



**PENGARUH PEMBERIAN GLISIN TERHADAP NILAI
MCHC(*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*)
REMAJA PUTRI DENGAN ANEMIA YANG MENDAPAT
SUPLEMENTASI ZAT BESI**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh Program
Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Oleh

Nama : Rille Puspitoadhi Harjoko
Nim : G2A 004 153

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

The effect of Glycine Supplementation on MCHC value (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) among Anemic Adolescent Girls Who Get Ferrous Supplementation

Rille Puspitoadhi*, Kusmiyati DK**

ABSTRACT

Background : Iron deficiency anemia is a common nutritional problem world-wide, particularly for adolescent girls in developing countries. The causes of iron deficiency are inadequate iron intake, menstrual blood loss and increased iron needs related to rapid growth. Glycine, one of the components of hemoglobin synthesis, is predicted to enhance iron absorption, so that it may increase the MCHC value.

Objectives: In order to prove the effect of Glycine on MCHC value of anemic adolescent girls that receive ferrous supplement.

Method : A true experimental study using Randomized Controlled Trial. 17 adolescent girls (age 12-18 years) with light-moderate anemic (Hb=8-11,9 mg/dl), were randomized and divided into two groups, control group (receive ferrous sulfat + placebo) and treatment group (receive ferrous sulfat + glycine). The first value of MCHC were measured in both groups. After 5 weeks supplementation, the value of MCHC were measured again.

Result : This research showed that after 5 weeks supplementation, MCHC value of treatment group had decreased insignificantly ($p=0,171$) and in control group, MCHC value had also decreased insignificantly ($p=0,441$). After being analyzed by independent sample T-test, there was no significant differences ($p=0,261$) between treatment group and control group.

Conclusion : Glycine supplementation is not proven to raise MCHC value of anemic adolescent girls who get ferrous supplementation.

Keywords : Glycine, adolescent girls, ferrous supplementation, MCHC.

* Student of Medical Faculty Diponegoro University

** Lecturer staff Biochemical Department of Medical Faculty Diponegoro University

Pengaruh Pemberian Glisin Terhadap Nilai MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) Remaja Putri Dengan Anemia yang Mendapat Suplementasi Zat Besi

Rille Puspitoadhi*, Kusmiyati DK**

ABSTRAK

Latar Belakang : Anemia defisiensi besi merupakan masalah gizi yang sering dijumpai pada remaja putri terutama di negara-negara berkembang. Penyebab utamanya adalah asupan besi yang kurang adekuat, peningkatan kebutuhan besi untuk pertumbuhan, dan kehilangan besi melalui menstruasi. Glisin, salah satu bahan yang diperlukan dalam sintesa hemoglobin, diduga memiliki pengaruh dalam memperbaiki penyerapan besi, sehingga diharapkan dapat meningkatkan nilai MCHC.

Tujuan : Membuktikan terdapat pengaruh pemberian glisin terhadap nilai MCHC remaja putri dengan anemia yang mendapat suplementasi zat besi.

Metode : Penelitian *true experimental* ini menggunakan rancangan *Randomized Controlled Trial*. Pada 17 remaja putri (usia 12-18 tahun) yang mengalami anemia ringan-sedang (Hb=8-11,9 mg/dl) dilakukan randomisasi kemudian dibagi menjadi dua kelompok, kelompok kontrol diberi ferrous sulfat 300 mg/hari bersama placebo (amilum 500 mg/hari) dan kelompok perlakuan diberi ferroussulfat 300mg/hari bersama glisin 500 mg/hari. Nilai MCHC awal diukur. Setelah 5 minggu suplementasi, dilakukan pengukuran nilai MCHC kembali.

Hasil : Penelitian ini menunjukkan bahwa nilai MCHC setelah lima minggu suplementasi pada kelompok perlakuan mengalami penurunan tidak signifikan ($p=0,171$) dan pada kelompok kontrol nilai MCHC juga menurun tidak signifikan ($p=0,441$). Hasil analisis dengan *independent sample T-test* didapatkan hasil ($p=0,261$) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok.

