

PENGARUH WAKTU PEMBERIAN SUPLEMEN FERRO SULFAT TERHADAP PENINGKATAN TEKANAN DARAH TIKUS (*Rattus norvegicus*) BUNTING

Zahrah Zakiyah*¹ Dewi Setyaningsih²

^{1,2} Program Studi D III Kebidanan Universitas Respati Yogyakarta
zahrah.zakiyah85@gmail.com

*Penulis korespondensi : Zahrah Zakiyah

Abstrak

Latar belakang : *World Health Organization* (WHO) menyebutkan hipertensi menempati urutan kedua 14% dari seluruh penyebab kematian ibu di dunia. Tahun 2013 Direktorat Kesehatan Ibu Kemenkes RI melaporkan bahwa hipertensi menyumbang 27,1%. Angka Kematian Ibu (AKI) di Indonesia. Sebagai penyakit cardio vaskular, hipertensi diyakini pula disebabkan oleh disfungsi sel endotel pembuluh darah. Suplementasi besi pada individu yang sehat dapat memprovokasi disfungsi sel endotel dan peningkatan superoksida radikal dalam darah. **Tujuan :** Membuktikan pengaruh waktu pemberian suplemen ferro sulfat terhadap peningkatan tekanan darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) bunting. **Metode :** Penelitian eksperimental murni, desain *randomized posttest only control group design*. Jumlah sampel 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 1 kelompok sebagai kontrol tanpa perlakuan dan 3 kelompok perlakuan, meliputi kelompok 1 diberikan ferro sulfat dosis 300 mg setara dengan 60 mg/hari pada manusia mulai awal kehamilan, kelompok 2 diberi ferro sulfat dosis 300 mg setara dengan 60 mg/hari pada manusia mulai pertengahan kehamilan, dan kelompok 3 diberi ferro sulfat 300 mg setara dengan 60 mg/hari pada manusia mulai akhir kehamilan. Pengukuran tekanan darah menggunakan alat yang disebut CODA. Analisis data menggunakan *software* komputer dan menggunakan uji komparasi Anova One Way. **Hasil :** Ada perbedaan bermakna baik pada nilai rerata tekanan darah tikus sistolik maupun diastolik pada keempat kelompok pengamatan dengan nilai p -value = 0.000. **Kesimpulan :** Ada pengaruh antara waktu pemberian suplemen ferro sulfat terhadap peningkatan tekanan darah tikus (*Rattus norvegicus*) bunting.

Kata Kunci : *Blood Pressure, Ferro Sulfat, Tikus Bunting (Rattus norvegicus)*

PENDAHULUAN

Besi merupakan komponen dari hemoglobin, mioglobin dan enzim yang diperlukan untuk proliferasi sel normal. Kekurangan besi dalam tubuh dapat mengakibatkan defisiensi besi^{6,7,8}. Anemia defisiensi besi merupakan masalah kesehatan utama masyarakat di dunia. Penggunaan suplemen zat besi untuk pengobatan anemia defisiensi besi adalah pengobatan standar yang dilakukan baik di negara maju maupun berkembang^{7,9,10}.

Akumulasi besi dalam jaringan berpotensi toksik, karena dapat berpartisipasi dalam reaksi redoks yang mengarah pada terbentuknya Spesies Oksigen Reaktif (ROS), sehingga muncul kondisi yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif diyakini terlibat dalam banyak kondisi patologis dalam tubuh^{8,11}.

Kelebihan Fe salah satunya karena suplementasi yang tidak terkontrol memiliki konsekuensi klinis serius. Penyakit yang dapat disebabkan akumulasi besi adalah arthropathy, gangguan neurodegenerative, hiperpigmentasi, hipertensi, aterosklerosis dan karsinogenesis^{12,13}.

Hipertensi merupakan komplikasi dalam kehamilan dan dapat menyebabkan kematian ibu hamil. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan hipertensi menempati urutan kedua 14% dari seluruh penyebab kematian ibu di dunia^{1,2}. Tahun 2013 Direktorat Kesehatan Ibu Kemenkes RI melaporkan bahwa hipertensi menyumbang 27.1% Angka Kematian Ibu (AKI) di Indonesia³.

