

Perbandingan Efektivitas Ferric Carboxymaltose Dengan Ferrous Sulfate Sebagai Terapi Pasien Anemia Defisiensi Besi Pada Wanita Hamil

Muhammad Nafi' Rizqi Amanillah^{1*}, Mohammad Shoim Dasuki², Sri Wahyu Basuki³, Supanji
Raharja⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Email: Muhammad Nafi' Rizqi Amanillah_j500170105@student.ums.ac.id

Keywords:

*Ferric Carboxymaltose;
Ferrous Sulfate; Iron
Deficiency Anemia;
Pregnancy Anemia.*

Abstrak

Latar belakang: Anemia defisiensi besi masih menjadi masalah global, terutama pada wanita hamil dan menimbulkan kematian ibu akibat perdarahan. Hal ini dikarenakan kebutuhan besi meningkat dan suplai makanan yang berkurang akibat pola makan dan pola gizi yang belum tepat saat sebelum hamil dan saat hamil. Suplemen besi merupakan alternatif dalam mengatasi permasalahan ini, suplemen terbagi dalam dua pilihan yaitu peroral dan parenteral. **Tujuan:** mengetahui perbandingan efektivitas Ferric carboxymaltose dengan Ferrous sulfat sebagai terapi pasien anemia defisiensi besi pada wanita hamil ditinjau dari peningkatan kadar hemoglobin dan ferritin. **Metode:** Systematic Review, penelitian ini bersumber dari database online yaitu: PubMed, Science direct, Garuda ristekbrin, Google scholar dan Research gate dengan kata kunci: ("iron deficiency anemia in pregnancy" OR "Anemia Pregnancy" OR "iron-deficient gravidas") AND ("Ferric carboxymaltose" OR "FCM" OR "iron dextri-maltose") AND ("Ferrous sulfat" OR "Ferrous Sulphate" OR "ammonium ferrous sulfat"). Data dalam penelitian ini dianalisis secara naratif dengan ekstraksi data yang memuat: nama jurnal, penulis, tahun, desain penelitian, sampel dan hasil dengan limitasi waktu pencarian 2015-2020. **Ringkasan hasil:** penelitian ini didapatkan Ferric carboxymaltose lebih banyak memberikan perbaikan daripada Ferrous sulfat dari segi peningkatan kadar hemoglobin dan ferritin. **Kesimpulan:** hasil akhir penelitian systematic review ini adalah Ferric carboxymaltose lebih efektif daripada Ferrous sulfat untuk tatalaksana anemia defisiensi besi pada wanita hamil ditinjau dari segi peningkatan kadar hemoglobin dan ferritin.

Abstract

Background: Iron deficiency anemia is still a global problem, especially in pregnant women and causes maternal death due to bleeding. This is because the need for iron increases and the food supply decreases due to improper diet and nutritional patterns before pregnancy and during pregnancy. Iron supplements are an alternative in overcoming this problem, supplements are divided into two options, namely oral and parenteral. Objective: To compare the effectiveness of Ferric carboxymaltose with Ferrous sulfate as a treatment for iron deficiency anemia in pregnant women in terms of increased hemoglobin and ferritin levels. Method: Systematic Review, this research was sourced from online databases, namely: PubMed, Science direct, Garuda ristekbrin, Google scholar and Research gate with the keywords: ("iron deficiency anemia in pregnancy" OR "Anemia Pregnancy" OR "iron-deficient gravidas") AND ("Ferric carboxymaltose" OR "FCM" OR "iron dextri-maltose") AND ("Ferrous sulfate" OR "Ferrous Sulphate" OR "ammonium ferrous sulfate"). The data in this study were analyzed in a narrative manner with data extraction containing: name of journal, author, year, research design, sample and results with a search time limit of 2015-2020. Summary of results: this study found that Ferric carboxymaltose gave more improvement than Ferrous sulfate in terms of increasing hemoglobin and ferritin levels. Conclusion: The final result of this systematic review study is that Ferric carboxymaltose is more effective than Ferrous sulfate for the management of iron deficiency anemia in pregnant women in terms of increasing hemoglobin and ferritin levels.

1. PENDAHULUAN

Anemia defisiensi besi pada wanita hamil merupakan masalah global dengan prevalensi 30% pada negara maju, dan 50% pada negara berkembang. Angka ini dipengaruhi oleh usia dan latar belakang sosio-demografi, kejadian meningkat berdasarkan paritas. Kejadian anemia defisiensi besi lebih banyak pada primigravida dibanding multigravida [1]. Kematian saat persalinan sebesar 591.000 dan 115.000 akibat anemia defisiensi besi saat kehamilan baik secara langsung maupun tidak [2]. Jumlah pasien anemia defisiensi besi saat hamil diperkirakan 58,27 juta jiwa diseluruh dunia dan 95,7% tersebar pada negara berkembang [3].

