

TESIS
EFEKTIVITAS MULTIPLE MICRONUTRIENT SUPPLEMENT (MMS)
TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN IBU HAMIL DI KOTA PARE-PARE

THE EFFECTIVENESS OF MULTIPLE MICRONUTRIENT
SUPPLEMENT (MMS) ON HEMOGLOBIN LEVELS OF PREGNANT
WOMEN IN PARE-PARE CITY

Disusun dan diajukan oleh

HARDYANTY SUBAIR
K012201043



PROGRAM STUDI S2 ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

**EFEKTIVITAS MULTIPLE MICRONUTRIENT SUPPLEMENT (MMS)
TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN IBU HAMIL DI KOTA PARE-PARE**

Tesis
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Ilmu Kesehatan Masyarakat

Disusun dan diajukan oleh:
HARDYANTY SUBAIR

Kepada

PROGRAM STUDI S2 ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

LEMBAR PENGESAHAN

**EFEKTIVITAS MULTIPLE MICRONUTRIENT SUPLEMENT (MMS) TERHADAP
KADAR HEMOGLOBIN IBU HAMIL DI KOTA PARE-PARE**

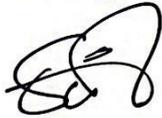
Disusun dan diajukan oleh

**HARDYANTY SUBAIR
K012201043**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin pada tanggal 22 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Dr. Abdul Salam, SKM., M.Kes
NIP. 198205042010121008



Prof. Sukri Palutturi, SKM., M.Kes., M.Sc.PH., Ph.D
NIP. 19720529 200112 1 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS.
NIP. 19490115986011001



Prof. Dr. Masni, Apt., MSPH
NIP. 19590605 198601 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hardyanty Subair
NIM : K012201043
Program studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

EFEKTIVITAS MULTIPLE MICRONUTRIENT SUPLEMENT (MMS) TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN IBU HAMIL DI KOTA PARE-PARE

adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 22 Februari 2023.

Yang menyatakan



Hardyanty Subair

PRAKATA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu 'alaykum wa Rahmatullahi wa Barakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, tak henti-hentinya penulis ucapkan kepada Allah SWT karena rasa syukur atas segala nikmat, karunia, berkah dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul “ **Efektivitas Multiple Micronutrient Supplement (MMS) Terhadap Kadar Hemoglobin Ibu Hamil Di Kota Pare-Pare**” yang merupakan salah persyaratan untuk menyelesaikan studi di Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin. Tak lupa pula sholawat dan salam semoga senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya yang telah membawa risalah Islam yang penuh dengan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu-ilmu kelslaman, sehingga dapat menjadi bekal hidup kita baik di dunia maupun di akhirat kelak.

Dengan segala rasa terima kasih, cinta dan hormat, tesis ini penulis persembahkan kepada kedua orang tua yaitu, Bapak H. Muh. Subair dan Almh. Hj.Nurhaedah yang selalu memberi support dalam segala bentuk, serta memberikan nasehat, banyak pembelajaran dan memberikan doa serta kasih sayang yang tidak pernah putus untuk penulis, sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Banyak terima kasih juga diberikan kepada saudara

St Hajar, Mardiah, Muh. Arafah dan Syamsul Bahri atas segala dukungan dan semangat dalam menyelesaikan studi.

Ucapan terima kasih juga tak lupa penulis ucapkan kepada ibu Dr. Wahiduddin, SKM.,M.Kes sebagai pembimbing akademik, yang telah memberikan banyak masukan yang membangun dan meningkatkan kualitas tulisan penulis selama masa studinya. Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada **Dr. Abdul Salam, SKM., M.Kes** selaku Ketua Komisi Penasihat yang telah meluangkan waktunya yang berharga untuk memberi bimbingan dan pengarahan dengan baik, dan memberikan dukungan serta motivasi dalam menyelesaikan tesis ini. dan bapak **Dr.dr. Burhanuddin Bahar, Ms** selaku anggota Komisi Penasihat yang telah banyak memberikan nasihat dan arahan kepada penulis selama menjalankan studi S2 di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar

Rasa hormat dan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Citrakesumasari, M.Kes.,Sp, ibu Prof. Dr. dr Syamsiar S. Russeng, MS, dan bapak Prof. Dr. dr. H.M. Tahir Abdullah, M.Sc.,MSPH selaku penguji yang telah memberikan masukan dan arahan selama ini demi kesempurnaan tulisan ini. Dalam kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati penulis juga ingin menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc. selaku Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Sukri Palutturi, SKM, M.Kes., MSc.PH, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
3. Prof. Dr. Masni, Apt., MSPH selaku Ketua Program Studi S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
4. Seluruh dosen dan para staf Program Studi Ilmu Gizi FKM Unhas yang telah memberikan ilmu Pengetahuan, bimbingan dan bantuan kepada penulis selama menjalani perkuliahan.
5. Kepala Puskesmas Lumpue dan Puskesmas Lapadde yang telah memberikan izin kepada penulis untuk pengambilan data selama proses penelitian berlangsung.
6. Bidan dan kader posyandu Puskesmas Lumpue dan Puskesmas Lapadde yang telah membantu saya dalam pengambilan data selama proses penelitian berlangsung.
7. Ibu hamil wilayah Puskesmas Lumpue dan Puskesmas Lapadde yang telah bersedia menjadi sampel penelitian penulis.
8. Kepada Buniamin yang telah banyak membantu serta memberikan motivasi selama masa-masa penulisan dan penelitian Tesis ini.
9. Kepada teman, kakak, sahabat yang sudah saya anggap sebagai saudara Wilda Amrah, Kak Rizal, Agung Perdana, Martina jumadil dan keluarga Jenewa Madani Indonesia yang telah sangat banyak

membantu selama proses perkuliahan S2. Semoga pertemanan ini awet selalu dan kita semua diberikan kemudahan dalam mewujudkan harapan yang diinginkan.

