

**HUBUNGAN ANTARA KADAR HEP SIDIN DAN KADAR  
HEMOGLOBIN PADA KEHAMILAN DENGAN OBESITAS**

***THE RELATION BETWEEN HEP CIDIN LEVELS AND  
HEMOGLOBIN LEVELS IN PREGNANCY WITH  
OBESITY***



DISUSUN OLEH :  
**ANDI SRI RATNANINGSIH**  
**C055181010**

PEMBIMBING :  
Dr. dr. Isharyah Sunanro, SpOG, Subsp. KFM  
Dr. dr. Fatmawaty Madya, SpOG, Subsp. FER  
dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp. MK

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR HEP SIDIN DAN KADAR  
HEMOGLOBIN PADA KEHAMILAN DENGAN OBESITAS**

Penelitian Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan Program  
Pendidikan Dokter Spesialis dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis  
Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

**ANDI SRI RATNANINGSIH**

**C055181010**

PEMBIMBING :

Dr. dr. Isharyah Sunanro, SpOG, Subsp. KFM

Dr. dr. Fatmawaty Madya, SpOG, Subsp. FER

dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp. MK

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**TESIS****HUBUNGAN ANTARA KADAR HEPSIDIN DAN KADAR  
HEMOGLOBIN PADA KEHAMILAN DENGAN OBESITAS**

Disusun dan diajukan oleh:

**ANDI SRI RATNANINGSIH**  
Nomor Pokok: C055181010

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk  
dalam rangka Penyelesaian  
Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 24 Nopember 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

Pembimbing Utama



Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG. Subsp. KFM  
NIP. 196903172000032001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp. OG. Subsp. FER  
NIP. 196607191997032003

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp. OG. Subsp. Onk  
NIP. 197406242006041009



Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
Prof. Dr. dr. H. Rasyid, M. Kes. Sp. PD-KGH, Sp. GK,  
NIP. 196805061996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : ANDI SRI RATNANINGSIH

Nomor mahasiswa : C055181010

Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

### **HUBUNGAN ANTARA KADAR HEPSIDIN DAN KADAR HEMOGLOBIN PADA KEHAMILAN DENGAN OBESITAS**

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka. Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur- unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, Nopember 2022

Yang menyatakan,



**ANDI SRI RATNANINGSIH**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara kadar Hepsidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM sebagai pembimbing I dan Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp. FER sebagai pembimbing II dan dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp.MK sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Dr. dr. Trika Irianta, Sp.OG, Subsp. Urogin Re dan dr. Susiawaty, Sp.OG, Subsp. Obginsos sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk, guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi dan juga sebagai Penasehat Akademik Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp.OG, Subsp. Onk, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini dan menjalani pendidikan dokter spesialis obstetri dan ginekologi.
3. Penasihat akademik penulis dr. Eddy Hartono, Sp.OG, Subsp. Obginsos yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.

4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Teman sejawat satu angkatan Juli 2018 atas bantuan, dukungan, dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
6. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
7. Orang tua saya tercinta, Ayahanda H. Andi Samsu dan Ibunda Hj. Limruaty, kedua mertua saya Alm Andi Makkasau Bassaleng dan Hj. Andi Sari Sainong atas kasih sayang, doa, dan dukungan sepenuhnya kepada penulis, kakak-kakak saya Alm Andi Aslimin Samsu, Andi Hasanuddin Samsu serta keluarga besar sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.
8. Suami saya tercinta Andi Alamsyah Makkasau dan kedua anak saya Andi Ameera Alina Viola Alamsyah dan Andi Abrisyam Athara Alamsyah atas segala cinta, dukungan, doanya kepada penulis selama menjalani pendidikan.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa yang akan datang.

**Makassar, Nopember 2022**



**Andi Sri Ratnaningsih**

## ABSTRAK

ANDI SRI RATNANINGSIH. *Hubungan antara Kadar Hepsidin dan Kadar Hemoglobin pada Kehamilan dengan Obesitas* (dibimbing oleh Isharyah Sunamo, Fatmawati Madya, Firdaus Hamid, Trika Irianta, dan Susiawaty).

Obesitas merupakan peradangan kronis tingkat rendah kondisi terkait dengan peningkatan kadar hepsidin. Hepsidin sangat memengaruhi produksi eritrosit. Kadar hepsidin yang tinggi menghambat pelepasan zat besi dari magrofag dan penyerapan zat besi di usus yang menyebabkan gangguan pada eritropoiesis dan menurunnya kadar hemoglobin. Atas dasar itu, studi ini bertujuan menilai hubungan antara kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas. Metode Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif dengan membandingkan kadar hepsidin dan hemoglobin pada perempuan hamil dengan obesitas dan pembanding nonobesitas pada trimester pertama dan kedua. Hasil penelitian menunjukkan kadar hepsidin pada perempuan hamil dengan obesitas pada trimester I dan II lebih tinggi dibandingkan pada perempuan hamil nonobesitas dan kadar hemoglobin pada perempuan hamil dengan obesitas pada trimester I dan II lebih rendah dibandingkan pada perempuan hamil nonobesitas. Kadar hepsidin dan hemoglobin pada perempuan hamil dengan obesitas tidak mempunyai hubungan yang bermakna pada trimester I, tetapi mempunyai hubungan yang bermakna pada trimester II kehamilan. Disimpulkan bahwa perempuan hamil dengan obesitas mempunyai nilai hepsidin yang lebih tinggi dan kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan dengan perempuan hamil nonobesitas terutama pada trimester II kehamilan.

Kata kunci: hepsidin, obesitas, hemoglobin, kehamilan



## ABSTRACT

ANDI SRI RATNANINGSIH. *The Correlation Between Hepcidin Level and Hemoglobin Level in Pregnancy with Obesity* (supervised by Isharyah Sunamo, Fatmawati Madya, Firdaus Hamid, Trika Irianta, and Susiawaty)

Obesity is a chronic low-grade inflammatory condition associated with elevated hepcidin levels. Hepcidin greatly affects the production of erythrocytes. High level of hepcidin macrophage iron recycling and impede intestinal iron absorption, leading to impaired erythropoiesis and decreased hemoglobin level. On that basis, this study aims to assess the correlation between hepcidin level and hemoglobin level in pregnancy with obesity. This study used a prospective cohort design by comparing the level of hepcidin and hemoglobin in obese pregnant women and non-obese comparison in the first and second trimesters. The results show that hepcidin level in obese pregnant women in the first and second trimesters is higher than in non-obese pregnant women. Hemoglobin level in obese pregnant women in the first and second trimesters is lower than in non-obese pregnant women. Hepcidin and hemoglobin levels in obese pregnant women do not have a significant correlation in the first trimester but they have a significant correlation in the second trimester of pregnancy. In conclusion, obese pregnant women have a higher hepcidin value and lower hemoglobin level than non-obese pregnant women do, especially in the second trimester of pregnancy.