Kesimpulan : Glisin tidak terbukti dapat meningkatkan nilai MCHC pada remaja putri dengan anemia yang diberi suplementasi zat besi selama lima minggu.

Kata kunci : Glisin, remaja putri, suplementasi besi, MCHC.

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

** Staf Pengajar Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

PENDAHULUAN

Anemia merupakan masalah gizi yang sering dijumpai pada wanita usia subur termasuk remaja putri terutama di negara-negara berkembang.¹ Penyebab utamanya adalah defisiensi besi akibat dari asupan besi yang kurang adekuat, peningkatan kebutuhan besi untuk pertumbuhan, dan kehilangan besi melalui menstruasi.^{2,3}

Anemia pada remaja putri menyebabkan efek yang buruk seperti penurunan fungsi kognitif, *school performance* dan *Physical work Capacity*.⁴ Selain itu remaja putri dengan anemia merupakan calon ibu yang beresiko buruk pada diri dan janinnya saat kehamilan, persalinan maupun nifas seperti abortus, partus prematur, partus lama, perdarahan post partum, infeksi dan meningkatnya mortalitas akibat persalinan. Oleh karena itu upaya penanggulangan dini anemia pada remaja putri berperan penting dalam menurunkan angka kematian ibu dan janin.⁵

MCHC adalah kadar Hb eritrosit yang didapat per eritrosit. Nilai MCHC bermanfaat dalam menentukan morfologi eritrosit yang penting dalam menegakkan diagnosis anemia defisiensi besi.⁶

Pemberian suplemen zat besi merupakan salah satu cara menanggulangi masalah anemia khususnya anemia defisiensi besi namun hasilnya belum optimal.⁷ Pemberian glisin, sebagai tambahan pada suplementasi besi, tampaknya layak dipertimbangkan untuk menurunkan prevalensi anemia. Glisin diperlukan untuk sintesis molekul hemoglobin, kolagen dan glutathion. *Iron bis-glycine* mempunyai ketersediaan hayati yang lebih baik dari ferrous sulfat.⁸ Pada penelitian dengan parameter kadar hemoglobin didapatkan bahwa 30mg / hari *iron bis-glycine* diabsorpsi 4 kali lebih efisien daripada 120 mg ferrous sulfat dan didapatkan kesembuhan dari anemia setelah 4 minggu.⁹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan glisin terhadap nilai MCHC pada remaja putri dengan anemia yang mendapat suplementasi zat besi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih terhadap keberhasilan upaya menurunkan prevalensi anemia di masa datang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan rancangan *Randomized Controlled Trial*. Penelitian dengan ruang lingkup keilmuan Biokimia, ilmu gizi, dan Patologi klinik ini dilakukan pada bulan Maret-Mei 2008 di pondok pesantren dan laboratorium swasta di Magelang dan Semarang.

Subyek pada penelitian ini adalah remaja putri, berusia antara 12-18 tahun, mengalami anemia ringan-sedang (Hb 8-11,9 mg/dl), dan tidak sedang mengkonsumsi obat-obat atau makanan yang dapat mempengaruhi penyerapan besi (*enhancer*: vitamin C, cabai, jeruk, jambu biji, belimbing wuluh, dan lain-ain; *inhibitor*: teh, kopi, antasida, dan lain-lain) serta bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Penelitian diawali pemeriksaan sampel darah terhadap 140 remaja putri untuk mengetahui kadar hb sekaligus nilai MCHC awal untuk mendapatkan 20 subyek penelitian yang memenuhi kriteria. Selanjutnya subjek penelitian yang memenuhi kriteria dibagi dalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol secara random sederhana.

Kelompok kontrol mengonsumsi suplemen zat besi (ferrous sulfat heptahidrat 300 mg/hari) dan amilum 500 mg/hari selama 5 minggu sedangkan kelompok perlakuan mengonsumsi suplemen zat besi (ferrous sulfat heptahidrat 300 mg/hari) dan glisin 500mg/hari selama 5 minggu . Pada kunjungan awal penelitian,

peneliti memberikan edukasi tentang cara dan waktu minum suplemen, serta pengetahuan mengenai hal yang perlu dihindari selama mengonsumsi suplemen. Kunjungan pondok pesantren dilakukan setiap dua minggu untuk mengevaluasi kepatuhan. Pada akhir minggu ke lima, dilakukan pemeriksaan sampel darah akhir untuk mengetahui nilai MCHC.