Sebagai penyakit cardio vaskular, hipertensi diyakini pula disebabkan oleh disfungsi sel endotel pembuluh darah. Hubungan langsung antara kelebihan zat besi dan disfungsi endotel telah ditetapkan pada kondisi fisiologis dan patologis. Suplementasi besi pada individu yang sehat dapat memprovokasi disfungsi endotel dan peningkatan superoksida radikal dalam darah^{4,5}.

Stress oksidatif dan disfungsi sel endotel secara konsisten telah diamati terjadi pada penderita hipertensi. ROS mungkin bekerja secara langsung pada fungsi vaskular dan menyebabkan perubahan mekanisme vaskular. ROS menghasilkan suatu enzim yang dapat meningkatkan stress oksidatif dalam vaskular penderita hipertensi¹⁴.

Mengacu pada sifat zat besi yang dapat menginduksi oksidatif stress apabila bertemu dengan ROS yang semakin meningkat sejalan bertambahnya usia kehamilan, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh waktu pemberian suplemen ferro sulfat terhadap peningkatan tekanan darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) bunting dimana pada penelitian ini pemberian suplemen terbagi dalam tiga waktu, yaitu mulai awal kehamilan (hari ke 1 sampai dengan 20 kehamilan), pertengahan kehamilan (hari ke 8 sampai dengan 20 kehamilan) dan mulai akhir kehamilan (hari ke 15 sampai dengan 20 kehamilan) yang diasumsikan sama dengan pembagian trimester dalam kehamilan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental*) dengan jenis penelitian *Randomized Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini mengukur tekanan darah pada tikus bunting yang telah diberi suplementasi ferro sulfat 300mg/hari yang mengandung 60 mg elemen besi mulai awal, pertengahan dan akhir kehamilan.

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus bunting yang terbagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol adalah kelompok tikus bunting yang tidak diberi perlakuan apapun dan kelompok perlakuan 1, 2 dan 3, yaitu kelompok tikus bunting yang diberi ferro sulfat dosis 300 mg/hari mulai awal, pertengahan dan akhir kehamilan. Proses pembuntingan tikus dilakukan pada masa estrus. Guna mensinkronkan masa estrus, terlebih dahulu tikus betina distimulasi dengan bau-bauan atau urin dari tikus jantan dengan cara memasukkan tikus betina kedalam kandang yang sebelumnya telah ditempati oleh tikus jantan. Metode ini disebut metode *pheromone*. *Pheromone* dilakukan selama 3 hari dan pada hari ke tiga dilakukan *matting* (kawin). *Matting* dilakukan pada sore hari sampai keesokan paginya.

Hari dimana *vaginal plug* ditemukan, maka hari tersebut dikatakan sebagai hari pertama kehamilan. Pembagian waktu pemberian ferro sulfat dimodifikasi dari penelitian Gambling *et al* (2009). Pemeliharaan tikus dilakukan di Laboratorium Farmakologi FK Universitas Brawijaya Malang. Selama pemeliharaan tikus mendapatkan pakan standard dan minum secara *ad libitum*.

Pengukuran tekanan darah dilakukan di laboratorium Ilmu Faal FK Brawijaya dengan menggunakan alat CODA. Data tekanan darah yang diperoleh, kemudian dianalisis menggunakan uji *Anova One Way* dan uji perbandingan berganda Beda Nyata Terkecil/BNT (*Least significant Difference/LSD*).

HASIL PENELITIAN

Perbandingan Waktu Pemberian Suplemen Ferron Sulfat terhadap Rerata Tekanan Darah pada Tikus Bunting (*Rattus norvegicus*)

Perbandingan Nilai Rerata Tekanan Darah Sistolik

Analisis data rerata tekanan darah sistolik menggunakan *Anova One Way* yang menunjukkan hasil adanya perbedaan bermakna pada rerata keempat kelompok pengamatan, ditunjukkan dengan nilai $p\text{-value} = 0.000$. Langkah selanjutnya melakukan uji perbandingan berganda (Multiple Comparisons) dengan uji Beda Nyata Terkecil/BNT (Least Significant Difference/LSD) antar kelompok pengamatan.