Keywords: hepcidin, obesity, hemoglobin, pregnancy





## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Hipotesis Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Hepsidin	4
2.2 Hemoglobin	9
2.3 Obesitas Dalam Kehamilan	11
2.4 Kerangka Teori	16
2.5 Kerangka Konsep	17
BAB III METODE PENELITIAN	18
3.1 Desain Penelitian	18
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	18
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	18
3.4 Kriteria Penelitian	19
3.4.1 Kriteria Inklusi	19
3.4.2 Kriteria Eksklusi	19

3.4.3 Kriteria drop out	19
3.5 Metode Pengumpulan data	19
3.6 Alur Penelitian	22
3.7 Izin penelitian dan Kelayakan Etik Penelitian	23
3.8 Personalia Penelitian	23
3.9 Definisi Operasional	24
BAB IV HASIL PENELITIAN	27
BAB V PEMBAHASAN	32
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	39
6.1 Kesimpulan	39
6.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	52

## DAFTAR TABEL

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
1.	Definisi Operasional	24
2.	Karakteristik Demografik	28
3.	Analisa kadar Hepsidin dan kadar hemoglobin pada trimester pertama dan kedua antara obesitas dan non obesitas	30
4.	Analisa korelasi kadar Hepsidin dan kadar hemoglobin pada pasien obesitas dan non obesitas trimester pertama dan kedua	31

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Mekansime molekuler regulasi Hepsidin	6
2. Gambaran skematik regulasi Hepsidin selama kehamilan	9
3. Kadar Hb berdasarkan usia kehamilan	11
4. Kerangka teori	16
5. Kerangka konsep	17
6. Alur peneltian	22

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>nomor</b>		<b>halaman</b>
<b>Lampiran 1</b>	Naskah Penjelasan Untuk Responden	52
<b>Lampiran 2</b>	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	54
<b>Lampiran 3</b>	Formulir Penelitian	56
<b>Lampiran 4</b>	Persetujuan Etik	58
<b>Lampiran 5</b>	Keputusan Protokol Amandemen Penelitian	59
<b>Lampiran 6</b>	Tabel Induk Penelitian	60
<b>Lampiran 7</b>	Tabel Hasil Uji Penelitian	64

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

<b>Lambang/ Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
Hb	<i>Hemoglobin</i>
APGAR	<i>Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
DMG	<i>Diabetes Melitus Gestasional</i>
HAMP	Hepsidin antimicrobial peptide
IMT	Indeks Massa Tubuh
JAK2	<i>Janus Kinase</i>
STAT	<i>Transcription</i>
AA	<i>Asam Amino</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
HJV	<i>Hemojuvelin</i>
EPO	<i>Erythropoietin</i>
GDF15	<i>Growth Differentiation Factor 15</i>
TWSG1	<i>Twisted Gastrulation Protein</i>
HIF	<i>hypoxia-inducible factor</i>
<sup>s</sup> TfR	<i>soluble transferrin receptor</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Obesitas adalah masalah paling umum dalam kebidanan yang mempengaruhi ibu dan bayinya selain anemia (Catalano, 2017). Suatu penelitian di Amerika Serikat pada wanita usia subur menunjukkan bahwa 24,5% wanita usia 20-44 tahun memiliki status gizi *overweight* dan 23% di antaranya obesitas (Dumais et al., 2016). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan (Kemenkes) di Sulawesi Selatan, prevalensi obesitas sebanyak 23,67% (Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2016). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi obesitas di Indonesia meningkat dari 14,8% di tahun 2013 menjadi 21,8% (Kemenkes RI, 2018). Prevalensi obesitas dalam kehamilan telah meningkat secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir, dengan wanita Inggris dilaporkan memiliki prevalensi tertinggi di Eropa (25,2%) (Flynn AC et al., 2018)

Obesitas selama kehamilan dikaitkan dengan hasil yang merugikan, termasuk makrosomia janin, berat badan lahir rendah, kelahiran prematur, peningkatan persalinan dengan operasi sesar, preeklamsia, dan diabetes gestasional (Smith, 2008, Catalano, 2017).

Obesitas juga dikaitkan dengan peningkatan risiko defisiensi zat besi, yang disebabkan oleh mediator inflamasi terkait adipositas pada jalur regulasi besi. Proinflamasi sitokin Interleukin-6 (IL-6), yang sering meningkat pada obesitas, telah terbukti menginduksi ekspresi Hepsidin, negatif pengatur absorpsi zat besi usus dan pengeluaran zat besi makrofag (Flynn et al., 2018).

Obesitas merupakan peradangan kronis tingkat rendah kondisi terkait dengan berlebihnya Hepsidin dan untuk homeostasis besi (Tussing-Humphreys et al., 2012). Sebuah studi di Meksiko melaporkan perempuan obesitas memiliki kadar Hepsidin yang lebih tinggi dan risiko defisiensi besi dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan perempuan non-obesitas (Cepeda-Lopez et al., 2010). Perubahan kadar Hepsidin selama kehamilan terjadi karena perubahan pergantian zat besi dan / atau keadaan inflamasi. Selama kehamilan yang sehat, Hepsidin berkurang, memungkinkan transfer zat besi ke janin (van Santen, 2013; Hedengran et al., 2016; Kulik-Rechberger et al., 2016; Simavli et al., 2014).

*World Health Organization (WHO) dan American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)* mendefinisikan kadar hemoglobin pada ibu hamil adalah 11 gr/dl pada trimester I dan III dan 10,5 gr/dl pada trimester II.

Hepcidin merupakan hormon peptida yang diproduksi oleh hati sebagai master regulator homeostasis besi sistemik (Ganz, 2011). Hepcidin mengikat ferroportin eksportir besi, mendorong internalisasinya dan degradasi selanjutnya (Nemeth et al., 2004). Hepcidin ditekan dalam defisiensi zat besi, memungkinkan peningkatan penyerapan zat besi dari makanan dan penambahan cadangan zat besi. Ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi kronis termasuk obesitas (Bekri et al., 2006). Hepcidin dapat menghambat penyerapan besi enterosit (Laftah et al., 2004) dan selanjutnya telah terbukti menghambat pelepasan zat besi non-heme dari makrofag (Knutson, 2017). Hepcidin adalah pengatur zat besi utama yang menyebabkan hipoferremia dan anemia penyakit kronis (Nemeth et al., 2004).