10. Kepada semua teman-teman S2 Kesehatan Masyarakat angkatan Tahun 2020 yang tidak bisa saya sebutkan satu-satu

Dalam penulisan tesis ini terdapat berbagai macam hambatan dan tantangan, namun semuanya dapat teratasi dengan penuh kesabaran dan keikhlasan serta bantuan, bimbingan, kritikan dan saran dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis sangat mengharapkan kritikan dan saran yang membangun demi kesempurnaan tulisan ini. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan khususnya bagi penulis.

Makassar, 22 Februari 2023

Penulis

ABSTRAK

HARDYANTY SUBAIR. *Efektivitas Pemberian Tablet Multiple Micronutrient Supplement (Mms) Terhadap Kadar Hemoglobin Ibu Hamil Di Kota Pare-Pare* (Dibimbing oleh **Abdul Salam dan Burhanuddin Bahar**)

Anemia pada ibu hamil merupakan masalah yang cukup tinggi termasuk di Indonesia yang dapat memberikan dampak kepada ibu dan bayi. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efektivitas pemberian tablet Multiple Micronutrient Supplement (MMS) terhadap kadar hemoglobin ibu hamil.

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif dengan pendekatan Quasi eksperimen menggunakan rancangan penelitian *one group pre post test* analisis rerata/median dan analisis *paired sample t-test*. Penelitian dilakukan selama tiga bulan di Puskesmas Lapadde dan Puskesmas Lumpue Kota Pare-Pare dengan sampel penelitian sebanyak 310 responden.

Hasil intervensi menunjukkan responden yang mengalami anemia paling banyak memiliki umur <20 tahun sebanyak 13.3% dengan tingkat pendidikan Sarjana/Magister/Doctor 15.1% dan memiliki pekerjaan sebagai pegawai swasta sebanyak 22.2% dengan paritas kategori primipara sebanyak 12.5%. Ibu hamil yang mengalami anemia paling banyak tidak rutin mengonsumsi MMS tiap hari sebanyak 26% dan menyukai mengonsumsi tablet MMS sebanyak 79.6%. Adanya perubahan kadar hemoglobin ibu hamil sebelum mengonsumsi MMS dan setelah mengonsumsi MMS, dimana rata-rata kadar hemoglobin ibu hamil sebelum mengonsumsi MMS adalah 12 g/dL dan setelah mengonsumsi MMS adalah 13.64 g/dL. Perlunya penelitian lebih lanjut dengan menambah variabel lain dalam hal ini melihat pola konsumsi ibu hamil dan faktor lain yang berhubungan dengan kadar hemoglobin ibu hamil serta dapat dipertimbangkan untuk melakukan eksperimen murni.

Kata Kunci : Anemia, Ibu Hamil, Hemoglobin, Kepatuhan, MMS



ABSTRACT

HARDYANTY SUBAIR. *The Effectiveness of Administration of Multiple Micronutrient Supplement (MMS) Tablets on Hemoglobin Levels of Pregnant Women in Pare-Pare City* (Supervised by **Abdul Salam** and **Burhanuddin Bahar**)

Anemia in pregnant women is a high-profile problem, including in Indonesia, which have an impact on the mother and baby. The purpose of this study was to analyze the effectiveness of Multiple Micronutrient Supplement (MMS) tablets on pregnant women's hemoglobin levels.

In this study, a one-group pretest-posttest research design, mean/median analysis, and paired sample t-test analysis were used in a quantitative, quasi-experimental manner. A sample of 310 participants participated in the three-month study at the Lapadde Health Center and Lumpue Health Center in Pare-Pare City.

The results of the intervention showed that most of the respondents who experienced anemia were aged 20 years (13.3%) with a Bachelor, Master, or Doctoral education level of 15.1% and had jobs as private employees (22.2%) with primipara category parity of 12.5%. Pregnant women suffering from anemia do not consume MMS daily, as much as 26% do, and prefer to take MMS tablets, as much as 79.6% do. There is a change in hemoglobin levels of pregnant women before and after consuming MMS, where the average hemoglobin level of pregnant women before consuming MMS is 12 g/dL and after consuming MMS is 13.64 g/dL. Further research is needed by adding other variables, in this case looking at the consumption patterns of pregnant women and other factors related to hemoglobin levels in pregnant women and can be considered for conducting pure experiments.