Tabel 1 Perbandingan Tekanan Darah Sistolik (mmHg)

Kelompok pengamatan	n	Rerata \pm stan.dev	p-value
Kontrol	6	108.00 \pm 7.46 ^a	0.000
P-1 (awal kehamilan)	6	178.83 \pm 19.03 ^b	
P-2 (pertengahan kehamilan)	6	135.17 \pm 5.56 ^c	
P-3 (akhir kehamilan)	6	118.50 \pm 1.76 ^a	

Tabel 1 menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rerata tekanan darah sistolik antara kelompok kontrol (108.00 \pm 7.46 mmHg) dengan kelompok perlakuan

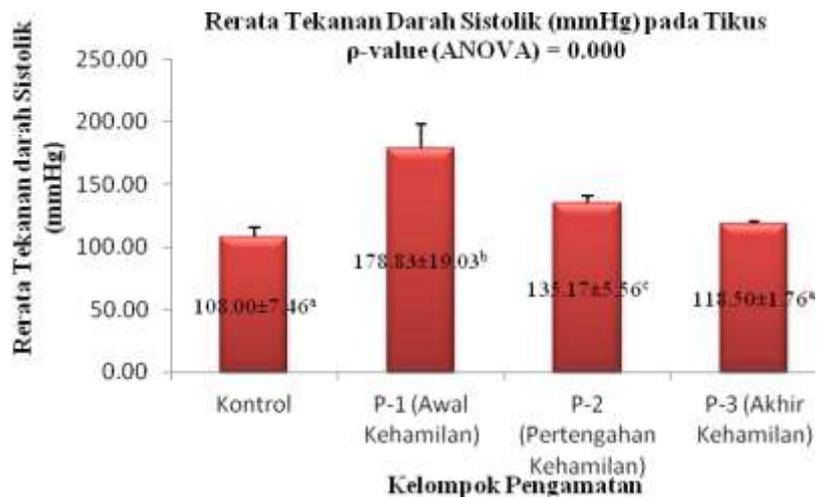
pemberian ferro sulfat mulai awal kehamilan ($178.83 \pm 19.03b$ mmHg) dan kelompok perlakuan mulai pertengahan kehamilan (135.17 ± 5.56 mmHg). Namun, hasil analisis LSD menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan mulai akhir kehamilan (118.50 ± 1.76 mmHg).

Hasil analisis nilai rerata tekanan darah sistolik menunjukkan semakin awal waktu pemberian suplemen ferro sulfat semakin meningkat nilai rerata tekanan darah sistolik. Berdasarkan hasil nilai rerata antar kelompok perlakuan diketahui bahwa nilai rerata tekanan darah sistolik pada perlakuan pemberian ferro sulfat mulai pertengahan kehamilan (135.17 ± 5.56 mmHg) menunjukkan nilai yang lebih kecil dibandingkan nilai rerata tekanan darah sistolik perlakuan pemberian ferro sulfat mulai awal kehamilan ($178.83 \pm 19.03b$ mmHg). Nilai rerata tekanan darah sistolik yang paling mendekati nilai rerata pada kontrol adalah nilai rerata pada perlakuan pemberian ferro sulfat mulai akhir kehamilan (118.50 ± 1.76 mmHg), dan nilai rerata pada perlakuan ini merupakan satu-satunya nilai rerata yang tidak menunjukkan hasil perbedaan bermakna dengan nilai rerata pada kontrol berdasarkan analisis LSD. Kesimpulan yang muncul berdasar nilai rerata masing-masing kelompok adalah bahwa perlakuan pemberian suplemen ferro sulfat pada masing-masing waktu pemberian memiliki pengaruh bermakna terhadap peningkatan tekanan darah sistolik pada tikus bunting (*Rattus norvegicus*). Semakin awal pemberian suplemen ferro sulfat semakin meningkatkan tekanan darah sistolik, sebaliknya semakin akhir pemberian suplemen ferro sulfat dapat menekan laju peningkatan tekanan darah sistolik.

Nilai rerata tekanan darah sistolik keempat kelompok perlakuan disajikan secara lengkap pada Gambar 1 yang menunjukkan rerata tekanan darah sistolik pada kontrol, P-1, P-2 dan P-3 kelompok. Tampak semakin akhir waktu pemberian suplemen ferro sulfat menurunkan rerata tekanan darah sistolik, sebaliknya semakin awal waktu pemberian suplemen ferro sulfat semakin meningkatkan tekanan darah sistolik tikus bunting. Nilai rerata tekanan darah sistolik terendah ada pada kelompok perlakuan suplementasi ferro sulfat mulai akhir kehamilan bahkan diketahui tidak memiliki perbedaan bermakna dengan nilai rerata tekanan darah sistolik pada kelompok kontrol.

