

DISERTASI

**EFEK PEMBERIAN MADU KELOR
(MORINGA HONEY) TERHADAP JUMLAH *BIFIDOBACTERIUM*
Sp., *LACTOBACILLUS Sp.*, *CLOSTRIDIUM Sp.*, *ESCHERICHIA*
COLI, DAN LUARAN KEHAMILAN IBU HAMIL ANEMIA**

***EFFECTS OF MORINGA HONEY ON THE VIABILITY OF
BIFIDOBACTERIUM SP., LACTOBACILUS SP., CLOSTRIDIUM
SP.,ESCHERICHIA COLI, AND PREGNANCY OUTCOMES IN ANEMIA
PREGNANT WOMEN***



**A. ALIFIA AYU DELIMA AMIRUDDIN
C013191032**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**EFEK PEMBERIAN MADU KELOR
(MORINGA HONEY) TERHADAP JUMLAH *BIFIDOBACTERIUM*
Sp., *LACTOBACILLUS Sp.*, *CLOSTRIDIUM Sp.*, *ESCHERICHIA*
COLI, DAN LUARAN KEHAMILAN IBU HAMIL ANEMIA**

***EFFECTS OF MORINGA HONEY ON THE NUMBER OF
BIFIDOBACTERIUM SP., LACTOBACILUS SP., CLOSTRIDIUM
SP.,ESCHERICHIA COLI, AND PREGNANCY OUTCOMES IN ANEMIA
PREGNANT WOMEN***

DISERTASI

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Mencapai Gelar Doktor Ilmu Kedokteran**

Disusun dan diajukan oleh

A. ALIFIA AYU DELIMA AMIRUDDIN

C013191032

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



DISERTASI

Efek Pemberian Madu Kelor (Moringa Honey) Terhadap Jumlah Bifidobacterium Sp., Lactobacillus Sp., Clostridium Sp., Escherichia Coli, Dan Luaran Kehamilan Ibu Hamil Anemia


Effects of Giving Moringa Honey on the Number of Bifidobacterium sp., Lactobacillus sp., Clostridium sp., Escherichia coli, and Pregnancy Outcomes in Anemic Pregnant Women

Disusun dan diajukan oleh

**A. ALIFIA AYU DELIMA
C013191032**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 18 Juli 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui
Promotor,


Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K)
Nip. 19600504 198601 2 002

Co. Promotor


Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc, Ph.D
Nip. 19620318 1988031 004

Co. Promotor



dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)
Nip. 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi S3




Prof. dr. H. Rasyid, M.Kes
Nip. 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. H. Rasyid M. Kes., Sp.PD., KGH, FINASIM., Sp.GK.
Nip. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : A. Alifia Ayu Delima Amiruddin

Nomor Mahasiswa : C01319032

Program studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.



A. Alifia Ayu Delima Amiruddin



Optimized using
trial version
www.balesio.com

PRAKATA

Assalamu alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Alhamdulillah, segala puji serta syukur atas ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, taufiq dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat merampungkan disertasi dengan judul,

“Efek Pemberian Madu Kelor (*Moringa Honey*) Terhadap Jumlah *Bifidobacterium Sp.*, *Lactobacillus Sp.*, *Clostridium Sp.*, *Escherichia Coli*, dan Luaran Kehamilan Ibu Hamil Anemia”

Disertasi ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan disertasi ini masih jauh dari kesempurnaan dengan masih terdapatnya berbagai kelemahan yang tentunya membutuhkan koreksi, masukan serta saran dari berbagai pihak.

Dengan tersusunnya disertasi ini, penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)** selaku Ketua Tim Promotor, yang telah memberikan ilmu, inspirasi, motivasi serta senantiasa meluangkan waktu dan kesempatannya untuk membimbing selama masa studi dan penyelesaian disertasi ini. Penulis juga turut menyampaikan terimakasih kepada **Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc, Ph.D.**, selaku ko-promotor yang dengan segala kebaikan beliau telah mengizinkan kami bergabung dan membimbing kami dalam tim penelitian khususnya mengenai madu kelor sehingga kami dapat menyelesaikan disertasi ini, dan terima kasih juga kami ucapkan kepada **dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)**, selaku ko-promotor, yang telah berkenan memberi bimbingan, arahan dan masukan selama masa studi dan penyelesaian disertasi ini.



Penulis juga menghaturkan terima kasih dan penghargaan kepada:

Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Makassar;

2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
3. **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin Makassar;
4. Seluruh Tim penguji: **Dr.dr. Farid Husin, Sp.OG (K), Dr.dr.Syatirah Djalaluddin, Sp.A, M.Kes, Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM**, dan **Dr.dr. Sri Ramadhany, M.Kes.** yang telah berkenan meluangkan waktu untuk menguji serta memberikan arahan dan masukannya demi perbaikan yang ingin dicapai.
6. Kepada **Dr. dr. Andi Armyn Nurdin, M.Sc**, selaku dekan Fakultas Kedokteran UIN Alauddin Makassar pada tahun 2019 yang telah memberikan dukungan dan izin untuk melanjutkan pendidikan di program studi doktor ilmu kedokteran Unhas.
7. Kepada sahabat **Dr.dr. Najdah Hidayah** dan rekan seperjuangan penulis **Dr. dr. Andi Siti Rahma, M.Kes, dr. Asriani, Sp.PD** dan rekan lainnya atas segala dukungannya selama pendidikan dan penelitian ini berlangsung.
8. Staf Laboratorium HUM-RC Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, **Ibu Handayani Halik, S.Si, M.Kes** dan **Safri, S.Si** atas segala bantuannya selama penelitian berlangsung.
9. Staf S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin (**Bapak Akmal, S.Sos, MAP, Bapak Abdul Muin A.Md.FT** dan **Bapak Rahmat**) atas bantuannya selama penulis menjalani masa studi.
9. Semua teman-teman seperjuangan pada program studi S3 Ilmu Kedokteran angkatan 2019(1), yang senantiasa memberikan motivasi.
10. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada kedua orang tua penulis **Amiruddin, S.E, M.Si** dan **drg. Andi Erny Aryani Nurdin, MARS** dan kedua mertua penulis **Mayor (Inf) Muh. Amir, S.Sos** dan **Nurlina, S.Pd** atas segala doa, dukungan, curahan kasih dan ngnya selama pendidikan berlangsung hingga disertasi ini selesai da suami penulis **drg. Taufiq, M.KG** yang senantiasa berikan dukungan terbaiknya baik secara moril dan materil dalam



setiap tahap suka dan duka proses pendidikan yang dilalui oleh penulis.

12. Kepada semua pihak yang telah membantu kegiatan penelitian, atas perhatian, perkenan dan bantuan yang telah diberikan hingga tersusunnya disertasi ini. Penulis juga menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya untuk seluruh partisipan penelitian yang telah berkenan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Dengan memperhatikan dan mengikuti bimbingan, arahan dan perbaikan dari tim promotor dan penguji, penulis berharap disertasi ini dapat bermanfaat bagi semua yang pembacanya.

Makassar, Juli 2024

A. Alifia Ayu Delima



ABSTRAK

A. ALIFIA AYU DELIMA AMIRUDDIN. *Efektivitas Pemberian Madu Kelor terhadap Jumlah Bifidobacterium sp., Lactobacillus sp., Clostridium sp., Escherichia Coli, dan Luaran Kehamilan pada Ibu Hamil Anemia* (dibimbing oleh Suryani As'ad, Veni Hadju, dan Firdaus Hamid).

Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas madu kelor terhadap viabilitas bakteri *bifidobacterium sp.*, *lactobacillus sp.*, *clostridium sp.*, *escherichia coli*, dan luaran kehamilan pada ibu hamil anemia. Desain yang digunakan ialah uji coba terkontrol secara acak. Subjek penelitian ialah ibu hamil anemia (20 - 28 minggu) yang diberikan madu kelor sebagai kelompok intervensi dan madu sehat sebagai kelompok kontrol selama delapan minggu. Dua puluh sembilan responden mengonsumsi produk madu 15 ml per hari selama masa intervensi. Sampel feses dikumpulkan pada sebelum dan setelah intervensi DNA diekstraksi dari setiap sampel feses dan real-time PCR dilakukan untuk mengetahui perubahan jumlah *bifidobacterium sp.*, *lactobacillus sp.*, *clostridium sp.*, dan *escherichia coli* usus setelah intervensi. Data luaran kehamilan diperoleh melalui metode kuesioner berdasarkan surat keterangan lahir dari fasilitas kesehatan tempat responden melahirkan. Data dianalisis menggunakan uji T independen, uji T berpasangan, Mann Whitney, Wilcoxon, dan chi square. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan perubahan jumlah *lactobacillus sp.* ($p= 0,04$) pada kelompok intervensi madu kelor dibandingkan dengan kelompok kontrol madu sehat, namun jumlah *bifidobacterium sp.* ($p= 0,223$), *clostridium sp.* ($p= 0,074$), dan *escherichia coli* ($p= 0,314$) tidak meningkat secara signifikan pada kelompok intervensi madu kelor, sedangkan, pada kelompok kontrol yang diberikan madu sehat terjadi peningkatan yang signifikan pada jumlah *escherichia coli* ($p= 0,011$). Pada luaran kehamilan tidak terlihat perbedaan yang bermakna pada ibu hamil yang menerima madu kelor dan madu sehat. Madu kelor berpengaruh terhadap peningkatan *lactobacillus sp.*, namun, tidak terhadap *bifidobacterium sp.*, *clostridium sp.*, dan *escherichia coli* pada usus ibu hamil anemia, serta madu kelor tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna pada luaran kehamilan.

Kata kunci *bifidobacterium*, *clostridium*, *escherichia coli*, *lactobacillus*, luaran kehamilan, madu kelor



ABSTRACT

A. ALIFIA AYU DELIMA AMIRUDDIN. *The Effectiveness of Giving Moringa Honey on the Number of Bifidobacterium sp., Lactobacillus sp., Clostridium sp., Escherichia coli, and Pregnancy Outcomes in Anemic Pregnant Women* (supervised by Suryani As'ad, Veni Hadju, and Firdaus Hamid).

This research aims to determine the effectiveness of Moringa honey on the number of the bacteria Bifidobacterium sp., Lactobacillus sp., Clostridium sp., Escherichia coli, and pregnancy outcomes in anemic pregnant women. This study used a randomized controlled trial design using research subjects as anemic pregnant women (20-28 weeks) who were given moringa honey as the intervention group and healthy honey as the control group for eight weeks. Twenty-nine respondents consumed 15 ml of honey per day during the intervention period. Stool samples were collected before and after the intervention. DNA was extracted from each stool sample, and real-time PCR was carried out to determine changes in the number of intestinal Bifidobacterium sp., Lactobacillus Sp., Clostridium Sp., and Escherichia coli after the intervention. Pregnancy outcome data was obtained using a questionnaire method based on a birth certificate from the health facility where the respondent gave birth. The data were analyzed using the independent T-test, paired T-test, Mann-Whitney, Wilcoxon, and Chi-Square. The results show that there is a significant increase in changes in the number of Lactobacillus Sp. ($p=0.04$) in the Moringa honey intervention group compared to the healthy honey control group. However, the number of bifidobacterium sp. ($p=0.223$), clostridium sp. ($p=0.074$), and escherichia coli ($p=0.314$) does not increase significantly in the moringa honey intervention group. Meanwhile, in the control group given healthy honey, there is a significant increase in Escherichia coli ($p=0.011$). There are no significant differences in pregnancy outcomes between pregnant women who receive moringa honey and healthy honey. Moringa honey affects increasing Lactobacillus sp., but it does not give any effects to bifidobacterium sp., clostridium sp., and escherichia coli in the intestines of anemic pregnant women, and moringa honey does not show a significant difference in pregnancy outcomes.

Keywords: bifidobacterium, clostridium, escherichia coli, lactobacillus, pregnancy outcomes, moringa honey



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Aplikatif	5
BAB II TUNJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Umum tentang Anemia dalam Kehamilan.....	6
2.1.1 Definisi Anemia dalam Kehamilan	6
2.1.2 Epidemiologi Anemia dalam Kehamilan	7
2.1.3 Klasifikasi Anemia dalam Kehamilan	8
2.1.4 Penyebab Anemia dalam Kehamilan	9
2.1.5 Faktor-Faktor Anemia dalam Kehamilan	11
2.1.6 Patofisiologi Anemia dalam Kehamilan.....	15
2.1.7 Tanda dan Gejala Anemia dalam Kehamilan	16
2.1.8 Penentuan Diagnosis Anemia dalam Kehamilan.....	17
2.1.9 Komplikasi Anemia dalam Kehamilan.....	18
2.1.10 Pencegahan Anemia dalam Kehamilan	19
2.2 Tinjauan Umum tentang Madu Kelor.....	23
2.2.1 Definisi Madu Kelor	23
2.2.2 Kandungan Gizi Madu Kelor	24
2.2.3 Peran Madu Kelor	25
Tinjauan Umum tentang Mikrobiota Usus pada Ibu Hamil	28
2.3.1 Mikrobiota Usus	28



2.3.2 Jenis Mikrobiota Usus	34
2.3.2.1 <i>Bifidobacterium sp.</i>	34
2.3.2.2 <i>Lactobacillus sp.</i>	35
2.3.2.3 <i>Clostridium sp.</i>	36
2.3.2.4 <i>Escherichia Coli sp.</i>	37
2.3.3 Peran Mikrobiota Usus dalam Kehamilan	38
2.4 Tinjauan Umum tentang Madu Kelor terhadap Kadar Hemoglobin dan index eritrosit.....	44
2.5 Tinjauan Umum tentang Luaran Kehamilan pada Ibu Hamil Anemia.....	45
2.6 Kerangka Teori	48
2.7 Kerangka Konsep	49
2.8 Definisi Operasional.....	50
2.9 Hipotesis	51
BAB III METODE PENELITIAN	53
3.1 Jenis Penelitian.....	53
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	54
3.2.1 Lokasi.....	54
3.2.2 Waktu.....	54
3.3 Populasi dan Sampel.....	54
3.3.1 Populasi	54
3.3.2 Sampel.....	54
3.4 Teknik Pengambilan Sampel.....	55
3.5 Kriteria Sampel	56
3.5.1 Kriteria Inklusi	56
3.5.2 Kriteria Eksklusi	56
3.5.3 Drop Out	56
3.6 Instrumen Pengumpulan Data.....	56
3.6.1 Instrumen Penelitian.....	56
3.6.2 Alat.....	57
3.6.3 Bahan.....	57
3.7 Teknik Pengumpulan Data	60
3.8 Cara Kerja.....	61
Alur Penelitian.....	62
0 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	63
1 Analisa data	63



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	64
4.1 Hasil	64
4.2 Pembahasan.....	70
4.3 Keterbatasan Penelitian	86
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	87
5.1 Kesimpulan	87
5.2 Saran	87
DAFTAR PUSTAKA	



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Tambahan Asupan Zat Besi Per Hari yang Dianjurkan	21
Tabel 2.2 Kandungan Gizi Madu Kelor dan Madu + Kelor	24
Tabel 3.1 <i>Pre and Post Test with Control Group</i>	53
Tabel 3.2 Set Primer dan Kondisi RT-PCR yang digunakan.....	57
Tabel 3.3 Hasil Uji Kandungan Nutrisi Madu Kelor dan Madu Sehat yang digunakan	59
Tabel 4.1 Karakteristik Responden Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	66
Tabel 4.2 Perbedaan Perubahan jumlah Mikrobiota usus pada kelompok kontrol madu sehat serta intervensi madu kelor.....	66
Tabel 4.3 Luaran kehamilan pada kelompok kontrol dan intervensi	69

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Kerangka Teori.....	48
Gambar 2. Kerangka Konsep.....	49
Gambar 3. Alur Penelitian	62
Gambar 4. Alur Sampling	65
Gambar 5. Grafik perubahan jumlah rata-rata mikrobiota <i>Bifidobacterium sp.</i> pada kelompok madu sehat dan madu kelor	67
Gambar 6. Grafik perubahan jumlah rata-rata mikrobiota <i>Escherichia Coli</i> pada kelompok madu sehat dan madu kelor.....	67
Gambar 7. Grafik perubahan jumlah rata-rata mikrobiota <i>Clostridium sp.</i> pada kelompok madu sehat dan madu kelor.....	68
Gambar 8. Grafik perubahan jumlah rata-rata mikrobiota <i>Lactobacillus sp.</i> pada kelompok madu sehat dan madu kelor.....	69



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu indikator prioritas Kementerian Kesehatan dalam Rencana Pembangunan Jangka Panjang Nasional (RJPN) 2005-2025 ialah mengenai program kesehatan Ibu dan Anak. Morbiditas pada wanita hamil dan bersalin merupakan masalah besar di negara berkembang. Pembangunan dan bidang kesehatan dinyatakan berhasil dapat dilihat dari rendahnya angka kematian Ibu.

