

Pengaruh Defisiensi Zat Besi dan Seng terhadap Perkembangan Balita serta Implementasinya

Dwi Monik Purnamasari^{1,2,*}, Leonardo Lubis³, Dida A. Gurnida³

¹Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung,

²Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Indonesia, Sentul Bogor

³Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

*E-mail: dwi.monik.p@gmail.com

Abstract

The prevalence of iron and zinc deficiency beyond children under 5 years old in Indonesia is quite high. Deficiency of these two minerals will cause the children's development to be disrupted or not achieved optimally. The aim of this review is to describe the effect of iron and zinc deficiency in under 5 years old children's development and its implementation. Literature review were synthesized from scientific journals by using <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> and scholar.google.com database with keyword "the effect of iron, zinc, nutrition, growth, development, brain, children, and implementation" from book, and from national as well as international guideline related to the topic. Iron deficiency may cause hypomyelination, neuronal growth, differentiation, and its electrophysiology. It also disturb neurotransmitter regulation in the brain. Zinc plays a role in neurotransmitter regulation in the area of presynaptic and postsynaptic neurons, also plays a role in neurogenesis, maturation, and migration of neurons and the formation of brain synapses. Developmental delayed caused by iron and zinc deficiency in the first 1000 days of life can decrease the child's productivity to adulthood. As a result, the ability to learn in the next stage of education is not achieved optimally and associated with future income. To prevent anemia, WHO recommends iron supplementation program every day for 3 consecutive months each year for children aged 6 months to 59 months old. To date, a routine zinc supplementation has not recommended by WHO for children. The current WHO recommendation issued regarding zinc is limited to giving zinc supplementation as an adjunctive therapy for diarrhea in children.

Keywords: toddler development, zinc, iron

Abstrak

Angka kejadian defisiensi zat besi dan seng pada balita di Indonesia cukup tinggi. Defisiensi kedua mineral ini akan menyebabkan perkembangan balita terganggu atau tidak optimal. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah untuk menggambarkan pengaruh defisiensi zat besi dan seng terhadap perkembangan balita serta implementasinya. Metode yang digunakan adalah studi pustaka melalui penelusuran basis data <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> dan scholar.google.com dengan kata kunci "*the effect of iron, zinc, nutrition, growth, development, brain, children, implementation*", dari buku, serta dari panduan nasional dan internasional yang berkaitan dengan topik. Defisiensi zat besi dapat menyebabkan hipomyelinasi, gangguan

pertumbuhan, diferensiasi, dan elektrofisiologi neuron, serta perubahan regulasi neurotransmitter di otak. Seng berperan dalam neurotransmitter di area neuron presinaptik dan postsinaptik serta berperan dalam *neurogenesis*, maturasi dan migrasi neuron dan pembentukan sinapsis otak. Gangguan perkembangan pada balita akibat defisiensi zat besi dan seng, terutama pada 1000 hari pertama kehidupan dapat menurunkan produktivitas anak tersebut sampai dewasa. Akibatnya, kemampuan belajar tahap pendidikan selanjutnya tidak tercapai secara optimal dan berkaitan dengan penghasilan di masa depan. Guna mencegah anemia, WHO merekomendasikan pemberian suplementasi zat besi setiap hari selama 3 bulan berturut-turut setiap tahun untuk anak 6 bulan hingga 5 tahun. Pemberian seng rutin untuk balita sampai saat ini belum menjadi rekomendasi dari WHO. Rekomendasi yang telah dikeluarkan terkait seng masih terbatas pada pemberian seng sebagai terapi tambahan pada anak dengan diare.

