
- Kadar Hb terendah yang lebih cepat dibandingkan bayi cukup bulan. Hal ini disebabkan:
 - Umur sel darah merah berkurang.
 - Pertumbuhan bayi kurang bulan lebih cepat.
 - Defisiensi vitamin E.
- Pada bayi kurang bulan kadar Hb –terendah lebih rendah dibandingkan dengan bayi cukup bulan yang dapat disebabkan karena eritropoetin pada bayi kurang bulan dibentuk pada hemoglobin 7-9 g/dl, sedangkan pada bayi yang cukup bulan eritropoetin dibentuk pada hemoglobin 10-11 g/dl.

- 
- Pemberian Fe sebelum usia 10-14 minggu tidak meningkatkan kadar Hb-terendah.
 - Bila kadar Hb-terendah telah tercapai, maka sel darah merah mulai diproduksi tetapi karena persediaan zat besi yang kenyataannya lebih rendah maka terjadilah keadaan anemia.

- Penemuan yang sama dilaporkan baru-baru ini oleh Melnick dkk (1988) yang membandingkan status besi pada 38 BBLSR yang mendapat susu formula kurang bulan fortifikasi besi (15 mg/L) dengan bayi yang mendapat susu formula kurang bulan rendah besi (3.5 mg/L).
- Penelitian ini dimulai pada bayi usia 2 minggu.
- Walaupun hemoglobin dan konsentrasi serum transferin tetap sama setelah 29 hari pemberian susu formula, tetapi konsentrasi serum feritin secara signifikan lebih tinggi pada bayi yang menerima susu formula dengan fortifikasi besi.

- Beberapa penelitian telah membandingkan 2 level pemberian zat besi pada bayi kurang bulan.
- Penelitian ini dilakukan pada 28 bayi kurang bulan dengan berat badan sekitar 1800 g oleh Janson dkk (1979).
- Penelitian ini melaporkan bahwa nilai serum feritin, konsentrasi hemoglobin dan jumlah retikulosit tidak berbeda pada umur 2 bulan baik pada bayi yang mendapat susu formula fortifikasi zat besi (10 mg sulfat ferrous/L) dengan atau tanpa pemberian zat besi (2-3 mg/kg/hari *ferrous succinate*) mulai umur 3 minggu.

- Data dari penelitian mutakhir terhadap 36 BBLSR umur 4 bulan yang mendapat susu formula tanpa fortifikasi besi sejak awal dan setelah mencapai berat badan 2 kg, diacak untuk menerima suplemen zat besi 2 mg/kg/hari atau 4 mg/kg/hari menunjukkan kadar besi yang setara.
- Dosis 4 mg/kg/hari dengan kombinasi suplemen besi 2 mg/kg/hari mulai umur 2 bulan kemungkinan penting untuk mencegah defisiensi zat besi pada bayi kurang bulan dengan berat badan kurang atau sama dengan 1000 g.

- Anemia fisiologis pada kurang bulan dapat dicegah dengan memberikan diet tinggi zat besi, seperti susu formula fortifikasi zat besi atau suplemen zat besi oral selama periode awal postnatal.
- Bagaimanapun diet tinggi besi 2 mg/kg/hari yang dimulai awal setelah lahir jelas bermanfaat.
- Pemberian zat besi tidak hanya diabsorpsi, tetapi juga digunakan untuk meningkatkan status besi dan menurunkan risiko defisiensi besi.

Pencegahan primer defisiensi besi

- Tindakan pencegahannya sebenarnya ada 2, primer dan sekunder.
- Primer merupakan pencegahan terjadinya kekurangan zat besi sedangkan sekunder melalui proses uji saring dan pengobatan.
- Pencegahan primer defisiensi zat besi pada bayi dan anak adalah *healthy feeding practice*, yang tidak lain berupa pemberian makanan sehat bagi mereka.
- Larangan pemberian susu sapi segar pada tahun pertama kehidupan merupakan salah satu upaya pencegahan defisiensi zat besi.

- Pemberian ASI merupakan cara pencegahan yang sangat efektif dalam pencegahan primer defisiensi zat besi.
- Walaupun kadar zat besi dalam ASI rendah, tetapi nilai biologisnya tinggi terutama bagi bayi.
- Pemberian ASI eksklusif sampai 6 bulan, dapat mencegah terjadinya defisiensi zat besi sampai trimester kedua.
- Karenanya pemberian besi elemental 1 mg/kg, yang mulai diberikan pada umur 4-6 bulan dapat mencegah kejadian defisiensi zat besi pada masa-masa berikutnya.
- Hal ini dapat pula diberikan dengan memberikan makanan yang difortifikasi zat besi. Sayangnya makanan seperti demikian relatif masih jarang.

- Jika asupan zat besi dari makanan pendamping kurang memadai, sebagai upaya lain untuk pencegahan adalah pemberian zat besi setiap hari berupa fero-sulfat tetes, ataupun vitamin bayi yang dilengkapi dengan zat besi.
- Vitamin tetes umumnya mengandung 10 mg besi elemental per-tetes, sehingga dapat memenuhi angka kecukupan gizi (RDA) uanak umur 6 bulan sampai 6 tahun.
- Suplemen zat besi berupa tetes maupun makanan harus terus dilanjutkan selama pemberian ASI.
- Bayi kurang bulan dan BBLR yang mendapatkan ASI, membutuhkan zat besi elemental sekitar 2 mg/kg yang diberikan sejak umur 2-4 minggu.
- Pada bayi dengan BB kurang dari 1500 g membutuhkan 3 mg/kg/hari.
- Pada bayi BB kurang dari 1000 g sampai 1500 g 4 mg/kg/hari.

- Bayi yang sejak awal mendapatkan susu formula atau ASI nya digantikan dengan susu formula, sebaiknya diberi susu formula yang difortifikasi dengan besi.
- Bayi ini tidak memerlukan suplemen zat besi lagi.
- Bahkan vitamin yang diberikannyapun tidak perlu mengandung besi.
- Susu formula rendah besi (kandungan besinya kurang dari 6,7 mg/L) dapat memberikan risiko besar terjadinya defisiensi zat besi pada bayi.
- Pemberian susu formula yang difortifikasi dengan zat besi pada bayi, bahkan pemberian suplemen zat besi pada bayi tidak menimbulkan risiko gangguan gastrointestinal.

- Sampai tahun kedua kehidupan, mengonsumsi susu sapi tetap merupakan masalah oleh karena kandungan zat besinya;
- Untuk itu, dianjurkan untuk membatasi pemberiannya supaya tidak melebihi 24 oz/hari, bahkan ada yang menganjurkan untuk membatasinya kurang 16 oz/hari.
- Ibu yang berencana menghentikan ASI sebelum umur 2 tahun, dianjurkan untuk menggantikannya dengan susu formula yang difortifikasi dengan zat besi.
- Cara lain untuk melakukan pencegahan primer pada anak adalah dengan memberikan beraneka ragam makanan yang kaya dengan zat besi.

- Sebenarnya penjarangan terhadap kemungkinan terdapatnya defisiensi zat besi pada bayi sangatlah penting, terutama mereka yang mendapatkan susu sapi, kelompok miskin ataupun pada mereka yang telah mendapatkan pencegahan defisiensi zat besi primer.
- Penjarangan ini sebaiknya dikerjakan pada umur 9 bl dan 12 bl.
- Pada bayi prematur sebaiknya dilakukan pada umur 6 bl dan pada umur 3 bl pada mereka yang tidak mendapatkan suplemen zat besi ataupun formula yang difortifikasi dengan zat besi.

- Pada mereka yang berumur di atas 12 bl, termasuk kelompok berisiko (pernah ada riwayat ADB, mengkonsumsi susu sapi lebih dari 25 oz/hari, diet rendah besi dan vit C) harus dilakukan penjarangan pada umur 15, 18 dan 24 bl.
- Kalau pemeriksaan positif maka harus dikonfirmasi dengan tes uji coba pemberian zat besi.
- Kalau hasilnya negatif perlu diberikan pencegahan primer.

- Tes penjarangan yang ideal seyogianya dapat mengidentifikasi adanya zat defisiensi besi pada keadaan tanpa anemia.
- Hal ini sangat menentukan pola pengobatan defisiensi zat besinya.
- Pemeriksaan kadar Hb maupun hematokrit yang kurang sebenarnya sudah menunjukkan adanya defisiensi yang berat.
- Pada hal untuk mencegah terjadinya akibat yang buruk akibat defisiensi besi, pemberian besi sebaiknya sudah dilakukan sebelum terjadi anemia.

- Pemeriksaan feritin serum, saturasi transferin serta kadar protoporphyrin dalam eritrosit sebenarnya dapat dipakai sebagai alat diagnosis defisiensi zat besi, tetapi tidak spesifik.
- Keracunan tembaga sering menunjukkan hasil seperti adanya defisiensi zat besi.
- Pemeriksaan RDW (*red-cell distribution width*) sebenarnya lebih spesifik.
- Peningkatan hasil pemeriksaan RDW menunjukkan adanya defisiensi zat besi secara dini yang dapat dilanjutkan dengan uji coba pemberian pengobatan besi.
- Uji coba pemberian zat besi merupakan cara diagnosis defisiensi zat besi yang paling dapat dipercaya.

- Apabila uji saring untuk defisiensi zat besi positif serta telah pula dikonfirmasi dengan uji coba pengobatan zat besi, maka pengobatan defisiensi zat harus segera diberikan dengan memberikan besi elemental 3 mg/kg (biasanya diberikan dalam bentuk sirup fero-sulfat yang mengandung 20% besi elemental).
- Diberikan secara oral sekali dalam sehari sebelum sarapan pagi.
- Diberikan selama kurang lebih 3 bulan.

- Zlotkin dkk (2001) membandingkan pemberian sulfas ferosus sebagai dosis tunggal dengan pemberian sulfas ferosus tiga kali sehari dengan dosis total yang sama, penelitian ini dilakukan secara random, prospektif pada 557 anak dengan anemia (range 6-24 bulan, kadar hemoglobin 70-99 g/l).
- Kelompok dibagi dua.
- Kelompok pertama menerima sulfas ferosus drops 40 mg dosis tunggal, sedangkan kelompok kedua menerima sulfas ferosus drops tiga kali sehari dengan total dosis yang sama yaitu 40 mg.
- Pengobatan dilaksanakan selama 2 bulan.
- Keberhasilan terapi pada kelompok pertama 61% dan 56% pada kelompok kedua.
- Nilai rata-rata kenaikan level feritin dan efek samping minimal sama pada kedua kelompok, sehingga dapat ditarik kesimpulan kedua cara pemberian sama efektif, dan pemberian sebagai dosis tunggal dapat meningkatkan kepatuhan pasien obat minum.

Defisiensi Yodium dan GAKY

- Yodium merupakan mikronutrien esensial, terdapat dalam tubuh dalam jumlah yang sangat kecil, sekitar 15-20 mg, yang hampir semuanya terdapat kelenjar tiroid.
- Yodium ini merupakan komponen esensial bagi hormone tiroid, tiroksin (T₄), dan triiodotironin (T₃).
- Hormon tiroid mengatur proses metabolisme karbohidrat dan lemak, serta mempengaruhi hormon lain diantaranya *growth hormon*.
- Sehingga dapat dikatakan hormon ini berpengaruh pada sebagian besar organ, terutama pada otak, terutama pada awal kehidupan.

- Pada manusia tumbuh kembang otak ini terjadi pada masa janin dan dua tahun pertama kehidupannya.
- Konsekuensinya, kekurangan yodium pada masa ini akan melibatkan hormone tiroid, pada masa kritis, dengan akibat *hypotiroidisme* dan kerusakan otak (*brain damage*).
- Konsekuensi klinisnya berupa retardasi mental yang permanen.
- Selain itu defisiensi yodium dapat mengakibatkan kretin, *stunting*, gangguan penglihatan dan gondok.

Sejarah

- Yodium (massa atom 126,9 amu) merupakan komponen penting dari hormon yang diproduksi oleh kelenjar tiroid.
- Hormon tiroid, dan juga yodium, merupakan komponen yang penting dalam kehidupan mamalia.
- Pada tahun 1811, Courtois menemukan yodium sebagai zat yang berbentuk uap yang keluar dari debu rumput laut, ketika sedang memproduksi bubuk senjata untuk tentara Napoleon. Gay – Lussac mengidentifikasi yodium sebagai suatu elemen baru, dan menamakannya yodium, yang berasal dari bahasa Itali untuk warna ungu.

- Yodium juga ditemukan di dalam kelenjar tiroid oleh Baumann tahun 1895.
- Pada tahun 1917, marine dan Kimball memperlihatkan bahwa pembesaran kelenjar tiroid ditimbulkan oleh defisiensi yodium dan dapat dicegah oleh suplementasi yodium.
- Profilaksis dari gondok dengan menggunakan gram yang mengandung yodium pertama kali perkenalkan di Swiss dan Amerika Serikat pada tahun 1920.