Salah satu hal yang turut menyumbang tingginya angka kematian pada ibu adalah anemia. Anemia dalam kehamilan adalah kondisi ibu dengan kadar hemoglobin (Hb) < 11 gr% pada trimester I dan III, sedangkan pada trimester II kadar hemoglobin < 10,5 gr%. Anemia kehamilan di sebut "*potential danger to mother and child*" (potensi membahayakan ibu dan anak), karena itulah anemia memerlukan perhatian serius dari semua pihak yang terkait dalam pelayanan kesehatan.

Menurut *World Health Organization* (WHO) secara global prevalensi anemia pada ibu hamil di seluruh dunia adalah sebesar 41,8 %, Menurut WHO (2011) 40% kematian ibu di negara berkembang berkaitan dengan anemia pada kehamilan disebabkan oleh defisiensi besi dan perdarahan akut. Berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi angka kejadian anemia pada ibu hamil meningkat dari 37,1% pada tahun 2013 menjadi 48,9 % pada tahun 2018. Kejadian anemia pada kehamilan didominasi oleh ibu usia 15-24 tahun

Dinas Kesehatan Kabupaten Maros tahun 2019 menyatakan bahwa dari 7 401 ibu hamil, 3.362 (45,42%) ibu hamil mengalami anemia. Pada 020 priode Januari-Juli telah tercatat 3.870 ibu hamil, dengan anemia sebanyak 2.150 (55,55%) ibu hamil yang mengalami (Profil Dinkes Maros, 2020).



Penyebab anemia pada ibu hamil adalah kekurangan zat besi dalam tubuh. Wanita hamil sangat rentan terjadi anemia defisiensi besi karena pada kehamilan kebutuhan oksigen lebih tinggi sehingga memicu peningkatan produksi eritropoietin. Akibatnya, volume plasma bertambah dan sel darah merah (eritrosit) meningkat. Namun peningkatan volume plasma terjadi dalam proporsi yang lebih besar jika dibandingkan dengan peningkatan eritrosit sehingga penurunan konsentrasi hemoglobin (Hb) terjadi akibat hemodilusi.

Salah satu upaya pemerintah dalam menekan angka kejadian anemia ialah dengan pemberian tablet tambah darah. Meski telah dilakukan secara masif, akan tetapi angka kejadian anemia tetap ditemukan di beberapa daerah di Indonesia. Berbagai inovasi untuk menunjang upaya pemerintah tersebut dirasa perlu dilakukan oleh praktisi terutama tenaga kesehatan sebagai bentuk pengabdian kepada masyarakat.

Beberapa inovasi telah diperkenalkan oleh para ahli untuk pencegahan atau pengobatan anemia. Inovasi yang sering diperkenalkan para ahli untuk menekan anemia secara umum adalah munculnya produk yang berbahan dasar daun kelor dan juga madu.

Upaya yang dilakukan untuk menangani pencegahan risiko pada ibu hamil antara lain melalui pemenuhan nutrisi yang baik dan kaya akan zat gizi makro dan mikro nutrient. Pemenuhan nutrisi dapat meningkatkan derajat kesehatan ibu hamil dan mencegah ibu hamil mendapatkan komplikasi selama kehamilan, persalinan, pasca salin hingga pencegahan resiko yang dapat di alami oleh janin.

Beberapa penelitian membuktikan bahwa kandungan kelor dan madu dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan indeks eritrosit seperti yang telah dilakukan oleh Yusnidar yang telah membuktikan adanya pengaruh kenaikan kadar hemoglobin pada ibu hamil dengan rata-rata

$1 (1.479 \pm 0.352 \text{ g/dL})$ pada kelompok tepung daun kelor dan $1 (0.773 \pm 0.420 \text{ g/dL})$ pada kelompok yang hanya menerima tablet i (Yusnidar et al., 2018). Tinjauan penelitian tentang madu



selanjutnya di lakukan oleh (Bachtiar et al., 2020) yang mengemukakan adanya peningkatan kadar hemoglobin pada pemberian madu selama 2 bulan dengan peningkatan kadar hemoglobin (1,79-2,27 gr/dL).

Dengan ditemukannya fakta bahwa madu dan kelor terbukti dapat menekan anemia, maka berbagai produk mencoba memadukan kedua bahan dasar ini. Salah satu inovasi yang tergolong unik adalah munculnya produk madu kelor. Madu kelor merupakan salah satu inovasi pengembangan produk madu yang dihasilkan oleh lebah Apis Mellifera, yang di beri pakan Jus daun kelor dan diproses, kemudian tersimpan dalam sel-sel sarang lebah untuk menghasilkan madu kelor.

Madu kelor adalah suplementasi herbal yang bertujuan dalam meningkatkan status gizi dan Kesehatan ibu hamil (Hadju et al., 2020). Kandungan zat gizi pada madu kelor telah diteliti sebelumnya dengan kandungan karbohidrat, protein, lemak, polifenol dan flavonoid yang lebih besar dari madu plus kelor (Rakhman et al., 2020). Penelitian terkait madu kelor belum pernah di uji coba pada manusia, namun sebelumnya telah di uji coba pada hewan. Madu kelor telah diuji toksisitasnya, madu kelor masuk dalam kategori dengan toksisitas rendah dan aman untuk dikonsumsi oleh ibu hamil.

Asupan nutrisi yang adekuat pada saat kehamilan akan diserap oleh sistem pencernaan dengan melibatkan peran beberapa bakteri baik dalam usus. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa derajat anemia sangat dipengaruhi oleh kombinasi antara asupan nutrisi yang baik dan sistem pencernaan yang baik untuk proses penyerapan. Perempuan ras Asia sebagian besar mikrobiota saluran cerna merupakan mikrobiota anaerob, dan didominasi oleh dua jenis mikrobiota yaitu Bacteroides dan Firmicutes. Pada ibu hamil sejalan dengan peningkatan usia kehamilan, komposisi dan jumlah mikrobiota di dalam saluran cerna juga berubah. dilaporkan bahwa terjadi peningkatan jumlah mikrobiota dari sejak

an trimester 1 sampai trimester 3 (Koren et al, 2012). Namun ni, penyebab dan proses terjadinya perubahan tersebut terjadi banyak dilaporkan dan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.



Penyerapan nutrisi yang baik dan asupan nutrisi yang adekuat pada ibu hamil menjadi faktor utama untuk outcome kelahiran yang sehat. Ibu hamil dengan status nutrisi kurang dan buruk berisiko tinggi terhadap pertumbuhan janin yang buruk, persalinan prematur, angka morbiditas dan mortalitas bayi yang tinggi, dan meningkatnya risiko menderita penyakit kronik di usia lanjut.

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian efek pemberian madu kelor terhadap jumlah *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Escherichia coli*, dan luaran kehamilan subjek ibu hamil anemia.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana efek pemberian madu kelor terhadap jumlah *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Clostridium sp.*, dan *Escherichia coli* sebelum dan setelah diberikan intervensi pada ibu hamil anemia yang menerima madu kelor dan yang menerima madu sehat?
2. Bagaimana efek pemberian madu kelor dan pemberian madu sehat terhadap luaran kehamilan ibu hamil anemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui efek pemberian madu kelor terhadap viabilitas *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Escherichia coli* dan luaran kehamilan ibu hamil anemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai besar perbedaan perubahan jumlah rata-rata mikrobiota usus (*Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*,



Clostridium sp., *Escherichia coli*) sebelum dan setelah intervensi pada kelompok ibu hamil yang menerima madu kelor dan yang menerima madu sehat.

- b. Menilai perbedaan Berat Badan Lahir (BBL), Panjang Badan Lahir (PBL), dan jenis persalinan pada kelompok ibu hamil yang menerima madu kelor dan yang menerima madu sehat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Secara teoritis penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan inovasi baru dalam ilmu pengetahuan dan penambah wawasan bagi praktisi kesehatan maupun masyarakat bahwa pemberian madu kelor dapat berpengaruh terhadap kesehatan pencernaan ibu hamil serta luaran kehamilan.

1.4.2 Manfaat aplikatif

Diharapkan penelitian ini menjadi salah satu bentuk inovasi preventif pada ibu hamil dengan anemia dalam mengatasi maupun mencegah komplikasi selama kehamilan, dapat digunakan sebagai suplementasi dalam pemenuhan kecukupan gizi selama masa kehamilan dan juga dapat memberikan sumbangan ilmiah untuk memperkaya khasanah ilmu pengetahuan serta dapat dijadikan sebagai bahan acuan penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum tentang Anemia dalam Kehamilan

2.1.1 Definisi Anemia dalam Kehamilan

Anemia adalah kondisi dimana berkurangnya sel darah merah (eritrosit) dalam sirkulasi darah atau masa hemoglobin yang rendah sehingga tidak mampu memenuhi fungsinya sebagai pembawa oksigen keseluruh jaringan (Tarwoto et al., 2007). Anemia pada ibu hamil didefinisikan sebagai konsentrasi hemoglobin yang kurang dari 12 g/dl dan kurang dari 10 g/dl selama kehamilan atau masa nifas. Konsentrasi hemoglobin lebih rendah pada pertengahan kehamilan, pada awal kehamilan dan kembali menjelang persalinan, kadar hemoglobin pada sebagian besar wanita sehat memiliki cadangan zat besi yaitu 11g/dl atau lebih. Atas alasan tersebut, Centers for disease control mendefinisikan anemia sebagai kadar hemoglobin kurang dari 11g/dl pada trimester pertama dan ketiga dan kurang dari 10,5 g/dl pada trimester kedua (Irianto et al., 2014).

Selama kehamilan, trimester akhir menjadi masa dimana fetus mengalami pertumbuhan terbesarnya. Dimana terjadi penambahan berat hampir dua kali lipat selama 2 bulan terakhir kehamilan. Umumnya, ibu tidak mengabsorpsi cukup protein, kalsium, fosfat, dan besi dari dietnya selama bulan-bulan terakhir kehamilan untuk menyuplai kebutuhan ekstra fetus. Dalam hal ini guna mengantisipasi adanya kebutuhan tambahan tersebut, tubuh ibu telah menyimpan zat-zat ini sebagian di plasenta, tetapi sebagian besar di tempat penyimpanan normal ibu. Bila tidak ada elemen nutrisi yang cukup pada diet seorang ibu hamil, dapat terjadi umlah defisiensi pada ibu, terutama pada kalsium, fosfat, besi, dan vitamin. Sebagai contoh, janin akan membutuhkan sekitar 375 besi sebagai bahan yang membentuk darahnya, dan ibu



membutuhkan tambahan 600 mg untuk membentuk darah tambahan bagi dirinya sendiri. Simpanan besi bukan hemoglobin normal pada ibu di luar kehamilan sering hanya 100 mg dan hampir tidak pernah lebih dari 700 mg.

Oleh karena itu, bila kebutuhan besi yang tidak tercukupi dalam makanannya, ibu hamil dapat mengalami anemia hipokrom. Selain itu, penting bahwa ibu hamil mendapat vitamin D, karena meskipun jumlah total kalsium yang dipakai oleh janin sedikit, kalsium biasanya kurang diabsorpsi oleh saluran pencernaan ibu tanpa adanya vitamin D. Akhirnya, hal yang dapat terjadi berupa sesaat sebelum bayi lahir, vitamin K sering ditambahkan pada diet ibu sehingga bayi mempunyai cukup protrombin untuk mencegah perdarahan, terutama perdarahan otak akibat proses kelahiran (Cunningham, 2014).

2. 1.2 Epidemiologi Anemia dalam Kehamilan

Frekuensi anemia selama kehamilan bergantung terutama pada status besi sebelum kehamilan dan suplementasi prenatal. Penyakit ini lebih sering dijumpai pada wanita kurang mampu dan dipengaruhi oleh kebiasaan makan (Cunningham, 2014).

Kejadian anemia lebih mungkin dialami oleh wanita muda memiliki dua kali lipat dibandingkan pria muda, hal ini dikarenakan perdarahan menstruasi yang dialami secara teratur. Anemia berpeluang dialami pada orang dengan usia muda ataupun usia tua, namun kejadian anemia pada usia tua lebih cenderung menimbulkan gejala akibat disertai gangguan kesehatan lainnya. Kondisi kelainan darah ini dapat menjadi penyebab kecacatan kronis yang berdampak besar terhadap berbagai lingkung, bukan hanya kesehatan tetapi juga ekonomi, dan kesejahteraan sosial. Penduduk dunia yang

enderita anemia berjumlah sekitar 30% atau 2,20 miliar orang, 1/3 sebagian besar diantaranya tinggal di daerah tropis. Prevalensi bal anemia sekitar 51% (Kusumawardani et al., 2018).



Kejadian anemia pada kehamilan tertinggi disebabkan oleh defisiensi besi. Adapun prevalensi anemia pada ibu hamil di dunia yaitu diperkirakan Afrika sebesar 57,1%, Asia 48,2% , Eropa 25,1% dan Amerika 24,1%. Kejadian anemia pada wanita yang hamil, memiliki persentase lebih tinggi dari pada kejadian anemia pada wanita yang tidak hamil, di negara berkembang yakni 41% pada wanita tidak hamil dan 51% pada wanita hamil, sedangkan angka kejadian wanita hamil anemia di dunia menurut perkiraan sebanyak 41,8% (Safithri et al., 2019).

Adapun prevalensi kejadian anemia di Indonesia masih cukup tinggi. Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi anemia pada remaja sebesar 32 %, yang bermakna 3-4 dari 10 remaja menderita anemia. Hal ini dipengaruhi oleh tidak optimalnya kebiasaan mengkonsumsi makanan dengan asupan gizi yang baik serta kurangnya aktifitas fisik. Prevalensi anemia pada ibu hamil di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 sekitar 48,9%, yaitu ibu hamil dengan kadar Hb kurang dari 11,0 gram/dl yang mengalami anemia di daerah perkotaan maupun pedesaan (Kemenkes RI, 2018).

2 .1.3 Klasifikasi Anemia dalam Kehamilan

Pembagian anemia dalam kehamilan menurut Wiknjastro (2009) anemia dalam kehamilan meliputi:

a. Anemia defisiensi besi

Anemia dalam kehamilan yang paling sering dijumpai ialah anemia akibat kekurangan besi. Kekurangan ini dapat disebabkan karena kurang masuknya unsur besi dengan makanan, karena gangguan resorpsi, gangguan penggunaan, atau karena terlampau banyaknya besi keluar dari badan, misalnya pada perdarahan.

