

**DISERTASI**

**HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN, HEP SIDIN, DAN FERITIN  
DENGAN OUTCOME KEHAMILAN TRIMESTER III PADA IBU YANG  
TERPAPAR EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) SEJAK  
PERIODE PRAKONSEPSI DI KECAMATAN POLONGBANGKENG  
UTARA, TAKALAR**

**THE RELATIONSHIP OF HEMOGLOBIN, HEP SIDIN AND FERRITIN  
LEVELS WITH THIRD TRIMESTER PREGNANCY OUTCOMES IN  
MOTHERS EXPOSED TO MORINGA LEAF EXTRACT SINCE THE  
PRECONCEPTION PERIOD IN NORTH POLONGBANGKENG  
DISTRICT, TAKALAR**



**ABDUL FARIS**

**K013181029**

**PROGRAM DOKTOR ILMU KESEHATAN MASYARAKAT  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**DISERTASI**

**HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN, HEPSIDIN, DAN FERITIN  
DENGAN OUTCOME KEHAMILAN TRIMESTER III PADA IBU  
YANG TERPAPAR EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*)  
SEJAK PERIODE PRAKONSEPSI DI KECAMATAN  
POLONGBANGKENG UTARA, TAKALAR**

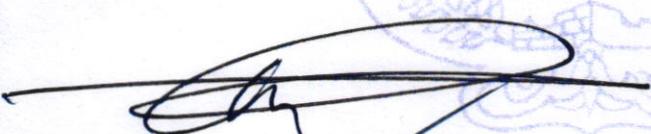
Disusun dan diajukan oleh

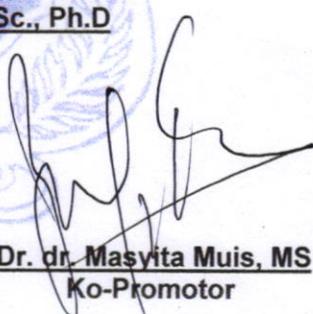
**ABDUL FARIS**  
Nomor Pokok K013181029

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi  
pada tanggal 07 Desember 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasehat,

  
Prof. dr. Veri Hadju, M.Sc., Ph.D  
Promotor

  
Prof. Dr. Aminuddin Syam, SKM, M. Kes, M. Med. Ed  
Ko-Promotor

  
Dr. dr. Masyita Muis, MS  
Ko-Promotor

Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat  
Universitas Hasanuddin,



Prof. Sukri Palutturi, SKM, M. Kes, M. Sc. PH., Ph.D

Ketua Program Studi Doktor (S3)  
Ilmu Kesehatan Masyarakat



Prof. Dr. Aminuddin Syam, SKM, M. Kes, M. Med. Ed

## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Abdul Faris

NIM : K013181029

Program Studi : Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan disertasi yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan disertasi.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2023

Yang Menyatakan,



Abdul Faris

## PRAKATA

Puji Syukur senantiasa dipanjatkan kehadiran Allah Subhanahu Wata'ala atas limpahan rahmat, taufiq serta hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil penelitian dengan judul Hubungan kadar hemoglobin, hepsidin dan feritin dengan outcome kehamilan trimester III pada ibu yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi di Kecamatan Polongbangkeng Utara, Takalar

Penyusunan disertasi ini merupakan bagian persyaratan untuk mendapatkan gelar Doktor Kesehatan Masyarakat pada Program Studi Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Disertasi ini dapat terselesaikan berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu perkenankan penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada bapak Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc, Ph.D, selaku pembimbing sekaligus Promotor; Prof. Dr. Aminuddin Syam, SKM, M.Kes, M.MedEd selaku co-Promotor 1 dan Dr. dr. Masyita Muis, MS selaku co-Promotor 2 yang dengan tulus dan ikhlas meluangkan waktunya senantiasa memberikan dorongan, arahan dan bimbingan dan masukan sehingga disertasi ini bisa diselesaikan.

Dalam kesempatan ini pula secara tulus penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada semua pihak, terutama kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar di Program Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat.
2. Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D, selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi pada Sekolah Pascasarjana.
3. Prof. Sukri Palutturi, S.KM., M.Kes., M.Sc.Ph., Ph.D, selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan Pendidikan di di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
4. Prof. Dr. Aminuddin Syam., SKM., M.Med.Ed, selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi program Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
5. Prof. Dr.Ir. Muhammad Basir Cyo, SE.,MS, Prof. Dr. Ir. Alamsyah, ST, MT, dan Prof. Dr. Rosmala Nur, M.Si yang telah memberi motivasi

untuk melanjutkan sekolah program doktoral dan memfasilitasi kerjasama Program Pendidikan S3 antara Fakultas kesehatan Masyarakat Universitas Tadulako dan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.

6. Prof. Dr. Sri Sumarmi, SKM., M.Si, Prof. Dr. dr. H. Muh. Tahir Abdullah, M.Sc, Prof. Dr. Masni, Apt., MSPH dan Dr. Erniwati Ibrahim, SKM., M.Kes selaku tim penguji yang telah banyak membantu memberikan masukan yang berarti dalam pembuatan disertasi ini.
7. Seluruh dosen pengajar S3 Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.
8. Bupati Takalar, bapak camat, bapak lurah, dan kepala desa di wilayah Kecamatan Polongbangkeng Utara, Kabupaten Takalar untuk izin melaksanakan penelitian di lokasi penelitian di Kabupaten Takalar
9. Saudara seperjuangan Dr. dr Christian Lopo, Sp.THT, Dr. dr. Rahma, Sp.A, M.Kes, Dr. dr. Haerani Harun, Sp.PK, M.Kes, Dr. dr. Miranti, M.Kes, Dr. dr. Rosa Dwi Wahyuni, Sp.PK, M.Kes, Dr. Rahayu Nurul Reski, S.Si, Dr. Abdul Farid Lewa, M.Kes serta yang turut membantu yaitu Putri, Bidan Kasturi dan analis Sahriani serta kepada seluruh enumerator yang telah membantu dalam penyelesaian proses dan tahapan penelitian.

10. Staf Adminitrasi Prodi S3 Ibu Irma Suryani dan Syamsiah Malik serta rekan-rekan mahasiswa Pascasarjana S3 Ilmu Kesehatan Masyarakat Angkatan 2018, atas bantuan yang bermanfaat bagi penulis.

Ucapan Terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada orang tua saya tercinta, H. Abdul Halik (alm) dan Hj. St. Ramlah (almh) serta H. M. Saleh (alm) dan Hj. St. Jahorah (almh); mertua Idris Muhammad (alm) dan Hj. Muriani; istri tercinta Bdn. Irmayanti, S.Tr.Keb.; anak-anak tersayang Ika Wildana Amalia, S.Ked, Aliyah Nawal Ramadhani dan Mohammad Kholil Abrar serta semua keluarga dan sahabat atas pengertian, kesabaran, dukungan moril dan materil, dukungan doa dan cinta kasih yang tidak ternilai dalam menjalankan studi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan disertasi ini tidaklah sempurna, oleh karena itu kritik dan saran penulis terima dengan senang hati. Mudah-mudahan disertasi ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu, khususnya dalam bidang pembelajaran dan penilaian. Akhir kata semoga semua bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak menjadi amal kebajikan dan mendapat imbalan yang setimpal dari Allah SWT. Amin.

Makassar, Desember 2023

Penyusun

ABDUL FARIS

## ABSTRAK

**ABDUL FARIS.** Hubungan kadar hemoglobin, hepsidin dan feritin dengan outcome kehamilan trimester III pada ibu yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi di Kabupaten Takalar. (Dibimbing oleh: Veni Hadju, Aminuddin Syam, Masyita Muis)

Anemia selama kehamilan adalah masalah yang dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas ibu dan luaran kehamilan. *Moringa oleifera* mengandung makro dan micronutrient yang jika diberikan sejak masa prakonsepsi dapat mencegah anemia ibu hamil dan memperbaiki luaran kehamilan. Tujuan penelitian yaitu melihat efek paparan ekstrak daun kelor terhadap pencegahan anemia pada ibu hamil dan memperbaiki luaran kehamilan.

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain kohort prospektif. Subyek penelitian adalah ibu hamil trimester III yang terdiri dari kelompok terpapar ( $n=26$ ) dan kelompok tidak terpapar ekstrak daun kelor ( $n=30$ ). Dilakukan pemeriksaan kadar hemoglobin, hepsidin dan feritin dengan menggunakan metode ELISA (*Enzyme-link immune sorbent*). Kemudian mengukur luaran kehamilan meliputi berat badan lahir dan panjang badan lahir. Data dianalisis dengan uji T tidak berpasangan dan analisis kovarians (Ancova).

Hasil analisis terhadap kelompok terpapar dan tidak terpapar ekstrak daun kelor meliputi kejadian anemia (11,5% vs 30,0%,  $p=0.176$ ); rata-rata kadar Hb ( $11.99 \pm 1.74$  vs  $12.02 \pm 2.02$  gr%,  $p=0.958$ ); rata-rata kadar hepsidin ( $35.47 \pm 14.57$  vs.  $30.68 \pm 5.86$  ng/mL,  $p=0,104$ ) dan feritin ( $147.97 \pm 101.78$  vs  $140.99 \pm 129.14$  ng/mL,  $p=0.825$ ) serta luaran kehamilan meliputi rata-rata BBL ( $3042 \pm 412$  vs.  $2993 \pm 296$  gram,  $p=0,693$ ) dan rata-rata PBL ( $48.62 \pm 1.675$  vs  $48.23 \pm 2.329$  cm,  $p=0,490$ ). Meskipun ada kecenderungan terpapar ekstrak daun kelor lebih baik daripada tidak terpapar, namun efek tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Uji ANCOVA untuk melihat efek paparan ekstrak daun kelor melalui kadar hepsidin menunjukkan hubungan bermakna terhadap BBL ( $p=0.045$ ) dan PBL ( $p=0.013$ ) dimana nilai  $p < 0,05$ . Paparan daun kelor sejak masa prakonsepsi cenderung dapat mencegah terjadinya anemia pada ibu hamil serta memperbaiki luaran kehamilan. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak.

Kata kunci : Prakonsepsi, *Moringa Oleifera*, hepsidin, feritin, luaran kehamilan



## ABSTRACT

**ABDUL FARIS.** The relationship of hemoglobin, hepcidin and ferritin levels with third trimester pregnancy outcomes in mothers exposed to Moringa leaf extract since the preconception period in Takalar Regency. (Supervised by: **Veni Hadju, Aminuddin Syam, Masyita Muis**)

Anemia during pregnancy is a health problem associated with maternal morbidity and mortality and pregnancy outcomes. Moringa oleifera contains macro and micronutrients which if given since preconception can prevent anemia in pregnant women and improve pregnancy outcomes. The aim of the study was to analyze the effect of Moringa leaf extract supplementation on preventing anemia in pregnant women and poor pregnancy outcomes.

This research is an observational study with a prospective cohort research design. The subjects of the study were third trimester pregnant women consisting of an exposed group (n=26) and a group not exposed to Moringa leaf extract (n=30). Hemoglobin, hepcidin and ferritin levels were examined using the ELISA (Enzyme-linked immune sorbent) method. Then measure the outcome of pregnancy including birth weight and birth length. Data were analyzed with unpaired T test and covariance analysis (Ancova).

The present study reports on the incidence of anemia (11.5% vs. 30.0%,  $p=0.176$ ); average Hb level ( $11.99 \pm 1.74$  vs.  $12.02 \pm 2.02$  gr%,  $p=0.958$ ); mean levels of ferritin ( $147.97 \pm 101.78$  vs.  $140.99 \pm 129.14$  ng/mL,  $p=0.825$ ) and hepcidin ( $35.47 \pm 14.57$  vs.  $30.68 \pm 5.86$  ng/mL,  $p=0.104$ ). Pregnancy outcomes included an average birth weight of  $3042 \pm 412$  grams compared to  $2993 \pm 296$  grams ( $p=0.693$ ) and an average birth length of  $48.62 \pm 1.675$  cm compared to  $48.23 \pm 2.329$  cm ( $p=0.490$ ). The effect of exposure to Moringa leaf extract was not statistically significant ( $p>0.05$ ), despite the inclination that exposure was preferable to no exposure. Birth weight ( $p=0.045$ ) and birth length ( $p=0.013$ ) were found to be significantly affected by exposure to Moringa leaf extract through hepcidin levels, with a p-value of less than 0.05, according to the ANCOVA test. Pregnant women who take moringa leaves tend to have better pregnancy outcomes and are less likely to develop anemia. Larger sample sizes and additional study are required.

Keywords: Preconception, Moringa oleifera, hepcidin, ferritin, pregnancy outcome



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>li</b>
<b>PRAKATA.....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	11
1.3. Tujuan Penelitian .....	12
1.4. Manfaat Penelitian .....	13
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>15</b>
2.1. Anemia Dalam Kehamilan .....	15
2.1.1. Definisi .....	16
2.1.2. Epidemiologi Anemia Pada Ibu Hamil .....	18
2,1.3. Klasifikasi Anemia .....	19

2,1.4. Etiologi Anemia Defisiensi Pada Wanita Hamil .....	21
2.1.5. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Anemia Pada Ibu Hamil ....	22
2.1.6. Anemia Defisiensi Besi .....	30
2.1.6.1. Definisi .....	30
2.1.6.2. Etiologi .....	31
2.1.6.3. Patogenesis .....	32
2.1.6.4. Patofisiologi .....	33
2.1.6.5. Diagnosis .....	34
2.1.6.6, Pemeriksaan Hematologi Anemia Defisiensi Besi .....	36
2.1.6.7. Pemeriksaan Biokimia Anemia Defisiensi Besi .....	39
2.2. Tinjauan Umum Tentang Feritin Pada Ibu Hamil.....	44
2.2.1. Definisi .....	44
2.2.2. Struktur Feritin .....	46
2.2.3. Fungsi Feritin .....	49
2.2.4. Feritin Dalam Kehamilan .....	51
2.3. Tinjauan Umum Hepsidin Pada Ibu Hamil .....	53
2.3.1. Definisi .....	53
2.3.2. Sintesis .....	53
2.3.3. Mekanisme Kerja .....	55
2.3.4. Faktor Yang Mempengaruhi Aktifitas Hepsidin .....	56
2.3.5. Struktur Hepsidin .....	58
2.3.6. Peran Hepsidin Dalam metabolisme Besi .....	60

2.3.7. Fungsi Hepsidin Dalam Regulasi Besi Normal .....	64
2.3.8. Hepsidin Dalam Kehamilan .....	64
2.4. Metabolisme Besi .....	67
2.2.1. Penyerapan Zat Besi .....	68
2.2.2. Transport Besi .....	70
2.2.3. Distribusi zat Besi .....	71
2.2.4. Sintesis Hemoglobin .....	72
2.2.5. Kebutuhan Zat Besi .....	74
2.5. Tinjauan Umum Tentang Ekstrak Daun Kelor .....	75
2.5.1. Senyawa Aktif daun Kelor.....	76
2.5.2. Kandungan Gizi Daun Kelor .....	77
2.5.3. Potensi Farmakologik Kelor .....	82
2.6. Status Gizi Wanita Prakonsepsi .....	90
2.3.1. Definisi .....	91
2.3.2. Pentingnya Gizi Prakonsepsi .....	92
2.3.3. Kebutuhan Gizi pada Masa Prakonsepsi .....	93
2.3.4. Asupan Gizi Prakonsepsi .....	96
2.3.5. Perawatan Prakonsepsi .....	97
2.7. Intervensi Gizi Wanita Prakonsepsi .....	101
2.7.1. Terpapar Asam Folat .....	101
2.7.2. Terpapar FA, IFA, dan MMN .....	102
2.7.3. Terpapar vitamin D .....	103

2.7.4. Terpapar protein .....	104
2.7.5. Terpapar Zat Besi (Fe) .....	104
2.7.6. Kesadaran Wanita Prakonsepsi Terhadap Terpapar .....	105
2.7.7. Survei Status Gizi Pada Wanita Prakonsepsi .....	107
2.7.8. Intervensi Kelor .....	115
2.8. Kerangka Teori .....	130
2.9. Kerangka Konsep .....	131
2.10. Hipotesis Penelitian .....	132
2.11. Definisi Operasional .....	133
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>134</b>
3.1. Desain Penelitian .....	134
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	135
3.3. Populasi dan Besar Sampel .....	136
3.4. Identifikasi Variabel Penelitian .....	139
3.5. Alur Penelitian .....	140
3.6. Bahan dan Alat Penelitian .....	141
3.7. Prosedur Pelaksanaan Penelitian .....	142
3.7.1. Tahap Studi Penelitian .....	142
3.7.2. Pengumpulan Data .....	143
3.7.3. Pengolahan dan Analisis Data .....	143
3.7.4. Penyajian Data .....	144
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>145</b>



4.2.3. Hubungan Paparan Ekstrak Daun Kelor dengan Kadar Hepsidin Ibu Hamil Trimester III .....	165
4.2.4. Hubungan Paparan Ekstrak Daun Kelor dengan Kadar Feritin Ibu Hamil Trimester III .....	168
4.2.5. Hubungan Paparan Ekstrak Daun Kelor dengan BBL Bayi ...	171
4.2.6. Hubungan Paparan Ekstrak Daun Kelor dengan PBL Bayi .....	173
4.2.7. Hubungan Kadar Hepsidin dan Feritin dengan BBL dan PBL Bayi pada Ibu Hamil Trimester III yang Terpapar Ekstrak Daun Kelor .....	174
4.2.8. Hubungan Kadar Hepsidin dengan BBL dan PBL bayi serta Hb Ibu.....	175
4.2.9. Hubungan Paparan Ekstrak Daun Kelor dengan BBL Bayi melalui Kadar Hepsidin, Feritin dan Hb .....	176
4.2.6. Hubungan Paparan Ekstrak Daun Kelor dengan PBL Bayi melalui Kadar Hepsidin, Feritin dan Hb .....	177
4.3. Keterbatasan Penelitian .....	179
4.4. Kebaruan Study (Novelty) .....	180
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>181</b>
5.1. Kesimpulan .....	181
5.2. Saran .....	182
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>183</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>196</b>

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar 1.</b> Struktur Subunit Feritin .....	47
<b>Gambar 2.</b> Peran hepsidin dalam Hemostasis Besi .....	57
<b>Gambar 3.</b> Urutan Peptida Hepsidin .....	59
<b>Gambar 4.</b> Struktur Hepsidin .....	60
<b>Gambar 5.</b> Pengaturan Besi Sistemik oleh Hepsidin .....	63
<b>Gambar 6.</b> Skema Metabolisme Besi .....	68
<b>Gambar 7.</b> Penyerapan Zat Besi, Transpor Besi dari Intestinal ke Sirkulasi .....	70
<b>Gambar 8.</b> Distribusi zat besi .....	71
<b>Gambar 9.</b> Molekul Hemoglobin .....	72
<b>Gambar 10.</b> Metabolisme Hemoglobin .....	73
<b>Gambar 11.</b> Bagian dari Tanaman Kelor .....	82
<b>Gambar 12.</b> Kerangka Teori Penelitian .....	131
<b>Gambar 13.</b> Kerangka Konsep .....	131
<b>Gambar 14.</b> Peta Wilayah Kabupaten Takalar .....	135
<b>Gambar 15.</b> Alur Penelitian .....	140

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b>	Pemeriksaan Biokimia untuk Anemia Defisiensi Besi .....	43
<b>Tabel 2.</b>	Kebutuhan Zat Besi per hari .....	75
<b>Tabel 3.</b>	Kandungan Protein, Lemak , Vitamin dan Mineral daun Kelor... 78	78
<b>Tabel 4.</b>	Sintesis Intervensi Gizi pada Wanita Prakonsepsi .....	109
<b>Tabel 5.</b>	Sintesa Intervensi Kelor Ibu Hamil .....	124
<b>Tabel 6.</b>	Distribusi Karakteristik Responden Penelitian berdasarkan kelompok ibu hamil Trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor dan tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....	146
<b>Tabel 7.</b>	Angka kejadian Anemia ibu hamil trimester III pada kelompok terpapar ekstrak daun kelor dan kelompok tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....	147
<b>Tabel 8.</b>	Rata-rata kadar Hemoglobin, Hepsidin dan Feritin ibu hamil Trimester III pada kelompok terpapar ekstrak daun kelor dan kelompok tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....	148
<b>Tabel 9.</b>	Rata-rata BBL dan PBL bayi pada kelompok ibu hamil Trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor dan tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....	149
<b>Tabel 10.</b>	Hubungan Kadar Feritin dengan BBL dan PBL bayi pada kelompok ibu hamil Trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor dan tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....	150

- Tabel 11.** Hubungan kadar Hepsidin terhadap BBL dan PBL bayi pada kelompok ibu hamil Trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor dan tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....151
- Tabel 12.** Hubungan kadar Hepsidin, Feritin dan Hb dengan BBL bayi pada Ibu Hamil Trimester III yang terpapar Ekstrak Daun Kelor dan tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....152
- Tabel 13.** Hubungan kadar Hepsidin, Feritin dan Hb dengan BBL bayi pada ibu hamil trimester III yang terpapar Ekstrak Daun Kelor di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....153
- Tabel 14.** Hubungan kadar Hepsidin, Feritin dan Hb dengan BBL bayi pada ibu hamil trimester III yang tidak terpapar Ekstrak Daun Kelor di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....153
- Tabel 15.** Hubungan kadar Hepsidin, Feritin dan Hb dengan PBL bayi pada Ibu Hamil Trimester III yang terpapar Ekstrak Daun Kelor dan tidak terpapar di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....154
- Tabel 16.** Hubungan kadar Hepsidin, Feritin dan Hb dengan PBL bayi pada ibu hamil trimester III yang terpapar Ekstrak Daun Kelor di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....155
- Tabel 17.** Hubungan kadar Hepsidin, Feritin dan Hb dengan PBL bayi pada ibu hamil trimester III yang tidak terpapar Ekstrak Daun Kelor di Kabupaten Takalar tahun 2022 .....155

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1	: Inform Consent
Lampiran 2	: SOP pengambilan darah vena
Lampiran 3	: Persetujuan Rekomendasi Etik
Lampiran 4	: Kurikulum Vitae
Lampiran 5	: Dokumentasi penelitian

## DAFTAR SINGKATAN

aa	: <i>Asam amino</i>
ADB	: <i>Anemia Defisiensi Besi</i>
AGB	: <i>Anemia Gizi Besi</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AKB	: <i>Angka Kematian Bayi</i>
AKI	: <i>Angka Kematian Ibu</i>
ALP	: <i>alkaline phosphatase</i>
ALT	: <i>alanine aminotransferase</i>
ANC	: <i>Antenatal Care</i>
ASI	: <i>Air Susu Ibu</i>
AST	: <i>aspartate aminotransferase</i>
AUC <sup>ROC</sup>	: <i>area under the curve (AUC) for ROC curves</i>
BBL	: <i>Berat badan lahir</i>
BBLR	: <i>Berat badan lahir rendah</i>
CA	: <i>cornu ammonis</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
CD4	: <i>cluster diferensiasi 4</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHr	: <i>retikuloocyte hemoglobin content</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
Dcytb	: <i>duodenal cytochrome B</i>
DHA	: <i>docosahexaenoic acid</i>
DMT1	: <i>divalent metal transporter 1</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleat acid</i>
EBV	: <i>Epstein Barr Virus</i>
ELISA	: <i>Enzyme linked Immunosorbant assay</i>
EPA	: <i>eicosapentaenoic acid</i>
FA	: <i>folic acid</i>
Fe <sup>2+</sup>	: <i>ferro</i>
Fe <sup>3+</sup>	: <i>ferri</i>
FMDV	: <i>Foot and Mouth Disease</i>
FPN1	: <i>ferroportin1</i>
GPx	: <i>glutathione peroxidase</i>
GR	: <i>glutathione reduktase</i>
GSH	: <i>glutathione liposomes</i>
GST	: <i>glutathione-S transferase</i>
HAMP	: <i>Hepatic Antimicrobial Peptida</i>
Hb	: <i>hemoglobin</i>
HBV	: <i>Hepatitis B Virus</i>

HCP	: <i>heme carrier protein</i>
Hct	: <i>hematokrit</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HO	: <i>heme oxygenase</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
IFA	: <i>Iron folic acid</i>
IFN	: <i>interferon</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
INH	: <i>isoniazid</i>
iNOS	: <i>inducible NO synthase</i>
IREG	: <i>iron regulated gene</i>
IRP	: <i>Iron Regulatory Protein</i>
KEK	: <i>kekurangan energi kronik</i>
Kemenkes	: <i>Kementrian Kesehatan</i>
LEAP-1	: <i>Liver-Expressed Antimicrobial Peptida</i>
LLA	: <i>lingkar lengan atas</i>
LMICs	: <i>Low- or Middle-Income Country</i>
LPS	: <i>lipopolisakarida</i>
MCH	: <i>mean corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	: <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MCV	: <i>mean corpuscular volume</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MDM	: <i>human monocyte-derived macrophages</i>
MDR	: <i>Multi-drug resistance</i>
MMN	: <i>Multiple micronutrient</i>
MMR	: <i>maternal mortality rate</i>
MO	: <i>Moringa oleifera</i>
mPGES-1	: <i>microsomal PGE synthase-1</i>
MPO	: <i>myeloperoxidase</i>
MPTP	: <i>1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NDV	: <i>Newcastle Disease Virus</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>nuclear factor-kappa B</i>
Nramp2	: <i>Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 2</i>
PBF	: <i>Peripheral Blood Film</i>
PCV	: <i>Packed Cell Volume</i>
PGE-2	: <i>prostaglandin E2</i>
PZA	: <i>pirazinamid</i>
RBC	: <i>Red Blood Cell</i>
RDW	: <i>Red Blood Cell distribution Widths</i>
RMP	: <i>rifampisin</i>

RNA	: <i>Ribosom Nuclead Acid</i>
ECLIA	: <i>Electro Chemiluminescence Immuno Assay</i>
sTfR	: <i>soluble transferrin receptor</i>
TCD	: <i>transcerebellar diameter</i>
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TMPRSS6	: <i>Trans Membran Serum Protease 6</i>
TNF- $\alpha$	: <i>tumor necrosis factor alpha</i>
UIBC	: <i>Unsaturated Iron Binding Capacity</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ZPP	: <i>Zinc protoporpyrin</i>
$\delta$ ALA	: <i>delta aminolevulenic acid</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Masalah gizi dapat terjadi pada seluruh kelompok umur. Masalah gizi pada suatu kelompok umur tertentu akan mempengaruhi status gizi pada periode siklus kehidupan berikutnya dan berdampak pada penurunan kualitas sumber daya manusia apabila terjadi kekurangan gizi. Kelompok inilah yang dinamakan dengan kelompok rawan gizi (Kasim, 2016). Faktor gizi ibu sebelum dan selama kehamilan dapat mempengaruhi daya tahan tubuh ibu terhadap infeksi yang selanjutnya akan mempengaruhi *outcome* kehamilan. Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan kondisi ibu hamil tidak sehat antara lain adalah penanganan komplikasi, anemia, ibu hamil yang menderita diabetes, hipertensi, malaria, usia kurang dari 20 tahun, usia lebih dari 35 tahun, jarak kehamilan yang terlalu dekat dan paritas tinggi (Kemenkes, 2015).

Anemia selama kehamilan adalah masalah kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang dan dikaitkan dengan hasil buruk ibu dan perinatal. World Health Organisation (WHO) telah mendefinisikan anemia kehamilan sebagai konsentrasi hemoglobin kurang dari 11 g / dl. Menurut WHO, anemia dianggap sebagai signifikansi kesehatan masyarakat yang parah jika tingkat  $\geq 40\%$ . Data global menunjukkan bahwa 56% wanita hamil di negara berpenghasilan rendah dan menengah mengalami anemia. Prevalensi anemia tertinggi di antara wanita hamil di Afrika sub-Sahara (57%), diikuti oleh wanita hamil di Asia Tenggara (48%)

dan prevalensi terendah (24,1%) dilaporkan di antara wanita hamil di South America (Adam I , Ibrahim Y, Elhardello O, 2018).

Selain asupan zat gizi wanita yang kurang sebelum konsepsi dapat mempengaruhi terjadinya anemia, menstruasi pada wanita juga merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap keseimbangan zat besi pada wanita (Blanco-Rojo *et al.*, 2014). Kehilangan darah menstruasi yang berat merupakan penentu terkait dengan anemia berat pada wanita di segala usia (Ma *et al.*, 2017). Dimana anemia ini merupakan salah satu masalah kesehatan di seluruh dunia terutama negara berkembang yang diperkirakan 30% penduduk dunia menderita anemia. Menurut WHO, prevalensi anemia dunia berkisar 40-88% (Riskesdas, 2018). Kondisi anemia dapat meningkatkan risiko kematian ibu, melahirkan bayi dengan berat lahir rendah (BBLR), janin dan ibu mudah terkena infeksi, keguguran, dan meningkatkan risiko bayi premature. Disamping itu, bayi BBLR berisiko lebih tinggi mengalami gangguan pertumbuhan linier atau stunting (Christian *et al.*, 2013).

Untuk Indonesia, menurut Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) 2018, proporsi anemia pada ibu hamil adalah 48,9%, lebih tinggi dibandingkan tahun 2013 sebesar 37,1%. Data tambahan yang bisa kita lihat, cakupan pemberian tablet tambah darah pada ibu hamil adalah 73,2%, tetapi yang mendapatkan tablet  $\geq$  90 butir hanya 24%. Proporsi anemia pada ibu hamil diatas menjadi ironi ditengah gencarnya program perbaikan gizi nasional.

Anemia selama kehamilan dilaporkan memiliki efek negatif terhadap kesehatan ibu dan anak dan meningkatkan risiko kematian ibu dan perinatal. Efek terhadap ibu termasuk kelelahan, kapasitas kerja yang buruk, gangguan fungsi kekebalan tubuh, peningkatan risiko penyakit jantung dan kematian. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa anemia selama kehamilan berkontribusi 23% dari penyebab tidak langsung kematian ibu di negara berkembang. Prevalensi anemia yang tinggi pada ibu hamil di berbagai wilayah Sudan (53%). Umur dan paritas tidak ada hubungan dengan anemia. Infeksi malaria dikaitkan dengan anemia. (Adam I , Ibrahim Y, Elhardello O, 2018).

Pencegahan dan pengelolaan anemia ibu sangat penting untuk mencegah morbiditas dan mortalitas janin. Ada empat pendekatan untuk pencegahan anemia pada kehamilan diantaranya, perubahan pola makan untuk meningkatkan kadar zat besi, terpapar zat besi, fortifikasi makanan dan langkah-langkah kesehatan masyarakat umum lainnya. (V. G. Vanamala et al, 2018)

Prevalensi anemia meningkat dari 34,6% pada 14 minggu kehamilan menjadi 50,0% pada 20 minggu kehamilan. Konsentrasi hepsidin menurun pada 14 minggu dan 20 minggu kehamilan, sedangkan feritin menurun pada 20 dan 30 minggu kehamilan. Variasi hepsidin dijelaskan dengan menurunnya kadar feritin, *sTfR (soluble transferrin receptor)*, dan *C-reactive protein (CRP)* selama kehamilan. Nilai  $AUC^{ROC}$  hepsidin digunakan untuk mendeteksi defisiensi besi (didefinisikan sebagai feritin <15 mg/L) adalah 0,86 pada 14 minggu, 0,83 pada 20

minggu, dan 0,84 pada 30 minggu kehamilan. Hepsidin lebih unggul dari hemoglobin dan sTfR sebagai indikator defisiensi besi. Di Gambia kadar hepsidin wanita hamil, tampaknya menjadi tes diagnostik yang berguna untuk identifikasi kekurangan zat besi dan memungkinkan identifikasi ibu hamil dimana pemberian zat besi sangat bermanfaat baginya. Penekanan hepsidin pada trimester kedua merupakan jendela waktu yang optimal untuk intervensi pemberian zat besi antenatal. Hemoglobin tidak secara efektif mengidentifikasi kekurangan zat besi pada kehamilan (Amat B, et al., 2017).