Anemia dan Kekurangan Energi Kronik (KEK) pada ibu hamil menjadi penyebab

utama terjadinya perdarahan [4]. Perdarahan dapat meningkatkan risiko kematian pada ibu melahirkan. Angka kematian ibu (AKI) merupakan indikator yang mengukur status kesehatan ibu pada suatu wilayah. Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia, AKI di Indonesia 359 per 100.000 kelahiran hidup. Sedangkan target Millenium Development Goals (MDG's) adalah 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015. Perdarahan menempati persentase tertinggi penyebab kematian ibu (28%). Data terbaru mengenai prevalensi anemia pada ibu hamil di Indonesia yaitu pada kelompok usia 15-24 tahun (84,60%), 25-34 tahun (33,70%), 35-44 tahun (33,60%) dan 45-54 tahun (24,00%) [5].

WHO merekomendasikan terapi preventif untuk defisiensi besi dengan menggunakan

30-60 mg suplemen besi oral dan 400 µg asam folat setiap hari. Suplemen besi yang dapat harian dan bekerja sebagai pengganti cadangan besi yang terdapat ada hemoglobin, mioglobin dan berbagai enzim. Zat besi bergabung dengan rantai porfirin dan globin membentuk hemoglobin untuk distribusi oksigen dan nutrisi ke jaringan [3].

Beberapa pasien mengalami intoleransi pada suplemen besi oral dan tidak efektif dalam menaikkan kadar besi dalam tubuhnya, oleh karena itu dibutuhkan suplementasi besi IV (intravena) karena selain lebih mudah ditoleransi juga dapat menaikkan kadar besi dalam tubuh dengan cepat dan dosis besar untuk pasien dengan anemia defisiensi besi yang parah. Salah satu suplemen besi yang dapat digunakan adalah FCM (*Ferric carboxymaltose*) [6]. FCM adalah senyawa *polynuclear iron (III)-hydroxide carboxymaltose complex* yang merupakan suplemen yang tidak dimetabolisme melalui enzim sitokrom sehingga tidak berefek pada ras, etnis dan variabilitas genetik. Profil Cmax (kadar puncak zat aktif) meningkat secara linear, dan terdapat hubungan nonlinear antara dosis dengan AUC (*area under curve*) dan terjadi saturasi jenuh pada dosis tinggi. Saturasi serupa juga ditemukan pada suplemen IV yang lain seperti *Ferumoxitol*

2. METODE

Desain penelitian ini menggunakan metode studi *systematic review* yang bertujuan untuk mengkaji, mengevaluasi dan menafsirkan semua penelitian sesuai dengan topik dan pertanyaan tertentu.. *Systematic review* adalah ringkasan literatur kedokteran yang menggunakan metode ekspilisit dan dapat dibuat kembali untuk mencari secara sistematis, menilai secara kritis, dan menyintesis tentang masalah tertentu. Lokasi pencarian artikel review yang digunakan pada *systematic review* kali ini ditujukan untuk seluruh ras dan etnis di dunia. Limitasi batas waktu pencarian berupa jurnal yang terbit pada tahun 2015-2020.

Pengambilan data penelitian ini bersumber dari *database online* yaitu: *PubMed*, *Science direct*, Garuda ristekbrin, Google scholar dan *Research gate* dengan kata kunci: ("*iron deficiency anemia in*

digunakan adalah *Ferrous sulfate*, suplemen ini membantu memenuhi kebutuhan besi dan *iron isomaltoside 1000* sebagai suplemen besi yang menunjukkan kapasitas terbatas dimetabolisme melalui RES [6].