Anemia megaloblastik



Anemia megaloblastik dalam kehamilan disebabkan karena defisiensi asam folat, jarang sekali karena defisiensi vitamin B12. Berbeda di Eropa dan di Amerika Serikat frekuensi anemia megaloblastik dalam kehamilan cukup tinggi di Asia, seperti di India, Malaysia, dan di Indonesia. Hal itu erat hubungannya dengan defisiensi makanan.

c. Anemia hipoplastik

Anemia pada wanita hamil yang disebabkan karena sumsum tulang kurang mampu membuat sel-sel darah baru, dinamakan anemia hipoplastik dalam kehamilan.

d. Anemia hemolitik

Anemia hemolitik disebabkan karena penghancuran sel darah merah berlangsung lebih cepat dari pembuatannya. Wanita dengan anemia hemolitik sukar menjadi hamil, apabila ia hamil, maka anemianya biasanya menjadi lebih berat.

2. 1.4 Penyebab Anemia dalam Kehamilan

Anemia pada umumnya diakibatkan oleh kekurangan zat-zat nutrisi. Seringkali kekurangannya bersifat multipel dengan manifestasi klinik yang disertai infeksi, gizi buruk, atau kelainan herediter seperti hemoglobinopati. Namun penyebab yang mendasari anemia gizi termasuk asupan yang tidak memadai, absorpsi yang tidak adekuat, peningkatan kehilangan nutrisi, kebutuhan yang berlebihan, dan pemanfaatan nutrisi hemopoietik yang tidak memadai. Sekitar 75% anemia dalam kehamilan disebabkan oleh defisiensi besi, yang menunjukkan gambaran eritrosit mikrositik hipokrom pada apusan darah tepi. Penyebab paling umum kedua adalah anemia megaloblastik yang dapat disebabkan oleh defisiensi asam folat dan defisiensi vitamin B₁₂.



Penyebab lain anemia yang jarang ditemui antara lain adalah hemoglobinopati, proses inflamasi, toksisitas zat kimia, dan infeksi (Prawirohardjo et al., 2016).

Anemia dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori berdasarkan penyebabnya. Pertama ialah anemia karena hilangnya sel darah merah. Kondisi kehilangan sel darah merah karena perdarahan yang dapat terjadi karena berbagai sebab seperti cedera, perdarahan saluran cerna, perdarahan uterus, perdarahan hidung, atau perdarahan karena untuk operasi. Kedua, anemia yang terjadi karena penurunan produksi sel darah merah, yang menjadi penyebab kekurangan unsur penyusunan sel darah merah (asam folat, vitamin B12 dan zat besi), gangguan fungsi sumsum tulang (adanya tumor, pengobatan, toksin), stimulasi yang tidak adekuat karena berkurangnya eritropoietin (pada penyakit ginjal kronik). Ketiga ialah anemia akibat meningkatnya destruksi/keusakan sel darah merah yang disebabkan oleh overaktifnya *Reticuloendothelial System (RES)*, peningkatan penghancuran sel darah merah biasanya disebabkan oleh faktor kemampuan sumsum tulang untuk merespon penurunan sel darah merah kurang karena meningkatnya jumlah retikulosit dalam sirkulasi darah, meningkatnya sel darah merah yang masih muda dalam sumsum tulang dibandingkan yang matur/matang, dan ada atau tidaknya hasil destruksi sel darah merah dalam sirkulasi (seperti meningkatnya kadar bilirubin) (Prawirohardjo et al., 2016).

Penyebab anemia dalam kehamilan juga dapat disebabkan akibat kurangnya zat besi dalam makanan dan kebutuhan ibu hamil akan zat besi yang meningkat untuk pembentukan plasenta dan sel darah merah sebesar 200 - 300%. Karena itu, suplementasi zat besi perlu sekali diberlakukan, bahkan pada wanita yang bergizi baik (Arisman, 2010).

Penyebab langsung seperti banyak berpantang makanan tertentu selagi hamil dapat memperburuk keadaan anemia gizi besi, sanya ibu hamil enggan makan daging, ikan, hati atau pangan wani lainnya dengan alasan yang tidak rasional. Selain karena anya pantangan terhadap makanan hewani faktor ekonomi



merupakan penyebab pola konsumsi masyarakat kurang baik, tidak semua masyarakat dapat mengkonsumsi lauk hewani dalam setiap kali makan. Padahal pangan hewani merupakan sumber zat besi yang tinggi absorsinya.

Selain itu, kekurangan besi dalam tubuh tersebut disebabkan karena kekurangan konsumsi makanan kaya zat besi, terutama yang berasal dari sumber hewani, bisa saja karena meningkatnya kebutuhan zat besi selama kehamilan, masa tumbuh kembang serta pada penyakit infeksi (malaria dan penyakit kronis lainnya seperti TBC), kehilangan zat besi yang berlebihan pada pendarahan termasuk pada saat haid, sering melahirkan dan adanya infeksi cacing serta ketidakseimbangan antara kebutuhan tubuh akan zat besi dibandingkan dengan penyerapan dari makanan (Waryana et al., 2010).

2. 1.5 Faktor-Faktor Anemia dalam Kehamilan

Beberapa faktor utama yang menyebabkan ibu hamil mengalami anemia diantaranya seperti kehilangan darah, penurunan produksi sel darah merah atau kerusakan sel darah merah yang lebih cepat dari kondisi fisiologis. Faktor-faktor tersebut dapat disebabkan oleh tidak optimal dalam mengkonsumsi makanan yang mengandung zat besi, vitamin B12, asam folat dan vitamin C, unsur-unsur yang diperlukan untuk pembentukan sel darah merah.

Kekurangan zat besi menjadi penyebab utama anemia sekitar 20%, 50% pada wanita hamil. Pada kehamilan anemia terjadi karena meningkatnya jumlah kebutuhan zat besi guna pertumbuhan janin bayi yang dikandungnya, apabila intake ibu kurang dalam mengkonsumsi zat besi maka akan meningkatkan risiko terjadinya anemia (Maywati et al., 2020).



Selain pola konsumsi zat besi yang inadekuat, anemia pada hamil juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor internal seperti tingkat pengetahuan, pendidikan, paritas, usia serta status

gizi ibu hamil. terjadinya anemia akibat rendahnya pengetahuan ibu hamil tentang kebutuhan gizi, akan berdampak pada masalah pemenuhan menu makanan yang rendah dan tidak teratur. Selanjutnya status gizi berkaitan akan dengan keperluan zat besi selama kehamilan akan bertambah terutama pada trimester akhir. Selain itu paritas juga menjadi faktor resiko kejadian anemia karena semakin sering seorang wanita melahirkan maka semakin besar risiko kehilangan darah dan berdampak pada penurunan kadar Hb.

Selain memberikan pengaruh langsung kepada ibu hamil, anemia juga dapat memberi dampak bagi kesehatan bayi yang dikandungnya. Anemia meningkatkan risiko kelahiran prematur, berat bayi lahir rendah (BBLR) dan *perinatal mortality rate*. Selain itu, anemia juga berhubungan dengan kejadian depresi postpartum (Kusumawardani et al., 2018).

Beberapa faktor risiko dan penyebab lain yang dapat menyebabkan anemia (Parulian et al., 2016) :

- a. Genetik, seperti beberapa kelainan darah yang dibawa sejak lahir antara lain Hemoglobinopati, Thalasemia, abnormal enzim glikolitik, dan Fanconi anemia
- b. Nutrisi, dimana kejadian anemia yang disebabkan oleh defisiensi besi, defisiensi asam folat, defisiensi vitamin B 12, alkoholis, dan kekurangan nutrisi/malnutrisi
- c. Perdarahan
- d. Immunologi
- e. Penyakit infeski seperti hepatitis, *Cytomegalovirus*, *Parvovirus*, *Clostridia*, sepsis gram negatif, malaria, dan toksoplasmosis
- f. Pengaruh efek obat-obatan dan zat kimia; termasuk agen chemoterapi, *anticonvulsi*, kontrasepsi, dan zat kimia toksik
- g. *Trombotik*, *Trombositopenia Purpura*, dan *Syndoroma Uremik Hemolitik*

Pengaruh fisik seprti trauma, luka bakar, dan pengaruh gigitan luar



- i. Penyakit kronis dan maligna; di antaranya adalah gangguan pada ginjal dan hati, infeksi kronis dan Neoplasma.

Beberapa referensi lain mengatakan, kekurangan zat besi dapat menurunkan kekebalan individu, sehingga sangat peka terhadap serangan bibit penyakit. Berkembangnya anemia kurang besi melalui beberapa tingkatan dimana masing-masing tingkatan berkaitan dengan ketidak normalan indikator tertentu. Adapun menurut (Arisman, 2010) faktor-faktor yang mempengaruhi anemia adalah:

- 1) Faktor dasar

- a) Sosial ekonomi

Perilaku seseorang dibidang kesehatan dipengaruhi oleh latar belakang sosial ekonomi. Sekitar 2/3 wanita hamil di negara maju yaitu hanya 14%.

- b) Pengetahuan

Pengetahuan seseorang biasanya diperoleh dari pengalaman yang berasal dari berbagai sumber misalnya media masa, media elektronik, buku petunjuk kesehatan, media poster, kerabat dekat dan sebagainya.

- c) Pendidikan

Pendidikan adalah proses perubahan perilaku menuju kedewasaan dan penyempurnaan hidup. Biasanya seorang ibu khususnya ibu hamil yang berpendidikan tinggi dapat menyeimbangkan pola konsumsinya. Apabila pola konsumsinya sesuai maka asupan zat gizi yang diperoleh akan tercukupi, sehingga kemungkinan besar bisa terhindar dari masalah anemia.

- d) Budaya

Faktor sosial budaya setempat juga berpengaruh pada terjadinya anemia. Pendistribusian makanan dalam keluarga yang tidak berdasarkan kebutuhan untuk pertumbuhan dan perkembangan anggota keluarga, serta pantangan-pantangan



yang harus diikuti oleh kelompok khusus misalnya ibu hamil, bayi, ibu nifas merupakan kebiasaan-kebiasaan adat-istiadat dan perilaku masyarakat yang menghambat terciptanya pola hidup sehat dimasyarakat.

2) Faktor tidak langsung

a) Kunjungan Antenatal Care (ANC)

Antenatal Care adalah pengawasan sebelum persalinan terutama pada pertumbuhan dan perkembangan janin dalam rahim. Dengan ANC keadaan anemia ibu akan lebih dini terdeteksi, sebab pada tahap awal anemia pada ibu hamil jarang sekali menimbulkan keluhan bermakna. Keluhan timbul setelah anemia sudah ke tahap yang lanjut.

b) Paritas

Paritas adalah jumlah kehamilan yang menghasilkan janin yang mampu hidup diluar rahim. Paritas > 3 merupakan faktor terjadinya anemia. Hal ini disebabkan karena terlalu sering hamil dapat menguras cadangan zat gizi tubuh ibu.

c) Usia

Ibu hamil pada usia terlalu muda (<20 tahun) tidak atau belum siap untuk memperhatikan lingkungan yang diperlukan untuk pertumbuhan janin. Sedangkan ibu hamil diatas 35 tahun lebih cenderung mengalami anemia, hal ini disebabkan karena pengaruh turunnya cadangan zat besi dalam tubuh akibat masa fertilisasi.

d) Dukungan Suami

Dukungan suami adalah bentuk nyata dari kepedulian dan tanggung jawab suami dalam kehamilan istri. Semakin tinggi dukungan yang diberikan oleh suami pada ibu untuk mengkonsumsi tablet besi semakin tinggi pula keinginan ibu hamil untuk mengkonsumsi tablet besi.



Faktor Langsung

a) Pola konsumsi

Pola konsumsi adalah cara seseorang atau kelompok orang dalam memilih makanan dan memakannya sebagai tanggapan terhadap pengaruh fisiologi, psikologi, budaya dan sosial

b) Penyakit Infeksi

Penyakit infeksi seperti TBC, cacing usus dan malaria juga penyebab terjadinya anemia karena menyebabkan terjadinya peningkatan penghancuran sel darah merah dan terganggunya eritrosit.

c) Perdarahan

Penyebab anemia besi juga dikarenakan terlampau banyaknya besi keluar dari badan misalnya perdarahan.

2. 1.6 Patofisiologi Anemia dalam Kehamilan

Anemia disebabkan oleh perubahan fisiologis yang terjadi selama kehamilan. Kondisi anemia dapat memperburuk atau diperburuk oleh kehamilan itu sendiri. Selama masa kehamilan terjadi peningkatan plasma yang mengakibatkan peningkatan volume darah ibu. Peningkatan plasma tersebut tidak mengalami keseimbangan dengan sel darah merah sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan kadar hemoglobin. Selanjutnya kekurangan vitamin B12 juga dapat menjadi penyebab terjadinya anemia, dimana biasanya disebabkan oleh kurangnya asupan makanan yang mengandung B12, terutama pada pasien dengan kebiasaan vegetarian (Cunningham, 2014).

Terjadinya perubahan hematologi selama dalam kehamilan disebabkan oleh perubahan sirkulasi. Pada saat kehamilan terjadi penurunan eritropoiesis yang menyebabkan kehilangan darah selama kehamilan sehingga terjadi penurunan sel darah merah atau

lar hemoglobin dalam keadaan anemik yang tampak dan terjadi penurunan kemampuan darah dalam membawa oksigen sehingga menyebabkan kondisi hipoksia jaringan dan terjadi gejala malaise,



dispneu, pucat pada kulit dan mukosa, pusing dan letargi. Adapun mekanisme kompensasi seperti meningkatnya kebutuhan kerja jantung, heart rate dan stroke volume meningkat (Parulian et al., 2016).

2.1.7 Tanda dan Gejala Anemia dalam Kehamilan

Anemia merupakan kondisi patologis dan perlu dianalisa penyebab yang mendasarinya. Gejala utama pada seseorang yang mengalami anemia adalah adalah fatigue, denyut nadi teras cepat, tanda dan gejala keadaan hiperdinamik (denyut nadi kuat, jantung berdebar, dan *roaring in the ears*). Pada kondisi anemia yang lebih berat, dapat timbul letargi, konfusi, dan komplikasi yang mengancam jiwa (gagal jantung, angina, aritmia dan/ atau infark miokard) (Amalia & Tjiptaningrum, 2016).

Kondisi anemia dapat terjadi dari ringan hingga berat berat, dengan manifestasi klinis yang beragam. Pada keadaan anemia ringan, kebanyakan kasus tidak menimbulkan gejala apapun. Akan tetapi, jika anemia terjadi dalam jangka waktu yang lama (kronis), tubuh mampu beradaptasi dan melakukan kompensasi terhadap perubahan yang terjadi. Dalam kondisi seperti ini mungkin tidak ada gejala yang timbul hingga status anemia meningkat hingga menjadi anemia berat. Namun dibebberapa kasus, anemia ringan juga dapat menimbulkan gejala jika terjadi dalam jangka waktu yang lama seperti pasien lebih sering merasa lemas dan lelah, wajah pucat, palpitasi, dan sesak napas. Pada kasus anemia dengan derajat berat, akan menimbulkan gejala yang lebih sering dibandingkan anemia derajat ringan seperti pada keadaan umum pasien terlihat pucat, tampak kelelahan, sulit berkonsentrasi, sakit kepala, pusing, dan nyeri dada. Pada pasien anemia saat dilakukan pemeriksaan

maka dapat diperoleh tekanan darah rendah, takikardi, frekuensi napas yang cepat, hingga dapat ditemukan adanya pembesaran limpa, dan jaundice jika penyebab timbulnya anemia akibat



kerusakan sel darah merah. Anemia juga dapat ditinjau dengan melihat perubahan warna pada tinja pasien, termasuk tinja hitam dan tinja lengket atau berlendir, berbau busuk, berwarna merah marun, atau tampak berdarah jika anemia karena kehilangan darah melalui saluran pencernaan (Proverawati et al., 2018).