Nurul Hikmah, et al (2021) melaporkan sebuah penelitian kuantitatif, *Quasi Experiment non randomized control group pretest-posttest design* pada ibu hamil trimester III ( $\geq 28$  minggu) di Puskesmas Pangkajene dan Puskesmas Lawawoi Kabupaten Sidenreng Rappang. sebanyak 36 orang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok intervensi ibu yang mengonsumsi tablet zat besi dan teh daun kelor ( $n=18$ ) dan kelompok kontrol yang mengonsumsi tablet zat besi ( $n=18$ ). Implementasi dilakukan selama 60 hari kemudian dilakukan pretest dan posttest pengambilan darah, hemoglobin diukur dengan hematologi analyzer dan hepsidin diukur dengan metode ELISA. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian tablet zat besi dan teh daun kelor pada peningkatan kadar hemoglobin ibu hamil dimana rata-rata kadar hemoglobin:  $11.78 \pm 0.58$  pada kelompok intervensi dan nilai rata-rata  $10.95 \pm 0.67$  pada kelompok kontrol dengan selisih kenaikan kadar hemoglobin 0.83 gr%. Namun tidak ada pengaruh pemberian tablet zat

besi dan teh daun kelor pada kadar hepsidin dimana rata-rata kadar hepsidin:  $0.560 \pm 1.10$  pada kelompok intervensi sedangkan nilai rata-rata pada kelompok kontrol setelah diberi tablet zat besi (Fe)  $0.134 \pm 0.041$  dengan selisih 0.426, sehingga konsumsi tablet zat besi dan teh daun kelor lebih baik pada peningkatan kadar Hemoglobin.

Kekurangan hepsidin adalah penyebab patogen dari kelebihan zat besi di sebagian besar bentuk hemochromatosis keturunan. Tingkat defisiensi hepsidin berkorelasi dengan keparahan kelebihan zat besi: akibatnya pada ibu hamil akan mengalami masalah gastrointestinal seperti mual dan konstipasi, Stres oksidatif, keguguran berhubungan dengan preeklampsia (P. W., Rahma, H., & Lubis, 2019).

Penyebab hepsidin mengalami peningkatan termasuk tingkat tinggi sitokin inflamasi, penurunan clearance hepsidin, atau mutasi pada regulator negatif hepsidin. Interleukin 6 (IL-6) dan sitokin lain menyebabkan kadar hepsidin tinggi dalam gangguan autoimun, infeksi dan beberapa jenis kanker. Pada penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease /CKD*), terlepas dari kehadiran umum dari peradangan, penurunan *hepsidin clearance* di ginjal juga dapat berkontribusi terhadap perkembangan anemia pada *CKD*. Akhirnya mutasi pada protease TMPRSS6, penekan hepsidin, mengarah pada pengembangan anemia defisiensi besi (Berglund, S., & Lo, B. 2011).

Terdapat korelasi positif antara kadar hepsidin urin dengan kadar feritin serum pada remaja dengan anemia defisiensi besi. Kadar feritin serum rendah dengan rata-rata  $7,871 \pm 0,556$   $\mu\text{g/l}$  dan kadar hepsidin urin

rendah dengan rata-rata  $0,081 \pm 0,003$  ng/ml pada remaja anemia defisiensi besi (Irhamna Y, et al., 2019).

Kadar serum feritin adalah parameter yang paling berguna, mudah, dan dipertimbangkan sebagai penanda (marker) indirek terbaik dari cadangan besi yang tersedia untuk menilai defisiensi besi. Kadar di bawah  $15 \mu\text{g/L}$  dapat menegakkan diagnostic defisiensi besi. Feritin merupakan protein fase akut yang juga mungkin meningkat selama infeksi. Hal ini menyebabkan nilai plasma feritin menjadi normal atau meningkat palsu sehingga perlu kehati-hatian dalam interpretasi untuk penegakan defisiensi besi. 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) akibat hemodilusi. Penelitian yang dilakukan di Puskesmas Jagir Surabaya terhadap ibu hamil trimester III menyimpulkan bahwa usia dan paritas berhubungan dengan kadar feritin sedangkan pendidikan dan pekerjaan tidak berhubungan dengan kadar feritin pada ibu hamil trimester III (Nur M, Gilang N, 2020).

Penurunan kadar feritin dapat menandakan penurunan simpanan zat besi, dan dapat disebabkan oleh kondisi defisiensi zat gizi yang berkaitan. Remaja rentan akan gaya hidup yang mencakup perubahan pola makan yang seringkali menyebabkan defisiensi asupan zat gizi

tetentu. Zat gizi yang diperkirakan berkontribusi terhadap perubahan serum feritin remaja diantaranya protein, zat besi, dan vitamin C. Perubahan asupan protein dan zat besi juga diestimasi berdampak pada kadar feritin. Rendahnya kadar feritin tubuh dapat diakibatkan karena defisiensi zat besi. Vitamin C yang bermanfaat dalam peningkatan bioavailabilitas zat besi dapat berkontribusi terhadap kadar feritin (Putri, N.M.G. and Probosari, E. 2016).

Feritin merupakan protein yang berperan dalam menyimpan zat besi. Feritin juga merupakan protein response fase akut ketika terjadi inflamasi dan infeksi. Penelitian yang dilakukan pada ibu hamil menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara feritin dengan asupan protein, yang mana asupan protein yang adekuat berkontribusi terhadap serum feritin normal pada ibu hamil (Putri, N.M.G. and Probosari, E. 2016).

Demir, C (2009) melaporkan kadar feritin semua ibu hamil adalah  $27,04 \pm 1,18$   $\mu\text{g/L}$  (kisaran: 1,5-248  $\mu\text{g/L}$ ). Kekurangan zat besi diamati pada 40% kasus. Median kadar feritin adalah  $35,69 \pm 2,42$ ,  $30,40 \pm 2,47$  dan  $18,74 \pm 1,34$   $\mu\text{g/L}$  pada trimester pertama, kedua dan ketiga. Tingkat kekurangan zat besi menurut trimester adalah 26%, 33,5% dan 53% masing-masing.

Defisiensi mikronutrien umum terjadi pada wanita di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Data dari randomised trials menunjukkan bahwa terpapar mikronutrien multipel pada ibu mengurangi risiko berat lahir rendah dan berpotensi meningkatkan hasil kesehatan

bayi lainnya. MMN (*Multiple micronutrient*) yang mengandung besi asam folat secara signifikan lebih besar menurunkan angka kematian neonatal, penurunan lebih besar pada berat lahir rendah, anemia dan persalinan premature pada ibu berat badan rendah, dibandingkan pemberian besi asam folat saja (Smith ER, ShankarH, Wu LSF, Aboud S, Afarwuah SA, Ali et al., 2017).

Upaya penanganan masalah diatas telah banyak dilakukan dengan cara pemberian terpapar zat gizi pada wanita prakonsepsi, antara lain penelitian yang dilakukan oleh Yuan He (2016) menunjukkan hasil bahwa perempuan yang mulai menggunakan asam folat 3 bulan sebelum konsepsi memiliki risiko yang lebih rendah secara signifikan dari total cacat lahir, cacat tabung saraf, bibir sumbing, wajah cacat, kelahiran prematur, berat lahir rendah, keguguran, lahir mati, dan kematian neonatal dibandingkan dengan mereka yang tidak menggunakan asam folat (He *et al.*, 2016). Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh De Regil (2010) yang menunjukkan hasil bahwa terpapar asam folat harian dengan penambahan vitamin dan mineral dapat mencegah cacat tabung saraf pada bayi dibandingkan terpapar vitamin dan mineral tanpa asam folat (De-regil *et al.*, 2010). Ibu yang mengonsumsi asam folat selama kehamilan dapat mengurangi risiko stunting pada anak-anak Nepal yang berusia <2 tahun dan lebih berefek ketika asam folat di konsumsi 4 bulan sebelum kehamilan yang secara signifikan dapat mengurangi risiko BBLR dan stunting (Nisar, Dibley and Aguayo, 2016) (Nisar, Aguayo and Dibley, 2017). Didukung oleh penelitian Dhaded

(2020) yang mengatakan bahwa sangat baik jika efek suplemen gizi dimulai 3 bulan sebelum konsepsi mendukung upaya peningkatan gizi semua wanita usia subur dan mengurangi gangguan pertumbuhan janin (Dhaded *et al.*, 2020).

Salah satu sumber zat gizi yang baik berasal dari tanaman herbal seperti daun kelor *Moringa oleifera*.. Daun kelor memiliki potensi zat gizi yang cukup besar, berbagai zat gizi makro dan mikro serta bahan bahan aktif yang bersifat sebagai antioksidan. Mengandung nutrisi penting seperti zat besi (fe) 28,2 mg, kalsium (ca) 23,0 mg dan vitamin A 16,3 mg kaya  $\beta$ -karoten, protein, vitamin A, C, D,E, K, dan B (tiamin, riboflavin, niasin, asam pantotenat, biotin, vitamin B6, vitamin B12, dan folat). juga mengandung sejumlah zat gizi penting untuk membantu penyerapan zat besi dalam tubuh seperti vitamin C yaitu 220 mg/ 100 gram bahan daun segar (Tiloke *et al.*, 2018)(Mahmood, Mugal and Haq, 2010)(Gopalakrishnan, Doriya and Kumar, 2016)(Farooq Anwar, Sajid Latif, 2007)(S. Manikandaselvi and V. Nithya, 2011). Selain kandungan dan senyawa aktif daun kelor yang begitu banyak, daun kelor juga mudah ditemukan, dan dapat tumbuh dimana saja dengan kondisi apapun, sehingga mudah dijangkau oleh masyarakat.

Penelitian sebelumnya telah dilakukan di jenepono, pada penelitian yang dilakukan oleh Nurdin *et al* (2018) menunjukkan bahwa ekstrak dan tepung daun kelor dapat meningkatkan hemoglobin ibu hamil yang anemia (Nurdin *et al.*, 2018). Penelitian Iskandar (2015) juga menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun kelor dapat meningkatkan kadar

hemoglobin yang dapat mencegah anemia pada ibu (Iskandar *et al.*, 2015). Hal yang sama ditunjukkan oleh penelitian Nadimin (2015) yang menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor mampu mempertahankan kadar feritin dan tidak ditemukan bayi berat lahir rendah setelah mengonsumsi ekstrak kelor. Penelitian terbaru tahun 2020 tentang pengaruh ekstrak kelor dengan system imun menunjukkan bahwa tikus malaria yang diobati dengan kelor meningkatkan jumlah limfosit (sel T CD4 + efektor) yang disertai dengan peningkatan ekspresi T bet dibandingkan dengan kontrol tikus yang tidak diobati (Pilotos *et al.*, 2020).

Telah banyak penelitian terkait terpapar ekstrak daun kelor pada ibu hamil terhadap peningkatan kadar hemoglobin untuk mencegah anemia, dan mencegah BBLR namun belum ada hasil dalam mencegah stunting. Penelitian pada remaja putri juga telah dilakukan dengan terpapar ekstrak daun kelor ataupun tepung daun kelor untuk mencegah anemia dan telah banyak penelitian terpapar asam folat dan multimikronutrien dengan mengonsumsi kapsul 3 atau 4 bulan sebelum konsepsi yang berpengaruh positif pada outcome kehamilan. Intervensi ekstrak daun kelor yang berpengaruh jangka panjang terhadap kadar hemoglobin ibu dan outcome kehamilan juga telah diteliti dari ibu hamil hingga melahirkan namun belum dilakukan penelitian kohort pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar feritin dan hepsidin serum pada wanita prakonsepsi mulai sebelum konsepsi hingga kehamilan trimester III.

Berdasarkan masalah yang dijabarkan diatas kami bermaksud meneliti lebih mendalam bagaimana efek paparan ekstrak daun kelor

pada ibu hamil dimulai dari periode prakonsepsi yang juga mendapatkan pemberian tablet besi dan asam folat sebagai Program Nasional pencegahan kejadian anemia. Judul penelitian yang kami adalah : “Hubungan Kadar Hemoglobin, Hepsidin dan Feritin dengan Outcome Kehamilan Trimester III Pada Ibu yang terpapar Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sejak Periode Prakonsepsi Di Kecamatan Polongbangkeng Utara, Takalar”.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Berapa besar angka kejadian anemia antara ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada periode prakonsepsi dan yang tidak terpapar?
2. Berapa nilai kadar hemoglobin pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada periode prakonsepsi dan yang tidak terpapar?
3. Berapa nilai kadar hepsidin pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada periode prakonsepsi dan yang tidak terpapar?
4. Berapa nilai kadar feritin pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada periode prakonsepsi dan yang tidak terpapar?

5. Berapa besar luaran kehamilan (berat badan lahir, panjang badan lahir) pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada periode prakonsepsi dan yang tidak terpapar?
6. Bagaimana hubungan paparan ekstrak daun kelor dengan luaran kehamilan melalui kadar hemoglobin, hepsidin dan feritin pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada periode prakonsepsi dan yang tidak terpapar?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah menilai hubungan kadar hemoglobin, hepsidin dan feritin dengan luaran kehamilan pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

1. Menilai hubungan angka kejadian anemia dan paparan ekstrak daun kelor pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi.
2. Menilai hubungan kadar hemoglobin dan paparan ekstrak daun kelor pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi.
3. Menilai hubungan kadar hepsidin dan paparan ekstrak daun kelor pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi.

4. Menilai hubungan kadar feritin dan paparan ekstrak daun kelor pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi.
5. Menilai hubungan luaran kehamilan (berat badan dan tinggi badan lahir bayi) dan paparan ekstrak daun kelor pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi.
6. Menilai hubungan kadar hemoglobin, hepsidin dan feritin dan luaran kehamilan pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor sejak periode prakonsepsi.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Ilmiah**

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat kepada seluruh masyarakat dan dapat dijadikan sebagai sebuah landasan dalam mengembangkan inovasi dalam meningkatkan status gizi masyarakat, disamping itu juga dapat dijadikan sebagai sebuah nilai tambahan ilmu pengetahuan ilmiah di dalam suatu bidang kesehatan dan gizi masyarakat.

##### **1.4.2. Manfaat Institusi**

Sebagai salah satu sumber informasi bagi Dinas Kesehatan Kabupaten Takalar dalam rangka penentuan arah kebijakan pelayanan kesehatan dan upaya meningkatkan status gizi wanita prakonsepsi dan ibu hamil terutama dalam menanggulangi masalah anemia pada ibu

prakonsepsi dan ibu hamil yang memberikan kontribusi besar pada kematian ibu.

### **1.4.3. Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan juga memberikan manfaat bagi masyarakat sebagai berikut :

1. Memberikan manfaat bagi para calon ibu untuk meningkatkan pengetahuan gizi dan kesehatan serta perawatan kehamilan yang akhirnya meningkatkan derajat kesehatannya,.
2. Memberikan masukan bukti empiris kepada Pemerintah dalam hal ini Kementrian Kesehatan RI tentang manfaat dan keunggulan kapsul ekstrak daun kelor yang diberikan sejak periode prakonsepsi dalam memperbaiki outcome kehamilan
3. Menghasilkan model intervensi gizi pada periode prakonsepsi dengan program terpapar bahan alami ekstrak daun kelor sebagai salah satu strategi untuk menurunkan komplikasi kehamilan, anemia dalam kehamilan dan stunting.
4. Sebagai bahan rekomendasi kepada anggota legislatif agar mendukung Gerakan Nasional Percepatan Perbaikan Gizi yang difokuskan pada 1000 hari pertama kehidupan
5. Sebagai bahan rekomendasi dikeluarkannya Peraturan Gubernur (Pergub) dan Peraturan Bupati yang mendukung Gerakan Nasional Percepatan Perbaikan Gizi sehingga tersedia alokasi dana promotif dan preventif khususnya dalam program KIA/gizi ibu dan anak.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Anemia Dalam Kehamilan**

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2010 menyebutkan bahwa 40% penyebab kematian ibu di negara berkembang berkaitan dengan anemia dalam kehamilan. Anemia dalam kehamilan merupakan masalah kesehatan yang utama di negara berkembang dengan tingkat kesakitan tinggi pada ibu hamil. Total penderita anemia pada ibu hamil di Indonesia adalah 70%, artinya dari 10 ibu hamil, sebanyak 7 orang akan menderita anemia. Menurut data Riskesdas pada tahun 2013, prevalensi anemia ibu hamil di Indonesia sebesar 37% mengalami peningkatan dari tahun 2007 sebanyak 24,5% (Kemenkes RI, 2014, ). Sedangkan menurut Riskesdas 2018, proporsi anemia pada ibu hamil adalah 48,9%, lebih tinggi dibandingkan tahun 2013 sebesar 37,1%.

Data terbaru untuk prevalensi keseluruhan anemia ibu, diperkirakan pada 2011, adalah 38,2%. Keadaan ini terjadi di seluruh dunia, dan hanya di Amerika Utara prevalensinya kurang dari 20%. Distribusi prevalensi anemia ibu di tiap benua sebagai berikut: Eropa (24,5%), Amerika Latin dan Karibia (28,3%), Oceania (29%), Asia (39,3%), dan Afrika (44,6%) . Karena terjadinya penyakit ini di seluruh dunia, anemia ibu membutuhkan perhatian, tidak hanya karena mempengaruhi kondisi kesehatan ibu, tetapi juga karena terkait dengan hasil kehamilan yang tidak diinginkan. (Figueiredo, A.C.M.G., et al., 2018), (WHO, 2015).

Tingginya prevalensi anemia pada ibu hamil merupakan masalah yang tengah dihadapi pemerintah Indonesia (Kemenkes RI, 2014). Angka kematian ibu (AKI) atau *maternal mortality rate* (MMR) mencerminkan risiko yang dihadapi ibu-ibu selama kehamilan dan melahirkan yang dipengaruhi oleh status gizi ibu, keadaan sosial ekonomi, keadaan kesehatan yang kurang baik menjelang kehamilan, kejadian berbagai komplikasi pada kehamilan dan kelahiran, tersedianya dan penggunaan fasilitas pelayanan kesehatan termasuk pelayanan prenatal dan obstetri (Purwaningtyas, M.L., Prameswari, G.N., 2017).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa lebih dari 2 miliar orang, sekitar 30% dari populasi dunia, menderita anemia dan setidaknya 50% wanita hamil mengalami anemia. (Parks, et al., 2019)

### **2.1.1. Definisi**

Anemia adalah kurangnya jumlah sel darah merah yang menyebabkan kurangnya kemampuan dalam membawa oksigen untuk memenuhi kebutuhan fisiologis, yang dapat bervariasi tergantung pada usia, jenis kelamin, peningkatan, merokok dan status kehamilan. (Chowdhury et al', 2014) (Vanamala, V.G., et al., 2018).

Anemia pada kehamilan merupakan kesehatan global yang mempengaruhi hampir setengah dari wanita hamil. Menurut WHO, anemia defisiensi kehamilan bila kadar hemoglobin (Hb) < 11 g/dL, atau hematokrit < 33% saat selama kehamilan. Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) disebut anemia defisiensi kehamilan bila kadar Hb < 11 g/dL, atau hematokrit < 33% selama trimester pertama dan

trimester ketiga dan  $< 10,5$  g/dL atau hematokrit  $< 32\%$  pada trimester kedua. Menurut WHO anemia defisiensi berat pada semua orang yang Hb  $< 7$  g/dl dan anemia yang sangat berat Hb  $< 4$  g/dl. (Maureen, et al., 2019).

Anemia ibu hamil merupakan kondisi ibu dimana kadar hemoglobin dibawah 11 gr/dl (Sulistyoningsih, 2011). Anemia yang sering terjadi pada ibu hamil adalah anemia karena defisiensi besi (Fe) atau disebut dengan anemia gizi besi (AGB). Sekitar 95% kasus anemia selama kehamilan adalah karena kekurangan zat besi. Pendapatan keluarga merupakan penyebab pola konsumsi masyarakat kurang baik, tidak semua masyarakat dapat mengkonsumsi lauk hewani dalam makanan. Keanekaragaman konsumsi makanan berperan penting dalam membantu meningkatkan penyerapan Fe di dalam tubuh. Pengetahuan dan pendidikan yang dimiliki oleh seorang ibu akan mempengaruhi pengambilan keputusan dalam memberikan gizi yang cukup bagi ibu dan bayinya serta lebih mudah menerima informasi sehingga dapat mencegah dan mengatasi anemia pada masa kehamilan. Asupan zat besi dan protein yang kurang akibat tidak mengkonsumsi makanan yang mengandung zat besi dapat menyebabkan anemia defisiensi besi (Kristiyanasari, 2010) (Purwaningtyas, M.L., and Prameswari, G.N., 2017).

Faktor risiko lain yang berhubungan dengan anemia pada ibu hamil adalah malnutrisi, gaya hidup tidak sehat, hemoglobinopati, usia ( $< 20$  tahun atau  $> 35$  tahun), kehamilan kembar atau ganda, merokok atau

menggunakan alkohol, riwayat gangguan menstruasi atau infeksi sebelumnya. (Vanamala, V.G., et al, 2018)

Gejala awal anemia biasanya tidak ada atau tidak spesifik, misalnya kelelahan, lemah, pusing, dispneu ringan saat aktivitas). Gejala dan tanda lain mungkin termasuk pucat dan jika anemia berat, takikardi atau hipotensi. (Lara, A., 2018)

### **2.1.2. Epidemiologi Anemia pada Ibu Hamil**

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa lebih dari 2 miliar orang, sekitar 30% dari populasi dunia, menderita anemia dan setidaknya 50% wanita hamil mengalami anemia. Meskipun anemia telah terbukti mempengaruhi wanita di negara-negara berpenghasilan tinggi dan rendah/menengah, beban utama penyakit ditemukan di negara-negara berpenghasilan rendah/menengah. (Parks, et al, 2019)

Sebuah penelitian terhadap 421 wanita hamil di India menunjukkan bahwa ada prevalensi anemia yang tinggi (85%) pada populasi ini serta korelasi antara tingkat keparahan anemia dan berat badan lahir rendah serta usia kehamilan lebih muda pada saat persalinan. Sebuah studi kohort retrospektif di Skotlandia menemukan bahwa hemoglobin <10 g% dikaitkan dengan peningkatan risiko lahir mati. (Parks, et al, 2019)

Anemia dalam kehamilan terjadi dengan angka kisaran 40 – 80 % di Negara maju, dan sebanyak 10 - 20 % kematian ibu. Wanita yang paling beresiko adalah perempuan dengan sosial ekonomi rendah dan kelompok remaja. (Chowdhury, et al., 2014)

Anemia merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama yang mempengaruhi 1,62 miliar orang secara global. Khususnya, 32 juta (38%) wanita pregnancy mengalami anemia, di antaranya 750.000 mengalami anemia berat (kadar Hb <7.0 g / dL). Anemia pada kehamilan merupakan masalah kesehatan penting yang berdampak pada angka morbiditas dan mortalitas ibu yang tinggi. Dalam berpenghasilan rendah dan menengah negara (LMICs) anemia ibu terjadi di 43% wanita hamil, dengan tertinggi prevalensi ditemukan di Southern Asia (52%), Afrika Tengah dan negara-negara Afrika Barat (56%). (Martina, M., et al, 2018) (Peter, et al., 2018) (Ravishankar, et al., 2019) (Vanamala, V.G., et al, 2018)

### **2.1.3. Klasifikasi Anemia**

Anemia diklasifikasikan berdasarkan morfologi indeks sel darah merah, antara lain: (SA health, 2019)

1. Anemia normositik normokrom

MCV, MCH, MCHC normal, ditemukan pada keadaan kehilangan darah akut, anemia defisiensi besi dini, fisiologis (penurunan delusional pada hemoglobin), hemolisis, anemia multifactorial, anemia penyakit kronik atau peradangan dan penyakit ginjal kronis.

2. Anemia mikrositik hipokrom

MCV rendah, MCH rendah atau MCHC, ditemukan pada keadaan defisiensi zat besi, talasemia dan beberapa hemoglobinopati.

3. Anemia makrositik normokrom

Peningkatan MCV, MCV normal dan MCHC, ditemukan pada anemia megaloblastik yang disebabkan oleh defisiensi B12 atau asam folat, penyakit hati, mielodisplasia dan hipotiroidisme.

Klasifikasi anemia dalam kehamilan dibagi menjadi dua tipe sebagai berikut. (Chowdhury et al, 2014)

#### 1. Anemia patologis dalam kehamilan

Anemia patologis dalam kehamilan diklasifikasikan dalam :

1) Anemia defisiensi : kekurangan besi, asam folat, vitamin B12 dan protein

2) Hemoragik

Hemoragik akut: setelah perdarahan di awal kehamilan

Homoragik kronis: infestasi cacing tambang dan perdarahan gastrointestinal

Pembagian lain:

1) Genetik: Thalassemia (hemoglobinopati), Anemia hemolitik herediter (kerusakan sel darah merah)

2) Insufisiensi sumsum tulang akibat pengaruh radiasi, obat penekanan sumsum tulang

3) Anemia akibat infeksi seperti: malaria dan tuberkulosis

4) Penyakit kronis: Nefropati dan kelainan neoplastik

#### 2. Anemia fisiologis dalam kehamilan

Selama kehamilan ada peningkatan yang tidak proporsional dalam volume plasma hingga 50%, RBC 33% dan massa Hb 18-20%.

Selain itu, ada peningkatan kebutuhan zat besi yang mencolok

selama kehamilan terutama pada paruh kedua kehamilan. Jadi, anemia fisiologis terjadi karena efek gabungan dari hemodilusi dan keseimbangan negatif zat besi.

Kriteria Anemia Fisiologis meliputi : Hb%  $\leq$  10 gm%, RBC: 3,5 juta/mm<sup>3</sup>, PCV (Packed Cell Volume): 30%, PBF (Peripheral Blood Film): morfologi normal dengan pusat pucat.

#### **2.1.4 Etiologi Anemia Defisiensi pada Wanita Hamil**

Berdasarkan penyebab anemia dibagi atas tiga yaitu : 1) Kehilangan sel darah merah oleh karena perdarahan, 2) Menurunya produksi sel darah merah oleh sumsum tulang belakang 3) meningkatnya penghancuran sel darah merah dalam tubuh sebelum waktunya (hemolisis) (Yeni YA, Dwi E, 2018).

Penyebab anemia pada kehamilan termasuk defisiensi mikronutrien (termasuk zat besi, vitamin B12, asam folat dan vitamin A), infeksi parasit (seperti malaria, cacing, cacing tambang dan schistosomiasis), HIV/ AIDS, peradangan kronis dan genetik hemoglobinopati (misalnya thalassemia). Penyebab paling umum dari anemia dalam kehamilan adalah kekurangan zat besi dan asam folat. (Chowdhury, et al., 2014)

Anemia defisiensi pada kehamilan terjadi karena pada saat kehamilan sedang berlangsung darah mengalami pengenceran darah. Pengenceran darah dalam kehamilan adalah hal yang wajar dan mulai kira-kira pada minggu ke delapan kehamilan dan berlanjut sampai minggu ke 32 – 34 kehamilan. (Chowdhury, et al., 2014)

Penyebab anemia dalam kehamilan yang paling sering terjadi adalah anemia defisiensi zat besi. Biasanya terjadi karena asupan/intake zat besi rendah sebelum kehamilan. Janin yang tumbuh menghabiskan apa yang ada pada cadangan zat besi yang ada didalam tubuh ibu hamil dan mengambil prioritas untuk semua cadangan yang tersedia. Ini penting untuk ingat bahwa peningkatan kebutuhan zat besi berlanjut setelah kelahiran bayi karena kehilangan darah dan menyusui. Seringkali, anemia dalam kehamilan disebabkan oleh kekurangan asam folat. (Chowdhury, et al., 2014) (V. G. Vanamala, et al, 2018) (Saidah, et al., 2017)

### **2.1.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi Anemia pada Ibu Hamil**

#### **1. Malnutrisi atau kekurangan gizi**

Di Indonesia kebanyakan ibu hamil menderita anemia kekurangan gizi, dan pada pengamatan lebih lanjut menunjukkan bahwa kebanyakan anemia yang diderita masyarakat adalah karena kekurangan zat besi yang dapat diatasi melalui pemberian zat besi secara teratur dan peningkatan gizi.

#### **2. Kehamilan dan persalinan dengan jarak yang berdekatan**

Kehamialan memerlukan tambahan zat besi untuk meningkatkan jumlah sel darah merah dan pembentukan sel darah merah janin dan plasenta. Jika persediaan cadangan Fe minimal, maka setiap kehamilan akan menguras persediaan Fe tubuh dan akhirnya menimbulkan anemia pada kehamilan berikutnya. Pada kehamilan relatif terjadi anemia karena darah ibu hamil mengalami hemodilusi (pengenceran) dengan peningkatan volume 30%

sampai 40% yang puncaknya pada kehamilan 32 sampai 34 minggu. Setelah persalinan dengan lahirnya placenta dan perdarahan, ibu akan kehilangan zat besi sekitar 900 mgr. Saat laktasi, ibu masih memerlukan kesehatan jasmani yang optimal sehingga dapat menyiapkan ASI untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi. Dalam keadaan anemia, laktasi tidak mungkin dapat dilaksanakan dengan baik. Makin sering seorang wanita mengalami kehamilan dan melahirkan akan makin banyak kehilangan zat besi dan makin mengalami anemia. (V. G. Vanamala, et al., 2018)

### 3. Ibu hamil dengan pendidikan dan tingkat sosial ekonomi rendah

Faktor pendidikan turut menentukan mudah tidaknya seseorang menyerap dan memahami pengetahuan yang diperolehnya. Pengaruh pendidikan seseorang menentukan perbedaan dalam menghadapi masalah. Semakin tinggi tingkat pendidikan formal yang pernah ditempuh seseorang, maka semakin mudah menyerap informasi-informasi baru. Wanita yang berpendidikan lebih tinggi cenderung lebih memperhatikan kesehatan diri dan keluarga. Keberdayaan wanita (*woman empowerment*) memungkinkan wanita lebih aktif dalam menentukan sikap dan lebih mandiri dalam memutuskan hal yang terbaik bagi dirinya termasuk kesehatan atau kehamilannya. Kemiskinan, ketidakmampuan membayar pelayanan kesehatan yang baik, keterjangkauan pelayanan kesehatan menyebabkan

berkurangnya akses ibu hamil terhadap pelayanan kesehatan. (Ravishankar, et al., 2019) (V. G. Vanamala, et al., 2018) (Grace, S., et al., 2018)

Secara umum faktor-faktor yang mempengaruhi anemia pada ibu hamil adalah:

## 1. Faktor Dasar

### a) Sosial ekonomi

Kondisi lingkungan sosial berkaitan dengan kondisi ekonomi di suatu daerah dan menentukan pola konsumsi pangan dan gizi yang dilakukan oleh masyarakat. Misalnya, kondisi sosial di pedesaan dan perkotaan memiliki pola konsumsi pangan dan gizi yang berbeda. Kondisi ekonomi seseorang sangat menentukan dalam penyediaan pangan dan kualitas gizi. Apabila tingkat perekonomian seseorang baik maka status gizinya akan baik dan sebaliknya (Irianto, 2014).

### b) Pengetahuan

Ibu hamil yang memiliki pengetahuan kurang baik berisiko mengalami defisiensi zat besi sehingga tingkat pengetahuan yang kurang tentang defisiensi zat besi akan berpengaruh pada ibu hamil dalam perilaku kesehatan dan berakibat pada kurangnya konsumsi makanan yang mengandung zat besi dikarenakan ketidaktahuannya dan dapat berakibat anemia (Wati, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Noverstitti (2012) bahwa ibu hamil yang mengalami anemia dengan tingkat pengetahuan cukup sebanyak 75% dan dengan analisis statistik Person Chi-Square diperoleh nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang berarti ada hubungan yang sangat signifikan antara tingkat pengetahuan dengan kejadian anemia pada ibu hamil trimester III. Menurut Asyirah (2012) pengetahuan ibu berpengaruh terhadap pola konsumsi makanan terutama zat besi. Kekurangan zat besi dalam jangka waktu relatif lama akan menyebabkan terjadinya anemia. Peningkatan pengetahuan ibu hamil tentang bahan makanan yang mengandung Fe esensial memberi kontribusi yang benar terhadap pemenuhan kebutuhan ibu hamil akan Fe. Serta pengetahuan tentang penyimpanan tablet Fe di tempat tertutup dan kering, tidak terkena sinar matahari secara langsung atau dekat dengan sumber panas dan setelah bungkus di buka ditutup kembali. Pengetahuan tersebut sangat berperan untuk membantu meningkatkan kesehatan ibu hamil (Santi, S. and Kharisah, D., 2017).

c) Pendidikan

Pendidikan yang baik akan mempermudah untuk mengadopsi pengetahuan tentang kesehatannya. Rendahnya tingkat pendidikan ibu hamil dapat menyebabkan keterbatasan dalam upaya menangani masalah gizi dan kesehatan keluarga. (Nurhidayati, 2013).

d) Budaya

Pantangan pada makanan tertentu, sehubungan dengan pangan yang biasanya dipandang pantas untuk dimakan, dijumpai banyak pola pantangan. Tahayul dan larangan yang beragam yang didasarkan kepada kebudayaan dan daerah yang berlainan di dunia, misalnya pada ibu hamil, ada sebagian masyarakat yang masih percaya ibu hamil tidak boleh makan ikan (Budiyanto, 2003 dalam Ariyani, 2016).