Wanita hamil diberikan suplementasi besi oral sebagai firstline terapi untuk wanita hamil dengan anemia defisiensi besi, bagaimanapun substitusi suplemen oral menunjukkan data yang kurang efektif untuk pasien anemia defisiensi besi berat dan diikuti efek samping gastrointestinal. Terapi tranfusi sel darah merah sangat berisiko dan sebisa mungkin dihindari. *Ferric carboxymaltose* adalah pilihan terapi modern, banyak studi dikembangkan untuk mengetahui keamanan dan efikasi FCM IV untuk terapi anemia defisiensi besi pada wanita hamil [7]. Penelitian tentang efikasi dari *Ferric carboxymaltose* cukup banyak, namun penelitian pada wanita hamil hingga postpartum masih sedikit terlebih di Indonesia. Penelitian ini menggunakan *Systematic review* yang merupakan salah satu sumber pustaka dengan *evidence based medicine* yang menggunakan sumber-sumber valid dan pada penelitian ini menggunakan limitasi tahun artikel 2015-2020.

pregnancy" OR "*Anemia Pregnancy*" OR "*iron-deficient gravidas*") AND ("*Ferric carboxymaltose*" OR "FCM" OR "*iron dextrin-maltose*") AND ("*Ferrous sulfate*" OR "*Ferrous Sulphate*" OR "*ammonium ferrous sulfate*"). Data dalam penelitian ini dianalisis secara naratif dengan ekstraksi data yang memuat: nama jurnal, penulis, tahun, desain penelitian, sampel dan hasil.

Proses analisis data dimulai dengan ekstraksi data dengan membuat tabel yang berisi: nama penulis, tahun, desain, sampel, negara, metode, lama intervensi, intervensi, pembandingan, hasil.

Langkah penelitian ini mengacu pada protokol *systematic review* yaitu [8]:

1. Merumuskan pertanyaan klinis dengan metode PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*).
2. Memakai kriteria inklusi dan eksklusi

3. Mencari jurnal pada *e-database/search engine* dan menggunakan kata kunci yang dikehendaki.
4. Menyaring abstrak jurnal dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).
5. Analisis hasil studi secara naratif (kualitatif) dengan ekstraksi data.

Variabel yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria restriksi serta menggunakan PICO (*patient, intervention, comparison, outcome*) (Tabel 1.) sebagai sarana untuk menentukan ketentuan jurnal yang digunakan.

Tabel 1. PICO

PICO	Keterangan
<i>Patient</i>	Pasien wanita hamil dengan anemia defisiensi besi
<i>Intervention</i>	<i>Ferric carboxymaltose</i>
<i>Comparison</i>	<i>Ferrous sulfate</i>
<i>Outcome</i>	Kadar hemoglobin dan ferritin

Kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini meliputi:

1. Populasi/sampel wanita hamil hingga *postpartum* usia 18-40 tahun didiagnosis anemia defisiensi besi.
2. Intervensi dengan *ferric carboxymaltose*
3. Kontrol dengan *Ferrous sulfate*
4. *Outcome* minimal mencakup kadar hemoglobin dan kadar ferritin.
5. Desain studi yang dipilih adalah *Randomized controlled trial* (RCT), non RCT dan studi observasional (*cross sectional, case control* dan *cohort*).
6. Jurnal berbahasa Inggris atau Indonesia dengan limitasi 5 tahun terakhir.

Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah Pasien wanita hamil dengan defisiensi besi diberi tambahan terapi lain dan Artikel tidak tersedia dalam *full text*.

Definisi operasional dalam penelitian ini meliputi:

1. Anemia defisiensi besi pada wanita hamil
 - a. Definisi : keadaan kekurangan darah dan/atau hemoglobin disertai

kekurangan cadangan besi akibat kondisi hamil

- b. Skala pengukuran: kategorikal
2. *Ferric carboxymaltose*
 - a. Definisi : formulasi suplemen besi sediaan intravena yang memiliki karakteristik pH netral (5.0-7.0) dengan kelarutan fisiologis
 - b. Skala pengukuran : numerikal
 3. *Ferrous sulfate*
 - a. Definisi : formulasi suplemen besi sediaan peroral yang diberikan kepada pasien anemia defisiensi besi dan merupakan golongan B untuk wanita hamil
 - b. Skala pengukuran : numerikal
 4. Hemoglobin
 - a. Definisi : protein kaya zat besi yang terdapat dalam sel darah merah berfungsi sebagai pengangkut oksigen ke seluruh tubuh
 - b. Skala pengukuran : numerikal
 5. Ferritin
 - a. Definisi : protein dalam tubuh yang terdapat di hati, limpa dan sumsum tulang yang berfungsi sebagai pengikat zat besi dalam darah
 - b. Skala pengukuran : numerikal

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil Pencarian

Hasil pencarian pada *web Pubmed* dengan kriteria jurnal tahun 2015-2020 berjumlah 43. Hasil pencarian pada *web Science Direct* dengan kriteria jurnal tahun 2015-2020 berjumlah 14. Hasil pencarian pada *web Google Scholar* dengan kriteria jurnal tahun 2015-2020 berjumlah 290. Hasil pencarian pada *web Research gate* dengan kriteria jurnal tahun 2015-2020 berjumlah 12, sehingga *database* berjumlah 359 literature. Setelah itu dilakukan *remove duplicat* dan *screening* dengan menggunakan Ms. Excel didapatkan 7 jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi (Gambar 1.).