Tanda dan gejala anemia defisiensi besi biasanya tidak khas dan sering tidak jelas seperti pucat, mudah lelah, berdebar, takikardia dan sesak nafas. kepucatan dapat diperiksa pada telapak tangan, kuku dan konjungtivanya. Tanda dan gejala anemia sangat bervariasi, bisa hampir tanpa gejala bisa juga gejala-gejala penyakit dasarnya menonjol atau bisa ditemukan gejala anemia bersama-sama penyakit dasar. Gejala anemia dapat berupa kepala pusing, berkunang-kunang, lesu, lemah, letih, dispagia, pembesaran kelenjar limpa, kurang nafsu makan, menurunnya kebugaran tubuh, dan gangguan penyembuhan luka (Irianto et al., 2014).

2. 1.8 Penentuan Diagnosis Anemia dalam Kehamilan

Kejadian anemia dapat dibuktikan dengan morfologis klasik anemia defisiensi besi yaitu hipokromia dan mikrositosis eritrosit kurang mencolok pada wanita tak hamil. Anemia defisiensi besi derajat sedang pada kehamilan biasanya tidak disertai perubahan morfologis yang nyata pada eritrosit. Namun kadar ferritin serum lebih rendah daripada normal, dan tidak terdapat besi yang terwarnai di sumsum tulang. Anemia defisiensi besi terutama terjadi karena ekspansi volume plasma tanpa ekspansi normal massa hemoglobin ibu (Cunningham, 2014).

Pemeriksaan awal pada seorang wanita hamil dengan anemia sedang dapat dilakukan beberapa pemeriksaan seperti pengukuran hemoglobin, hematokrit, dan indeks-indeks sel darah merah, pemeriksaan hemat apusan darah tepi, preparate sel sabit dan wanita yang bersangkutan keturunan afrika, dan pengukuran ferritin serum, ferritin, atau keduanya. Angka-angka yang diharapkan



pada kehamilan dapat ditemukan di apendiks. Kadar serum ferritin biasanya menurun selama kehamilan. Kadar yang kurang dari 10 – 15 mg/dL memastikan anemia defisiensi besi. Konsentrasi ferritin selama kehamilan, serta pengukuran lain yang digunakan untuk menilai ini diperlihatkan di apendiks (Cunningham, 2014).

Jika wanita hamil dengan anemia defisiensi besi derajat sedang diberi terapi besi yang memadai maka respons hematologis terdeteksi dengan meningkatnya hitung retikulosit. Laju peningkatan konsentrasi hemoglobin atau hematokrit biasanya lebih lambat daripada wanita tak hamil karena meningkatnya dan lebih besarnya volume darah selama kehamilan. Tes tambahan untuk anemia yang disebabkan oleh defisiensi vitamin B12 dengan mengukur asam methylmalonic urin dan kadar serum vitamin B12 (Cunningham, 2014).

2. 1.9 Komplikasi Anemia dalam Kehamilan

Hemoglobin mempunyai peran penting mengantarkan oksigen ke seluruh tubuh untuk konsumsi dan membawa karbon dioksida kembali ke paru-paru menghembuskan nafas keluar dari tubuh. Jika kadar hemoglobin terlalu rendah, proses ini dapat terganggu, sehingga tubuh memiliki kadar oksigen yang rendah atau hipoksia. Anemia memiliki banyak komplikasi terhadap ibu, yaitu gejala kardiovaskular, menurunnya kinerja fisik dan mental, penurunan fungsi kekebalan tubuh dan kelelahan. Bukan hanya bagi ibu, anemia juga dapat memberikan dampak terhadap janin yang dikandung berupa gangguan pertumbuhan janin dalam rahim, prematuritas, kematian janin dalam rahim, pecahnya ketuban, cacat pada persarafan dan berat badan lahir rendah hingga menyebabkan ananhepal (Cunningham, 2014).



Bahaya anemia selama kehamilan yaitu dapat terjadi ortus, persalinan premaruritas, hambatan tumbuh kembang janin am rahim, mudah terjadi infeksi, ancaman dekompensasi kordis

(Hb <6 g%), hiperemesis gravidarum, perdarahan antepartum, dan ketuban pecah dini (KPD). Pada wanita hamil, anemia meningkatkan frekuensi komplikasi pada kehamilan dan persalinan, meningkatnya resiko angka kematian ibu dan bayi, dan berat badan bayi lahir rendah. Dampak anemia pada kehamilan bervariasi dari keluhan yang sangat ringan hingga terjadinya gangguan keberlangsungan kehamilan (Irianto K, 2014)

2 .1.10 Pencegahan Anemia dalam Kehamilan

Pencegahan anemia yang paling mudah adalah dengan mengonsumsi makanan yang sehat dan membatasi konsumsi alkohol. Semua jenis anemia sebaiknya dihindari dengan melakukan pemeriksaan kesehatan secara teratur. Pemeriksaan darah pada lanjut usia secara rutin dianjurkan oleh dokter meskipun tidak ada gejala, sehingga dapat terdeteksi gejala awal anemia (Heriansyah & Rangkuti, 2019).

Anemia pada ibu hamil dapat dicegah dengan meningkatkan konsumsi zat besi dan sumber alami, terutama makanan sumber hewani (hemiron) yang mudah diserap seperti hati, daging, ikan. Selain itu juga perlu ditambahkan makanan yang banyak mengandung vitamin C dan A seperti buah dan sayuran untuk membantu penyerapan zat besi dan membantu proses pembentukan Hb. Fortifikasi bahan makanan yaitu menambahkan zat besi, asam folat, vitamin A serta asam amino esensial pada bahan makanan yang dimakan secara luas oleh kelompok sasaran. Penambahan zat besi ini umumnya dilakukan pada bahan makanan hasil produksi industri pangan. Anjuran mengonsumsi suplementasi besi folat secara rutin selama jangka waktu tertentu, dapat meningkatkan kadar Hb secara cepat. Dengan demikian suplemen zat besi hanya merupakan salah satu upaya pencegahan dan penanggulangan ang zat besi yang perlu diikuti dengan cara lain (Sarwinanti & ri, 2019).



Kehamilan menyebabkan meningkatnya metabolisme energi, karena itu kebutuhan energi dan zat gizi lainnya meningkat selama kehamilan. Peningkatan energi dan zat gizi tersebut diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin, penambahan organ kandungan, perubahan komposisi dan metabolisme tubuh ibu. Kekurangan zat gizi tertentu yang diperlukan saat hamil dapat menyebabkan janin tumbuh tidak sempurna. Bagi ibu hamil, pada dasarnya semua zat gizi memerlukan tambahan, namun yang sering kali menjadi kekurangan adalah energi, protein dan beberapa mineral seperti zat besi, vitamin C dan kalsium.

a. Kebutuhan Zat Besi

Kebutuhan akan zat besi selama trimester I relatif sedikit yaitu 0.8 mg sehari yang kemudian meningkat tajam selama trimester II dan III yaitu 6,3 mg sehari (Arisman, 2010). Khusus masa kehamilan terutama trimester III merupakan masa kritis dimana kebutuhan akan zat gizi meningkat. Jika zat besi dalam darah kurang maka kadar hemoglobin akan menurun yang mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin. Beberapa penelitian menyatakan bahwa kadar Hb ibu hamil trimester akhir dan tingginya angka anemia pada trimester III dapat mempengaruhi berat badan lahir.

Pada masa tersebut kebutuhan zat besi tidak dapat diandalkan dari menu harian saja. Walaupun menu hariannya mengandung zat besi yang cukup, ibu hamil tetap perlu tambahan tablet besi atau vitamin yang mengandung zat besi. Zat besi bukan hanya penting untuk memelihara kehamilan. Ibu hamil yang kekurangan zat besi dapat menimbulkan perdarahan setelah melahirkan, bahkan infeksi, kematian janin intra uteri, cacat bawaan dan abortus. Bumil yang anemia gizi akan melahirkan bayi yang anemia pula, yang dapat menimbulkan disfungsi pada otaknya dan

ganggu proses tumbuh kembang otak. Selanjutnya, maka bumil njurkan mengkonsumsi zat besi sebanyak 60-100 mg/ hari aryana, 2010).



Tambahan asupan zat besi (Fe) per hari yang dianjurkan untuk ibu hamil berdasarkan Angka Kecukupan Gizi (AKG) 2013 dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 2.1. Tambahan Asupan Zat Besi per hari yang Dianjurkan

Masa Kehamilan	Tambahan Zat Besi (mg)
Trimester I	+0
Trimester II	+9
Trimester III	+13

(Sumber : Angka Kecukupan Gizi (AKG) 2013 bagi orang Indonesia)

Penyerapan zat besi dipengaruhi oleh banyak faktor. Protein hewani dan vitamin C meningkatkan penyerapan. Kopi, teh, garam kalsium, magnesium, dan fitat dapat mengikat zat besi sehingga mengurangi jumlah serapan. Tablet zat besi sebaiknya dikonsumsi bersamaan dengan makanan yang dapat memperbanyak jumlah serapan, sementara makanan yang mengikat zat besi sebaiknya dihindari, atau tidak dimakan dalam waktu yang bersamaan (Arisman, 2010).

Sumber zat besi paling baik terdapat pada makanan hewani, seperti daging, ayam, dan ikan. Makanan sumber zat besi lainnya adalah telur, sereal, kacang-kacangan, sayuran hijau dan beberapa jenis buah. Selain jumlah zat besi, perlu diperhatikan kualitas besi di dalam makanan, yang di sebut dengan bioavailability atau ketersediaan biologik. Pada dasarnya besi di dalam daging, ayam, dan ikan mempunyai ketersediaan biologi tinggi, besi di dalam sereal dan kacang-kacangan mempunyai ketersediaan biologi sedang dan besi di dalam sebagian besar sayuran, terutama yang mengandung asam oksalat tinggi seperti bayam mempunyai ketersediaan biologi rendah (Arisman, 2010).

b. Kebutuhan Vitamin C

Vitamin C merupakan kristal putih yang mudah larut dalam air. Vitamin C cukup stabil bila dalam keadaan kering, tetapi vitamin C sudah rusak bila dalam keadaan larut karena bersentuhan dengan udara (oksigen) terutama bila terkena panas. Oksidasi dipercepat



dengan kehadiran tembaga dan besi. Vitamin C tidak stabil dalam larutan alkali, tetapi cukup stabil dalam larutan asam. Vitamin C adalah vitamin yang paling labil.

Fungsi Vitamin C yaitu untuk absorpsi besi. Besi diserap (absorpsi) terutama dalam *duodenum* dalam bentuk fero dan dalam suasana asam. Penyerapan zat besi non heme sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor penghambat maupun pendorong, sedangkan zat besi heme tidak. Asam askorbat (vitamin C) dan daging adalah faktor utama yang mendorong penyerapan zat besi dikenal sebagai *Meat, Fish, Poultry factory* (MFP). Tingkat keasaman dalam lambung ikut mempengaruhi kelarutan dan penyerapan zat besi di dalam tubuh. Suplemen zat besi lebih baik dikonsumsi pada saat perut kosong atau sebelum makan, karena zat besi akan lebih efektif diserap apabila lambung dalam keadaan asam (pH rendah).

Konsumsi vitamin C dapat membantu meningkatkan penyerapan zat besi. Asupan vitamin C rendah dapat memberikan implikasi terhadap kadar hemoglobin ibu hamil. Vitamin C mempunyai peran dalam pembentukan hemoglobin dalam darah, dimana vitamin C membantu penyerapan zat besi dari makanan sehingga dapat diproses menjadi sel darah merah kembali.

Kebutuhan vitamin C pada ibu hamil meningkat 85 mg/hari. Sumber vitamin C pada umumnya hanya terdapat di dalam pangan nabati, yaitu sayur dan buah terutama yang asam, seperti jeruk, nanas, rambutan, papaya, gandaria, dan tomat. Vitamin C juga banyak terdapat di dalam sayuran daun-daunan dan jenis kol (Grober, 2013).



2.2 Tinjauan Umum tentang Madu Kelor

2.2.1 Definisi Madu Kelor

Madu kelor adalah madu yang dihasilkan oleh lebah *apis mellifera* yang di beri pakan jus kelor dengan komposisi 1 kg gula pasir yang dilarutkan ke dalam 500 ml air kemudian dicampur dengan daun kelor segar yang dihaluskan sebanyak 200 gr.

Madu kelor merupakan salah satu inovasi yang membantu dalam upaya meningkatkan potensi ekonomi daerah yang memiliki perkebunan kelor untuk meningkatkan sosial ekonomi masyarakat setempat. Dan penanganan berbagai komplikasi yang dialami ibu hamil selama masa kehamilan, persalians, dan masa nifas serta berperan dalam memperbaiki kualitas generasi yang akan datang.

Standar nasional Indonesia (SNI) No, 3543 : 2013 kualitas madu dapat dilihat dari beberapa uji madu seperti uji kadar air, gula total dan keasaman. Standar madu yang dipanen harus memiliki kadar air dibawah 20% dan kadar keasaman maksimal 50% ml NaOH/kg. Berdasarkan hasil penelitian oleh (Rakhman et al, 2019) tingkat keasaman yang ada pada madu kelor hanya mencapai 10%, keadaan ini membuktikan bahwa madu kelor memenuhi standar keamanan yang layak untuk dikonsumsi.

Kualitas madu yang aman untuk di konsumsi selanjutnya dinilai dari kadar gula pereduksi yang minimal 65%. Hasil uji Kandungan gizi dari madu kelor dengan zat gizi karbohidrat, protein dan lemak telah memenuhi SNI madu (SNI, 2013).

2.2.2 Kandungan Gizi Madu Kelor

Madu kelor telah diuji bahan aktifnya dan nilai gizi dari madu kelor merupakan nilai yang paling tinggi dari segi karbohidrat, protein dan lemak jika di bandingkan dengan madu plus kelor. Dan kandungan antioksidan yang juga lebih besar dari madu plus kelor.



Tabel 2.2. Kandungan Nilai Gizi Madu + Kelor dan Madu Kelor

Parameter	Satuan	Kode Sampel Madu			
		Madu Kelor	Madu + Kelor	Madu	SNI
Viskositas	Cp	1093.2	720	3067	
Air	(%)	26.59	42.09	21.14	Maks 22
Abu	(%)	0.19	0.50	0.27	Min 0.5
Protein Kasar	(%)	0.99	0.83	1.10	Min0.05
Lemak Kasar	(%)	0.06	0.02	0.01	Min 0.01
Polifenol	(%)	0.13	0.02	0.11	
Karbohidrat	(%)	72.17	56.560	-	Min 60
Total Asam	mEq/Kg	0.01	0.010	0.004	0.431
Flavonoid	Ppm	0.028	0.027	14.346	
Antioksidan	Ppm	130.060	123.27	343.27	
Vitamin C	Cps	278.62	418.21	-	
Beta Caroten	Ppm	118.24	111.84	-	
PH	Ppm	5.40	5.90	6.1	3.9
P	(%)	0.02	0.01	20	1.9-6.3
K	(%)	0.07	0.05	1570	
Fe	Ppm	175	227	-	60-1500
Zn	Ppm	12	35	-	
Ca	Ppm	998	847	632	
Na	Ppm	65	1321	361	
Mg	Ppm	163	73	216	120-350

Sumber : (Rakhman et al., 2019)

2.2.3. Peran Madu Kelor

Suplementasi alami seperti kelor dan madu merupakan alternatif yang mendapat perhatian dalam dua dekade terakhir. Makanan ini mudah didapat dan tersedia berlimpah di banyak negara berpenghasilan rendah ke bawah. Tanaman kelor yang juga dikenal sebagai Pohon



Ajaib ini merupakan tanaman yang mengandung berbagai macam unsur hara dan fitokimia yang lebih tinggi dibandingkan dengan tanaman lainnya. Tanaman ini mungkin bermanfaat bagi wanita hamil yang biasa mengalami kekurangan zat gizi mikro karena daun kelor mengandung vitamin dan mineral yang tinggi. Kelor juga memiliki zat besi dan vitamin elemen lain yang penting untuk kehamilan. Selain itu juga mengandung berbagai zat fitokimia yang dibutuhkan untuk mencegah radikal bebas dan mengobati penyakit tidak menular. Penelitian mengenai kandungan nutrisi dan manfaat daun kelor telah banyak dilakukan diberbagai negara dan menunjukkan bahwa tanaman ini banyak mengandung penyusun antioksidan (Dhakad et al., 2019).