Perbandingan Nilai Rerata Tekanan Darah Diastolik

Analisis data *Anova One Way* untuk rerata tekanan darah diastolik menunjukkan ada perbedaan bermakna pada rerata keempat kelompok pengamatan berdasar *nilai p-value* = 0.000. Selanjutnya uji BNT/LSD antar kelompok pada keempat kelompok pengamatan tersaji pada tabel 1.



Gambar 1 Histogram rerata tekanan darah sistolik pada tikus p -value (ANOVA) = 0.000
 Keterangan: Pada rerata \pm sd jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna (p -value $<$ 0.05) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna (p -value $>$ 0.05).

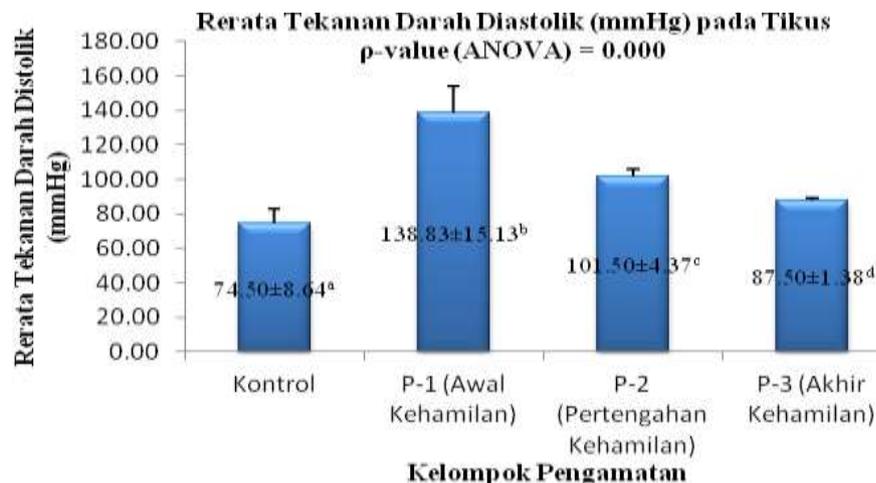
Tabel 2 Perbandingan Tekanan Darah Diastolik (mmHg)

Kelompok pengamatan	n	Rerata \pm stan.dev	p -value
Kontrol	6	74.50 \pm 8.64 ^a	0.000
P-1 (awal kehamilan)	6	138.83 \pm 15.13 ^b	
P-2 (pertengahan kehamilan)	6	101.50 \pm 4.37 ^c	
P-3 (akhir kehamilan)	6	87.50 \pm 1.38 ^d	

Perbedaan bermakna juga tampak pada nilai rerata tekanan darah diastolik antara kelompok kontrol (74.50 \pm 8.64 mmHg) dengan kelompok perlakuan pemberian suplemen ferro sulfat mulai awal kehamilan (138.83 \pm 15.13 mmHg), perlakuan mulai pertengahan kehamilan (101.50 \pm 4.37 mmHg), dan perlakuan mulai akhir kehamilan (87.50 \pm 1.38 mmHg). Hasil rerata tekanan darah diastolik ini mengandung arti bahwa ada pengaruh perlakuan pemberian suplemen ferro sulfat mulai awal, pertengahan dan akhir kehamilan terhadap tekanan darah diastolik tikus bunting (*Rattus norvegicus*).

Berdasarkan Tabel 2 tampak ada perbedaan bermakna tekanan darah diastolik antara kelompok perlakuan pemberian suplemen ferro sulfat mulai awal kehamilan dengan kelompok perlakuan pemberian suplemen ferro sulfat mulai pertengahan kehamilan. Nilai rerata keduanya melebihi nilai rerata pada kontrol. Nilai rerata tekanan darah diastolik pada kelompok perlakuan pemberian suplemen ferro sulfat mulai akhir kehamilan menunjukkan nilai yang paling kecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain dan paling mendekati kontrol. Hal ini berarti bahwa peningkatan laju tekanan darah diastolik berbanding lurus dengan waktu pemberian suplemen ferro sulfat, semakin awal waktu pemberian suplemen ferro sulfat akan semakin meningkatkan