Keywords: Anemia, Pregnant Women, Hemoglobin, Compliance, MMS



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Umum Tentang Kehamilan	9
B. Tinjauan Umum Tentang Anemia Ibu Hamil	11
C. Tinjauan Umum Tentang MMS.....	33
D. Tabel Sintesis	68
E. Kerangka Teori	73
F. Kerangka Konsep	74
G. Hipotesis Penelitian	77
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	64

BAB III METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Desain Penelitian	78
B. Tempat dan Waktu Penelitian	79
C. Populasi dan Sampel	80
D. Pengumpulan Data	81
E. Pengolahan Data	84
F. Teknik Penyajian Data	87
G. Alur Penelitian	87
H. Etika Penelitian	87

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian	89
B. Hasil Penelitian	90
C. Pembahasan	101
D. Keterbatasan Penelitian	115

BAB V PENUTUP

A. Kesimpulan	116
B. Saran	117

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Hlm
Tabel 2.1 Kategori Kadar Hemoglobin dan status anemia ibu hamil .. Error! Bookmark not defined.	
Tabel 2.2 Nilai Gizi dalam MMS	33
Tabel 2.3 Kebutuhan Intake Makro dan Mikronutrien Pada Masa Prakonsepsi dan Tiap Trimester Kehamilan Serta Kandungan MMN dan IFA	Error! Bookmark not defined. 65
Tabel 2.4 Matriks Penelitian Sebelumnya Tentang Ibu Hamil dan MMS..	68
Tabel 2.5 Definisi Operasional Variabel Penelitian	77
Tabel 3.1 Cakupan Wilayah Puskesmas Lumpue dan Lapadde	79
Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Ibu Hamil	91
Tabel 4.2 Distribusi Konsumsi Tablet MMS... Error! Bookmark not defined.	92
Tabel 4.3 Distribusi Karakteristik Berdasrakan Status Hemoglobin Ibu Hamil.....	94
Tabel 4.4 Distribusi Perubahan Kadar Hb Ibu Hamil Sebelum dan Setelah Mongonsumsi MMS	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4.5 Rata-Rata Kadar Hb Ibu Hamil Sebelum dan Setelah Mengonsumsi MMS	96
Tabel 4.6 Distribusi Perubahan Lila Ibu Hamil Sebelum dan Setelah Mengonsumsi MMS dengan Status Hemoglobin Ibu Hamil	96
Tabel 4.7 Distribusi Konsumsi Tablet MMS Berdasarkan Status Hemoglobin Ibu Hamil	97
Tabel 4.8 Distribusi Durasi Konsumsi Tablet MMS dengan Status Hemoglobin Ibu Hamil	98
Tabel 4.9 Distribusi Jumlah Konsumsi Tablet MMS dengan Status Hemoglobin Ibu Hamil	98
Tabel 4.10 Efektivitas Durasi Konsumsi MMS dengan Kadar Hemoglobin Ibu Hamil.....	99

Tabel 4. 11 Efektivitas Jumlah MMS yang Dikonsumsi dengan kadar Hemoglobin Ibu Hamil	99
Tabel 4. 12 Uji Normalitas Lama Mengonsumsi MMS dan Jumlah MMS yang didapatkan	99
Tabel 4. 13 Distribusi Perbandingan Lama dan Banyaknya Mengonsumsi MMS Berdasarkan Kadar Hemoglobin Ibu Hamil	100
Tabel 4. 14 Distribusi Tingkat Kesukaan Mengonsumsi Tablet MMS Berdasarkan Kadar Hemoglobin Ibu Hamil	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Hlm
Gambar 2.1 Rumus MCV dan MCHC	16
Gambar 2.2 Metabolisme Besi Di Dalam Tubuh	30
Gambar 2.3 Peran Vitamin A dalam Perkembangan Embrio	35
Gambar 2.4 Hubungan Sinergisme Vitamin C, E, β -Karoten, Selenium, Zink dan glutamine sebagai anti Oksidan	37
Gambar 2.5 Peran Vitamin B1 Dalam Implantasi Dan Plasentasi Peran Vitamin A dalam Perkembangan Embrio	41
Gambar 2.6 Keterkaitan Riboflavin Dengan Vitamin B6 Dan Folat	43
Gambar 2.7 Keterlibatan Vitamin B6 dan Zn dalam Sintesis Heme	45
Gambar 2.7 Fungsi Tembaga	63
Gambar 2.8 Kerangka Teori	73
Gambar 2.9 Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined. 74
Gambar 3.1 Alur Penelitian	87

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Hlm
Lampiran 1 Kuesioner	26
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian	29
Lampiran 3 Surat Keterangan Telah Selesai Penelitian	30
Lampiran 4 Surat Keterangan Etik Penelitian	31
Lampiran 5 Dokumentasi Kegiatan Penelitian	32
Lampiran 6 Hasil Analisis SPSS	35
Lampiran 7 Riwayat Hidup.....	47

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Kepanjangan
ANC	<i>Antenatal Care</i>
BB	<i>Berat Badan</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CO ₂	<i>Karbon dioksida</i>
Dcytb	<i>Duodenal Cytochrome B-Like Ferri Reductase</i>
DMT1	<i>Divalent Metal Transporter</i>
FAD	<i>Flavin Adenin Dinukleotida</i>
FMN	<i>Flavin Mononukleotida</i>
FPN	<i>Ferroportin</i>
GHR-mRNA	<i>Growth Hormone Receptor</i>
GH BP-mRNA	<i>Growth Hormone Binding Protein</i>
Hb	<i>Hemoglobin</i>
HO	<i>Heme Oxygenase</i>
MMS	<i>Multiple Mikronutrien Supplement</i>
mRNA	<i>Growth Hormone Insulin Like Growth Factors</i>
NO	<i>Nitrit Oksid</i>
O ₂	<i>Oksigen</i>
PAP	<i>Piridoksal Fosfat</i>
RAR	<i>Retinoic Acid</i>
RXR	<i>Retinoic Acid X Reseptor</i>
SRS	<i>Sampling Registration System</i>
TTD	<i>Tablet Tambah Darah</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Perempuan memegang peranan penting dalam pembentukan insan manusia yang sehat, baik lahir maupun batin, cerdas, kuat dan produktif. Perempuan sebagai calon ibu atau ibu yang hamil memiliki resiko yang tinggi untuk mengalami masalah gizi karena peningkatan pesat kebutuhan zat gizi, termasuk vitamin dan mineral untuk menjaga kesehatan ibu serta pertumbuhan janin (Black *et al.*, 2013)