Kata Kunci: perkembangan balita, seng, zat besi

Submitted: 03 Mei 2020

Accepted: 22 Mei 2020

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.vxix.xxx>

■ Pendahuluan

Gangguan perkembangan terjadi pada 52,9 juta balita di 195 negara di dunia pada tahun 2016 [1]. Salah satu penelitian di Jakarta pada tahun 2019 dengan alat uji tapis kuesioner praskrining perkembangan menemukan bahwa prevalensi gangguan perkembangan pada balita adalah 10% [2]. Gangguan perkembangan pada anak terutama pada 1000 hari pertama kehidupan dapat menurunkan produktivitas anak tersebut sampai dewasa. Sebuah studi literatur pada tahun 2015 menunjukkan bahwa gangguan seperti defisiensi nutrisi pada masa bayi menyebabkan kurang optimalnya perkembangan otak dalam aspek kognitif dan kemampuan belajar. Hal ini menyebabkan kemampuan belajar tahap pendidikan selanjutnya tidak tercapai secara optimal dan berkaitan dengan penghasilan di masa depan [3]. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan terdapat beberapa faktor yang dapat menjadi faktor risiko gangguan perkembangan, diantaranya adalah defisiensi mineral seperti seng [4] dan zat besi [5]. Tujuan dari studi pustaka ini adalah untuk menggambarkan pengaruh defisiensi zat besi dan seng terhadap perkembangan balita serta implementasinya.

■ Metode Penelitian

Penulisan artikel ini menggunakan metode studi literatur. Sumber literatur yang digunakan berupa jurnal ilmiah yang diperoleh melalui penelusuran basis data

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> dan scholar.google.com, buku, serta dari panduan nasional, internasional, dan dari basis data epidemiologi nasional yang berkaitan dengan zat besi, seng, dan perkembangan pada balita.

■ Hasil dan Pembahasan

Epidemiologi defisiensi zat besi dan seng

Defisiensi zat besi adalah salah satu defisiensi zat gizi yang paling sering terjadi di dunia. Hal ini terjadi di semua usia tetapi yang paling sering dan dikhawatirkan terjadi pada bayi dan anak-anak [6]. Data hasil Riskedas (2013) menunjukkan bahwa proporsi kejadian anemia pada balita usia 12–59 bulan secara berturut-turut adalah 21,7% dan 28,1% [7]. Salah satu penelitian di Sumedang Jawa Barat, tahun 2015 menunjukkan bahwa prevalensi anemia pada bayi usia 6 bulan adalah 32,9%, usia 9 bulan adalah 42,2%, dan pada usia 12 bulan adalah 38,4% [8].

Sebuah penelitian di Indonesia tahun 2009 menunjukkan bahwa insidensi depleksi besi, defisiensi besi, dan anemia defisiensi besi pada bayi di bawah 1 tahun secara berturut-turut adalah 11,4%, 7,6%, dan 47,4% [9]. Risiko tertinggi kekurangan zat besi terjadi selama masa pertumbuhan terutama usia 4–24 bulan, anak usia sekolah, remaja wanita, wanita hamil dan menyusui [10].

Selain zat besi, defisiensi seng pun banyak terjadi di dunia. Saat ini data menunjukkan bahwa

di seluruh dunia terdapat sekitar 17,3% penduduk dunia berisiko mendapatkan asupan seng yang tidak cukup [11]. Berdasarkan penelitian di Turki tahun 2015 diketahui bahwa kadar zat besi dan seng pada bayi akan berkurang hingga akhir tahun pertama. Bayi memerlukan seng lebih banyak setelah usia 6 bulan [12].

Sumber makanan dan parameter pemeriksaan zat besi

Zat besi adalah mineral yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin. Zat besi dapat diperoleh dari sumber makanan heme dan non-heme. Contoh makanan sumber zat besi heme adalah daging sapi dan hati ayam. Contoh sumber zat besi non heme adalah sayuran, seperti bayam dan sayuran berdaun hijau lainnya. Namun, zat besi dari sayuran hanya diserap sebanyak 3–8% dibandingkan dengan 23% pada sumber makanan hewani [13,14].

Terdapat beberapa parameter untuk memeriksa kadar zat besi dalam tubuh. Parameter yang umumnya digunakan adalah hemoglobin, hematokrit, indeks sel darah merah, serum zat besi, transferin, *Total Iron Binding Capacity* (TIBC), serum feritin, seng protoporphyrin, dan reseptor transferin. Pemeriksaan dengan beberapa indeks disarankan untuk meminimalisasi kesalahan dalam mengelompokkan hasil dan dapat membedakan tingkat keparahan defisiensi zat besi. Metode yang paling sering digunakan untuk survey besar adalah hemoglobin dan serum feritin [15,16]. Seseorang termasuk ke dalam kelompok defisiensi zat besi jika memiliki kadar haemoglobin <110 g/L [17] dan nilai feritin <12 µg/L [18].