Pada kehamilan normal, Hepcidin dipertahankan dalam jumlah minimum untuk memaksimalkan transfer zat besi ke janin. Namun pada kehamilan berisiko tinggi terutama yang terkait dengan inflamasi seperti obesitas dan preeklampsia, kadar Hepcidin dilaporkan lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal. Pada perempuan obesitas, kadar Hepcidin di trimester kedua kehamilan lebih tinggi dibandingkan kontrol dengan berat badan normal. Temuan ini akibat faktor inflamasi yang merupakan salah satu regulator utama produksi Hepcidin (Koenig MD et al., 2014).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, peneliti ingin mengetahui hubungan antara kadar Hepcidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara kadar Hepcidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui hubungan antara Kadar Hepcidin dan Kadar Hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

a. Mengetahui kadar Hepcidin pada kehamilan dengan obesitas pada trimester I dan II kehamilan



- b. Mengetahui kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas pada trimester I dan II kehamilan
- c. Mengetahui hubungan antara kadar Hepsidin dengan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas pada trimester I dan II kehamilan.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

- a. Memberi informasi ilmiah tentang kadar Hepsidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas.
- b. Menjadi dasar untuk penelitian lanjutan khususnya peran Hepsidin pada kehamilan dengan obesitas serta komplikasi dan hasil luaran pada kehamilan dengan obesitas
- c. Membantu klinisi dalam memutuskan perlu tidaknya melakukan intervensi pada kehamilan dengan obesitas.
- d. Apabila terbukti ada hubungan antara kadar Hepsidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas maka hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai edukasi kepada orang tua untuk mencegah obesitas dan secara rutin memeriksakan kadar Hepsidin dan hemoglobin selama kehamilan.

#### **1.5 Hipotesis**

Terdapat hubungan antara kadar Hepsidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas. Pada kehamilan dengan obesitas terdapat peningkatan kadar Hepsidin dan penurunan kadar hemoglobin.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hepsidin

Hepsidin termasuk hormon peptide, dikodekan oleh gen *Hepsidin Antimicrobial Peptide* (HAMP) yang terletak pada kromosom 19q13 untuk mentranskripsikan Hepsidin mRNA dan diproduksi terutama oleh hati. Hepsidin terutama disintesis di hati sebagai 84 - asam amino (AA) preprohormone dan ditargetkan ke jalur sekresi dengan urutan target 24 - AA N-terminal. ProHepsidin 60-AA yang dihasilkan diproses lebih lanjut menjadi peptida aktif C-terminal 25-AA yang matang (~2,7 kDa), yang kemudian disekresikan ke dalam sirkulasi. Hepsidin manusia yang mengandung 25 asam amino 25 memiliki empat ikatan disulfida. Domain terminal-N berinteraksi dengan ferroportin. Dalam kondisi fisiologis, N-terminal terpotong pada peptide-20, -22 dan -24 telah diamati dalam urin, tetapi tidak ada atau ada pada konsentrasi rendah di plasma. Isoform Hepsidin yang lebih kecil ini sebagian besar terjadi dalam plasma pada penyakit yang berhubungan dengan peningkatan konsentrasi Hepsidin yang signifikan, seperti sepsis dan gagal ginjal. Makrofag, adiposit, dan jantung dan sel lambung juga mengekspresikan mRNA Hepsidin selain hepatosit tetapi pada tingkat yang lebih rendah. Sementara ekspresi Hepsidin ekstrahepatik semakin jelas, peran fisiologis Hepsidin dalam jaringan ekstrahepatik hanya dipahami sebagian. Produksi Hepsidin ekstra hepatik dapat berperan dalam regulasi lokal tentang terjadi hambatan efluks aliran zat besi (Qian, 2020; Rochette et al., 2015).

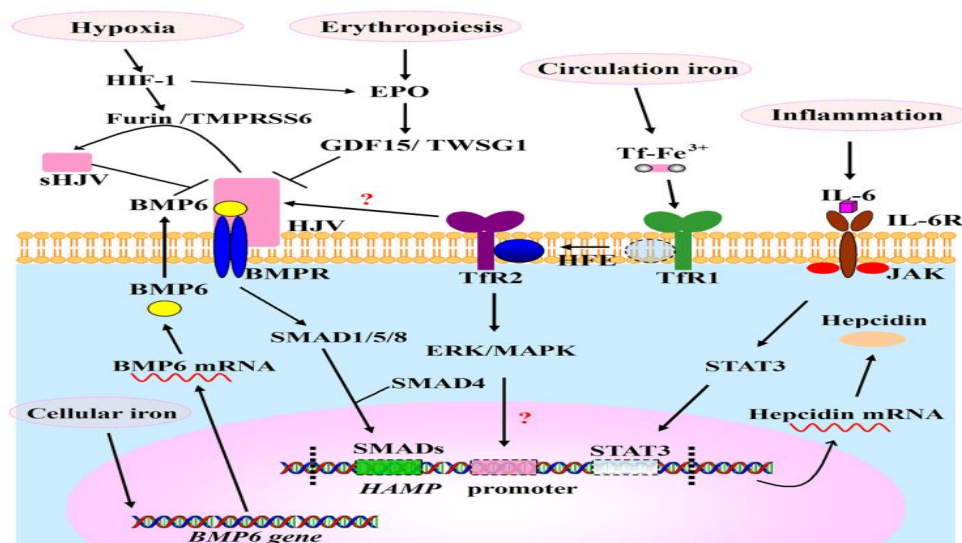
Hepsidin berikatan dengan reseptor membrannya yaitu ferroportin 1 (Fpn1 / IREG1 / Slc40a1 / MTP1). FPN dikodekan oleh gen SLC40A1 terletak pada kromosom 2(2q32). Transmembran protein ini merupakan satu-satunya pembawa (*exporter*) besi seluler ke dalam plasma yang ditemukan secara independen oleh tiga kelompok, yang menginduksi internalisasi dan degradasi kompleks Hepsidin/Fpn1, menekan pengeluaran zat besi dari enterosit tempat zat besi diserap, makrofag yang mendaur ulang hemoglobin zat besi dan hepatosit sebagai sel utama penyimpan zat besi utama, mendorong penurunan ketersediaan zat besi secara sistemik. Selain hepatosit, yang merupakan sumber utama peredaran darah Hepsidin, jenis sel lain seperti makrofag, adiposit, dan jantung dan sel lambung

mengekspresikan mRNA Hepsidin, tetapi pada tingkat yang lebih rendah. Sementara ekspresi Hepsidin ekstrahepatik semakin mapan, peran fisiologis Hepsidin dalam jaringan ekstra hepatic hanya dipahami sebagian. Produksi Hepsidin ekstrahepatik dapat berperan dalam regulasi local tentang fluks besi (Rochette et al., 2015).

Hepsidin disintesis sebagai preproprotein 84-asam amino (AA). Proprotein convertase mirip furin bertanggungjawab untuk pembelahan pro-Hepsidin menjadi Hepsidin. Peptida Hepsidin 25 asam amino manusia mengandung empat ikatan disulfida. Domain N-terminal berinteraksi dengan ferroportin.