Selama proses kehamilan terjadi perpindahan zat-zat gizi dari tubuh ibu ke dalam tubuh janin melalui plasenta. Pertumbuhan janin dalam kandungan ibu sangat bergantung pada asupan zat gizi ibu.. Gizi seimbang untuk ibu hamil harus memenuhi kebutuhan gizi untuk dirinya dan untuk pertumbuhan serta perkembangan janin, kenyataannya, di Indonesia masih banyak ibu yang saat hamil mempunyai status gizi kurang, misalnya kurus dan anemia. Salah satu faktor penyebabnya adalah asupan makanan selama kehamilan tidak mencukupi untuk kebutuhan dirinya sendiri dan bayinya. Selain itu, kondisi ini dapat diperburuk oleh beban kerja ibu hamil yang biasanya sama atau lebih berat dibandingkan saat sebelum hamil. Akibatnya, bayi tidak mendapatkan zat gizi yang dibutuhkan sehingga mengganggu pertumbuhan dan perkembangan janin (Supriasa and

Nyoman, 2002).

Ibu hamil umumnya dengan kadar hemoglobin (Hb) yang kurang disebabkan oleh kekurangan zat besi. Kekurangan zat besi dapat menimbulkan gangguan atau hambatan pada pertumbuhan janin baik sel tubuh maupun sel otak. Kadar Hb yang tidak normal dapat mengakibatkan kematian janin dalam kandungan, abortus, cacat bawaan, berat badan lahir rendah, hal ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas ibu dan kematian perinatal lebih tinggi. Ibu hamil yang kadar hemoglobinnnya tidak normal dapat meningkatkan risiko morbiditas maupun mortalitas ibu dan bayi yang dilahirkan dengan berat badan lahir rendah dan prematur juga lebih besar (Kristiyanasari, 2010).

Di dunia ini yang masih menjadi masalah kesehatan utama dalam kesehatan masyarakat adalah kematian ibu. Negara-negara berkembang ikut terlibat dalam menyelesaikan masalah ini (Nurdin, Arsin and Thaha, 2018). Berdasarkan data Sampling Registration System (SRS) tahun 2018, sekitar 76% kematian ibu terjadi di fase persalinan dan pasca persalinan dengan proporsi 24% terjadi saat hamil, 36% saat persalinan dan 40% pasca persalinan. Tingginya kematian ini disebabkan oleh berbagai faktor risiko yang terjadi mulai dari fase sebelum hamil yaitu kondisi wanita usia subur yang anemia, kurang energi kalori, obesitas, mempunyai penyakit penyerta. Pada saat hamil ibu juga terkadang mengalami hipertensi, perdarahan,

anemia, diabetes, infeksi, penyakit jantung dan lain-lain (Kemenkes RI, 2021).

World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa anemia merupakan 10 masalah kesehatan terbesar di abad modern ini, dimana kelompok yang berisiko tinggi anemia adalah wanita usia subur, ibu hamil, anak usia sekolah, dan remaja. Anemia merupakan masalah gizi yang terdapat di seluruh dunia yang tidak hanya terjadi di negara berkembang tetapi juga di negara maju. WHO melaporkan bahwa prevalensi anemia ibu hamil di seluruh dunia sebesar 41,8% (WHO, 2015). Di Asia prevalensi anemia pada usia 15-45 tahun mencapai 191 juta orang dan Indonesia menempati urutan 8 dari 11 negara di Asia setelah Sri Lanka dengan prevalensi anemia sebanyak 7,5 juta orang pada usia 10-19 tahun (WHO, 2015).

Selama ini tablet tambah darah telah diberikan kepada ibu hamil untuk mencegah anemia, kekurangan zat besi, berat badan rendah serta prematur, namun sampai sekarang prevalensi anemia, anak kerdil, dan berat badan lahir rendah masih tetap tinggi. Bahkan target WHO untuk menurunkan anemia, anak kerdil dan berat badan rendah sebesar 50%, 40%, dan 30% pada tahun 2025 tidak bisa di capai. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan (Riskesdas, 2018) prevalensi anemia ibu hamil terjadi peningkatan pada tahun 2013 yaitu 37,1 % menjadi 48,9% pada tahun 2018. Berdasarkan Profil Kesehatan Sulawesi Selatan tahun 2019 terdapat 28,1% ibu hamil

yang mengalami anemia. Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kota Pare-Pare bahwa angka kejadian anemia ibu hamil pada tahun 2020 yaitu sebanyak 7% dari total ibu hamil yang diperiksa. 2% diantaranya dari puskesmas Lapadde dan 3% lainnya dari puskesmas Lumpue. Puskesmas Lapadde dan puskesmas Lumpue merupakan 2 puskesmas dengan jumlah kejadian ibu hamil yang anemia tertinggi di Kota Pare-Pare (Dinkes Parepare, 2021)

