

EFEKTIVITAS FORTIFIKASI ZAT BESI PADA TEPUNG TERIGU UNTUK MENANGGULANGI ANEMIA: *SYSTEMATIC REVIEW*

EFFECTIVENESS OF IRON FORTIFICATION IN WHEAT FLOUR TO TREAT ANEMIA: SYSTEMATIC REVIEW

Ahmad Fadilah¹, Abdul Razak Thaha¹, Marini Amaliah Mansur¹, Rahayu Indriasari¹,
Healthy Hidayanty¹

(Email/HP: fadilahahmad117@gmail.com/082349227833)

¹Program Studi S1 Ilmu Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin
Makassar

ABSTRAK

Pendahuluan: Prevalensi anemia yang masih tinggi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Salah satu penyebabnya adalah karena kurangnya asupan makanan yang mengandung zat besi. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu dalam menanggulangi anemia pada berbagai populasi berdasarkan jenis dan jumlah senyawa zat besi yang digunakan sebagai fortifikan, serta durasi intervensi. **Bahan dan Metode:** Jenis penelitian ini adalah *systematic review* yang dilakukan berdasarkan PRISMA *flow diagram*. Kriteria kelayakan literatur ditentukan berdasarkan PICOS *framework*. Kriteria desain penelitiannya adalah RCT, eksperimen dan *observasional study*. Kriteria publikasinya berasal dari jurnal yang terindeks SCOPUS dan SINTA Indonesia, serta menggunakan bahasa Indonesia dan Inggris, dengan tahun publikasi 2001-2021. Penelusuran literatur dilakukan pada database PubMed, *Science Direct*, ProQuest, DOAJ, dan *Google Scholar*. **Hasil:** Sebanyak 37 artikel yang *eligible* dari 3736 literatur yang diidentifikasi dan 37 artikel tersebut merupakan terbitan 2001-2021. Terdapat 16 artikel yang merupakan studi observatif yang menilai efektivitas program fortifikasi zat besi pada tepung terigu berdasarkan prevalensi sebelum dan sesudah fortifikasi dan 21 artikel merupakan studi *Trial*. Terdapat empat kelompok populasi yaitu anak usia pra-sekolah, anak usia sekolah-remaja, wanita usia subur, dan ibu hamil menunjukkan inkonsistensi hasil penelitian. Jumlah senyawa zat besi yang efektif dalam fortifikasi zat besi pada tepung terigu yaitu NaFeEDTA ≥ 20 mg/kg, besi Sulfat ≥ 30 mg/kg, besi fumarat ≥ 40 mg/kg, besi elektrolitik ≥ 50 mg/kg, besi tereduksi hidrogen ≥ 80 mg/kg dan *ferrous bisglycinate*. **Kesimpulan:** Fortifikasi zat besi pada tepung terigu memiliki dampak yang baik dalam menanggulangi anemia namun bukti ilmiah terkait hal ini masih terbatas. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengkaji hambatan dan rekomendasi penelitian ini.

Kata kunci : Fortifikasi, tepung terigu, zat besi, anemia

ABSTRACT

Introduction: The high prevalence of anemia is still a public health problem. One of the reasons is due to lack of intake of foods containing iron. **Objective:** This study aims to examine the effectiveness of iron fortification in wheat flour in treating anemia in various populations based on the type and amount of iron compounds used as fortification, as well as the duration of the intervention. **Materials and Methods:** This type of research is a systematic review conducted based on PRISMA flow diagrams. Literature eligibility criteria were determined based on the PICOS framework. The research design criteria were RCT, experimental and observational study. The publication criteria come from journals indexed by SCOPUS and SINTA Indonesia, and use Indonesian and English, with the publication year 2001-2021.

Literature searches were carried out on the PubMed, Science Direct, ProQuest, DOAJ, and Google Scholar databases. **Results:** A total of 37 eligible articles from 3736 literature were identified and 37 of these articles were published in 2001-2021. There are 16 articles which are observational studies that assess the effectiveness of iron fortification program in wheat flour based on prevalence before and after fortification and 21 articles are Trial studies. There are four population groups, namely pre-school-aged children, school-age children, adolescents, women of childbearing age, and pregnant women, showing inconsistencies in the results of the study. The number of iron compounds that are effective in iron fortification in wheat flour are NaFeEDTA 20 mg/kg, iron sulfate 30 mg/kg, iron fumarate 40 mg/kg, electrolytic iron 50 mg/kg, hydrogen reduced iron ≥ 80 mg/kg and ferrous bisglycinate. **Conclusion:** Iron fortification in wheat flour has a good impact in tackling anemia, but scientific evidence related to this is still limited so that further research is expected to examine the obstacles and recommendations of this study.

Keywords: Fortification, wheat flour, iron, anemia

PENDAHULUAN

Anemia merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius yang dapat dialami oleh semua kelompok umur mulai dari balita sampai usia lanjut. Anemia diperkirakan berdampak terhadap lebih dari 1,6 miliar orang diseluruh dunia yang mempengaruhi kematian anak, ibu dan prenatal. Selain itu, anemia dapat mempengaruhi perkembangan kognitif dan motorik pada anak serta dapat menurunkan produktivitas pada orang dewasa.¹

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) bahwa di seluruh dunia, 42% wanita hamil, 30% wanita tidak hamil (usia 15 hingga 50 tahun), 47% anak-anak prasekolah (usia 0 hingga 5 tahun), dan 12,7% pria yang lebih dari 15 tahun menderita anemia. Serta pada tahun 2019, Indonesia memiliki prevalensi anemia tertinggi (44%) pada ibu hamil dibandingkan dengan negara tetangga seperti Malaysia (31%), Singapura (18%), Brunei Darussalam (23%), Vietnam (28%), Filipina (26%), dan Thailand (32%)². Sedangkan berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi anemia pada remaja sebesar 32%. Lebih lanjut, prevalensi anemia pada ibu hamil di Indonesia meningkat dari 37,1% pada tahun 2013 menjadi 48,9% pada tahun 2018. Hal tersebut menunjukkan bahwa anemia saat ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang perlu ditangani dengan baik.³

Penyebab anemia yang sering terjadi di negara berkembang berasal dari berbagai faktor termasuk kekurangan gizi, yaitu kekurangan asam folat, vitamin B12, vitamin A serta yang paling sering terjadi yaitu kekurangan zat besi. Pola makan yang salah dan akses terbatas terhadap makanan bergizi adalah alasan umum penyebab asupan mikronutrien yang tidak mencukupi. Kelompok rawan pangan menjadi contoh masyarakat yang dapat mengalami defisiensi zat gizi, termasuk zat besi. Daging sapi, unggas, dan daging lainnya mengandung zat besi heme dan memiliki bioavailabilitas zat besi tertinggi. Namun, harga pangan daging yang tinggi dapat membatasi akses kalangan menengah ke bawah yang rawan pangan. Selain itu, beberapa makanan dihindari atau dianggap tabu karena alasan agama atau budaya di komunitas tertentu di negara berkembang. Sehingga kurangnya asupan makanan sumber zat besi menyebabkan Anemia Defisiensi Besi (ADB) dan menjadi gangguan mikronutrien paling luas secara global yang mempengaruhi hampir 1,6 miliar orang setiap tahun.⁴