- Pada tahun 1890, WHO melaporkan suatu estimasi global pertama kali di dunia yang memperkirakan bahwa sekitar 20-60% dari populasi dunia mengalami defisiensi yodium dan atau gondok, yang sebagian besar terdapat di Negara berkembang.
- Tetapi, di sebagian besar Negara, perhatian yang diberikan terhadap kejadian defisiensi yodium tersebut dalam program kesehatan masyarakat hanya sedikit, dimana gondok hanya dianggap sebagai benjolan pada leher yang berhubungan dengan masalah kecantikan.
- Paradigm ini berubah selama tahun 1970 – 1990.

- Studi terkontrol yang dilakukan pada daerah endemis defisiensi yodium menunjukkan bahwa suplementasi yodium tidak hanya menyingkirkan kasus-kasus baru dari kretinisme tetapi juga mengurangi angka kematian bayi dan meningkatkan fungsi kognitif dari populasi.
- Istilah “Gangguan akibat Kekurangan Yodium” (GAKY) menjadi dikenal secara luas sebagai spectrum yang berhubungan dengan gangguan-gangguan yang secara potensial dapat mempengaruhi sekitar 1,5 juta manusia.
- Program melawan GAKY memiliki tujuan politik yang jelas karena memiliki konsekuensi terhadap ekonomi, social dan manusia yang dapat dicegah dengan intervensi yang murah, yaitu “*Universal Salt Iodization*” (USI).
- Sejak tahun 1990 eliminasi terhadap GAKY sudah menjadi bagian yang integral dari banyak strategi nutrisi dari banyak negara

G A K Y

SAAT INI:

- ± 70 % RT di neg berkembang konsumsi garam Yod. \rightarrow 91 juta bayi/tahun tercegah gangguan belajar



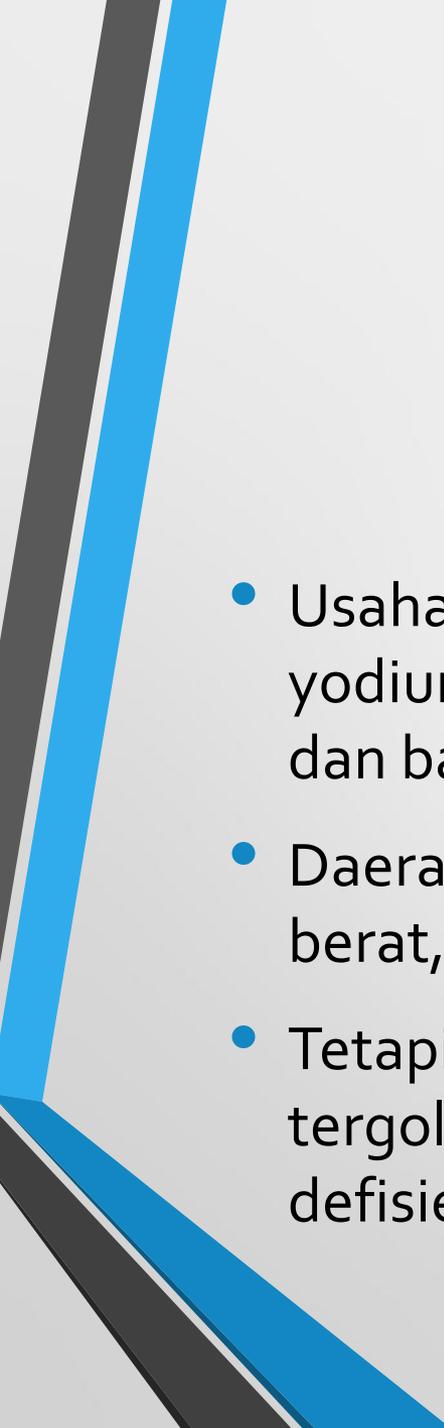
Masih harus dilakukan:

- 35 negara \rightarrow < 50 % RT konsumsi garam Yod

Penyebab GAKY

- Di Indonesia, prevalensi gondok endemic yang tinggi pada umumnya di sekitar lereng gunung berapi, atau di daerah pegunungan.
- Apabila asupan yodium dalam makanan yang masuk dalam tubuh kurang memadai, maka pembentukan tiroksin akan terhambat.
- Akibatnya *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH) akan dipacu produksinya, selanjutnya TSH akan memacu kelenjar tiroid untuk memproduksi tiroglobulin.

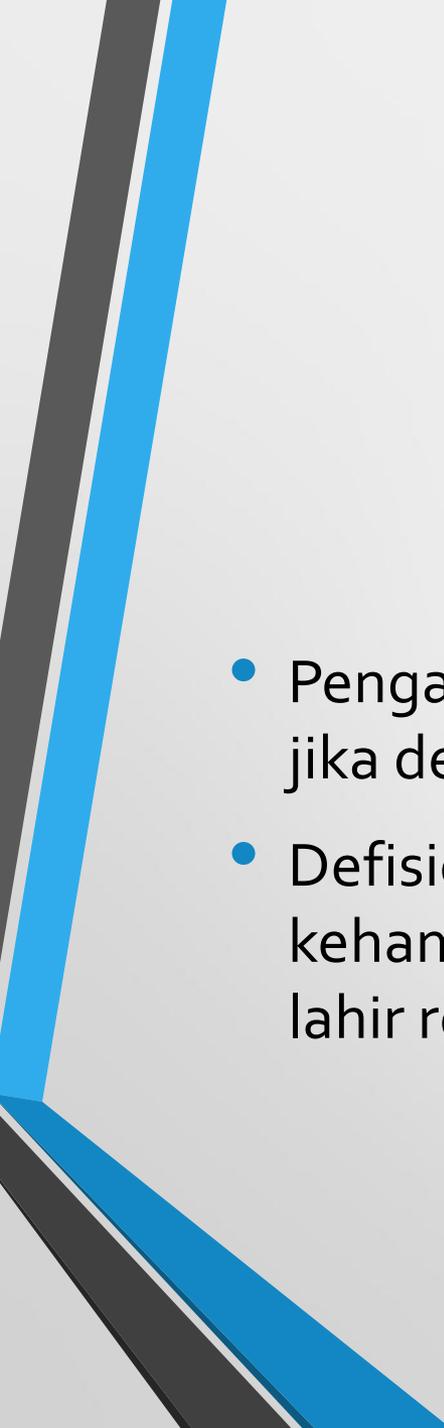
- Masukan yodium pada manusia berasal dari makanan dan minuman yang berasal dari alam sekitarnya.
- Jika lahan alam ditanah permukaan kurang tersedia yodium, maka semua tumbuhan dan air yang berada di daerah tersebut kandungan yodiumnya akan kurang.
- Sebagai contoh, sumur di RSUP Dr Kariadi Semarang, yang merupakan daerah pantai, mengandung yodium sebesar 4,8-11 ug/L, air dari PDAM Semarang yang bersumber mata air gunung di Ungaran kadar yodiumnya 0,9 ug/L dan air di mata air di desa-desa endemik berat di Sengi, kabupaten Magelang mengandung yodium sebesar 0,2 ug/L.

- 
- Usaha dalam mengatasi gangguan akibat kekurangan yodium sudah banyak dilakukan oleh bangsa Indonesia dan bangsa negara lain, dengan hasil yang baik.
 - Daerah yang semula menunjukkan defisiensi derajat berat, telah berubah menjadi derajat sedang dan ringan.
 - Tetapi sebaliknya, terdapat daerah yang semula tergolong non defisiensi berubah menjadi daerah defisiensi baru, walaupun dalam skala ringan.

- Kecenderungan demikian juga terjadi di dunia, dimana negara maju yang semula bebas defisiensi ternyata menunjukkan tanda asupan yodium menurun, seperti Australia dan New Zealand, USA dan Jerman, bahkan wilayah pantai modern, seperti Hongkong.
- Demikian juga kecenderungan *overtreated* yang ditemukan di berbagai negara dengan implikasi yang dapat ditimbulkan.
- Hal ini menunjukkan bahwa defisiensi yodium akan selalu menjadi masalah aktual sepanjang masa.

Mengapa defisiensi Yodium itu penting ditanggulangi?

- Kekurangan yodium menghasilkan hormon tiroid yang sedikit sehingga tidak mampu mencukupi kebutuhan tubuh.
- Konsekuensi yang dapat dilihat adalah terjadinya gondok.
- Jika tiroid mengalami kekurangan bahan baku pembuat hormon yaitu yodium, TSH akan bekerja lebih keras sehingga tiroid bekerja lebih keras.
- Sebagai akibat adalah jaringan yang isinya hanya otot akan membesar.
- Hal ini berakibat pada pembesaran kelenjar gondok sebagai akibat proses adaptasi.
- Jika defisiensi yodium ringan dan adaptasi berhasil dengan baik, penderita akan mengalami pembesaran gondok tetapi tidak terdapat gangguan metabolisme.

- 
- Pengaruh yang paling jelek dari defisiensi yodium adalah jika defisiensi itu terjadi pada masa janin dan neonates.
 - Defisiensi yodium meningkatkan terjadinya komplikasi kehamilan seperti abortus, kematian janin, berat badan lahir rendah, hipotiroid neonatal dan retardasi mental.

- Defisiensi Yodium mempunyai konsekuensi social ekonomi.
- Hal ini karena melibatkan masyarakat dengan kapasitas mental lebih rendah, produktivitas kerja yang buruk, angka kematian yang tinggi dan pendidikan yang rendah.
- Defisiensi yodium juga melibatkan binatang setempat, dengan gejala seperti pada manusia diantaranya: "*still birth*", produksi susu sapi yang rendah, produksi telur yang rendah dan produksi daging yang rendah, karena mengalami gangguan pertumbuhan/stunting, sehingga penghasilannya dapat menurun.

- Indikator untuk memantau masalah GAKI saat ini adalah Ekskresi Iodium dalam Urin (EIU) sebagai refleksi asupan iodium, cakupan rumah tangga mengonsumsi garam beriodium dan pencapaian 10 indikator manajemen.
- Bila proporsi penduduk dengan $EIU < 100 \mu\text{g/L}$ dibawah 20% dan cakupan garam beriodium 90% diikuti dengan tercapainya indikator manajemen maka masalah GAKI di masyarakat tersebut sudah terkendali.

Tabel 2. Perkembangan Masalah GAKI

Indikator	Batas masalah kesehatan masyarakat	2002	2007	2011
Median EIU pada anak sekolah ($\mu\text{g/L}$)	100-299	229	224	228
% EIU < 100 $\mu\text{g/L}$	$\leq 20\%$	16,3	12,9	11,5

Sumber data: 2002 Survei GAKI, 2007 Riskesdas, 2011 SEANUTS

Kebutuhan

- EAR (*Estimated average requirement*) adalah asupan yodium harian untuk memenuhi kebutuhan separuh dari individu sehat dalam gaya hidup tertentu.
 - EAR tidak untuk kebutuhan individu tetapi untuk kebutuhan suatu kelompok individu.
- RDA (*The recommended dietary allowance*) untuk yodium adalah rerata kecukupan asupan harian untuk memenuhi kebutuhan yodium 97-98% dari individu sehat menurut umumnya.
 - Ini dapat digunakan sebagai target asupan yodium harian pada seorang individu.

- AI (*Adequte intake*) digunakan jika terdapat kekurangan fakta ilmiah untuk menentukan EAR.
 - Sebagai contoh : kebutuhan bayi untuk bayi didaarkan pada asupan yodium pada bayi yang mendapat ASI di area yang cukup yodium
- RNI (*Recommended Nutrient*) untuk yodium adalah estimasi asupan untuk memenuhi kebutuhan dari hamper semua individu menurut umur dan tahapan hidupnya.

Kebutuhan Untuk dewasa

- RDA untuk populasi ini, dan juga WHO merekomendasikan kebutuhan untuk orang dewasa, laki-laki dan perempuan yang tidak hamil adalah sekitar 150 μg /hari.

Kebutuhan Untuk ibu hamil dan menyusui

- Kebutuhan yodium selama hamil meningkat karena:
- 1). Peningkatan produksi T₄ untuk mempertahankan kondisi eutiroidisme ibu dan mentransfer hormon tiroid ke janin pada trimester pertama kehamilan, sebelum tiroid janin berfungsi.
- 2). Yodium ditransfer ke janin terutama saat kehamilan sudah lanjut.
- 3). Terjadi peningkatan klirens ginjal.
- Untuk mempertahankan kecukupannya WHO menganjurkan kebutuhan yodium harian sekitar 250 mikro gram/hari untuk ibu hamil atau sekitar 10% di atas RDA.
- Sementara untuk ibu menyusui, direkomendasikan kebutuhan yodine harian adalah 250 mikro gram/hari.

Hal ini didasarkan pada jumlah yodium yang ditransfer dari ibu ke bayi yang mendapat ASI pada bulan 1 dan bulan ke 6.

- Bilamana kehamilan terjadi di daerah dengan lingkungan yang cukup yodium, tidak akan menimbulkan masalah, sebab terjadinya jumlah yodium yang cukup selama hamil akan mendukung proses adaptasi fisiologis sehingga tidak sampai menimbulkan hipotirosinemia maupun pembesaran kelenjar gondok.
- Namun pada wanita hamil yang tinggal di daerah defisiensi yodium, perubahan patologik akan muncul sebagai akibat stimulasi berlebihan pada kelenjar tiroid maternal, sehingga timbul hypothyroxinemia baik relatif maupun absolut dan goitrogenesis, yang tergantung pada berat ringannya defisiensi yodium yang terjadi.