Setiap pemeriksaan darah dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 1,5-2 cc menggunakan *disposable syringe*. Sampel darah dimasukkan dalam vial berisi EDTA, ditutup, diberi label identitas, kemudian diperiksa di salah satu laboratorium swasta di Semarang dan Magelang. Nilai MCHC diperoleh dari rumus $MCHC = (Hb/Ht) \times 100 \%$. Kadar Hb diperiksa dengan metode *cyanmethemoglobin*, sedangkan kadar Ht diperiksa dengan metode mikrohematokrit.

Data yang terkumpul diolah dengan program *SPSS 15.00 for windows*. Uji normalitas data (uji *Shapiro-Wilk*) dari perubahan nilai MCHC sebelum dan sesudah perlakuan menunjukkan data terdistribusi normal, maka analisis data dilanjutkan dengan *paired T-test* dan *independent sample T-test* dengan tingkat kemaknaan $p < 0.05$. Kemudian analisa dilanjutkan dengan *linier regression test* antara selisih kadar Hb dengan selisih kadar Ht pada masing-masing kelompok.

HASIL

Penelitian ini diikuti oleh 20 remaja putri sebagai subyek penelitian, 3 orang *dropout* karena 2 orang mengundurkan diri dan satu orang mengalami menstruasi ketika pemeriksaan sampel darah yang kedua. 17 subyek penelitian yang memenuhi kriteria, terdiri dari 8 orang kelompok kontrol dan 9 orang kelompok perlakuan dengan karakteristik demografik sebagai berikut :

Tabel 1. Data Karakteristik Sampel

	Perlakuan	Kontrol
	(Mean±SD)	(Mean±SD)
Umur (tahun)	16,11±1,36	15,38±1,60
Hb awal (gr%)	10,86±0,60	11,71±0,25
Ht awal (%)	33,56±1,92	36,03±1,26
MCHC awal (%)	32,38±1,44	32,54±1,03

Dari data tersebut tidak didapatkan perbedaan bermakna dari karakteristik demografi antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan kecuali Hb awal dengan hasil uji *Mann-Whitney* $p = 0,02$ dan Ht awal dengan hasil *paired T-test* $p = 0.005$.

Tabel 2. Rerata kadar Hb pada kelompok perlakuan dan kontrol

Kadar Hb	Perlakuan	Kontrol
	(Mean±SD)	(Mean±SD)
Awal	10,9±0,60	11,7±1,03
Akhir	11,5±0,78	11,8±1,08
Selisih	0,7±1,07	0,1±0,92
P	0,119	0,778

Pada tabel 2 menunjukkan dengan uji *paired T-test* kelompok kontrol maupun perlakuan setelah suplementasi selama lima minggu terjadi kenaikan rerata kadar hemoglobin tidak bermakna.

Tabel 3. Rerata kadar Ht pada kelompok perlakuan dan kontrol

Kadar Ht	Perlakuan	Kontrol
	(Mean±SD)	(Mean±SD)
Awal	33,6±1,92	36,0±1,26

Akhir	35,8±2,44	36,7±3,52
Selisih	2,2±2,24	0,6±2,99
P	0,025	0,573

Pada tabel 3 menunjukkan dengan uji *paired T-test* kelompok perlakuan terjadi kenaikan rerata kadar hematokrit yang bermakna setelah suplementasi selama lima minggu.

Tabel 5. Hasil uji *Paired Sample T-test* nilai MCHC sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Nilai MCHC	Perlakuan	Kontrol
	(Mean±SD)	(Mean±SD)
Awal	32,4±1,44	32,5±1,03
Akhir	32,0±1,56	32,2±1,08
Perubahan	-0,3±1,3	-0,5±0,6
P	0,441	0,171

Tabel 5 menunjukkan hasil analisis kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dengan *paired T-test* karena semua data terdistribusi normal. Dari data-data tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yaitu penurunan yang tidak bermakna antara rerata nilai rerata nilai MCHC awal dan akhir pada masing-masing kelompok ($p > 0.05$).