Pemberian suplementasi kelor pada ibu hamil dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan menurunkan kejadian anemia pada ibu hamil. Efek peningkatan hemoglobin dapat dihubungkan dengan kandungan zat besi dan berbagai vitamin dan mineral yang terdapat pada daun kelor. Kadar zat besi dalam MOLP 25 kali lebih tinggi dibandingkan kadar zat besi pada bayam. Selain itu, Vitamin A dalam MOLP 10 kali lebih tinggi dari wortel (Gopalakhrisnan et al., 2016). Nutrisi lain seperti kalium, kalsium, dan asam amino juga ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada daun kelor dibandingkan daun tanaman lainnya. Senyawa bioaktif dalam daun kelor memungkinkan peningkatan kandungan zat besi dalam tubuh lebih baik daripada penggunaan zat besi. Selain itu, banyaknya antioksidan dalam daun kelor juga dapat berdampak pada permeabilitas zat besi dalam tubuh. Telah dibuktikan dalam satu penelitian bahwa ketersediaan hayati zat besi pada daun kelor jauh lebih baik dibandingkan dengan zat besi dari suplemen komersial (Saini et al., 2014).

Selain kelor, madu juga memiliki zat aktif yang sangat populer yaitu polifenol dan vitamin C. Polifenol, yang banyak terdapat dalam berbagai makanan sehat (yaitu sayuran dan buah-buahan), telah dikaitkan dengan

nguntungkan pada berbagai gangguan, termasuk kardiometabolik, generatif, dan onkologis, yang mungkin disebabkan oleh sifat dan, anti-inflamasi, dan sitoprotektif lainnya. Bukti dari studi



praklinis dan klinis menunjukkan bahwa polifenol mampu mengekspresikan sifat prebiotik dan mengerahkan aktivitas antimikroba melawan mikroflora usus patogen. Meskipun mekanisme yang tepat memerlukan klarifikasi lebih lanjut, polifenol diet telah menunjukkan manfaat dalam gangguan yang berbeda, disertai dengan dampak besar pada mikrobiota usus menuju simbiosis. Sayangnya, penggunaan polifenol terapeutik / nutraceutical telah dikompromikan secara serius oleh bioavailabilitas yang lebih rendah dan ketidakmampuan untuk mencapai target secara efisien (jaringan / sel / bakteri usus). Untuk mengatasi keterbatasan ini, selama beberapa tahun terakhir beberapa pendekatan telah dikembangkan, yang bertujuan untuk mengangkut polifenol ke seluruh saluran GI dan mengantarkan senyawa fenolik ke daerah usus yang ditargetkan.

Polifenol dalam beberapa studi terbukti dapat memberikan efek yang baik terhadap Microbiota pada saluran pencernaan, hal ini diduga karena polifenol hanya mengalami penyerapan oleh usus halus dalam skala yang kecil dan kebanyakan akan berakhir di usus besar yang tentu saja akan berkontak langsung dengan mikrobiota usus dan akan dimetabolisme oleh mikrobiota usus besar. Polifenol diduga akan meningkatkan jumlah mikrobiota yang bermanfaat dan membantu mengurangi mikrobiota yang tidak baik secara tidak langsung. Polifenol secara selektif dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen.

Flavonoid di anggur merah menunjukkan efek penghambatan terhadap *Clostridium*. Asam ellagic dan anthocyanin di jus raspberry dapat menghambat pertumbuhan Ruminococcus. Polifenol anggur dapat menghambat pertumbuhan *Clostridium histolyticum*. Di sisi lain, polifenol dapat mempromosikan pertumbuhan bakteri menguntungkan dalam usus, seperti *Bifidobacterium*. Tanin dalam buah delima, gingerol dalam jahe, polifenol anggur, dan polifenol sorgum dapat meningkatkan pertumbuhan *idobacterium*. Tanin juga dapat meningkatkan pertumbuhan *cillus*. Gingerol dan polifenol anggur dapat meningkatkan uhan Enterococci. Sorgum polifenol dapat bekerja sama dengan



fructooligosaccharides untuk meningkatkan kelimpahan laktat bakteri asam, Roseburia, dan Prevotella. Namun, penelitian oleh Kemperman menunjukkan hal itu polifenol dalam anggur merah dan teh hitam dapat mengurangi kelimpahan *Bifidobacterium* (Wang X et al., 2022).

Senyawa antioksidan merupakan salah satu senyawa yang paling banyak dicari para peneliti. Berbagai jenis tanaman telah diteliti dan efek antioksidan yang mampu mengendalikan stres oksidatif. Senyawa antioksidan dapat menangkal radikal bebas. Radikal bebas dapat masuk melalui pernafasan atau makanan ke dalam tubuh manusia. Radikal bebas mudah bereaksi dengan molekul seperti protein, lemak, karbohidrat, dan DNA. Radikal bebas dapat menimbulkan berbagai penyakit yang dapat dicegah dengan senyawa antioksidan alami (Syakri S et al., 2024). Polifenol memengaruhi kadar oksigen dalam lumen dengan cara mengikat reactive oxygen species (ROS) sehingga menjaga homeostasis redoks sistemim dan akhirnya meningkatkan keseimbangan mikrobiota usus (Catalkaya et al., 2020).

Selain mengubah komposisi mikrobiota, polifenol juga meningkatkan diversitas mikrobiota usus dengan cara meningkatkan sekresi mukus dan kadar oksigen dalam lumen. Mukus merupakan barier pertama dalam melawan bakteri patogen di traktus intestinal. Polifenol menjaga integritas mukus dengan cara meningkatkan sekresi musin, menghambat pertumbuhan bakteri yang mendegradasi mukus, meningkatkan komposisi mikroba sehingga kehilangan mukus lebih sedikit (Catalkaya et al., 2020). Beberapa polifenol diduga memiliki manfaat yang sangat baik terhadap hemoglobin seperti polifenol yang terdapat pada Jahe (*Zingiber officinale*). Polifenol pada jahe diduga dapat membantu meningkatkan jumlah hemoglobin melalui beberapa mekanisme salah satunya melalui meningkatkan keefektifan metabolisme zat besi di dalam tubuh sehingga polifenol diduga memiliki manfaat dalam membantu



ibuhkan Anemia Defisiensi Zat Besi (ADB) (Ooi SL et al., 2022). Penelitian Achmad dkk. menunjukkan bahwa komponen flavonoid mempunyai kemampuan menghambat aktivitas enzim Glukosiltransferase

yang dihasilkan dari bakteri *Streptococcus mutans*. Daya hambat aktivitas Glukosiltransferase yang paling aktif adalah flavanol dan flavon yang merupakan komponen aktif dalam flavonoid. Flavonoid menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* dengan cara bereaksi dengan protein sel *Streptococcus mutans* sehingga terjadi denaturasi protein. Adanya koagulasi protein pada dinding sel *Streptococcus mutans* mengakibatkan tidak berfungsinya membran sel bakteri dan peningkatan tekanan osmotik di dalam sel. Dengan demikian, terjadi kerusakan pada dinding sel bakteri *Streptococcus mutans* dan menyebabkan sel lisis dan mati (Achmad et al., 2019)

Dari berbagai macam manfaat flavonoid maupun polifenol yang dibahas diatas, studi juga menunjukkan manfaat polifenol terhadap luaran kehamilan seperti pada kasus preeklampsia yang memengaruhi 2-8% ibu hamil di dunia. Pengobatan PE harus dilakukan dengan senyawa yang dapat menerobos membran selektif plasenta, salah satu yang dapat menembusnya adalah polifenol, dengan efek antihipertensi yang secara tidak langsung dimiliki oleh polifenol membuat polifenol menjadi pilihan yang bagus sebagai terapi terhadap pencegahan kejadian preeklampsia ditambah dengan efek anti inflamasi, anti oksidan, dan efek protektif terhadap pembuluh darah menunjukkan bahwa polifenol sangat bermanfaat bagi luaran kehamilan. Dalam studi menggunakan tikus dan mencit memperlihatkan adanya perubahan dimana efek hipertensi dan proteinuria pada sampel preeklampsia berkurang. Polifenol juga memengaruhi kejadian diabetes gestasional dimana Sejumlah penelitian melaporkan efek antidiabetes dari diet polifenol karena untuk efek anti-inflamasi dan antioksidannya, serta efek positifnya pada sekresi insulin (Wang X et al., 2022)

2.3 Tinjauan Umum tentang Mikrobiota Usus dalam Kehamilan



Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus adalah mikroorganisme yang hidup berkoloni pada gastrointestinal manusia, meliputi bakteri, jamur, archae, protozoa

dan virus. Diperkirakan sekitar 100 trilyun hidup pada usus manusia dan terjadi hubungan sinbiotik dengan host.

Tubuh manusia merupakan tempat berlangsungnya simbiosis dengan berbagai mikroorganisme, yang sering disebut dengan mikroflora, flora normal atau mikrobiota. Terdapat sekitar 10^{14} mikrobiota pada tubuh manusia, yaitu sepuluh kali lebih banyak daripada jumlah sel tubuh manusia, sebagian besar berada pada usus. Mikrobiota usus memberi dampak positif bagi kesehatan, dengan memproduksi asam lemak rantai pendek dan menghasilkan energi, membantu proses absorpsi ion-ion pada saluran cerna, dan produksi vitamin K. Mikrobiota usus juga berperan terlibat dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel epitel usus, menstimulasi sistem pertahanan tubuh, serta melindungi tubuh dari bakteri-bakteri patogen. Sekitar 70% mikrobiota usus berada di kolon dengan kerapatan 10 sel/ml. Kolonisasi yang besar tersebut disebabkan oleh luasnya permukaan kolon yang kaya akan molekul- molekul sehingga dapat digunakan sebagai nutrisi untuk pertumbuhan berbagai mikrobiota. (Sivamaruthi et al., 2019).

Komposisi mikrobiota usus pada manusia sangat bervariasi satu sama lain dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti genotype dari individu, usia, jenis diet dan konsumsi antibiotik. Filum mikrobiota usus yang dominan adalah *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, dan *Verrucomicrobia*. 90% mikrobiota usus mewakili filum *Firmicutes* dan *Bacteroidetes*. Filum Firmicutes terdiri dari lebih dari 200 genera yang berbeda seperti: seperti *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, dan *Ruminococcus*. Genus *Clostridium* mewakili 95% dari filum Firmicutes. Bacteroidetes terdiri dari genera dominan seperti *Bacteroides* dan *Prevotella*. Filum Actinobacteria terutama diwakili oleh genus *Bifidobacterium* (Rinninella et al., 2019)

Mikrobiota usus akan menghasilkan asam lemak rantai pendek (short chain fatty acid = SCFA), seperti asetat, propionat dan butirat. Asam propionat dihasilkan oleh bacteroidetes, sedangkan butirat dihasilkan dari Firmicutes. Butirat dan propionat merupakan komponen



antiobesigenik meningkatkan sekresi leptin dan menurunkan sintesis kolesterol, sedangkan asetat adalah komponen obesogenik yang meningkatkan jumlah jaringan adiposa, sintesis kolesterol di hati dan lipogenesis (Helmyati et al., 2019). Butirat merupakan sumber energi utama untuk kolonosit, mendorong proliferasi dan pematangan kolonosit untuk kesehatan kolon. Asetat dan propionat melintasi epitel menuju hepar, propionat dimetabolisme sedangkan asetat tetap berada di sirkulasi perifer (Sivamaruthi et al., 2019). SCFA berperan dalam menjaga integritas barrier epitel dengan mengatur protein tight junction (claudin-1, occludin, dan Zonula occludens-1), dimana ketika protein tersebut menurun maka akan menyebabkan translokasi bakteri dan reaksi inflamasi akibat peningkatan LPS (Sivamaruthi et al., 2019) .

Kehamilan adalah proses biologis yang akan mengakibatkan pergantian simultan pada kondisi fisiologis tubuh termasuk komposisi mikrobiota yang tentunya memengaruhi ibu dan calon turunannya. Kehamilan memengaruhi setiap organ dan memengaruhi mikrobiota usus. Perubahan drastis ini meliputi perubahan kadar hormon, modulasi sistem kekebalan, dan perubahan metabolisme, sehingga berdampak pada mikrobiota secara langsung dan tidak langsung. Selain itu, cara melahirkan, baik pervaginam maupun dengan operasi caesar, juga terbukti memiliki efek pada mikrobiota yang pertama kali ada pada bayi, yang kemudian berubah secara signifikan akibat dari nutrisi anak dan lingkungan selama 2 tahun pertama kehidupan sampai dia stabil, dalam penelitian ini diasumsikan bahwa mikrobiota yang proporsi memberikan manfaat yang baik bagi kesehatan anak yang akan lahir (Nuriel et al., 2016).

Mikrobiota gastrointestinal juga telah terbukti berubah selama kehamilan total bakteri beban di usus meningkat dengan bertambahnya usia kehamilan (Koren O et al., 2012). Komposisi mikrobiota usus juga



rbukti berubah seiring perkembangan kehamilan indeks massa atau status diabetes gestasional. Satu Studi yang membandingkan feses dari 91 wanita hamil menunjukkan perubahan dramatis

dalam komposisi tinja dari yang pertama hingga trimester ketiga, dengan peningkatan dominasi *Proteobacteria* dan *Actinobacteria* diidentifikasi dengan kemajuan usia kehamilan, serta penurunan keragaman alfa (Koren O et al., 2012).

Komposisi mikrobiota di dalam tubuh sangat dipengaruhi dengan pH, level oksigen, nutrisi, kelembaban, dan suhu, mikrobiota-mikrobiota ini memengaruhi keadaan tubuh dengan memengaruhi metabolisme, sistem imun dan hormon. Selama kehamilan, mikrobiota memiliki beberapa peran, yaitu pemeliharaan kehamilan yang sehat, kontribusi dalam perkembangan janin, dan akuisisi bakteri yang diperlukan oleh neonatus untuk hari-hari pertama di luar rahim. Setiap perubahan tersebut dapat menyebabkan komplikasi kehamilan atau memiliki efek yang bertahan lama pada keturunannya (Nuriel et al., 2016).

Selama kehamilan hormon estrogen dan progesteron dibentuk lebih banyak dan juga peningkatan pada sistem imun dan juga perubahan pada sistem metabolik yang di duga mirip dengan hal yang terjadi pada sindrom metabolik, resistensi insulin, intoleransi glukosa dan sejenisnya. Juga terdapat perubahan yang signifikan di bagian-bagian tubuh yang berbeda pada ibu.

Kehamilan yang sehat akan mengalami peningkatan mikrobiota pada saluran pencernaannya, pada trimester awal komposisi mikrobiota pada saluran pencernaan masih sama dengan wanita sehat yang tidak hamil, namun pada trimester selanjutnya terjadi peningkatan kelompok *Actinobacteria* dan *Proteobacteria* dan berkurangnya *Faecalibacterium* yang memiliki efek anti inflamasi pada trimester 3 dan dilakukan percobaan dengan melakukan fecal transplantasi dari wanita trimester 1 dan 3 kepada mencit dengan hasil bahwa pada mencit yang diberikan transplantasi fecal dari wanita trimester 3 mengalami penambahan berat yang drastis, mengalami resistensi insulin dan juga respons inflamasi yang



asar dibanding yang mendapatkan transplantasi dari wanita trimester 1, hal ini menunjukkan perubahan komposisi microbiome saluran pencernaan memengaruhi imunitas dan metabolisme.