2) Faktor tidak langsung

a) Kunjungan Antenatal Care (ANC)

Penelitian yang dilakukan oleh Sugma (2015) dan Santi S & Kharisah D (2017) mengungkapkan bahwa ada hubungan bermakna keteraturan ANC dengan kejadian anemia pada ibu hamil dengan nilai  $p=0,002$  ( $<0,05$ ). Hasil penelitian tersebut memberikan gambaran bahwa ibu hamil yang melakukan kunjungan ANC secara teratur mempunyai resiko yang lebih kecil terkena anemia daripada ibu hamil dengan kunjungan antenatal care yang tidak atau kurang teratur.

b) Paritas

Paritas ibu merupakan frekuensi ibu pernah melahirkan anak hidup atau mati, tetapi bukan aborsi (Nurhidayati, 2013). Semakin sering seorang wanita mengalami kehamilan dan melahirkan maka semakin banyak kehilangan zat besi dan semakin menjadi anemia (Fatkhayah, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Serli Febriana (2010) menunjukkan bahwa ada hubungan kejadian anemia dengan paritas lebih dari tiga. Paritas yang lebih dari tiga dan jarak kelahiran yang dekat menyebabkan pemenuhan kebutuhan zat-zat gizi belum optimal, yang mempengaruhi pemenuhan kebutuhan nutrisi janin yang dikandungnya. Hasil yang sama dilaporkan oleh Bisoi dkk (2011) dengan hasil 78.1% wanita hamil yang menderita anemia terjadi pada paritas lebih dari tiga. Penelitian menunjukkan bahwa apabila keluarga dapat mengatur jarak antara kelahiran anaknya lebih dari 2 tahun maka anak akan memiliki probabilitas hidup lebih tinggi dan kondisi anaknya akan lebih sehat dibanding anak dengan jarak kelahiran dibawah 2 tahun (Santi, S., and Kharisah, D., 2017).

c) Umur

Seorang wanita hamil pada usia dibawah 20 tahun akan terjadi kompetisi makanan antara janin dan ibunya yang masih dalam proses pertumbuhan dan adanya kebutuhan hormonal yang terjadi selama kehamilan (Demnoeche, A., Kehlils and Moulessoul, S., 2011) (Santi, S., and Kharisah, D., 2017). Sedangkan ibu hamil diatas usia 35 tahun cenderung mengalami anemia disebabkan karena pengaruh turunnya cadangan zat besi dalam tubuh akibat masa fertilisasi. Kehamilan pertama pada wanita berusia diatas 35 tahun juga akan mempunyai resiko penyulit persalinan dan mulai

terjadinya penurunan fungsi-fungsi organ reproduksi (Proverawati, 2011), (Santi, S., and Kharisah, D., 2017).

#### d) Dukungan Suami

Dukungan informasi dan emosional merupakan peran penting suami. Dukungan informasi yaitu membantu individu menemukan alternatif bagi penyelesaian masalah, misalnya ketika istri menemui kesulitan selama hamil, suami dapat memberikan informasi berupa saran, petunjuk, pemberian nasihat, mencari informasi lain yang bersumber dari media cetak/elektronik, dan juga tenaga kesehatan (bidan dan dokter). Dukungan emosional adalah kepedulian dan empati yang diberikan oleh suami yang dapat meyakinkan ibu hamil bahwa dirinya diperhatikan (Anjarwati, 2016).

### 3) Faktor Langsung

#### a) Pola konsumsi tablet besi (Fe)

Besi mempunyai fungsi esensial di dalam tubuh yaitu sebagai alat angkut elektron di dalam sel dan sebagai bagian terpadu berbagai reaksi enzim di dalam jaringan tubuh (Sulistyawati, 2012). Tablet besi juga mengurangi resiko anemia pada masa kehamilan jika diminum secara teratur. Ibu hamil minimal mendapatkan 90 tablet dan bermanfaat bila diminum secara teratur setiap hari selama kehamilan (1 kali/hari). Sebaiknya diminum dengan air putih dan tidak boleh diminum dengan air teh, susu atau kopi karena dapat menurunkan penyerapan zat

besi dalam tubuh sehingga manfaatnya menjadi berkurang. Kadang-kadang tablet besi menimbulkan ketidaknyamanan pada ibu seperti sakit perut, mual, susah buang air besar, serta tinja berwarna hitam. Untuk mengurangi ketidaknyamanan tersebut sebaiknya diminum setelah makan malam atau menjelang tidur, dan disertai makan buah-buahan (Santi, S., and Kharisah, D., 2017).

b) Penyakit Infeksi

Beberapa infeksi penyakit memperbesar risiko anemia. Infeksi itu umumnya adalah TBC, cacingan dan malaria, karena menyebabkan terjadinya peningkatan penghancuran sel darah merah dan terganggunya eritrosit. Infeksi cacing akan menyebabkan malnutrisi dan dapat mengakibatkan anemia defisiensi besi. Infeksi malaria dapat menyebabkan anemia (Nurhidayati, 2013).

c) Perdarahan

Kebanyakan anemia dalam kehamilan disebabkan oleh defisiensi besi dan pendarahan akut bahkan keduanya saling berinteraksi. Pendarahan menyebabkan banyak unsur besi yang hilang sehingga dapat berakibat pada anemia (Bulkis, 2013). Pada perempuan kehilangan zat besi sering karena menstruasi yang banyak dan lama atau kondisi seperti tumor fibroid maupun malignansi uteri ((Kurniati, I., 2020)(Bernadette, F.G., and Elaine, K., 2012).

## 2.1.6. Anemia Defisiensi Besi

### 2.1.6.1. Definisi

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang terjadi akibat kekurangan zat besi dalam tubuh yang biasa disebabkan oleh asupan makanan yang tidak adekuat, kehamilan sebelumnya dan kehilangan zat besi dalam darah menstruasi yang normal sebelum hamil. (Lara A, 2018)

Anemia Defisiensi Besi adalah anemia yang disebabkan kurangnya ketersediaan zat besi di dalam tubuh sehingga menyebabkan zat besi yang diperlukan untuk eritropoesis tidak cukup. Hal ini ditandai dengan gambaran eritrosit yang hipokrom mikrositer, penurunan kadar besi serum, transferin dan cadangan besi disertai peningkatan kapasitas ikat besi /*total iron binding capacity (TIBC)*. (Laposata, M., 2019) (Kurniati, I., 2020)

Pada kehamilan, kebutuhan besi pada ibu meliputi 300-350 mg untuk janin dan plasenta, 500 mg untuk RBC ibu, dan 250 mg berhubungan dengan kehilangan darah selama persalinan dan melahirkan. Kebutuhan untuk peningkatan zat besi secara bertahap dari 0,8 mg per hari pada trimester pertama hingga 7,5 mg per hari pada trimester ketiga. Namun, rata-rata penyerapan harian diet zat besi hanya 1-5 mg. Oleh karena itu, wanita tidak bisa memenuhi kebutuhan besi hanya dari asupan makanan normal tetapi harus dibantu suplemen besi. CDC merekomendasikan semua wanita hamil mendapatkan suplemen zat besi 30 mg per hari pada kunjungan pertama prenatal. WHO menyarankan 60 mg per hari untuk semua wanita hamil. Sedangkan

Inggris tidak merekomendasikan suplemen zat besi rutin pada kehamilan.  
(Maureen, et al., 2019)

### 2.1.6.2 Etiologi

Etiologi Anemia defisiensi besi secara umum dibagi 4:

a. Diet atau Asupan Zat Besi yang kurang

Setiap hari zat besi dari tubuh yang diekskresikan melalui kulit dan epitel usus sekitar 1 mg maka diimbangi asupan zat besi melalui diet sekitar 1 mg untuk menjaga keseimbangan asupan dan ekskresi yang berguna untuk kebutuhan produksi eritrosit. Asupan besi yang rendah pada diet yang tidak adekuat dapat menyebabkan cadangan besi berkurang, sehingga proses eritropoesis akan berkurang . ((Kurniati, I., 2020)(Bernadette, F.G., and Elaine, K., 2012)

b. Kebutuhan yang meningkat

Kebutuhan zat besi akan meningkat pada masa pertumbuhan seperti pada bayi, anak-anak, remaja, kehamilan dan menyusui. ((Kurniati, I., 2020)(Harmening, D., 2009)

c. Gangguan Penyerapan

Penyerapan besi sangat tergantung dengan adanya asam lambung yang membantu mengubah ion ferri menjadi ion ferro. Gangguan penyerapan besi dapat dijumpai pada pasien dengan sindrom malabsorpsi seperti *gastrectomy*, *gastric bypass*, *celiac disease*. ((Kurniati, I., 2020)(Harmening, D., 2009)

d. Kehilangan Darah yang Kronis

Pada perempuan kehilangan zat besi sering karena menstruasi yang banyak dan lama atau kondisi seperti tumor fibroid maupun malignansi uteri. Selain itu, pendarahan melalui saluran cerna bisa disebabkan ulkus, gastritis karena alkohol atau aspirin, tumor, parasit dan hemoroid. ((Kurniati, I., 2020)(Bernadette, F.G., and Elaine, K., 2012)

### **2.1.6.3 Patogenesis**

Perkembangan anemia defisiensi besi terdiri 3 tahap:

a. Tahap pertama: Kekurangan besi (depleksi besi)

Secara umum pada tahap ini tidak menunjukkan gejala, persediaan besi di sumsum tulang berkurang. Feritin serum akan menurun akibat meningkatnya penyerapan zat besi oleh mukosa usus sebagai kompensasinya hati akan mensintesis lebih banyak transferin sehingga akan terjadi peningkatan TIBC. Pada keadaan ini tidak menyebabkan anemia (CBC normal) dan morfologi eritrosit normal, distribusi sel darah merah biasanya masih normal. ((Kurniati, I., 2020)(Harmening, D., 2009)

b. Tahap kedua: disebut juga tahap eritropoiesis yang kekurangan besi.

Pada tahap ini kandungan Hb pada retikulosit mulai menurun, hal ini merefleksikan omset dari eritropoiesis yang kekurangan besi. Tetapi karena sebagian besar eritrosit yang bersirkulasi merupakan eritrosit yang diproduksi saat ketersediaan besi masih adekuat, maka total pengukuran Hb masih dalam batas

normal, anemia masih belum tampak. Akan tetapi Hb akan terus mengalami penurunan, *Red Blood Cell distribution Widths* (RDW) akan meningkat karena mulai ada eritrosit yang ukurannya lebih kecil dikeluarkan oleh sumsum tulang. Serum iron dan feritin akan menurun, TIBC dan transferin akan meningkat. Reseptor transferin akan meningkat pada permukaan sel-sel yang kekurangan besi guna menangkap sebanyak mungkin besi yang tersedia. Seperti pada tahap pertama, pada tahap kedua ini juga bersifat subklinis, sehingga biasanya tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium. ((Kurniati, I., 2020)(Harmening, D., 2009)

c. Tahap ketiga

Tahap ini anemia defisiensi besi menjadi jelas, nilai Hb dan hematokrit (Hct) menurun, karena terjadi deplesi pada simpanan dan transport besi maka prekursor eritrosit tidak dapat berkembang secara normal. Eritrosit kemudian akan menjadi hipokromik dan mikrositik. Pada tahap ini terjadi eritropoesis inefektif akibat kurangnya cadangan besi dan transport besi. Pasien akan menunjukkan tanda-tanda anemia dari yang tidak spesifik hingga tanda-tanda anemia berat. ((Kurniati, I., 2020), (Harmening, D., 2009)

#### **2.1.6.4 Patofisiologi**

Pada tahap deplesi besi di sumsum tulang, gambaran darah tepi masih dalam batas normal. Pada tahap defisiensi besi kadar Hb mulai

berkurang tapi gambaran eritrosit masih normal. Oksigenasi yang berkurang akibat anemia menyebabkan kebutuhan eritropoetin yang besar dan merangsang sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit, Peningkatan jumlah leukosit pada anemia defisiensi besi sangat jarang terjadi, paling sering dijumpai nilai MCV yang rendah dari eritrosit. Pada morfologi darah tepi dijumpai anisositosis dan poikilositosis (target sel). Nilai feritin serum yang rendah merupakan diagnosis untuk defisiensi besi, tapi kadang beberapa kasus nilai feritin serum masih dijumpai normal, Feritin serum dapat meningkat pada kondisi inflamasi akut. Serum besi yang rendah dapat ditemui pada beberapa penyakit, sehingga serum besi, transferin tidak bisa menjadi indikator yang tetap untuk defisiensi besi. Khususnya bila serum besi berkurang maka TIBC di serum juga akan meningkat. Rasio besi dan TIBC kurang dari 20% ditemukan pada tahap defisiensi besi tapi akan meningkat pada tahap anemia defisiensi besi. *Soluble Transferrin Receptor (sTfR)* akan dilepaskan oleh prekursor erythroid dan meningkat pada tahap defisiensi besi. Rasio yang tinggi antara TfR terhadap feritin bisa memprediksi defisiensi besi karena feritin merupakan nilai diagnosis yang kecil. (Kurniati, I., 2020) (J. Ben, D., and Gerald H, 2019)

#### **2.1.6.5 Diagnosis**

Gambaran klinis anemia defisiensi besi lebih tergantung pada derajat anemianya. Gejala anemia termasuk lemah, perasaan lelah, anoreksia, gangguan pencernaan, palpitasi dan edema. Tanda-tanda

anemia termasuk pucat, glositis, stomatitis, edema tungkai, murmur sistolik lunak area mitral. (Chowdhury et al, 2014)

Baku emas untuk mengidentifikasi defisiensi besi adalah biopsi langsung sumsum tulang yang diwarnai dengan pewarnaan prussian blue namun aspirasi sumsum tulang bersifat invasive bila dilakukan secara rutin sehingga biasanya dilakukan pemeriksaan tidak langsung yang meliputi pemeriksaan hematologi dan biokimia. Pemeriksaan hematologi berdasarkan gambaran eritrosit yaitu Hb dan MCV sedangkan pemeriksaan biokimia berdasarkan metabolisme besi yaitu *Zinc protoporphyrin* (ZPP) dan konsentrasi feritin serum. Pemeriksaan hematologi lebih banyak tersedia dan harganya relatif tidak mahal dibandingkan untuk pemeriksaan biokimia. Pemeriksaan biokimia ini dapat mendeteksi defisiensi besi sebelum terjadi anemia. Pemeriksaan hematologi yang baru yaitu *reticulocyte hemoglobin content* (CHr) dapat membantu mendiagnosis defisiensi besi sebelum terjadinya anemia. ((Kurniati, I., 2020) (Ann, C.W., and Henry, B., 2002)

Pemeriksaan dilakukan untuk mendeteksi tingkat anemia, jenis anemia dan penyebab anemia. Untuk memastikan derajat anemia seseorang harus memeriksa Hb dan RBC. Anemia ringan artinya kadar Hb sebanyak 8-10 gr%, Anemia sedang artinya kadar Hb sebanyak 7-8 gr%, dan anemia yang berat kadarnya <7 %. Untuk menentukan jenis anemia, seseorang harus memeriksa PBF, indeks hematologi seperti MCV, MCH, dan MCHC. Tanda khas dari Anemia defisiensi besi antara lain : Hb < 10 gr%, RBC <  $4 \times 10^6$ , PCV < 30%, MCHC < 30%, MCV <

75%, MCH < 25 pg, Zat besi serum di bawah 30 mikro gram / 100 ml, Kapasitas pengikatan meningkat menjadi 400 mikro gram / 100ml (TIBC), Serum feritin turun di bawah 15 ng/mL. (Chowdhury, et al., 2014) (Maureen, et al., 2019)

Biasanya, gambaran Hct  $\leq$  30%, MCV < 75 fL, penurunan besi serum dan feritin serta peningkatan kadar transferin serum mengkonfirmasi diagnosis anemia defisiensi besi. (Lara, A., 2018)

#### **2.1.6.5.1 Pemeriksaan Hematologi untuk diagnosis Anemia Defisiensi**

##### **Besi**

###### **a. Hemoglobin dan Hematokrit**

Pemeriksaan Hemoglobin lebih sensitif dan dapat langsung menentukan anemia dibandingkan Hematokrit. Kedua pemeriksaan ini tidak mahal, hasil cepat untuk menilai anemia dan sering digunakan untuk skrining defisiensi besi. Hb dan Hct merupakan penanda yang terlambat untuk defisiensi besi sehingga tidak spesifik untuk anemia defisiensi besi dan prediksinya kurang sebagai anemia defisiensi besi. (Intantri K, 2020, Ann CW & Henry B, 2002) Menurut WHO definisi anemia adalah kurang dari 11 g/dL untuk perempuan hamil. Nilai hematokrit dalam persen lebih kurang 3 kali kadar Hb bila ukuran eritrosit dalam batas normal. Bila nilai Hct menurun merupakan indikasi anemia. Nilai normal Hematokrit perempuan hamil >33%. ((Kurniati, I., 2020) (Ann, C.W., and Henry, B., 2002) (Harmening, D., 2009)

#### b. Indeks Eritrosit

*Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Cell Hemoglobin* (MCH) dan *Mean Cell Hemoglobin Concentration* (MCHC) memberikan informasi tentang karakter dari eritrosit. *Mean Corpuscular Volume* merupakan rasio dari hematokrit dibagi eritrosit, MCH merupakan rasio dari Hb dengan eritrosit dan MCHC merupakan rasio dari Hb dengan Hct. Parameter ini digunakan untuk menilai kategori anemia mikrositik, makrositik dan normositik. Nilai rata-rata MCV merupakan volume eritrosit pada histogram. Nilai MCV kurang dari 60 fL akan menunjukkan gambaran eritrosit yang mikrositik maka gambaran histogram akan miring ke kiri, sedangkan nilai MCV yang lebih dari 120 fL akan terlihat pada histogram miring ke kanan dan ini menunjukkan eritrosit yang makrositik. Metode ini menggunakan impedan dimana menilai sel berdasarkan ukuran, jumlah dan volume dapat memberikan informasi tentang karakter dari eritrosit. MCV menggambarkan klasifikasi eritrosit yang normokrom, mikrositik dan makrositik. MCH menggambarkan rata-rata berat dari Hb per eritrosit. MCHC menggambarkan klasifikasi eritrosit normokrom atau hipokrom. ((Kurniati, I., 2020) (Harmening, D., 2009)

#### c. *Red blood cell distribution widths* (RDW)

Dalam suatu penelitian pada orang dewasa ditemukan peningkatan RDW >15% mempunyai sensitivitas antara 71-100% dan spesifitas 50% dalam mendiagnosis anemia defisiensi

besi (ADB). Penelitian lain pada bayi berusia 12 bulan peningkatan RDW diatas 14% mempunyai sensitivitas 100% dan spesifisitas 82%. Karena RDW spesifisitasnya tidak dapat digunakan secara tunggal untuk skrining ADB akan tetapi harus digabungkan MCV untuk dapat membedakan berbagai jenis anemia. ((Kurniati, I., 2020) (Ann, C.W. and Henry, B., 2002)

d. Retikulosit

Retikulosit merupakan gambaran sirkulasi eritrosit yang immature dan menurun pada defisiensi besi. Nilai retikulosit dapat menggambarkan respons dan potensi sumsum tulang. Pada anemia defisiensi besi yang disebabkan kehilangan darah jumlah retikulosit akan meningkat. Retikulosit sering digunakan sebagai parameter untuk menilai respon sumsum tulang terhadap suplemen besi. Jika eritropoiesis terstimulasi maka retikulosit tahap maturasi awal akan dikeluarkan ke dalam sirkulasi darah perifer, hal ini disebut sebagai 'left shift reticulocyte. (Kurniati, I., 2020)(Ann, C.W., and Henry, B., 2002) (Wysocka, J., and Turowski, D., 2010)

e. Retikulocyte Hemoglobin content (CHr)

Retikulosit merupakan tahapan diferensiasi jalur eritroid sebelum menjadi eritrosit matang, yaitu eritrosit muda, yang baru dilepaskan dari sumsum tulang dan masih mengandung *Ribosom Nuclead Acid* (RNA). Retikulosit berukuran lebih besar dari eritrosit matang. Retikulosit akan berada di sumsum tulang

sekitar 2-3 hari sebelum dilepaskan ke sirkulasi perifer. Retikulosit pada sirkulasi perifer akan berada selama 1-2 hari sebelum menjadi eritrosit yang matang. (Kurniati, I., 2020) (Wysocka, J., and Turowski, D., 2010)

Pemeriksaan CHr menggambarkan kandungan hemoglobin yang terdapat dalam retikulosit (Ret-He) yang memberikan informasi yang lebih akurat mengenai pasokan besi pada eritropoesis. Pemeriksaan Ret-He merupakan penilaian langsung jumlah besi yang akan membentuk hemoglobin dalam sumsum tulang sehingga memperkirakan ketersediaan fungsional terkini untuk eritrosit. Parameter ini merupakan indikator yang sensitif untuk *iron deficient erythropoiesis* karena masa hidup retikulosit yang singkat. *Retikuloocyte Hemoglobin content* (CHr) yang rendah menunjukkan indikasi awal defisiensi besi. Parameter ini dapat diperiksa bersamaan dengan analisis hematologi rutin lainnya. Keuntungan parameter ini dibandingkan pemeriksaan feritin dan transferin adalah CHr tidak dipengaruhi oleh 'acute phase reactant'. Nilai rujukan CHr adalah 28,2-35,7 pg. (Kurniati, I., 2020) (Pagana, .KD., Pagana, T.J., 2010)

#### **2.1.6.5.2 Pemeriksaan Biokimia untuk Anemia Defisiensi Besi**

##### **a. Feritin Serum**

Konsentrasi serum feritin normalnya berkisar 15-300 µg/l dan lebih rendah pada anak dibanding dewasa. Rata-rata nilai feritin lebih rendah pada wanita sebelum menopause dibanding pada

pria. Perubahan konsentrasi serum feritin selama perkembangan dari mulai lahir sampai usia yang lebih tua mencerminkan perubahan penyimpanan besi di jaringan. Pada orang yang sehat, serum feritin relatif stabil. Pada pasien dengan anemia defisiensi besi, konsentrasi serum feritin lebih kecil dari 12-15 µg/l. Nilai patokan ini diperoleh dari beberapa penelitian melalui cara menetapkan konsentrasi serum feritin pasien yang menderita anemia defisiensi besi dan mengurangi level besi yang tersimpan di retikuloendotelial. Inilah yang menjadi dasar penggunaan serum feritin sebagai pemeriksaan. Konsentrasi serum feritin yang tinggi ditemukan pada keadaan besi berlebih dalam jaringan, dan dikarenakan penyebab lain. (Ogilvie, C., and Fitzsimons, E.. 2012)

Prinsip pemeriksaan feritin serum yaitu mengukur pendaran cahaya pada zat kimia yang dicetuskan oleh tenaga listrik menggunakan metode Sandwich Electro Chemiluminescence Immuno Assay (Sandwich ECLIA). Nilai rujukan kadar feritin serum Wanita: 10-150 ng/mL (10-150 mcg/L-SI Unit) (Kurniati, I., 2020) (Pagana, K.D., and Pagana, T.J., 2010)

b. Total Iron-Binding Capacity (TIBC)

*Total Iron Binding Capacity* menunjukkan kadar besi total di dalam serum jika semua transferin terikat dengan besi. Transferin adalah protein yang terbentuk di dalam hati yang berfungsi sebagai pembawa besi ke sumsum tulang untuk

sintesis hemoglobin atau digunakan oleh sel tubuh. Kadar TIBC dihitung berdasarkan penjumlahan *Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC)* dengan besi serum. Nilai rujukan UIBC 160-280 µg/dL. (Kurniati, I., 2020) (Pagana, K.D., and Pagana, T.J., 2010) Nilai normal antara 250 – 450 µg/dl. TIBC efektif untuk mengukur secara tidak langsung konsentrasi transferin. Kondisi malnutrisi, inflamasi, infeksi kronik dan kanker dapat menyebabkan TIBC menurun. (Kurniati, I., 2020) (Harmening, D., 2009)

c. Saturasi transferin

Saturasi transferin merupakan jumlah besi yang ada di plasma atau serum. Kadar besi dalam serum dan TIBC digunakan untuk menghitung persen saturasi. Nilai Saturasi transferin kurang dari 16% merupakan indikator adanya defisiensi besi. Saturasi transferin dapat meningkat jika terjadi kelebihan jumlah besi. (Kurniati, I., 2020) (Harmening, D., 2009) (Ann, C.W. and Henry, B., 2002) Nilai rujukan saturasi transferin Wanita adalah 15-50%. (Kurniati, I., 2020) (Harmening, D., 2009)

d. Zinc protoporphyrin (ZPP)

ZPP adalah bergabungnya Zinc ke dalam protoporphyrin mulai dari proses awal hingga akhir dari biosintesis heme. Ketika besi tidak dapat bergabung dengan protoporphyrin untuk membentuk heme maka produksi ZPP akan meningkat dan rasio ZPP/heme juga meningkat. ZPP/heme mencerminkan suatu

status besi sejak dimulainya sintesis hemoglobin dan bisa mendeteksi defisiensi besi sebelum sampai terjadinya anemia. (Kurniati, I., 2020) (Harmening, D., 2009) (Ann, C.W. and Henry, B., 2002) Nilai rujukan ZPP untuk wanita adalah 16-65 µg/dl. (Kurniati, I., 2020) (Pagana, K.D., and Pagana, T.J., 2010)

e. soluble Transferrin Receptor (sTfR)

Transferin merupakan protein yang diproduksi di hepar yang berperan untuk transpor besi. Reseptor transferin merupakan protein transmembran yang ditemukan pada sel yang membutuhkan besi dalam jumlah besar, yaitu sel-sel yang mensintesis hemoglobin dan plasenta. Transpor besi ke dalam eritroblas diperantarai oleh interaksi transferin plasma dengan reseptor sel permukaan (TfR). Jumlah reseptor transferin merefleksikan potensi proliferasi sel. Reseptor transferin yang dapat ditemukan di dalam serum adalah dalam bentuk terlarut (soluble) sehingga disebut soluble Transferrin Receptor (sTfR). (Kurniati, I., 2020) (Bain, B.J., 2006) Pemeriksaan penanda biologik yang akurat dan tidak dipengaruhi oleh inflamasi diperlukan untuk menilai status besi tubuh. Konsentrasi sTfR tidak dipengaruhi oleh reaksi fase akut seperti gangguan fungsi hepar akut atau keganasan seperti halnya feritin, sehingga parameter ini dapat menjadi pilihan untuk membedakan antara anemia penyakit kronis dengan anemia defisiensi besi karena tidak terpengaruh oleh adanya infeksi/inflamasi. (Kurniati, I.,

2020) (Koulaouzidis, A., et al, 2009) Nilai rujukan sTfR serum wanita adalah 1.79-4.63 mg/L. (Kurniati, I., 2020) (Pagana, K.D., and Pagana, T.J., 2010)

#### f. Serum Hepsidin

Konsentrasi hepsidin ibu secara signifikan berkorelasi dengan status zat besi pada ibu. Ekspresi hepsidin disebabkan oleh kelebihan zat besi dan peradangan dan ditekan oleh anemia, aktivitas eritropoietik, dan hipoksia (Chelchowska, M., Ambroszkiewicz, J., Gajewska, J. et al., 2016).

Nilai standar hepsidin wanita berbeda bergantung teknik pemeriksaan misalnya SELDI *time-of-flight mass spectrometry* : 50 ng/mL, *combination of weak cation exchange chromatography and time-of-flight mass spectrometry*: 2.0 nmol/L (range < 0.5–12.3 nmol/L), ELISA : median = 65 ng/mL (5%–95% range 17 - 286), *surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* : 0.09–2.97. (Mary, D.K., 2014)

Tabel 1. Pemeriksaan Biokimia untuk Anemia Defisiensi Besi

Pemeriksaan Kimia	Normal	Depleksi besi	Defisiensi besi tanpa Anemia	Anemia Defisiensi Besi
Serum feritin (mcg/dl)(mcg/l)	N 100±60 (1000±600)	↓ < 20(200)	↓ ≤ 10(100)	↓ < 10(100)
Serum besi (ncg/dl)(mcmol/l)	N 115±50 (20.6 N	N < 115(20.6)	↓ < 60(10.7)	↓ < 40(7.2)
TIBC	330±30 (59±5.4) ±9)	N 330±390 ( 64.4–69.8 )	N / ↑ 390-410 (69.8 – 73.4)	↑ >10 (73.4)
Transferrin saturasi(%)	N 35±15	N < 30	↓ < 20	↓ < 10
Serum Transferrin reseptor(nmol/l)	N < 35	↑ ≥ 35	↑ ≥ 35	↑ ≥ 35
ZPP(mcmol/mol)	N < 40	N < 40	↑ ≥ 40	↑ ≥ 70

Dikutip dari: Ann Chen Wu

## **2.2 Tinjauan Umum Tentang Feritin Pada Ibu Hamil**

### **2.2.1 Definisi**

Serum feritin merupakan petunjuk kadar cadangan besi dalam tubuh, feritin merupakan protein yang terdiri dari 22 molekul apoferitin sementara, bagian intinya terdiri atas kompleks fosfat/besi, dengan 4000–5000 molekul besi tiap intinya. Feritin bersifat larut dalam air dan sejumlah kecil larut dalam plasma. Makin besar jumlah feritin makin besar yang terlarut dalam plasma (Nestel, 2012).

Feritin adalah suatu protein yang menyimpan zat besi dan berperan penting dalam proses pembentukan hemoglobin dan sel darah merah. Kadar feritin serum merupakan gambaran keadaan simpanan total zat besi didalam tubuh dan merupakan indicator cadangan besi yang bisa dilihat kadarnya melalui pemeriksaan laboratorium. Feritin ditemukan, dikristalisasi dan diberi nama pada tahun 1937 oleh ilmuan dari Prancis , yang bernama Laufberger. Dimana feritin yang diperoleh berasal dari limpa kuda, yang terdiri atas 23% besi. Keberadaan feritin di dalam serum manusia di dokumentasikan setelah nya. Pada manusia sehat, konsentrasi serum feritin secara langsung dihubungkan dengan ketersediaan cadangan besi oleh ilmuan dari Prancis , yang bernama Laufberger. Dimana feritin yang diperoleh berasal dari limpa kuda, yang terdiri atas 23% besi. Keberadaan feritin di dalam serum manusia di dokumentasikan setelah nya. Pada manusia sehat, konsentrasi serum feritin secara langsung dihubungkan dengan ketersediaan cadangan besi

(Chelchowska, M., et al., 2016)(Rusdi, P.H.N., Oenzil, F. and Chundrayetti, 2018).