- Bilamana defisiensi yodium terjadi dalam derajat yang berat, maka perubahan patologik tersebut nampak sangat jelas, yaitu TSH yang meningkat dengan tajam, dan sebaliknya kadar T₃, T₄ dan FT₄ akan menurun dengan sangat tajam, seperti yang terjadi di daerah endemik berat.
- Jikalau suplementasi yodium diberikan pada awal kehamilan atau lebih aman lagi pada saat sebelum kehamilan, maka koreksi keadaan di atas dapat dicapai sehingga dapat dicegah semua pengaruh defisiensi yodium semasa kehamilan

Kebutuhan Untuk Bayi

- Karena tidak terdapat criteria fungsional asupan yodium pada bayi, rekomendasi asupan yodium didasarkan pada rerata asupan yodium pada bayi yang lahir cukup bulan yang mendapat ASI eksklusif.
- WHO merekomendasikan asupan yodium untuk bayi 90 $\mu\text{g}/\text{hari}$.
- Kebutuhan yodium selama menyusui hendaknya didasarkan pada keseimbangan bayi.
- Studi keseimbangan pada bayi cukup bulan, didapatkan retensi 7,3 $\mu\text{g}/\text{hari}/\text{kgBB}/\text{hari}$.
- Jika bayi umur 6 bulan dengan BB 7 kg retensi harian adalah positif 50 μg .

Kebutuhan Untuk Anak

- WHO merekomendasikan asupan yodium harian sebanyak 90 μg untuk anak pra sekolah, dan 120 μg untuk anak sekolah.

Outcome kehamilan di daerah endemik

- Dalam keadaan defisiensi yodium selama kehamilan seperti yang terjadi di daerah endemik, mengakibatkan peningkatan morbiditas abortus spontan, kelahiran prematur, dan kematian bayi dini, demikian juga meningkatnya kejadian hypertyrotoemia neonatal sementara.
- Pada masa neonates, keadaan yang terpenting dalam kaitannya dengan perubahan fungsi tiroid akibat defisiensi yodium semasa kehamilan adalah kejadian hipotiroidi, yang memang berbeda dengan hipotiroidi kongenital sporadic, karena hipotiroidi yang terjadi tidaklah menetap melainkan bersifat sementara atau transien.
- Sedang pada hipotiroidi kongenital terjadi oleh karena kegagalan sintesis hormon tiroid janin secara permanen.
- Walaupun hanya terjadi secara sementara, ternyata hipotiroidi dapat menimbulkan gangguan perkembangan intelektual di kemudian hari.
- Karena sekalipun kejadiannya sementara tetapi dapat menyebabkan terjadinya *development brain damage*.

Perkembangan integritas neurologis anak

- Perkembangan integritas neurologis dilukiskan sebagai perkembangan sistem neural, secara komprehensif, integratif dan sistematis.
- Pola perkembangan neural pada defisiensi yodium dapat diketahui dari hasil pemeriksaan neurologis pada bayi dan anak.
- Dari pemeriksaan ini ditemukan bahwa defisiensi yodium pada kehamilan berpengaruh terhadap perkembangan tonus, refleks dan reaksi postural.

- Keterlambatan perkembangan ini tidak menetap.
- Pada usia 6 bulan mereka dapat mengejar ketinggalannya.
- Walaupun demikian tidak berarti mereka mengalami perbaikan yang sempurna.
- Mereka masih terancam risiko masalah perkembangan di kemudian hari.
- Temuan ini dapat menjelaskan mengapa penduduk yang tinggal di daerah defisiensi yodium mengalami gangguan berupa kapasitas mental yang lebih rendah, gangguan kecerdasan dan psikomotor serta kesulitan belajar

- Untuk itu skrining hipotiroid kongenital sangat perlu dilaksanakan agar kekurangan hormon tiroid pada bayi dapat segera diatasi agar gangguan yang mungkin terjadi dapat dicegah.
- Jika tidak dilakukan skrining dapat dilakukan pemeriksaan fisik/neurologik pada anak umur dua bulan.
- Suatu daerah dicurigai masih mempunyai problem defisiensi besi jika 3 dari 10 bayi yang berumur 4 bulan yang tinggal di daerah endemik tersebut saat ditarik kedua lengannya pada posisi telentang belum mampu mengangkat kepala, demikian pula pada posisi telungkup, bayi juga gagal mengangkat kepalanya, sehingga kepala bayi masih menempel di meja periksa.

Aspek klinis

- Semula pandangan para ahli terhadap defisiensi hanya terbatas pada gondok endemik dan kretin endemik saja ke pandangan yang lebih luas, yaitu gangguan perkembangan pada manusia, baik fisik maupun mental.
- Dengan demikian istilah defisiensi yodium yang diidentikkan dengan gondok endemik, digantikan dengan gangguan akibat kekurangan yodium, yang efeknya amat luas, dapat mengenai semua aspek usia, sejak fetus hingga dewasa.

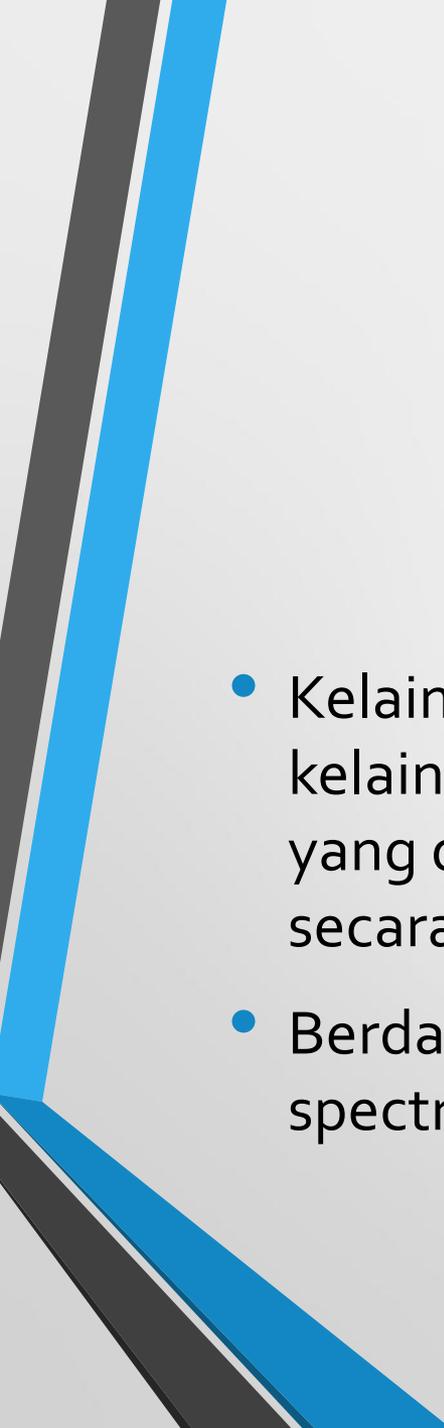
- 
- Kelainan GAKY itu sendiri didefinisikan sebagai semua kelainan dan gangguan (reversibel maupun irreversibel), yang dapat dicegah dengan pemberian unsur yodium secara adekuat.
 - Berdasarkan data epidemiologis dan gambaran klinisnya, spectrum klinis GAKY seperti pada table di bawah ini.

Table 1. Gambaran klinis

Kelompok Umur	Akibat terhadap kesehatan karena kekurangan yodium
Seluruh umur	Goiter Peningkatan kepekaan dari kelenjar tiroid untuk radiasi nuklir
Fetus	Aborsi Lahir mati Kelainan kongenital Kematian masa perinatal
Neonate	Kematian bayi Kretinisme Endemis
Child and adolescent	Penurunan fungsi mental Keterlambatan pertumbuhan
Adult	Penurunan fungsi mental Penurunan produktivitas Toxic nodular goiter, iodine-induced hipertiroidism Peningkatan kejadian hipertiroidism dari moderate-hingga kekurangan yodium berat, berkurangnya kejadian hipotiroid in mild-to-moderate iodine deficiency

Terdapat 3 bentuk kelainan klinis

- gondok,
- kretin endemik dan
- hipotiroidisme.

- Semula gondok endemik disama artikan dengan GAKY, namun kini telah dipisahkan.
- Gondok hanya sebagaian kecil dari spectrum GAKY.
- Penyebab utama gondok adalah defisiensi yodium dan penyebab lain seperti goitrogen dan kelebihan yodium, dan mikronutrien yang lain.
- Dengan member yodium dalam jumlah yang cukup, prevalensi gondok akan berkurang tetapi tidak berarti GAKY telah tiada.

Kretin endemik

- Merupakan akibat defisiensi yodium berat pada masa fetus dan merupakan indikator klinik penting bagi GAKY.
- Prevalensinya di daerah defisiensi yodium derajat berat berkisar antara 1-15%.
- Kretin endemik umumnya lahir di daerah defisiensi yodium yang sangat berat, dengan *Urine Iodine Excretion* (UIE) < 25 ug/L.
- Gambaran klinis seseorang dikatakan kretin endemik, jika ia lahir di daerah gondok endemik dan menunjukkan dua dari tiga gejala ini, yaitu: retardasi mental, tuli perseptif (sensorineural) nada tinggi dan gangguan neuromuscular.
- Kretin sendiri dibedakan menjadi 3 bentuk yaitu: kretin tipe nervosa, kretin tipe miksedematosa dan kretin tipe campuran.

Kretin tipe nervosa

- Jenis ini terdapat di China, Indonesia, Thailand dan New Guinea, ditandai dengan retardasi mental yang sangat berat,
- Gangguan pendengaran dan bisu tuli,
- Sindroma paresis sistem piramidalis khususnya tungkai bawah, hipertonia, klonus
- Sikap berdiri dan cara berjalan yang khas, spastik, ataksik atau bahkan tidak mampu berdiri.

Kretin miksedematosa

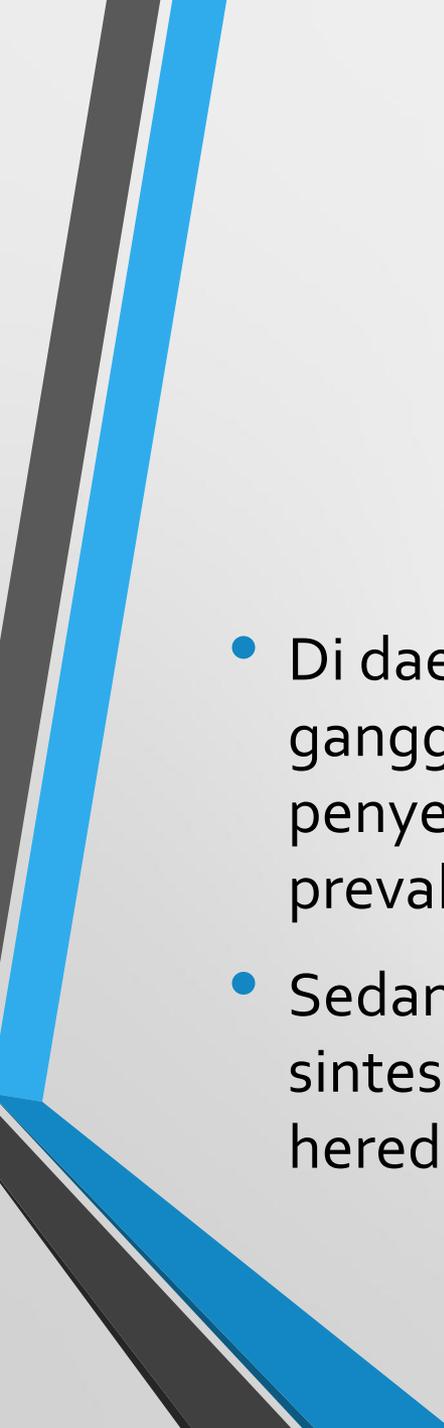
- Tipe ini dijumpai di Kongo, ditandai dengan :
- Retardasi mental, namun derajadnya lebih ringan
- Tanda-tanda hipotiroid klinis. Tubuh sangat pendek (cebol), miksedema, kulit kering, rambut jarang
- Gangguan neurologis: spastisitas tungkai bawah, refleks plantaris, dan gangguan gaya berjalan

Kretin tipe campuran

- Terdapat di Jawa Tengah dan Thailand
- Gambaran klinisnya merupakan gabungan dari keduanya.

Kretin endemik vs kretin sporadik (*Transient neonatal hypotiroidism vs Congenital Hypotiroidism*)

- Kretin sporadic tidak disebabkan karena defisiensi yodium tetapi kelenjar tiroid yang gagal memproduksi hormon tiroid secara adekuat karena berbagai macam kausa.
- Problem medis ini kemudian dikenal sebagai *Hypotiroid Congenital*.
- Pada masa kehidupan janin, hormon tiroid ibu masih cukup, sehingga mampu melindungi otak.
- Sebaliknya pada kretin endemik, hormon tiroid ibu tidak ada atau sangat sedikit.
- Oleh karena itu pemberian T₄ pada neonates dengan hypotiroid akan dapat mencegah kerusakan otak dengan hasil yang cukup baik.