Ferroportin manusia dan domain fungsional (12 daerah transmembran yang memiliki panjang 21-23 asam amino). Hepsidin mengikat domain pada loop ekstraseluler ferroportin. Hepsidin berpengaruh pada metabolisme besi melalui regulasi ekspor besi yang dimediasi FPN. Janus kinase 2 (JAK2) mengikat domain sitoplasma ferroportin.

Regulasi molekuler Hepsidin melibatkan jalur JAK/STAT3, BMP/SMAD dan HFE/TfR2 (Gambar 1). Stimulus inflamasi, seperti IL-6, menginduksi sintesis Hepsidin melalui jalur JAK/STAT3. Zat besi seluler hati dapat meningkatkan ekspresi BMP-6. BMP6 yang diproduksi kemudian berinteraksi dengan BMPR dan HJV membentuk kompleks dan mengaktifkan jalur SMAD. Jalur SMAD melibatkan fosforilasi SMAD1, 5, dan 8 (pSMADs), pembentukan kompleks pSMADs/SMAD4, dan selanjutnya translokasi kompleks ini ke nukleus untuk mengaktifkan ekspresi gen Hepsidin. Tf-Fe<sup>2+</sup> ekstraseluler memediasi sinyal besi kedua. Ketika saturasi transferin serum meningkat, Tf-Fe<sup>2+</sup> menggantikan HFE dari TfR1. HFE kemudian berinteraksi dengan TfR2 untuk membentuk kompleks HFE/TfR2. HFE/TfR2 kompleks mengaktifkan transkripsi Hepsidin melalui jalur pensinyalan HJV/BMP/SMAD dan/atau ER/MAPK. Selanjutnya, HJV mengalami pembelahan oleh furin dan TMPRSS6 untuk membentuk HJV terlarut (sHJV), yang secara selektif dapat menghambat ekspresi Hepsidin yang diinduksi BMP. Furin dan TMPRSS6 dapat diatur oleh hipoksia melalui HIF-1. Eritropoiesis dapat mengontrol ekspresi Hepsidin dengan produksi EPO. EPO kemudian menstimulasi ekspresi GDF15, yang bekerja bersama dengan TWSG1 untuk menghambat ekspresi Hepsidin hati dengan cara menghambat jalur BMP/SMAD (Kong et al., 2014).



Gambar 1. Mekanisme regulasi molekuler Hepsidin (Kong et al., 2014).

Pada kehamilan normal, Hepsidin dipertahankan dalam jumlah minimum untuk memaksimalkan transfer zat besi ke janin. Namun pada kehamilan berisiko tinggi terutama yang terkait dengan inflamasi seperti obesitas dan preeklampsia, kadar Hepsidin dilaporkan lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal. Pada perempuan obesitas, kadar Hepsidin di trimester kedua kehamilan lebih tinggi dibandingkan kontrol dengan berat badan normal. Temuan ini akibat faktor inflamasi yang merupakan salah satu regulator utama produksi Hepsidin (Koenig MD et al., 2014).

Produksi Hepsidin dapat dipengaruhi oleh keadaan infeksi, sepsis, penyakit autoimun, trauma dan keganasan. Sepsis adalah keadaan yang menggambarkan respon imunologi sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat menyebabkan disfungsi organ stadium akhir dan kematian. Pada sepsis, terdapat persimpangan antara jalur inflamasi dan hemostatik, dengan aktivasi simultan dari kaskade inflamasi dan koagulasi. Spektrum interaksi ini dapat bervariasi dari trombositopenia ringan hingga koagulasi intravaskular diseminata fulminan. Ada perubahan signifikan pada endotelium dengan gangguan fungsi barrier, vasodilatasi, peningkatan adhesi leukosit, dan pembentukan keadaan prokoagulan. Hal ini menyebabkan akumulasi cairan edema di ruang interstitial, rongga tubuh, dan jaringan subkutan. Di paru-paru, ada gangguan barrier alveolar-endotel dengan akumulasi cairan kaya protein di ruang interstitial paru-paru dan alveoli. Hal ini

dapat menyebabkan ketidakcocokan ventilasi-perfusi sehingga terjadi hipoksia dan penurunan complians paru yang menghasilkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dalam kasus yang ekstrim (Georgieff et al., 2019). Hipoksia memiliki efek mendalam pada penyerapan zat besi dan menghasilkan peningkatan perolehan zat besi dan eritropoiesis. Efek hipoksia pada keseimbangan besi telah dikaitkan dengan regulasi Hepsidin yakni pengatur pusat homeostasis besi. Perbedaan kapasitas O<sub>2</sub> sehingga menyebabkan hipoksia adipositas pada pasien dengan obesitas meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 yang kemudian meningkatkan kadar Hepsidin (Hintze et al., 2011).

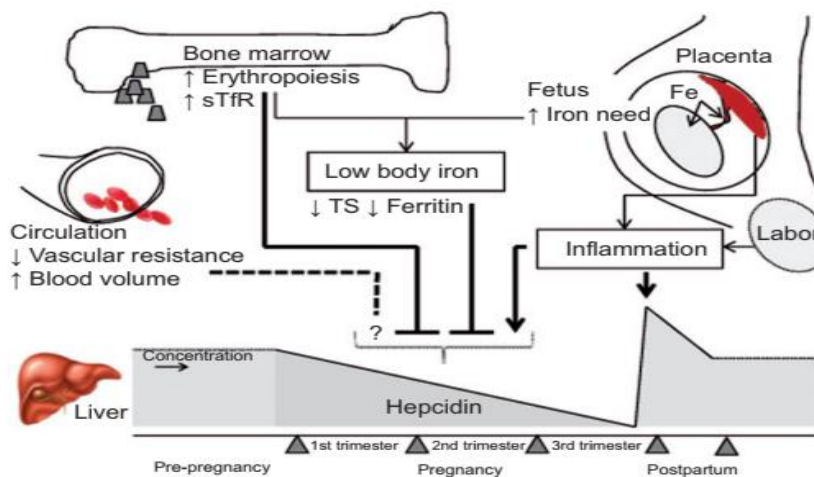
Pasien trauma yang terluka parah sering mengalami anemia terkait cedera yang persisten. Pasien dengan cedera parah mengalami keadaan inflamasi yang berkepanjangan bersamaan dengan cedera traumatis multipel dan kehilangan darah akut. Dengan kehilangan darah akut, peningkatan produksi EPO diharapkan dapat menekan ekspresi Hepsidin untuk membuat besi tersedia untuk eritropoiesis tetapi inflamasi yang berkelanjutan dapat meningkatkan ekspresi Hepsidin untuk mengurangi bioavailabilitas besi untuk patogen. Inflamasi kronis yang disebabkan oleh trauma telah menunjukkan peningkatan regulasi Hepsidin yang menunjukkan jalur alternatif stimulasi Hepsidin independen dari IL-6 dan makrofag dapat menjadi sumber produksi Hepsidin melalui induksi sitokin alternatif (Sihler et al., 2010; Alamo et al., 2016).