Sebagai bagian dari strategi global untuk mencegah kekurangan mikronutrien pada ibu hamil, UNICEF merekomendasikan bahwa penggunaan MMS untuk suplemen prenatal sebagai program pendahuluan di negara berkembang. Berdasarkan rekomendasi ini beberapa negara berkembang melakukan penelitian tentang kemungkinan mengganti tablet tambah darah dengan mikronutrient, termasuk Indonesia. Upaya pemerintah untuk menanggulangi kadar Hb yang kurang pada ibu hamil yaitu dengan cara memberikan *Multiple Micronutrient Supplement (MMS)* sebanyak 120 tablet atau 90 tablet zat besi kepada ibu hamil selama kehamilan yang cukup diminum 1 tablet setiap hari. Selain untuk menanggulangi kadar Hb yang kurang, MMS juga bermanfaat untuk menunjang kesehatan ibu hamil selama kehamilannya sedangkan manfaat MMS untuk bayi adalah untuk menunjang dan mengoptimalkan tumbuh kembang janin (Rahayu, 2016)

Multiple Mikronutrien Supplement (MMS) mengandung 15 jenis

vitamin dan mineral yang penting untuk ibu hamil diantaranya vitamin A, vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, asam folat, Fe, zink, cooper, selenium dan iodium (Masthalina, 2011). Pemberian MMS pada ibu hamil sangat penting karena dapat memenuhi peningkatan kebutuhan vitamin dan mineral selama kehamilan (Bourassa *et al.*, 2019). MMS juga berpengaruh terhadap dalam gametogenesis, pembuahan dan pengembangan embrio sebelum implantasi, yang telah dikaitkan dengan peningkatan kadar sistemik dan folikel dari homosistein, sintesis nukleotida dan DNA (Cunningham, Gant and Leveno, 2006).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Prihati, 2017 bahwa responden yang rutin konsumsi MMS cenderung kadar hemoglobinnya naik sebanyak 20 orang (66,7%) sedangkan responden yang tidak rutin mengkonsumsi MMS kadar hemoglobinnya cenderung tidak naik sebanyak 5 orang (16,7%) (Prihati, 2017). Pemberian MMS juga dapat meningkatkan kadar hemoglobin sekitar (0,53 g/dL) dan menurunkan prevalensi anemia sebesar 28% sampai 29% (Liu, 2012).

Menurut Wahyuningsih 2019 kadar hemoglobin pada 23 responden (76,7%) mengalami kenaikan kadar hemoglobin yang sebanding dengan penelitian Nita (2012) bahwa sebagian besar responden (51%) mengalami kenaikan kadar hemoglobin, serta didukung dengan kerutinan responden dalam mengkonsumsi MMS

sehingga kenaikan kadar hemoglobin menunjukkan hasil yang optimal setelah mengonsumsi MMS minimal 1 bulan. Makin rutin ibu hamil mengonsumsi MMS maka akan lebih cepat memperbaiki penurunan kadar hemoglobin selama kehamilan. Namun sebaliknya jika ibu hamil tidak rutin mengonsumsi MMS maka akan mengalami anemia. Komplikasi dari anemia adalah meningkatkan resiko kematian maternal neonatal diikuti dengan dampak negatif pada perkembangan fisik dan mental anak. Anemia merupakan masalah kesehatan yang biasa terjadi di dunia terutama di negara berkembang (Wahyuningsih, 2020).

Sebagai bentuk kerjasama antara UNHAS dan Pemerintah Kota Pare-Pare, pemberian MMS di Kota Pare-Pare telah didistribusikan ke seluruh Puskesmas yang ada di Kota Pare-Pare sehingga secara keseluruhan Tablet Tambah Darah (TTD) di Kota Pare-Pare telah diganti dengan pemberian tablet MMS yang dimulai sejak Juli 2020. Ibu hamil dapat memperoleh tablet MMS ketika ibu hamil memeriksakan kehamilannya di Puskesmas.

Studi ini merupakan studi longitudinal untuk mengevaluasi efek pemberian multimikronutrien yang akan di berikan kepada ibu hamil di Pare-Pare terhadap anemia ibu dan pertumbuhan bayi. Ini merupakan kesempatan untuk efek yang lebih banyak terhadap kesehatan ibu dan bayi. Berdasarkan uraian latar belakang tersebut maka peneliti tertarik untuk mengetahui efektivitas pemberian tablet

MMS terhadap kadar hemoglobin ibu hamil di Puskesmas Lumpue dan Puskesmas Lapadde Kota Pare-Pare.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana efektivitas pemberian tablet Multiple Micronutrient Supplement (MMS) terhadap kadar hemoglobin ibu hamil di Puskesmas Lumpue dan Puskesmas Lapadde Kota Pare-Pare?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas pemberian tablet Multiple Micronutrient Supplement (MMS) terhadap kadar hemoglobin ibu hamil di Puskesmas Lumpue dan Puskesmas Lapadde Kota Pare-Pare.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui rata-rata kadar hemoglobin ibu hamil sebelum diberikan tablet MMS
- b. Untuk mengetahui rata-rata kadar hemoglobin ibu hamil setelah diberikan tablet MMS.
- c. Untuk menganalisis perubahan kadar hemoglobin yang terjadi pada ibu hamil di Puskesmas Lumpue dan Puskesmas Lapadde Kota Pare-Pare.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Secara teoritis, penelitian ini diharapkan mampu memberikan ilmu pengetahuan dan wawasan dibidang kesehatan khususnya mengenai efektivitas suplementasi tablet *Multiple Micronutrient Supplement* (MMS) untuk pencegahan anemia pada kehamilan dan kesehatan janin.

2. Manfaat Praktisi

Sebagai pengalaman dalam menambah wawasan serta diharapkan dapat menjadi masukan bagi pihak masyarakat agar mengetahui manfaat dari suplementasi multi gizi pada kehamilan.