Adapun strategi untuk mengurangi kekurangan zat gizi besi yang telah dianjurkan salah satunya, yaitu fortifikasi zat besi dari makanan yang diproduksi secara industri. Fortifikasi makanan saat ini dianggap sebagai pendekatan yang paling aman dan paling hemat biaya untuk

populasi yang mengonsumsi makanan yang diproduksi secara industri dalam jumlah yang signifikan. Bahan makanan pokok seperti tepung dan bumbu adalah pangan pembawa (*vehicle*) yang paling efektif.⁵

Fortifikasi zat besi pada bahan pangan merupakan upaya untuk meningkatkan asupan zat besi yang diharapkan dapat mengatasi masalah defisiensi zat besi. Fortifikasi adalah penambahan fortifikan secara sengaja ke dalam bahan pangan yang dipilih sebagai pembawa (*vehicle*) yang bertujuan untuk mengatasi masalah kekurangan mikronutrien tertentu pada suatu populasi. Tujuan utama fortifikasi adalah untuk meningkatkan status gizi masyarakat dengan cara menambahkan zat gizi yang diperlukan ke dalam bahan pangan *vehicle*.⁶

Konsumsi tepung terigu di Indonesia tergolong cukup tinggi walaupun bukan sebagai makanan pokok yaitu sebesar 5,9 juta ton pada tahun 2016, dan semakin meningkat sekitar 5% dari tahun ke tahun. Oleh karena itu, tepung terigu memenuhi syarat untuk dijadikan *vehicle* (pangan pembawa) zat gizi mikro dalam program fortifikasi pangan yang ditujukan untuk melengkapi strategi mengatasi masalah anemia gizi di Indonesia. Adapun fortifikan yang menjadi salah satu kunci keberhasilan fortifikasi besi pada tepung terigu yang direkomendasikan WHO yaitu *ferrous sulfate*, *ferrous fumarat*, *ferric pyrophosphate*, dan *electrolytic iron*.⁷

Berbagai studi yang menganalisis pengaruh fortifikasi zat besi pada tepung terigu terhadap anemia telah banyak dilakukan. Sebuah studi tinjauan sistematis yaitu dari 94 studi eksperimen menunjukkan bahwa fortifikasi zat besi dalam bentuk dan kadar senyawa zat besi yang berbeda-beda pada berbagai jenis tepung menunjukkan penurunan secara signifikan prevalensi anemia.⁸ Adapun studi lain yang menunjukkan hasil yang berbeda yaitu review cochrane dari 9 studi *randomized controlled trial* yang melibatkan 3.166 subyek di Bangladesh, India, Kuwait, Filipina, Sri Lanka, dan Afrika Selatan, yang menyatakan bahwa beberapa jenis tepung yang difortifikasi zat besi dan mikronutrien lainnya, memiliki efek yang kecil atau bahkan tidak ada efek terhadap anemia dan defisiensi besi dibandingkan dengan tepung yang tidak ditambahkan apapun.⁹ Kemungkinan hasil yang berbeda dari beberapa studi karena terkait dengan jenis tepung, jenis fortifikan, desain studi, dan sosial demografi subyek yang dianalisis dalam studi tersebut. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian *systematic review* yang berhubungan dengan pengaruh fortifikasi zat besi pada tepung terigu terhadap anemia sebagai *update* untuk klarifikasi dari hasil *systematic review* sebelumnya yang saling bertolak belakang. Sehingga rumusan masalah penelitian ini yaitu “Bagaimana Efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu untuk menanggulangi anemia?”

BAHAN DAN METODE

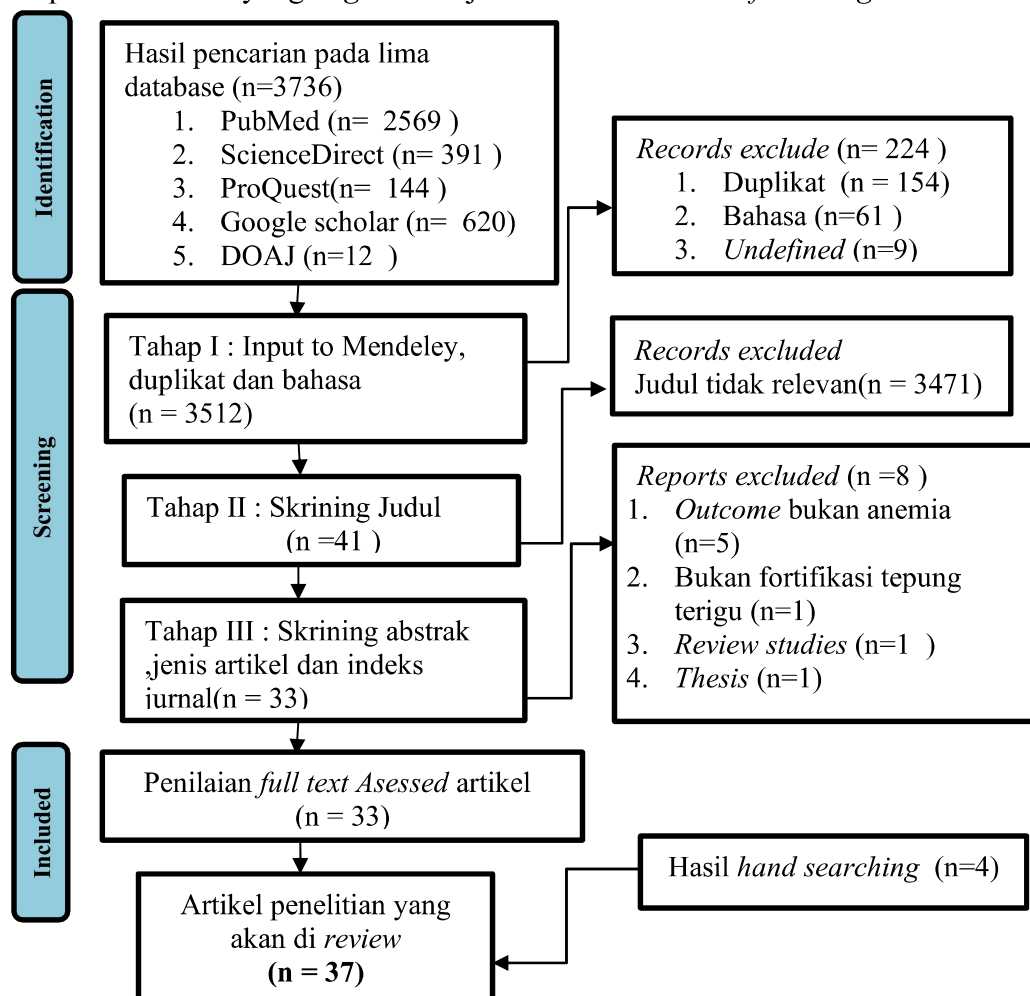
Jenis penelitian yang digunakan adalah *systematic review* dengan menggunakan protokol penelitian yang mengacu pada PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Kriteria inklusi dari literatur yang dikaji disusun berdasarkan PICO *framework* yang meliputi populasi balita, anak-anak, remaja, wanita usia subur dan ibu hamil. Intervensi berupa tepung terigu yang telah difortifikasi zat besi, menggunakan kelompok kontrol dengan perlakuan atau tanpa perlakuan, menilai efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu pada berbagai populasi berdasarkan senyawa dan jumlah zat besi yang digunakan sebagai fortifikan, serta durasi intervensi. Adapun *comparator* dalam penelitian ini yaitu tepung terigu yang tidak difortifikasi zat besi dan atau *placebo*. Sedangkan *outcomes* dari