- 
- Di daerah non defisiensi yodium, hipotiroid primer karena gangguan pertumbuhan kelenjar gondok merupakan penyebab paling banyak hipotiroid neonatal, dengan prevalensi 1:4000 bayi.
 - Sedangkan (kecil) lagi disebabkan karena gangguan sintesis hormon tiroid yang merupakan kelainan hereditas (5-10%).

Tanda klinis dini hypotiroidi congenital adalah:

- Gangguan regulasi thermal, hipothermi, sianosis perifer, ekstremitas dingin.
- Gangguan gastrointestinal: gangguan makan, distensi abdomen, muntah, konstipasi
- Gangguan neuromuscular: hipotonia, lethargi
- Keterlambatan maturasi skeletal: fontanela dan sutura lebar, epifisis femoral distal tidak tampak
- Keterlambatan biokimiawi ikterus.

- Setelah bayi 3 bulan akan terlihat gambaran kretin sporadic klasik seperti: suara tangis berat (nada rendah), parau, lidah besar, hipoplasia hidung, kulit kasar, kering, dingi dan hernia umbilicalis.
- Pada umur 6 bulan anak terlihat bodoh dan pendek, disertai gangguan neurologis berupa disfungsi serebeler (gangguan keseimbangan, tremor, disartri).
- Tanda klinis dini kretin sporadik tidak dapat dikenali dengan mudah dan pasti.
- Maka sekarang banyak negara telah melakukan skrining hipotiroid kongenital.
- Jika terdiagnosis, tiroksin harus segera diberikan.

Tanda klinis hypotiroid neonatal

- Hal ini menggambarkan ketidakmampuan kelenjar tiroid bayi dalam memproduksi hormon tiroid.
- Karena kekurangan hormon tiroid masih dalam waktu kritis perkembangan otak, hipotiroid neonatal jika tidak ditangani akan memberikan dampak buruk terhadap berbagai organ/sistem dalam tubuh.

Table 2. Gejala klinis hipotiroid neonatal.

Sistem	Gejala Klinis
Somatik	Deselerasi pertumbuhan linier Muka yang imatur Porsi skelet yang imatur
Susunan saraf	Lamban (mental dan fisik) Retardasi mental Disfungsi serebelum (pada bayi) Tuli (kretin endemik dan Penred's syndrome)
Muskuler	Tonus jelek, hernia umbilikal, konstipasi, lidah besar, kontraksi dan relaksasi otot lambat
Susunan pernapasan	Distress pernapasan (pada bayi)
Kardiovaskuler	Nadi lambat dengan tekanan darah rendah, ekstremitas burik
Ekstodermal	Puffy face, kulit kering bersisik Rambut jarang dan rapuh Erupsi gigi lambat, hipoplasia enamel
Hematopoetik	Anemia, hipovolemia
Endokrin	Pubertas terlambat Pubertas praecox Gangguan haid

Penanggulangan & pencegahan

- pemberian suntikan yodium,
- pemberian kapsul yodium dan
- fortifikasi yodium pada beberapa makanan diantaranya garam, minyak, gula, dll.

Vehicles untuk yodisasi

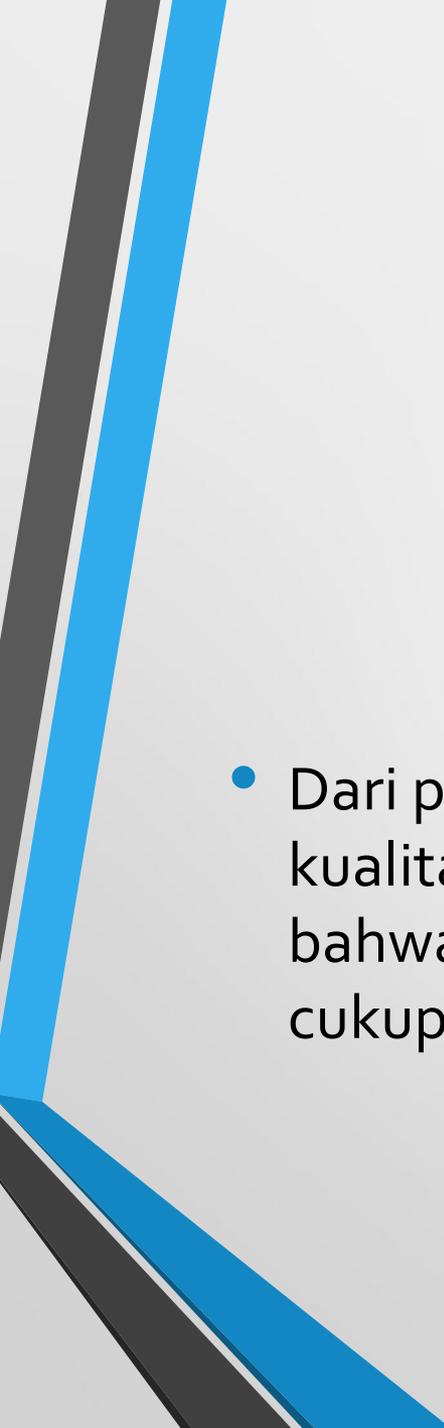
- *Vehicles* yang ideal untuk membawa yodium ke masyarakat yang mengalami defisiensi hendaknya dapat mencapai jumlah yang memadai, mencapai jumlah yang luas, pada semua penduduk dari berbagai kelas social ekonomi, aman dan murah.
- Dari beberapa bahan yang dapat digunakan, yang paling sering digunakan adalah garam, di samping minyak sayur, air dan tablet.
- Kadang digunakan juga gula, roti dan teh untuk menjangkau daerah yang sangat luas.

- Garam merupakan vehicle ideal, karena garam merupakan komponen diet yang selalu diperlukan oleh setiap orang, pada semua umur, semua jenis kelamin dan apapun sosial ekonominya.
- Bahkan kadang, bisa terjadi seseorang hanya makan nasi dan garam karena tidak ada sesuatu yang dapat dijadikan satu-satunya lauk.
- Teknologinya juga sangat sederhana, dan dapat dikerjakan dalam skala kecil maupun besar.
- Dapat secara manual atau dengan cara modern,⁶ dan kuantitas garam yodium mudah dipantau baik di pabriknya, di pasar atau toko dan di rumah tangga.

- Penggunaan garam beryodium di Indonesia dengan kadar yodium 40 ppm, dengan anggapan konsumsi garam 10 g sehari, sehingga konsumsi potasium yodium 400 g sehari dan ini sesuai dengan 230 g yodium.
- Hasil studi di Jawa Tengah menunjukkan bahwa konsumsi garam beryodium dalam keluarga sangat dipengaruhi oleh karakteristik keluarga, dan pengetahuan terhadap penyakit gondok serta pengetahuan terhadap manfaat garam beryodium dalam keluarga.
- Selain itu konsumsi dalam keluarga juga dipengaruhi oleh faktor persepsi dan aksepsi terhadap penanggulangan kerangan yodium dalam masyarakat.
- Untuk mengatasi ketersediaan garam beryodium di pasaran beberapa pemerintah daerah menerbitkan Perda Garam

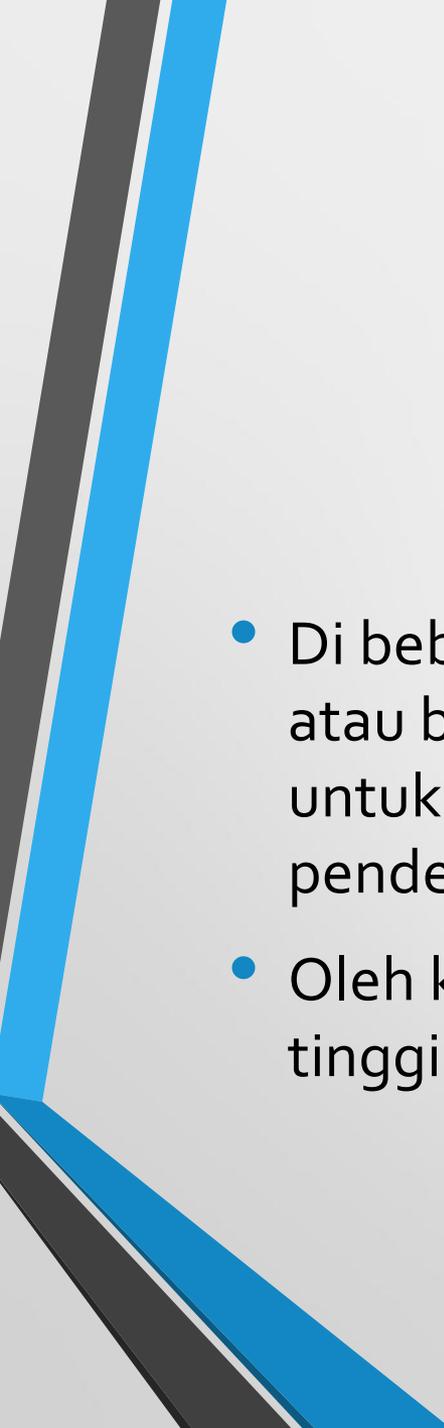
Tabel 3. Rekomendasi asupan yodium ($\mu\text{g}/\text{h}$) sesuai kelompok umur dan populasi

Grup Populasi dan Umur	IOM		Grup Populasi dan Umur	WHO RNI
	EAR	AI or RDA		
Bayi 0-12 bulan	110	130	Bayi 0-5 thn	90
Anak 1-8 thn	65	90	Anak 6-12 thn	120
Anak 9-13 thn	73	120		
Dewasa > 14 thn	95	150	Dewasa > 12 thn	150
Ibu hamil	160	220	Ibu hamil	250
Ibu menyusui	200	290	Ibu menyusui	250

- 
- Dari penelitian Kartono 2002, didapatkan hasil uji kualitatif kadar yodium konsumsi keluarga diketahui bahwa 96% garam konsumsi keluarga mengandung cukup yodiumnya.

Tabel 4. Kriteria epidemiologis WHO untuk assessment nutrisi yodium pada populasi yang berdasarkan median atau rentang UI

UI ($\mu\text{g/liter}$)	Intake yodium	Nutrisi yodium
Anak usia sekolah		
< 20	Tidak cukup	Defisiensi yodium berat
20 – 49	Tidak cukup	Defisiensi yodium sedang
50 – 99	Tidak cukup	Defisiensi yodium ringan
100 – 199	Cukup	Optimum
200 – 299	Lebih dari cukup	Resiko hipertiroid karena yodium pada usia yang rentan
> 300	Berlebihan	Resiko hipertiroid karena kerusakan penerimaan tubuh terhalang yodium (autoimmune tiroid disease)
Ibu hamil		
< 150	Tidak cukup	
150 – 249	Cukup	
250 – 249	Lebih dari cukup	
> 500	Berlebihan	
Ibu menyusui		
< 100	Tidak cukup	
> 100	Cukup	
Anak dengan usia 2 thn		
< 100	Tidak cukup	

- 
- Di beberapa daerah dengan defisiensi yodium sedang atau berat, iodisasi garam dipandang kurang efektif untuk menanggulangi defisiensi yodium dalam jangka pendek (Zimmermann).
 - Oleh karena itu digunakan pemberian yodium dosis tinggi dengan bentuk injeksi atau kapsul.

- Program suntikan yodium pernah dilakukan di Indonesia pada tahun 1970-1990 di daerah endemis sedang dan berat.
- Sasarannya adalah wanita berumur 0-35 tahun dan laki-laki umur 0-14 tahun.
- Mulai tahun 1992 diberikan yodium dosis tinggi berbentuk kapsul.
- Sasarannya wanita umur 0-35 tahun dan pria umur 0-20 tahun.
- Kapsul ini diberikan setahun sekali.
- Penelitian di kabupaten Magelang terhadap pemberian yodium dosis tinggi ini adalah penurunan kasus kretin sehingga tidak ada lagi kasus.

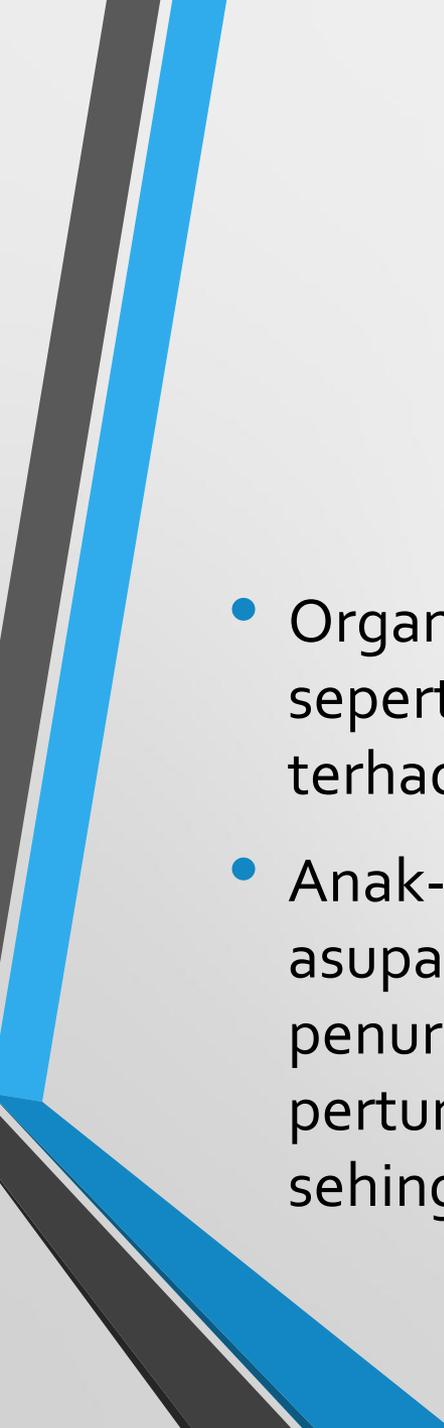
Tabel 6. Rekomendasi suplementasi iodine pada ibu hamil dan bayi di daerah dimana rumah tangga yang menggunakan gram dapur kurang dari 90% dan median UI < 100 ug/liter pada anak sekolah.