BAB II

PEMBAHASAN

A. Tinjauan Umum Tentang Kehamilan

1. Definisi Ibu Hamil

Kehamilan merupakan peristiwa yang terjadi pada seorang wanita, dimulai dari proses fertilisasi (konsepsi) sampai kelahiran bayi. Masa kehamilan dimulai dari periode akhir menstruasi sampai kelahiran bayi, sekitar 266-280 hari atau 37-40 minggu, yang terdiri dari tiga trimester. Periode perkembangan kehamilan terdiri dari tiga tahap. Tahap pertama, perkembangan zigot, yaitu pembentukan sel, pembelahan sel menjadi blastosit, dan implantasi. Tahap kedua, perkembangan embrio, yaitu dari diferensiasi sampai organogenesis. Tahap ketiga, perkembangan fetus (janin) atau pertumbuhan bakal bayi (Hardiansyah and Supriasa, 2016)

Selama kehamilan pada ibu akan terjadi berbagai perubahan fisik dan fisiologis. Pada kehamilan normal perubahan ini antara lain tampak pada penambahan berat badan (BB) ibu sesuai dengan pertumbuhan dan perkembangan janin, tambahan cadangan lemak, pembentukan dan perkembangan placenta, peningkatan cairan tubuh serta pembesaran payudara. Disamping itu karena adanya

perubahan hormonal ibu hamil juga mengalami perubahan psikologis, sosiologis dan emosional (Kemenkes RI, 2015)

Menurut (Atikah, 2009) Periode kehamilan dibedakan menjadi III trimester yaitu :

a. Masa kehamilan trimester I

Masa kehamilan trimester I yaitu 0-12 minggu, pada awal kehamilan (trimester I) sering terjadinya mual dan muntah yang dialami oleh wanita atau sering disebut morning sickness. Mual dan muntah pada awal kehamilan berhubungan dengan perubahan kadar hormonal pada tubuh wanita hamil. Pada kehamilan trimester I biasanya terjadi peningkatan berat badan yang tidak berarti yaitu sekitar 1-2 kg.

b. Masa kehamilan trimester II dan III

Masa kehamilan trimester II yaitu 13-27 minggu dan trimester III yaitu 28-40 minggu, pada masa trimester II dan III terjadi penambahan berat badan yang ideal selama kehamilan. Ibu hamil harus memiliki berat badan yang normal karena akan berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan janin. Ibu hamil yang mengalami kekurangan gizi akan menyebabkan keguguran, anak lahir prematur, berat badan bayi rendah, gangguan rahim pada waktu persalinan, dan pendarahan setelah persalinan.

2. Peningkatan kebutuhan Nutrien Pada Masa Hamil

Pada tahap akhir trimester pertama volume darah ibu meningkat dengan cepat, lebih cepat daripada produksi sel darah merahnya, Peristiwa ini merupakan hal normal yang menimbulkan anemia kehamilan fisiologis atau hemodilusi. Hal ini bukanlah masalah yang serius kecuali jika ibu kekurangan zat besi pada saat konsepsi. Apabila ibu kekurangan zat besi, maka akan terjadi anemia sesungguhnya. Kadar nutrien didalam darah meningkat atau menurun selama masa hamil. Kebanyakan fraksi lipid meningkat (misalnya kolesterol), sedangkan faktor-faktor lain (misalnya protein total) menurun. Dewasa ini belum ada standar yang digunakan sebagai dasar mengevaluasi kadar nutrien dalam darah wanita hamil. Laju metabolik basal (Basal Metabolik Rate/BMR) meningkat sekitar 20% selama masa hamil (Mustofa, 2010).

B. Tinjauan Umum Tentang Anemia Ibu Hamil

1. Definisi Anemia

Anemia lebih dikenal masyarakat sebagai penyakit kurang darah, penyakit ini rentan dialami pada semua siklus kehidupan (balita, remaja, dewasa, ibu hamil, ibu menyusui, dan manula). Anemia didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana rendahnya konsentrasi hemoglobin (Hb) atau hematocrit berdasarkan nilai ambang batas (referensi) yang

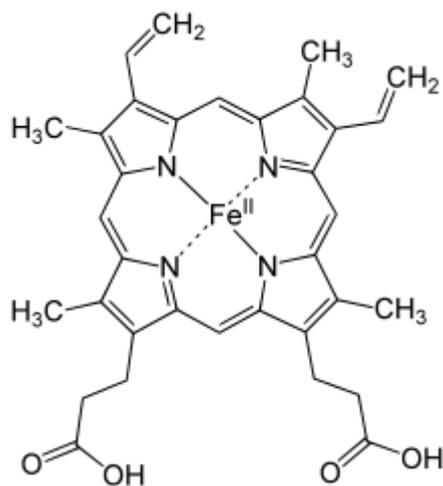
disebabkan oleh rendahnya produksi sel darah merah (eritrosit) dan Hb, meningkatnya kerusakan eritrosit (hemolysis) atau kehilangan darah yang berlebihan (Citrakesumasari, 2012).

Selama hamil, volume darah bertambah sehingga penurunan konsentrasi sel darah merah dan hemoglobin yang sifatnya menengah adalah normal. Selama hamil, diperlukan lebih banyak zat besi (yang diperlukan untuk menghasilkan sel darah merah) karena ibu harus memenuhi kebutuhan janin dan dirinya sendiri (Winda Wati, Febry and Rahmiwati, 2016).

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 α dan β ($\alpha_2\beta_2$), komponen heme (terdiri satu atom besi dan cincin porphyrin).