tekanan darah diastolik, sebaliknya semakin akhir pemberian suplemen ferro sulfat tekanan darah diastolik semakin menurun. Jadi dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh waktu pemberian suplemen ferro sulfat terhadap peningkatan tekanan darah tikus bunting, semakin awal waktu pemberian suplemen ferro sulfat maka semakin meningkatkan tekanan darah khususnya diastolik pada tikus bunting (*Rattus norvegicus*). Rerata tekanan darah diastolik pada keempat kelompok perlakuan disajikan secara lengkap pada Gambar 2 yang menunjukkan rerata tekanan darah diastolik pada kontrol, P-1 kelompok tikus dengan pemberian suplemen ferro sulfat mulai awal kehamilan, P-2 kelompok tikus dengan pemberian suplemen ferro sulfat mulai pertengahan kehamilan, dan P-3 kelompok tikus dengan pemberian suplemen ferro sulfat mulai akhir kehamilan. Tampak nilai rerata tekanan darah diastolik terendah ada pada kelompok perlakuan yang diberi suplemen ferro sulfat mulai akhir kehamilan dibandingkan kelompok perlakuan yang lain.



Gambar 2 Histogram rerata tekanan darah sistolik pada tikus $p\text{-value (ANOVA)} = 0.000$
 Keterangan: Pada rerata \pm sd jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna ($p\text{-value} < 0.05$) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna ($p\text{-value} > 0.05$).

PEMBAHASAN

Perbandingan Waktu Pemberian Suplemen Ferron Sulfat terhadap Rerata Tekanan Darah pada Tikus Bunting (*Rattus norvegicus*)

Hasil uji analisis data menggunakan *Anova One Way*, baik pada rerata tekanan darah sistolik maupun tekanan darah diastolic menunjukkan ada perbedaan bermakna dengan nilai $p\text{-value} = 0.000$. Uji analisis berganda dengan Beda Nyata Terkecil/LSD juga menunjukkan hal yang sama, yaitu adanya perbedaan bermakna antar keempat kelompok pengamatan, kecuali kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ketiga

(perlakuan mulai akhir kehamilan). pada dua kelompok ini ditemukan tidak ada perbedaan bermakna antar rerata nilai tekanan darahnya. Berdasarkan hasil analisis data nilai rerata tekanan darah sistolik diketahui semakin awal waktu pemberian suplemen ferro sulfat semakin meningkatkan nilai rerata tekanan darah sistolik. Kondisi inipun terjadi pada rerata nilai tekanan darah diastolik yang menunjukkan semakin awal waktu pemberian suplemen ferro sulfat akan semakin meningkatkan tekanan darah diastolik. Sebaliknya pemberian suplemen ferro sulfat pada akhir waktu kehamilan menunjukkan nilai rerata tekanan darah yang semakin menurun, baik pada tekanan sistolik maupun diastolik.

Peningkatan tekanan darah atau dikenal dengan hipertensi diketahui disebabkan karena perubahan fungsi dari pembuluh darah. Perubahan ini meliputi, peningkatan sensitivitas vasokonstriktor dan disfungsi endotel. Penebalan dinding pembuluh darah sehingga mengurangi diameter lumen pembuluh darah juga menjadi tanda hipertensi¹⁵. Kehamilan diketahui dapat menginduksi terjadinya hipertensi atau dikenal dengan sebutan PIH (*Prenancy Induced-Hypertension*).

Berkurangnya perfusi uteroplasenta akibat invasi abnormal sitotrofoblas pada arteriol spiral diduga sebagai salah satu penyebab PIH. Penyebab lain yang mungkin dapat menginduksi terjadinya PIH adalah iskemia plasenta yang mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel pada vaskular sehingga terjadi peningkatan pembentukan endotelin dan tromboksan, meningkatkan sensitivitas vaskular pada angiotensin II, dan penurunan pembentukan vasodilator seperti nitrat oksida dan prostasiklin¹⁶. Sebuah penelitian menemukan bahwa stress oksidatif dalam kehamilan diinduksi baik dari ibu yang mengalami PIH maupun bayinya ditandai dengan peningkatan lipid peroksida dalam hal ini MDA (Malondialdehyde) baik pada ibu maupun bayi yang baru dilahirkannya dan peningkatan protein oksidatif endogenus merusak baik pada ibu maupun bayi yang baru dilahirkannya¹⁷.