3.2. Karakteristik Artikel

Karakteristik pasien anemia defisiensi besi menurut penelitian yang dilakukan oleh Breyman *et al.*, dengan

jumlah sampel pasien 247 dirandomisasi menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan terapi FCM 123 orang dan FS 124 orang masing-masing berusia rata-rata 31 tahun. Desain studi RCT *open label Phase IIIb* dengan pemberian dosis FCM 1000 mg dan FS 200 mg/hari [9].

Penelitian yang dilakukan oleh Shim *et al.*, menggunakan sampel 89 pasien dan dirandomisasi menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan terapi FCM 45 orang dan FS 44 orang masing-masing berusia rata-rata $34,5 \pm 4,8$ dan $33,4 \pm 4,9$ tahun. RCT *Open Label phase IIIb* digunakan sebagai desain penelitian dengan pemberian dosis pada kelompok FCM untuk pasien dengan berat badan $<66 \text{ kg} = 3 \times 500 \text{ mg}$ dan $\geq 66 \text{ kg} = 1500 \text{ mg}$ dan kelompok FS $2 \times 100 \text{ mg/hari}$ [10].

Studi desain *Randomized controlled trial Open label trials* yang dilakukan oleh Khalafallah, *et al.*, dengan sampel pasien anemia defisiensi besi sebanyak 164 dengan rata-rata usia 28 tahun kemudian dirandomisasi menjadi dua kelompok yaitu kelompok FCM 83 pasien dan FS 81 pasien. Kelompok FCM diberikan dengan dosis 1000 mg dan FS = 200 mg/hari [11].

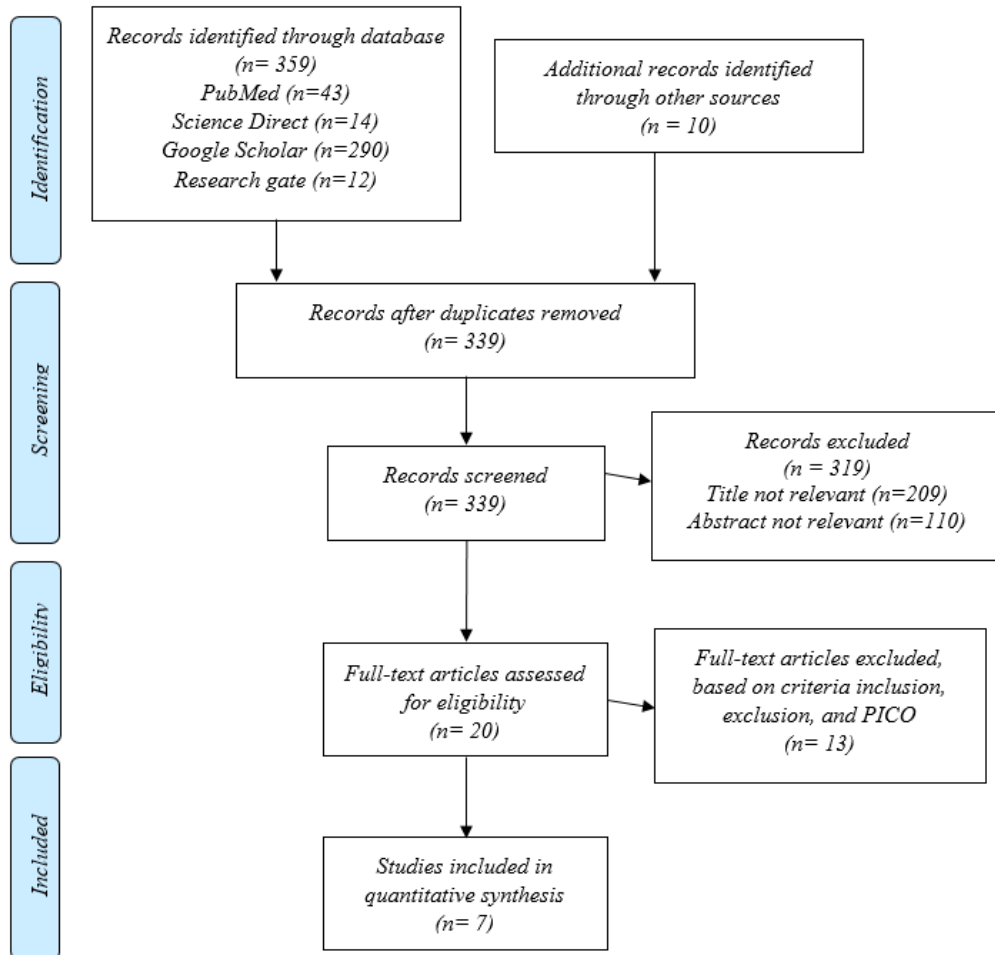
Penelitian yang dilakukan oleh Vanobberghen, *et al.*, dengan metode penelitian *randomized controlled trial Open Label Phase III* didapatkan jumlah sampel pasien anemia defisiensi besi 230, rata-rata usia pasien 23 tahun dirandomisasi menjadi dua kelompok yaitu FCM 114 pasien dan FS 116 pasien. Kelompok FCM diberi dosis untuk berat badan $<66 \text{ kg} = 3 \times 500 \text{ mg}$ dan $\geq 66 \text{ kg} = 1 \times 1500 \text{ mg}$ dan kelompok FS = 200 mg/hari [12].