Wanita usia subur	<p>Dosis tunggal tahunan, 400 mg iodine dalam minyak yang beryodium</p> <p>Atau dosis iodine harian dalam KI yang diberikan hingga memenuhi total kebutuhan iodine sesuai RNI yaitu 150 ug/d</p>
Ibu hamil atau menyusui	<p>Dosis tunggal tahunan, 400mg iodine dalam minyak yang beryodium</p> <p>Atau dosis iodine harian dalam KI yang diberikan hingga memenuhi total kebutuhan iodine sesuai RNI yaitu 250 ug/d</p> <p>Suplemen yodium tidak boleh diberikan pada ibu yang telah mendapat minyak beryodium selama masa kehamilan yang lalu atau diatas 3 bulan sebelum kehamilannya berikutnya.</p>
Anak usia 0 – 6 bulan	<p>Dosis tunggal 100mg dalam minyak beryodium</p> <p>Atau dosis iodine harian dalam KI yang diberikan hingga memenuhi total kebutuhan iodine sesuai RNI yaitu 90 ug/d</p> <p>Diberikan suplemen yodium hanya bila ibu tidak diberikan suplemen selama kehamilan atau anak tidak diberikan ASI</p>
Anak usia 7 – 24 bulan	<p>Dosis tunggal tahunan, 200mg iodine dalam minyak yang beryodium, setelah usia 7 bulan</p> <p>Atau dosis iodine harian dalam KI yang diberikan hingga memenuhi total kebutuhan iodine sesuai RNI yaitu 90 ug/d</p>

DEFISIENSI SENGG (Zn)

- Seng merupakan *trace element* penting untuk hampir semua sistem biologi, yang diperlukan untuk pembelahan, diferensiasi dan pertumbuhan sel.
- Seng mempunyai peran penting bagi ratusan enzim seperti dehidrogenase, aldolase dan peptidase, serta terlibat dalam berbagai proses metabolisme, termasuk sintesis karbohidrat, lipida, protein dan asam nukleat serta sintesis dan aktivitas insulin, ekspresi gen, sistem imun dan pertumbuhan.

- Pembentukan dan aktivasi enzim *zinc-dependent* diatur oleh kadar seng jaringan.
- Seng metalloenzim bertanggung jawab terhadap integritas struktur ditingkat seluler dan regulasi metabolisme RNA dan DNA.
- Absorpsi seng terutama di duodenum, sedang ekskresi terutama di usus dan selanjutnya di ginjal.

- 
- Organ yang fungsinya tergantung pada pembelahan sel, seperti sistem kekebalan tubuh dan usus, sangat sensitive terhadap defisiensi seng.
 - Anak-anak di negara sedang berkembang mengalami asupan seng yang tidak adekuat, yang mengakibatkan penurunan regenerasi sel, fungsi *barrier* epitel dan pertumbuhan linier serta penurunan sistem imun; sehingga mengakibatkan kerentanan terhadap infeksi.

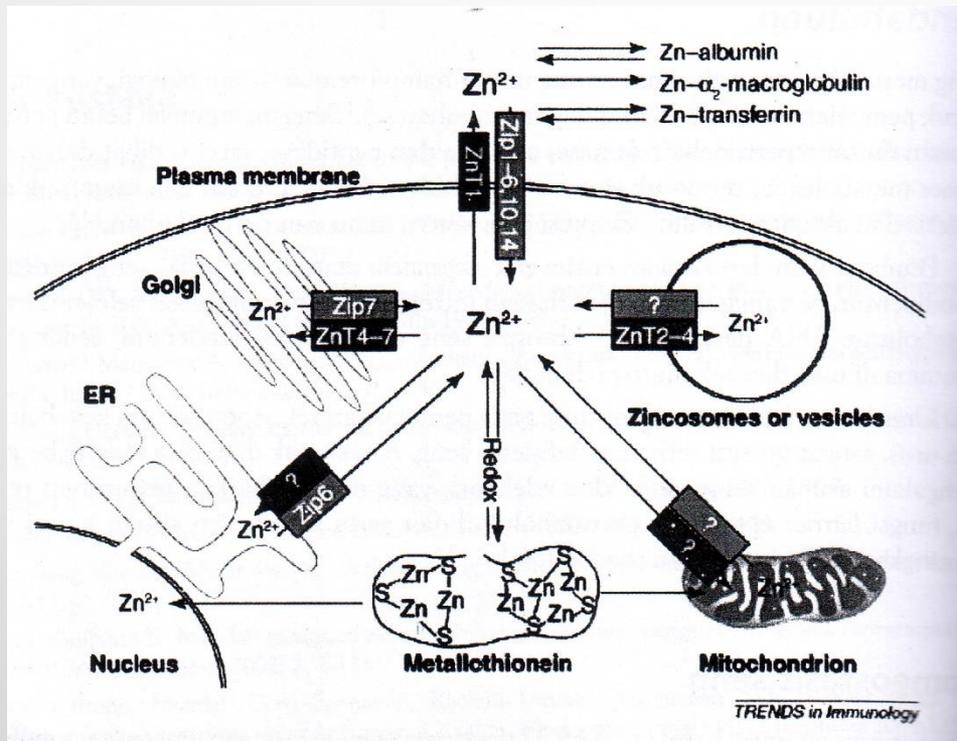
Homeostasis seng

- Seng yang mempunyai berat atom 65,37 terdapat disemua jaringan dan cairan tubuh sebagai Zn^{2+} .
- Pusat homeostasis seng adalah sistem pencernaan, terutama usus halus, hati dan pancreas.
- Proses absorpsi seng eksogen, sekresi gastrointestinal dan ekskresi seng endogen sangat penting untuk homeostasis seng seluruh tubuh.

- Absorpsi seng terutama di duodenum, melalui mekanisme aktif dan pasif, selanjutnya seng ditransport ke hati dalam bentuk terikat dengan albumin, transferin dan α_2 - makroglobulin.
- Absorpsi seng tergantung pada jumlah dan kelarutan dalam lumen usus.
- Asam fitrat mengurangi kelarutan dan mengganggu absorpsi seng di dalam usus.

- Aktifitas dan kadar seng dalam jaringan bergantung pada asupan seng dalam makanan, dan dipertahankan melalui asupan seng.
- Ketika asupan seng meningkat, terjadi penurunan absorpsi dan peningkatan ekskresi melalui usus sedangkan ekskresi melalui urin tetap konstan.
- Ekskresi endogen seng melalui feses dapat meningkat beberapa kali lipat untuk mempertahankan homeostatis seng pada asupan seng yang tinggi.
- Bila asupan seng sangat rendah, absorpsi bisa meningkat menjadi 59-84% dan ekskresi melalui feses dan urin menurun.
- Ketika mekanisme homeostatis tidak mampu mengatasi asupan seng yang berlebihan, maka kelebihan seng tersebut akan diekskresi melalui rambut.

- Tubuh manusia mengandung 2 – 4 g seng, tetapi kadar dalam plasma hanya 12 -16 $\mu\text{mol/L}$. meskipun kadar seng plasma sangat kecil, tetapi sangat mobile dan berperan sangat penting dalam sistem imun.
- Ikatan seng protein intraseluler terutama sebagai metalotionein.
- Dalam serum seng dominan terikat dengan protein, yaitu terikat dengan albumin (60% dari total seng serum) dan transferin (10%) dengan afinitas yang lebih rendah, dan α 2-macroglobulin (30%) dengan afinitas yang lebih tinggi.



- Absorpsi seng juga diatur oleh metalotionein yang disintesis di dalam sel mukosa saluran cerna.
- Metalotionien berperan dalam pengaturan kadar seng cairan intraseluler.
- Bila konsumsi seng tinggi, di dalam sel mukosa saluran cerna sebagian seng akan diubah menjadi metalotionein sebagai bentuk simpanan dan akan dibuang bersama deskuamasi sel epitel mukosa usus, sehingga absorpsi berkurang.
- Kelebihan seng juga disimpan di dalam hati dalam bentuk metalotionein, lainnya dibawa ke pancreas dan jaringan tubuh lain.
- Di dalam pancreas, seng digunakan untuk membuat enzyme pencernaan, yang pada waktu makan dikeluarkan ke dalam saluran cerna.
- Distribusi seng ini dipengaruhi oleh keseimbangan hormonal dan stress, sedang hati mempunyai peran penting dalam proses redistribusi.

- Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi seng adalah jumlah dan bentuk seng yang dikonsumsi, diet yang meningkatkan absorpsi (ASI, protein hewani) dan yang menghambat absorpsi (fitrat, zat besi dan kalsium sebagai suplemen) dan kondisi fisiologis seperti kehamilan, menyusui dan bayi akan meningkatkan absorpsi seng.
- Efek inhibisi antara besi dan seng hanya terjadi pada konsentrasi molar tinggi (Fe: Zn, 25:1).

- Ekskresi seng terutama melalui feses, selain itu juga melalui urin dan jaringan tubuh yang dibuang, seperti epitel kulit dan mukosa usus.
- Sekitar 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ berat badan/hari seng diekskresi melalui urin, keringat dan total ekskresi seng endogen 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ berat badan/hari.

Fungsi biologi seng

- Seng adalah komponen dari lebih 300 enzim dari enam kelompok enzim yang bertindak sebagai ko-katalisis, katalisis, structural dan regulasi ion.
- Fungsi biologis yang tergantung pada seng meliputi replikasi DNA, transkripsi RNA, transduksi sinyal, katalisis enzimatik, regulasi redoks, proliferasi sel dan diferensiasi sel serta apoptosis.
- Dapat dimengerti bahwa ion seng sangat penting untuk berbagai aspek dari sistem imun, termasuk perkembangan, diferensiasi dan fungsi sel dari sistem imun

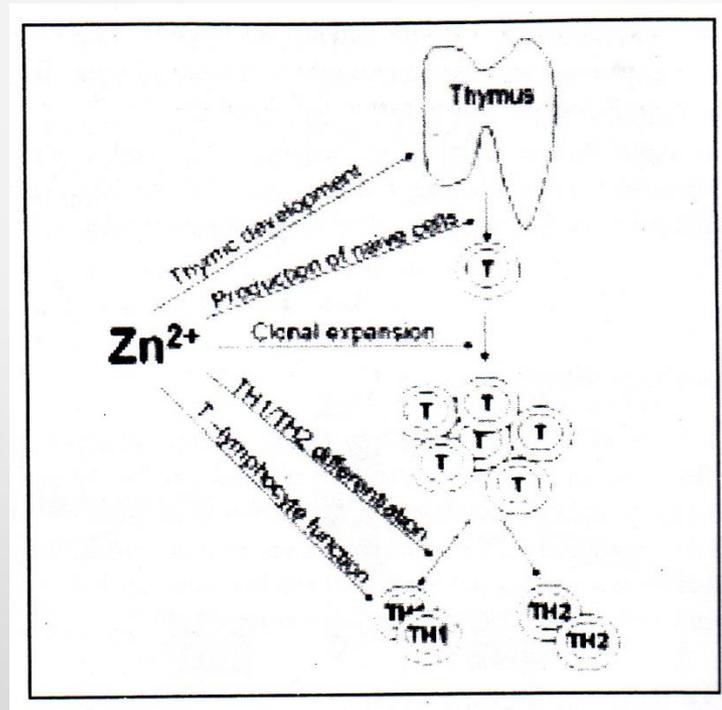
Peran seng pada sistem imun

- Seng merupakan *trace element* esensial untuk semua sel tubuh manusia yang berproliferasi, terutama sistem imun.
- Seng berperan penting dalam berbagai aspek dari sistem imun, termasuk perkembangan, diferensiasi dan fungsi sel, baik dari imunitas alami maupun imunitas adaptif.
- Efek seng terhadap sel imun sebagian besar tergantung pada konsentrasi seng dan semua jenis sel imun menunjukkan penurunan fungsi setelah terjadi penurunan seng.
- Pada monosit, semua fungsi terganggu, sedang pada sel *natural killer* (NK) sitotoksitasnya menurun dan pada granulosit neutrofil fagositosisnya berkurang.
- Fungsi normal sel T mengalami penurunan sedang sel B mengalami apoptosis.
- Gangguan fungsi imun karena defisiensi seng akan pulih kembali setelah suplementasi seng yang memadai, dan sesuai dengan kebutuhan.
- Dosis tinggi seng akan menimbulkan efek negatif terhadap sel imun dan menunjukkan perubahan yang serupa dengan defisiensi seng.