PIH yang secara fisiologis terjadi dalam kehamilan diduga lebih diperparah dengan suplementasi ferro sulfat (zat besi) pada ibu hamil terlebih apabila diberikan pada ibu hamil yang tidak mengalami anemia (kekurang zat besi). Besi merupakan elemen penting dalam proses seluler fungsi sel tubuh. namun, besi juga bersifat toksik dan berpartisipasi dalam *reactive oxygen spesies* (ROS) sehingga menciptakan suatu kondisi stress oksidatif apabila berlebih dalam tubuh. Stress oksidatif diyakini sebagai salah satu penyebab berbagai kondisi patologis termasuk hipertensi¹¹. Stress oksidatif dan disfungsi endotel secara konsisten ditemukan pada penderita hipertensi. Perubahan fungsi dan pola vascular dapat disebabkan ROS¹⁴.

Besi berlebih dalam tubuh menyebabkan kondisi hipersaturasi yang mengarah pada terbentuknya NTBI (Non-transferrin Binding Iron) atau besi bebas. NTBI yang banyak tersebar dalam serum akan berpotensi merugikan karena memiliki kemampuan untuk meningkatkan stress oksidatif¹⁸. Besi menjadi toksik ketika bereaksi dengan ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS terbentuk karena proses metabolisme seluler tubuh. Superoksid anion ($O_2^{\cdot-}$), hydrogen peroksid (H_2O_2) dan hidroksil ion (OH^- dan OH^{\cdot}) termasuk dalam ROS¹⁹. Besi Ferrous (Fe^{2+}) mungkin mengkatalisis berbagai reaksi oksidatif radikal bebas yang dapat mengarah ke berbagai perubahan degeneratif. Interaksi besi bebas dengan ROS memicu reaksi Fenton dan Haber-Weiss dimana pada reaksi ini H_2O_2 bereaksi dengan Fe^{2+} yang bebas akan membentuk reaksi Fenton menghasilkan hidroksil ion yang sangat reaktif. $O_2^{\cdot-}$ bereaksi dengan Fe^{3+} untuk menghasilkan Fe^{2+} kembali melalui reaksi Haber-Weiss¹⁸.

ROS yang bereaksi dengan besi bebas dalam reaksi Fenton dan Haber-Weiss akan memicu akumulasi besi dalam vascular. Akumulasi ini diketahui dapat menginduksi terjadi abnormalitas vascular, diantaranya atherosclerosis yang dimungkinkan terjadi karena peningkatan stress oksidatif dan hipertensi sebagai salah satu penyebab atherosclerosis²⁰. Hubungan antara besi dengan kenaikan tekanan darah juga telah dilaporkan dalam hasil penelitian yang menyebutkan bahwa ada hubungan antara konsumsi total besi dan daging merah dengan kenaikan tekanan darah²¹.

Besi bebas dalam tubuh manusia dengan mudahnya dapat diakses oleh monosit. Monosit mengfagosit besi bebas tersebut sehingga terjadi respon stress oksidatif. Stress oksidatif sebagai hasil dari ROS akan memicu NF- κ B untuk meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan sitokin pro-inflamasi. Melalui mekanisme inilah besi bebas akan berefek pada sel endotel, sehingga menyebabkan disfungsi endotel. ROS juga dapat bereaksi dengan NO (Nitric Oxide) sebagai vasodilatator sel endotel. Superoksida adalah bentuk ROS yang dapat berikatan dengan NO dan menstimulasi terjadinya disfungsi endotel²². ROS akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi sebagai tanda inflamasi sel endotel yang dapat menyebabkan disfungsi endotel. Hasil penelitian menyebutkan bahwa kadar besi berlebih ditandai dengan kadar NTBI yang tinggi dalam serum dan berkorelasi positif dengan ekspresi molekul adhesi, ICAM-1, VCAM-1, dan E-selektin²³.