Penelitian yang dilakukan oleh Amrita, *et al.*, dengan studi *randomized controlled trial open label* dengan sampel pasien anemia defisiensi besi 350, rata-rata usia pasien 23 tahun dan dirandomisasi menjadi dua kelompok yaitu FCM 150 pasien, diberikan dosis 1000mg dan FS 200 pasien diberikan dosis 200 mg/hari [13].

Penelitian yang dilakukan oleh Khugsal *et al.*, dengan jumlah sampel

pasien anemia defisiensi besi 200 orang, dengan metode *randomized controlled trial open label* dirandomisasi menjadi dua kelompok yaitu kelompok FCM 100 orang, diberi dosis 1000 mg dan FS 100 orang diberi dosis 325 mg/hari [14].

Penelitian yang dilakukan oleh Suneja, *et al.*, dengan jumlah sampel pasien anemia defisiensi besi 140 orang, menggunakan metode *Randomized controlled trial open label* dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok FCM 70 orang diberi dosis 1000 mg dan FS 70 orang diberi dosis 200 mg/hari [15].



Gambar 1. Flowchart Diagram PRISMA

Tabel 2. Karakteristik Artikel Penelitian

No	Author (Tahun)	Desain Studi	Negara	Judul Penelitian	Nama Jurnal
1	(Breymann, et al., 2016)	Randomized Controlled Trial (RCT) Open Label, Phase III	Swiss	<i>Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP).</i>	<i>The Journal of Perinatal Medicine</i>
2	(Shim, et al., 2018)	Randomized Controlled Trial (RCT) Open Label Phase III	Korea	<i>Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: subgroup analysis of Korean women</i>	<i>BMC Pregnancy and Childbirth</i>
3	(Khalafallah, et al., 2018)	Randomized Controlled Trial (RCT) Open Label Trials	Australia	<i>A prospective randomised controlled trial of a single intravenous infusion of ferric carboxymaltose, versus single intravenous iron polymaltose or daily oral ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy</i>	<i>Seminars in Hematology</i>
4	(Vanobberghen, et al., 2020)	Randomized Controlled Trial (RCT), Open Label Phase III	Swiss	<i>Efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in women after childbirth in Tanzania: a parallelgroup, open-label, randomised controlled phase 3 trial</i>	<i>Lancet Glob Health</i>
5	(Amrita, et al., 2016)	Randomized Controlled Trial (RCT), Open Label	India	<i>A prospective study comparing the efficacy of oral iron, intra-venous Ironsucrose and Ferric-carboxy-maltose in postpartum anemia</i>	<i>International Journal of Medical Research & Health Sciences</i>
6	(Khugsal, et al., 2018)	Randomized Controlled Trial (RCT), Open Label	India	<i>Oral iron and ferric carboxymaltose in treatment of postpartum anaemia- A two year prospective comparative study</i>	<i>Indian Obstetrics & Gynaecology</i>
7	(Suneja, et al., 2019)	Randomized Controlled Trial (RCT), Open Label	India	<i>Comparision of ferric carboxymaltose injection with oral iron in the treatment of postpartum iron deficiency anaemia– a randomized controlled trial</i>	<i>Indian Obstetrics & Gynaecology</i>