Pengaruh defisiensi zat besi terhadap perkembangan balita

Zat besi berpengaruh terhadap perkembangan anak. Pada manusia maturasi hipokampus terjadi paling cepat selama masa akhir kehamilan sampai dengan usia 2–3 tahun. Selama periode ini, terdapat peningkatan penyerapan zat besi di sel yang digunakan untuk *neurogenesis*, pertumbuhan dendrit, myelinasi, sinaptogenesis, dan sintesis neurotransmitter [19]. Meskipun *neurogenesis* hipokampus berlanjut sampai dewasa, proses *neurogenesis* paling cepat terjadi saat prenatal dan pada periode postnatal awal. Pada periode perkembangan, lingkungan yang menghambat *neurogenesis* atau mengganggu pematangan neuron pada seseorang dapat memengaruhi perilakunya saat itu dan selanjutnya. Sebuah studi pustaka tahun 2013

menjelaskan bahwa kekurangan zat besi dapat menghambat *neurogenesis* pada hipokampus tikus [20].

Hipomyelinasi dapat terjadi ketika ketersediaan zat besi terbatas. Myelinasi yang normal merupakan hal penting untuk transmisi impuls dengan cepat di sepanjang akson. Myelinasi dimulai pada trimester ketiga saat dalam kandungan dan saat bayi. Dalam sistem saraf pusat, oligodendrosit berperan dalam myelinasi akson. *Oligodendrocytes* menyintesis asam lemak dan kolesterol untuk myelin. Pada model tikus, pembatasan zat besi selama kehamilan dan periode awal pascanatal mengakibatkan protein myelin, lipid, dan kolesterol lebih sedikit jumlahnya secara signifikan di sumsum tulang belakang, batang otak, dan *white matter* serebelum [20].

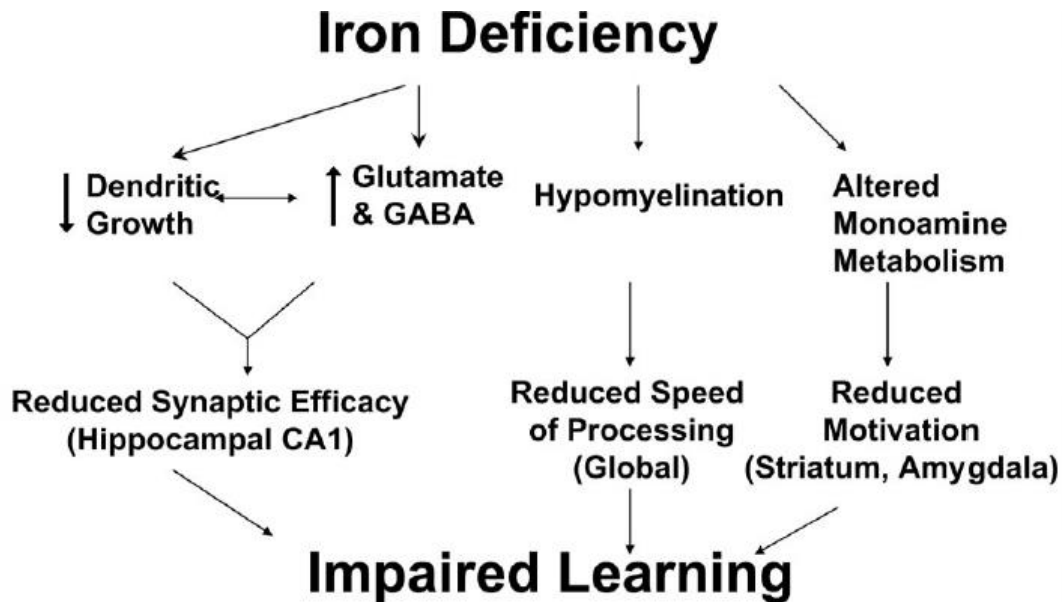
Zat besi berperan penting dalam sejumlah enzim yang terlibat dalam sintesis neurotransmitter termasuk hidrosilase triptofan yang digunakan untuk menghasilkan serotonin dan tirosin hidrosilase yang digunakan untuk sintesis norepinefrin dan dopamin. Sintesis neurotransmitter dimulai saat embriogenesis. Dopamin berperan mengatur kognisi, emosi, gerakan, dan pelepasan hormon. Jaringan striatal dengan kadar dopamin normal sebagai neurotransmitter utama berkaitan dengan daya kognitif yang lebih tinggi dan proses emosional, perilaku termotivasi, afeksi positif, serta fungsi motorik yang baik [21].

Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa densitas serotonin transporter (SERT) dan norepinefrin transporter berubah akibat defisiensi zat besi [20]. Gangguan serotonin berkaitan dengan gangguan perkembangan saraf, seperti kecemasan atau depresi [22]. Kekurangan zat besi menyebabkan penurunan ekspresi SERT yang berakibat penurunan ekspresi *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Penurunan BDNF dapat berakibat pada gangguan struktur dan fungsi hipokampus yang berakibat penurunan kemampuan belajar dan ingatan [23]. Defisiensi zat besi dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan, diferensiasi, dan elektrofisiologi neuron. dan menyebabkan perubahan regulasi neurotransmitter [20,23].

Sebuah artikel metanalisis menunjukkan bahwa terdapat peningkatan IQ anak yang berusia ≥ 6 tahun dan remaja yang mengalami anemia yang mendapatkan suplementasi zat besi [24]. Sebuah penelitian uji klinis tahun 1993 di

Indonesia menunjukkan bahwa pemberian suplementasi ferro sulfat 3 mg / kg per hari dalam bentuk sirup selama 4 bulan pada anak berusia

12–18 bulan yang mengalami anemia berdampak pada peningkatan skor dari skala perkembangan motorik dan mental Bayley [25].



Gambar 1. Pengaruh defisiensi besi terhadap gangguan belajar [23]

Zat besi dibutuhkan tubuh balita dalam jumlah yang cukup. Kebutuhan zat besi harian berdasarkan Angka kecukupan Gizi (AKG) tahun 2019 anak usia 0–5 bulan, 6–11 bulan, 1–3 tahun, dan 4–5 tahun secara berturut-turut adalah 0,3 mg, 11 mg, 7 mg, dan 10 mg [26]. Batas atas aman asupan zat besi harian untuk balita adalah sebanyak 40 mg [27]. Asupan zat besi yang berlebih dapat menimbulkan efek samping pada kesehatan [27,28]. Salah satu penelitian pada tikus wistar berusia 12–14 hari yang diberikan zat besi berupa *iron carbonyl* dengan dosis tinggi (10 mg/kg) selama 2–3 bulan berdampak menurunkan $\pm 29\%$ ingatan pengenalan objek pada tikus tersebut [28].

Sumber makanan dan parameter pemeriksaan seng

Seng adalah kofaktor dari banyak enzim yang mengatur metabolisme di dalam tubuh, termasuk protein, sintesis *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dan *Ribonucleic Acid* (RNA). Contoh sumber makanan yang mengandung seng adalah daging ayam, kepiting, tiram, daging sapi, yogurt, ikan tuna, dan telur [13,29]. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa seng dapat berpengaruh terhadap

perkembangan otak [4]. Untuk mengukur kadar seng di dalam tubuh, plasma seng merupakan parameter yang paling sering digunakan. Seorang anak termasuk ke dalam kategori mengalami defisiensi serum seng jika kadar plasma seng < 9.9 $\mu\text{mol/L}$ [30].

Pengaruh defisiensi seng terhadap perkembangan balita

Seng berperan dalam *neurogenesis*, maturasi dan migrasi neuron, serta pembentukan sinapsis [31]. Seng pun ditemukan dengan konsentrasi yang tinggi di dalam neuron hipokampus dan terlihat berperan dalam mengatur neurotransmitter termasuk glutamat dan reseptor *Gamma Amino Butyric Acid* (GABA) [32]. Area hipokampus berperan dalam kemampuan belajar, memori, emosi, dan perilaku sosial [32,33]. Salah satu penelitian dengan kultur sel menunjukkan bahwa sel prekursor neuron pada manusia dengan defisiensi seng menyebabkan berhentinya siklus sel yang diikuti dengan apoptosis sel tersebut [34].