Sel kanker adalah sel yang sangat aktif dalam hal kebutuhan metabolismenya. Kelangsungan hidup dan proliferasi mereka tergantung pada pasokan mikro dan makronutrien penting. Salah satu mikronutrien penting ini adalah zat besi. Zat besi penting untuk sintesis DNA, yang merupakan salah satu alasan mengapa depleksi zat besi menyebabkan penghentian siklus sel. Ketika sel kanker diberi makan kadar zat besi subtoksik kronis, mereka berubah menjadi fenotipe yang lebih agresif yang rentan terhadap metastasis. Di sisi lain, sel kanker yang kelaparan dengan penggunaan obat penyerap zat besi menghambat pertumbuhan tumor. Peningkatan kebutuhan zat besi ini memaksa sel kanker untuk beradaptasi dengan kebutuhan metabolisme mereka dengan mengubah ekspresi protein yang terlibat dalam suplai zat besi dan ekspor zat besi dari sel. Dalam hal regulasi transportasi besi, manipulasi Hepsidin oleh sel kanker secara signifikan mempengaruhi ekspor besi dan menyebabkan penyerapan besi dalam sel tumor.

Kadar IL-6 sering meningkat pada kanker dan berhubungan dengan kadar Hepsidin, terutama pada penyakit keganasan yang sudah lanjut (Vela et al., 2018).

Hepsidin menurun pada anemia defisiensi besi, anemia hemolitik dan anemia dengan eritropoiesis yang tidak adekuat. Selama proses eritropoiesis, mekanisme penekanan produksi Hepsidin berbeda prosesnya tergantung kondisi patologisnya. Meskipun mekanisme molekuler eritropoiesis yang menekan Hepsidin belum jelas sampai saat ini, kemungkinan mekanisme ini melibatkan protein-protein yang mudah larut (*solubles protein*) yang dihasilkan oleh eritroblas yang sedang berkembang di sumsum tulang belakang, penurunan sirkulasi atau cadangan zat besi dan hipoksia. *Growth differentiation factor 15* (GDF15) dan *twisted gastrulation protein* (TWSG1) merupakan dua protein yang dihasilkan oleh prekursor-prekursor eritroid dalam memediasi penekanan Hepsidin pada anemia dengan eritropoiesis yang tidak adekuat. GDF15 termasuk anggota TGF superfamili. TWSG1 merupakan BMP-binding protein yang dihasilkan pada awal maturasi eritroblas. Hepsidin menurun karena hipoksia tetapi regulasi fisiologis yang relevan dengan kondisi ini masih belum jelas. Perubahan dalam jalur *hypoxia-inducible factor* (HIF) *in vivo* dapat mempengaruhi ekspresi Hepsidin (Nemeth, 2004).

Cadangan zat besi ibu berkurang selama kehamilan sebagai akibat dari peningkatan kebutuhan zat besi karena pertumbuhan janin. Selain itu, zat besi dibutuhkan untuk eritropoiesis untuk menjaga kadar hemoglobin ibu yang menurun sebagai efek dari ekspansi plasma akibat penurunan resistensi pembuluh darah perifer dan penurunan tekanan darah. Namun, inflamasi (tingkat rendah) selama masa kehamilan dan pascapartum meningkatkan kadar Hepsidin. Konsekuensi dari perubahan hemodinamik pada kadar Hepsidin tidak diketahui. Efek dari faktor-faktor regulasi Hepsidin (TS, sTfR, ferritin, zat besi, eritropoiesis) selama kehamilan adalah penurunan Hepsidin bertahap selama kehamilan, peningkatan langsung kadar Hepsidin postpartum dan selanjutnya menormalkan kadar Hepsidin (Van Santen et al., 2013).



Gambar 2. Gambaran skematik regulasi Hepsidin selama kehamilan (Van Santen et al., 2013)

Hubungan antara obesitas dan penyakit inflamasi mungkin disebabkan oleh mediator inflamasi terkait adipositas tentang jalur regulasi zat besi. Sitokin proinflamasi IL-6, seringkali meningkat pada obesitas, terbukti dengan induksi ekspresi Hepsidin, negatif regulator usus absorpsi besi, pengeluaran zat besi makrofag dan mobilisasi cadangan besi di hati. Pada perempuan tidak hamil yang gemuk, regulasi Hepsidin meningkat. Selama kehamilan yang sehat, Hepsidin berkurang sehingga memungkinkan peningkatan transfer zat besi ke janin. Oleh karena itu, obesitas pada kehamilan dapat menyebabkan kelebihan Hepsidin dan penurunan transfer zat besi ke janin. Hubungan antara ibu yang obesitas, inflamasi, dan status besi belum diperiksa secara ekstensif, dengan hasil yang bervariasi (Dao, 2013; Jones et al., 2016; Cao, 2016; Flores-Quijano et al., 2019; Garcia-Valdes et al., 2015; Abioye, 2020).

## 2.2 Hemoglobin

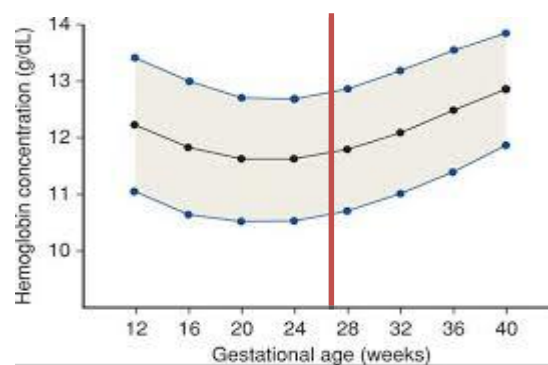
*World Health Organization (WHO)* dan *American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)* mendefinisikan kadar hemoglobin pada ibu hamil adalah 11 gr/dl pada trimester I dan III dan 10,5 gr/dl pada trimester II.