- Diantara sel-sel imun yang dipengaruhi oleh seng, T limfosit terlihat memiliki kerentanan tertinggi dan dipengaruhi pada berbagai tingkatan.
- Defisiensi seng akan menurunkan jumlah sel T di perifer dan timus serta proliferasi dalam merespon *phytohemagglutinin*, menurunkan fungsi T *helper* (Th) dan sel T sitotoksik, juga secara tidak langsung dengan menurunkan kadar serum *thymulin* yang aktif.

- Peran seng, baik terhadap sistem imun humoral maupun seluler, berfokus pada penurunan aktivitas timus dan produksi antibody.
- Defisiensi seng akan menyebabkan atropi timus, sedangkan timus berfungsi memproduksi limfosit T, sehingga terjadi penurunan jumlah dan fungsi sel T, termasuk pergeseran keseimbangan sel Th ke arah dominasi sel Th-2.
- Defisiensi seng juga mengakibatkan penurunan pembentukan antibody, terutama dalam menanggapi *neoantigens*, sebab sel B naif lebih dipengaruhi oleh defisiensi seng dibanding sel B memori dan juga menyebabkan penurunan *killing activity* dari sel NK.

Pengaruh seng terhadap sel T limfosit



- Seng mempunyai peran penting, baik dalam reaksi antigen-spesifik (*T-lymphocyte-dependent cellular immunity* dan respon antibody melalui *antigen-stimulated B-lymphocytes*) maupun mekanisme *nonspecific* (fagositosis, sistem komplement, fungsi lisozim)⁴ dan juga mempengaruhi aktifitas komplemen, sehingga mediator-mediator yang dihasilkan juga dipengaruhi oleh seng.

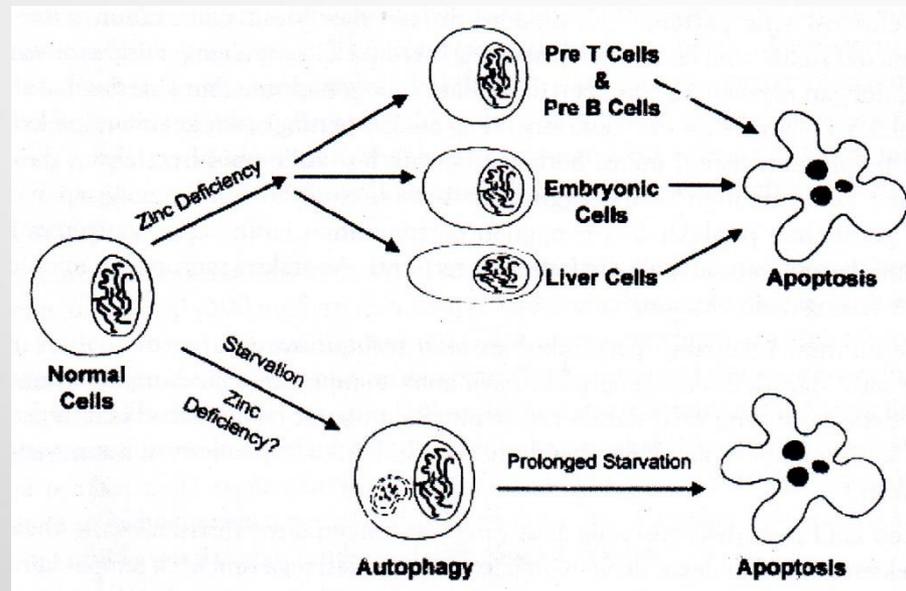
Peran seng pada apoptosis

- Mekanisme utama dari kematian sel adalah apoptosis, suatu bentuk bunuh diri sel yang ditandai dengan berkurangnya volume sel, kondensasi kromatin dan sitoplasma serta fragmentasi DNA.
- Apoptosis merupakan proses fisiologis normal, disregulasi dari proses dasar tersebut mempunyai konsekuensi penting terhadap kesehatan.

- Pada hewan dengan defisiensi seng, terjadi peningkatan apoptosis yang di induksi toksin secara spontan pada berbagai jenis sel.
- Atropi timus yang merupakan gambaran utama defisiensi seng, berhubungan dengan apoptosis sel timus.
- Beberapa penelitian menunjukkan bahwa seng merupakan regulator apoptosis limfosit *in vivo*.
- Suplementasi seng menurunkan apoptosis yang disebabkan *mycotoxin* terhadap makrofag dan limfosit T tikus.
- Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa jumlah sel limfosit dan timus yang mengalami apoptosis meningkat bila medium diberi *chelator* atau tidak diberi seng.

- Sel limfosit T dapat diselamatkan dari apoptosis dengan konsentrasi fisiologis garam seng (5-25 mol/l), dengan demikian seng merupakan regulator utama apoptosis intraseluler, oleh karena itu limfosit mempertahankan kadar seng intraseluler pada konsentrasi sedikit di atas yang diperlukan untuk menekan apoptosis.
- Selain itu, hubungan dosis dan respon terlihat antara konsentrasi seng intraseluler dengan tingkat kerentanan terhadap apoptosis.
- Terdapat korelasi yang baik antara hambatan aktivitas enzim $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ DNA endonuklease dengan hambatan apoptosis fragmentasi DNA.
- Keseimbangan Ca-Zn dapat mengatur aktivitas endonuklease.
- Enzim fosforilase nukleosida dan enzim lain yang tergantung seng dapat menghambat apoptosis dengan cara mencegah akumulasi nukleotida yang bersifat toksik.

Apoptosis akibat defisiensi seng pada berbagai sel dan jaringan



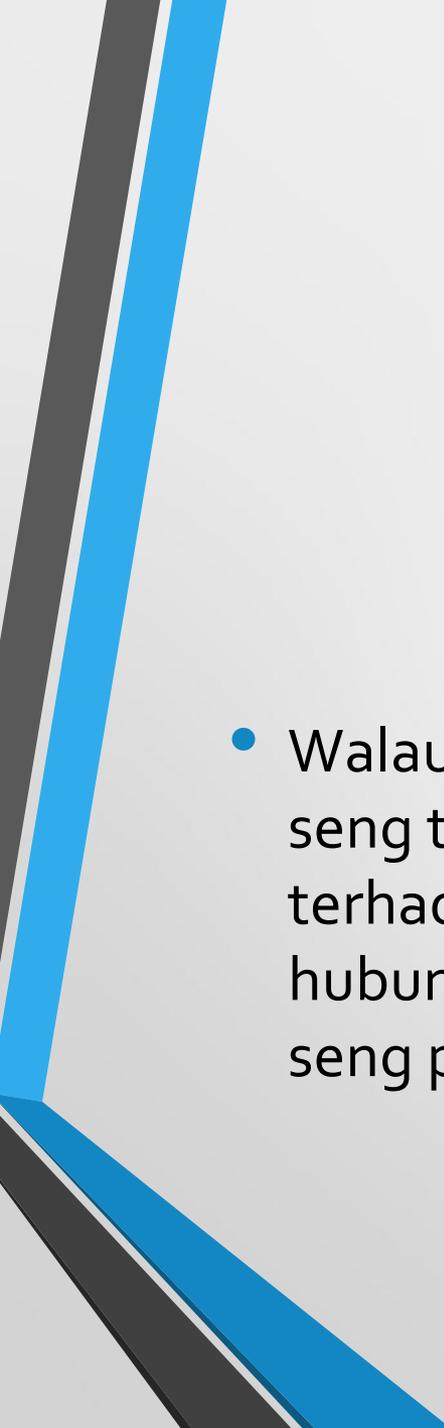
Peran seng sebagai antioksidan

- Fungsi penting lain dari seng adalah sebagai antioksidan, yang melindungi sel dari kerusakan akibat oksigen radikal yang dihasilkan saat aktivasi sistem imun.
- Sebagai antioksidan, seng mempunyai peran sbb:
 - 1. Sebagai struktur enzim *superoxide dismutase*,
 - 2. Mencegah oksidasi gugus sulfhidril,
 - 3. Mempertahankan reaksi redoks logam aktif besi dan tembaga dari peningkatan dan kerusakan oksidatif, pada metaloenzim seng dan ikatan nonspesifik pada protein.

- Seng juga mengatur ekspresi metalotionein limfosit dan *methallotionein-like protein* dengan aktivitas antioksidan.
- Konsentrasi seng dalam membran sel sangat dipengaruhi oleh diet defisiensi dan suplementasi seng, serta sangat penting untuk menjaga integritas membran sel melalui mekanisme yang belum jelas, yaitu berikatan dengan tiolat.
- Dengan demikian, pelepasan seng dari ikatan tiolat dapat mencegah peroksidasi lipid.
- Selain itu, *nitric oxide* memicu pelepasan seng dari metalotionein sehingga dapat mencegah kerusakan membran sel oleh radikal bebas yang terbentuk saat proses inflamasi.

Defisiensi seng

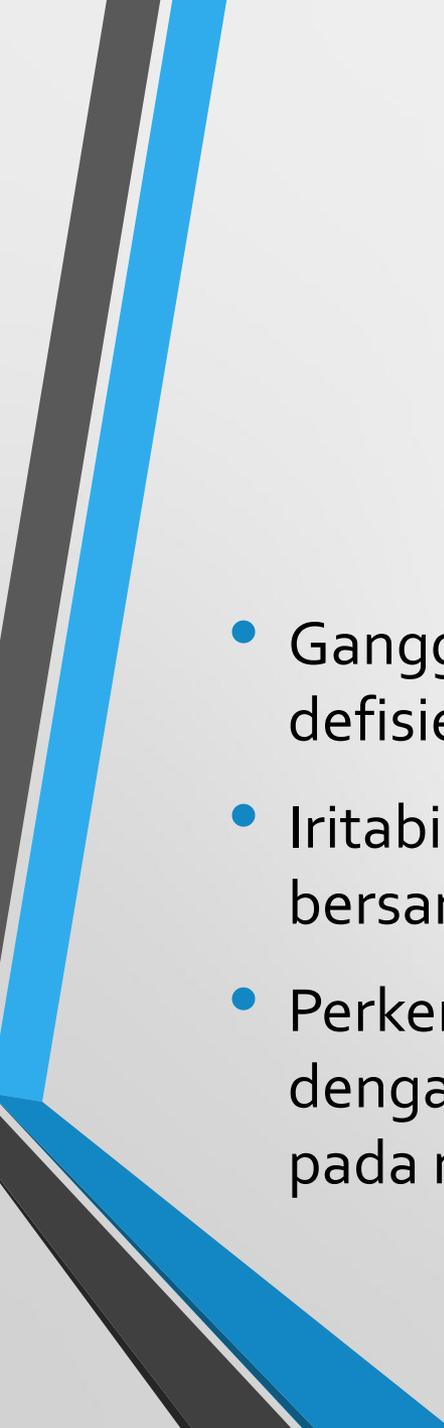
- Sekitar 1/3 populasi dunia menderita defisiensi seng dan tersering sebagai komplikasi malnutrisi.
- Beberapa keadaan yang merupakan predisposisi defisiensi seng adalah:
 - penurunan asupan,
 - penurunan absorpsi,
 - penggunaan berkurang akibat beberapa kelainan seperti alkoholisme,
 - kehilangan yang meningkat akibat diare dan muntah dan
 - peningkatan kebutuhan terkait dengan pertumbuhan, kehamilan dan menyusui.

- 
- Walaupun saat ini pengetahuan mengenai biokimiawi seng telah berkembang, terutama perannya yang luas terhadap sistem enzim dan transkripsi gen, tetapi hubungan biokimiawi dengan gambaran klinis defisiensi seng pada manusia belum dapat dijelaskan dengan baik.

- Defisiensi seng pertama kali diamati di Iran dan Mesir pada tahun 1960-an.
- Kasus pertama defisiensi seng berat adalah seorang laki-laki 21 tahun yang mirip seorang bocah 10 tahun, dengan gejala gangguan pertumbuhan, hipogonadisme dan keterlambatan maturasi seksual.
- Manifestasi dari defisiensi seng adalah peningkatan kejadian infeksi dan diare akibat penurunan sistem imun, berbagai bentuk lesi kulit (misalnya eksim dan *alopecia*), gangguan penyembuhan luka, gangguan maturasi seksual, hilangnya pengecapan rasa, rabun senja, perubahan perilaku dan gangguan pertumbuhan janin serta gangguan kecepatan defisiensi seng pada binatang coba.

- Penurunan kecepatan pertumbuhan atau terhentinya laju pertumbuhan merupakan akibat awal dari defisiensi seng pada bayi, anak maupun remaja dan pada binatang coba.
- Pada defisiensi seng akut dan berat, peningkatan berat badan mendadak terhenti ketika ruam kulit manifest dan kejar tumbuh terjadi ketika suplementasi seng yang adekuat diberikan.