Dalam tubuh cadangan besi ada 2 bentuk , yang pertama feritin yang bersifat mudah larut, tersebar di parenkim dan makrofag, terbanyak di hati. Bentuk kedua adalah hemosiderin yang tidak mudah larut, lebih stabil tetapi lebih sedikit dibandingkan feritin. Hemosiderin terutama ditemukan dalam sel kupfer hati dan makrofag di limpa dan sumsum tulang, zat besi bersama protein (globin) dan protoporfirin mempunyai peranan yang penting dalam pembentukan hemoglobin. Selain itu besi juga terdapat dalam beberapa enzim yang berperan dalam metabolisme oksidatif, sintesis DNA, neurotransmitter, dan proses katabolisme. Jumlah zat besi yang diserap oleh tubuh dipengaruhi oleh jumlah besi dalam makanan, bioavailabilitas besi dalam makanan dan penyerapan oleh mukosa usus. (Umbreit, J., 2005)

Konsentrasi zat besi tertinggi dalam tubuh disimpan dalam bentuk feritin atau hemosiderin, di hati, limpa, duodenum, sumsum tulang, dan organ lainnya. Feritin didefinisikan sebagai protein penyimpan besi utama karena memiliki rongga besar yang dapat menampung sejumlah besar zat besi, Salah satu sifat utama feritin adalah kapasitas untuk menarik ion besi dan menginduksi mineralisasinya dengan menggunakan aktivitas ferroksidasenya bersama dengan bahan kimia sifat spesifik dari lingkungan rongga. Inti mineral dapat mengandung hingga 4000 atom Fe dalam bentuk mineral dan dilindungi dan dipelihara dalam larutan oleh selubung protein . Feritin hampir ada di mana-mana dan sejumlah fungsi

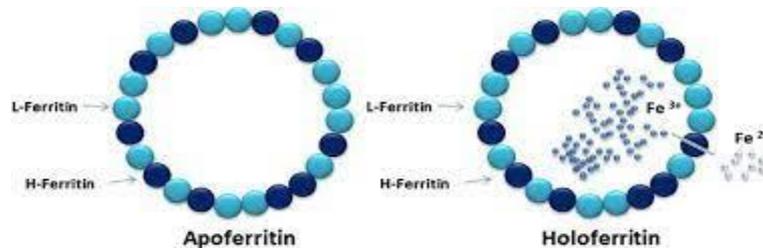
memiliki telah dikaitkan dengan itu. Letaknya di sitoplasma namun telah ditemukan juga di nukleus, di mitokondria hewan, di plastida tumbuhan, di RE serangga, dan juga disekresikan dalam plasma sirkulasi. Feritin membawa aktivitas ferrokسيدase mengkonsumsi reagen yang sama dari reaksi toksik Fenton; dengan demikian mereka memiliki fungsi antioksidan dan mengontrol ketersediaan besi intraselular (Arosio, P., Elia, L., and Poli, M., 2017).

### 2.2.2 Struktur Feritin

Molekul feritin terdiri dari lapisan luar protein tiga dimensi dengan diameter 12-13 nm yang membungkus lapisan dalam dengan diameter 7-8 nm. Bagian luar selubung protein feritin melindungi inti dari *erric-hydroxyphosphate* dan mampu membawa 4000 atom fe. Sementara di rongga bagian dalam, feritin mampu mensekuestrasi  $Fe^{+2}$  sebagai mineral ferrihydrate (Rosario et al., 2013).

Protein feritin merupakan protein dengan massa molekul sekitar 500 kDa yang terdiri dari 24 subunit dengan 2 tipe subunit yaitu subunit H dan subunit L. Gen yang terekspresi pada subunit H berada pada kromosom 11 (11q13) dan subunit L berada pada kromosom 19 (19q13). Gen H dan L pada manusia memiliki struktur yang sama, namun memiliki intron yang berbeda dalam hal ukuran dan sekuens. *Messenger Ribonucleic Acid* (mRNA) pada gen feritin mengandung 1.1 kb. Subunit H memiliki ukuran sedikit lebih besar (178 asam amino) dibandingkan subunit L (174 asam amino). Kedua subunit feritin H dan L memiliki fungsi berbeda dalam proses mineralisasi besi. Feritin subunit H memiliki daya

proteksi yang lebih baik dibandingkan feritin subunit L. Feritin subunit L sebagian besar berada di dalam sel dan berperan dalam penyimpanan besi (Viljoen, 2011).



Gambar 1. Struktur subunit feritin, Rosario et al, 2013

Struktur subunit feritin memiliki 5 heliks dan loop interheliks yang panjang. Loop L dan residu N terminal berada di luar dari subunit 24, sementara residu C terminal berada di dalam. Pada manusia, isoferitin H ditemukan banyak ditemukan pada sel otot jantung, sel darah merah, limfosit dan monosit, sedangkan isoferitin L ditemukan pada liver, limpa, dan plasenta. Komposisi subunit molekul feritin penting sebagai determinan utama fungsi isoform feritin. Ekspresi feritin dan subunitnya dipengaruhi oleh jumlah besi yang dimetabolisme, adanya stress oksidatif, serta sitokin pro dan anti inflamasi (Rosario et al, 2013).

Sintesis feritin di rangsang melalui pemberian zat besi. Feritin yang terdapat dalam sitoplasma diregulasi melalui proses translasi feritin H dan L mRNAs untuk menggabungkan besi dalam bentuk cincin di dalam sel atau "labile" besi. Ketika level zat besi rendah maka sintesis feritin akan menurun, sebaliknya apabila level feritin tinggi maka sintesis besi akan meningkat. Walaupun dalam kenyataannya peningkatan feritin mRNA sebagai respon terhadap zat besi, namun respon regulasi feritin ke zat besi lebih besar setelah prose transkripsi, hal ini dikarenakan pengambilan

simpanan mRNA dari monosom ke polisom yang mengandung zat besi. Proses ini merupakan hasil interaksi antara RNA terikat protein dan 5' regio feritin H dan L mRNA yang tidak ditranslasi yang terdiri atas struktur 'stem-loop' . Ini disebut 'iron responsive element' (IRE) (Umbreit, J., 2005). Terdapat 2 RNA yang berikatan dengan protein , yaitu *Iron Regulatory Protein 1* dan 2 ( IRP1 dan IRP2 ) , yang akan menggabungkan ke struktur stem-loop dan menghambat translasi mRNA. Namun kedua protein ini berbeda regulasinya . IRP1 adalah jenis protein besi-sulfur yng terdiri dari 2 bentuk. Ketika zat besi dalam keadaan yang berlimpah , maka IRP1 akan berperan sebagai sitosolik akonitase ( enzim yang berfungsi mengkatalisasi bentuk aktif besi – sulfur menjadi bentuk inaktif ). Apabila zat besi menipis , maka IRP1 akan melepaskan atom-atom besi dari ikatan besi-sulfur sehingga atom-atom besi yang lepas dapat berikatan dengan IRE stem-loop , yang akan menekan translasi feritin. (Ogilvie, C., Fitzsimons, E., 2012)

Feritin sebagian besar merupakan protein yang terdapat didalam sel dan banyak mRNA terdapat dalam hati dihubungkan dengan ribosome bebas, inilah yang menjadi dasar sintesis dari feritin pada membran yang berikatan dengan polysome. Penghancuran dari feritin, masih belum diketahui dengan pasti. Namun beberapa penelitian dijumpai waktu paruh untuk feritin yang ada di hati berkisar 72 jam, dan ini diperpanjang oleh pemberian besi. Hubungan antara penghancuran feritin dan pembentukan hemosiderin tidak pasti. (Umbreit, J., 2005) (Ogilvie, C., and Fitzsimons, E.. 2012).

### 2.2.3 Fungsi Feritin

Keberadaan feritin sebagian besar tersimpan pada retikuloendotelial sel seperti hati, limpa, dan sumsum tulang. Hanya sebagian kecil feritin ditemukan di dalam plasma darah. Feritin yang dijumpai di dalam serum darah disebut serum feritin. Serum feritin mencerminkan simpanan besi dalam tubuh. Serum feritin tidak terdiri atas besi, karena terdiri atas L-feritin, yang tidak mempunyai kemampuan mengubah besi ke bentuk feritin untuk disimpan menjadi serum feritin, merupakan indikator produksi feritin di dalam sel. Feritin memegang peranan penting dalam penyimpanan besi intrasel dan merupakan indikator produksi feritin di dalam sel. Fungsi utama feritin adalah menyediakan cadangan besi, dimana besi akan digunakan untuk mensintesis heme. Setiap feritin dapat mengikat molekul besi sampai 4000 atom besi (Arosio, P., Elia, L., and Poli, M., 2017).

Perempuan hamil membutuhkan 1000 mg besi perhari untuk penambahan volume darah maternal dan massa sel-sel darah merah fetal. Meskipun tingkat penyerapannya cukup tinggi namun anemia tetap terjadi, umumnya anemia defisiensi besi. Transfer zat besi akan mengalami gangguan akibat defisiensi tersebut. Transfer tersebut diatur oleh plasenta. Pada kondisi normal, feritin menyimpan besi yang dapat diambil kembali untuk digunakan sebagai kebutuhan. Pada keadaan kelebihan besi, simpanan besi tubuh sangat meningkat dan jauh lebih banyak feritin yang terdapat di jaringan, misalnya hati dan limpa. Besi bebas terdapat dalam dua bentuk yaitu ferro ( $Fe^{2+}$ ) dan ferri ( $Fe^{3+}$ ).

Konversi kedua bentuk tersebut relatif mudah. Pada konsentrasi oksigen tinggi, umumnya besi dalam bentuk ferri karena terikat hemoglobin sedangkan pada proses transport transmembran, deposisi dalam bentuk feritin dan sintesis heme, besi dalam bentuk ferro. Dalam tubuh, besi diperlukan untuk pembentukan kompleks besi sulfur dan heme. Kompleks besi sulfur diperlukan dalam kompleks enzim yang berperan dalam metabolisme energi. Heme tersusun atas cincin porfirin dengan atom besi di sentral cincin yang berperan mengangkut oksigen pada hemoglobin dalam eritrosit dan mioglobin dalam otot. (Masruroh, N. and Nugraha, G., 2020)

Kadar serum feritin adalah parameter yang paling berguna, mudah, dan dipertimbangkan sebagai penanda (marker) indirek terbaik dari cadangan besi yang tersedia untuk menilai defisiensi besi. Kadar di bawah 15 µg/L dapat menegakkan diagnostik defisiensi besi. Feritin merupakan protein fase akut yang juga mungkin meningkat selama infeksi. Hal ini menyebabkan nilai plasma feritin menjadi normal atau meningkat palsu sehingga perlu kehati-hatian dalam interpretasi untuk penegakan defisiensi besi. 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 akibat hemodilusi. (Masruroh, N. and Nugraha, G., 2020)

Kadar feritin serum menunjukkan ketersediaan besi tubuh karena protein berikatan dengan cadangan besi di dalam tubuh. Feritin serum juga merupakan reaktan fase akut sehingga bisa meningkat pada keadaan inflamasi dan infeksi kronik. (Kurniati, I., 2020) (Ann, C.W., and Henry, B., 2002)

#### **2.2.4 Feritin dalam Kehamilan**

Kadar feritin dan hemoglobin sering digunakan untuk mengukur anemia defisiensi besi. Jumlah kandungan feritin dan hemoglobin dalam tubuh dapat menentukan besarnya cadangan besi tubuh dan besi fungsional yang beredar dalam darah. Dalam metabolisme besi cadangan besi tubuh akan dimobilisasi apabila besi fungsional tidak mencukupi kebutuhan besi tubuh. Bila keadaan ini berlangsung terus menerus dapat menyebabkan terjadinya defisiensi besi hingga kondisi anemia. Selama kehamilan, wanita hamil membutuhkan 1000 besi sedangkan dari diet harian hanya mampu menyerap 10-15% besi non heme yang dikonsumsi. Selain itu, pola konsumsi wanita di Indonesia pada umumnya mengandung zat besi kualitas rendah. Sumber bahan makan lebih banyak dari bahan sayuran dimana kadar zat besi pada sumber nabati diketahui memiliki kualitas besi yang rendah dan untuk penyerapan memerlukan bantuan zat pendorong seperti zat asam askorbat (Hasan Syah, M.N., et al. 2018)

Indikator yang paling peka mengetahui anemia zat besi adalah mengukur nilai feritin dalam serum darah. Nilai ini menggambarkan persediaan besi di dalam tubuh, kadar feritin < 15 ng/mL adalah keadaan

anemia defisiensi besi. Selain penilaian feritin, status besi dalam tubuh dapat disimpulkan dengan pemeriksaan hemoglobin darah, serum/plasma saturasi transferin dan soluble transferin reseptor (sTfR). Kehamilan trimester tiga sering terjadi kondisi anemia defisiensi besi (ADB) dikarenakan pada masa itu janin menyimpan cadangan besi untuk dirinya sebagai persediaan segera setelah lahir. Seiring dengan bertambahnya usia kehamilan kadar feritin pada trimester satu turun hingga 32%, trimester dua 39% dan trimester tiga mencapai 53%. Penurunan kadar feritin berhubungan dengan penurunan cadangan besi pada ibu sebagai hasil dari peningkatan penyerapan (oleh ibu dan janin) dan hemodilusi (Ririn,2021).

mengevaluasi 700 wanita hamil yang dikelompokkan menurut umur, lama kehamilan dan jumlah kelahiran. Defisiensi besi dianggap sebagai kadar feritin  $<12$  g/L. Median kadar feritin semua ibu hamil adalah  $27,04 \pm 1,18$  mu g/L (kisaran: 1,5-248 mu g/L). Kekurangan zat besi diamati pada 40% kasus. Median kadar feritin adalah  $35,69 \pm 2,42$  pada trimester satu,  $30,40 \pm 2,47$  pada trimester dua dan  $18,74 \pm 1,34$  mu g/L pada trimester ketiga. Tingkat kekurangan zat besi menurut trimester satu, dua dan tiga adalah 26%, 33,5% dan 53%. Kadar feritin secara signifikan rendah pada ibu hamil di atas 25 tahun, pada mereka yang memiliki lebih dari tiga kehamilan dan pada mereka yang hamil di atas lima bulan (Demir C, 2009).

## **2.3 Tinjauan Umum Hepsidin Pada Ibu Hamil**

### **2.3.1 Definisi**

Hepsidin dikenal sebagai pusat regulasi besi sistemik dan mediator pertahanan host pada infeksi dan inflamasi. Hepsidin adalah peptida yang disekresikan lebih dominan di hepatosit. Kerjanya dipengaruhi oleh ferroportin yang dikenal sebagai satu-satunya eksportir besi yang menghambat efluks besi dari makrofag, duodenum, hepatosit masuk ke aliran sistemik. Hepsidin pertama kali diisolasi dari urin dan plasma yang mirip seperti defensin, cationic cysteine-rich antimicrobial peptides. Hepsidin mirip defensin, sehingga hepsidin memiliki aktifitas sebagai antimikroba. Peningkatan sekresi hepsidin sebagai respons dari infeksi dan inflamasi yang meningkat kadarnya pada infeksi sistemik atau diinjeksi dengan komponen mikroba dan sitokin (Nicolas, G. et al. 2002, dalam (Rasyid, I.M.,2021).

Nama hepsidin berasal dari kata hep yang berarti tempat sintesis di hepatosit dan cidin yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba. Gen yang mengkode hepsidin (dikenal sebagai HAMP, lokasi pada kromosom 19q13) diekspresikan di hati, jantung, paru, otak, tulang belakang, usus, lambung, pankreas, otot rangka, testis, makrofag dan sel adiposit (Ganz T and Nemeth,2008 dalam (Rasyid, I.M.,2021).

### **2.3.2 Sintesis**

Hepsidin adalah hormon peptida antimikroba yang disintesis oleh hepar sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi dan kelebihan besi. Hormon ini pertama kali ditemukan dalam urin dan serum manusia. Studi

selanjutnya pada tikus model memberikan informasi lengkap dari struktur, fungsi, dan regulasi hepsidin. Awalnya hepsidin diisolasi dari ultrafiltrat plasma dan disebut sebagai *Liver-Expressed Antimicrobial Peptida* (LEAP-1), selanjutnya diisolasi dari urin manusia dan diberi nama *Hepatic Antimicrobial Peptida* (HAMP) (Nicolas G dkk, 2001 dalam (Rasyid, I.M.,2021).

Hepsidin disintesis dalam jumlah besar di dalam hepatosit, dimulai dengan gen HAMP yang memberikan kode untuk prekursor hepsidin (dikenal sebagai preprohepsidin, terdiri dari 84 asam amino) kemudian dipecah menjadi prohepsidin (terdiri dari 60 asam amino) dan akhirnya menjadi hepsidin. Hepsidin dalam urin memiliki 3 bentuk yaitu peptida 25 asam amino (aa), peptida 22 aa dan peptida 20 aa. Peptida 25 aa dan 20 aa yang juga ditemukan dalam serum manusia dan bentuk peptide 25 aa yang merupakan bentuk utama dari hepsidin. Selain di hati, ekspresi hepsidin juga ditemukan baik pada jaringan lemak subkutan maupun jaringan lemak visceral, walaupun dalam jumlah yang lebih sedikit (Ganz T and Nemeth, 2006 dalam Michael, 2016).

Setelah disekresi ke dalam sirkulasi oleh hepatosit, hepsidin kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui urine. Percobaan pada tikus, onset kerjanya dalam menurunkan kadar besi serum adalah 4 jam, dapat bertahan melebihi 48 jam (Kemna dkk., 2008 dalam Ridha, N.R., 2013). Percobaan lain pada tikus bahkan memperlihatkan bahwa penyuntikan hepsidin dapat menurunkan kadar besi sebesar 75% dalam waktu 1 jam setelah penyuntikan (Ganz, 2006).

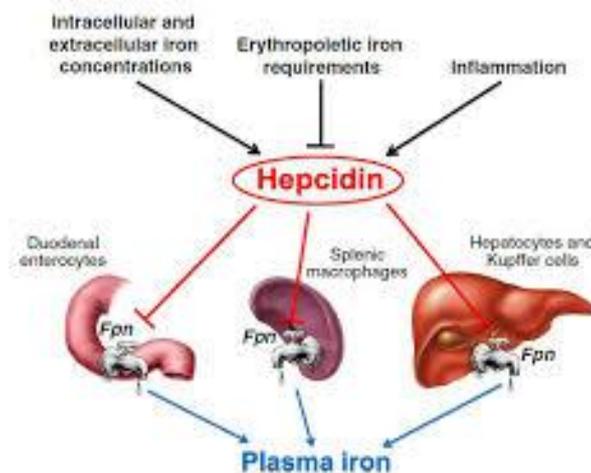
### 2.3.3 Mekanisme Kerja

Aktivitas hepsidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin1 (FPN1). Ferroportin1 merupakan exporter zat besi trans membran, yang berfungsi sebagai jalan keluar zat besi dari enterosit duodenum, hepatosit maupun makrofag. Ikatan hepsidin dengan FPN1 akan menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom sehingga membuat zat besi dapat ditranspor melalui ferroportin (Michael, 2016).

Sinyal multipel yang menggambarkan simpanan dan kadar besi sistemik, aktifitas eritropoetik, dan pertahanan host berkumpul untuk mengatur produksi hepsidin dan akan mempengaruhi hemostasis besi. Hepatosit berkembang sebagai produser predominan bagi hormon hepsidin yang mengatur besi. Hal ini terjadi karena lokasinya di sistem vena porta, yang mengantar besi yang diabsorpsi di intestinal, karena keterlibatannya dalam penyimpanan besi atau karena dekat pada sel kupffer yang mendeteksi patogen dan mendaur ulang eritrosit (Ramos E, 2011).

Produksi hepsidin diatur oleh besi, jadi hepsidin lebih banyak diproduksi oleh hepatosit bila besi berlebih, menghambat absorpsi besi dan pelepasan dari penyimpanan. Bila besi kurang, hepatosit memproduksi hepsidin sedikit atau sama sekali tidak diproduksi, sehingga besi lebih banyak memasuki plasma. Baik *diferric plasma transferrin* maupun simpanan besi di hepatosit dapat merangsang sintesa hepsidin, dengan mekanisme yang berbeda (Ramos E, 2011).

Selain besi, hepatosit diatur secara homeostasis oleh kebutuhan eritopoetik akan besi (Pak M dkk, 2006). Selama eritropoesis aktif produksi hepsidin menurun, sehingga semakin banyak besi yang tersedia untuk sintesa hemoglobin (Gambar 2). Asal sinyal supresi tidak diketahui tapi terdapat bukti bahwa hal ini disebabkan faktor di sirkulasi yang dihasilkan oleh prekursor eritroid di sumsum tulang (faktor eritroid). Selain hepatosit yang merupakan sumber utama hepsidin yang bersirkulasi, beberapa tipe sel lain seperti makrofag dan adiposit mengekspresi hepsidin mRNA, tetapi dalam jumlah yang jauh lebih sedikit (Liu XB, 2005 dan Bekri S, 2006).



Gambar 2. Peran Hepsidin dalam hemostasis besi (Liu XB, 2005 dan Bekri S, 2006)

#### 2.3.4 Faktor Yang Mempengaruhi Aktivitas Hepsidin

Aktivitas kerja hepsidin dipengaruhi oleh sintesisnya. Keadaan yang meningkatkan sintesis hepsidin dikenal sebagai faktor positif seperti inflamasi dan peningkatan cadangan zat besi dalam tubuh yang berkaitan dengan asupan zat besi dari makanan. Sedangkan faktor negatif artinya

menekan sintesis hepsidin seperti hipoksia, anemia, peningkatan eritropoesis dan penurunan cadangan zat besi dalam tubuh (Gambar 3) (Michael, 2016).

a. Inflamasi

Hepsidin bukan hanya merupakan hormon regulator zat besi, namun hepsidin juga dikenal sebagai biomarker non invasif pada kondisi inflamasi sistemik. Hal ini berkaitan dengan meningkatnya regulasi oleh sitokin proinflamasi Interleukin-6 (IL-6). Oleh karena itu adanya kondisi inflamasi (seperti pada sepsis, *inflammatory bowel disease* dan obesitas) juga akan terjadi penurunan kadar zat besi. Sitokin proinflamasi IL-6 ini akan berinteraksi dengan promotor hepsidin sehingga mempengaruhi ekspresi gen HAMP dan pada akhirnya mempengaruhi sintesis hepsidin. Ekspresi hepsidin di jaringan ekstrahepatik seperti jaringan lemak ternyata lebih peka terhadap inflamasi. Oleh karena itu jaringan lemak mempunyai kontribusi yang signifikan terhadap pool hepsidin terutama pada orang dengan obesitas IMT > 30 kg/m<sup>2</sup>. Berbagai macam zat yang berpengaruh terhadap inflamasi, seperti anti oksidan juga dapat mempengaruhi kadar produksi hepsidin (Michael, 2016).

b. Hipoksia

Hipoksia pada jaringan adiposa, terutama pada sel adiposit yang terletak di lapisan dalam (banyak pada obesitas sentral), merupakan faktor yang meningkatkan reaksi inflamasi dengan cara meningkatkan

ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, dengan demikian akan mempengaruhi kadar hepsidin pula (Michael, 2016).

c. Diet

Pengaruh diet terhadap keseimbangan zat besi dalam tubuh sangat penting. Diet dihubungkan dengan besarnya cadangan zat besi melalui konsumsi bahan makanan yang mengandung tinggi zat besi dan juga menghindari hal-hal yang mengganggu absorpsinya. Keseimbangan zat besi ini juga akan mempengaruhi sintesis hepsidin (Michael, 2016).

d. Anemia dan eritropoesis

Anemia dan eritropoesis merupakan regulator terhadap ekspresi hepsidin dengan menurunkan ekspresi di tingkat mRNA (Michael, 2016).

### 2.3.5 Struktur Hepsidin

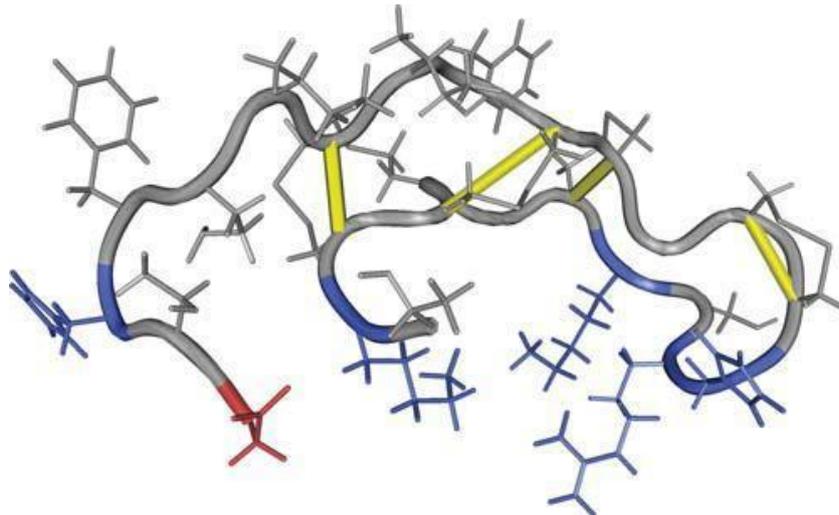
Hepsidin terdapat dalam bentuk preprohepsidin sebagai prekursor protein, yang terdiri atas 84 residu asam amino. Setelah melalui proses pembelahan enzimatik pada bagian terminal C, dihasilkan 64 residu asam amino prohepsidin, yang ditransportasikan dari sitoplasma ke dalam lumen retikulum endoplasma, diikuti pelepasan 39 residu asam amino proregion peptida oleh enzim *furin-like proprotein convertase*. Bentuk 25 residu asam amino ini merupakan hepsidin yang aktif. Bentuk residu asam amino, di dalam urin juga terdapat bentuk 20 dan 22 residu asam amino akibat terpotong pada terminal N (Gambar 3) (Sing, H.B., 2011) dalam . (Rasyid, I.M.,2021).



Gambar 3. Urutan prepropeptida hepsidin 84-asam amino. Anak panah menandakan tiga bentuk residu asam amino yang diisolasi dan urin manusia (Sing HB dkk, 2011).

Peptida-peptida ini menampilkan aktivitas regulasi besi yang lebih rendah dan merupakan hasil degradasi dari bentuk 25 residu asam amino. Bentuk 25 dan 20 residu asam amino terdeteksi dalam urin dan plasma manusia, sedangkan bentuk 22 residu asam amino hanya teridentifikasi dalam urin. Hal ini menunjukkan bahwa bentuk 22 residu merupakan produk degradasi hepsidin 25 urin (Nemeth E, 2006 dalam Michael, 2016).

Struktur molekul hepsidin aktif berbentuk seperti jepit rambut sederhana (hairpin structure) dengan jembatan disulfida menghubungkan dua lengan dalam suatu konfigurasi seperti tangga (Gambar 4). Analisis struktur hepsidin dengan *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) spektroskopi menggambarkan bahwa terdapat empat ikatan disulfida antara molekul sistein dalam hepsidin aktif (Hunter HN dkk, 2002) dalam (Rasyid, I.M.,2021).



Gambar 4. Struktur hepsidin berdasarkan nuclear magnetic resonance. Struktur utama dan rantai samping ditampilkan. Terdapat empat ikatan disulfida antara molekul sistein, dengan satu ikatan disulfida antara molekul sistein, dengan satu ikatan disulfida antara dua sistein yang berdekatan. Sumber: Nemeth Dan Ganz. 2006.

Sebuah fitur yaitu adanya jembatan disulfida antara dua sistein yang berdekatan bertindak sebagai domain penting dalam aktivitas molekul. Seperti peptida antimikroba lainnya, hepsidin memperlihatkan pemisahan spasial sisi rantai hidrofilik bermuatan positif dari yang hidrofobik, hal ini merupakan karakteristik peptida yang berfungsi merusak membran bakteri (Hunter HN dkk, 2002) dalam (Rasyid, I.M.,2021).

### 2.3.6 Peran Hepsidin Dalam Metabolisme Besi

Duodenum dan jejunum bagian atas merupakan daerah absorpsi besi yang maksimal. Untuk transpor oksigen oleh hemoglobin, besi harus berada dalam bentuk fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Besi yang terdapat dalam makanan hampir seluruhnya berada dalam bentuk feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) atau sebagai nonheme. Besi heme lebih bioavailable dari pada besi non-heme dan diserap dengan mekanisme yang berbeda, sangat mungkin dengan

melibatkan karier khusus untuk heme, namun absorpsinya belum dipahami dengan baik (Rasyid, I.M.,2021).

Pengambilan besi feri dimediasi oleh feri reduktase (*duodenal cytochrome B / Dcytb*) yang mereduksi besi feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) menjadi fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ), dan transpor melalui membran mukosa enterosit difasilitasi oleh protein *divalent metal transporter 1* (DMT1). Duodenal cytochrome (DMT1), juga disebut *Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 2* (Nramp2), terdapat pada bagian apeks sel-sel epitel intestin. Di dalam enterosit, besi fero dapat disimpan sebagai feritin atau dibawa ke membran basolateral untuk ditranspor keluar oleh ferroportin (suatu protein transpor basolateral). Besi fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ) akan mengalami oksidasi menjadi feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ), yang difasilitasi oleh hephaestin. Besi feri kemudian terikat pada transferin untuk didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh melalui sirkulasi darah (Gkouvatsos K dkk, 2012) dalam (Rasyid, I.M.,2021).

Daur ulang besi dari eritrosit tua dilakukan oleh makrofag. Berawal dari saat fagositosis dan lisis eritrosit dan diikuti oleh ekstraksi besi dari hemoglobin oleh heme oksigenase. Sel-sel lain mengambil besi dengan menggunakan reseptor transferin dan selanjutnya terjadi endositosis transferin diferi. Pada pH rendah dalam vakuola endositosis, besi dipisahkan dari transferin-kompleks reseptor transferin. Transpor besi melewati membran vakuola makrofag dan sel lain dengan melibatkan DMT1. Di dalam sitoplasma, besi yang disimpan terikat pada feritin. Pengeluaran besi dari sel-sel yang berbeda (enterosit, makrofag, hepatosit, trofoblas plasenta) melibatkan ferroportin dan juga

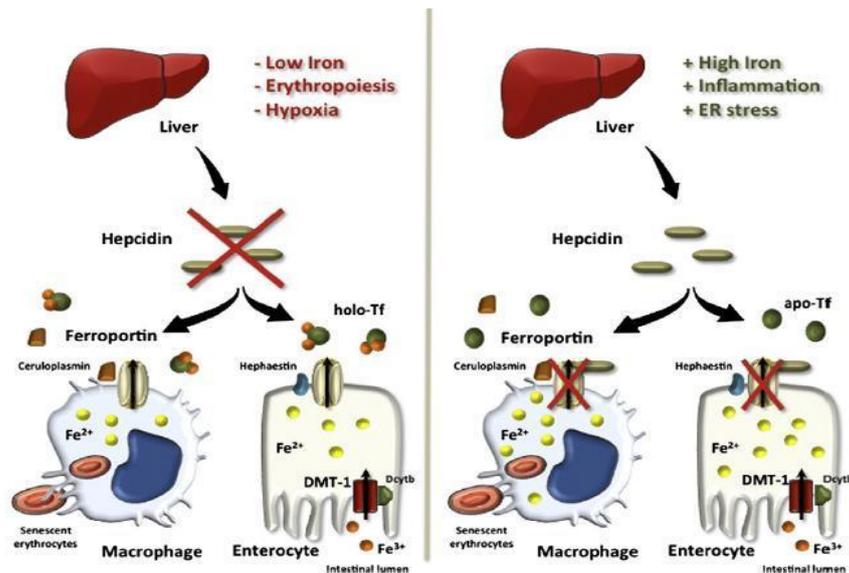
membutuhkan fero-oksidadase (hephaestin dalam enterosit dan seruloplasmin dalam makrofag) untuk mengangkut besi feri ke transferrin (Gkouvatsos K dkk, 2012) dalam (Rasyid, I.M.,2021).

Hepsidin berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi intestinal dan pelepasan oleh makrofag. Hepsidin terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit. Sebagai akibat, absorpsi dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis hepsidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat besi serum maksimal), sebaliknya sintesis hepsidin menurun ketika saturasi besi rendah (Ganz T, 2006) dalam (Rasyid, I.M.,2021).

Penelitian Nemeth et al (2004) dalam (Rasyid, I.M., 2021) mengindikasikan bahwa :

- a) Hepsidin terikat pada ferroportin secara langsung
- b) Terikatnya hepsidin menyebabkan ferroportin diinternalisasi dan didegradasi dan
- c) Hilangnya ferroportin dari membran sel meniadakan ekspor besi sel.

Ketika simpanan besi memadai atau tinggi, hepar menghasilkan hepsidin yang bersirkulasi ke usus halus. Disini, hepsidin akan menyebabkan ferroportin diinternalisasi, memblokir satu-satunya jalur untuk transfer besi dari enterosit ke plasma (Gambar 5).