Beberapa percobaan suplementasi seng dan zat besi pada ibu hamil, bayi, dan balita menunjukkan terdapat peningkatan aktivitas dan

perkembangan motorik pada kelompok yang mendapatkan suplementasi tersebut [24,35]. Berdasarkan penelitian di Bangladesh dengan subjek 221 bayi yang diperiksa saat umur 6 dan 12 bulan diketahui bahwa anak-anak yang mendapatkan suplementasi kombinasi zinc 20 mg dan zat besi 20 mg seminggu sekali menunjukkan perkembangan motorik dan orientasi dengan alat ukur *Bayley Scales of Infant Development II*, namun tidak pada suplementasi seng saja atau zat besi saja. Suplementasi kombinasi zat besi dan seng dapat melindungi bayi dari penurunan perkembangan yang sering terjadi terutama pada usia 6 bulan karena pada saat tersebut bayi mulai mengonsumsi makanan dan keterbatasan sumber makanan bergizi yang berkaitan dengan keterbatasan ekonomi pada periode tersebut dapat terjadi [35].

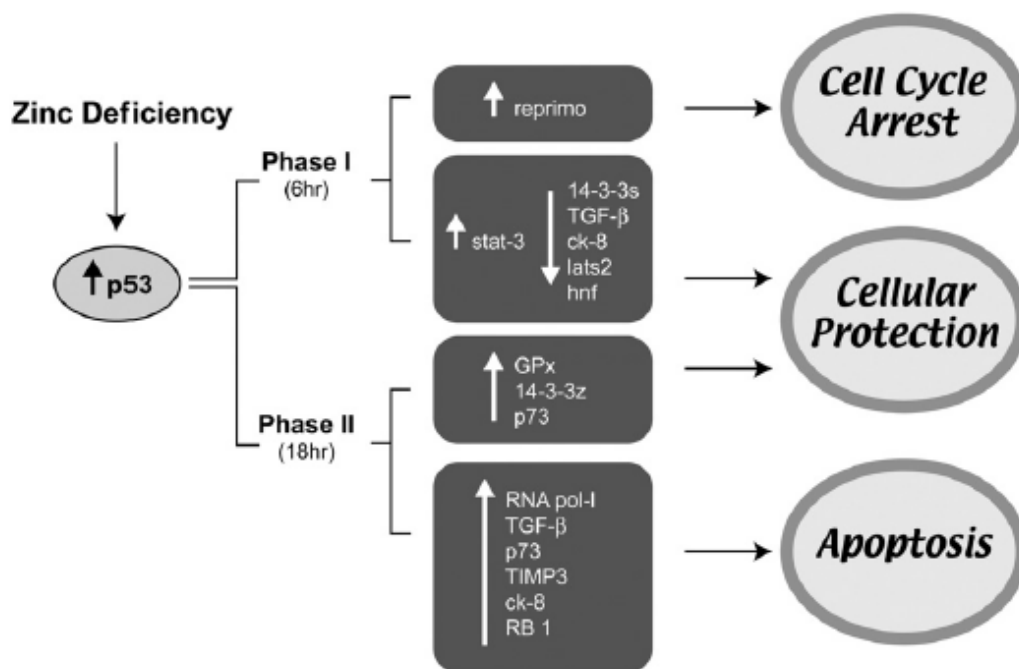
Penelitian lain secara observasional dengan subjek anak usia 3 sampai 5 tahun menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang kuat antara konsentrasi seng rambut dengan *Adaptation Development Quotient (ADQ)* pada anak laki-laki; namun tidak pada anak perempuan. Anak laki-laki dengan kadar seng rambut normal memiliki ADQ yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak laki-laki

yang mengalami defisiensi seng [36]. Salah satu jurnal metanalisis menunjukkan bahwa efek pemberian suplementasi seng pada bayi tidak berhubungan dengan peningkatan IQ [37].