penelitian ini untuk melihat kejadian anemia berdasarkan kadar hemoglobin atau zat besi tubuh. Desain penelitian menggunakan metode penelitian RCT ,eksperimen dan *observasional study*, artikel terindeks SCOPUS atau SINTA Indonesia, dan menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

Beberapa kata kunci yang digunakan pada proses pencarian literatur diidentifikasi menggunakan *MeSH (Medical Subject Headings)*. Pencarian literatur menggunakan kombinasi kata kunci yang digabung dengan *Boolean operator*. Kata kunci yang digunakan pada pencarian dan penelusuran, yaitu fortifikasi/*fortification*, *fortified*, *fortified foods*, tepung terigu/*wheat flour*, zat besi/*iron*, NaFeEDTA, *ferrous fumarate*, *ferrous sulphate*, Anemia/*Anaemia*, *iron deficiency anemia*, Hemoglobin/*hemoglobins/ferrous hemoglobins*, suplementasi/ *supplementation*. Pencarian dan penelusuran literatur dilakukan dari bulan Januari – Maret 2022. Pencarian dan penelusuran dilakukan pada situs penyedia jurnal yang meliputi PubMed, *Science Direct*, ProQuest, DOAJ, dan *Google Scholar*. Proses skringing dilakukan secara manual dan sebagian dibantu dengan aplikasi Mendeley.

HASIL

Pencarian dan penelusuran literatur menghasilkan 3736 literatur dan selanjutnya menghasilkan 37 artikel yang *eligible* untuk dikaji. Tahapan proses pencarian hingga memperoleh artikel yang *eligible* disajikan dalam PRISMA *flow diagram* 2020.



Gambar 1 PRISMA flow diagram

Penelusuran literatur berdasarkan PRISMA *flow diagram* dimulai dari tahap identifikasi yang dilakukan pada lima database dan memperoleh sebanyak 3736 literatur yang merupakan publikasi tahun 2000 – 2021. Dari 3736 literatur, diperoleh sebanyak 37 artikel penelitian yang *eligible* dan siap untuk dikaji. Artikel dikaji kemudian dianalisis dengan melakukan ekstraksi data yang dibutuhkan sesuai rancangan penelitian. Berikut adalah hasil ekstraksi data artikel yang diperoleh dari hasil pencarian dan penelusuran.

Tabel 1. Gambaran Efektivitas Fortifikasi Zat Besi pada Tepung Terigu untuk menanggulangi anemia

No	Penulis, Lokasi Penelitian	Metode	Populasi	Jenis Fortifikan	Jumlah	Durasi	Efektif/tidak efektif	Hasil
1.	Assuncao <i>et.al.</i> , 2012 Brazil ¹⁰	Studi Sebelum-Sesudah dengan data sekunder <i>retrospektif</i>	Anak Usia Pra-sekolah	N/A	N/A	4 tahun	Tidak Efektif	Rata-rata kadar Hb menurun 0,9 g/dL
2.	Engle-Stone <i>et.al.</i> ,2017 Cameroon ¹¹	Survei <i>representative Data</i> dari 2 survei <i>Cross sectional</i> yakni pada tahun 2009 dan 2012	Anak Usia Pra-sekolah	N/A	N/A	3 tahun	Tidak Efektif	Kadar Hb tidak mengalami perubahan
3.	Assuncao <i>et al.</i> , 2007 Brazil	Studi Sebelum-Sesudah dengan data sekunder <i>retrospektif</i>	Wanita Usia Subur	N/A	N/A	3 tahun	Tidak Efektif	Kadar Hb wanita tidak mengalami perubahan yang signifikan
4.	Martorell <i>et al.</i> ,2015 Kosta Rika ¹²	Survei Nasional <i>Cross Sectional</i> dengan pretest dan post test	Anak Usia Pra-sekolah	N/A	N/A	3 tahun	Tidak Efektif	Kadar Hb menurun 0,3 g/dL
5.	Araujo <i>et al.</i> , 2013 Brazil ¹³	Studi Sebelum-Sesudah Menggunakan data sekunder dari rekam medis rumah sakit (<i>retrospektif</i>)	Anak Usia Pra-sekolah	Besi fumarat	55 ppm	3 tahun	Efektif	Prevalensi anemia menurun dari 19,3% menjadi 4,0 %
6.	Da silva <i>et al.</i> ,2012 Brazil ¹⁴	Studi Sebelum-Sesudah dengan survei <i>Cross Sectional</i> retrospektif	Wanita Usia Subur	Besi Fumarat	55 ppm	3 tahun	Efektif	Prevalensi anemia menurun dari 18,4 % menjadi 10,2%
			Ibu Hamil	N/A	N/A	2 tahun	Efektif	Prevalensi anemia rendah pada ibu hamil 12,3% menjadi 9,4%
			Ibu Hamil	N/A	N/A	1 tahun	Efektif	Kadar Hb 0,26 g/dL dan 0,36 g/dL lebih tinggi selama tm 2 dan tm 3