Besi merupakan elemen penting dalam biologi. Kemampuannya untuk menjalani siklus redoks antara dua keadaan oksidasi yang dominan,  $\text{Fe}^{3+}$  (ferri) dan  $\text{Fe}^{2+}$  (ferro), mendasari kepentingan fungsionalnya sebagai kofaktor yang diperlukan untuk aktivitas banyak enzim esensial dan molekul lain. Secara khusus, zat besi terkandung dalam gugus heme fungsional, komponen dalam rantai transpor elektron serta molekul pembawa oksigen hemoglobin. Sebagian besar zat besi dalam tubuh manusia (sekitar 65%) terkandung dalam hemoglobin yang membawa sel darah merah. Sekitar 2 mg besi diserap setiap hari di duodenum dan jejunum proksimal. Pada *brush border* enterosit, terdapat berbagai protein impor besi, dan jalur spesifik absorpsi untuk dua bentuk ion besi ( $\text{Fe}^{2+}$  dan  $\text{Fe}^{3+}$ ; keduanya merupakan molekul besi non-heme) dan juga untuk besi yang berasosiasi dengan besi heme. Besi non-heme dikaitkan dengan berbagai protein penyimpanan, termasuk ferritin, sedangkan besi heme hadir dalam hemoprotein seperti myoglobin atau hemoglobin. Hal ini diimbangi dengan kehilangan akibat deskuamasi kulit, pengelupasan sel epitel usus dan kehilangan darah. Besi terikat dan diangkut dalam tubuh melalui transferin dan disimpan dalam molekul ferritin. Prekursor eritroid membutuhkan lebih banyak zat besi daripada jenis sel lain dalam tubuh, dan mengambil zat besi secara eksklusif melalui transferin. Transpor besi ke mitokondria disediakan oleh mitoferrin-1, pengangkut besi mitokondria 1 dari prekursor eritroid. Mitoferrin-1 berinteraksi dengan transporter pengikat ATP dan berikatan dengan ferrochelatase untuk membentuk kompleks oligomer, memungkinkan pengambilan besi dan biosintesis heme. Sekitar 75% besi tubuh berada pada hemoglobin dan sisanya 90 % tersimpan dalam bentuk ferritin. Mempertahankan tingkat optimal zat besi dalam sirkulasi sangat penting untuk fungsi sel dan jaringan. Misalnya, terlalu sedikit zat besi dapat menyebabkan eritropoiesis terbatas zat besi dan anemia, sedangkan terlalu banyak dapat menyebabkan kelebihan zat besi jaringan dan penyakit terkait (Abbaspour et al., 2014; Waldvogel-Abramowski et al., 2014; Wallace, 2016).

Tinggi rendahnya kadar hemoglobin selama kehamilan mempunyai pengaruh terhadap berat bayi lahir karena dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin di dalam kandungan. Hal ini didasarkan pada penurunan kadar hemoglobin selama kehamilan yang disebabkan oleh tidak proporsionalnya ekspansi volume antara plasma dan eritrosit. Pada wanita sehat dengan zat besi yang cukup,



hemoglobin konsentrasi berubah secara signifikan selama kehamilan untuk mengakomodasi peningkatan volume darah janin dan kebutuhan zat besi. Konsentrasi menurun selama trimester pertama, mencapai titik terendah pada trimester kedua, dan mulai meningkat lagi pada trimester ketiga. Saat ini, tidak ada rekomendasi WHO tentang penggunaan titik potong hemoglobin yang berbeda untuk anemia pada trimester pertama, tetapi diketahui bahwa selama trimester kedua kehamilan, hemoglobin konsentrasinya berkurang sekitar 5 g/l. Proporsi ini jauh lebih besar selama trimester kedua. Kadar Hb normal berdasarkan usia kehamilan ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Kadar Hb berdasarkan usia kehamilan (Cunningham, F.G et al., 2018)

Hemodilusi pada kehamilan merupakan proses fisiologis normal yang menyebabkan penurunan hemoglobin akibat peningkatan volume plasma. Kebutuhan zat besi secara keseluruhan selama kehamilan secara signifikan lebih besar daripada dalam keadaan tidak hamil. Kebutuhan zat besi meningkat secara eksponensial selama kehamilan untuk memenuhi peningkatan kebutuhan unit fetoplasenta, untuk meningkatkan massa eritrosit ibu, dan untuk mengkompensasi kehilangan zat besi saat melahirkan. (Garzon et al., 2020).

### 2.3 Obesitas Dalam Kehamilan

Obesitas menunjukkan ketidakseimbangan antara tinggi badan dan berat badan akibat jaringan lemak yang berlebihan dari dalam tubuh sehingga terjadi berat badan yang berlebih atau obesitas (Pellonpera et al., 2019). Kelebihan berat badan atau obesitas, umumnya dialami pada perempuan hamil di usia berapapun. Namun, obesitas akan meningkat setelah usia 35 tahun. Kenaikan berat badan

normal saat kehamilan berkisaran 12-16 kg. Obesitas dalam kehamilan terjadi apabila penambahan berat ibu melebihi berat badan normal.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya obesitas pada kehamilan. Mekanisme hubungan antara paritas dan obesitas tidak jelas, meskipun beberapa bukti menunjukkan bahwa konsentrasi glukosa, asam lemak dan asam amino yang tinggi dapat berkontribusi pada penambahan berat badan selama kehamilan dan postpartum, sehingga meningkatkan risiko obesitas. Selama kehamilan, pelepasan hormon kortikotropin dari plasenta mendorong aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan konsentrasi kortisol pada perempuan hamil yang dapat berkontribusi pada mekanisme patofisiologi obesitas. Selain itu, selama kehamilan, beberapa faktor seperti stres, depresi, dan kecemasan juga berperan dalam hiperaktivitas hipotalamus-hipofisis-adrenal. Perempuan dengan beberapa anak mungkin mengalami kenaikan berat badan akibat aktivitas fisik yang berkurang. Perempuan dengan anak lebih lanjut memiliki lebih sedikit waktu untuk fokus pada perilaku kesehatan termasuk manajemen berat badan (Taghdir et al., 2020).

Obesitas pada kehamilan lebih rentan terjadi pada perempuan lebih tua. Obesitas merupakan kondisi medis yang paling umum pada perempuan usia reproduksi. Usia yang lebih tua dikaitkan dengan peningkatan prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas. Peningkatan paritas, perubahan hormonal, dan gaya hidup yang kurang aktif dapat menyebabkan obesitas pada perempuan yang lebih tua. Selain itu, berat badan yang dipertahankan selama kehamilan seringkali sulit untuk diturunkan oleh Perempuan yang lebih tua, bahkan untuk perempuan gemuk, berkontribusi terhadap peningkatan IMT dari waktu ke waktu (Mosha et al., 2021).

Pekerjaan dapat mempengaruhi obesitas pada perempuan hamil. Berbagai bentuk pekerjaan dan sarana transportasi berkontribusi pada peningkatan kelebihan berat badan dan obesitas. Pekerjaan berhubungan dengan faktor sosial ekonomi dan gaya hidup seperti kurangnya aktivitas fisik dan aktivitas menetap, sehingga dianggap sebagai faktor prediktor terjadinya obesitas. Perempuan dewasa yang bekerja dua kali lebih mungkin mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Juga, selama masa subur, hormon seks memiliki dampak yang signifikan pada timbunan lemak, sehingga meningkatkan risiko kelebihan berat badan pada perempuan (Zubery et al., 2021).