Seng atau zink dibutuhkan tubuh dalam jumlah yang cukup. Kebutuhan seng harian berdasarkan AKG tahun 2019 anak usia 0–5 bulan, 6–11 bulan, 1–3 tahun, dan 4–5 tahun secara berturut-turut adalah 1,1 mg, 3 mg, 3 mg, dan 5 mg [26]. Batas aman asupan maksimal seng harian anak usia 0–5 bulan adalah 4 mg, usia 6–11 bulan adalah 5 mg, usia 1–3 tahun adalah 7 mg, dan usia 4–5 tahun adalah 12 mg [27]. Asupan seng dalam jumlah yang berlebih dapat berisiko menimbulkan kerusakan pada sel saraf otak [38,39]. Sebuah studi literatur tahun 2010 menjelaskan bahwa secara normal pada bagian terminal neuron disimpan seng bebas dalam jumlah yang besar yang berperan dalam depolarisasi pada proses penyampaian informasi di otak. Hal ini meningkatkan potensi seng yang dapat menjadi neurotoksin, jika kadar seng di dalam otak terdapat dalam jumlah yang berlebih [38].



Gambar 2. Pengaruh defisiensi seng pada manusia [40]



Gambar 3. Pengaruh defisiensi seng terhadap P53[34]

■ Kesimpulan

Rekomendasi pemberian suplementasi zat besi pada balita di Indonesia

Anemia defisiensi besi dapat mengganggu pertumbuhan serta perkembangan balita [41,42]. Makanan yang mengandung zat besi tinggi disarankan untuk diberikan kepada anak sebanyak 2 porsi makanan sehari. Mengonsumsi makanan seperti sereal yang dijual yang telah difortifikasi pun dapat menjadi alternatif untuk memenuhi zat besi anak [43,44].

Selain dari sumber makanan, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2011 pun merekomendasikan pemberian zat besi dari suplemen setiap hari sejak anak berusia 4 bulan sampai berusia 2 tahun dengan dosis Fe elemental 2 mg/kg berat badan/ hari untuk bayi cukup bulan, atau dengan dosis 3 mg/kg berat badan/ hari untuk bayi prematur atau berat badan lahir rendah (<2.500 gram). Maksimal pemberian zat besi pada bayi adalah 15 mg per hari [45].

IDAI pada tahun 2015 menyatakan untuk hati-hati dalam pemberian suplemen zat besi karena berdasarkan penelitian diketahui bahwa pertumbuhan linier anak tidak anemia yang telah meminum suplemen secara signifikan berada di bawah pertumbuhan anak tidak anemia yang telah

meminum plasebo [14]. Penelitian uji klinis lain pada tahun 2016 menunjukkan bahwa suplementasi besi pada bayi dengan dosis Fe elemental 1 mg/kg berat badan memiliki dampak yang baik dalam mencegah anemia dan tetap aman, tidak berisiko timbulnya efek samping pada anak [46]. WHO pada tahun 2016 merekomendasikan suplementasi zat besi dengan kandungan Fe elemental 10–12,5 mg dalam setiap pemberian untuk dikonsumsi setiap hari selama 3 bulan berturut-turut setiap tahunnya pada balita berusia 6 bulan sampai usia 23 bulan [47].

Untuk anak dengan usia 24 bulan sampai 59 bulan, WHO merekomendasikan suplementasi zat besi setiap hari selama 3 bulan berturut-turut setiap tahunnya dengan kandungan Fe elemental sekali pemberian adalah 30 mg sehari. Rekomendasi suplementasi zat besi oleh WHO diberikan kepada anak di negara dengan prevalensi anemia pada balita sebesar 40% atau lebih [47]. IDAI tahun 2011 merekomendasikan suplementasi zat besi dengan dosis Fe elemental 1 mg/kg berat badan per hari yang diberikan 2 kali dalam seminggu selama 3 bulan berturut-turut setiap tahunnya untuk anak usia 2 sampai 5 tahun [45].