Tabel 6. Hasil uji *Independent T-test* selisih nilai MCHC antar kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Selisih nilai MCHC
	(Mean±SD)
Kontrol	-0,5±0,6

Perlakuan	-0,3±1,3
P	0,216

Tabel di atas menunjukkan hasil analisa dengan *independent T-test* diperoleh $p > 0.05$ yang berarti terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara selisih nilai MCHC kelompok kontrol dan kelompok perlakuan secara statistik.

Tabel 7. Hasil uji *regresi linier* antara kenaikan kadar Hb dengan kenaikan kadar Ht pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Kelompok	R	Sig.	Coefficient	Constant
Kontrol	0,927	0,000	3,12	0,469
Perlakuan	0,852	0,000	2,18	0,925

Tabel di atas menunjukkan pada kelompok kontrol diperoleh nilai *coefficient* sebesar 3,12 yang berarti bahwa kenaikan kadar Ht adalah 3,12 kali kenaikan kadar Hb sedangkan pada kelompok perlakuan diperoleh nilai *coefficient* sebesar 2,18 yang berarti bahwa kenaikan kadar Ht adalah 2,18 kali kenaikan kadar Hb.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa subyek penelitian yang diberi suplementasi besi bersama glisin maupun yang mendapat suplementasi besi bersama placebo mengalami penurunan nilai MCHC yang tidak bermakna.

Selisih nilai MCHC sebelum dan sesudah suplementasi subyek penelitian yang diberi suplemen besi dan glisin terdapat perbedaan yang tidak bermakna dengan subyek penelitian yang mendapat suplementasi besi dan placebo.

Pada anemia defisiensi besi, sintesis Hb dan *erythropoiesis*nya terganggu maka jumlah dan volume eritrositnya rendah serta terjadi anisositosis dan poikilositosis, akibatnya nilai hematokrit dan kadar Hbnya rendah. Pada penelitian ini setelah suplementasi selama lima minggu tidak terjadi kenaikan nilai MCHC pada kelompok kontrol maupun perlakuan meskipun kadar Hb meningkat tak bermakna. Hal ini disebabkan karena nilai hematokrit ikut meningkat setelah suplementasi bahkan bermakna pada kelompok perlakuan. Hal ini dikuatkan oleh hasil uji regresi linier bahwa pada kelompok kontrol kenaikan kadar Ht adalah 3,12 kali kenaikan kadar Hb dan pada kelompok perlakuan kenaikan kadar Ht adalah 2,18 kali kenaikan kadar Hb. Kenaikan Ht tersebut salah satunya penyebabnya adalah meningkatnya jumlah dan volume eritrosit setelah suplementasi.¹⁰ Karena nilai MCHC merupakan hasil bagi antara kadar Hb dengan Ht yang dinyatakan dalam persen volume maka tidak terjadi peningkatan nilai MCHC pada penelitian ini.

Benjamin et al menyatakan bahwa *iron bis-glycine* chelate memiliki ketersediaan hayati yang lebih baik daripada ferrous sulfat. Khelasi ini membantu mempertahankan besi dalam bentuk ferro sehingga mudah untuk diserap tubuh..^{8,11} Preparat yang digunakan dalam penelitian ini tidak di khelasi. Pada penelitian ini, pemberian ferrous sulfat dan glisin secara murni di karenakan pertimbangan biaya yang lebih terjangkau daripada pemberia *iron bis-glycine*. Namun efek perlindungan

glisin terhadap proses penyerapan besi kemungkinan tidak didapatkan pada pemberian preparat sendiri-sendiri.