7.	Fujimori <i>et al</i> ,2011 Brazil	Studi Sebelum-Sesudah dengan survei <i>cross Sectional</i> menggunakan data retrospektif	Ibu Hamil	N/A	N/A	1 tahun	Efektif	Prevalensi anemia turun dari 25% menjadi 20 %
8.	Malpeli <i>et al</i> , 2013 Argentina ¹⁵	Studi <i>Cross Sectional</i> dengan data prospektif non eksperimental	Ibu Hamil	Besi sulfat	30 ppm	1 tahun	Tidak efektif	Prevalensi meningkat dari 40% menjadi 46,6%
9.	Biemi and Vijay,2021 Pantai Gading ¹⁶	Studi <i>retrospektif</i> observasional Studi sebelum- sesudah	Anak Usia Sekolah	Besi elektrolitik	60 ppm	2 tahun	Tidak efektif	Prevelensi anemia tidak berubah signifikan 77,2 % menjadi 77%
10.	Layrisse <i>et al</i> ,2002 Venezuela	Studi sebelum-Sesudah dengan survei <i>Cross Sectional</i> data prospektif	Anak Usia Sekolah	Besi fumarat Besi elektrolitik	30 ppm 20 ppm	3 tahun	Tidak efektif	Tidak ada perubahan signifikan pada prevalensi anemia
11	Rachmalina dkk,2021 Indonesia ¹⁷	Menggunakan data retrospektif (Risksdas 2013,2018) Survei <i>Cross Sectional</i>	Anak usia sekolah-remaja	Besi elektrolitik	50 ppm	5 tahun	Efektif	Kadar hb rata-rata (13,357 g/dL)
12	Tazhibayev <i>et al</i> , 2008 Azerbaijan Kazakhstan Mongolia Tajikistan Uzbekistan	Survei sentinel dilakukan sebanyak 3 kali putaran/periode	Anak – anak usia sekolah Wanita Usia Subur	N/A N/A	N/A N/A	5 tahun 5 tahun	Efektif Efektif	Penurunan prevalensi anemia Azerbaijan 20,9%- 6,3% Kazakhstan 50,0%-32,4% Mongolia 31,4%-20,3 % Tajikistan 70% - 20,3% Uzbekistan 12,5%-16,7% Penurunan prevalensi anemia Azerbaijan 69,2%- 50% Kazakhstan 57,5%-27,8% Mongolia 10,0%-25% Tajikistan 33,3% - 37% Uzbekistan 51,3%-27,8%
13	Grimm <i>et al</i> ,2012	Survei <i>Cross Sectional</i> Kuesioner dibagikan	Wanita Usia Subur	N/A	N/A	1 tahun	Efektif	Prevalensi Anemia 33,9 % menjadi 26,8%

Oman ¹⁸	Kesetiap Rumah tangga di Oman (n=45)	Wanita Usia Subur	Besi elektrolitik	40-65 ppm	3 tahun	Efektif	Prevalensi anemia pada WUS dari 60,7% menjadi 34,4%
14	Hund <i>et al</i> , 2013 Uzbekistan ¹⁹	Survei LC-LQAS nasional					
15.	Sadighi <i>et al</i> , 2009 Iran	Studi sebelum-sesudah fortifikasi dengan survei <i>cross Sectional</i>	Besi Sulfat	30 ppm	2 tahun	Tidak efektif	Tidak ada perbedaan prevalensi anemia sebelum dan sesudah
16.	Petry <i>et al</i> , 2020 Uzbekistan ²⁰	Survei sentinel dilakukan sebanyak 3 kali putaran/periode	Besi elektrolitik	45-65 ppm	5 tahun	Tidak efektif	Prevalensi anemia tidak berbeda signifikan
17.	Barbosa <i>et al</i> 2012 Brazil ²¹	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Besi Sulfat	4 mg/rolls	6 bulan	Efektif	Kadar hb meningkat pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol dan meningkat pada anak anemia.
18.	Giorgini <i>et al</i> 2001 Brazil	<i>Quasy Eksperimental Study non control group</i>	Ferrous Bisglycinate	4 mg/hari	6 bulan	Efektif	Kadar hb meningkat sebanyak 1,1 g/dL
19	Nestel <i>et al</i> , 2004 Srilanka	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Besi elektrolitik dan Besi tereduksi hydrogen	66 mg/kg	2 tahun	Tidak efektif	Tidak menurunkan prevalensi anemia
20.	Landim <i>et al</i> , 2016 Brazil ²²	<i>Quasy Eksperimental Study non control group</i>	N/A	N/A	2 bulan	Tidak efektif	Tidak ada perbedaan signifikan kadar hb
21.	Amalrajan <i>et.al.</i> , 2012 India ²³	<i>Quasy Eksperimental Study non control group</i>	NaFe EDTA	6 mg/hari	7 bulan	Efektif	Konsentrasi Hb lebih tinggi pada kelompok intervensi
22.	Cabalda <i>et al</i> , 2009 Philipina	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Besi Fumarat Besi elektrolitik	4,1 mg/hari 6,5 mg/hari 6,5 mg/hari	8 bulan	Efektif	Rata-rata hb meningkat sebesar 1,3 g/dL

				Besi tereduksi hidrogen					
23.	Huang J <i>et al.</i> , 2009 China	<i>Quasy Eksperimental Study</i>	Anak usia sekolah-remaja	Besi tereduksi hidrogen	60 mg/kg 30 mg/kg 20 mg/kg NaFe EDTA	6 bulan	Efektif	Kadar Hb meningkat pada ketiga kelompok intervensi	
24.	Hieu <i>et al.</i> 2012 Vietnam ²⁴	Uji Coba terkontrol acak (<i>Randomized Control Trial</i>)	Anak usia sekolah-remaja	Besi fumarat	8,8 mg/hari	6 bulan	Efektif	Kelompok intervensi memiliki status besi secara signifikan lebih baik.	
25.	Muthayya <i>et al.</i> 2012 India ²⁵	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Anak usia sekolah-remaja	NaFe EDTA	6 mg/ Makan	7 bulan	Efektif	Perubahan signifikan pada kelompok intervensi dalam konsentrasi Hb, Sf, TFR, ZnPP, dan BIS	
26.	Rahman <i>et al.</i> , 2015 Bangladesh ²⁶	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Anak usia sekolah-remaja	Besi tereduksi hidrogen	66 mg/kg	6 bulan	Tidak Efektif	Tidak ada efek <i>fortified</i> pada status zat besi dan kadar hb.	
27.	Rohner <i>et al.</i> , 2010 Pantai gading	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Anak usia sekolah-remaja	Besi elektrolitik	20 mg/hari	6 bulan	Efektif	Menurunkan prevalensi anemia, setidaknya kadar Hb meningkat 2,4 g/L	
28.	Sun J <i>et al.</i> , 2007 China	<i>Quasy Eksperimental Study</i>	Anak usia sekolah-remaja	NaFe EDTA Besi elektrolitik Besi sulfat	20 mg/kg 60 mg/kg 30 mg/kg	6 bulan	Efektif	Kadar Hb meningkat signifikan dari bula ke 2 hingga bulan ke -6	
29.	Vanstuijvenberg <i>et al.</i> , 2008 Afrika Selatan	Uji Coba acak terkontrol (<i>Randomized Controlled Trial</i>)	Anak usia sekolah-remaja	NaFe EDTA Besi fumarat Besi elektrolitik	10 mg/kg 20 mg/kg 35 mg/kg	8 bulan	Tidak efektif	Tidak ada perubahan pada kadar Hb	
30.	Vanstuijvenberg <i>et al.</i> , 2006 Afrika Selatan	Uji Coba acak terkontrol (<i>Randomized Controlled Trial</i>)	Anak usia sekolah-remaja	Besi elektrolitik Ferrous Bisglycinate	3,67 mg/hari	7,5 bulan	Tidak efektif	Tidak ada perubahan pada kadar Hb	