- Lesi kulit pada defisiensi seng akut berat mempunyai distribusi yang khas, terutama pada ekstremitas dan dekat dengan *orificium*, namun lesi juga timbul di tempat lain dan dapat menyebar.
- Umumnya ruam berupa eritematus, vesicobulosa, pustule dan biasanya terjadi infeksi sekunder, terutama infeksi stafilokokus atau kandida.
- Lesi epidermal lainnya termasuk gingivitis, dermatitis, glossitis, konjungtivitis, blefaritis, alopecia dan distrofi kuku.

- 
- Gangguan perilaku juga merupakan gambaran klinis pada defisiensi seng yang berat.
 - Iritabilitas, letargi dan depresi biasanya terjadi bersamaan dengan ruam kulit pada defisiensi seng berat.
 - Perkembangan kognitif terganggu pada hewan coba dengan defisiensi seng dan terbukti hal ini juga terjadi pada manusia.

- Terdapat bukti bahwa defisiensi seng meningkatkan insiden, tingkat keparahan serta durasi diare akut dan persisten pada bayi dan anak di negara berkembang.
- Diare sendiri menyebabkan defisiensi seng karena hilangnya seng endogen melalui diare.
- Dengan demikian, kebutuhan seng cenderung lebih besar pada kondisi diare, oleh karena itu WHO dan UNICEF merekomendasikan suplementasi seng bersama dengan pemberian cairan dan makanan secara kontinyu pada diare akut.

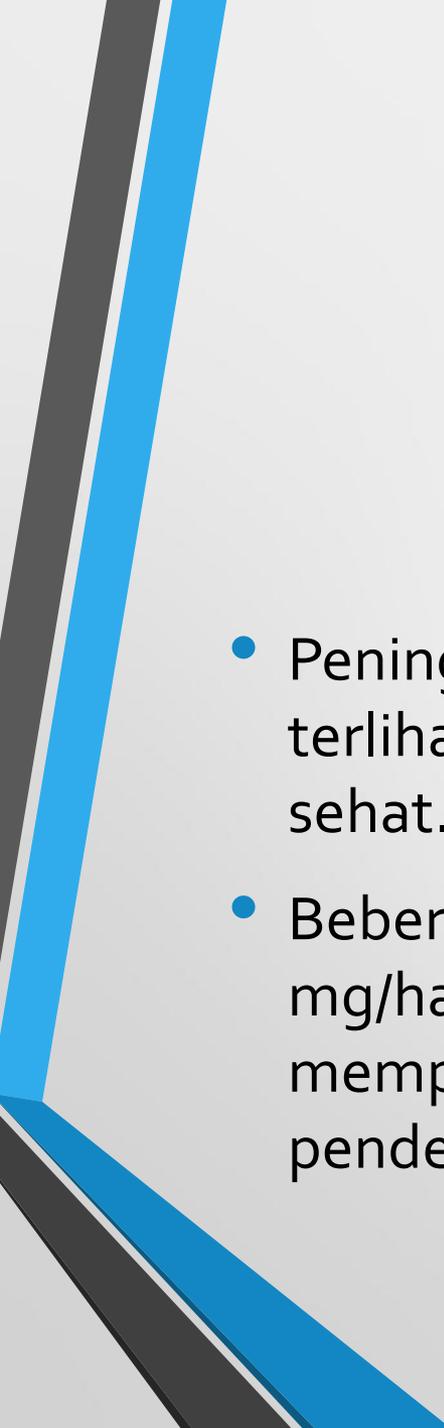
- Defisiensi seng menghambat aktifitas enzim metalloenzim, sehingga terjadi penurunan replikasi sel dan pertumbuhan jaringan;
- selain itu juga berdampak negatif terhadap metabolisme vitamin A, yaitu dengan
 - menurunkan mobilisasi retinol dari hati dan
 - mengubah metabolisme retinal,
 - yang menyebabkan rabun senja.

- Seng juga sebagai kofaktor penting dari *thymic hormone*, sehingga defisiensi seng mengakibatkan penurunan aktifitas sitokin Th-1, *thymic hormone* dan limfopenia.
- Defisiensi yang berkepanjangan menyebabkan *reprogramming* sistem imun, dimulai dengan aktivasi HPA (*Hypothalamic Pituitary Axis*) yang mengakibatkan produksi berkepanjangan dari glukokortikoid sehingga mempercepat apoptosis sel T dan B.

Efek toksik seng

- Keracunan akut jarang terjadi pada manusia, beberapa kasus keracunan diakibatkan penyimpanan makanan atau minuman dalam kemasan berlapis seng.
- Gejala keracunan seng akut termasuk mual, muntah, nyeri epigastrium, kram perut, diare, serta lesu dan pusing.^{6,7}
- Perbedaan gejala yang timbul diakibatkan dari jenis seng yang dikonsumsi.
- Seng asetat kurang menyebabkan dyspepsia dibanding seng sulfat dengan dosis yang setara.⁷
- Dosis seng yang diperkirakan menyebabkan keracunan akut sebesar 225-450 mg, sedang dosis 10-20 mg/hari sering menimbulkan mual dan muntah yang timbul setelah 10 menit kemudian

- Keracunan kronis dan sub-kronis dari seng timbul bila konsumsi suplemen seng jangka lama dengan dosis 50-300 mg/hari dan menyebabkan berbagai perubahan biokimiawi dan fisiologi.
- Perubahan ini termasuk hipocupremia, leukopenia, neutropenia, anemia sideroblastik, penurunan konsentrasi tembaga plasma dan penurunan aktivitas tembaga yang mengandung enzim, superoksida dismutase dan ceruloplasmin, serta perubahan metabolisme lipoprotein dan gangguan fungsi kekebalan tubuh.

- 
- Peningkatan ekskresi dan penurunan retensi tembaga terlihat pada suplementasi seng pada individu yang sehat.
 - Beberapa penelitian menunjukkan bahwa asupan seng 9 mg/hari atau di atas Angka Kecukupan Gizi dapat mempengaruhi keseimbangan tembaga dalam jangka pendek.

Penilaian status seng

- Kadar seng dalam plasma dan serum saat ini paling sering digunakan sebagai indikator status seng pada manusia.
- Namun, sebenarnya indikator tersebut nilainya sangat lemah, karena kurang dari 1% total seng tubuh beredar dalam plasma dan juga karena konsentrasi seng plasma dipengaruhi oleh beberapa kondisi seperti hipoalbuminemia, hemokonsentrasi, dan respon fase akut.

Kebutuhan seng

- Angka Kecukupan Gizi (AKG) yang dianjurkan untuk bayi 0-6 bulan adalah 2 mg/hari dan 3 mg/hari untuk usia 7-36 bulan; sedang dosis 5 mg/hari untuk anak usia 4-8 tahun dan 8 mg/hari untuk anak usia 9-13 tahun.
- Untuk remaja usia 14-18 tahun laki-laki adalah 11 mg/hari dan perempuan 9mg/hari.
- Belum diketahui dosis untuk mempertahankan keseimbangan seng pada bayi di daerah dengan prevalensi defisiensi seng yang tinggi.
- Sebagian besar penelitian menunjukkan dosis 10 mg (untuk bayi) sampai 20 mg (untuk usia dibawah lima tahun) seng elemental per hari, aman pada anak-anak.
- Dosis 70 mg dua kali seminggu tidak menimbulkan efek toksik dan tidak menyebabkan defisiensi tembaga yang signifikan

Sumber seng

- Sumber seng yang paling protein hewani, karena mengandung asam amino yang meningkatkan absorpsi seng dan mempunyai bioavailibilitas yang tinggi.
- Serealia dan kacang-kacangan juga merupakan sumber seng yang baik, tetapi bioavailibilitasnya rendah dan mengandung asam fitrat yang menurunkan kelarutan dan absorpsi seng dalam usus.

makronutrien

KLASIFIKASI MASALAH GIZI KURANG

Gunakan indikator antropometri

(WHO, 2007, International Growth Reference):

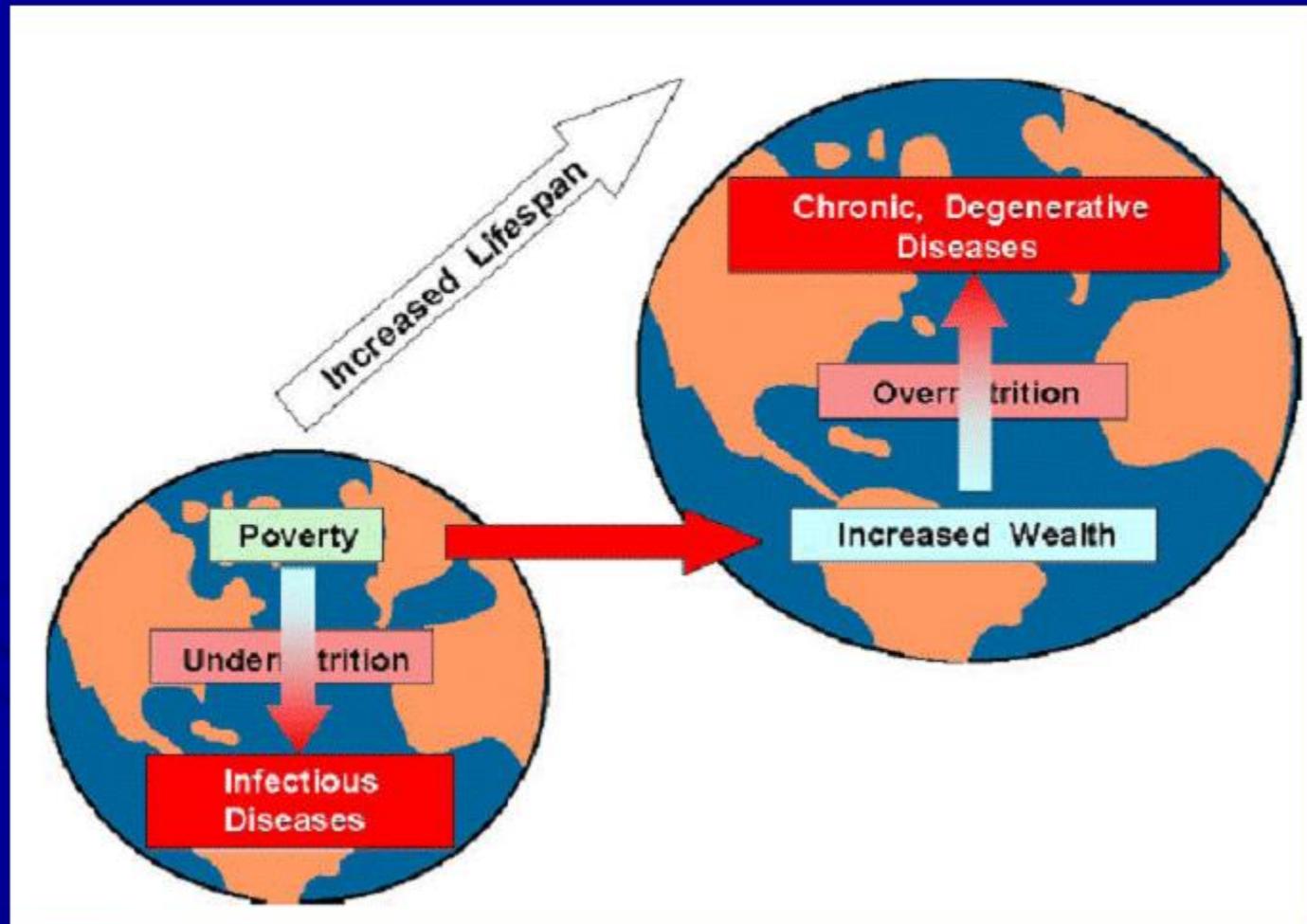
- Kurus (Wasting, Low weight-for-height)
- Pendek (Stunting, Low height-for-age)
- Berat kurang (Underweight, Low weight-for-age)