Status sosial ekonomi rendah telah dikaitkan dengan obesitas ibu. Perempuan berpenghasilan rendah lebih mungkin mengalami obesitas daripada perempuan berpenghasilan tinggi. Informasi prenatal memberikan kesempatan unik untuk pencegahan dan intervensi obesitas. Pada perempuan berpenghasilan rendah lebih sulit untuk mengakses informasi prenatal mengenai target kenaikan berat badan, Risiko obesitas pada kehamilan dan pencegahan obesitas yang biasanya didapat pada pasien yang melakukan ANC pada spesialis kandungan (Anderson et al., 2015). Bagi perempuan berpenghasilan rendah, asupan makanan cepat saji dapat meningkatkan suplai kalori, yang cukup untuk menjelaskan peningkatan IMT pada ibu hamil (Chen et al., 2018).

Obesitas pada kehamilan dapat dipengaruhi oleh gaya hidup. Gaya hidup seperti kurangnya beraktifitas dan makan makanan tidak sehat yang tinggi kalori dapat meningkatkan kejadian obesitas pada kehamilan. Gaya hidup sehat mencegah risiko komplikasi kehamilan dan membantu menjaga kesehatan ibu dan anak. Dalam fase kehidupan ini khususnya calon orang tua sering kali sangat termotivasi untuk mengoptimalkan gaya hidup mereka dan menerima rekomendasi yang tepat. Perempuan dan pasangan yang ingin memiliki anak kurang menyadari bahwa gaya hidup mereka mempengaruhi kesuburan, jalannya kehamilan dan juga kesehatan anak di kemudian hari. Rekomendasi dari Healthy Start – Young Family Network (Netzwerk Gesund ins Leben) dimaksudkan untuk membantu berkontribusi pada gaya hidup yang mempromosikan kesehatan dan dengan demikian meningkatkan kesehatan ibu dan anak dan mencegah kelebihan berat badan jangka panjang dan penyakit terkait (Koletzko et al., 2018).

Obesitas maternal dapat menyebabkan beberapa komplikasi baik pada ibu hamil maupun pada janin, pada masa kehamilan awal ibu dapat menyebabkan terjadi nya aborsi spontan, kelainan kongenital (defek neural tube, spina bifida, penyakit jantung bawaan, omphalocele). Sedangkan pada masa kehamilan akhir dapat menyebabkan terjadinya hipertensi dalam kehamilan, preeklampsia, diabetes melitus gestasional, kelahiran prematur, dan lahir mati. Pada masa mendekati persalinan, pilihan persalinan seksio sesaria menjadi meningkat, dan morbiditas selama tindakan operasi juga meningkat (Lynch AM et al., 2012). Komplikasi yang dapat terjadi pada janin dan neonatus yaitu makrosomia, distosia bahu, berat badan lahir besar dan obesitas anak. Sedangkan pada wanita dengan obesitas dan

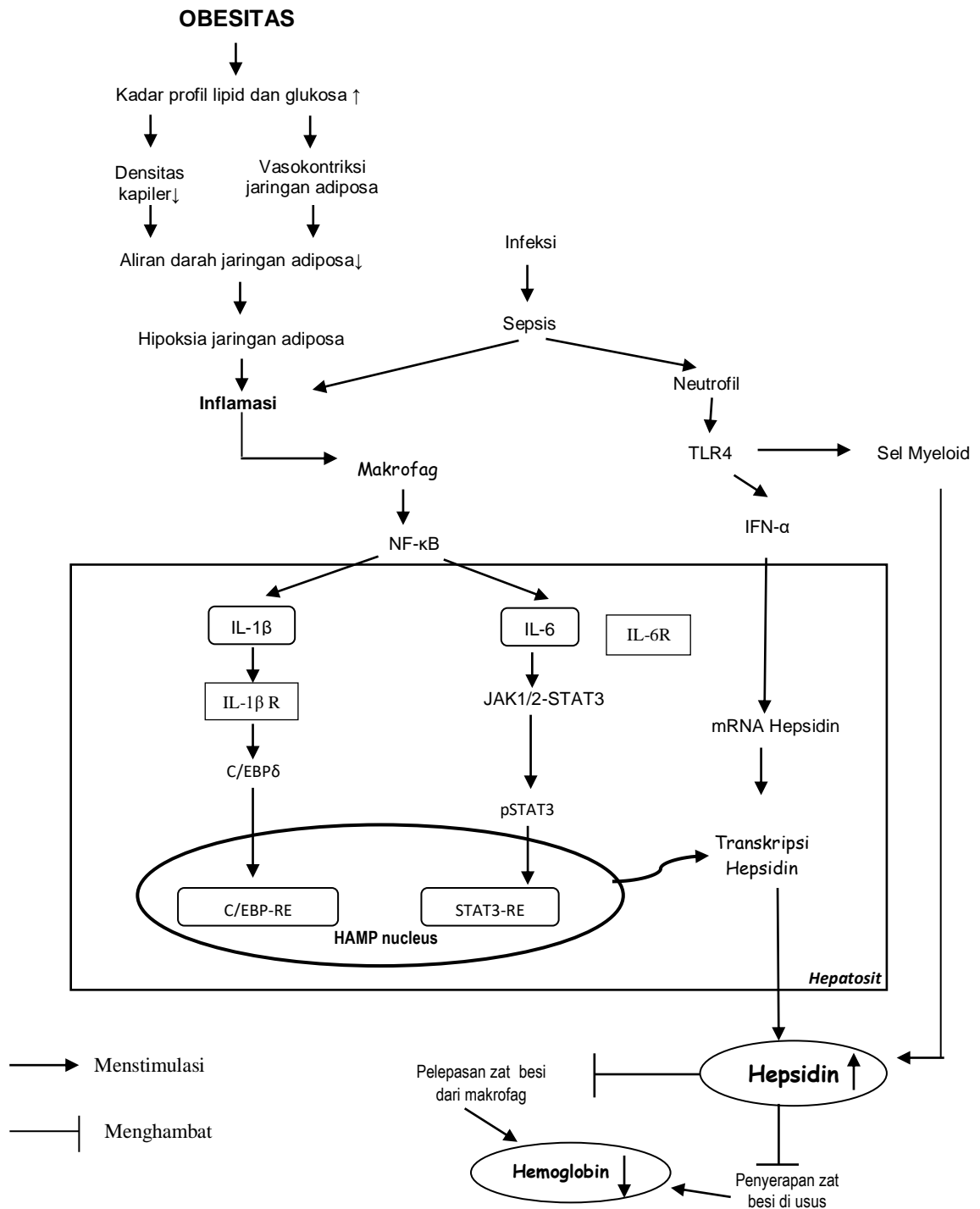
diabetes gestasional beresiko melahirkan bayi dengan makrosomia dengan berat badan 90 persentil Large for Gestasional Age (LGA) atau setara dengan 4,5 kg. Obesitas maternal juga berkaitan dengan pertumbuhan janin yang abnormal atau terjadinya makrosomia pada janin (Sewell MF et al., 2006) .