31.	Bouhouch <i>et al.</i> , 2016 Maroco ²⁷	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Anak usia sekolah-remaja	Besi sulfat NaFe EDTA	8 mg/hari 8 mg/hari	7 bulan	Efektif	Meningkatkan kadar Hb
32.	Biebinger <i>et al.</i> , 2009 Kuwait	Uji Coba terkontrol acak tersamar ganda (<i>Double Blind Randomized Control Trial</i>)	Wanita Usia Subur	Besi Sulfat Besi tereduksi hidrogen	10 mg/25 g biskuit 20 mg/ 25 g	5 bulan	Tidak Efektif	Tidak ada perubahan signifikan pada kadar Hb
33.	Huo <i>et al.</i> , 2011 China (Hebei)	<i>Quasy Eksperimental Study</i>	Wanita Usia Subur	Besi elektrolitik	20 mg/kg tepung	3 tahun	Efektif	Kadar Hb meningkat dari bulan ke 24 ke bulan 36
34.	Huo <i>et al.</i> , 2012 China Barat (Gansu) ²⁸	<i>Quasy Eksperimental Study</i>	Wanita Usia Subur	Besi elektrolitik	20 mg/kg tepung	3 tahun	Efektif	Kadar Hb meningkat dari bulan ke 24 ke bulan 36
35	Zimmerman <i>et al.</i> , 2005 Thailand	<i>Single Blind Randomized Controlled Trial</i>	Wanita Usia Subur	Besi Sulfat Besi elektrolitik Besi tereduksi hidrogen	12 mg/hari 12 mg/hari 12 mg/hari	8 bulan	Tidak efektif	Tidak ada perbedaan signifikan pada kadar hb
36.	Hansen <i>et al.</i> , 2005 Denmark	<i>Quasy Eksperimental Study</i>	Wanita Usia Subur	Besi fumarat	8.6 mg/hari	5 bulan	Tidak efektif	Kadar hb tidak berubah pada kelompok kontrol sedangkan pada kelompok intervensi ada peningkatan yang tidak signifikan
37.	Sadighi <i>et al.</i> , 2008 Iran	<i>Quasy Eksperimental Study</i>	Wanita Usia Subur	Besi sulfat	30 mg/kg	4 tahun	Tidak efektif	Tidak ada perbedaan kadar hb secara signifikan pada kelompok kontrol dan intervensi.

Sumber : Data Sekunder, 2022

Tabel 1 menunjukkan gambaran efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu berdasarkan kelompok populasi sasaran, jenis dan jumlah senyawa zat besi serta durasi intervensi. Adapun 16 artikel merupakan *observasional study* dan 21 artikel *eksperimental*. Dapat dilihat bahwa dari 37 artikel penelitian terdapat 8 artikel yang meneliti pada populasi anak usia pra sekolah, 4 artikel yang meneliti pada populasi ibu hamil, 15 artikel yang meneliti pada populasi anak usia sekolah-remaja, dan 14 artikel lainnya meneliti pada populasi wanita usia subur. Selanjutnya terdapat 6 jenis senyawa zat besi yang digunakan yaitu besi elektrolitik, besi sulfat, besi fumarat, NafeEDTA, besi tereduksi hidrogen dan *ferrous bisglycinate*. Durasi intervensi dari 37 artikel tersebut yaitu dari 2 bulan hingga 5 tahun. Adapun hasil penelitian menunjukkan bahwa 20 artikel menunjukkan hasil bahwa fortifikasi zat besi pada tepung terigu efektif dalam menanggulangi anemia sedangkan 17 artikel lainnya menunjukkan bahwa fortifikasi zat besi pada tepung terigu tidak efektif dalam menanggulangi anemia.

PEMBAHASAN

Efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu pada berbagai populasi

Hasil kajian pada 37 artikel yang diperoleh menunjukkan bahwa tepung terigu sebagai *vehicle* dan zat besi sebagai fortifikan dalam program fortifikasi zat besi pada tepung terigu. Sebagaimana yang diketahui bahwa program fortifikasi ini merupakan strategi yang dianjurkan dalam menanggulangi anemia. Adapun populasi sampel yang menjadi sasaran program ini yaitu mulai dari balita hingga lansia. Dari 37 artikel penelitian yang dikaji didapatkan bahwa pada populasi anak usia pra-sekolah dari 8 artikel penelitian 5 artikel penelitian tidak menunjukkan hasil yang signifikan terhadap perubahan kadar Hb maupun prevalensi anemia. Selanjutnya artikel yang meneliti pada populasi ibu hamil dari 4 artikel penelitian, tiga artikel penelitian yang dilakukan di Negara Brazil menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan kadar Hb dan menurunkan prevalensi anemia. Sedangkan pada populasi anak usia sekolah dari 15 artikel penelitian 8 artikel penelitian menunjukkan hasil yang signifikan terhadap perubahan kadar Hb dan prevalensi anemia pada anak usia sekolah.