Disfungsi endotel yang terjadi pada penyakit hipertensi juga dihubungkan dengan penurunan availibilitas NO. NO dirilis dari sel endotel bersama-sama dengan prostasiklin untuk menghambat agregasi trombosit, menghambat penempelan neutrophil/monosit ke sel endotel dan ekspresi molekul adhesi. Ketika NO berikatan dengan superoksida, salah satu dari ROS, maka secara cepat akan terbentuk peroxynitrite yang sangat reaktif dan

diketahui dapat menyebabkan kerusakan protein, lipid dan DNA. Meskipun sebagian besar teori menyebutkan peroxynitrite sebagai penyebab hipertensi, namun sumber ROS yang lain, seperti OH⁻ juga berpotensi menimbulkan disfungsi mengingat sifatnya sebagai radikal bebas yang sangat reaktif¹⁴.

Hasil penelitian ini juga menemukan bahwa pada nilai rerata tekanan darah sistolik pada kelompok perlakuan yang diberi ferro sulfat pada akhir waktu kehamilan menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol. Penelitian terdahulu juga mengemukakan bahwa pemberian multivitamin dosis tinggi termasuk didalamnya zat besi selama 26 minggu diketahui meningkatkan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik, sedangkan pemberian dosis yang lebih rendah dengan rentang waktu pemberian yang sama menghasilkan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih rendah²⁴. Berdasarkan hal ini dapat diasumsikan bahwa hasil penelitian yang menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna rerata nilai tekanan darah sistolik antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pemberian ferro sulfat pada waktu akhir kehamilan dimungkinkan terjadi mengingat pemberian ferro sulfat pada kelompok ketiga hanya berlangsung selama 6 hari atau dari usia kehamilan 15 hari sampai dengan 20 hari.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ada pengaruh antara waktu pemberian suplemen ferro sulfat terhadap peningkatan tekanan darah tikus (*Rattus norvegicus*) bunting. Semakin awal waktu pemberian suplemen ferro sulfat akan semakin meningkatkan tekanan darah tikus (*Rattus norvegicus*) bunting.

Penelitian lanjutan untuk mengetahui dosis minimum suplemen ferro sulfat yang dapat meningkatkan tekanan darah khususnya pada ibu hamil non-anemia dan pengaruh suplemen ferro sulfat pada janin dapat lebih memperjelas efek suplementasi ferro sulfat tersebut baik pada ibu maupun janinnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Say, L. Chou, D. Gemmill, A. e Tunçalp, Ö. Ann-Beth, M. Jane Daniels, Gülmezoglu, AM. Temmerman, M. Alkema, M. 2014. Global Causes Of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Global Health*. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(14\)70227-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70227-x). May 6. Maternal Mortality. Updated July 2014. <http://data.unicef.org/maternal-health/maternal-mortality>.

2. Kemenkes R1. 2014. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 88 Tahun 2014 Tentang Standar Tablet Tambah Darah Bagi Wanita Usia Subur Dan Ibu Hamil.
3. Rooyackers, T.M. Stroes, E.S. Kooistra, M.P. Van Faassen, E.E. Hider, R.C. Rabelink, T.J. 2002. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo. *Eur.J.Clin.Invest.* 32(Suppl.1),9–16. doi: 10.1046/j.1365-2362.2002.0320s1009.x.
4. Vinchi, F. Muckenthaler, MU. Da Silva, MC. Balla, G. Balla, J and Jeney, V. 2014. Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level REVIEW ARTICLE. doi: 10.3389/fphar.2014.00094. <http://www.frontiersin.org>.
5. Horwitz, LD and Rosenthal, EA. 1999. Iron-mediated cardiovascular injury. *Vascular Medicine. Vascular Medicine*; 4: 93–99.
6. Goswami, T. Rolfs, A and Hediger, MA. 2002. Iron transport: emerging roles in health and disease. *Biochemical. Cell Biol.* Vol. 80.
7. Steinbicker, AU and Muckenthaler, MU. 2013. Review Out of Balance—Systemic Iron Homeostasis in Iron-Related Disorders. *Nutrients*; 5, 3034–3061; doi:10.3390/nu5083034. *nutrients* ISSN 2072-6643 . <http://www.mdpi.com/journal/nutrients>.
8. McLean, E. Cogswell, M. Egli, I. Wojdyla, D. de Benoist, B. 2009. Worldwide Prevalence Of Anaemia, Who Vitamin And Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutrition*; 12, 444–454.
9. Ma, GA. Schouten, EG. Sun, YY. Yang, F. Han, XX. Zhang, FZ. Jiang, DJ and Frans, JK. 2010. Supplementation of iron alone and combined with vitamins improves haematological status, erythrocyte membrane fluidity and oxidative stress in anaemic pregnant women. *British Journal of Nutrition* 104, 1655–1661 doi:10.1017/S000711451000259X.
10. Galaris, D and Pantopoulos, K. 2008. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 45(1):1–23. Oxidative Stress And Iron Homeostasis: Mechanistic and Health Aspects. *Informa Healthcare USA, Inc.* ISSN: 1040-8363 print / 1549-781X online. DOI: 10.1080/10408360701713104.
11. Taher, AT. El RF, Isma'eel, H. Koussa S. Inati, A. Cappellini, MD. 2008. Correlation Of Liver Iron Concentration Determined By R2 Mri With Serum Ferritin In Patients With Thalassemia Intermedia. *Haematologica.* 2008;93:1584–1585.