Rekomendasi pemberian suplementasi seng pada balita di Indonesia

Sampai saat ini, bukti ilmiah terkait pengaruh seng terhadap pertumbuhan maupun perkembangan belum konsisten. Pemberian seng rutin pada balita belum disarankan oleh WHO. Rekomendasi yang telah dikeluarkan oleh WHO saat ini adalah pemberian seng sebagai terapi tambahan hanya ketika anak diare, yaitu pemberian suplementasi seng 20 mg setiap hari untuk anak usia 6 bulan ke atas dan dosis 10 mg per hari untuk anak usia kurang dari 6 bulan selama 10–14 hari [43].

■ Daftar Pustaka

- [1] [Global Research on Developmental Disabilities Collaborators](#). Developmental disabilities among children younger than 5 years in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. [Lancet Glob Health](#). 2018;6(10):e1100-e1121.
- [2] Gunardi Hartono, Nugraheni Resyana, Yulman Annisa. Growth and developmental delay risk factors among under-five children in an inner-city slum area. *Paediatrica Indonesiana*. 2019;59,(5):276-83.
- [3] Pem Deki. Factors Affecting Early Childhood Growth and Development: Golden 1000 Days. *Adv Pract Nurs*. 2015;1-7.
- [4] Coyle P, Tran N, Fung JNT, Summers BL, et al. Maternal dietary zinc supplementation prevents aberrant behaviour in an object recognition task in mice off spring exposed to LPS in early pregnancy. *Behav Brain Res*. 2009;197:210-218.
- [5] Melse Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:29-38.
- [6] Mc Lean, Cogswell M, Egli, et al. Worldwide prevalence of anaemia, who vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009;12:444-454.
- [7] Kementerian Kesehatan RI, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbang). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Jakarta: Laporan Nasional. Balitbang; 2013.
- [8] Diana, A., Haszard, J., Purnamasari, D., Nurulazmi, I., Luftimas, D., Rahmania, S., Houghton, L, et al. Iron, zinc, vitamin A and selenium status in a cohort of Indonesian infants after adjusting for inflammation using several different approaches. *British Journal of Nutrition*. 2017;118(10):30-839.
- [9] Ringoringo Harapan Parlindungan. Insidensi defisiensi besi dan anemia defisiensi besi Besi pada Bayi Berusia 0-12 Bulan di Banjarbaru Kalimantan Selatan: studi kohort prospektif. *Sari Pediatri*. 2009;11:8-14.
- [10] Zakaria M Al Hawsawi, Sami A Al-Rehali, Amani M Mahros. High prevalence of iron deficiency anemia in infants attending a well-baby clinic in northwestern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2015;36(9):1067-70.
- [11] Wessells K Ryan, Brown Kenneth. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. *PLoS One*. 2012;7(11):e50568.
- [12] Özden TA, Gökçay Gülbin, Cantez MS, et al. Copper, zinc and iron levels in infants and their mothers during the first year of life: a prospective study. *BMC Pediatr*. 2015;15:157.
- [13] Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH. *Present Knowledge in Nutrition*. Ed 20. Oxford: Wiley Blackwell; 2012.
- [14] Ikatan Dokter Anak Indonesia, UKK Nutrisi dan Penyakit. *Rekomendasi Praktik Pemberian Makan Berbasis Bukti pada Bayi dan Balita di Indonesia untuk Mencegah Malnutrisi*. Jakarta: IDAI; 2015.
- [15] Fahmida Umi, Dillon Drupadi. *Nutritional Assessment*. Ed 2. Jakarta: Seameo Recfon UI; 2013.
- [16] McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management By Laboratory Methods*. Ed 22. New York: Elsevier; 2011.
- [17] World Health Organization. *Haemoglobin concentrations diagnosis of anaemia and assessment of severity*. WHO. 2001.
- [18] World Health Organization. *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
- [19] Fretham S.J, Carlson, E.S, Georgieff. The role of iron in learning and memory. *Adv Nutr*. 2011;2:112-121.
- [20] Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neuro cognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;1-11.
- [21] Dunnett S, Meldrum A, Muir J. Frontal-striatal disconnection disrupts cognitive performance of the frontal-type in the rat. *Neuroscience*. 2005;135:1055-1065.
- [22] Calabrese F, Guidotti G Middelmann, A Racagni, et al. Lack of serotonin transporter alters bdnf expression in the rat brain during early postnatal development. *Mol Neurobiol*. 2013;48:244-256.
- [23] Georgieff Michael. *Iron in the Brain: Its Role in Development and Injury*. *NeoReviews*. 2006;7:e344-51.
- [24] Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010;9(4):1-16.