Adapun artikel penelitian yang meneliti pada populasi wanita usia subur dari 14 artikel penelitian hanya 6 artikel yang menunjukkan hasil yang signifikan terhadap peningkatan kadar Hb dan prevalensi anemia. Sedangkan 8 artikel penelitian lainnya menunjukkan hasil yang berlawanan, seperti pada salah satu penelitian yang menemukan bahwa asupan zat besi tambahan dari tepung terigu yang difortifikasi tidak berkaitan dengan defisiensi besi (ID) dan tidak menghasilkan prevalensi anemia yang berbeda secara signifikan terlepas dari tingkat parahannya, sedangkan wanita dengan asupan asam folat tambahan justru dapat berdampak baik pada kejadian anemia wanita usia subur.²⁰

Dengan demikian dapat dilihat bahwa efektivitas fortifikasi tepung terigu dengan zat besi terhadap penanggulangan anemia pada berbagai populasi ditemukan inkonsistensi hasil penelitian. Berbeda pada studi tinjauan sistematis sebelumnya menyatakan bahwa tepung yang difortifikasi zat besi secara konsisten dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan mengurangi resiko anemia, defisiensi besi, dan anemia defisiensi besi pada berbagai populasi.⁸ Sedangkan tinjauan sistematis lainnya justru menyatakan bahwa fortifikasi zat besi pada tepung tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar Hb dan prevalensi anemia dalam berbagai populasi⁹. Adapun penelitian lainnya juga menyatakan bahwa bukti terkait efektivitas fortifikasi tepung

untuk mengurangi prevalensi anemia masih terbatas. Selain itu uji ke efektifan program ini terkait pada desain penelitian²⁹. Dimana desain studi penelitian *trial* memiliki hasil penelitian yang lebih akurat dan mudah ditelaah daripada studi observasional berbasis populasi sebelum-sesudah hal ini sejalan dengan tinjauan sistematis sebelumnya yang menjelaskan bahwa bias hasil analisis pada sub kelompok penelitian sebelum-sesudah beresiko lebih tinggi daripada studi *Randomized Controlled Trial* (RCT).

Efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu berdasarkan jenis dan jumlah zat besi

Fortifikasi zat besi pada tepung terigu adalah penambahan zat besi pada tepung terigu untuk memperkaya zat gizinya secara sengaja. Sebagaimana yang diketahui bahwa jenis-jenis zat besi yang digunakan sebagai fortifikan yaitu besi elektrolitik, besi sulfat, besi fumarat, NaFeEDTA, besi tereduksi Hidrogen, dan besi bisglisinat. Dengan jumlah sesuai dengan anjuran *World Health Organization* (WHO) dan ketentuan yang dikeluarkan disetiap Negara tertentu. Dari penelitian yang telah dilakukan Huang J *et.al.* 2009 bahwa dari tiga kelompok intervensi yaitu kelompok besi elektrolitik 60 mg/kg tepung terigu, besi sulfat 30 mg/kg tepung dan NaFeEDTA 20 mg/kg tepung. Peningkatan kadar Hb pada kelompok NaFeEDTA secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Penelitian lainnya Nestel, *et.al.* 2004 menunjukkan bahwa baik besi elektrolitik maupun besi tereduksi hydrogen tidak berpengaruh pada kadar Hb anak-anak usia pra sekolah, anak usia sekolah-remaja, dan wanita usia subur. Sedangkan pada satu penelitian Vanstuijvenberg *et.al.*, 2008 yang meneliti pada tiga kelompok intervensi yaitu NaFeEDTA 10 mg/kg tepung, Besi fumarat 20 mg/kg tepung dan besi elektrolitik 35 mg/kg tepung juga menunjukkan bahwa fortifikasi tepung tersebut tidak berpengaruh pada kadar hb anak usia sekolah. Hal ini sejalan dengan studi kemandirian yang menemukan bahwa bila konsumsi rata-rata tepung terigu adalah 150-300 g/hari, dianjurkan untuk menggunakan 20 ppm NaFeEDTA atau 30 ppm besi sulfat dan besi fumarat serta 60 ppm besi elektrolitik sebagai pilihan kedua. Namun besi elektrolitik tidak dianjurkan untuk asupan tepung kurang dari 150 g/hari.⁵

Selanjutnya adapun penelitian yang menggunakan jenis senyawa zat besi yang menggunakan *chelate* yaitu *ferrous bisglycinate* keduanya menunjukkan hasil yang signifikan terhadap perubahan kadar Hb dan prevalensi anemia. Adapun dosis senyawa besi glisinat yang digunakan yaitu 2 mg/roti gulung dan 4 mg/hari sedangkan pada penelitian lainnya tidak dirincikan jumlah senyawa ini yang digunakan namun menemukan bahwa *ferrous bisglycinate* ini merupakan fortifikan yang lebih baik dari besi elektrolitik pada penelitian Vanstuijverberg *et.al.* 2006 dan Girogino *et.al.* 2006. Sesuai dengan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa senyawa besi NaFeEDTA dan Besi bisglisinat memiliki tingkat bioavailabilitas 2-3 kali lebih tinggi dari besi sulfat dan senyawa besi lainnya.³⁰ Namun, senyawa besi bisglisinat biayanya lebih mahal daripada senyawa NaFeEDTA sehingga penggunaannya terbatas.³¹

Dari uraian tersebut menunjukkan bahwa program fortifikasi yang menggunakan senyawa besi dengan bioavailabilitas rendah atau hanya menggunakan sejumlah kecil zat besi tidak menunjukkan hasil yang efektif dalam menanggulangi prevalensi anemia. Sementara penggunaan NaFeEDTA dan *ferrous bisglycinate* senyawa yang memiliki bioavailabilitas tinggi sebagai fortifikan menunjukkan hasil yang lebih efektif dari jenis senyawa zat besi lainnya. Oleh karena itu, program fortifikasi pangan khususnya tepung terigu kedepannya harus

lebih terfokus pada senyawa besi NaFeEDTA dan *ferrous bisglycinate* walaupun dengan harga yang lebih mahal.

Efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu berdasarkan durasi intervensi

Durasi intervensi merupakan salah satu faktor yang menentukan efektif atau tidaknya perlakuan peneliti pada sebuah penelitian. Dalam sebuah studi sebelumnya menyatakan bahwa dibutuhkan 2 sampai 3 tahun untuk menstabilkan keseimbangan besi dalam makanan dan efektivitas untuk durasi intervensi yang kurang dari 5 bulan terlalu sulit untuk didapatkan dampak yang baik.⁵ Adapun hasil kajian artikel penelitian kami yaitu pada artikel penelitian observasional memiliki durasi survei 2 bulan- 5 tahun sedangkan pada penelitian *trial* memiliki durasi intervensi dari 2 bulan – 4 tahun. Adapun penelitian sebelum sesudah yang dilakukan selama 4 tahun periode survei yaitu pada tahun 2004-2008 dan hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan dampak fortifikasi pada anak-anak usia dibawah 6 tahun.¹²

Sementara itu, penelitian lainnya yang dilakukan selama 2 bulan intervensi dan menunjukkan bahwa asupan zat besi tambahan dari tepung yang difortifikasi tidak berkaitan dengan defisiensi zat besi (ID) dan tidak menghasilkan prevalensi anemia yang berbeda secara signifikan.²⁰ Oleh karena itu, dapat dilihat bahwa durasi intervensi pada studi observasional sebelum-sesudah belum memiliki cukup bukti ilmiah untuk mempengaruhi hasil akhir penelitian karena desain survei sebelum-sesudah hanya menggunakan data sekunder tidak menilai asupan makanan dan komposisi tepung terigunya tidak di analisis serta desain survei sebelum- sesudah juga membatasi inferensi kausal terkait status besi sampel.^{11,14}