12. Taher, AT. Musallam, KM and Inati, A. 2009. Iron Overload: Consequences, Assessment, and Monitoring. *Hemoglobin*, 33(S1):S46–S57. *Informa Healthcare UK Ltd.* ISSN: 0363-0269 print/1532-432X online. DOI: 10.3109/03630260903346676.
13. Schulz, E. Gori, T and Münzel, T. 2011. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension Research*; 34, 665–673 & 2011 The Japanese Society of Hypertension <http://www.nature.com/hr>.
14. Cheriyan, J. McEniery, CM. Wilkinson, IB. 2010. Hypertension. Oxford University Press: Oxford New York.
15. Granger, JP. Alexander, BT. Bennett. WA. Khalil, RA. 2001. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *American Journal Hypertens.* Jun;14(6 Pt 2):178S-185S.
16. Kamath, U. Ra, G. Kamath, SU. Rai, L. 2011. Maternal And Fetal Indicators Of Oxidative Stress During Pregnancy-Induced Hypertension (PIH). *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology* Vol:2:Issue-1.
17. Patel, M. and Ramavataram, DVSS. 2012. Non Transferrin Bound Iron: Nature, Manifestations and Analytical Approaches for Estimation. *Indian Journal Clinical Biochem* 27(4):322–332.
18. Udipi, S. Ghugre, P and Gokhale, C. 2012. Iron, Oxidative Stress and Health, Oxidative Stress-Molecular Mechanisms and Biological Effects. *InTechopen*.
19. Vasamsetti, SB and Kotamraju, S. 2011. Oxidative Stress-Induced Vascular Dysfunction: Mechanistic Perspectives And Preventive Strategies. *Redox Biology In Cardiovascular And Neurological. DISORDERS. IIOABJ*; Vol. 2; Issue 6; 9–28 ISSN: 0976-3104
20. Tzoulaki, I. Brown, IJ. Chan, Q. Van Horn, L. Ueshima, H. Zhao, L. Stamler, J. Elliott, P. 2008. Relation Of Iron And Red Meat Intake To Blood Pressure: Cross Sectional Epidemiological Study. International Collaborative Research Group on Macro-/Micronutrients and Blood Pressure. *BMJ.* Jul 15;337:a258. doi: 10.1136/bmj.a258.
21. Zhuang, T. Han, H and Yang, Z. 2014. Iron, Oxidative Stress and Gestational Diabetes. *Nutrients*; 6, 3968-3980; doi:10.3390/nu6093968. nutrients ISSN 2072-6643. www.mdpi.com/journal/nutrients
22. Kartikasari, A.E. Georgiou, N.A. Visseren, F.L. VanKats-Renaud, H. Van Asbeck, B.S. and Marx, J.J. 2006. Endothelial activation and induction of monocyte adhesion by non transferrin-bound iron present in human sera. *FASEBJ.* 20, 353–355. doi:10.1096/fj.05-4700fje.

23. Wang, C. Li, Y. Zhu, K. Dong, YM. Sun, Ch. 2009. Effects of supplementation with multivitamin and mineral on blood pressure and C-reactive protein in obese Chinese women with increased cardiovascular disease risk. *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*;18 (1): 121-130.