Gambar 5. Pengaturan besi sistemik oleh hepcidin. Enterosit duodenum menyerap besi makanan dari lumen intestin melalui DMT1 setelah reduksi Fe<sup>3+</sup> menjadi Fe<sup>2+</sup> oleh Dcytb. Daur ulang besi dari eritrosit tua dilakukan oleh makrofag yang dimulai saat fagositosis dan lisis eritrosit. Baik enterosit maupun makrofag melepaskan Fe<sup>2+</sup> ke plasma melalui ferroportin, yang kemudian direoksidasi menjadi Fe<sup>3+</sup> oleh hephaestin atau seruloplasmin, dan ditangkap oleh apo-Tf sirkulasi. Kiri: kekurangan zat besi. Sekresi hepcidin ditekan dan ferroportin diekspresikan kuat pada membran basolateral. Penyerapan zat besi maksimal. Kanan: kelebihan zat besi. Hepar menyekresi hepcidin, yang berinteraksi dengan molekul ferroportin pada membran basolateral, sehingga ferroportin diendositosis dan terdegradasi. Ekspor besi dari enterosit menurun, dan sel-sel diisi dengan besi. Akhirnya, enterosit yang penuh dengan besi akan dikeluarkan ke dalam lumen usus. Sumber: Gkouvatsos et al (sumber : Gkouvatsos K dkk, 2012)

Bila simpanan besi rendah, produksi hepcidin ditekan dan molekul ferroportin dihasilkan pada membran basolateral enterosit untuk mengangkut besi dari sitoplasma enterosit untuk transferin plasma. Interaksi hepcidin-ferroportin juga menjelaskan pengaturan daur ulang besi dalam makrofag dan bertanggung jawab dalam keadaan inflamasi, terdapat banyak makrofag yang mengandung besi dan produksi hepcidin tinggi. Dengan adanya hepcidin, ferroportin diinternalisasi, ekspor besi

dihambat dan besi terjebak di dalam makrofag (Gkouvatso K dkk, 2012) dalam (Rasyid, I.M.,2021).

### **2.3.7 Fungsi Hepsidin Dalam Regulasi Besi Normal**

Besi diserap di duodenum dan diangkut ke epitel mukosa enteric sel (enterosit) oleh DMT-1. Di dalam sel, DMT-1 diubah secara enzimatik ke bentuk besi dan kemudian diekspor ke sirkulasi oleh ferroportin. Ketika besi dilepas dari enterosit, besi akan terikat oleh transferrin dan diangkut ke sel lain, baik untuk metabolisme ataupun penyimpanan. Penyimpanan ke dalam sel dimediasi melalui reseptor transferrin spesifik. Seperti halnya enterosit, ekspor besi dari sel lain juga bergantung pada ferroportin. Ferroportin adalah satu-satunya pengekspor besi seluler yang didefinisikan dalam enterosit, makrofag, dan hepatosit dan satu-satunya ligan yang diketahui untuk hepsidin. Hepsidin berikatan dengan ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi. Sehingga dengan adanya peningkatan kadar hepsidin, ekspor zat besi dihalangi dari enterosit duodenum atau dari penyimpanan di hepatosit atau makrofag. Sebaliknya, tingkat hepsidin yang ditekan mendukung transfer zat besi ke dalam sirkulasi (Robert T et al, 2013) dalam Rasyid, I.M., 2021)

### **2.3.8 Hepsidin dalam Kehamilan**

Hepsidin pada Wanita hamil cenderung lebih rendah dari pada wanita yang sehat dan tidak hamil. Kadar hepsidin menurun saat kehamilan berlangsung, dengan kadar hepsidin yang terendah pada trimester ke tiga. Meningkatnya kebutuhan zat besi janin pada trimester ketiga mungkin bertanggung jawab atas penurunan hepsidin ibu. Sinyal

yang menekan produksi hepsidin pada ibu selama kehamilan belum diketahui secara pasti, mungkin terdapat regulator khusus produksi hepsidin dalam kehamilan atau produksi hepsidin ditekan sebagai respons terhadap penurunan kadar zat besi ibu selama masa kehamilan. (Koenig, M.D., et al., 2014)

Konsentrasi hepsidin menurun pada 14 minggu dan 20 minggu kehamilan, sedangkan feritin menurun pada 20 dan 30 minggu kehamilan. Variasi hepsidin dijelaskan dengan menurunnya kadar feritin, *sTfR* (*soluble transferrin receptor*), dan *C-reactive protein (CRP)* selama kehamilan. Nilai  $AUC^{ROC}$  hepsidin digunakan untuk mendeteksi defisiensi besi (didefinisikan sebagai feritin  $<15$  mg/L) adalah 0,86 pada 14 minggu, 0,83 pada 20 minggu, dan 0,84 pada 30 minggu kehamilan. Hepsidin lebih unggul dari hemoglobin dan *sTfR* sebagai indikator defisiensi besi. Di Gambia kadar hepsidin wanita hamil, tampaknya menjadi tes diagnostik yang berguna untuk identifikasi kekurangan zat besi dan memungkinkan identifikasi ibu hamil dimana pemberian zat besi sangat bermanfaat baginya. Penekanan hepsidin pada trimester kedua merupakan jendela waktu yang optimal untuk intervensi pemberian zat besi antenatal. Hemoglobin tidak secara efektif mengidentifikasi kekurangan zat besi pada kehamilan (Amat B, et al., 2017).

Konsentrasi hepsidin ibu secara signifikan berkorelasi dengan status zat besi pada ibu. Selama trimester pertama kehamilan, hepsidin serum dan urin berkorelasi positif dengan feritin dan saturasi transferrin serta berkorelasi negative dengan indeks receptor serum transferrin

(sTfR), yang merupakan indikator sensitif defisiensi zat besi. Demikian pula selama periode kehamilan serum hepsidin berkorelasi positif dengan feritin dan saturasi transferrin dan berkorelasi negatif dengan sTfR dan konsentrasi hemoglobin. Hal ini menunjukkan bahwa regulasi hepsidin oleh besi dan eritropoiesis dipertahankan dalam peran hepsidin dalam regulasi metabolisme zat besi pada kehamilan dan efeknya pada janin dan akibatnya pada bayi baru lahir tidak sepenuhnya dipahami. Kenaikan kebutuhan zat besi pada trimester berikutnya kehamilan baik ibu maupun janin akan menginduksi peningkatan penyerapan zat besi dari makanan dan meningkatkan aliran zat besi ke janin melalui plasenta utero-plasenta, hepsidin yang menyebabkan degradasi ferroportin sinsitiotroblas mengatur pelepasan besi ke dalam sirkulasi janin. Ekspresi hepsidin disebabkan oleh kelebihan zat besi dan peradangan dan ditekan oleh anemia, aktivitas eritropoietik, dan hipoksia (Chelchowska, M., Ambroszkiewicz, J., Gajewska, J. et al., 2016).

Hasil penelitian (Pasalina, P.E dan Afrah Diba Faisal, A.D., 2020) menemukan rerata kadar hepsidin pada kelompok anemia defisiensi besi ( $37,67 \pm 3,91$  ng/ml) lebih rendah dibandingkan kelompok non anemia ( $51,89 \pm 28,83$  ng/ml) dan hampir sama dengan rerata kadar hepsidin pada kelompok anemia non defisiensi besi ( $37,51 \pm 7,90$  ng/ml). Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar hepsidin di antara ketiga kelompok tersebut ( $p=0,25$ ).

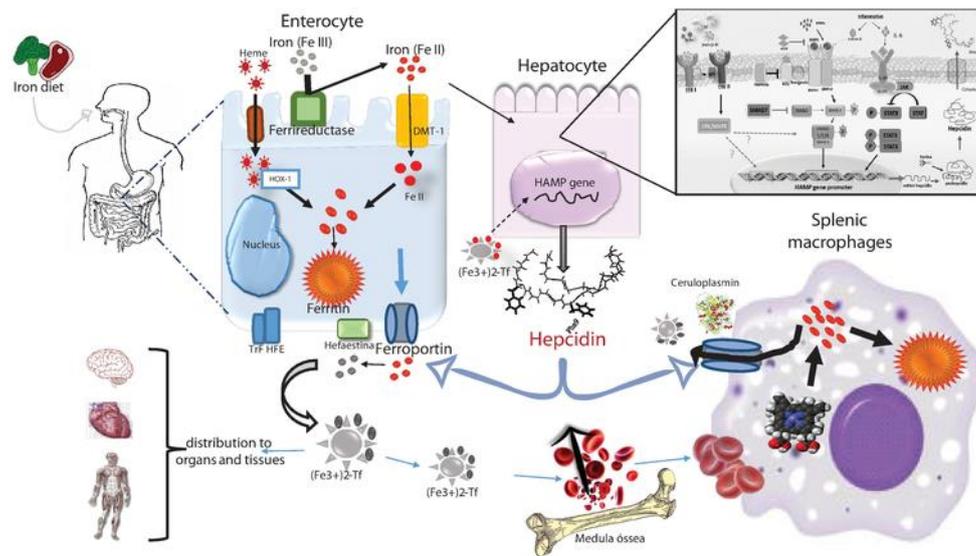
Penelitian lain adalah penelitian analitik dengan rancangan cross sectional comparative terhadap 38 ibu hamil dengan anemia dan 38 ibu

hamil tidak anemia. Hasil penelitian menunjukkan kadar hepsidin dengan anemia adalah  $8,58 \pm 2,49$  ng/ml dan tidak anemia  $6,66 \pm 2,76$  ng/ml ( $p < 0,05$ ), sedangkan untuk kadar feritin dengan anemia adalah  $21,86 \pm 22,37$  ng/ml dan tidak anemia adalah  $46,48 \pm 48,14$  ng/ml ( $p < 0,05$ ). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar hepsidin dan kadar feritin dengan anemia dan tidak anemia pada ibu hamil (Diana, S. 2017).

## **2.4 Metabolisme Besi**

Sumber zat besi untuk metabolisme besi berasal dari makanan dan proses penghancuran eritrosit (daur ulang) di retikulo endotelial oleh makrofag. Zat besi yang berasal dari makanan ada 2 bentuk yaitu heme (contoh daging, ikan, ayam, udang, cumi) dan non heme (contoh sayuran, buah, kacang-kacangan, beras, pasta). Zat besi yang berasal dari makanan dalam bentuk ion ferri yang harus direduksi dahulu menjadi bentuk ion ferro sebelum diabsorpsi. Proses absorpsi ini dipermudah oleh suasana asam seperti adanya asam hidroklorida yang diproduksi oleh sel parietal lambung, vitamin C, beberapa substansi seperti fruktosa dan asam amino. Bentuk ion ferro ini kemudian diabsorpsi oleh sel mukosa usus halus, di dalam sel mukosa usus bentuk ion ferro akan mengalami oksidasi menjadi bentuk ion ferri kembali. Sebagian kecil ion ferri ini akan berikatan dengan apoferritin membentuk feritin, dan sebagian besar akan mengalami reduksi menjadi bentuk ion ferro lagi yang akan dilepaskan ke dalam peredaran darah dan ion ferro direoksidasi menjadi bentuk ion ferri yang kemudian berikatan dengan transferin dan disimpan sebagai

cadangan di dalam hati, lien dan sumsum tulang dalam bentuk feritin. Bila cadangan besi dalam tubuh berkurang atau kebutuhan besi meningkat, maka absorpsi zat besi akan meningkat, sebaliknya bila cadangan zat besi meningkat maka absorpsi akan berkurang. (Mc Cance, 2003) Kattalin, A., 2011) (Kurniati, I., 2020)

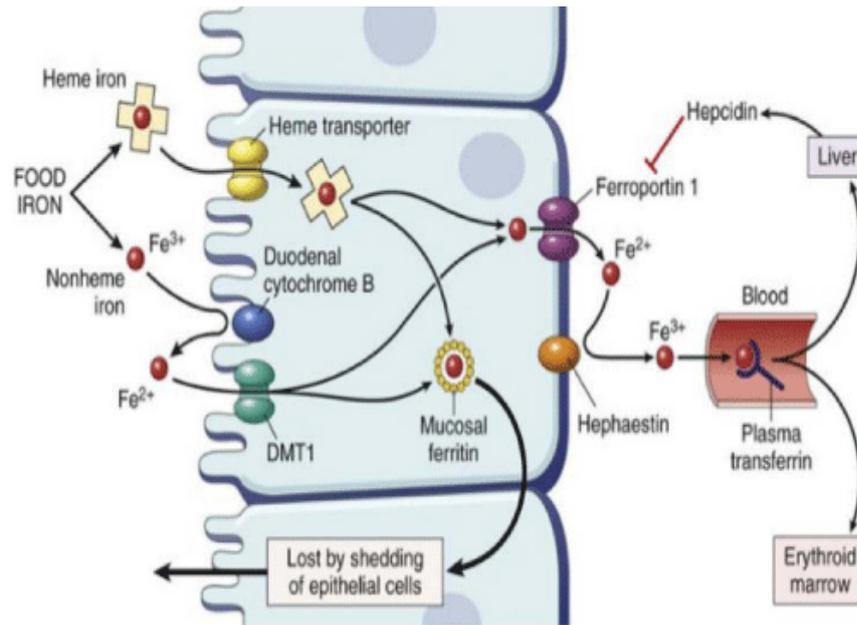


Gambar 6. Skema metabolisme Besi  
Dikutip dari: Cadiele, O.R., et al.

### 2.4.1 Penyerapan Zat Besi

Besi merupakan komponen heme yang sangat penting, salah satu cara untuk mendapatkan besi yang diperlukan adalah melalui diet. Dalam keadaan normal hanya 5-10% besi dalam diet yang diserap, tetapi pada defisiensi besi penyerapan dapat meningkat hingga 20-30%. Ion ferri yang berasal dari makanan di dalam lambung akan diubah menjadi ion ferro, penyerapan zat besi di mukosa usus halus dalam bentuk ion ferro. (Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020) Absorpsi besi dari mukosa intestinal dan pelepasannya dari makrofag diatur oleh hepsidin. Hepsidin adalah protein fase akut yang disintesis dalam hepar dengan adanya

stimulasi oleh sitokin pro inflamasi seperti interleukin (IL)-1 dan IL-6. Makrofag retikulo endotelial juga menyimpan besi dan melepaskannya ke sirkulasi. Makrofag mendaur ulang besi dari eritrosit yang difagosit. Setelah eritrosit lisis, hemoglobin didegradasi oleh enzim heme oksigenase, besi akan disimpan oleh makrofag. Makrofag juga mendapatkan besi melalui siklus transferin. Pelepasan besi dari makrofag membutuhkan ferroportin dan ceruloplasmin. Ceruloplasmin berperan mengkatalisis oksidasi besi ferrous menjadi ferric sehingga dapat berikatan dengan transferin. Agra(Adamson, J.W., 2010) (Andrews, N.C., 2004) (Kurniati, I., 2020) Hepsidin merupakan regulator penting dan baru ditemukan untuk homeostasis besi. Ada bukti kuat dalam mendukung peranan penting bagi disregulasi hepsidin dalam patogenesis kelebihan zat besi dan mungkin dalam etiologi dari penyakit anemia kronis. Hepsidin menghambat ferroportin (FPN), yang mengangkut besi dari sel dan sangat banyak diekspresikan oleh enterosit, hati dan makrofag. Ketika besi tubuh meningkat, hepsidin diinduksi untuk menghambat pengambilan besi melalui FPN, yang kemudian menghambat penyerapan zat besi di dalam usus dan daur ulang besi dari eritrosit oleh makrofag. (Adamson, J.W., 2010) (Kurniati, I., 2020)



Gambar 7. Penyerapan zat besi, transpor besi dari intestinal ke sirkulasi.  
Dikutip dari: Fikuru, D. & Tilahun, A.

#### 2.4.2 Transport Besi

Transferin digunakan untuk mengikat ion ferri dan membantu mengirimkan besi ke eritroblast di sumsum tulang melalui sirkulasi plasma. Dua atom dari ion ferri bisa mengikat satu molekul transferin. Besi non heme pada permukaan lumen enterosit intestinal akan direduksi oleh *duodenal cytochrome  $\beta$ -like ferri reductase* dari bentuk ferri menjadi bentuk ion ferro dan ditransportasikan ke dalam sel melalui suatu molekul DMT1. Untuk besi heme, ambilan intestinal terjadi melalui interaksi dengan *heme carrier protein* (HCP1). Besi pada heme kemudian dikatalisasi menjadi ion ferro dengan bantuan enzim *heme oxygenase* (HO). Besi sebagian ditransportasikan melewati membran basolateral enterosit ke sirkulasi melalui protein transpor ferroportin yang disebut juga protein IREG1 (*iron regulated gene 1*). Enzim hephaestin yang berhubungan dengan ferroportin mengoksidasi ion ferro kembali menjadi

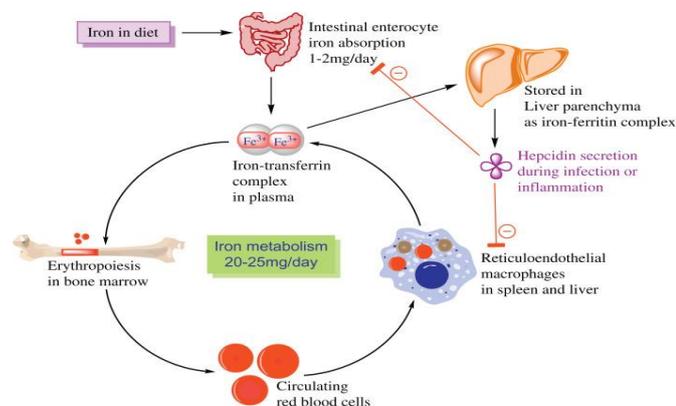
besi bentuk ion ferri. Ion Ferri berikatan dengan transferin di dalam sistem sirkulasi melewati sirkulasi portal hepar. (Hoffbrand, A.V., Moss, P.A., and Pettit, J.E., 2006) (Kurniati, I., 2020)

Hepcidin mengatur regulasi besi melalui ikatan dengan ferroportin, suatu protein transpor transmembran yang diekspresikan pada mukosa sel intestinal dan makrofag. Apabila hepsidin berikatan dengan ferroportin, akan mengakibatkan ferroportin diinternalisasi dan mengalami proteolisis sehingga besi tidak dapat ditranspor keluar dari sel mukosa atau dari makrofag ke dalam plasma. (Andrews, N.C., 2004) (Kurniati, I., 2020)

Gambar 7. Transpor besi dari intestinal ke sirkulasi.

### 2.4.3 Distribusi zat Besi

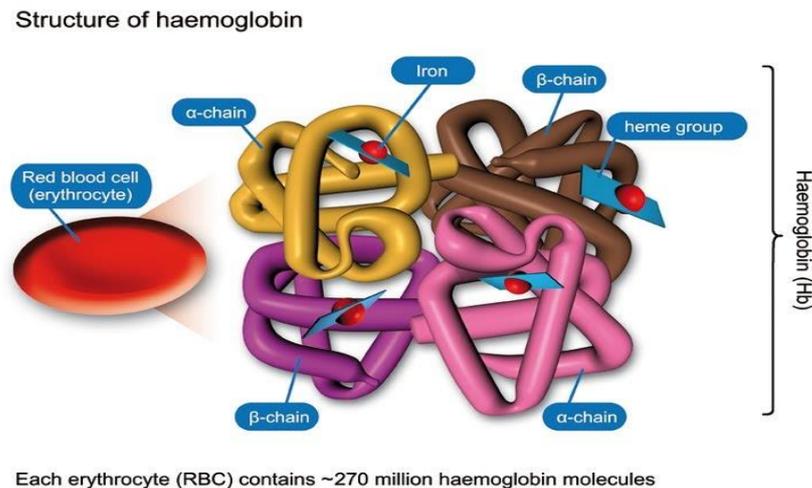
Kadar besi total dalam tubuh orang dewasa antara 3500-4000 mg, 2/3 nya besi dari total besi di tubuh dapat ditemukan dalam molekul Hb dan 1/3 nya dapat ditemukan sebagai cadangan di sumsum tulang, hati, lien. Hampir 90% besi disimpan dalam bentuk feritin atau hemosiderin. ((Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020) Distribusi besi ke organ tubuh dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 8. Distribusi zat besi  
Dikutip dari: N.V. Bhagavan, Chung-Eun Ha

### 2.4.4 Sintesis Hemoglobin

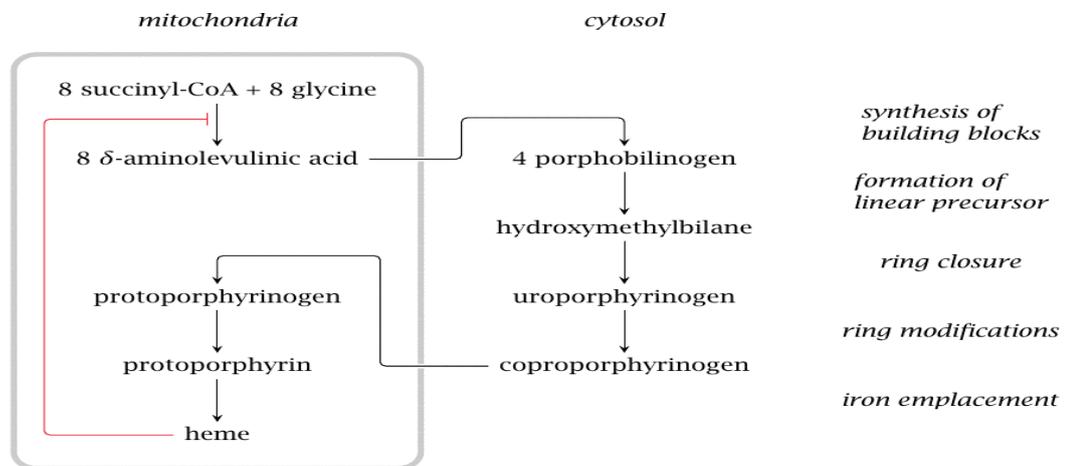
Hemoglobin (Hb) adalah gabungan dari heme dan protein globular (globin) dengan berat molekul 64.4 kDa. Berat hemoglobin sekitar 33% dari berat eritrosit. Sintesis Hb sekitar 66% selama stadium eritroblas dan 33% selama stadium retikulosit. Molekul hemoglobin terdiri dari rantai  $\alpha$  dan  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ), komponen heme (terdiri dari satu atom besi dan cincin porphyrin). (Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020)



Gambar 9 Molekul Hemoglobin  
Dikutip dari: thealevelbiologist,2015

Ion Ferri yang berasal dari mukosa usus akan dibawa ke membran eritrosit oleh transferin dan masuk membran menuju sitoplasma sebagai bahan untuk produksi Hb. Dalam mitokondria ion ferri direduksi menjadi ion ferro dan bergabung dengan cincin protoporphyrin untuk membentuk heme. (Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020)

Mekanisme sintesis hemoglobin dapat dilihat pada gambar 10 berikut:



Gambar 10. Metabolisme hemoglobin

Dikutip dari: <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/Iron.html>

Proses sintesis *protoporphyrin* dimulai di dalam mitokondria dengan pembentukan *delta aminolevulinic acid* ( $\delta$ ALA) berasal dari glycine dan succinylCoA. Seterusnya, proses dilanjutkan dengan pembentukan *porphobilinogen*, *uroporphyrin* dan *coproter* di sitoplasma sel, dua molekul  $\delta$ ALA bergabung membentuk *porphobilinogen* yang mengandung satu rantai pyrrole melalui proses deaminasi, empat *porphobilinogen* digabungkan menjadi *hydroxymethylbilane*, yang kemudian dihidrolisis menjadi *uroporphyrin*. *Uroporphyrin* kemudian mengalami dekarboksilasi menjadi *coporphyrin*. Enzim *coporphyrinoxidase* mengoksidasi *coporphyrin* menjadi *protoporphyrinogen*. *Protoporphyrinogen* seterusnya dioksidasi membentuk *protoporphyrin*. Rantai globin digabungkan oleh ribosom sitoplasmik yang dikawal oleh dua kluster gene pada kromosom 11 dan 16. Hasil akhirnya adalah molekul globin yang tetramer yaitu dua rantai  $\alpha$ -globin dan dua rantai non- $\alpha$ -globin. Penggabungan molekul

hemoglobin ini terjadi di dalam sitoplasma sel. Terdapat sejumlah kecil zat besi, *protoporphyrin* dan rantai globin bebas yang tersisa setelah proses sintesis hemoglobin selesai. Zat besi tersebut disimpan di hati, lien, sumsum tulang, dan otot skletal sebagai feritin atau hemosiderin. (Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020)

Globin tersusun atas dua pasang rantai polipeptida yang berbeda, yaitu rantai  $\alpha$  dan dua rantai non  $\alpha$  ( $\beta, \gamma, \delta, \epsilon$ ). Rantai  $\alpha$  terdiri dari 141 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada kromosom 16, sedangkan rantai non  $\alpha$  terdiri dari 146 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada kromosom 11. Dua puluh jenis asam amino diperlukan untuk mensintesis rantairantai polipeptida globin. Semua jenis asam amino yang membentuk rantai polipeptida adalah sama, adapun perbedaan antara keempat rantai tersebut terletak pada susunan asam aminonya. (Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020)

#### **2.4.5 Kebutuhan Zat Besi**

Kebutuhan besi di dalam tubuh per hari dipengaruhi oleh kondisi fisiologis seperti menstruasi, kehamilan, menyusui dan masa pertumbuhan. Pada kehamilan dan menyusui kebutuhan besi per hari meningkat sekitar 3.0 mg dari nilai minimum, pada kehamilan trimester kedua dan ketiga kebutuhan besi meningkat sekitar 5- 6 mg dari nilai minimum, sehingga kebutuhan besi total selama kehamilan sekitar 1000 mg. (Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020)

Pada wanita menyusui dan wanita hamil jumlah zat besi dalam tubuhnya juga akan berkurang. Pada masa kehamilan, besi dan asam

folat akan dibutuhkan untuk metabolisme ibu beserta janinnya. Jumlah besi yang cukup pada ibu hamil sangat penting untuk mencegah anemia defisiensi besi pada janinnya. Kebutuhan besi pada bayi sekitar 0,5 mg/hari tapi jumlah ini tidak mencukupi pada ASI sehingga bayi yang hanya mendapatkan ASI saja bisa berisiko untuk menjadi anemia defisiensi besi, maka banyak susu formula untuk anak-anak mengandung tambahan zat besi. (Harmening, D., 2009) (Kurniati, I., 2020) (Kattalin, A., 2011)

Tabel 2. Kebutuhan zat besi per hari

Jenis kelamin	Usia	Kebutuhan Fe (mg)
Laki-laki	Dewasa	8 mg
Wanita	>50 tahun 19-50 tahun Hamil Menyusui	8 mg 18 mg 27 mg 9-10 mg
Remaja perempuan Remaja laki-laki	9-18 tahun 9-18 tahun	8-15 mg 8-11 mg
Anak-anak (0-8 tahun)	4-8 tahun 1-3 tahun 7 bulan-1 tahun 0-6 bulan	10 mg 7 mg 11 mg 0,27 mg

Dikutip dari:Kattalin, A.

## 2.5 Tinjauan Umum Tentang Ekstrak Daun Kelor

Kelor *Moringa oleifera* merupakan tumbuhan asli India, tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Umumnya pohon kelor dikenal sebagai *Drumstick tree* atau *Horseradish tree*. Kelor banyak dibudidayakan di seluruh dunia karena mampu tumbuh dalam kondisi sangat kering maupun salju ringan. Setiap bagian dari pohon kelor memiliki nilai gizi tinggi yang bermanfaat untuk keperluan nutrisi dan komersial. Daunnya

kaya akan mineral, vitamin, dan *phytochemical* penting lainnya. Ekstrak daunnya digunakan untuk mengobati malnutrisi, dan menambah ASI pada ibu menyusui. Pohon kelor digunakan sebagai antioksidan potensial, antikanker, antiinflamasi, antidiabetik dan agen antimikroba serta bijinya sebagai koagulan alami yang banyak digunakan dalam pengolahan air. Dengan manfaat yang begitu banyak, pohon kelor ini biasa disebut dengan *miracle tree*. (Gopalakrishnan, Doriya and Kumar, 2016)(Mahmood, Mugal and Haq, 2010)(Raimunda *et al.*, 2017).

### **2.5.1 Senyawa Aktif Daun Kelor**

Kelor memiliki senyawa bioaktif yang dihasilkan dari metabolit sekunder seperti asam fenolik, asam galat, asam ellagic, asam klogonat, asam ferulic, glucosinolates, flavonoid, quercetin, kaempfenol dan vanili. Pada bunga kelor terdapat alkaloid, tannin, flavonoid, saponin, fenol, karbohidrat, glikosida, terpenoid dan steroid (Kalaiselvi *et al.*, 2018)(Raimunda *et al.*, 2017). Daun kelor mengandung senyawa flavonoid, fenol, glikosida. Biji kelor mengandung asam oleat 73,22%, palmitat 6,45%, stearate 5,50 %, behenic 6,16% dan asam arachidic 4.08% dan mengandung lipid (Mahmood, Mugal and Haq, 2010)(Raimunda *et al.*, 2017)(Leone *et al.*, 2016). Akar, daun dan kulit batang kelor mengandung saponin dan polifenol. Di samping itu, kelor juga mengandung alkaloida, tannin, steroid, flavonoid, gula tereduksi, dan minyak atsiri. Sedangkan biji kelor mengandung minyak dan lemak (Tshabalala *et al.*, 2019). Biji kelor banyak digunakan dalam pengolahan air dan limbah, untuk sifat koagulasi, flokulasi dan sedimentasi,

kemampuannya meningkatkan kualitas air dengan mengurangi bahan organik dan beban mikroba, dengan penerapan khusus dalam sistem produksi hewan intensif, seperti akuakultur (Raimunda et al., 2017).

### **2.5.2 Kandungan Gizi Daun Kelor**

Setiap bagian dari kelor adalah gudang nutrisi penting dan antinutrisi. Daunnya kaya akan mineral seperti kalsium, kalium, seng, magnesium, besi dan tembaga. Terkandung juga vitamin seperti beta-karoten vitamin A, vitamin B (asam folat, piridoksin dan asam nikotinat), vitamin C, D dan E. Zat fitokimia seperti tanin, sterol, terpenoid, flavonoid, saponin, antrakuinon, alkaloid dan pereduksi gula juga ditemukan bersama zat anti-kanker seperti glukosinolat, isothiocyantes, senyawa glikosida dan gliserol-1-9-oktadekanoat. Daun kelor juga memiliki kandungan rendah kalori sehingga dapat digunakan dalam diet obesitas (Gopalakrishnan, et al., 2016). Sebagai sumber nutrisi yang baik, daunnya dianggap yang terbaik dari polong-polongan tropis dengan jumlah vitamin A yang tinggi dan vitamin C, kalsium, zat besi, protein, kalium, magnesium, selenium, dan seng (Fuglie, 2004).

Daun Kelor mengandung vitamin A, vitamin C, Vit B, kalsium, kalium, besi, dan protein, dalam jumlah sangat tinggi yang mudah dicerna dan diasimilasi oleh tubuh manusia (Nurhayati, 2006). Daun kelor memiliki potensi zat gizi yang cukup besar, berbagai zat gizi makro dan mikro serta bahan-bahan aktif yang bersifat sebagai antioksidan. Mengandung nutrisi penting seperti zat besi (fe) 28,2 mg, kalsium (ca) 2003,0 mg dan vitamin A 16,3 mg kaya  $\beta$ -karoten, protein, vitamin A, C, D, E, K, dan B (tiamin,

riboflavin, niasin, asam pantotenat, biotin, vitamin B6, vitamin B12, dan folat) (Fuglie, 2004).

Dapat terlihat pada tabel 3 perbedaan kandungan zat gizi daun kelor segar dengan daun kelor kering, yang merupakan hasil analisa Lowell J.Fuglie.

Tabel 3. Kandungan Protein, Lemak, Vitamin, dan Mineral Daun Kelor

Unsur	Daun segar	Daun kering
Protein	6,80 g	27,1 g
Lemak	1,70 g	2,3 g
Beta karoten (vit A)	6,78 g	18,9 g
Thiamin (B1)	0,06 mg	2,64 mg
Ribovlafin (B2)	0,05 mg	20,5 mg
Niacin (B3)	0,8 mg	8,2 mg
Vitamin C	220 mg	17,3 mg
Kalsium	440 mg	2003 mg
Kalori	92 kal	205 kal
Karbohidrat	12,5 g	38,2 g
Fosfor	70 mg	204 mg
Serat	0,90 g	19,2 g
Zat besi	0,85 mg	28,2 mg
Magnesium	42 mg	368 mg
Kalium	259 mg	1324 mg
Seng	0,16 mg	3,29 mg

Sumber : Lowell J. Fuglie, 2004

Kandungan nutrisi yang terdapat dalam daun kelor segar setara dengan 7 kali vitamin C yang terdapat pada jeruk segar, setara dengan 4 kali vitamin A yang terdapat pada wortel, setara dengan 4 kali kalsium yang terdapat pada susu, setara dengan 3 kali kalium yang terdapat pada pisang, setara dengan 2 kali protein yang terdapat pada yogurt, Setara dengan 3/4 kali zat besi yang terdapat pada bayam. Sedangkan, kandungan kelor yang sudah dikeringkan dan menjadi tepung kelor yaitu

setara dengan setengah jumlah vitamin C yang terdapat pada jeruk segar, setara dengan 10 kali vitamin A yang terdapat pada wortel, setara dengan 17 kali kalsium yang terdapat pada susu, setara dengan 15 kali kalium yang terdapat pada pisang, setara dengan 9 kali protein yang terdapat pada yogurt, dan setara dengan 25 kali zat besi yang terdapat pada bayam (Jonni, Sitorus and Katharina, 2012).