Hemoglobin merupakan pigmen protein pemberi warna merah pada tiap sel darah merah, dimana setiap sel hemoglobin terdiri dari protein yang disebut globin dan pigmen non protein yang disebut heme (Diah, dkk 2004). Rumus kimia hemoglobin pada masing-masing subunit hemoglobin mengandung satu bagian heme dan suatu bagian polipeptida yang secara kolektif disebut globin. Setiap molekul hemoglobin terdapat dua pasang polipeptida, dimana dua dari subunit

tersebut mengandung satu jenis polipeptida dan dua jenis polipeptida dari jenis lain. Hemoglobin adalah suatu jenis protein yang memiliki rumus molekul $C_{3036}H_{4832}N_{840}S_{816}Fe_4$.



Gambar 2.1 Rumus molekul Hemoglobin

Sintesis hemoglobin dimulai dengan kondensasi glisin dan suksinil KoA, membentuk d-aminolevulinic acid (ALA), dengan menggunakan enzim ALA sintase, yang terjadi di dalam mitokondria. Enzim ini adalah enzim regulator yang dapat dihambat oleh heme (sintesisnya dihambat oleh hemin). Di dalam reaksi ini, piridoksal fosfat bertindak sebagai koenzim. Sintesis hemoglobin terjadi pada semua sel, dimana tempat sintesis utamanya adalah terjadi pada organ hepar dan retikulosit yang merupakan suatu sel pembentuk eritrosit. Kedua tempat sel ini memiliki regulasi yang berbeda, pada hepar sintesis heme diinduksi untuk menyediakan gugus prostetik

guna keperluan sitokrom P450. Dalam retikulosit, sintesis heme dilakukan secara besar-besaran selama pembentukan eritrosit untuk menyediakan heme guna keperluan hemoglobin. Setelah eritrosit matang, sintesis heme dan hemoglobin berhenti.

Pemeriksaan hemoglobin secara rutin selama kehamilan merupakan kegiatan yang umumnya dilakukan untuk mendeteksi anemia. Berikut klasifikasi kadar hemoglobin pada ibu hamil (Manuaba, 2010):

Tabel 2.1 Kategori Kadar Hemoglobin Dan Status Anemia Ibu Hamil

Kelompok Umur/ Jenis Kelamin	Kadar Hemoglobin (g/dl)
Anak 6 bulan - 2 tahun	<11,0
Anak 5 - 11 tahun	<11,5
Anak 12 - 14 tahun	<12,0
Pria dewasa	<13,0
Wanita tidak hamil	<12,0
Ibu hamil	<11,0

Sumber: (WHO, 2015)

Menentukan kadar Hb pada ibu hamil dapat dilakukan dengan menggunakan alat yang bernama *Easytouch*. *Easytouch* adalah sebuah terobosan dalam proses diagnosis darah, karena alat ini mempermudah dan mempercepat hasil pengecekan kadar darah “Hanya Dalam Satu Alat”. Alat test darah ini mampu mengukur dari sample darah (Riyadi and Purwanto, 2013)

Cara menggunakan alat *esaytouch* sebagai berikut (Iqfadillah, 2021)

1. Ambil darah dengan menggunakan check softclik (Cukup 1 tetes)
2. Teteskan darah pada strip.
3. Tunggu beberapa detik, maka gula darah kita dapat tampil di layar.

Pemeriksaan hematologi berdasarkan gambaran eritrosit yaitu Hb dan MCV sedangkan pemeriksaan biokimia berdasarkan metabolisme besi yaitu Zinc protoporphyrin (ZPP) dan konsentrasi feritin serum. 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 Ht. 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.

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hct}(\%) \times 10}{\text{RBC count/mm}^3} = \text{fl}$$

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Hct}} = \%$$

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{RBC count/mm}^3} = \text{pg}$$

Nilai normal : MCV 60-120 fl
 MCH 28-31 pg
 MCHC 32-36%

Gambar 2.1 Rumus MCV dan MCHC

2. Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala ibu hamil dengan anemia adalah keluhan lemah, pucat, mudah pingsan, mengalami malnutrisi, cepat lelah, sering pusing, mata berkunang-kunang, melaise, lidah luka, nafsu makan turun, (anoreksia), konsentrasi hilang, nafas pendek (pada anemia parah) dan keluhan mual muntah lebih hebat pada hamil muda (Proverawati, 2017).

Kebutuhan zat besi menurut (Waryana, 2010) adalah sebagai berikut:

- a. Trimester I : Kebutuhan zat besi \pm 1 mg/hari, (kehilangan basal 0,8 mg/hari) ditambah 30-40 mg untuk kebutuhan janin dan sel darah merah
- b. Trimester II : Kebutuhan zat besi \pm 5 mg/hari, (kehilangan basal 0,8 mg/hari) ditambah kebutuhan sel darah merah 300 mg dan conceptus 115 mg

- c. Trimester III : Kebutuhan zat besi \pm 5 mg/hari, (kehilangan basal 0,8 mg/hari) ditambah kebutuhan sel darah merah 150 mg dan conceptus 223 mg.

Penyerapan besi dipengaruhi oleh faktor protein hewani dan vitamin C untuk meningkatkan penyerapan. Kopi, teh, garam kalsium, magnesium dapat mengikat Fe sehingga mengurangi jumlah serapan. Karena itu sebaiknya tablet MMS ditelan bersamaan dengan makanan yang dapat memperbanyak jumlah serapan, sementara makanan yang mengikat Fe sebaiknya dihindarkan, atau tidak dimakan dalam waktu bersamaan. Disamping itu, penting pula diingat, tambahan besi sebaiknya diperoleh dari makanan.