Mikrobiota usus dapat meningkatkan hematopoiesis di tempat kekebalan primer inang menunjukkan peran penting mikrobiota usus pada anemia. Selain nutrisi manusia, penelitian mengungkapkan bahwa perubahan mikrobiota usus dapat berdampak pada tingkat sirkulasi asam lemak rantai pendek (SCFA), hematopoiesis sumsum tulang dan tingkat infeksi

Terdapat 11 mikrobiota yang berkurang pada ibu hamil dengan anemia di trimester pertama, termasuk genus *Coprococcus*, spesies *Bacteroides*, keluarga *Ruminococcaceae*, spesies *Clostridium celatum*, genus *Turicibacter*, genus *Bacteroides*, *Clostridiales*, famili *Bacteroidales*_S24-7, spesies *Prevotella copri*, genus *Coprobacillus*, dan famili *Lachnospiraceae*.

Pada trimester ketiga terdapat 20 mikrobiota, seperti spesies *Gemmiger formicilis*, spesies *Faecalibacterium prausnitzii*, spesies *Bacteroides Uniformis*, spesies *Coprococcus catus*, genus *Anaerostipes*, genus *Ruminococcus*, genus *Adlercreutzia*, famili *Mogibacteriaceae*, dan famili *Lachnospiraceae* diidentifikasi lebih melimpah pada ibu hamil wanita dengan anemia.

Spesies *Veillonella* atau yang dikenal *Faecalibacterium prausnitzii*, didokumentasikan sebagai genera pereduksi Fe(III), mampu mensuplai Fe (II) untuk bergabung dengan oksigen dalam Hb. penelitian menghipotesiskan mungkin ada regulasi umpan balik, inang menghasilkan lebih banyak spesies *Veillonella* ketika mendeteksi lebih sedikit Hb dikombinasikan dengan Fe (II) pada penderita anemia akan tetapi terkadang terjadi dysbiosis sehingga jumlahnya berkurang.

Perubahan ini tidak terjadi hanya karena dipengaruhi oleh faktor internal tetapi faktor dari luar juga memengaruhi seperti diet, pada wanita dengan obesitas atau berat berlebih mengalami peningkatan mikrobiota *Bacteriodes* dan *Staphylococcus*. Bahkan penggunaan antibiotik golongan ti amoxicilin dan sejenisnya membuat peningkatan mikrobiota *acteria* dan *Enterobacter* dan mengurangi jumlah *Firmicutes* dan *cillus*. Hal ini tentunya mengurangi keberagaman mikrobiota dan



berdampak pada jeleknya respons imun anak yang lahir dan membuat anak besar kemungkinan memiliki alergi saat lahir nanti (Yao Y, 2020).

Ketika seorang bayi baru saja lahir, saluran pencernaannya berada dalam keadaan steril. Kontak pertama dengan mikrobiota bisa berasal dari vagina, feces ataupun di rumah sakit. Koloni yang sering terdapat pada awal kelahiran adalah *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, dan *Bacteroides*. Mikrobiota bayi baru lahir bergantung pada proses persalinannya. Kontak pertama bayi yang lahir per vaginam berasal dari vagina dan jalan lahir, misalnya *Lactobacillus*, *Prevotella*, dan *Atopobium*, sedangkan kontak pertama bayi yang lahir melalui operasi sectio saecaria berasal dari kulit orang tua dan pengasuhnya, serta dari mikrobiota yang berasal dari rumah sakit, seperti *Staphylococcus* dan *Propionibacterium spp* (Catalkaya et al., 2020).

Selama 2 tahun awal kehidupan, usus bayi mulai berubah dan rentan dengan banyak faktor, bergantung pada proses persalinan, faktor lingkungan lainnya seperti kesehatan, nutrisi dan antibiotik yang dikonsumsi. Pemberian ASI ataupun susu formula juga ikut memengaruhi komposisi dan jenis mikrobiota usus seorang bayi. *Bifidobacterium sp.* mendominasi usus bayi yang diberikan ASI sehingga melindungi usus dari serangan koloni patogen (Catalkaya et al., 2020). Setelah usia 2 tahun hingga dewasa, komposisi mikrobiota usus tampak lebih stabil dan didominasi oleh Bacteroidetes dan Firmicutes. Meskipun individu mengalami gangguan dari lingkungan, flora normal tersebut mampu untuk melindungi. Namun jika gangguan sudah berlebihan dan melampaui kapasitas normal, maka akan terjadi disbiosis yang akan menyebabkan berbagai macam penyakit.

Penelitian lebih lanjut menunjukkan terdapat perubahan komposisi mikrobiota pada anak usia sekolah seperti yang diamati dalam penelitian Amaruddin dkk. memperlihatkan bahwa perbedaan status sosio-ekonomi

jaruhi komposisi mikrobiota usus dan dapat menjelaskan an komposisi mikrobiota usus antara anak-anak dengan status onomi rendah dan tinggi, dimana keanekaragaman bakteri lebih



rendah pada anak-anak dari status sosial ekonomi tinggi, komposisi mikrobiota mereka mengandung *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* yang relatif lebih tinggi, dan mengandung *Prevotella* dan *Escherichia-Shigella* yang relatif lebih rendah (Amaruddin I et al., 2020)

2.3.2. Jenis Mikrobiota

2.3.2.1 *Bifidobacterium* sp

Bifidobacterium adalah salah satu genus bakteri asam laktat filum *Actinobacteria* yang hidup di dalam usus besar manusia dan hewan. Beberapa karakteristik dari bakteri ini adalah gram-positif, anaerobik, non-motil (tidak bergerak), tidak membentuk spora, berbentuk batang, dan memiliki persen G+C (guanodin-sitosin) yang tinggi (55-67%).

Bifidobacterium menghasilkan beberapa enzim yaitu Beta-glukuronidase, DNA gyrase, protease, laktat dehidrogenase (LDH), dan aldosa reduktase. Enzim-enzim ini memainkan peran penting dalam berbagai aspek metabolisme dan fisiologi *Bifidobacterium*, membantu bakteri dalam beradaptasi dengan lingkungan dan memanfaatkan sumber daya yang tersedia untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup (Ning & Hong, 2024).

Bifidobacterium merupakan salah satu mikrobiota yang memberikan manfaat bagi kesehatan manusia termasuk pada kehamilan, dan penting pada proses kolonisasi mikrobiota usus bayi baru lahir. Jumlah *Bifidobacterium* usus pada dewasa relatif stabil, namun belum diketahui jumlahnya pada ibu hamil trimester ketiga, terutama di Indonesia. Asupan makanan termasuk serat dapat mempengaruhi pertumbuhan *Bifidobacterium*, termasuk serat. Stimulasi serat terhadap pertumbuhan *Bifidobacterium* dapat berupa stimulasi langsung sebagai prebiotik, atau secara tidak langsung sebagai substrat yang dapat difermentasi dan menurunkan pH kolon yang meningkatkan enzim intestinal alkaline phosphatase (IAP). Dua mekanisme terakhir secara tidak langsung menurunkan jumlah



bakteri patogen sehingga jumlah *Bifidobacterium* meningkat (Kim et al., 2018).

2.3.2.2 *Lactobacillus spp*

Lactobacillus Reuterii merupakan bakteri asam laktat dan termasuk ke dalam filum *Firmicutes*, kelas *Bacilli*, ordo *Lactobacillales*, famili *Lactobacillaceae*. Berdasarkan fermentasi glukosa, genus bakteri ini terbagi menjadi 3 kelompok yaitu :

1. Obligat homofermentatif, yaitu mendegradasi heksosa terutama menjadi asam laktat dan tidak dapat memfermentasi glukonat dan pentosa.
2. Fakultatif heterofermentatif, yaitu memfermentasi heksosa hanya menjadi asam laktat dengan Embden-Meyerhof-Parnas Pathway atau melalui pentose phosphoketolase yang terinduksi menjadi asam laktat, asam asetat, etanol dan asam format dan pentosa terfermentasi menjadi asam laktat dan asam asetat.
3. Obligat heterofermentatif, yaitu memfermentasi heksosa menjadi asam laktat, asam asetat, etanol dan karbondioksida, pentosa terfermentasi menjadi asam laktat dan asam asetat.

Lactobacillus spp. menghasilkan beberapa enzim yaitu Beta-glukuronidase, DNA gyrase, protease, laktat dehidrogenase (LDH), dan aldosa reduktase. Enzim-enzim ini memainkan peran penting dalam berbagai aspek metabolisme seperti pada Beta-glukuronidase yang membantu *Lactobacillus spp.* untuk memanfaatkan senyawa yang terkonjugasi dengan asam glukuronat, sehingga dapat memanfaatkan berbagai sumber energi yang kompleks. Pada enzim laktat dehidrogenase (LDH) juga membantu metabolisme anaerob *Lactobacillus spp.*, memungkinkan produksi energi dalam kondisi kurangan oksigen dan membantu menjaga keseimbangan redoksuler (Louis et.al , 2022).



Lactobacillus spp. merupakan kelompok yang bakteri asam laktat yang paling dominan dan merupakan species yang sering digunakan sebagai modulasi mikrobiota usus untuk kesehatan manusia. *Lactobacillus spp.* dapat meningkatkan fungsi barier dari saluran gastrointestinal terhadap perkembangbiakan bakteri patogen. Selain itu, *Lactobacillus spp.* juga berperan dalam sistem imun dengan melawan penyakit-penyakit inflamasi melalui pengaruhnya terhadap pada sel T regulator dan sel T helper (Azad et al., 2018).

Dalam kaitannya dengan asam lemak rantai pendek, *Lactobacillus sp.* melalui proses fermentasi piruvat akan menghasilkan asetat, propionat dan butirat. Asetat berkontribusi dalam pengasaman lingkungan. Asetat akan memasuki sirkulasi perifer dan dimetabolisme oleh otot dan jaringan lunak lainnya. Propionat akan diambil oleh hati dan bersama dengan asetat akan berperan dalam metabolisme gula dengan menurunkan glikemis dan meningkatkan sensitivitas insulin. Butirat merupakan sumber energi tambahan bagi kolonosit, mudah didapat dan tidak langsung dimasukkan melalui makanan melainkan diperoleh sebagai hasil metabolisme bakteri komensal yang memfermentasi polisakarida yang tidak dapat dicern (Pessione et al., 2012).

2.3.2.3. Clostridium sp.

Clostridium merupakan salah satu genus dari filum Firmicutes, bahkan genus ini mewakili 95% dari phylum Firmicutes (Rinninella et al., 2019). *Clostridium* adalah bakteri dalam usus manusia dengan cluster terbanyak. *Clostridium leptum* berasal dari cluster IV bersama dengan *C. sporosphaeroides*, *C. cellulosi* dan *Faecalibacterium prausnitzii*. (Guo P et al., 2020). Genus Clostridia.

rupakan salah satu genus dari bakteri gram positif, bersifat rugikan dan bisa ditemukan pada intestinal.



Clostridium menghasilkan beberapa enzim yaitu Beta-glukuronidase, DNA gyrase, protease, dan aldosa reduktase. *Clostridium* juga menghasilkan toksin berupa clostridial neurotoxins (CNTS) yang bermanfaat meningkatkan virulensi dan penyebaran infeksi, mampu meningkatkan kelangsungan hidup bakteri, dan sifatnya yang mematikan sehingga *Clostridium* memiliki akses lebih besar untuk mendapatkan nutrisi dalam tubuh (Cai et al., 2021).

Clostridium dari cluster IV ini bersinergi dengan mikrobiota usus lainnya untuk memfermentasi karbohidrat makanan yang tidak diserap, menghasilkan asam lemak rantai pendek yang butiratnya merupakan sumber energi utama untuk epitel kolon dan sangat mempengaruhi fungsi epitel usus (Kabeerdoss et al., 2013).

Sifat merugikan dari *Clostridium sp.* bisa dicegah dengan mengurangi jumlah pertumbuhannya. Madu salah satu zat yang bisa menghambat pertumbuhan bakteri tersebut. Madu mengandung fruktooligosakarida yang pada beberapa penelitian terbukti bisa menghambat pertumbuhan *Clostridium sp.* (Erejuwa et al., 2012) *Clostridium leptum* berjumlah 16-25% dari jumlah seluruh mikrobiota di feces (Kabeerdoss et al., 2013). *Clostridium perfringens*, didapatkan hasil bahwa madu menghambat pertumbuhan *Clostridium perfringens* (Shin & Ustunol, 2005).

2.3.2.4. Escherichia Coli

Escherichia coli (biasa disingkat *E. coli*) adalah salah satu jenis spesies bakteri Gram negatif. *Escherichia coli* merupakan salah satu mikroorganisme yang berkoloni di saluran pencernaan manusia, dan ada dalam beberapa jam setelah bayi lahir. Biasanya, *E. coli* dan manusia sebagai host hidup berdampingan dalam keadaan sehat dan saling menguntungkan selama beberapa dekade. Strain *E. coli* normal ini jarang menyebabkan penyakit kecuali pada immunocompromised atau adanya sumbatan pada gastrointestinal, misalnya peritonitis. *E.coli* normal ini berada pada lapisan lendir di usus besar mamalia.



Escherichia coli merupakan salah satu bakteri gram negatif yang menghasilkan LPS, bahkan menurut penelitian LPS yang berasal dari e.coli merusak fungsi barier usus, sedangkan LPS dengan dosis yang sama dari bakteri lain tidak memberikan hasil yang sama (Anhê et al., 2021).

Escherichia coli menghasilkan beberapa enzim yaitu DNA gyrase, topoisomerase IV, beta-laktamase, UDP-glukoronosiltransferase, dan laktat dehidrogenase (LDH). Enzim-enzim ini memainkan peran penting pada bakteri *Escherichia coli*, contohnya pada enzim beta-laktamase yang berperan dalam menghidrolisis cincin beta-laktam pada antibiotik, yang mengaktifasi antibiotik dan melindungi bakteri dari efek bakterisidalnya. Enzim laktat dehidrogenase (LDH) juga memungkinkan bakteri *Escherichia coli* menghasilkan energi dalam kondisi kekurangan oksigen (Bush K et al., 2018).

2.3.3. Peranan Mikrobiota Usus dalam Kehamilan

Beberapa tahun belakangan studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara perubahan mikrobiota pada saluran pencernaan wanita hamil dan tidak hamil dengan kejadian anemia. Studi di india menunjukkan bahwa ibu hamil yang menderita anemia defisiensi besi mengalami defisit terhadap jumlah *Lactobacillus* terlebih lagi bahwa mikrobiom pada saluran pencernaan memiliki peran penting dalam proses hematopoiesis di sumsum tulang dan juga memiliki pengaruh terhadap imun dan tingkat infeksi. Hal ini setidaknya menunjukkan sedikitnya bahwa perubahan pada mikrobiom pada saluran pencernaan wanita hamil dan tidak hamil memiliki pengaruh terhadap kejadian anemia (Zhu Y et al., 2022).

Selama kehamilan, sejumlah perubahan metabolisme, kekebalan, dan hormonal terjadi dan tentu berpengaruh pada perkembangan janin.

ng masa kehamilan, mikrobiota usus berubah secara signifikan memungkinkan janin berkembang secara fisiologis



Nuriel Ohayon dkk menunjukkan bahwa peningkatan kadar progesteron intrinsik pada akhir kehamilan secara langsung meningkatkan kadar *Bifidobacterium* pada wanita dan tikus. beberapa peneliti berspekulasi bahwa menurunnya Tingkat peradangan yang terjadi pada mukosa usus akibat perubahan system imun pada ibu hamil juga menyebabkan perubahan pada microbiota usus.