- [25] Idjradinata Ponpon, Pollit Ernesto. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet*. 1993;341:1-4.
- [26] Menteri Kesehatan. Peraturan menteri kesehatan RI No 28 tahun 2019 tentang angka kecukupan gizi yang dianjurkan untuk masyarakat Indonesia. Jakarta:Kementrian Kesehatan. 2019.
- [27] Whitney Ellie, RR Sharon. *Understanding Nutrition*. Ed 11. United States:Thomson Wadsworth. 2008.
- [28] Silva PF, Garcia VA, Dornelles AS, et al. Memory impairment induced by brain iron overload is accompanied by reduced H3K9 acetylation and ameliorated by sodium butyrate. *Neuroscience*. 2012;200:42-49.
- [29] Mahan LK, Escott-Stumo S, Raymond Janicel. *Krause's Food and The Nutrition Care Process*. Ed 13. United States: Elsevier; 2012.
- [30] Hess Sonja Y, Peerson Janet M, King Janet C. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bulletin*. 2007;2(3):s403-29
- [31] Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *AmJClinNutr*. 2007;85:614S-620S.
- [32] Levenson CW. Regulation of the NMDA receptor: implications for neuropsychological development. *NutrRev*. 2006;64:428-432.
- [33] Rubin Rachael D, Watson Patrick, Duff Melissa C, et al. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Front Hum Neurosci*. 2014;1-15.
- [34] Corniola Rikki S, Tassabehji Nadine M, Hare Joan, et al. Zinc Deficiency Impairs Neuronal Precursor Cell Proliferation And Induces Apoptosis Via P53-Mediated Mechanisms. *Brain Res*. 2008;1237:52-61
- [35] Black Maureen M, Baqu AH, Zaman K, et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:903-10.
- [36] Gao S, Tu DN, H. Li H, et al. Relationship between zinc and the growth and development of young children. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):9730-8.
- [37] Gogia S, Sachdev HS. Zinc supplementation for mental and motor development in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:1-52.
- [38] Morris, Deborah & Levenson, Cathy. Ion Channels and Zinc: Mechanisms of Neurotoxicity and Neurodegeneration. *Journal of toxicology*. 2012;2012:1-6.
- [39] LM Plum, Lothar Rink, Hajo Haase. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010;7:1342-1365.
- [40] Hagemeyer Simone, Haderspeck JC, Grabrucker Am, et al. Behavioral impairments in animal models for zinc deficiency. *Front Behav Neurosci*. 2015;1-16.
- [41] Millward, D. Nutrition, infection and stunting: The roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. *Nutrition Research Reviews*. 2017;30(1);50-72
- [42] Ali SS. A brief review of risk-factors for growth and developmental delay among preschool children in developing countries. *Adv Biomed Res*. 2013;2:91.
- [43] WHO. *Infant and young child feeding*. Geneva: WHO Press; 2005.
- [44] [Finn K](#), [Callen C](#), [Bhatia J](#). Importance of Dietary Sources of Iron in Infants and Toddlers: Lessons from the FITS Study. [Nutrients](#). 2017;11;9(7). pii: E733.
- [45] Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Suplementasi Besi untuk Anak*. Jakarta: IDAI; 2011.
- [46] Lozoff Betsy, Jiang Yaping, Li Xing. Low-Dose Iron Supplementation in Infancy Modestly Increases Infant Iron Status at 9 Mo without Decreasing Growth or Increasing Illness in a Randomized Clinical Trial in Rural China. *Nutr*. 2016;146:612.
- [47] WHO. 2016. *Guideline: Daily Iron Supplementation*. Melalui: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_iron_sup_childrens/en/ [13/03/2020]