OBESITAS



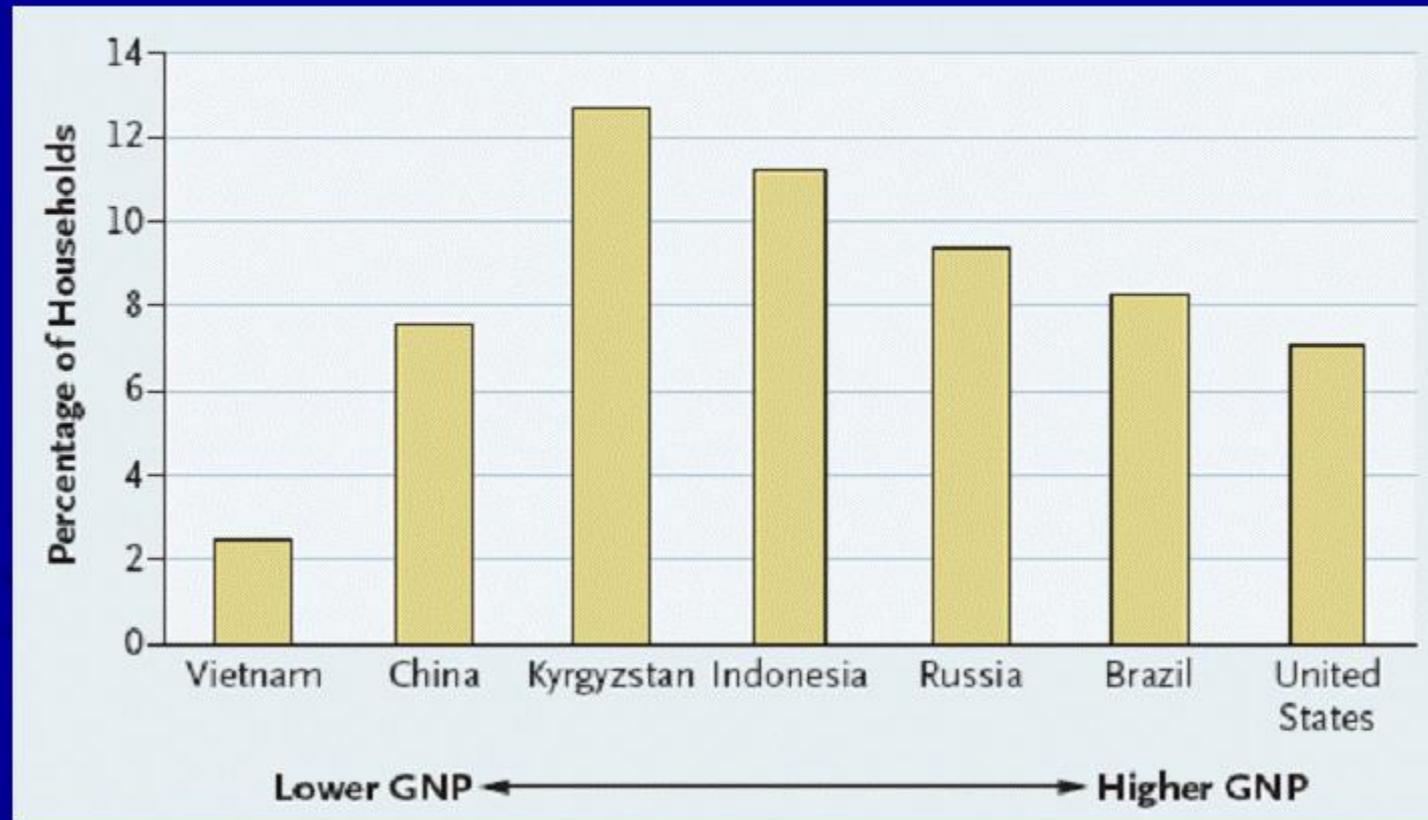
New emerging problem

Kaitan antara demografi dan status sosio-ekonomi dengan status gizi



'Double burden' → Berat kurang + Obesitas

% RT dengan anggota kurang berat + kelebihan berat badan



Sumber:

A Nutrition Paradox — Underweight and Obesity in Developing Countries B. Caballero, New Engl J Med, 2005. 14

Penyakit Gangguan Lemak

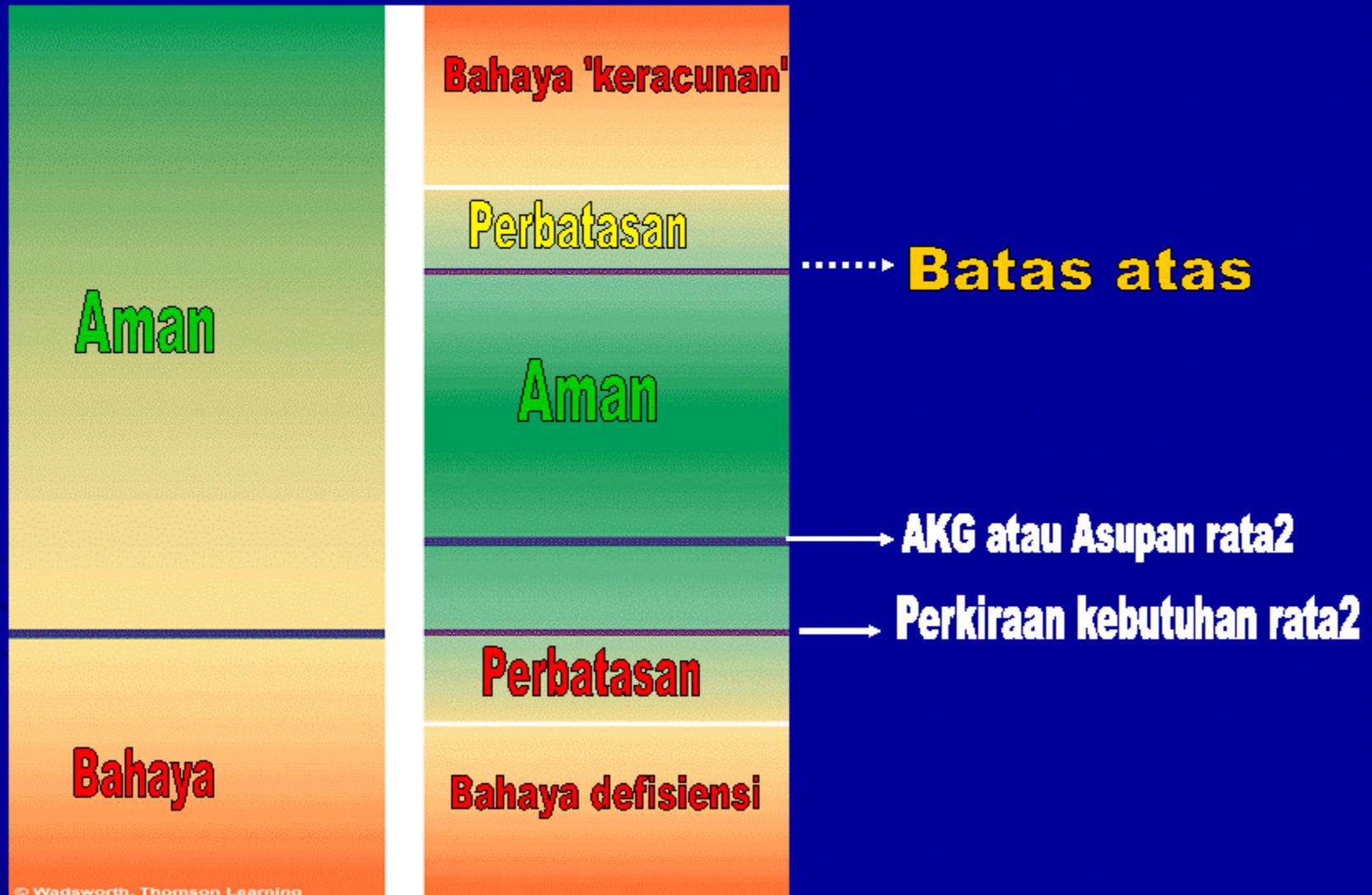
- Obesitas
- Gangguan absorpsi lemak – gangguan penyerapan vitamin larut lemak
- Dislipidemia - aterosklerosis

Penyakit Gangguan Karbohidrat

- Diabetes Mellitus
- Obesitas
- Intoleransi laktosa

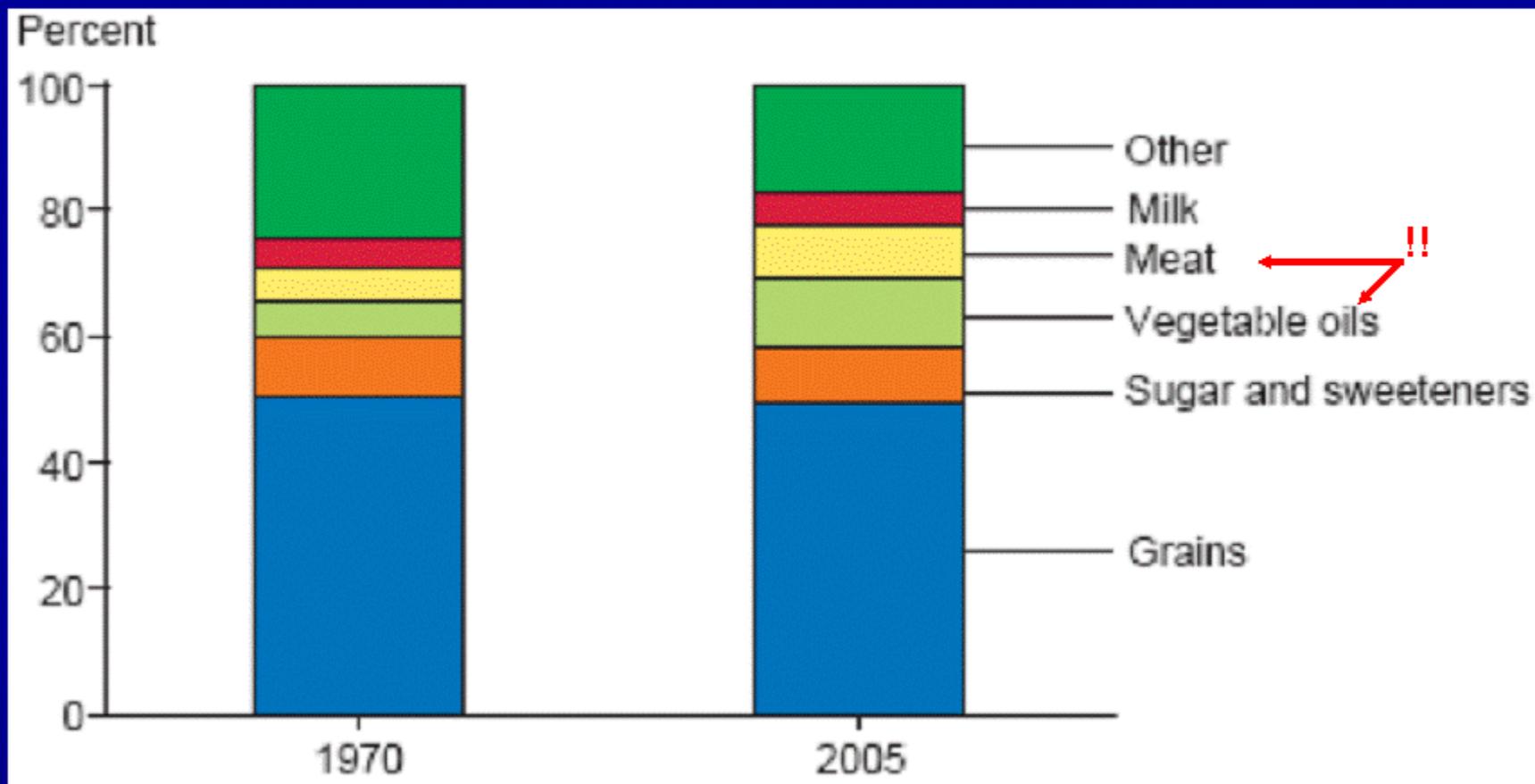
Ukuran asupan gizi

AKG



© Wadsworth, Thomson Learning

Trend Komposisi Diet Global

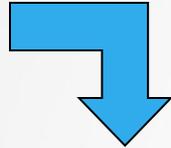


Sumber:

UN, Food and Agriculture Organization. *Food Security Assessment, 2007*. Global Diet Composition: Factors Behind the Changes and Implications of the New Trends (Shahla Shapouri and Stacey Rosen)³

➤ KERACUNAN MAKANAN

❖ PENYEBAB



- RACUN ALAMI → SUDAH ADA DALAM BAHAN MAKANAN
- PENCEMARAN → TOXIN MIKRO ORGANISME
→ BAHAN RACUN DARI LUAR SECARA SENGAJA ATAU TIDAK SENGAJA

➤ **FAKTOR-2 YG MEMPENGARUHI KERACUNAN MAKANAN**

- ❖ **HYGIENE PERORANGAN (PERSONAL HYGIENE)**
 - **PENGOLAH, PEMASAK DAN PENYAJI**
- ❖ **HIGIENE LINGKUNGAN (ENVIRONMENT SANITATION)**
 - **TEMPAT PENGOLAHAN, PENYIMPANAN**
 - **PENYEGARAN UDARA PADA TEMPAT KERJA MAUPUN PENYIMPANAN → KESEHATAN PEKERJANYA**
 - **ALAT MUDAH DIBERSIHKAN,**
 - **RUANG PENGOLAHAN TERPISAH DG RUANG PENYIMPANAN**
- ❖ **PENGOLAHAN DAN PENYAJIAN (FOOD HANDLING)**
 - **SUHU CUKUP TINGGI ; PENGAWET BANYAKNYA HARUS DIPERHATIKAN**
 - **PENGEMASAN → SINAR U.V. / FREEZER**

➤ KERACUNAN MAKANAN YANG SERING TERJADI DI INDONESIA

- ❖ KANDUNGAN ZAT YANG ADA DIBAHAN MAKANAN
 - SINGKONG → ASAM CYANIDA (HCN)
 - JENGKOL → ASAM JENGKOL ADA SULFUR, SHG STRUKTUR MOLEKULNYA MIRIP ASAM AMINO CYSTEIN
 - TEMPE BONGKREK → ASAM BONGKREK YANG DIHASILKAN OLEH BACILLUS COCOVENANS
- ❖ MAKANAN HASIL OLAHAN DALAM KALENG → TOXIN HASIL DARI C. BOTULLINUM
- ❖ PARASIT YANG ADA DALAM DAGING