Modifikasi komposisi microbiota terjadi antara trimester pertama dan ketiga kehamilan. Ada sebuah peningkatan *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, dan *Firmicutes*, yang telah dikaitkan dengan peningkatan kebutuhan penyimpanan energi, dan peningkatan *Proteobacteria* dan *Actinobacteria*, yang karena kualitas proinflamasi, memiliki efek perlindungan pada keduanya. ibu dan janinnya. Terdapat perubahan besar pada profil mikroba microbiota usus yang diamati selama perkembangan kehamilan seperti peningkatan *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, dan patogen oportunistik. Jumlah *Lactobacillus* jauh lebih banyak pada ibu yang hamil dibandingkan dengan ibu yang tidak hamil

Analisis pada Perempuan usia 35 dengan trimester 3 didapatkan bahwa *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Ruminococcaceae* yang tidak terklasifikasi, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* yang tidak terklasifikasi, *Clostridiales* yang tidak terklasifikasi, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, dan *Prevotella* merupakan spesies bakteri yang umumnya dominan. Menariknya, *Bifidobacterium* sangat penting untuk degradasi oligosakarida ASI dan *Prevotella* penting dalam memetabolisme estradiol dan progesterone.

Perbedaan juga diamati antara dua semester. *Bifidobacterium*, *Neisseria*, *Blautia*, dan *Collinsella* meningkat paling signifikan pada trimester ketiga sementara *Dehalobacterium*, *Clostridium*, dan *Bacteroidales* jauh lebih tinggi pada trimester pertama.

Penelitian mengatakan bahwa microbiota usus berubah secara selama kehamilan seperti peningkatan bakteri penghasil asam tambah dengan penurunan pada bakteri penghasil butirat (Nuriel 16).



Demikian pula, penelitian pada hewan melaporkan perubahan mikrobiota usus yang menyertai kehamilan. Pada babi, tahapan kehamilan yang berbeda membawa perubahan yang berbeda pula pada jumlah kelimpahannya *Tenericutes*, *Fibrobacter*, dan *Cyanobacteria*.

Selama akhir kehamilan, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, dan *Clostridium* meningkat sementara *Bacteroides*, *Escherichia*, dan *Campylobacter* lebih banyak ditemukan pada masa nifas. Kelimpahan *Lactobacillus* terutama meningkat dari akhir kehamilan hingga tahap post partum sementara rasio *Bacteroidetes* terhadap *Firmicutes* dan kelimpahan relatif *Prevotella* menurun.

Studi mengungkapkan peningkatan kelimpahan relatif *Proteobakteri* selama kehamilan dan laktasi, serta representasi berlebihan dari kelimpahan relatif *Succinivibrionaceae* dan *Bifidobacteriaceae* masing-masing pada wanita hamil dan menyusui.

Dalam beberapa tahun terakhir juga telah muncul bukti yang menunjukkan peran mikrobiota usus dalam nutrisi dan metabolisme manusia. Studi pada wanita kekurangan zat besi dari India menunjukkan bahwa mikrobiota usus individu dengan anemia defisiensi besi relatif kekurangan *Lactobacillus* (Balamurugan et al., 2010). Studi lain melaporkan gangguan mikrobiologi usus pada bayi dan anak kecil dengan anemia defisiensi besi (Muleviciene et al., 2018)

Dari studi di RSIA Guanzhou China dengan mencari 24 ibu hamil dengan anemia gestasional pada trimester 1 dengan kontrol 54 ibu hamil yang sehat di trimester 1 dan juga 30 ibu hamil dengan anemia gestasional pada trimester 3 dengan kontrol 56 ibu hamil yang sehat di trimester 3 ditemukan bahwa terdapat perbedaan pada komponen mikrobiom pada ibu hamil dengan anemia gestasional di semester 1 dan 3 terhadap ibu hamil yang sehat di trimester 1 dan di mana ibu hamil anemia akan mengalami pengurangan keberagaman mikrobiota pada

pencernaannya dibandingkan dengan ibu hamil tanpa anemia, n penjelasan tentang bagaimana mikrobiota-mikrobiota tersebut emengaruhi secara langsung kejadian anemia masih sulit untuk



dijelaskan akan tetapi dari data menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara komponen mikrobiota pada saluran pencernaan ibu hamil dengan GA (Zhu Y et al., 2022).

Firmicutes banyak ditemukan pada ibu hamil sehat dibanding pada ibu hamil dengan anemia trimester 1 dan anemia trimester 3, sedangkan *Bacteriodes* jumlahnya berbanding terbalik dengan pola *Firmicutes*. Bahkan rasio *Firmicutes/Bacteriodes* yang memiliki korelasi dengan obesitas pada orang dewasa cenderung tinggi pada ibu hamil yang sehat dibandingkan ibu hamil dengan anemia, hal ini menunjukkan bahwa wanita yang kurus cenderung bisa mengalami anemia dibandingkan yang tidak kurus.

Bahkan *Faecalibacterium* yang cenderung tinggi pada ibu hamil sehat dan kurang pada ibu hamil dengan anemia seperti *F. Prausnitzii* diduga memiliki dampak disbiosis pada beberapa penyakit bila keberadaanya kurang dalam sebuah mikrobiom saluran pencernaan. *Oscillospira* juga ditemukan banyak pada ibu hamil yang sehat dibandingkan pada ibu hamil dengan GA di kedua trimester, studi menunjukkan bahwa *Oscillospira* memiliki hubungan dengan kejadian IBS di mana *Oscillospira* mengalami pengurangan pada kasus-kasus IBS. *Genus ruminococcus* juga terdapat banyak pada ibu hamil sehat. Dapat disimpulkan bahwa ketiga genus tersebut memiliki dampak terhadap preventif penyakit pada saluran pencernaan ibu hamil dikarenakan mereka memegang peran penting dalam pembentukan butirir yang memiliki fungsi menekan inflamasi.

Pada percobaan terhadap pasien hemodialisis juga di temukan beberapa perbedaan dimana *Neisseria*, *Streptococcus*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Rothia*, *Leptotrichia*, *Prevotella*, *Actinomyces* ditemukan banyak pada pasien hemodialisis dengan respon buruk dan mengalami anemia sedangkan *Faecalibacterium*, *Citrobacter*, *cterium*, *Escherichia–Shigella*, *Bacteroides* banyak ditemukan pasien dengan respon hemodialisis yang baik dan tidak mengalami bahkan ditemukan bahwa kekurangan dari *Faecalibacterium*,



Citrobacter, *Bifidobacterium*, *Escherichia-Shigella*, *Bacteroides* dapat menyebabkan disbiosis sehingga terjadi masalah pada metabolisme, sistem imun, dan bahkan pada hematopoiesis. Studi ini menduga bahwa ibu hamil dengan anemia dan pasien dengan respon hemodialisis buruk dengan anemia memiliki masalah dalam kekurangan keberagaman mikrobiota dalam saluran pencernaan mereka dan perubahan-perubahan pada saluran pencernaan mereka (Zhu Y et al., 2022).

Mikrobiom pada saluran pencernaan baru ini diduga memiliki role penting dalam beberapa fungsi seperti hematopoiesis dan regulasi sistem imun. Beberapa mikrobiota penting seperti *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, dan *Ruminococcus* memiliki pengaruh besar terhadap preventif kejadian penyakit saluran pencernaan termasuk preventif terhadap kejadian anemia pada wanita hamil dan tidak hamil termasuk anemia gestasional pada ibu hamil. Sehingga dapat disimpulkan bahwa keberagaman mikrobiota dalam saluran pencernaan wanita hamil dan tidak hamil sangat penting (Zhu Y et al., 2022).

Anemia akibat kekurangan nutrisi kekurangan zat besi dapat menyebabkan perkembangan anemia defisiensi besi (IDA), yang menyebabkan total beban sekitar 75 hingga 80% dari kasus anemia. Dalam beberapa tahun terakhir, muncul bukti yang menunjukkan hal tersebut peran mikrobiota usus dalam nutrisi dan metabolisme manusia. Studi pada wanita yang kekurangan zat besi di India menunjukkan bahwa mikrobiota usus individu dengan IDA relative kekurangan *Lactobacillus*.

Suplementasi zat besi pada kondisi anemia terutama memainkan peran penting dalam disbiosis mikrobiota usus. Zat besi yang tidak terserap secara berlebihan melewati usus dapat mengubah mikrobiota usus. Biasanya, zat besi yang tidak terserap mempengaruhi *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, dan *Clostridia* dan memicu meningkatnya peradangan, sementara zat besi yang tidak terserap dapat asi perkembangan terhadap *Lactobacillus*, dan beberapa ta yang protektif lainnya.



Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan peran langsung mikrobiota inang dalam pengaturan zat besi. Studi ini melaporkan peningkatan 10 kali lipat dalam ekspresi Dcytb dan Dmt1 usus, dan penurunan dua kali lipat dalam ekspresi ferroportin pada tikus bebas kuman, dibandingkan dengan tikus bebas patogen spesifik. Oleh karena itu, dengan tidak adanya mikrobiota usus, sel-sel usus memperlihatkan cadangan zat besi yang sangat rendah, dan sistem transportasi menuju tubuh sangat langka. Namun, dengan adanya mikrobiota usus, sel-sel ini memperoleh kapasitas yang cukup besar untuk penyimpanan zat besi (dalam bentuk feritin), dan mendukung pengangkutannya ke tubuh dengan meningkatkan ekspresi ferroportin. Hal ini menunjukkan bahwa sel-sel usus memiliki kapasitas untuk menyesuaikan kemampuannya dalam mendistribusikan dan menyimpan zat besi dengan adanya mikrobiota usus. Gagasan ini didukung lebih lanjut dengan studi tikus bebas kuman, yang menunjukkan bahwa tingkat penyerapan zat besi yang berkurang meningkatkan kehilangan zat besi dalam kotorannya dibandingkan dengan tikus bebas patogen spesifik, dan mereka menjadi anemia ketika diberi diet rendah zat besi. Para penulis memperkirakan bahwa penyerapan dan retensi bersih besi menurun sekitar 25% tanpa adanya mikrobiota usus yang layak, sesuai dengan penelitian lain yang menemukan penurunan penyerapan zat besi setelah pengobatan antibiotik pada tikus dan kelinci. Selain itu, ekspresi ferritin yang meningkat dan sel epitel yang mendukung penyimpanan besi setelah kolonisasi usus pada tikus memberikan wawasan bahwa mikroba usus dapat membentuk tanda regulasi besi spesifik untuk crosstalk dengan epitel usus inang. Khususnya, karena berkurangnya lingkungan di lumen kolon, zat besi dapat membentuk formasi kompleks dengan musin, asam amino tertentu, protein, dan komponen makanan lainnya. Namun, kami belum sepenuhnya tahu bagaimana bentuk besi yang tidak larut ini dapat diakses oleh bakteri

et al., 2018).

Anggota filum *Proteobacteria* memiliki kelimpahan rendah di usus sehat. Pada studi tentang wanita dengan diabetes dalam



kehamilan telah didominasi oleh *Proteobacteria*, sedangkan wanita hamil sehat didominasi oleh *Firmicutes* dan *Bacteroidetes*. Bahkan untuk mendiagnosis diabetes dalam kehamilan pada akhir kehamilan juga dikaitkan dengan komposisi mikroba usus yang menyimpang pada saat diagnosis. Mikroba usus diketahui dipengaruhi oleh diet dan berat badan pada host yang tidak hamil (Boerner dan Sarvetnick, 2011; Ferrocino et al., 2018).

2.4 Tinjauan Umum tentang Madu Kelor terhadap Kadar Hemoglobin dan Index Eritrosit

Zat besi dalam madu kelor merupakan zat besi jenis non hem. Madu kelor yang dikonsumsi masuk ke dalam esofagus kemudian masuk ke lambung dalam bentuk ferri, dilambung feri ditambah keasaman lambung dan kandungan vitamin C akan membentuk gugus askorbat menjadi ferro, sehingga meningkatkan PH yang membuat zat besi mudah larut dan mudah di absorpsi, selanjutnya melalui deudenum zat besi dalam bentuk fero di absorpsi melalui DMT1 dan di simpan dalam sitosol dengan bentuk ferritin. Ferritin dalam enetrosit bertahan 2-3 hari kemudian terlepas dan terbuang melalui feses, urine dan keringat. Sebagian besar ferritin di enterosit melalui ferroportin (IRG1) yang merupakan transport zat besi ke darah dan darah diangkut melalui plasma transferrin (protein utama yang mengangkut zat besi ke sum-sum tulang belakang). Di sum-sum tulang hemoglobin akan terbentuk, zat besi yang berlebih akan di simpan sebagai cadangan dalam bentuk ferritin di hati, limpa dan otot.

Berdasarkan hasil penelitian Mutmainnah dkk, Mengonsumsi Madu Kelor /Madu Biasa selama 8 minggu, dengan dosis 15 ml sebelum makan setiap paginya dapat memberikan peningkatan Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit (MCV, MCH, MCHC) pada kelompok MK dan MB. Hal ini terlihat secara statistik dengan dengan nilai $P = 0,000 < 0,05$. Salah satu



ib peningkatan dipengaruhi oleh kepatuhan ibu dalam konsumsi Madu Kelor /Madu Biasa dimana semua ibu hamil dalam kelompok intervensi dan kontrol patuh dalam mengonsumsi Madu Kelor

/Madu Biasa. Rerata peningkatan Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit (MCV, MCH, MCHC) lebih besar terlihat pada kelompok Madu kelor (Mutmainnah R et al., 2021).

2.5 Tinjauan Umum tentang Luaran Kehamilan Pada Ibu Hamil dengan Anemia

Anemia defisiensi besi pada kehamilan merupakan faktor risiko terjadinya prematur persalinan dan berat badan lahir rendah berikutnya, dan mungkin untuk kesehatan neonatal yang lebih rendah Bahkan bagi wanita yang hamil dengan simpanan zat besi yang wajar, suplemen zat besi meningkatkan status zat besi selama kehamilan dan untuk jangka waktu yang cukup lama setelah melahirkan, sehingga memberikan perlindungan terhadap kekurangan zat besi di kehamilan selanjutnya. Telah didokumentasikan bahwa anemia pada ibu berhubungan dengan efek samping kejadian kelahiran bayi, seperti peningkatan risiko prematur kelahiran, berat lahir rendah, dan retinopati prematuritas. Itu juga telah didokumentasikan ibu itu anemia dikaitkan dengan peningkatan risiko pada ibu sesuai kebutuhan untuk operasi caesar, sel darah merah transfus, atau kematian. Namun, studi terus berlanjut untuk menunjukkan bukti yang bertentangan dari hal ini dan kerugian lainnya hasil anemia ibu selama kehamilan (Zhang et al., 2009)

Transfer zat besi dari ibu ke janin didukung oleh peningkatan substansial dalam penyerapan zat besi ibu selama kehamilan dan diatur oleh plasenta. Feritin serum biasanya turun drastis antara usia kehamilan 12 dan 25 minggu, mungkin karena penggunaan zat besi untuk ekspansi ibu massa sel darah merah. Kebanyakan transfer zat besi ke janin terjadi setelah minggu ke 30 kehamilan, hal tersebut sesuai dengan waktu puncaknya efisiensi penyerapan zat besi ibu. Serum transferin membawa besi dari sirkulasi ibu ke reseptor transferin terletak di permukaan apikal trophoblast plasenta, holotransferrin diendositosis, besi an, dan apotransferrin dikembalikan ke sirkulasi ibu. Bebas besi n mengikat feritin dalam sel plasenta di mana ia ditransfer ke



apotransferrin, yang masuk dari sisi janin plasenta dan keluar sebagai holotransferrin ke dalam sirkulasi janin. Sistem transfer besi plasenta ini mengatur pengangkutan besi ke janin. Ketika status zat besi ibu buruk, jumlah reseptor transferin plasenta meningkat sehingga lebih banyak zat besi yang diambil di atas plasenta. Transpor zat besi yang berlebihan ke janin mungkin terjadi dicegah oleh sintesis feritin plasenta. Seperti yang dibahas nanti dalam ulasan ini, bukti terkumpul bahwa kapasitas sistem ini mungkin tidak memadai untuk mempertahankan transfer besi ke janin saat ibunya kekurangan zat besi (Long Y et al., 2021).