Kemudian pada penelitian *trial* salah satunya yaitu penelitian yang dilakukan selama 2 bulan intervensi dengan *cookies* yang di fortifikasi zat besi dan menunjukkan hasil bahwa kadar Hb pada kelompok intervensi tepung terigu fortifikasi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.²¹ Sedangkan penelitian lainnya oleh Huo *et.al.* 2011 yang melakukan intervensi dengan tepung terigu yang difortifikasi 7 vitamin dan mineral selama 36 bulan atau 3 tahun menunjukkan hasil bahwa kadar Hb pada kelompok kontrol dan intervensi tetap tidak berubah pada 24 bulan namun pada 36 bulan kadar Hb lebih tinggi daripada kelompok kontrol dan data awal. Hal ini menunjukkan bahwa durasi intervensi pada penelitian uji coba terkontrol memiliki pengaruh pada hasil akhir penelitian yaitu semakin lama durasi intervensinya kemungkinan hasil yang efektif juga semakin besar.

Systematic review ini merupakan *updating* dari dua *systematic review* sebelumnya yang berjudul “*Systematic review and meta-analysis of the effect of iron-fortified flour on iron status of populations worldwide*” dan “*Wheat flour fortification with iron for reducing anaemia and improving iron status in populations*”. Kelebihan dari *systematic review* ini adalah sebagai klarifikasi dari hasil *systematic review* sebelumnya yang saling bertolak belakang. Dimana program fortifikasi zat besi pada tepung terigu ini ditemukan hasil yang efektif dalam menanggulangi anemia pada kondisi-kondisi tertentu. Kemudian pada *systematic review* ini ada tambahan tiga artikel terbaru yang di *include* yang merupakan terbitan tahun 2020-2021 dan salah satunya berasal dari Indonesia. Sedangkan pada *systematic review* sebelumnya artikel dari Indonesia belum ada. Adapun salah satu keterbatasan dari penelitian ini yaitu tidak dilakukannya penilaian kualitas artikel yang dikaji. Kemudian rekomendasi penelitian ini yaitu diharapkan adanya penelitian lebih lanjut terkait efektivitas fortifikasi zat besi pada tepung terigu untuk menanggulangi anemia khususnya dengan menggunakan senyawa besi NaFeEDTA dan

ferrous bisglycinate yang memiliki bioavailabilitas yang tinggi dan belum banyak digunakan dalam penelitian-penelitian sebelumnya.

KESIMPULAN

Terdapat empat kelompok populasi yaitu anak usia pra-sekolah, anak usia sekolah-remaja, Wanita Usia Subur, dan Ibu Hamil dan menunjukkan inkonsistensi hasil penelitian. Jumlah senyawa zat besi yang dinilai efektif dalam program fortifikasi zat besi pada tepung terigu untuk menanggulangi anemia yaitu NaFeEDTA 20 mg/kg, besi Sulfat ≥ 30 mg/kg, besi fumarat ≥ 40 mg/kg, besi elektrolitik ≥ 50 mg/kg, besi tereduksi hidrogen ≥ 80 mg/kg dan *ferrous bisglycinate* belum ditemukan jumlah yang efektif. Durasi intervensi pada artikel penelitian yaitu dalam rentang waktu 2 bulan-5 tahun yang menunjukkan bahwa semakin lama intervensi menunjukkan hasil yang lebih efektif. Fortifikasi zat besi pada tepung terigu memiliki dampak yang baik dalam menanggulangi anemia namun bukti ilmiah terkait hal ini masih terbatas untuk itu diperlukan penelitian individual yang terfokus menggunakan senyawa NaFeEDTA dan *ferrous bisglycinate* dan studi *systematic review* selanjutnya yang diharapkan dapat mengkaji hambatan-hambatan dan rekomendasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Didzun O, De Neve JW, Awasthi A, Dubey M, Theilmann M, Bärnighausen T, et al.(2019). Anaemia among men in India: a nationally representative cross-sectional study. *Lancet Glob Health*.
2. WHO(2020). *Prevalence of anemia among pregnant women (%)*. World Health Organization, Global Health Observatory Data Repository/World Health Statistics. Available at <https://data.worldbank.org/indicator/SH.PRG.ANEM>
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2013). *Hasil Utama Riskesdas 2013*. Jakarta : Kemenkes RI
4. Eicher-Miller, H. A., Mason, A. C., Weaver, C. M., McCabe, G. P., & Boushey, C. J. (2009). Food insecurity is associated with iron deficiency anemia in US adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1358–1371. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27886>
5. Hurrell, R., Ranum, P., De Pee, S., Biebinger, R., Hulthen, L., Johnson, Q., & Lynch, S. (2010). Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of Current national wheat flour fortification programs. *Food and Nutrition Bulletin*, 31(1 SUPPL.), 7–21. <https://doi.org/10.1177/15648265100311s102>
6. Kusnandar, F., Setia Budi, F., Yustikawati, Regiyana, Y., & Budijanto, S. (2020). Pengembangan Butiran Premiks untuk Fortifikasi Zat Besi dalam Beras. *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia*, 25(4), 592–598. <https://doi.org/10.18343/jipi.25.4.592>
7. WHO(2006). *Guidelines on food fortification with micronutrients* / edited by Lindsay Allen et.al. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43412>
8. Sadighi, J., Nedjat, S., & Rostami, R. (2019). Systematic review and meta-analysis of the effect of iron-fortified flour on iron status of populations worldwide. *Public Health Nutrition*, 22(18), 3465–3484. <https://doi.org/10.1017/S1368980019002179>
9. Field, P, M., & esteves. (2020). Wheat flour fortification with iron for reducing anaemia and improving iron status in populations (Review). *Cochrane Library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011302.pub2>. www.cochranelibrary.com