Tabel 3. Data Demografi Responden

No	Author (Tahun)	Populasi (jumlah)	Kelompok		Usia Pasien (Tahun)
			FCM	FS	
1	(Breymann, <i>et al.</i> , 2016)	247	123	124	FCM (31) FS (31)
2	(Shim, <i>et al.</i> , 2018)	89	45	44	FCM (34,5 ± 4,8) FS (33,4 ± 4,9)
3	(Khalafallah, <i>et al.</i> , 2018)	164	83	81	FCM (28) FS (28)
4	(Vanobberghen, <i>et al.</i> , 2020)	230	114	116	FCM (26) FS (26)
5	(Amrita, <i>et al.</i> , 2016)	350	150	200	FCM (23) FS (23)
6	(Khugsal, <i>et al.</i> , 2018)	200	100	100	FCM (23) FS (23)
7	(Suneja, <i>et al.</i> , 2019)	140	70	70	FCM (25,4 ± 3,6) FS (24,8 ± 3,3)

Keterangan: FCM = *Ferric carboxymaltose*, FS = *Ferrous sulfate*

Tabel 4. Intervensi dan Hasil Penelitian dari Tinjauan Pustaka

No	Author (Tahun)	Intervensi (Jumlah)	Pembanding (Jumlah)	Outcome	Ringkasan Hasil
1	(Breymann, <i>et al.</i> , 2016)	FCM : 1000-1500 mg	FS : 200mg/hari	Peningkatan kadar Hb (p=0,032) : FCM = 1,5 g/dL FS = 1,25 g/dL Peningkatan kadar Ferritin (p<0,001): FCM = 100 ng/mL FS = 25 ng/mL	Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dengan selisih 0,25 g/dL daripada kelompok FS dan keduanya signifikan (p=0,032). Peningkatan kadar Ferritin pada kelompok FCM lebih besar dengan selisih 75 ng/mL daripada kelompok FS dan keduanya signifikan (p<0,001).
2	(Shim, <i>et al.</i> , 2018)	FCM : <66 kg = 3x500 mg ≥66 kg = 1x1500 mg	FS = 2x100mg/hari	Peningkatan kadar Hb (p=0,612): FCM = 1,8 g/dL FS = 1,75 g/dL Peningkatan kadar Ferritin (p<0,001): FCM = 150 ng/mL FS = 20 ng/mL	Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 0,05 g/dL dan keduanya tidak signifikan (p=0,612). Peningkatan kadar Ferritin pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 130 ng/mL dan keduanya signifikan (p<0,001).
3	(Khalafallah, <i>et al.</i> , 2018)	FCM = 1000 mg	FS = 200 mg/hari	Peningkatan kadar Hb (p=0,0006): FCM = 0,9 g/dL FS = 0,5 g/dL Peningkatan kadar Ferritin (p<0,0001): FCM = 160 µg/L FS = 10 µg/L	Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 0,4 g/dL dan keduanya signifikan (p=0,0006). Peningkatan kadar Ferritin pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 150 µg/L dan keduanya signifikan (p<0,0001).
4	(Vanobbergh en, <i>et al.</i> , 2020)	FCM : <66 kg = 3x500 mg ≥66 kg = 1x1500 mg	FS = 200 mg/hari	Peningkatan kadar Hb (p<0,0001): FCM = 2,5 g/dL FS = 1,8 g/dL Peningkatan kadar Ferritin (p<0,0001):	Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 1,3 g/dL dan keduanya signifikan (p<0,0001). Peningkatan kadar Ferritin pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 5 µg/L dan keduanya signifikan (p<0,0001).

5	(Amrita, <i>et al.</i> , 2016)	FCM = 1000 mg	FS = 200 mg/hari	FCM = 23 µg/L FS = 18 µg/L Peningkatan kadar Hb (p=0,0113): FCM = 2,9 g/dL FS = 2,6 g/dL Peningkatan kadar Ferritin (p=0,0019): FCM = 24 µg/L FS = 4,3 µg/L	Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 0,3 g/dL dan keduanya signifikan (p=0,0113). Peningkatan kadar Ferritin pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 19,7 µg/L dan keduanya signifikan (p=0,0019).
6	(Khugsal, <i>et al.</i> , 2018)	FCM 1000 mg	FS 325 mg /hari	Peningkatan kadar Hb (p<0,05): FCM = 3,2 g/dL FS = 1,9 g/dL Peningkatan kadar Ferritin (p<0,05): FCM = 56,1 µg/L FS = 14,2 µg/L	Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 1,3 g/dL dan keduanya signifikan (p<0,05). Peningkatan kadar Ferritin pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 41,9 µg/L dan keduanya signifikan (p<0,05).
7	(Suneja, <i>et al.</i> , 2019)	FCM = 1000 mg	FS = 200 mg/hari	Peningkatan kadar Hb (p<0,0001): FCM = 3,3±1.2 g/dL FS = 2,1±1.4 g/dL Peningkatan kadar Ferritin (p<0,0001): FCM = 152.7±32.6 ng/L FS = 15,4±6,8 ng/L	Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 1.2 g/dL dan keduanya signifikan (p<0,0001). Peningkatan kadar Hb pada kelompok FCM lebih besar dari pada kelompok FS dengan selisih 137,3 ng/L dan keduanya signifikan (p<0,0001)