Zat besi merupakan nutrisi penting yang digunakan dalam bentuk hemoglobin untuk membawa oksigen ke seluruh tubuh, dan juga terlibat dalam beberapa reaksi enzimatik di jaringan tubuh. Saat ini, anemia dalam kehamilan didefinisikan sebagai serum hemoglobin kurang dari 10,5 g / dL selama trimester kedua dan kurang dari 11 g / dL selama trimester ketiga. Anemia ibu dapat menjadi konsekuensi bagi janin sebagai dapat menyebabkan hipoksia praplasenta dengan perubahan selanjutnya ke plasenta, dan juga menyebabkan perubahan aliran vaskular dalam janin. Penyebab anemia mungkin multifaktorial, terutama dalam hal kehamilan. Terjadi peningkatan fisiologis volume plasma selama kehamilan yang mana menyebabkan efek pengenceran pada hemoglobin yang diukur. Ada juga peningkatan kebutuhan produksi hemoglobin itu dapat terhalang oleh asupan zat besi yang tidak memadai (Zhang Q et al., 2021).

Pada sebuah studi di Primary Health Centers (PHC) di Kolar Taluk dari total 446 wanita hamil di dapatkan sebanyak 62,3% merupakan penderita anemia dan kebanyakan berada pada usia 21-30 tahun. Prevalensi anemia meningkat bila dia semakin lama mengandung. Selama penelitian juga dicatat beberapa luaran yang terjadi pada wanita hamil yang menjadi sampel dan dengan hasil wanita hamil yang membutuhkan Lower Segment Cesarean Section (LSCS) 60% diantaranya merupakan



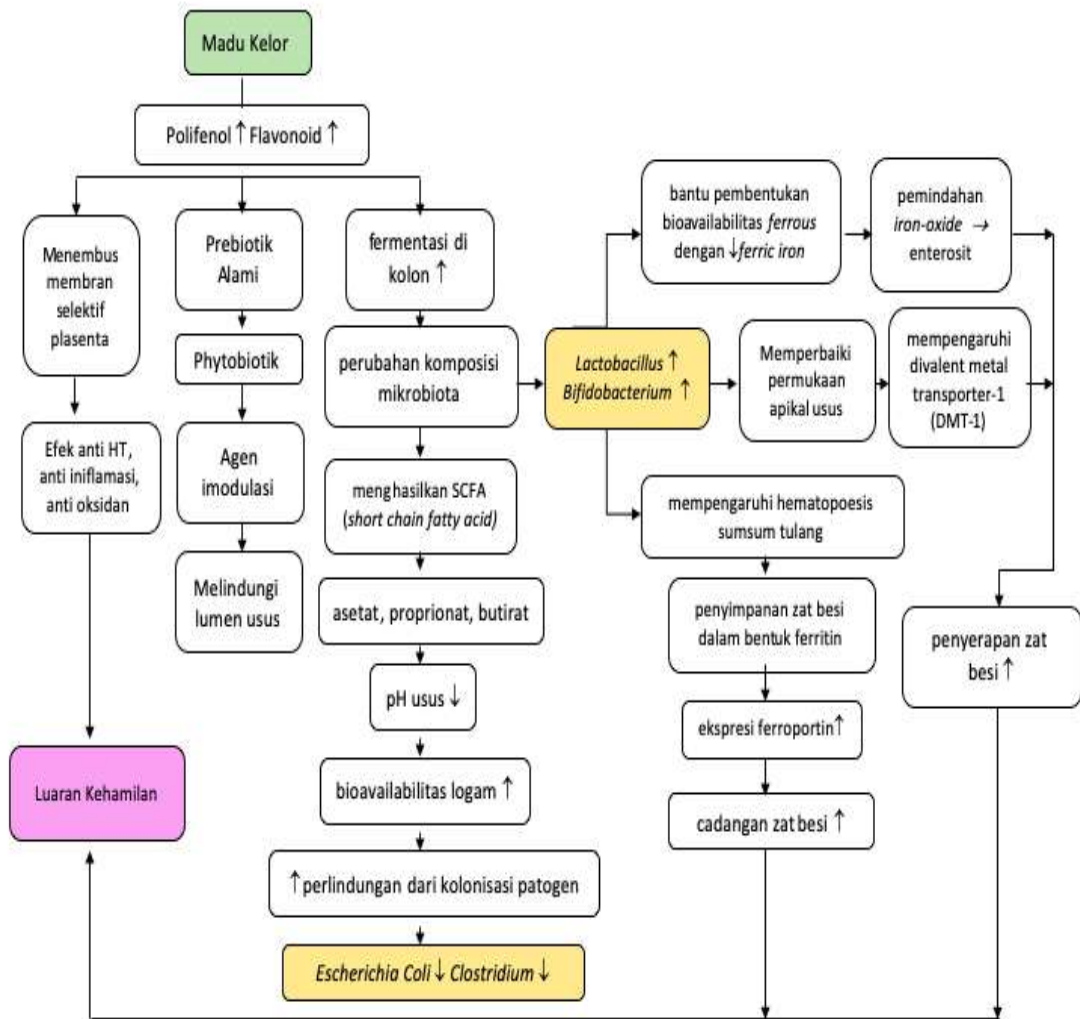
o anemia, dari 80% wanita yang mengalami aborsi merupakan dengan anemia, 40% wanita hamil yang mengalami masalah racet merupakan wanita dengan anemia, 86% dari wanita hamil

yang mengalami postpartum hemorrhage (PPH) merupakan wanita dengan anemia, 71,4% dari wanita hamil yang mengalami preeclampsia merupakan penderita anemia, semua wanita yang mengalami partus lama merupakan wanita dengan anemia, sekitar 25% wanita yang melahirkan bayi super kecil merupakan penderita anemia, 57% diantara wanita yang melahirkan bayi dengan Berat Bayi Lahir Rendah (BBLR) merupakan penderita anemia, 69% wanita yang mengalami missed aborsi merupakan penderita anemia, dan terakhir seluruh wanita yang melahirkan bayi mengalami asfiksia merupakan wanita yang menderita anemia. Dari hasil studi diatas menunjukkan bahwa wanita hamil yang mengalami anemia sangat rentan mengalami perburukan pada luaran kehamilannya dan tentu saja mengancam nyawa wanita hamil tersebut dan calon anaknya. Terdapat studi juga yang memberikan bukti bahwa wanita hamil yang mengalami anemia anaknya akan cenderung mengalami kelahiran preterm (Suryanarayana R et al., 2017)

Sebuah studi oleh Sangeetha di Bangalore melaporkan 63% wanita hamil yang melahirkan bayinya dengan keadaan BBLR, sedangkan untuk komplikasi lainnya seperti persalinan premature dan bayi asfiksia juga banyak terjadi pada wanita dengan BBLR. Begitu pula studi di India menunjukkan bahwa tingginya kematian ibu disebabkan anemia pada ibu hamil, sedangkan Marahatta di Nepal melaporkan 3% persalinan prematur pada wanita anemia. Dari studi diatas menunjukkan adanya hubungan antara kejadian anemia pada wanita hamil dengan luaran yang buruk pada kehamilan dan tentunya memengaruhi tidak hanya wanita hamilnya saja namun juga memengaruhi keselamatan calon anak. Banyak luaran buruk seperti persalinan preterm, BBLR, preeclampsia, neonatal asfiksia, partus lama dan macet, dan perdarahan postpartum banyak terjadi pada wanita hamil yang mengalami anemia (Geetanjali et al., 2021).



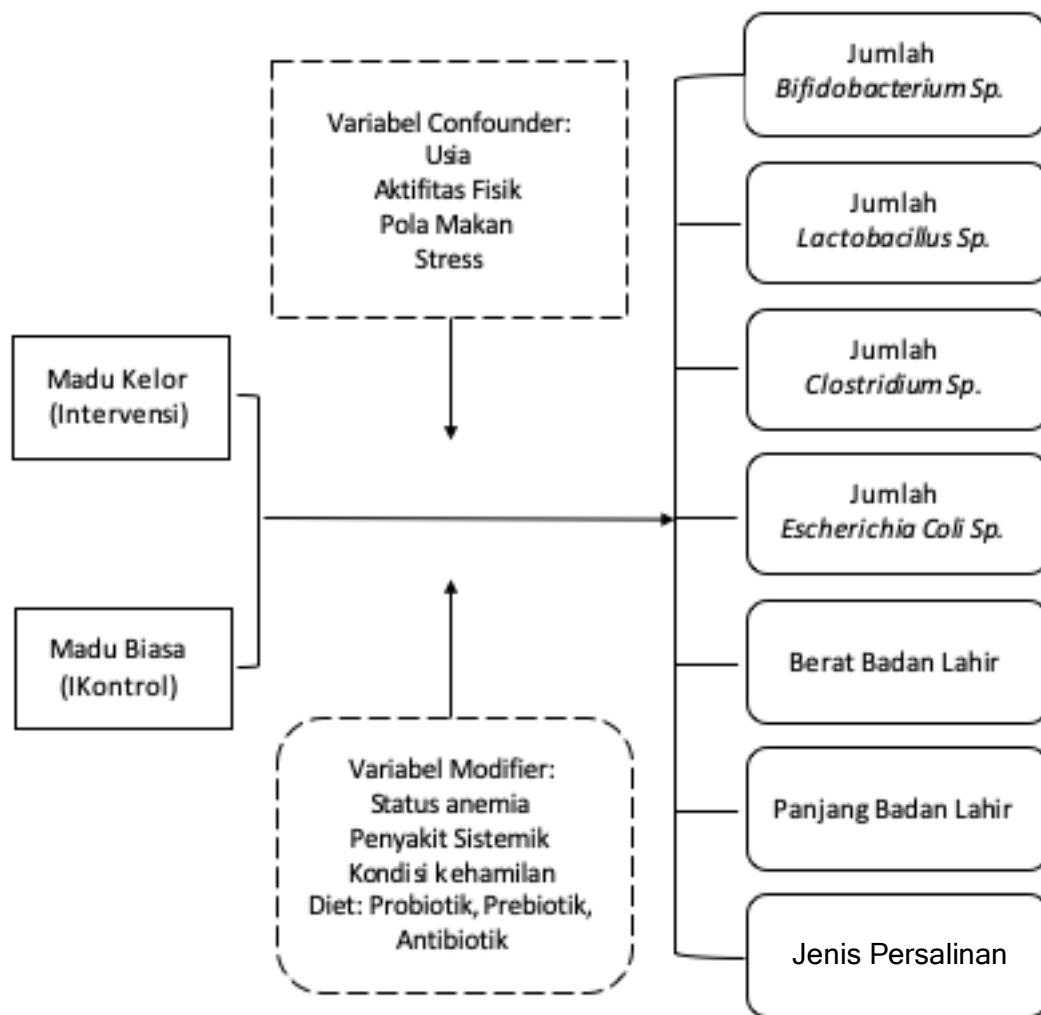
2.6 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



Keterangan:

□ : Variabel Independen

○ : Variabel Dependen

□ (dashed) : Variabel Confounder

□ (dashed) : Variabel Modifier



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.8. Definisi Operasional

- a. Pemberian Madu Kelor yaitu memberikan madu kelor berupa madu yang dihasilkan oleh lebah *Apis Mellifera* yang diberikan Jus daun kelor. yang dibuat dari campuran 500 ml air, 1 kg gula pasir, dan 200 gr daun kelor yang di blender hingga halus. Menggunakan alat ukur berupa lembar kontrol dengan kriteria objektif yang terbagi atas ya dan tidak. Ya apabila mengkonsumsi madu kelor (15 ml) selama 8 minggu sedangkan tidak apabila tidak mengkonsumsi madu kelor (15 ml) selama \geq satu minggu. Skala yang digunakan adalah nominal.
- b. Pemberian Madu Biasa yaitu memberikan cairan manis yang dihasilkan oleh lebah madu yang berasal dari berbagai sumber nektar. Madu yang digunakan adalah madu dengan nama produksi madu sehat. Menggunakan alat ukur berupa lembar kontrol dengan kriteria objektif yang terbagi atas ya dan tidak. Ya apabila mengkonsumsi madu biasa (15 ml) selama 8 minggu sedangkan tidak apabila tidak mengkonsumsi madu biasa (15 ml) selama \geq satu minggu. Skala yang digunakan adalah nominal.
- c. Jumlah *Bifidobacterium sp* ialah Jumlah Bifidobacterium sp. dalam 1 ml feces. Alat ukur yang digunakan adalah RT-PCR dengan skala rasio
- d. Jumlah *Lactobacillus sp* ialah Jumlah Lactobacillus sp dalam 1 ml feces. Alat ukur yang digunakan adalah RT-PCR dengan skala rasio.
- e. Jumlah *Clostridium sp* ialah Jumlah *Clostridium sp* dalam 1 ml feces. Alat ukur yang digunakan adalah RT-PCR dengan skala rasio.
- f. Jumlah *Escherichia Coli sp* ialah Jumlah *Escherichia Coli* dalam 1 ml feces. Alat ukur yang digunakan adalah RT-PCR dengan skala rasio.



- g. Berat Badan Lahir yaitu berat badan neonatus pada saat kelahiran yang ditimbang dalam waktu satu jam sesudah lahir. Kriteria objektif terbagi atas rendah dan normal. Dikatakan rendah apabila berat badan lahir <2500 gram sedangkan dikatakan normal apabila berat badan lahir ≥ 2500 gram dalam skala ordinal
- h. Panjang Badan Lahir yaitu panjang badan neonatus pada saat kelahiran yang ditimbang dalam waktu satu jam sesudah lahir. Kriteria objektif terbagi atas rendah dan normal. Dikatakan rendah apabila panjang badan lahir <48 cm sedangkan normal apabila panjang badan lahir ≥ 48 cm dalam skala ordinal.
- i. Jenis Persalinan ialah metode atau cara pengeluaran hasil konsepsi. Data didapatkan melalui kuesioner. Kriteria objektif terbagi atas normal dan tidak normal. Persalinan normal adalah proses pengeluaran janin secara pervaginam yang terjadi pada kehamilan cukup bulan yakni pada 37-42 minggu, lahir spontan dengan presentasi belakang kepala yang berlangsung dalam 18 jam tanpa komplikasi baik ibu maupun janin dalam kandungannya. Persalinan tidak normal adalah proses pengeluaran janin yang terjadi pada kehamilan tidak cukup atau lebih bulan yakni pada <37 atau >42 minggu, lahir dengan indikasi operasi caesar atau bantuan persalinan lainnya, dan atau terdapat komplikasi baik ibu maupun janin dalam kandungannya. Skala yang digunakan adalah nominal.

2.9 Hipotesis

- a. Madu kelor meningkatkan jumlah mikrobiota *Bifidobacterium sp.*, pada ibu hamil anemia.
- b. Madu kelor meningkatkan jumlah mikrobiota *Lactobacillus sp.*, pada ibu hamil anemia.
- c. Madu kelor menurunkan jumlah mikrobiota *Clostridium sp.*, pada ibu hamil anemia.



- d. Madu kelor menurunkan jumlah mikrobiota *Escherichia coli* pada ibu hamil anemia.
- e. Madu kelor berpengaruh terhadap luaran kehamilan berupa Berat Badan Lahir Bayi.
- f. Madu kelor berpengaruh terhadap luaran kehamilan berupa Panjang Badan Lahir Bayi.
- g. Madu kelor berpengaruh terhadap luaran kehamilan berupa jenis persalinan.