Polongnya berserat dan berguna untuk mengobati masalah pencernaan dan mencegah kanker usus besar. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa polong muda mengandung sekitar 46,78% serat dan 20,66% protein. Kandungan asam amino polong matang 30%, daun 44% dan bunga 31%. Sedangkan polong muda dan bunga menunjukkan jumlah asam palmitat, linolenat, linoleat dan oleat yang sama. Kelor memiliki banyak mineral yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan, di antaranya kalsium dianggap sebagai salah satu mineral penting untuk pertumbuhan manusia. Delapan ons susu dapat memberikan 300-400 mg kalsium, sementara daun kelor dapat memberikan 1000 mg dan powder kelor dapat memberikan lebih dari 4000 mg kalsium. Bubuk kelor dapat digunakan sebagai pengganti tablet besi, karenanya dapat digunakan dalam pengobatan anemia. Daging sapi hanya memiliki 2 mg zat besi sedangkan bubuk daun kelor memiliki 28 mg zat besi. Telah dilaporkan bahwa kelor mengandung lebih banyak zat besi daripada bayam. Asupan makanan yang kaya seng sangat penting untuk pertumbuhan sel sperma dan juga diperlukan untuk sintesis DNA dan RNA. Daun kelor mengandung sekitar 25,5-31,03 mg seng. Asam linoleat,

asam linolenat dan asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh; yang memiliki kemampuan untuk mengontrol kolesterol. Penelitian menunjukkan bahwa minyak biji kelor mengandung sekitar 76% asam lemak tak jenuh, membuatnya ideal sebagai pengganti minyak zaitun. (Gopalakrishnan, et al., 2016)

Beberapa bagian pohon kelor (*Moringa oleifera*):

a. Daun

Daun kelor memiliki lebar 1-2 cm halus dan berwarna hijau dengan ranting daun yang halus berwarna hijau agak kecoklatan. (Ganatra, et al., 2012) dianggap sumber yang kaya akan vitamin, mineral dan merupakan aktivitas antioksidan yang kuat, sering dikaitkan dengan vitamin tanaman dan senyawa fenolik asquercetin dan kaempferol. (Silva, et al., 2014). Daun Kelor sebagai sumber vitamin C yang tinggi, kalsium,  $\beta$  karoten, potassium serta protein yang bekerja sebagai sumber yang efektif dari antioksidan alami. karena kehadiran beberapa macam senyawa antioksidan seperti flavonoid, asam askorbat, cerotenoids dan fenolat (Razis & Muhammad Din Ibrahim S, 2014).

b. Bunga

Bunga tumbuhan daun kelor berwarna putih kekuningkuningan, dan memiliki pelepah bunga yang berwarna hijau, bunga ini tumbuh di ketiak daun yang biasanya ditandai dengan aroma atau bau semerbak (Ganatra, et al., 2012).

c. Kulit polong (Pod Husks)

Buah tumbuhan daun kelor berbentuk segita memanjang berkisar 30-120 cm, buah ini berwarna hijau muda hingga kecokelatan. (Ganatra, et al., 2012) Kulit polong kelor mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoids, diterpenoid dan glikosida.

d. Biji

Biji tumbuhan daun ini berbentuk bulat dengan diameter 1 cm berwarna coklat kehitaman, dengan 3 sayap tipis mengelilingi biji. Setiap pohon dapat menghasilkan sekitar 15000 sampai 25000 biji per tahun. (Ganatra, et al., 2012) Polong kelor pada berbagai penelitian melaporkan penggunaan polong kelor dengan potensi yang berbeda terhadap masalah kesehatan. Polong kelor mengandung berbagai phytochemical, termasuk antioksidan seperti vitamin C,  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ - dan  $\gamma$ -tokoferol,  $\beta$ -sitosterol, vitamin A, senyawa fenolik quercetin dan kaempferol, flavonoid, dan antosianin, bersama dengan beberapa kelas langka senyawa, termasuk alkaloid, glucosinolates, dan isothiocyanates (Silva, et al., 2014).

e. Akar

Akar tumbuhan daun kelor ini tunggang, berwarna putih kotor, biasanya bercabang atau serabut dan juga dapat mencapai kedalaman 5-10 meter. (Ganatra, et al., 2012) Ekstrak akar kulit kelor memiliki potensi untuk menyembuhkan ulkus lambung dan

lesi mukosa lambung. Hal ini juga mengurangi keasaman dan meningkatkan pH lambung. Temuan ini menunjukkan bahwa kelor memiliki antiulcer dan aktivitas antisekretori karenanya, dapat digunakan sebagai sumber untuk obat antiulcer di masa depan. Potensi antimutagenik dan antioksidan dari ekstrak akar kelor natrium azida di strain TA100 percobaan pada *Salmonella typhimurium* terjadi penghambatan microsomal peroksidasi lipid, menunjukkan bahwa akar kelor memiliki antimutagenik serta aktivitas antioksidan. (Silva, et al., 2014)



Gambar 11: Bagian dari tanaman Kelor (Daun, Buah, Bunga, Biji, Kulit, Akar)

### 2.5.3 Potensi Farmakologikal Kelor

Kelor telah digunakan sejak berabad-abad yang lalu karena memiliki kandungan gizi yang lengkap, antara lain vitamin C yang dapat memerangi penyakit pilek dan batuk, vitamin A baik untuk penyakit mata,

kulit, jantung dan diare, kalsium yang membentuk tulang dan gigi tetap kuat dan mencegah osteoporosis, kalium yang berfungsi pada otak dan saraf, protein sebagai bangunan dasar dari semua sel pada tubuh dan mengandung semua asam amino esensial yang sangat jarang di temukan pada sayur lain. Tidak hanya itu, daun kelor mengandung senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, dan fenol yang dapat menghambat aktivitas bakteri, sebagai anti-inflamasi bahkan sebagai anti-diabetes.(Kalaiselvi, et al., 2018)(Mahmood, Mugal and Haq, 2010)(Raimunda, et al., 2017)

Kelor juga memiliki banyak atribut farmakologis seperti analgesik, antiinflamasi, diuretik, antihipertensi, antioksidan, dan aktivitas anti tumor (Padayachee and Baijnath, 2019). Kelor memiliki berbagai efek terapeutik melalui aktivitas anti-inflamasi yang kuat, menghambat aktivasi jalur NF- $\kappa$ B dan PI3K/Akt, mengurangi stres oksidatif dengan menangkap radikal bebas, dan meningkatkan peran neuroprotektif. Selain itu, kelor dapat mengurangi risiko kanker dan memodulasi glukosa darah, meskipun mekanisme yang mendasarinya masih harus dieksplorasi lebih lanjut. Oleh karena itu, kelor berpotensi untuk pencegahan atau pengobatan serangkaian penyakit kronis (Kou X, et al., 2018).

Pada jurnal Biswas (2019) menyebutkan bahwa tanaman ini populer digunakan di afrika untuk melawan AIDS dan infeksi sekunder terkait yang terkait dengan HIV. Ini menunjukkan aktivitas signifikan terhadap virus seperti *Human Immunodeficiency* (HIV), *Herpes Simplex*

*Virus* (HSV), *Hepatitis B Virus* (HBV), *Epstein Barr Virus* (EBV), *Foot and Mouth Disease* (FMDV) dan *Newcastle Disease Virus* (NDV).

### **2.5.3.1 Anti Mikroba**

Lektin larut dalam air yang diekstrak dari biji kelor memiliki efek penghambatan pertumbuhan, kelangsungan hidup dan permeabilitas sel dari beberapa spesies bakteri patologis. Ekstrak akarnya dilaporkan mengandung antibiotik pterygospermin aktif yang memiliki efek antibakteri dan fungisida yang kuat. Aglikon dari deoxy-niazimicine yang diisolasi dari fraksi kloroform senyawa etanol kulit akar kelor memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur, sedangkan jus dari kulit batang menunjukkan efek antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Cairan dan etanol yang diekstraksi dari daun kelor memiliki sifat anti-bakteri yang menjanjikan, dengan efek penghambatan yang kuat pada spesies Gram-positif (*Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus faecalis*) dibandingkan spesies Gram-negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio parahaemolyticus*, dan *Aeromonas caviae*). Selain itu, eksperimen pasta gigi yang mengandung etanol yang diekstraksi dari daun kelor menunjukkan efek hambat rata-rata tertinggi terhadap pertumbuhan mutan *S. aureus* dan *Streptococcus* dibandingkan dengan obat kumur cair (Kou X, et al., 2018).

### **2.5.3.2 Anti-Inflamasi**

Sitokin inflamasi seperti *interleukin-1 beta* (*IL-1 $\beta$* ) dan *tumor necrosis factor alpha* (*TNF- $\alpha$* ) dapat meningkatkan produksi *nitric oxide* (*NO*) dan *prostaglandin E2* (*PGE-2*), sehingga merangsang ekspresi atau

meningkatkan aktivitas *inducible NO synthase (iNOS)*, *cyclooxygenase-2 (COX-2)*, dan *microsomal PGE synthase-1 (mPGES-1)* dalam sel target. Kelor dilaporkan tidak hanya menurunkan produksi TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-8 sebagai respons terhadap *lipopolisakarida (LPS)* dan ekstrak asap rokok (CSE) yang distimulasi oleh *human monocyte-derived macrophages (MDM)*, tetapi juga menghambat ekspresi Re1A, sebuah gen penanda dalam *nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) p65* selama peradangan. Selain itu, kolitis akut pada tikus percobaan yang diinduksi asam asetat, setelah pemberian oral ekstrak hidro-alkohol dari biji kelor sebanyak tiga dosis yang ditingkatkan (50, 100, dan 200 mg/kg) dapat mengurangi berat kolon distal sebagai penanda inflamasi dan edema jaringan, keparahan ulkus dan inflamasi mukosa, kerusakan kripta, keterlibatan invasi bakteri, indeks kolitis total, dan aktivitas *myeloperoxidase (MPO)* bila dibandingkan dengan kelompok yang tidak diobati. Lebih lanjut, penelitian sebelumnya telah mendokumentasikan bahwa kelor dapat secara selektif menghambat produksi iNOS dan COX-2 dan secara signifikan menghambat sekresi NO dan penanda inflamasi lainnya termasuk PGE-2, TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-1 $\beta$  dalam sel RAW264.7 yang diinduksi LPS. Sementara itu, dapat menginduksi produksi IL-10 dalam makrofag yang dirangsang LPS dengan cara yang bergantung pada dosis, sehingga berkontribusi pada penekanan jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B. Akhirnya, dalam sebuah studi klinis dari 15 pasien dengan infeksi saluran kemih, Maurya dan Singh mengamati bahwa 66,67% pasien sembuh total setelah pengobatan tiga minggu dengan ekstrak kulit kayu kelor, sementara 13,33% bergejala

ringan, 13,33% pasien tidak mengalami perubahan gejala, dan 6,67% kambuh kembali. Namun, pada kelompok kontrol, 46,67% pasien sembuh, 26,66% pasien sembuh dari gejalanya, 6,67% pasien tidak ada perubahan gejala, dan 20% kambuh. Studi ini menunjukkan ekstrak kulit kelor efektif pada sebagian besar gejala utama infeksi saluran kemih. Temuan ini lebih lanjut mendukung penggunaan tradisional kelor sebagai pengobatan yang efektif untuk peradangan (Kou X, et al., 2018).

### **2.5.3.3 Antioksidan dan Hepatoprotektif**

Biasanya senyawa alami yang kaya polifenol memiliki sifat antioksidan yang kuat dan dapat menurunkan kerusakan oksidatif pada jaringan dengan cara menangkap radikal bebas. Ekstrak metanol daun kelor mengandung asam *klorogenat*, *rutin*, *quercetin glukosida*, dan *kaempferol rhamnoglucoside*, sedangkan pada kulit akar dan batang ditemukan beberapa puncak procyanidin (Kou X, et al., 2018).

Pada tikus Swiss albino percobaan yang mengalami stres oksidatif dengan induksi radiasi, praperawatan dengan ekstrak daun kelor selama 15 hari berturut-turut dapat secara efektif mengembalikan tingkat glutathione (GSH) dan mencegah peroksidasi lipid di hati. Efek perlindungan ini mungkin terkait dengan berbagai zat fitokimia seperti asam askorbat dan fenol (katekin, epikatekin, asam ferulic, asam ellagic, dan myricetin) dengan menangkap radikal bebas yang diinduksi radiasi. Selain itu, pada kejadian hepatotoksisitas yang diinduksi parasetamol akut (PCM), prapemberian ekstrak hidro-etanol kelor sebelum pemberian PCM oral dengan dosis 3 g/kg pada tikus jantan Sprague Dawley menghasilkan

efek pengurangan peroksidasi lipid yang signifikan; menariknya, tingkat *glutathione-S transferase* (GST), *glutathione peroxidase* (GPx), dan *glutathione reductase* (GR) dikembalikan ke tingkat normal. Temuan sebelumnya juga menunjukkan bahwa pasca pengobatan ekstrak daun kelor selama 28 hari berturut-turut dapat melindungi dari hepatotoksisitas yang diinduksi kadmium pada tikus melalui penekanan peningkatan *alkaline phosphatase* (ALP), *glutamic oxaloacetic transaminase* (aspartate aminotransferase/AST), *glutamic pyruvic transaminase* (*alanine aminotransferase*/ALT). Lebih lanjut, pemberian oral ekstrak kelor juga mengungkapkan adanya perlindungan yang signifikan terhadap kerusakan hati yang disebabkan oleh obat anti TB seperti isoniazid (INH), rifampisin (RMP), atau pirazinamid (PZA), sebagaimana dibuktikan oleh AST yang pulih. ALT, ALP, dan kadar bilirubin dalam serum, serta penurunan peroksidasi lipid di hati. Ekstrak daun kelor juga dapat secara efektif mengurangi kerusakan hati akibat diet tinggi lemak pada tikus (Kou X, et al., 2018).

#### **2.5.3.4 Efek Neuroprotektif**

Ekstrak dari daun kelor menunjukkan aktivitas antioksidan dan efek nootropik. Ekstrak alkohol daun kelor dapat memerangi stres oksidatif pada tikus model dengan *Alzheimer's disease* yang diinduksi oleh *colchicine*. Pada tikus model dengan *Parkinson's disease* subakut yang diinduksi *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin* (MPTP), praperlakuan selama satu minggu dengan *isothiocyanate* yang diisolasi dari ekstrak biji kelor tidak hanya memodulasi jalur sinyal untuk peradangan, tetapi juga

mengatur jalur sinyal yang terkait dengan stres oksidatif dan apoptosis. Konsentrasi 30 g/mL ekstrak etanol dari daun kelor dapat mendorong pertumbuhan neurit dan diferensiasi neuronal dari neuron embrionik primer. Ekstrak daun kelor telah juga meningkatkan jumlah dan panjang dendrit dan cabang aksonal, panjang akson, dan akhirnya memfasilitasi sinaptogenesis. Penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor dapat meningkatkan memori spasial dan neurodegenerasi di daerah cornu ammonis 1 (CA1), CA2, dan CA3, dan dentate gyrus jaringan hipokampus (Kou X, et al., 2018).

Sebuah studi sebelumnya memperlihatkan efek anti-depresan dari ekstrak alkohol dari daun kelor pada tikus model standar dengan depresi, melalui jalur neurotransmisi noradrenergik-serotonergik setelah pemberian ekstrak kelor pada dosis harian 200 mg/kg ditambah dengan *fluoxetine* dengan dosis harian 10 mg/kg selama 14 hari berturut-turut (Kou X, et al., 2018).

#### **2.5.3.5 Anti Kanker**

Ekstrak daun dan kulit batang kelor terbukti efektif menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, pankreas, dan kolorektal. *Isothiocyanates*, sebagai senyawa antikanker yang kuat, terjadi secara alami dalam bentuk prekursornya, *glukosinolat*, dalam tanaman utuh. *Glukosinolat* dihidrolisis dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim *myrosinase* untuk menghasilkan isothiocyanate ketika tanaman utuh dipisah (Kou X, et al., 2018).

Kelor dikonfirmasi secara selektif menghambat proliferasi sel kanker termasuk kanker paru-paru A549, karsinoma hepatoseluler manusia HepG2, kanker payudara MDA-MB-231, dan sel kanker usus besar HCT-8. Khususnya, sel neuroblastoma SH-SY5Y, tingkat penghambatan kelor hingga 95% (Kou X, et al., 2018).

*Multi-drug resistance* (MDR) adalah salah satu alasan utama kegagalan kemoterapi. MDR terhadap obat kemoterapi sering menyebabkan penurunan efikasi pengobatan dan menyebabkan kekambuhan kanker. Meskipun kelor belum berkembang menjadi agen kemopreventif komersial, temuan sebelumnya telah mengungkapkan bahwa obat kemoterapi *doxorubicin* yang dikombinasikan dengan kalus dan ekstrak daun kelor menghasilkan sinergi yang kuat pada penghambatan pertumbuhan sel HeLa, yang juga berkorelasi dengan induksi apoptosis (Kou X, et al., 2018).

#### **2.5.3.6 Terapi Diabetes Melitus**

Ekstrak metanol dari bubuk buahnya kaya akan N-benzil tiokarbamat, N-benzil karbamat, dan benzil nitril yang dapat memicu pelepasan insulin dari sel beta pankreas hewan pengerat, menekan aktivitas siklooksigenase, dan menghambat peroksidasi lipid. Terpapar ekstrak cairan daun kelor dengan dosis 100 mg/kg dapat meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan kapasitas antioksidan total, dan meningkatkan toleransi imun. Studi terbaru menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor selama enam minggu memainkan peran penting dalam mengurangi komplikasi diabetes dengan melindungi

kerusakan ginjal akibat diabetes dan peradangan pada model tikus diabetes yang diinduksi *streptozotocin*. Selain itu, pemberian bubuk biji kelor dapat memperbaiki nefropati diabetik dan mengembalikan histologi normal ginjal dan pankreas bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif diabetes (Kou X, et al., 2018).

### **2.5.3.7 Perspektif Masa Depan**

Autofagi adalah proses evolusioner dimana sitoplasma dan organel seluler terdegradasi dalam lisosom untuk daur ulang asam amino dan energi, sehingga menjalankan peran sitoprotektifnya. Autofagi basal memainkan peran penting dalam homeostasis seluler. Induksi atau upregulasi autofagi tampaknya mengurangi kerentanan terhadap gangguan proapoptosis, yang mungkin memiliki manfaat lebih lanjut. Proses upregulasi autofagi yang dimediasi oleh berbagai fitokimia seperti resveratrol, curcumin, dan quercetin dapat memberikan efek anti-inflamasi, antitumor, dan antipenuaan. Kelor dapat digunakan sebagai produk atau makanan nutraceutical karena keamanannya, sehingga merangsang penelitian mengenai potensi kelor untuk mengaktifkan autofagi untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kronis di masa depan (Kou X, et al., 2018).

## **2.6 Status Gizi Wanita Prakonsepsi**

Masa prakonsepsi, kehamilan dan menyusui merupakan fase dalam siklus kehidupan yang memerlukan perhatian khusus terutama dari segi kecukupan kebutuhan energi dan zat gizinya. Status gizi wanita dalam masa persiapan kehamilan merupakan hal yang sangat penting

karena kelak akan mempengaruhi outcome kehamilan (Parisi, *et al.*, 2018). Kecukupan energi dan zat gizi makro serta mikro pada saat kehamilan juga mempengaruhi pertumbuhan janin saat dikandung dan tumbuh kembang bayi setelah dilahirkan (Ramakrishnan, *et al.*, 2016). Saat kehamilan kadang muncul berbagai masalah yang dapat mempengaruhi asupan makan ibu. Apabila asupan makan kurang baik dari segi jumlah maupun kualitasnya, hal tersebut akan berdampak pada ibu maupun bayi yang dikandungnya. Akibat kurang baiknya asupan gizi pada ibu menyebabkan penambahan berat badan saat kehamilan yang tidak adekuat. Oleh karena itu status gizi ibu sebelum hamil sangat penting dan dapat dijadikan indikator kecukupan makanan, dan penambahan berat badan yang dibutuhkan saat kehamilan (Ariestiningsih, 2017).

### **2.6.1 Definisi**

Masa prakonsepsi merupakan masa kritis untuk menciptakan hidup sehat, terutama bagi pasangan yang berencana membangun rumah tangga. Prakonsepsi terdiri dari dua kata, yaitu *pra* dan *konsepsi*. *Pra* berarti sebelum dan *konsepsi* berarti pertemuan sel ovum dengan sperma sehingga terjadi pembuahan. Jadi prakonsepsi berarti sebelum terjadi pertemuan sel sperma dengan ovum atau pembuahan atau sebelum hamil. Periode prakonsepsi adalah rentang waktu dari tiga bulan hingga satu tahun sebelum konsepsi, tetapi idealnya harus mencakup waktu saat ovum dan sperma matur, yaitu 100 hari sebelum konsepsi (Susilowati and Kuspriyanto, 2016).

### **2.6.2 Pentingnya Gizi Prakonsepsi**

Selama periode prakonsepsi, nutrisi berperan penting terhadap kesuburan, implantasi, organogenesis janin, plasentasi dan tahap awal kehamilan (Cetin, Berti and Calabrese, 2009). Pada masa ini calon ibu perlu mempersiapkan diri agar pada masa kehamilan, persalinan dan bayi yang akan dilahirkan dalam keadaan sehat. Oleh karena itu, persiapan pernikahan untuk melanjutkan keturunan seharusnya dilakukan sebelum masa prakonsepsi (Bardosono, 2015). Pada masa ini rentan terjadi anemia akibat pola makan, aktivitas dan darah yang keluar saat menstruasi. Biasanya anemia ditandai dengan penurunan kadar hemoglobin kurang dari 13,5 g/dL pada pria dewasa dan kurang dari 11,5 g/dL pada wanita dewasa (Hoffbrand, 2013).

Gizi prakonsepsi yang cukup akan mendukung kelahiran bayi yang sehat dan menurunkan risiko kesakitan pada bayi, menunjang fungsi optimal dari alat-alat reproduksi dan meningkatkan produksi sel telur dan sperma yang berkualitas. Gizi optimal pada masa prakonsepsi juga berperan sangat penting dalam proses pembuahan dan kehamilan. Kecukupan gizi ibu hamil akan memengaruhi kondisi janin dalam tumbuh kembangnya selama kehamilan. Kekurangan gizi pada masa kehamilan akan menyebabkan ibu dan juga pada janin yang dikandungannya mengalami kekurangan gizi (Susilowati and Kuspriyanto, 2016). Kekurangan mikronutrien telah dikaitkan dengan risiko reproduksi yang sangat tinggi, mulai dari infertilitas hingga cacat struktural janin dan penyakit jangka panjang. Dalam ulasan ini kami fokus pada risiko

reproduksi yang terkait dengan beberapa nutrisi mikro selama periode prakonsepsi, langkah penting dalam menentukan perkembangan dan kesehatan janin karena potensi timbulnya beberapa gangguan (Cetin, Berti and Calabrese, 2009).

### **2.6.3 Kebutuhan Gizi pada Masa Prakonsepsi**

Gizi prakonsepsi sangat berperan penting karena merupakan persiapan untuk melahirkan generasi yang lebih baik. Gizi yang memengaruhi prakonsepsi adalah karbohidrat, lemak, protein, asam folat, vitamin A, C, E, dan B12, mineral zinc, besi, kalsium, dan omega-3 (Cetin, Berti and Calabrese, 2009). Pasangan yang akan melangsungkan pernikahan sebaiknya mulai mengubah pola makan menjadi teratur dan baik selambat-lambatnya enam bulan sebelum kehamilan. Hal ini dapat membantu memperbaiki tingkat kecukupan gizi pasangan (Nguyen *et al.*, 2016). Kecukupan gizi pada pasangan terutama pada calon ibu dapat menurunkan risiko BBLR, prematur, tingkat inflamasi, dan infeksi pada bayi, serta dapat memutus mata rantai masalah kekurangan gizi pada masa kehamilan. Asupan gizi yang cukup dan status gizi yang baik dari ibu penting untuk perkembangan optimal janin. Diet sehat adalah hal terpenting sebelum pembuahan dan selama kehamilan.

Adapun zat makro dan mikro yang disarankan pada pasangan prakonsepsi untuk mengongsumsi kebutuhan nutrisi dalam tubuh yaitu sebaiknya mengonsumsi makanan rendah karbohidrat karena karbohidrat akan diserap tubuh menjadi cadangan lemak (Susilowati and Kuspriyanto, 2016) dan jika lemak berlebihan dapat menghambat pembuahan dengan

mempengaruhi ovulasi karena ketidakpekaan terhadap insulin, kelebihan hormon seks pria dan kelebihan leptin (Cetin, Berti and Calabrese, 2009). Protein sangat dibutuhkan untuk meningkatkan produksi sperma pada masa prakonsepsi dan juga mempengaruhi perkembangan sistem kardiovaskular janin yang terkait dengan perubahan hemodinamik janin dalam Rahim (Hernandez-medrano, Copping and Hoare, 2015). Jika asupan protein kurang dan terjadi kekurangan protein dalam tubuh akan memperlambat perkembangan hormone endokrin dan terjadi penurunan kemampuan untuk mengikat hormone androgen yang merangsang pembentukan sperma (Susilowati and Kuspriyanto, 2016).

Asupan zat micronutrient vitamin C berperan sebagai anti oksidan dalam tubuh yang mempengaruhi kesehatan sistem reproduksi. Vitamin C ini berperan dalam pembentukan sel telur, meningkatkan motilitas sperma dan mencegah kerusakan sperma. Vitamin D berperan dalam meningkatkan gerakan sperma, dan 75% tingkat kesuburan menurun jika kekurangan vitamin D. Vitamin A dan E berfungsi untuk memperlancar produksi dan menghasilkan sperma yang sehat serta meningkatkan kemampuan sperma membuahi sel telur. Vitamin E juga berperan dalam menjaga kesehatan dinding Rahim dan plasenta sehingga dapat mencegah terjadinya keguguran (Susilowati and Kuspriyanto, 2016).

Ketidakseimbangan hormon dapat terjadi ketika seseorang kurang mengkonsumsi vitamin B6. Padahal keseimbangan hormon estrogen dan progesteron sangat berperan penting untuk terjadinya kehamilan. Vitamin B9 (Asam Folat) berperan dalam masa pembuahan dan kehamilan

trimester pertama, mencegah terjadinya risiko bayi lahir cacat. Vitamin B12 mencegah risiko penurunan jumlah sperma (Susilowati and Kuspriyanto, 2016). Terpapar asam folat lebih baik pada inisiasi prakonsepsional dibandingkan dengan inisiasi postkonsepsional dalam hal pengaruhnya terhadap lingkungan embrionik, peningkatan ukuran dan lintasan pertumbuhan embrionik dari otak kecil (Koning *et al.*, 2015).

Zinc berfungsi untuk membantu produksi materi genetik, produksi semen, testosteron dan berperan dalam pertumbuhan organ, ovulasi serta kesuburan wanita. Pembentukan sperma terganggu hingga dapat terjadinya gagal pembuahan jika kekurangan zinc. Tetapi tidak disarankan mengonsumsi zinc terlalu banyak dikarenakan zinc tidak larut dalam air dan hanya larut dalam larutan alkali (Susilowati and Kuspriyanto, 2016). Zinc juga berfungsi sebagai kofaktor penting untuk superoksida dismutase, yang berperan mengurangi kejadian kehamilan patologis seperti keracunan kehamilan (*preeklamsia*) dan muntah berlebihan (*hyperemesis gravidarum*) (Mistry and Williams, 2011).

Kalsium berfungsi untuk menjaga tulang tetap kuat dan mencegah osteoporosis. Sementara fosfor dan selenium menyebabkan kualitas sperma akan tetap terjaga dan sehat dan pembuahan akan berlangsung dengan baik. Aktivitas antioksidan selenium yang bereaksi dengan enzim glutathione mampu mencegah keguguran dan preeklamsia (Mistry and Williams, 2011). Asam Lemak Omega-3 terbagi menjadi 2 jenis yaitu *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA). EPA baik

untuk jantung, system kekebalan tubuh dan respon inflamasi. Sedangkan DHA menunjang fungsi otak, mata dan system saraf pusat.

Enam puluh tiga persen wanita di Australia mengkonsumsi setidaknya satu suplemen makanan selama masa prakonsepsi. Suplemen multimikronutrien adalah suplemen yang paling sering dilaporkan (44%). Sementara suplemen yang mengandung asam folat 51% dan yodium 37% dilaporkan dikonsumsi oleh wanita prakonsepsi. Asam folat (13%), asam lemak omega-3 (11%), vitamin C (7%), vitamin B (4%), zat besi (3%), dan kalsium (3%) adalah nutrisi tunggal yang paling umum ditambahkan selama masa prakonsepsi (McKenna *et al.*, 2017). Berbeda dengan wanita China, penelitian Dang (2014) menunjukkan bahwa sekitar 75,2% wanita pedesaan dengan defisiensi folat dan 46% wanita perkotaan defisiensi vitamin B12, hal ini disebabkan wanita China lebih dominan mengkonsumsi karbohidrat dibandingkan protein hewani, sayuran, ataupun buah-buahan. Oleh karena itu di Barat Laut China masih banyak ditemukan *neural tube defect* (cacat tabung saraf) pada janin (Dang *et al.*, 2014). Penelitian Watkins (2011) menunjukkan bahwa asupan rendah protein pada Ibu akan berdampak pada terhambatnya pertumbuhan berat badan anak, gangguan kardiovaskular dan homeostasis adipositas. Oleh karena itu pentingnya perilaku diet sebelum konsepsi agar menghasilkan keturunan yang sehat (Watkins *et al.*, 2011).

#### **2.6.4 Asupan Gizi Wanita Prakonsepsi**

Selama prakonsepsi, perempuan disarankan untuk mengkonsumsi 400 mg asam folat yang dilanjutkan sampai 12 minggu kehamilan. Hal ini

akan mengurangi risiko bayi lahir cacat tabung saraf (Agrawala *et al.*, 2019). Hindari konsumsi makanan yang tidak mengandung variasi nutrisi serta gizi yang cukup dan seimbang. Misalnya, makanan yang kaya kalori, tetapi kurang protein, mineral, dan vitamin, seperti makanan cepat saji; memperbanyak asupan sayuran, lauk-pauk, buah-buahan, sumber karbohidrat dari nasi, ubi, atau sereal; menghindari bahan makanan yang diawetkan; dan memperbanyak mengkonsumsi makanan dan minuman yang mengandung zat antioksidan yang mendukung tubuh mudah melepas racun dan zat-zat yang tidak berguna dari dalam tubuh, serta mengurangi atau menghindari minuman yang mengandung kafein, seperti kopi, teh dan coklat. Hasil riset menunjukkan lebih dari 200-300 mg kafein per hari dapat menurunkan fertilitas 27%. Kafein juga menurunkan kemampuan tubuh dalam mengabsorpsi zat besi dan kalium (Susilowati and Kuspriyanto, 2016)(Yang *et al.*, 2012).

### **2.6.5 Perawatan Prakonsepsi**

Perawatan prakonsepsi (persiapan prakehamilan) adalah istilah luas yang mengacu pada proses identifikasi berbagai risiko, seperti risiko sosial, perilaku, lingkungan, dan biomedis terhadap kesuburan dan hasil kehamilan seorang wanita, yang bertujuan untuk mengurangi risiko ini melalui pendidikan, konseling, dan intervensi yang tepat, sebelum kehamilan (Sackey, 2017). Perawatan prakonsepsi yang tepat memungkinkan remaja memasuki usia reproduksi dewasa dengan status kesehatan dan gizi yang baik sebelum pembuahan (Baxter *et al.*, 2018).