10. Assunção, M. C. F., Santos, I. S., Barros, A. J. D., Gigante, D. P., & Victora, C. G. (2012). Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutrition*, 15(10), 1796–1801. <https://doi.org/10.1017/S1368980012003047>
11. Engle-stone, R., Nankap, M., Ndjebayi, A. O., Allen, L. H., Shahab-ferdows, S., Hampel, D., Killilea, D. W., Gimou, M., Houghton, L. A., Friedman, A., Tarini, A., Stamm, R. A., & Brown, K. H. (2017). Iron , Zinc , Folate , and Vitamin B-12 Status Increased among Women and Children ´ and Douala , Cameroon , 1 Year after in Yaound e Introducing Fortified Wheat Flour. *The Journal of Nutrition*, 147, 1426–1436.
12. Martorell, R., Ascencio, M., Tacsan, L., Alfaro, T., Young, M. F., Yaw, O., Dary, O., & Flores-ayala, R. (2018). *Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: impact on anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children*. 101(1), 210–217. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097709>.
13. Araújo, C. R. M. A., Uchimura, T. T., Fujimori, E., Nishida, F. S., Veloso, G. B. L., & Szarfarc, S. C. (2013). Hemoglobin levels and prevalence of anemia in pregnant women assisted in primary health care services , before and after fortification of flour * Níveis de hemoglobina e prevalência de anemia em gestantes atendidas. *Rev Bras Epidemiol*, 16(2), 535–545.
14. Da Silva, C. L., Saunders, C., Szarfarc, S. C., Fujimori, E., & da Veiga, G. V. (2012). Anaemia in pregnant women before and after the mandatory fortification of wheat and corn flours with iron. *Public Health Nutrition*, 15(10), 1802–1809. <https://doi.org/10.1017/S1368980012001206>
15. Malpeli, A., Ferrari, M. G., Varea, A., Falivene, M., Etchegoyen, G., Vojkovic, M., Carmuega, E., Disalvo, L., Apezteguía, M., Pereyras, S., Tournier, A., Vogliolo, D., & Gonzalez, H. F. (2013). Short-term evaluation of the impact of a fortified food aid program on the micronutrient nutritional status of Argentinian pregnant women. *Biological Trace Element Research*, 155(2), 176–183. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9780-y>
16. Biemi, F. D., & Ganji, V. (2021). Temporal relation between double fortification of wheat flour with iron and folic acid, and markers and prevalence of anemia in children. *Nutrients*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/nu13062013>
17. Rachmalina, Nunik Kusumawardani, R. M. (2021). Perbedaan Kadar Hemoglobin Darah Menurut Karakteristik dan Frekuensi Konsumsi Tepung Terigu Penduduk Indonesia Umur 10 Tahun Ke Atas. *Journal of The Indonesian Nutrition Association*, 44(2), 121–132. <https://doi.org/10.36457/gizindo.v44i2.567>
18. Grimm, K. A., Sullivan, K. M., & Alasfoor, D. (2016). Iron-fortified wheat flour and iron deficiency among women Kirsten. *Physiology & Behavior ;Food Nutr Bull.*, 176(1), 100–106. <https://doi.org/10.1177/156482651203300302>.Iron-fortified
19. Hund, L., Northrop-Clewes, C. A., Nazario, R., Suleymanova, D., Mirzoyan, L., Irisova, M., Pagano, M., & Valadez, J. J. (2013). A novel approach to evaluating the iron and folate status of women of reproductive age in Uzbekistan after 3 years of flour fortification with micronutrients. *PloS One*, 8(11), e79726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079726>
20. Petry, N., Nizamov, F., Woodruff, B. A., Ishmakova, R., Komilov, J., Wegmüller, R., Wirth, J. P., Arifdjanova, D., Guo, S., & Rohner, F. (2020). Risk factors for anemia and micronutrient deficiencies among women of reproductive age—the impact of the wheat flour fortification program in Uzbekistan. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/nu12030714>
21. BarBosa, T. N. N., & José augusTo de aguiar Carrazedo Tadde , domiNgos Palma, Fábio aNCoNa-loPe Braga, J. aPareCida P. (2012). Double-blind randomized controlled trial of rolls fortified with microencapsulated iron. *Rev Assoc Med Bras*, 58(1), 118–124.

22. Landim et.al. (2016). Impact of the two different iron fortified cookies on treatment of anemia in preschool children in Brazil. *Nutr Hosp*, 33(4), 832–837. <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309246480022.pdf>
23. Amalrajan, V., Thankachan, P., Selvam, S., & Kurpad, A. (2012). Effect of wheat flour fortified with sodium iron EDTA on urinary zinc excretion in school-aged children. *Food and Nutrition Bulletin*, 33(3), 177–179. <https://doi.org/10.1177/156482651203300301>
24. Hieu, N. T., Sandalinas, F., Khan, N. C., Bruyeron, O., Wieringa, F. T., & Berger, J. (2012). Multi-micronutrient-fortified biscuits decreased the prevalence of anaemia and improved iron status, whereas weekly iron supplementation only improved iron status in Vietnamese school children. *British Journal of Nutrition*. 1419–1427. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006945>
25. Muthayya, S., Thankachan, P., Hirve, S., Amalrajan, V., Thomas, T., Lubree, H., Agarwal, D., Srinivasan, K., Hurrell, R. F., Yajnik, C. S., & Kurpad, A. V. (2012). Iron Fortification of Whole Wheat Flour Reduces Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia and Increases Body Iron Stores in Indian School-Aged Children 1-4. *Journal of Nutrition*, 142(11), 1997–2003. <https://doi.org/10.3945/jn.111.155135>
26. Rahman, A. S., Ahmed, T., Ahmed, F., Alam, M. S., Wahed, M. A., & Sack, D. A. (2015). Original Article Double-blind cluster randomised controlled trial of wheat flour chapatti fortified with micronutrients on the status of vitamin A and iron in school-aged children in rural Bangladesh. *Maternal and Child Nutrition*, 11(4), 120–131. <https://doi.org/10.1111/mcn.12065>
27. Bouhouch, R. R., El-Fadeli, S., Andersson, M., Aboussad, A., Chabaa, L., Zeder, C., Kippler, M., Baumgartner, J., Sedki, A., & Zimmermann, M. B. (2016). Effects of wheat-flour biscuits fortified with iron and EDTA, alone and in combination, on blood lead concentration, iron status, and cognition in children: A double-blind randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(5), 1318–1326. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.129346>
28. Huo, J., Sun, J., Huang, J., Li, W., Wang, L., Selenje, L., Gleason, G. R., & Yu, X. (2012). Effectiveness of fortified flour for enhancement of vitamin and mineral intakes and nutrition status in northwest Chinese villages. *Food and Nutrition Bulletin*, 33(2), 161–168. <https://doi.org/10.1177/156482651203300210>
29. Pachón, H., & Spohrer, R. (2015). Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutr Rev.*, 73(11), 780–795. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv037>.
30. Hurrell, R. F., Lynch, S., Bothwell, T., Cori, H., Glahn, R., Hertrampf, E., Kratky, Z., Miller, D., Rodenstein, M., Streekstra, H., Teucher, B., Turner, E., Yeung, C. K., & Zimmermann, M. B. (2004). Enhancing the absorption of fortification iron: A SUSTAIN Task Force report. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 74(6), 387–401. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.6.387>
31. Moore W, Grant F, Kratky Z, Bothwell T, Rodenstein M, Streekstra H, Turner E & Wreesmann C (2004) A model for calculating the cost of employing iron absorption enhancement strategies in fortification programs. *Int J Vitam Nutr Res* 74, 463–46