Keterangan: FCM = *Ferric carboxymaltose*, FS= *Ferrous sulfate*, Hb = Hemoglobin

Dari tabel diatas selanjutnya dianalisis secara naratif sesuai *outcome* yaitu:

a. Peningkatan kadar Hb

Peningkatan kadar Hb berdasarkan tujuh jurnal diatas menyatakan hasil yang sama yaitu pada FCM terbukti lebih efektif dalam meningkatkan kadar Hb daripada FS dan terbukti signifikan. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Shim *et al.*, menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p= 0,612$), Terdapat keterbatasan dalam penelitian tersebut yaitu jumlah sampel penelitian lebih sedikit (89 pasien) dibandingkan dengan jurnal lain dalam penelitian ini (>100 pasien) dan beberapa sampel mengalami dropout.

b. Peningkatan kadar Ferritin

Peningkatan kadar Ferritin berdasarkan tujuh jurnal diatas menyatakan perbedaan yang cukup besar yaitu pada kelompok FCM terbukti lebih efektif dalam meningkatkan kadar Ferritin daripada kelompok FS. Tujuh jurnal diatas terbukti signifikan yaitu dengan nilai $p < 0,05$ karena setiap penelitian dilakukan randomisasi.

Hasil penelitian diatas terbukti dalam peningkatan kadar Hb dan Ferritin, FCM lebih efektif daripada FS, hal ini bisa ditinjau kembali dari farmakokinetiknya yaitu tidak mengalami fase reabsorpsi pada usus halus sehingga mempercepat aksinya dan bersifat larut air yang dapat mentransfer besi dari retikuloendotelial system dan akan dikirim dengan protein pengikat besi ferritin dan transferin sehingga meminimalkan besi dengan jumlah besar didalam serum darah [16].

Penelitian oleh Rognoni, *et al.*, tentang *Systematic review* yang dilakukan pada 6 jurnal mendapatkan hasil akhir bahwa *Ferric carboxymaltose* secara keseluruhan memiliki efek perbaikan lebih optimal dibanding dengan pemberian suplemen oral maupun placebo dengan $p < 0,05$ [17]. Penelitian oleh Ding, *et al.*, tentang studi fase satu, *single center, open-label* yang dilakukan pada 24 sampel pasien mendapatkan hasil bahwa peningkatan kadar Hb dan Ferritin

tergantung dari pemberian dosis dan karena sifatnya yang larut air dan mentransfer besi dari retikuloendotelial system maka untuk ekskresi tidak jauh berbeda dalam hal peningkatan dosis dan relatif aman walau diberikan pada dosis tinggi [6].

Anemia meningkatkan terjadinya perdarahan pada persalinan karena saat penyediaan besi berkurang sehingga mengganggu eritropoiesis dan terjadi defisiensi eritrosit maka menyebabkan kontraksi uterus yang buruk hingga dapat menjadi atonia uteri sehingga meningkatkan risiko perdarahan *post partum* dan meningkatkan angka kematian ibu (AKI) [18]. Anemia defisiensi besi dapat dicegah dengan pemberian suplemen besi namun ada beberapa kondisi yang menjadi kontra indikasi pemberian suplemen besi diantaranya: anemia non defisiensi besi, hipersensitivitas, anemia mikrositik lain, terjadi kelebihan besi (*Iron overload*) atau gangguan metabolisme besi [19]. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian preparat besi yaitu: mual, flatulen, nyeri perut, konstipasi, feses gelap atau hitam [20].

Penelitian ini menggunakan sampel jurnal dengan desain RCT *open label* hal ini dikarenakan perbedaan pemberian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol, RCT *open label* adalah suatu jenis penelitian yang mana baik peneliti maupun pasien tahu tentang pengobatan yang diberikan, namun tetap dilakukan randomisasi sampel secara acak untuk menentukan kelompok sampel [21].