Konseling prakonsepsi harus menjadi bagian penting dari perawatan primer dan kedokteran pencegahan pada semua wanita usia subur yang memeriksa kesehatan dirinya (Sackey, 2017). Masalah ini penting, karena meskipun ibu hamil menginginkan hal terbaik untuk keturunannya di masa yang akan datang, kenyataannya lebih dari 50% kehamilan tidak direncanakan dengan baik (Moos *et al.*, 2008). Petugas kesehatan harus mampu melakukan penilaian prakonsepsi dasar, memberikan pendidikan dasar kesehatan reproduksi, dan menawarkan rekomendasi yang tepat untuk intervensi (Mazza, Chapman and Michie, 2013).

Penilaian risiko didasarkan pada pemeriksaan fisik, rencana kehidupan reproduksi, riwayat reproduksi, riwayat medis lainnya, kesehatan mental, penggunaan obat-obatan dan paparan racun lainnya, penyalahgunaan zat, infeksi tertentu, imunisasi, riwayat keluarga dengan kelainan genetik, penilaian gizi, dan pengujian laboratorium (Dhanjal, 2018), (Annadurai, Mani and Danasekaran, 2017).

Faktor risiko yang lain ialah status sosial ekonomi rendah dikaitkan dengan hasil kehamilan yang buruk dan infertilitas. Status sosial ekonomi adalah penentu utama asupan mikronutrien. Wanita usia reproduksi di kuintil tertinggi mengonsumsi 26% lebih banyak zat besi, 19% lebih banyak seng, 36% lebih banyak folat, 82% lebih banyak vitamin B12 dan 47% lebih banyak vitamin A dibandingkan dengan mereka yang berada di kuintil terendah. Wanita sosial ekonomi rendah di kuintil tinggi lebih mungkin mendapatkan nutrisi dari makanan yang lebih bergizi

dibandingkan dengan mereka yang berada di kuintil terendah. Sebaliknya, wanita kurang mampu berisiko lebih tinggi untuk asupan mikronutrien yang kurang baik karena kualitas makanan yang buruk (Nguyen, *et al.*, 2016)(Agrawala. *et al.*, 2019).

Upaya yang dapat dilakukan ialah Instansi pemerintah harus fokus pada metode pencegahan primer yang efektif, seperti memberi pendidikan kesehatan perikonsepsi untuk meminimalkan paparan faktor risiko potensial, terpapar asam folat atau terpapar mikronutrien, mengurangi merokok, konsumsi alkohol, dan obesitas dalam populasi, peningkatan kesadaran akan kesehatan prakonsepsi terutama mengenai diet dan nutrisi, pemantauan lingkungan, dan penilaian pabrik dengan tingkat polusi yang tinggi (Yang *et al.*, 2012)(Stephenson *et al.*, 2018). Strategi implementasi intervensi gizi spesifik pada periode prakonsepsi diperlukan terutama untuk menjangkau wanita di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Saat ini, fortifikasi makanan dengan zat gizi mikro merupakan metode skala besar yang paling hemat biaya. Namun, pendekatan yang berbeda diperlukan untuk secara khusus meningkatkan penyerapan di kalangan wanita usia reproduksi, mencatat hubungan penting antara status gizi ibu yang buruk dan banyaknya determinan dan konsekuensinya. Intervensi peka nutrisi dapat meningkatkan kesehatan populasi, pendidikan dan pembangunan; dan negara-negara yang berinvestasi dalam strategi tersebut telah memperoleh keuntungan yang lebih besar baik dalam hal nutrisi maupun hasil kesehatan. Mengintegrasikan program nutrisi dengan inisiatif kesehatan ibu dan anak

dan mengembangkan platform berbasis masyarakat yang mampu menjangkau populasi sangat menjanjikan. (Dean, *et al.*, 2014).

Program perawatan kesehatan ibu yang terintegrasi untuk wanita dalam kelompok usia reproduksi seperti penilaian pola prakonsepsi, prenatal, dan pascapersalinan sangat baik dalam mencegah buruknya outcome kehamilan. Perempuan yang menerima pendidikan prakonsepsi dan konseling lebih mungkin untuk meningkatkan pengetahuan, kemampuan diri dan kesehatan dan mengontrol perilaku berisiko (Hussein, Kai and Qureshi, 2015). Hal ini di buktikan oleh hasil penelitian di Iran menyatakan bahwa perawatan prakonsepsi dapat menurunkan risiko kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, komplikasi ibu dan komplikasi neonatal (Jourabchi, *et al.*, 2019).

Meskipun kesadaran akan kesehatan prakonsepsi di antara wanita masih kurang, petugas kesehatan yang masih rendah dan tanggung jawab untuk menyediakan perawatan prakonsepsi masih belum maksimal. Namun, penelitian di London menunjukkan bahwa banyak wanita termotivasi untuk berperilaku yang lebih sehat pada periode prakonsepsi, ditunjukkan dengan 48% perokok dan 41% peminum mengurangi atau menghentikan kebiasaannya sebelum kehamilan dan sebanyak 51% mengkonsumsi asam folat. Untuk itu perawatan kesehatan prakehamilan dan mengoptimalkan nutrisi sebelum konsepsi akan membawa manfaat yang lebih luas untuk kesehatan masyarakat (Stephenson, *et al.*, 2014)(Hambidge, *et al.*, 2014).

## 2.7 Intervensi Gizi Pada Wanita Prakonsepsi

### 2.7.1 Terpapar Asam Folat

Data dari 34 negara tentang asupan asam folat pada prokonsepsi didapatkan prevalensi sebesar 32-51% di Amerika Utara, 9-78% di Eropa, 21-46% di Asia, 4-34% di Timur Tengah, 32-39% di Australia / Selandia Baru, dan 0% di Afrika. Sedangkan di Amerika Selatan tidak teridentifikasi. Prevalensi terpapar yang lebih tinggi terjadi pada sampel yang berpendidikan tinggi, dilakukan di klinik kesuburan, dan menilai penggunaan asam folat melalui laporan diri. Studi lain melaporkan, penggunaan asam folat hanya 32% dan 28% patuh mengkonsumsi asam folat (Toivonen *et al.*, 2018).

Terpapar asam folat perikonsepsi telah dipersiapkan di Eropa dan di berbagai belahan dunia lainnya. Dalam survei di Eropa yang diterbitkan pada tahun 2013, hanya 17% pasien yang menyadari peran asam folat dalam mencegah disraphism spinal. Namun, defisiensi folat merupakan kondisi yang dapat diobati, tetapi tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat dan direkomendasikan untuk terpapar perikonsepsi. Harus diketahui bahwa terpapar 0,4 mg / hari asam folat mulai 4 minggu sebelum dan sampai 12 minggu kehamilan adalah efisien dalam pencegahan primer dan terpapar 5 mg / hari selama 4 minggu dalam kehamilan sebelum 12 minggu kehamilan pada masa kehamilan jika ada riwayat atau sedang mengkonsumsi obat antiepileptik (Valentin *et al.*, 2018). Asam folat sangat baik untuk tulang belakang, otak, dan perkembangan

tengkorak janin yang normal, terutama selama empat minggu pertama kehamilan (Morse, 2015).

### **2.7.2 Terpapar FA, IFA, dan MMN**

Status gizi wanita prakonsepsi berpengaruh terhadap pertumbuhan anak. Hal ini dibuktikan oleh penelitian Young, et al (2017) yang menunjukkan bahwa wanita prakonsepsi yang diberikan suplemen mikronutrien 1000 hari pertama kelahiran akan berdampak baik kepada pertumbuhan keturunan dan risiko stunting (Young *et al.*, 2017). Penelitian di Tanzania (2011) tentang terpapar *multimicronutrient* (MMN), *folic acid* (FA) dan *iron folic acid* (IFA) pada wanita prakonsepsi di desa, hasilnya bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan namun terpapar MMN lebih berdampak pada pencegahan anemia dibandingkan FA dan IFA dan MMN juga dapat meningkatkan kadar feritin pada ibu hamil dan anak yang dilahirkan (Gunaratna *et al.*, 2015)(Nguyen *et al.*, 2016).

Hal berbeda terjadi di Vietnam yang telah dilakukan uji coba pada wanita dengan pemberian terpapar MMN dan IFA. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan dalam berat kelahiran bayi yang menerima IFA harian dengan menerima IFA dua kali seminggu. Tetapi feritin ibu lebih rendah pada wanita yang menerima IFA dua kali seminggu dibandingkan dengan IFA harian. Begitupun dengan perbandingan antara wanita yang mengkonsumsi MMN 2 kali seminggu dengan IFA harian tidak ada perbedaan dalam peningkatan kadar hemoglobin ibu. Namun, bayi dari ibu yang menerima IFA dua kali seminggu memiliki skor kognitif lebih

tinggi di usia 6 bulan dibandingkan dengan ibu yang menerima IFA setiap harinya (Hanieh *et al.*, 2013).

Di Indonesia juga telah dilakukan penelitian tentang pengaruh terpapar MMN pada periode prakonsepsi terhadap status kehamilan dan outcome kehamilan. Rata-rata berat badan lahir bayi yang dilahirkan ibu hamil pada kelompok MMN lebih berat yaitu sebesar 3142,5 g dengan nilai ( $p=0,001$ ). Persentase BBLR kelompok MMN ibu hamil lebih kecil yaitu sebesar 8,3% dengan nilai ( $p=0,863$ ). Rata-rata panjang bayi lahir ibu hamil kelompok MMN lebih panjang yaitu 49,5 cm dengan nilai ( $p=0,001$ ). Panjang badan lahir pendek ( $<48$  cm) ibu hamil kelompok MMN lebih kecil yaitu sebesar 41,7% dengan nilai ( $p=0,515$ ) (Widasari, 2018).

### **2.7.3 Terpapar vitamin D**

Vitamin D penting untuk kesehatan tulang. Selama kehamilan, kalsium ekstra yang dibutuhkan untuk pertumbuhan tulang janin dicapai melalui reabsorpsi tulang ibu dan peningkatan penyerapan dari sumber makanan. Selama kehamilan, mempertahankan kadar vitamin D dan kalsium dalam tubuh dapat menurunkan risiko preeklampsia yang akan berdampak pada outcome kehamilan. Tetapi banyak wanita memiliki vitamin D rendah selama kehamilan. Asupan vitamin D yang rendah akan mengganggu kesuburan pada ibu prakonsepsi dan mengalami diabetes mellitus gestasional. (Lewis *et al.*, 2010). Vitamin D diperlukan untuk pembelahan sel sehingga membantu menjaga kehamilan dan mendukung perkembangan kerangka dan otak bayi yang normal (Morse, 2015).

#### 2.7.4 Terpapar protein

Pola makan ibu prakonsepsi yang kaya akan protein seperti susu memberikan dampak pada perkembangan otak janin. Hal ini dibuktikan pada penelitian kohort oleh Parisi (2018) di Rotterdam yang menunjukkan hubungan positif antara kepatuhan ibu perikonsepsi terhadap pola diet kaya susu dan pengukuran TCD (*transcerebellar diameter*) prenatal sebagai proksi pertumbuhan serebelum. Pola diet kaya susu berhubungan positif dengan lintasan pertumbuhan serebelum ( $\beta = 0,02$  (95% CI: 0,01; 0,03) mm,  $p = 0,01$ ). Kepatuhan ibu yang kuat terhadap pola diet ini meningkatkan pengukuran TCD sebesar 0,8 skor standar deviasi (SD) dibandingkan dengan kepatuhan yang lemah, tercermin dalam peningkatan perkiraan TCD sebesar 0,44 mm pada 9 minggu (+6,8%), 0,88 mm pada 22 minggu (+3,6%) , dan 1,17 mm pada 32 minggu (+2,8%) (Parisi *et al.*, 2018).

#### 2.7.5 Terpapar Zat Besi (Fe)

Terpapar oral harian dengan zat besi dan asam folat di antara wanita dan remaja sebelum kehamilan mengurangi risiko anemia. Sebuah penelitian *double-blind randomized controlled trial* menerima suplemen oral harian asam folat saja, asam folat dan zat besi, atau asam folat, zat besi, dan vitamin A, B-kompleks, C, dan E. Kadar hemoglobin tidak berbeda antar perlakuan (median: 11,1 g/dL,  $p = 0,65$ ). Namun, dibandingkan dengan kelompok asam folat, ada penurunan yang signifikan dalam risiko anemia mikrositik hipokromik pada kelompok asam

folat dan zat besi ( $p = 0,01$ ) dan kelompok asam folat, zat besi, dan multivitamin ( $p = 0,03$ ) (Gunaratna *et al.*, 2015).

Sebuah *double-blind randomised placebo-controlled study*, dilakukan selama 16 minggu, dimana subyek dibagi dua kelompok secara luas yaitu kelompok P atau kelompok F dan mengkonsumsi 500 ml/hari jus buah plasebo atau jus buah yang diperkaya Fe. Jus buah yang diperkaya Fe, mengandung besi pirofosfat mikroenkapsulasi (18 mg Fe/hari). Feritin lebih tinggi pada kelompok F setelah minggu ke 4 ( $p < 0,05$ ) dan menjadi 80% lebih tinggi dibandingkan kelompok P setelah minggu ke-16 ( $p < 0,001$ ), dan transferin menurun pada kelompok F dibandingkan dengan kelompok P setelah minggu 4 ( $p < 0,001$ ). RDW lebih tinggi pada minggu ke 4 dan 8 pada kelompok F dibandingkan dengan kelompok P ( $p < 0,05$ ). Saturasi transferin meningkat setelah minggu ke-8, dan hematokrit, MCV dan Hb meningkat setelah minggu ke-12, pada kelompok F dibandingkan dengan kelompok P. Fe serum tidak berubah. sTfR dan ZnPP menurun pada kelompok F pada minggu ke-16 ( $p < 0,05$ ). Jus buah yang diperkaya besi pirofosfat meningkatkan status Fe dan dapat digunakan untuk mencegah anemia defisiensi Fe (Toxqui *et al.*, 2011).

#### **2.7.6 Kesadaran Wanita Prakonsepsi Terhadap Terpapar**

Pengetahuan tentang terpapar FA prakonsepsi masih terlalu rendah, terutama di antara responden yang social ekonomi rendah. Meskipun kampanye telah dilakukan tentang pengetahuan terpapar asam folat pada suplemen ini tetap rendah. Niat di antara pria dan wanita untuk

mencari perawatan prakonsepsi masih kurang. Diperlukan intervensi struktural untuk meningkatkan dan mempertahankan kesadaran tentang terpapar asam folat, terutama di antara kelompok risiko tinggi (Temel *et al.*, 2015). Tidak hanya pengetahuan, kepatuhan terhadap rekomendasi tambahan untuk prakonsepsi dan kehamilan pada wanita di Australia juga masih rendah. Kesadaran rekomendasi lebih besar untuk asam folat (lebih dari 90%) daripada yodium (56-69%). Pengetahuan tentang pentingnya asam folat dan yodium lebih besar dari pengetahuan tentang dosis yang direkomendasikan dan waktu pemberian suplemen. Penyedia layanan kesehatan utama dianggap sebagai sumber informasi nutrisi yang paling berpengaruh (Malek *et al.*, 2016).

Penelitian di New Zealand, beberapa wanita (38%) memenuhi rekomendasi untuk suplemen asam folat dan yodium. Wanita disana mengonsumsi terpapar setidaknya 400 µg untuk asam folat, 52% melaporkan terpapar minimal 150 µg yodium. Kepatuhan terhadap rekomendasi suplemen mungkin lebih rendah pada subkelompok perempuan lain di Selandia Baru atau Australia yang kurang berpendidikan, atau kurang termotivasi untuk berpartisipasi dalam survei tersebut. Mayoritas wanita (93%) sadar bahwa mereka dapat mengakses resep untuk suplemen melalui dokter umum atau bidan dengan biaya lebih rendah, dengan 80% responden survei mengindikasikan mereka telah melakukannya (Reynolds and Skeaff, 2017).

### **2.7.7 Survei Status Gizi Pada Wanita Prakonsepsi**

Survei status gizi wanita prakonsepsi telah dilakukan di Kecamatan Polongbangkeng Utara, Takalar pada bulan November hingga Desember oleh Rahayu (2019) dan menunjukkan hasil bahwa sebagian besar ibu prakonsepsi di kecamatan Polongbangkeng Utara berumur 20-30 tahun yaitu sebanyak 196 ibu, rata-rata sebagai ibu rumah tangga yaitu sebanyak 213 ibu, sebagian besar pekerjaan ayah sebagai wiraswasta sebanyak 195 orang, sebagian besar pendapatan keluarga 1 hingga 2 juta per bulan sebanyak 140 orang, lamanya pendidikan ayah dan ibu sebagian besar 10 hingga 12 tahun atau setara SMA, dan sebagian besar ibu belum pernah melahirkan sebanyak 181 ibu.

Pola konsumsi ibu sebagian besar berada dalam kategori tinggi yaitu makan 3 kali dalam sehari sebanyak 228 ibu (76%), kategori cukup 64 ibu (21,3%), dan kategori rendah 8 ibu (2,7%). Sedangkan, kualitas diet ibu lebih dari setengah ibu prakonsepsi mengonsumsi makanan pokok, lauk pauk, sayur ataupun buah sebanyak 154 orang (51,3%). Sebagian besar ibu prakonsepsi memiliki indeks massa tubuh yang normal, tidak mengalami anemia dan tidak mengalami kekurangan energi kronik (KEK). Ibu yang mengalami anemia ringan sebanyak 47 ibu, anemia sedang 22 ibu dan anemia berat 1 ibu, yang mengalami KEK sebanyak 53 ibu. Adapun ibu yang mengalami obesitas sebanyak 80 ibu, overweight 34 ibu dan underweight 33 ibu.

Terdapat hubungan antara status ekonomi ibu terhadap status gizi. Adapun beberapa faktor determinan yang dapat mempengaruhi status gizi

ibu prakonsepsi yaitu status rumah tangga seperti umur ibu, pendidikan ibu, pekerjaan ibu, dan paritas ibu. Namun, tidak terdapat hubungan antara pola konsumsi makanan dan kualitas diet terhadap status gizi ibu prakonsepsi. Sementara itu, Ada hubungan antara anemia dan kek dengan nilai OR = 1,971 artinya anemia beresiko 2 kali lebih besar terhadap kek begitupun sebaliknya, juga ada hubungan antara umur dibawah <20 tahun dengan kejadian kek dengan nilai OR = 3,489 yang artinya umur beresiko 3,5 kali lebih besar terhadap (KEK).

Tabel 4. Intervensi Gizi Pada Wanita Prakonsepsi

Author/Place/Year	Title	Subject	Study Objective	Design	Study Outcome
Ani L.S, et al., 2018 Bali, Indonesia	Program pencegahan anemia bagi wanita masa prakonsepsi di Wilayah kerja Puskesmas Sidemen Kabupaten Karangasem	37 wanita prakonsepsi	Pengabdian ini dilakukan dengan memberikan informasi tentang pentingnya mengkonsumsi tablet besi selama kehamilan pada wanita yang berprasaangka dan juga kepada petugas kesehatan tentang cara yang efektif dan dosis tablet zat besi.	Quasi eksperimental dengan pemberian ceramah	Pengetahuan wanita prakonsepsi tentang anemia masih rendah dengan nilai score tingkat pengetahuan sebesar 52,25. Kadar hemoglobin didapatkan sebanyak 43,2% wanita prakonsepsi mengalami anemia. Wanita prakonsepsi dengan anemia cenderung ditemukan pada wanita dengan usia >35 tahun (40%), tingkat pendidikan rendah (53,3%), tidak memiliki pekerjaan (56,2%), memiliki anak
Mayasari N R, et al., 2021 Taipei	Associations of Food and Nutrient Intake with Serum Hepsidin and the Risk of Gestational Iron-Deficiency Anemia among Pregnant Women: A Population-Based Study	1430 wanita hamil umur 20-45 tahun. Kehamilan tunggal	Meneliti hubungan asupan makanan dan nutrisi dengan serum kadar hepsidin dalam kaitannya dengan status zat besi pada skala populasi	A retrospective cross-sectional study	Peningkatan asupan makanan dan sayuran kaya karbohidrat dapat mempengaruhi status besi dalam kehamilan dengan cara mempengaruhi kadar hepsidin sehingga meningkatkan risiko defisiensi besi dan anemia defisiensi besi. Sebaliknya, makanan karbohidrat kompleks

					(misalnya, sarapan sereal, oat, dan produk terkait) dapat melindungi terhadap defisiensi besi dan anemia defisiensi besi dalam kehamilan melalui regulasi penurunan kadar hepsidin sehingga meningkatkan pengiriman zat besi ke janin. Asupan sayuran yang tinggi juga dapat meningkatkan risiko, tetapi efek ini dapat ditekan dengan penambahan vitamin C dalam makanan. Secara keseluruhan, strategi diet dengan <i>hepsidin-modulating foods</i> dapat membantu mencegah defisiensi besi dan anemia defisiensi besi dalam kehamilan
Gunaratna, <i>et al</i> , 2015 Tanzania	Multivitamin and Iron Supplementation to Prevent Periconceptional Anemia in Rural Tanzanian Women: A Randomized, Controlled Trial	Gadis Remaja	menguji kemanjuran terpapar pra-kehamilan dengan zat besi dan multivitamin untuk mengurangi prevalensi anemia selama periode perikonsepsi	A Randomized, Controlled Trial	Terpapar harian dengan zat besi dan asam folat di antara wanita dan remaja sebelum kehamilan mengurangi risiko anemia.
Braithwaite V	The Effect of Vitamin	Wanita yang	Mengidentifikasi	Using a subset	Outcome adalah hepsidin,

S, et al., 2019 UK	D Supplementation on Hepsidin, Iron Status, and Inflammation in Pregnant Women in the United Kingdom	diberi vitamin D3 1000 IU/hari dari ~ 14 minggu sampai akhir kehamilan n = 93 dan plasebo n = 102) yang melahirkan di musim semi (Maret–Mei)	apakah terpapar vitamin D3 antenatal mempengaruhi status zat besi (melalui supresi hepsidin) dan/atau peradangan.	of the UK multicenter Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS)—a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial	feritin, protein C-reaktif, dan konsentrasi $\alpha$ 1-acid glycoprotein. Studi menunjukkan bahwa 1000 IU/hari vitamin D3 (cholecalciferol) pada kehamilan tidak berpengaruh pada hepsidin atau penanda lain status besi dan peradangan dibandingkan dengan plasebo dan menunjukkan bahwa 1000 IU/hari vitamin D tidak akan bermanfaat dalam memperbaiki defisiensi besi. dalam kehamilan.
Nguyen P H. et al., 2016 Vietnam	Impact of Preconception Micronutrient Supplementation on Anemia and Iron Status during Pregnancy and Postpartum: A Randomized Controlled Trial in Rural Vietnam	5011 wanita Vietnam	Mengevaluasi apakah memberikan tambahan besi-asam folat (IFA) atau suplemen mikronutrien (MM) mingguan pra-kehamilan dibandingkan dengan hanya asam folat (FA) untuk meningkatkan status zat besi dan anemia selama	A double blind Randomized Controlled Trial	Terpapar prakonsepsi dengan MMN atau IFA menghasilkan sedikit peningkatan pada ibu hamil dan simpanan zat besi bayi tetapi tidak berdampak pada anemia.

			kehamilan dan awal postpartum.		
Imdad A & Bhutta ZA, 2012 Pakistan	Routine Iron/Folate Supplementation during Pregnancy: Effect on Maternal Anaemia and Birth Outcomes	30 hasil penelitian	Menilai dampak terpapar zat besi rutin pada anemia ibu dan hasil perinatal	A literature search was conducted for published randomised and quasi-randomised trials on PubMed and the Cochrane Library.	Terpapar preventif zat besi selama kehamilan memiliki manfaat yang signifikan dalam mengurangi kejadian anemia pada ibu dan berat badan lahir rendah pada neonatus.
Baxter <i>et al</i> , 2018 Pakistan	Feasibility and effect of life skills building education and multiple micronutrient supplements versus the standard of care on anemia among non-pregnant adolescent and young Pakistani women (15–24 years): a prospective, population based cluster-randomized trial	remaja usia 15-24 tahun	untuk mengevaluasi dampak pengetahuan (diberikan dua bulanan) dan terpapar dengan MMN (disediakan dua kali seminggu) versus standar perawatan (sesi kesehatan berbasis masyarakat yang tidak diatur dan tidak ada suplemen) pada anemia.	Population based, cluster-randomized, controlled trial	Belum diketahui pedoman tentang terpapar MMN pada wanita prakonsepsi dan pedoman prakehamilan juga belum ada, namun perawatan prakonsepsi yang tepat dapat memungkinkan remaja memasuki masa dewasa reproduktif dengan peningkatan kesehatan dan status gizi sebelum konsepsi
Maadi A K, et	Asupan Zat Gizi Dan	70 subjek	Untuk menganalisis	Cross-sectional	Kadar Hb pada wanita

al., 2019 Indonesia	Kadar Hemoglobin Wanita Prakonsepsi Di Kabupaten Semarang	pengantin prakonsepsi	faktor asupan zat gizi yang berpengaruh terhadap kadar Hb wanita prakonsepsi		prakonsepsi dipengaruhi oleh asupan energi, protein, zat besi dan status gizi. Namun, faktor yang paling berpengaruh adalah asupan energi dan status gizi.
Catov, et al., 2011 Denmark	Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort	35.897 wanita perikonsepsi	Menguji penggunaan multivitamin pada masa perikonsepsi dan risiko prematur atau KMK.	Kohort	Penggunaan multivitamin secara regular berhubungan dengan risiko penurunan risiko kelahiran prematur dan KMK.
Wang, et al., 2015 China	Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population	Wanita prakonsepsi	untuk menyelidiki efek gabungan dari suplemen FA dan BMI pra-konsepsi pada risiko kelahiran prematur	Kohort	Mengonsumsi suplemen FA pada periode prakonsepsi atau pada trimester pertama mengurangi risiko kelahiran prematur, dan Wanita dengan BMI abnormal memiliki peningkatan risiko kelahiran prematur.
Ramakrhisnan, et al., 2016 Vietnam	Neither Preconceptional Weekly Multiple Micronutrient nor Iron-Folic Acid Supplements Affect Birth Size and Gestational Age	5011 wanita usia reproduksi	menevaluasi apakah terpapar prakonsepsi dengan zat besi mingguan dan asam folat (IFA) atau multiple mikronutrien (MM) meningkatkan hasil	A Randomized Controlled Trial	Walaupun tidak ada perbedaan yang signifikan pada wanita yang mengonsumsi suplemen 26 minggu sebelum konsepsi atau dengan berat badan rendah atau anemia. Namun terpapar asam folat, IFA, dan

	Compared with a Folic Acid Supplement Alone in Rural Vietnamese Women: A Randomized Controlled Trial		kelahiran dibandingkan dengan asam folat saja		MMN berpengaruh terhadap berat badan lahir bayi yang lebih berat.
--	--	--	---	--	---

### 2.7.8 Intervensi Kelor

Kehamilan merupakan tantangan dari perspektif gizi, karena asupan mikronutrien selama periode perikonsepsi dan kehamilan mempengaruhi perkembangan organ janin dan kesehatan ibu. Diet / nutrisi yang tidak tepat pada kehamilan dapat menyebabkan banyak defisiensi termasuk defisiensi besi dan dapat mengganggu fungsi plasenta dan berperan dalam keguguran, pembatasan pertumbuhan intrauterin, persalinan prematur, dan preeklampsia (Milman *et al.*, 2016). Suplemen asam folat besi bersama dengan suplemen lain masih digunakan di seluruh dunia karena efek kesehatannya selama kehamilan telah terbukti. Makanan lokal, seperti Moringa Oleifera, memiliki manfaat kesehatan yang tidak hanya mendukung wanita hamil selama kehamilan tetapi juga untuk mencegah hasil kehamilan yang merugikan (Nurdin, *et al.*, 2018).

Salah satu program pemerintah dalam upaya perbaikan gizi yaitu pemberian tablet penambah darah kepada remaja putri. Dengan majunya ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini berkembang penelitian tentang ekstrak daun kelor sebagai asupan herbal yang memiliki fungsi yang sama dengan tablet penambah darah (Fe) yaitu meningkatkan kadar hemoglobin pada remaja putri. Dapat dilihat pada penelitian (Arini, 2018) yang berjudul Pengaruh Pemberian Tepung Daun Kelor (*Moringa Oleifera Leaves*) Terhadap Peningkatan Kadar Hemoglobin Di Kecamatan Tamalatea Kabupaten Jeneponto, dan hasilnya mengatakan bahwa Pemberian kapsul tepung daun kelor lebih besar pengaruhnya untuk meningkatkan kadar hemoglobin dibandingkan pemberian kapsul Fe.

Manfaat daun kelor dalam meningkatkan kadar hemoglobin dibuktikan juga dalam penelitian (Yulianti, dkk.,2016) tentang Pengaruh Ekstrak Daun

Kelor Terhadap Peningkatan Kadar Hemoglobin dan hasilnya menunjukkan bahwa perubahan kadar Hb pada kelompok control sebesar 11 orang (37%) dengan peningkatan kadar Hb 0.1-0.5 gr/dl tanpa di berikan intervensi sedangkan pada kelompok perlakuan perubahan kadar Hb sebesar 16 orang (53%) dengan peningkatan kadar Hb 1.5-2.0 gr/dl setelah di berikan intervensi. Hal ini membuktikan bahwa pada pada kelompok perlakuan yang mengkonsumsi ekstrak daun kelor dapat meningkatkan kadar hemoglobin dalam darah, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mengkonsumsi ekstrak daun kelor, sehingga ekstrak daun kelor baik di berikan pada remaja putri terutama yang mengalami anemia (Yulianti, Hadju and Alasiry, 2016).

Tidak hanya meningkatkan kadar hemoglobin darah tetapi juga meningkatkan lingkaran lengan atas (LLA) yang dibuktikan pada penelitian (Hermansyah, dkk., 2014) yang berjudul Ekstrak Daun Kelor Terhadap Peningkatan Asupan Dan Berat Badan Ibu Hamil Pekerja Sektor Informal dan hasil penelitiannya menunjukkan bahwa berat badan ibu hamil pada kedua kelompok meningkat secara signifikan dengan peningkatan 1,7 kali lebih tinggi pada kelompok intervensi, dan perbandingan peningkatan antar kelompok bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal yang sama ditemukan pula untuk lingkaran lengan atas (LLA) dimana pada kedua kelompok mengalami peningkatan dengan peningkatan pada kelompok intervensi 2,2 kali lebih besar daripada kelompok kontrol dan perbedaan ini bermakna secara statistik. (Hermansyah, Hadju and Bahar, 2014)

Penelitian sebelumnya juga sejalan dengan penelitian Muis (2014) yang menunjukkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara lingkaran lengan atas sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun kelor juga terdapat

perbedaan yang signifikan antara kelompok yang mendapatkan ekstrak daun kelor dengan kelompok control, Terdapat pula perbedaan yang signifikan antara kerusakan DNA sebelum dan sesudah intervensi demikian pula antara kelompok yang mendapatkan intervensi dengan kelompok control (Muis, *et al.*, 2014).

Efek madu dan ekstrak daun kelor pada pencegahan kerusakan DNA pada wanita hamil perokok pasif. Telah dilakukan penelitian lebih lanjut tentang dosis efektif madu dan ekstrak daun kelor dan ketentuan yang lebih lama untuk secara efektif mencegah kerusakan DNA dan penelitian lebih lanjut tentang usia kehamilan yang tepat dari wanita hamil yang mengkonsumsi madu dan ekstrak daun kelor yang efektif untuk mencegah kerusakan DNA dan penelitian lebih lanjut tentang manfaat madu dan daun kelor sebagai pemulung radikal bebas, terutama bagi perokok aktif (Khuzaimah, *et al.*, 2015).