Obesitas ibu pada kehamilan dapat mempengaruhi pertumbuhan janin yang abnormal, Dalam hal ini janin dapat mengalami makrosomia, makrosomia adalah suatu keadaan dimana bayi lahir dengan ukuran yang lebih besar atau berat badan lebih dari 4000 gram (Prawirohardjo., 2012)

Terdapat dua hal yang dapat mencegah terjadinya obesitas pada ibu hamil yaitu pengaturan nutrisi dan pola makan pada ibu hamil. Ibu hamil sebaiknya menghindari makan makanan yang mengandung banyak lemak terutama lemak jenuh. Lemak jenuh dapat memudahkan terjadinya gumpalan lemak yang menempel pada dinding pembuluh darah. Konsumsi lemak sedikit (30% dari jumlah keseluruhan kalori yang dikonsumsi). Selain itu, kurangi konsumsi karbohidrat yang berlebihan supaya berat badan dapat berada diposisi normal (Sulistyoningsih H., 2012) . Ibu hamil harus memiliki pola makan dan aktivitas fisik yang baik. Aktivitas fisik bermanfaat mengendalikan berat badan dengan membakar kalori. Pola hidup baik dapat mencegah hiperkolesterolemia dan hipertensi (Dewi et al., 2013) . Tatalaksana Obesitas Pada ibu hamil Terdapat beberapa guideline yang menjelaskan tentang tatalaksana obesitas pada ibu hamil. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologist (RANZCOG) menyatakan penatalaksanaan obesitas sebaiknya dibantu oleh ahli gizi dan spesialisasi kedokteran keluarga. Ada beberapa teknik yang direkomendasikan yaitu teknik motivational interviewing yang disesuaikan dengan kondisi pasien dan juga patient-centered yang bertujuan untuk mengontrol gaya hidup, diet dan olahraga. Wanita obesitas dapat melakukan operasi bariatrik diketahui dapat memberikan dampak yang positif pada ibu dan bayi, namun disarankan untuk melakukan konsultasi pada ahli gizi terlebih dahulu, setelah melakukan operasi bariatrik pasien sebaiknya diberikan suplementasi, suplemen yang dapat diberikan seperti vitamin B12, zat besi, folat, vitamin D, dan kalsium (RANZCOG., 2013) . Institute of Medicine (IOM) tahun 2009 dalam panduannya merekomendasikan penambahan berat badan 6,8-11,3 kg untuk wanita yang belum hamil, kemudian untuk wanita sebelum hamil obesitas berat badan 5,0- 9,1 kg pada kehamilan tunggal. Beberapa suplemen yang

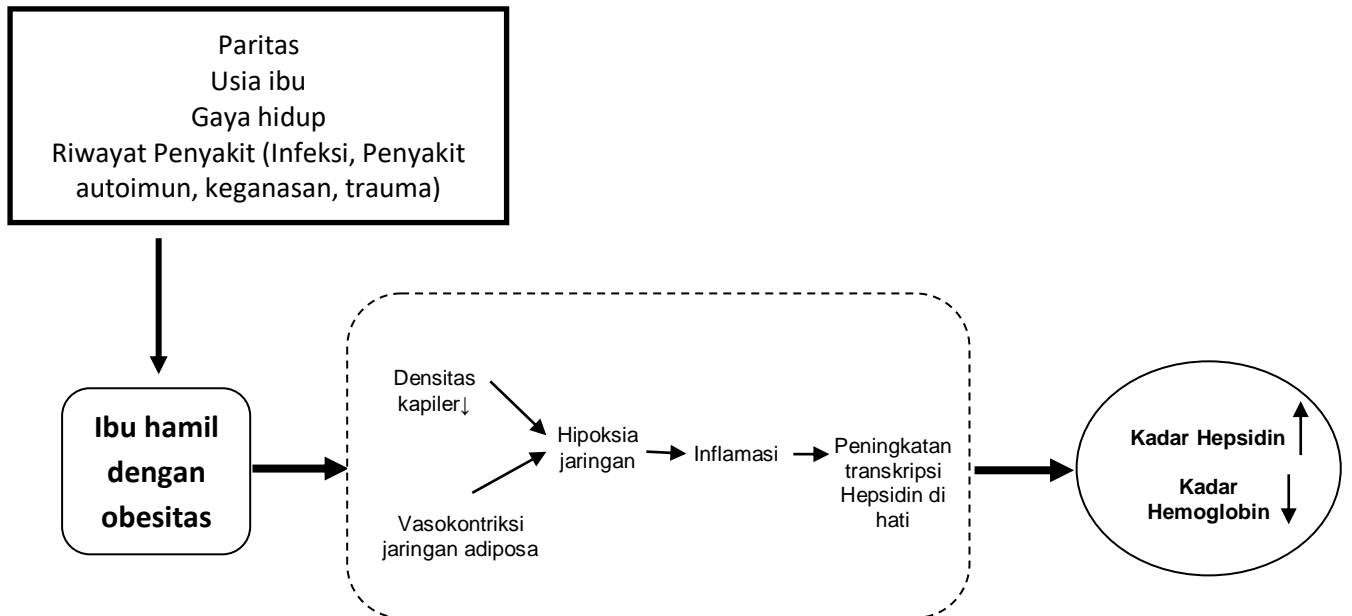
dianjurkan pada pasien sebelum kehamilan yaitu asam folat 5 mg perhari pada wanita dengan IMT  $>30\text{kg/m}^2$  (Gilmore LA et al., 2015). Berdasarkan guideline RCOG merekomendasikan pemberian suplemen vitamin D, hal ini dikarenakan ditemukan adanya korelasi terbalik antara IMT dengan kadar vitamin D. Berdasarkan guideline RANZCOG merekomendasikan 150 mcg yodium per hari dan vitamin D bila pasien memiliki status defisiensi vitamin D (Pellonpera O., 2018)

### 2.4 Kerangka Teori

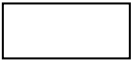



Gambar 4. Kerangka Teori


## 2.5 Kerangka Konsep



Keterangan :

 : variabel perancu

 : variabel terikat

 : variabel antara

 : variabel bebas

Gambar 5. Kerangka Konsep