Kemungkinan lain yang mungkin terjadi adalah bahwa anemia yang terjadi adalah bukan murni anemia defisiensi besi saja tetapi disertai juga defisiensi zat gizi mikro lain (seng, vitamin A, atau vitamin B). Dalam penelitian ini, tidak dilakukan pengukuran kadar serum ferritin dan pemeriksaan *serum soluble transferrin receptor* (sTfR) yang merupakan penanda spesifik defisiensi besi tidak dilakukan karena keterbatasan biaya .¹¹

Keterbatasan yang terdapat dalam penelitian ini adalah jumlah sampel yang didapat sedikit sehingga power yang didapat juga kecil.¹² Di samping itu, lama penelitian selama 5 minggu masih kurang, Terapi membutuhkan waktu 6 – 8 minggu untuk mengatasi anemia dan diteruskan selama dua sampai tiga bulan sebagaimana yang ditetapkan WHO.¹³ Data demografik antara kelompok perlakuan dan kontrol terdapat perbedaan yang bermakna pada variabel hemoglobin dan hematokrit awal, walaupun telah dilakukan *simple random sampling*. Peneliti susah mengontrol makanan yang dikonsumsi oleh remaja putri setiap saat.

Faktor lain yang perlu di pertimbangkan antara lain adalah pengaruh hormon, enzim, dan faktor genetik dari tiap individu serta variasi psikis dimana setiap sampel mempunyai tingkat kepercayaan yang berbeda terhadap khasiat suplemen yang diberikan.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian glisin tidak terbukti meningkatkan nilai MCHC remaja putri yang diberi suplemen zat besi.

SARAN

1. Perlu penambahan jumlah sampel.
2. Perlu dilakukan skrining kadar ferritin serum dan *serum soluble transferrin receptor* (sTfR) untuk memastikan jenis anemia yang diderita.
3. Perlu dilakukan pengawasan kepatuhan mengonsumsi preparat lebih ketat
4. Diharapkan penelitian berikutnya menggunakan waktu penelitian yang lebih panjang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami sampaikan pada Allah subhanahuwata'alla karena rahmat-Nya sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Terima kasih kepada dr. Kusmiyati DK, Mkes selaku pembimbing, dr. Nyoman Suci, M.kes,Sp.PK selaku reviewer proposal, staf bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Undip. Tidak lupa penulis ucapkan terimakasih kasih pula untuk para sukarelawan yang dengan segala pengorbanan telah sangat membantu dalam penelitian ini, serta keluarga dan teman-teman yang selalu memberikan dukungan, bantuan dan semangat setiap saat.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Nutrition in adolescence : issues and challenges for the health sector : issues in adolescent health and development. Geneva : WHO Press, 2005.
2. Hari BN.,Chatarina UW.Determinan epidemiologi anemia pada remaja putri pondok pesantren di Surabaya. Jurnal Penelitian Medika Eksakta Agustus 2001; 2(2):142-5.
3. Zlotkin S.Clinical nutrition: 8. The role of nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescents. CMAJ 2003;16(1): 59-63
4. Sen A, Kanani SJ. Deleterious functional impact of anemia on young adolescent school girls. Indian Pediatrics 2006;43:219-26.
5. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2000; 71 (supl) : 1280S-4S
6. Hoffbrand A V, Pettit JE. Kapita selekta haematologi essensial haematologi. Alih bahasa : Darmawan Iyan. Edisi 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1996: 39.
7. World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. Geneva : The Organization, 2001.
8. Bovell-Benjamin AC, Viteri FE, Allen LH. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric triglycinate in whole maize is regulated by iron status. Am J Clin Nutr 2000;71:1563-9.
9. Pineda O, Ashmead HD, Perez JM. Effectiveness of iron aminoacid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. J Appl Nutr 1994;46:2-13.
10. Glahn RP, Van Campen DR. Iron uptake is enhanced in caco-2 cell monolayers by cysteine and reduced cysteinyl glycine. J Nutr 1997;127:642-7
11. Hertanto WS. Hubungan antara status vitamin A dan seng ibu hamil dengan keberhasilan suplemen besi [disertasi]. Semarang: Universitas Diponegoro, 2002.
12. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. In : Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Ed 2, Jakarta : CV Sagung Seto, 2002: 259-86.
13. World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. Geneva : The Organization, 2001.