Ekstrak daun kelor dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan memiliki kemampuan yang sama dengan suplemen zat besi asam folat dalam mencegah anemia pada wanita hamil. Ekstrak daun kelor dapat digunakan sebagai alternatif pencegahan anemia pada ibu hamil (Nadimin *et al.*, 2015). Zat besi dari daun kelor ditemukan lebih unggul dibandingkan dengan besi sitrat dalam mengatasi efek kekurangan zat besi pada tikus (Saini *et al.*, 2014). Terpapar mingguan dengan zat besi dan asam folat efektif untuk memperbaiki anemia defisiensi besi tetapi tidak mempertahankan berat badan. Serbuk daun kelor mengandung zat besi tetapi bioavailabilitasnya rendah dan tidak dapat memenuhi kebutuhan zat besi pada wanita menyusui (Idohou-dossou, 2011).

Konsumsi ekstrak kelor *Oleifera* meningkatkan kadar hemoglobin menjadi 58%. Pada kelompok kontrol, konformitas ibu hamil tidak berpengaruh

signifikan terhadap peningkatan kadar hemoglobin wanita hamil. Ekstrak kelor *Oleifera* mampu mempertahankan kadar feritin serum turun hingga 50%. BBLR tidak ditemukan pada wanita hamil yang menerima ekstrak daun *Moringa oleifera* (Iskandar *et al.*, 2015). Penelitian yang sama menunjukkan bahwa kadar hemoglobin wanita dalam kelompok usia reproduksi menunjukkan peningkatan pasca intervensi yang signifikan dengan *Moringa oleifera*. Ini dapat dipromosikan di masyarakat sebagai profilaksis dan suplemen makanan pada wanita anemia (Sindhu, Mangala and Sherry, 2013). Hasil penelitian yang sama ditunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara subyek yang menggunakan serbuk daun kelor dalam makanan pelengkap dibandingkan dengan mereka yang menggunakan tepung jagung. Kelor ditemukan memiliki efek pada peningkatan berat badan dan konsentrasi hemoglobin di antara subyek penelitian yang menggunakan bubuk daun kelor. Dapat dikatakan bahwa terpapar dengan daun kelor bubuk (*Moringa oleifera*) dapat meningkatkan kadar hemoglobin pada wanita hamil yang menderita anemia (Ponomban, *et al.*, 2013).

Pada saat kehamilan ibu membutuhkan zat besi lebih banyak untuk pertumbuhan dan perkembangan bayinya, apalagi seorang wanita mengeluarkan darah setiap bulannya dan ketika persalinan yang membuat wanita rentan terkena anemia. Namun, Tepung daun kelor dapat dijadikan sebagai terapi pengobatan berbahan dasar alami untuk ibu hamil yang mengalami anemia. Telah dibuktikan bahwa setelah 2 bulan pemberian tepung daun kelor kepada penderita terjadi peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan (Hasliani, 2015).

Investigasi penelitian ini mengungkapkan suplemen itu serbuk daun kelor (7 g) dan daun bayam bubuk (9 g) per hari selama 3 bulan membaik secara signifikan kadar antioksidan dengan peningkatan serum retinol, serum asam askorbat, glutathion peroksidase, superoksida dismutase sedangkan penurunan penanda stres oksidatif yaitu malondialdehyde pada wanita pascamenopause kelompok II dan kelompok III. Penurunan yang signifikan juga diamati pada kadar glukosa darah puasa dan peningkatan hemoglobin pada kelompok II dan kelompok III. Oleh karena itu, dianjurkan untuk mengonsumsi daun kelor dan daun bayam karena mereka kaya akan antioksidan dan membantu meningkatkan status gizi (Kushwaha, Chawla and Kochhar, 2012).

Penelitian lain juga dilakukan tentang manfaat daun kelor dan hasilnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor dapat menurunkan tingkat stres kerja dan meningkatkan lingkaran lengan atas secara signifikan pada wanita hamil pekerja sektor informal tetapi tidak dapat meningkatkan kadar Hb sehingga diperlukan upaya untuk memberikan pendidikan kepada wanita hamil tentang pentingnya makan makanan yang cukup selama kehamilan dan mengambil tablet Fe secara teratur sehingga mereka dapat meningkatkan kadar hemoglobin selama kehamilan (Muis *et al.*, 2014).

Tingkat stress kerja pada ibu hamil pekerja sector Informal dan Ibu rumah tangga sebesar 65,2% mengalami stress sedang-berat dan 34,9% mengalami stress ringan. Kadar haemoglobin pada ibu hamil pekerja sector Informal dan Ibu Rumah Tangga sebesar 38,5% mengalami anemia dan 61,5% normal. Tingkat kerusakan DNA pada ibu hamil pekerja sector Informal dan Ibu Rumah tangga sebesar 64,2% abnormal dan 39,8% normal. Terdapat

hubungan yang bermakna antara kerusakan DNA dengan tingkat stress kadar haemoglobin (Hadju *et al.*, 2013).

Berdasarkan analisis hasil penelitian ini disimpulkan bahwa terpapar ekstrak air daun kelor sebagai suplemen alami selain besi sulfat dapat membantu mengatasi anemia defisiensi besi. Ekstrak daun kelor sebagai terapi tambahan menunjukkan peningkatan nilai hematokrit rata-rata, MCH, MCHC dan penurunan trombosit dan perbedaan rata-rata dalam nilai parameter kelompok *Moringa* secara signifikan pada nilai hemoglobin, feritin serum, MCHC, RDW, dan platelet. Namun, pada kelompok kontrol juga ditemukan peningkatan yang sama. Faktor yang mempengaruhi nilai parameter tersebut adalah menstruasi (berpengaruh pada nilai feritin, eritrosit, dan trombosit) pada kedua kelompok. Pada kelompok kelor, makanan yang mempengaruhi parameter adalah isi piring selain kelor dan sayuran buah yang mempengaruhi nilai hematokrit, sedangkan pada kelompok kontrol, lauk mempengaruhi nilai hemoglobin, feritin, hematokrit dan leukosit dan konsumsi teh pada nilai serum feritin (Suzana *et al.*, 2017).

Komposisi nutrisi yang kaya daun *Moringa oleifera* menyebabkan interaksi nutrisi yang positif untuk meningkatkan kadar Hb, SF, dan SR dari bayi yang diberi makanan uji. Daun kelor *oleifera* sudah tersedia dan tumbuh liar di banyak komunitas pedesaan di Afrika Sub Sahara. Daun bisa berfungsi sebagai bahan dalam formulasi makanan pelengkap dan dapat dimasukkan ke dalam banyak hidangan tradisional untuk diversifikasi diet dan meningkatkan status zat besi dan vitamin A (Nnam, 2009).

Kelor yang dikemas dengan banyak potensi nutrisi, dapat digunakan sebagai suplemen makanan, dan bahkan dapat berkontribusi dalam memerangi

malnutrisi di Burkina Faso (Zongo *et al.*, 2018). Intervensi gizi dengan bubuk daun Moringa oleifera menunjukkan kenaikan berat badan yang signifikan di antara anak-anak dengan malnutrisi energi protein grade I dan grade II. Serbuk daun kelor dapat digunakan secara efektif untuk pengobatan malnutrisi dengan menyebarkan kesadaran tentang nilai gizi Moringa oleifera kepada ibu dari anak-anak dengan kebutuhan energy protein (Srikanth, Mangala and Subrahmanyam, 2014).

Daun kelor yang kaya akan kandungan dan manfaatnya tidak hanya dapat meningkatkan status gizi melainkan juga meningkatkan produksi Air susu ibu. Hal tersebut dibuktikan oleh penelitian Zakaria (2016) yang menunjukkan bahwa rata-rata volume ASI meningkat secara nyata pada kedua kelompok sebelum dan sesudah intervensi, kelompok ekstrak kelor meningkat sebesar (66,2%) dan kelompok tepung kelor meningkat sebesar (33,7%). Selisih peningkatan volume ASI antara kelompok ekstrak kelor lebih tinggi berbeda nyata dibanding kelompok tepung kelor . Rata-rata perubahan kualitas ASI tidak berbeda nyata antara kelompok intervensi dengan kontrol pada zat gizi besi , vitamin C dan vitamin E (Zakaria *et al.*, 2016). Manfaat berbeda dari daun kelor juga ditunjukkan oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa diet daun kelor meningkatkan kinerja reproduksi tikus. Diet daun kelor menurunkan MDA serum pada tikus jantan dan betina (Zeng, *et al.*, 2019).

Daun kelor kering mengandung sejumlah besar protein, mineral dan vitamin, seperti zat besi, kalsium dan karoten. Karakteristik ini menjadikan daun kelor di Zambia sebagai solusi pelengkap gizi yang baik dan berkelanjutan, dan juga peneliti telah mengevaluasi penerimaan dan keamanan terpapar makanan dengan bubuk kelor pada anak-anak kurang gizi selama 30 hari. Dosis harian

14 g setiap hari aman dan diterima dengan baik. Hal ini dapat mencegah terjadinya malnutrisi di Zambia (Barichella, *et al.*, 2019).

Disamping itu, ekstrak daun kelor juga berpengaruh terhadap peningkatan sistem imun. Hal ini dibuktikan oleh penelitian Badawi pada tahun 2017 bahwa terpapar kelor dapat berperan sebagai penambah imunitas dan resistensi penyakit bagi kelinci yang sedang tumbuh (Badawi, Elsayw and Ramadan, 2017). Didukung oleh penelitian terbaru yang dilakukan oleh pilotos tahun 2020 yang memberikan daun kelor pada tikus yang malaria dan hasilnya menunjukkan bahwa tikus yang diobati dengan kelor meningkatkan jumlah sel T CD4 + efektor yang disertai dengan peningkatan ekspresi T bet dibandingkan dengan kontrol tikus yang tidak diobati. Tikus yang diobati dengan kelor secara kuratif juga dipamerkan peningkatan jumlah sel T CD4 + efektor, IFN-gamma dan sekresi TNF yang berperan dalam respon imun spesifik (Pilotos, *et al.*, 2020) (Baratawidjaja and Rengganis, 2010).

Selain itu, penelitian Adel tahun 2019 pada tikus yang terinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* menunjukkan hasil bahwa ekstrak gabungan antara ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan ekstrak daun horehound white (*Marrubium vulgare*) meningkatkan tingkat IL-17 dan IFN-diproduksi oleh CD8 terutama pada dosis sedang (500 mg / kg BB), juga meningkatkan sel CD4 dan CD8. Namun, efek imunomodulator lebih efektif selama pengobatan tunggal dengan ekstrak *M. oleifera* daripada pengobatan kombinasi dengan *M. vulgare* pada tikus yang terinfeksi *S. typhimurium* (Ajedi *et al.*, 2019). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa suplemen daun kelor juga dapat meningkatkan status gizi seseorang yang terpapar dengan virus, hal ini dibuktikan oleh penelitian Tshingani tahun 2017 di Republik Kongo yang memberikan suplemen kelor

terhadap 30 pasien HIV selama 6 bulan dan menunjukkan hasil bahwa pada 6 bulan follow-up, pasien HIV secara signifikan mengalami peningkatan Indeks Massa Tubuh (BMI) dan albumin yang lebih besar daripada kelompok kontrol yang menerima konseling gizi dan terapi antiretroviral (Tshingani, *et al.*, 2017).

Tabel 5. Intervensi Kelor *Moringa oleifera* Pada Ibu Hamil

Author/ Place/Year	Title	Subject	Study Objective	Design	Study Outcome
Suzana D et al., 2014 Indonesia	Pengaruh kapsul ekstrak air daun kelor <i>moringa oleifera</i> I terhadap nilai hematologi dan biokimia darah penderita anemia defisiensi besi	35 orang wanita usia 16-49 tahun (17 orang kelompok kelor dan 18 orang kelompok kontrol)	Menguji efektifitas kapsul ekstrak air daun kelor terhadap nilai hematologi dan biokimia darah pada wanita yang menderita anemia (Hb 8-12 g/dl) dibandingkan dengan kapsul sulfas ferossus sebagai standar	A randomized, double blind, placebo controlled study	Selisih nilai parameter (sebelum dan sesudah terapi) yang signifikan pada kelompok kelor adalah (untuk hemoglobin, nilai feritin, MCHC, RDW (Red Distribution Wide) dan trombosit menurun. kelompok kontrol selisih nilai parameter yang signifikan adalah pada hemoglobin, eritrosit, hematokrit, MCV, MCH dan RDW. Perbandingan efektifitas daun kelor dengan terapi standar menghasilkan perbedaan signifikan pada peningkatan nilai hematokrit, MCH, MCHC dan penurunan trombosit.
Hadju, V. 2013. Makassar, Indonesia	Pengaruh pemberian Ekstrak Daun Kelor Kepada Ibu Hamil Pekerja Sektor Informal Terhadap Stress Kerja, Status gizi, Kerusakan DNA,	Ibu hamil pekerja sektor informal	menilai pengaruh ekstrak daun kelor sebagai herbal ibu hamil terhadap tingkat stress, status gizi, dan kerusakan DNA ibu hamil	Desain penelitian adalah eksperimental dengan desain randomized, double blind,	Tingkat stress kerja pada ibu hamil pekerja sektor Informal dan Ibu rumah tangga sebesar 65,2% mengalami stress sedang-berat dan 34,9% mengalami stress ringan.

	dan Pertumbuhan Bayi		pekerja sector informal serta melihat perkembangan bayi 0-6 bulan pertama.	control group.	Kadar haemoglobin pada ibu hamil mengalami anemia dan 61,5% normal. Tingkat kerusakan DNA pada ibu hamil pekerja sektor Informal dan Ibu Rumah tangga sebesar 64,2% abnormal dan 39,8% normal. Terdapat hubungan yang bermakna antara kerusakan DNA dengan tingkat stress dan kadar haemoglobin, Tidak ada hubungan yang bermakna antara umur dengan kerusakan DNA
Shindu, S. 2013 Sub Urban Bangalore	Efficacy Of Moringa Oleifera In Treating Iron Deficiency Anemia In Women Of Reproductive Age Group	80% wanita penderita defisiensi anemia	untuk menemukan pengganti yang efisien dalam bentuk besi non haem dari sayuran yaitu daun Moringa oleifera (stik drum) dan jaggery untuk mengobati anemia.	Desain eksperimental dengan Sampel acak	Penelitian ini menunjukkan bahwa Moringa oleifera dengan jaggery telah secara signifikan meningkatkan kadar hemoglobin wanita anemia. Ini dapat dipromosikan di masyarakat untuk wanita dengan anemia defisiensi besi.
Muis, M 2014 Makassar,	Effect of <i>Moringa</i> leaves extract on occupational stress	Wanita hamil pekerja informal di	efek ekstrak daun kelor pada wanita hamil pekerja	Desain penelitian Randomized,	Dihasilkan bahwa ekstrak daun kelor pada wanita hamil pekerja informal dapat

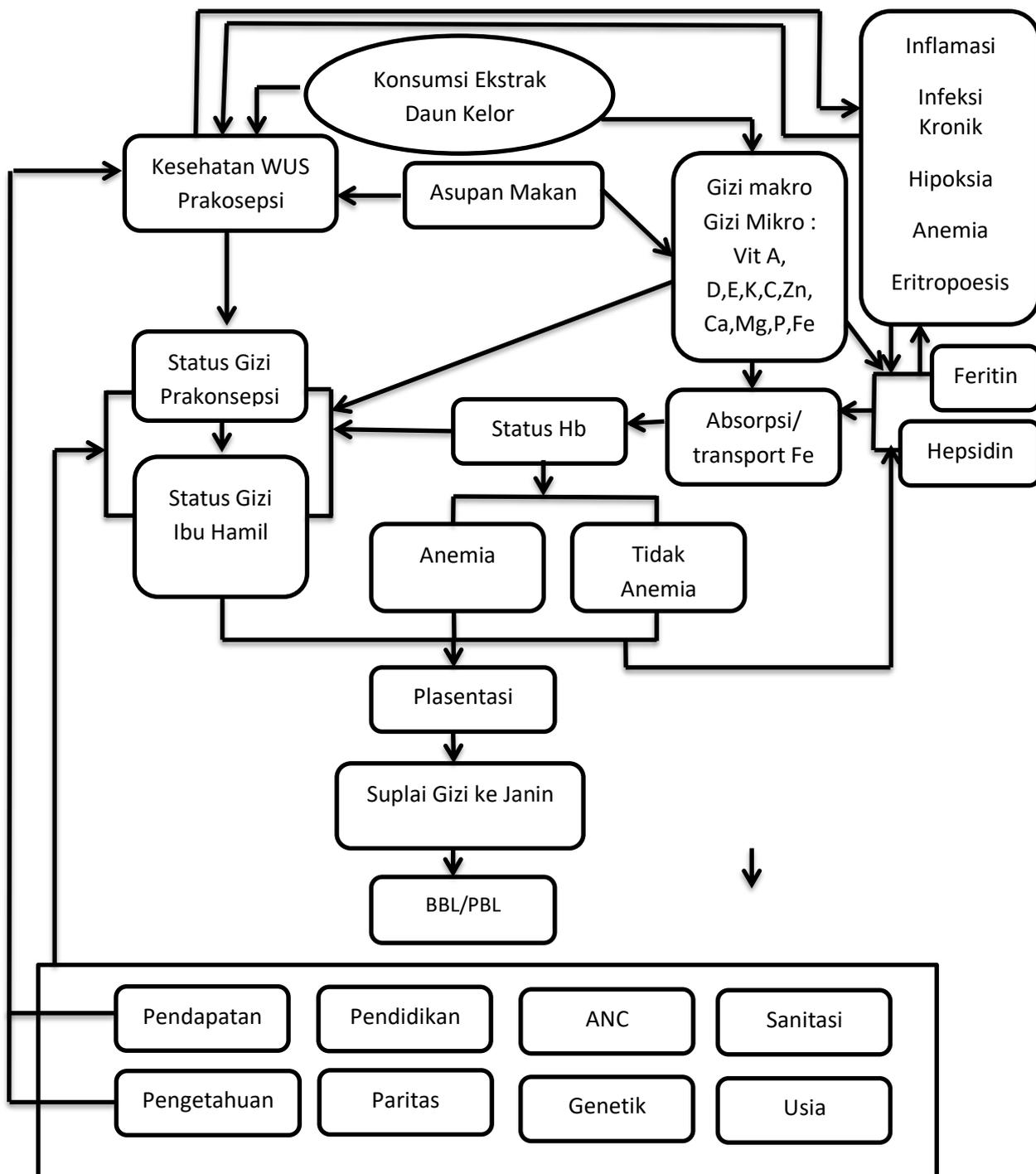
Indonesia	and nutritional status of pregnant women informal sector workers	manggala	informal terhadap tingkat stres kerja dan status gizi termasuk kadar hemoglobin dan Lingkar Lengan Atas.	double-blind, cotrolled trial.	mengurangi stres dan meningkatkan lingkar lengan atas, tetapi tidak dapat meningkatkan kadar hemoglobin.
Nadimin, 2015 Makassar , Indonesia	The Extract of <i>Moringa</i> Leaf Has an Equivalent Effect to Iron Folic Acid in Increasing Hemoglobin Levels of Pregnant Women: A randomized Control Study in the Coastal Area of Makassar	Wanita hamil yang tidak anemia	untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kelor untuk pencegahan anemia pada ibu hamil.	Desain Randomized Double Blind, Pretest-Posttest	Ekstrak daun kelor dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan memiliki kemampuan yang sama dengan suplemen zat besi asam folat dalam mencegah anemia pada wanita hamil.
Iskandar, I. 2015 Gowa, Indonesia.	The Effect Of <i>Moringa Oleifera</i> Extracts To Prevent Maternal Anemia And Low-Birth-Weight.	64 wanita hamil	untuk menilai efek suplemen ekstrak daun kelor dalam mencegah anemia ibu dan bayi berat lahir rendah (BBLR)	Double blind, randomized control trial study, pretest-posttest controlled	Ekstrak kelor <i>Oleifera</i> mampu mempertahankan kadar feritin serum turun hingga 50%. BBLR tidak ditemukan pada wanita hamil yang menerima ekstrak daun <i>Moringa oleifera</i>
Nurdin, S 2018 Indonesia	Supplementations on Pregnant Women and the Potential of <i>Moringa Oleifera</i> Supplement to Prevent Adverse Pregnancy Outcome	-	Literatur ini menjelaskan manfaat dari terpapar mikronutrien dan berbasis kelor dalam pencegahan anemia dan hasil kehamilan	Sistematik review	Berdasarkan literatur, zat besi-folat adalah program suplemen standar global yang digunakan di banyak negara berkembang untuk mencegah anemia selama kehamilan.

			yang lebih baik.		
Hermansyah, 2014 Indonesia	Ekstrak Daun Kelor Terhadap Peningkatan Asupan Dan Berat Badan Ibu Hamil Pekerja Sektor Informal	Ibu hamil yang menjual di pasar	ingin mengetahui pengaruh ekstrak daun kelor terhadap peningkatan asupan dan berat badan ibu hamil pekerja sektor informal	Randomized Controlled Double Blind	Pemberian ekstrak daun kelor dapat meningkatkan berat badan namun tidak dapat memberikan peningkatan asupan ibu hamil pekerja sektor informal.
Indrayani UD, et al., 2019 Indonesia	The Effects Comparisons of Sauropus androgynous, Moringa oleifera alone and in combination on iron deficiency in anemia rats	30 Tikus <i>wistarstrain</i> betina	Membandingkan efek anti-anemia dari Sauropus androgynous (Sa), Moringa oleifera (Mo) saja dan kombinasi keduanya pada tikus dengan anemia defisiensi zat besi	Randomized cotrol trial.	Kombinasi ekstrak daun Sauropus androgynous dan Moringa oleifera (SaMo) meningkatkan kadar hemoglobin dan feritin dan tingkat Malondialdehid (MDA) lebih rendah dibandingkan dengan single ekstrak pada tikus yang diberi diet induksi anemia.
Hikmah N, Nontji W dan Hadju V, 2021 Indonesia	Teh daun kelor (moringa oleifera tea) terhadap kadar hemoglobin dan hepsidin ibu hamil	36 ibu hamil trimester III	Menggambarkan pemberian tablet zat besi dan teh daun kelor terhadap kadar hemoglobin dan Kadar Hepsidin ibu hamil.	Penelitian kuantitatif, Quasi Experiment non randomized control group pretest-posttest design	Ada pengaruh pemberian tablet zat besi dan teh daun kelor pada peningkatan kadar hemoglobin ibu hamil dimana (p=0,001) (p<0,05) rata-rata kadar hemoglobin: 11.78±0.58. Namun tidak ada pengaruh pemberian tablet zat besi dan teh daun kelor pada kadar hepsidin (p=0.429 (p>0.05) dimana rata-rata

					kadar hepsidin: $0.560 \pm 1.10$ , sehingga konsumsi tablet zat besi dan teh daun kelor lebih baik pada peningkatan kadar Hemoglobin.
Rahmawati, M & Daryanti, M S, 2017 Indonesia	Pengaruh Ekstrak Daun Kelor terhadap peningkatan kadar Hemoglobin Ibu Hamil Trimester 2 dan 3 di Puskesmas Semanu I	32 ibu hamil	Menilai pengaruh pemberian ekstrak daun kelor pada ibu hamil trimester 2 dan 3 dengan Hb < 11 gr%	Penelitian kuantitatif dengan desain The One Group pre-test posttest design	Ada pengaruh peningkatan kadar Hb sebelum dan setelah konsumsi ekstrak daun kelor pada ibu hamil di Puskesmas Semanu I Gunungkidul tahun 2017
Tinna I, Sinrang W & Nilawati, 2018 Indonesia	Pengaruh pemberian Tepung Daun Kelor (Moringa Oleifera Leaves) terhadap peningkatan kadar Eritrosit pada Ibu Hamil Anemia	36 ibu hamil	Mengetahui pengaruh pemberian tepung daun kelor (Moringa Oleifera Leaves) terhadap peningkatan kadar eritrosit pada Ibu hamil anemia	Eksperimental Murni	Pemberian Fe dikombinasikan dengan tepung daun kelor yang diberikan pada kelompok intervensi efektif berpengaruh terhadap peningkatan kadar eritrosit, jika dibandingkan pada kelompok kontrol yang hanya diberikan Fe.
Saini, R K, et al., 2014	Dietary iron supplements and Moringa oleifera leaves influence the liver hepsidin messenger RNA expression and biochemical indices of iron status in rats	Tikus Wistar jantan yang sedang berkembang	Mengamati efek deplesi dan replesi zat besi terhadap status indeks biokimia dan molekuler zat besi	Randomized cotrol trial	Zat besi dari daun kelor ditemukan lebih unggul dibandingkan dengan besi sitrat dalam mengatasi efek kekurangan zat besi pada tikus. Hasil ini menunjukkan bahwa perubahan ekspresi relatif dari hepsidin messenger RNA hati dapat digunakan sebagai penanda

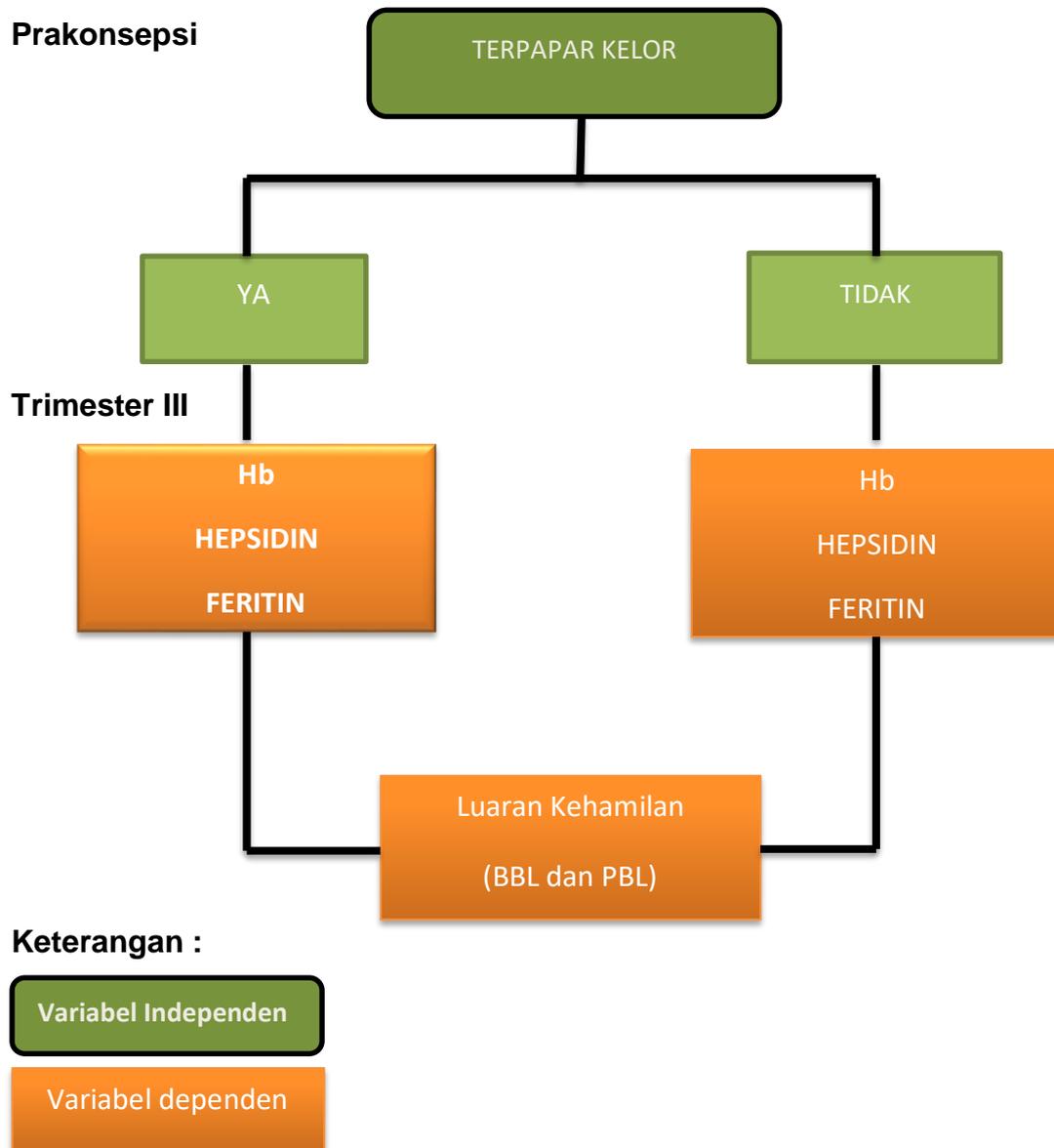
					molekuler yang sensitif untuk defisiensi besi.
Mandasari, et al., 2020	The effect of giving extracted moringa oleifera leaves plus royal jelly supplement on infant weight and length of new born of anemia pregnant woman in Takalar district	63 wanita hamil	Menentukan efek pemberian ekstrak daun kelor plus royal jelly pada wanita hamil terhadap berat dan panjang lahir bayi pada wanita hamil anemia di kabupaten Takalar	Double blind RCT	Ekstrak daun kelor plus royal jelly lebih efektif terhadap peningkatan berat dan panjang lahir bayi pada wanita hamil anemia
Mustapa, Y., et al., 2020 Gorontalo, Indonesia	The effect of moringa oleifera to hemoglobin levels of preconception women in the health center Tibawa district Tibawa, gorontalo	44 wanita hamil	Menilai efek pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar hemoglobin wanita prakonsepsi	Double blind RCT	Terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun kelor yang lebih efektif terhadap kadar Hb dibandingkan MMN
Hadju, V., dkk, 2020 Makassar, Indonesia	Moringa oleifera leaf powder supplementation improved the maternal health and birth weight: a randomized controlled trial in pregnant women	Wanita hamil anemia	Menilai efek tepung daun kelor terhadap kesehatan ibu dan berat lahir	RCT	Pemberian 2 gram tepung daun kelor per hari selama 2 bulan selama trimester 3 efektif dalam memperbaiki indikator status kesehatan dan meningkatkan berat badan lahir bayi pada wanita hamil anemia

## 2.8 Kerangka Teori



Gambar 12. Kerangka Teori Studi (Modifikasi Rahayu, 2020)

## 2.9 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 13. Kerangka Konsep Penelitian

## 2.10 Hipotesis Penelitian

1. Kejadian anemia pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada masa prakonsepsi dan selama masa kehamilan lebih rendah dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar kelor.
2. Kadar hemoglobin pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada masa prakonsepsi dan selama masa kehamilan lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar kelor.
3. Kadar hepsidin pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada masa prakonsepsi dan selama masa kehamilan lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar kelor.
4. Kadar feritin serum pada ibu hamil trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor pada masa prakonsepsi dan selama masa kehamilan lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar kelor.
5. Luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir bayi) dari ibu yang terpapar ekstrak daun kelor pada masa prakonsepsi dan selama masa kehamilan lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar kelor.
6. Luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir bayi) dari ibu yang terpapar ekstrak daun kelor pada masa prakonsepsi dan selama masa kehamilan melalui kadar hemoglobin, hepsidin dan ferritin lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar kelor.

## 2.11 Definisi Operasional dan Cara Pengukuran Variabel

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil ukur
1	Hb	Kadar haemoglobin yang diambil pada ibu usia kehamilan trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor dan yang tidak terpapar	Pengambilan darah vena	Pemeriksaan darah rutin	Rasio	Anemia (< 11 gr%), Non anemia ( $\geq$ 11 gr%)
2	Feritin	Kadar feritin serum yang diambil pada ibu usia kehamilan trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor dan yang tidak terpapar	Pengambilan darah vena	Metode ELISA	Rasio	Kurang: < 15 ng/mL; Normal: 15-150 ng/mL, Lebih: > 150 ng/mL
3	Hepsidin	Kadar hepsidin yang diambil pada ibu usia kehamilan trimester III yang terpapar ekstrak daun kelor dan yang tidak terpapar	Pengambilan darah vena	Metode ELISA	Rasio	Normal: 17-286 ng/mL; Kurang: < 17 ng/mL
4	Berat badan lahir	Berat badan lahir bayi yang ditimbang dalam waktu 1 jam pertama setelah lahir	Menggunakan Baby Scale GEA dan dicatat dalam satuan gram	Baby Scale GEA	Rasio	Normal : 2500-4000 gram BBLR : < 2500 gram
5	Panjang badan lahir	Panjang badan lahir bayi yang diukur dalam waktu 1 jam pertama setelah lahir	Menggunakan Baby Length Board dan dicatat dalam satuan sentimeter	Baby Length Board	Rasio	Normal : $\geq$ 48 cm Pendek : < 48 cm