4. KESIMPULAN

Ferric carboxymaltose (FCM) lebih efektif daripada *Ferrous sulfate* (FS) dalam mengobati anemia defisiensi besi pada wanita hamil ditinjau dari segi peningkatan kadar Hb dan Ferritin. *Ferric carboxymaltose* memiliki efek peningkatan kadar Hb dan ferritin yang lebih cepat dan lebih optimal daripada *ferrous sulfate* hal ini dikarenakan

distribusi dari FCM lebih cepat karena tidak melalui tahap enteral dan molekulnya lebih larut air.

REFERENSI

- [1] Froessler B, Gajic T, Dekker G, Hodyl NA. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2018;298(1):75–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4782-9>
- [2] Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy-randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–8.
- [3] Adaji JA, Isah AY, Agida ET, Otu T, Abdullahi HI. Daily versus twice daily dose of ferrous sulphate supplementation in pregnant women: A randomized clinical trial. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(8):1132–9.
- [4] Anggraini DD, Purnomo W, Trijanto B. Interaction of pregnant women with health care provider and its effect on pregnant women's adherence in using of iron (Fe) supplement and anemia on primary health care of Kediri City South Region. *Bul Penelit Sist Kesehat*. 2018;21(2):82–9.
- [5] Lestari PM, Prameswari GN. Faktor Kejadian Anemia Pada Ibu Hamil. *Higeia J Public Heal Res Dev* [Internet]. 2017;1(3):84–94. Available from: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/higeia/article/view/14291>
- [6] Ding Y, Zhu X, Li X, Zhang H, Wu M, Liu J, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Profiles of Ferric Carboxymaltose in Chinese Patients with Iron-deficiency Anemia. *Clin Ther* [Internet]. 2020;42(2):276–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.010>
- [7] Di Renzo GC, Gratacos E, Kurtser M, Malone F, Nambiar S, Sierra N, et al. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;144(3):322–4.
- [8] Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Methodology of a systematic review. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2018;42(8):499–506. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>
- [9] Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: An international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017;45(4):443–53.
- [10] Shim JY, Kim MY, Kim YJ, Lee Y, Lee JJ, Jun JK, et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: Subgroup analysis of Korean women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–8.
- [11] Khalafallah AA, Hyppa A, Chuang A, Hanna F, Wilson E, Kwok C, et al. A Prospective Randomised Controlled Trial of a Single Intravenous Infusion of Ferric Carboxymaltose vs Single Intravenous Iron Polymaltose or Daily Oral Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. *Semin Hematol* [Internet]. 2018;55(4):223–34. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.04.006>
- [12] Vanobberghen F, Lweno O, Kuemmerle A, Mwebi KD, Asilia P, Issa A, et al. Efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in women after childbirth in Tanzania: a parallel-group, open-label, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2021;9(2):e189–98. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30448-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30448-4)

- [13] Amrita C, Neha S, Veena G. A prospective study comparing the efficacy of oral iron, intra-venous Iron-sucrose and Ferric-carboxy-maltose in postpartum anemia. *Int J Med Res Heal Sci [Internet]*. 2016;5:107–11. Available from: www.ijmrhs.com
- [14] Khugsal P, Pande S, Shashwati S, Mukherjee K. ORAL IRON AND FERRIC CARBOXYMALTOS E IN TREATMENT OF POSTPARTUM ANAEMIA- A TWO YEAR PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY [Internet]. India: Indian Obstetrics & Gynaecology; Available from: <https://iog.org.in/index.php/iog/article/view/381>
- [15] Suneja A, Jain S, Sikka M, Guleria K, Srivastava A. COMPARISON OF FERRIC CARBOXYMALTOS E INJECTION WITH ORAL IRON IN THE TREATMENT OF POSTPARTUM IRON DEFICIENCY ANAEMIA -. 2019;9(3):12–8.
- [16] Wani S, Noushad M, Ashiq S. REGAIN STUDY: Retrospective Study to Assess the Effectiveness, Tolerability, and Safety of Ferric Carboxymaltose in the Management of Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women. *Anemia*. 2019;2019.
- [17] Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2016;36(3):177–94.
- [18] Siagian R, Sari RDP, N PR. Hubungan Tingkat Paritas dan Tingkat Anemia terhadap Kejadian Perdarahan Postpartum pada Ibu Bersalin. *J Major [Internet]*. 2017;6(3):45–50. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1107/954>
- [19] Touchard J, Perrin G, Berdot S, Pouchot J, Loustalot MC, Sabatier B. Effects of a multifaceted intervention to promote the use of intravenous iron sucrose complex instead of ferric carboxymaltose in patients admitted for more than 24 h. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(2):189–95.
- [20] Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):1–20.
- [21] Lee S, Ryu KJ, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):858–64.