3. Jenis-Jenis Anemia pada Ibu Hamil

Anemia biasanya terjadi ketika memproduksi terlalu sedikit darah merah, kehilangan terlalu banyak sel darah merah, atau mematikan sel darah merah lebih banyak daripada menggantinya. Beberapa jenis anemia dan penyebabnya antara lain (Proverawati, 2017):

- a. Anemia defisiensi besi adalah anemia disebabkan kekurangan zat besi didalam tubuh. Sumsung tulang memerlukan zat besi untuk membuat hemoglobin. Apabila zat besi yang dibutuhkan tidak mencukupi, maka tubuh tidak akan memproduksi hemoglobin untuk sel darah merah.

- b. Anemia defisiensi vitamin, tubuh juga memerlukan folat dan vitamin B12 untuk menghasilkan cukup sel darah merah. Apabila kekurangan zat-zat tersebut akan menyebabkan penurunan produksi sel darah merah. Tubuh bahkan tidak dapat dengan efektif menyerap vitamin B12.
- c. Anemia penyakit kronis seperti kanker dan HIV/AIDS dapat mempengaruhi produksi sel darah merah, sehingga dapat menimbulkan anemia kronis. Penyakit gagal ginjal juga dapat menyebabkan anemia.
- d. Anemia aplastic sangat jarang terjadi dan merupakan kondisi yang dapat mengancam jiwa. Ini disebabkan karena berkurangnya kemampuan sumsum tulang belakang untuk menghasilkan ketiga jenis sel darah merah. Penyebabnya masih belum diketahui.
- e. Anemia hemolytic terjadi ketika sel darah merah hancur lebih cepat dan sumsum tulang tidak mampu mengimbangnya dengan menghasilkan sel darah merah pengganti. Penyakit tertentu seperti gangguan pada darah dapat menjadi penyebab. serta gangguan sistem imun dalam tubuh dapat menghasilkan anti bodi terhadap sel darah merah sehingga dapat menghancurkan sel darah merah tersebut.

Metabolisme zat besi yaitu Fe^{3+} dan Fe^{2+} masuk ke lambung, lambung merubah Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} dan kelebihan

disimpan dalam bentuk ferritin. Besi akan dibawa ke dalam darah (alat transport transferin) dan beberapa zat besi disimpan di jaringan otot dalam bentuk mioglobin. Pembentukan sel darah merah dan hemoglobin terjadi di sumsum tulang, kelebihan zat besi disimpan dalam bentuk feritin dan hemosidrin. Hati akan memecah sel darah merah dan transferin akan mengangkut zat besi dalam darah (Whitney, Whitney and Rolfes, 2008).

Besi dalam makanan yang dikonsumsi berada dalam bentuk ikatan ferro (umumnya dalam pangan hewani). Di dalam sel mukosa, ferro dioksidasi menjadi ferri, kemudian bergabung dengan apoferitin membentuk protein yang mengandung besi yaitu feritin. Selanjutnya untuk masuk ke plasma darah, besi dilepaskan dari feritin dalam bentuk ferro, sedangkan apoferitin yang terbentuk kembali akan bergabung lagi dengan ferri hasil oksidasi di dalam sel mukosa. Setelah masuk ke dalam plasma, maka besi ferro segera dioksidasi menjadi ferri untuk digabungkan dengan protein spesifik yang mengikat besi yaitu transferin (Suhardjo, 2002).

Plasma darah disamping menerima besi berasal dari penyerapan makanan, juga menerima besi dari simpanan, pemecahan hemoglobin dan sel-sel yang telah mati. Sebaliknya plasma harus mengirim besi ke sumsum tulang untuk pembentukan 14 hemoglobin, juga ke sel endotelial untuk

disimpan, dan ke semua sel untuk fungsi enzim yang mengandung besi. Jumlah besi yang setiap hari diganti (turnover) sebanyak 30-40 mg. Dari jumlah ini hanya sekitar 1 mg yang berasal dari makanan (Suhardjo, 2002).

Banyaknya besi yang dimanfaatkan untuk pembentukan hemoglobin umumnya sebesar 20-25 mg per hari. Pada kondisi saat sumsum tulang berfungsi baik, dapat memproduksi sel darah merah dan hemoglobin sebesar enam kali (Suhardjo, 2002). Besi yang berlebihan disimpan sebagai cadangan dalam bentuk feritin dan hemosiderin di dalam sel parenkhim hepatik sel retikuloendotelial sumsum tulang hati dan limfa (Suhardjo, 2002).

Menarche lebih awal merupakan factor risiko yang turut berperan dalam meningkatkan kejadian kanker serviks. Sebuah study yang dilakukan Da Silva,et.al (2017) di Brazil yang menunjukkan bahwa *menarche* <12 tahun memiliki risiko sebesar 1,95 kali untuk mengembangkan kanker serviks, dan terkait secara independen dengan CIN 2, CIN 3, maupun kanker serviks pada kelompok usia 18-30 tahun (Wilter, 2002).

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Hasmi (2021) di Jayapura menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian Da Silva,et.al (2017) yaitu *menarche* tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian kanker serviks (Hasmi, 2021).

4. Dampak Anemia pada Ibu Hamil

Anemia pada ibu hamil bukan tanpa risiko, melainkan tingginya angka kematian ibu berkaitan erat dengan anemia. Anemia juga menyebabkan rendahnya kemampuan jasmani karena sel - sel tubuh tidak cukup mendapatkan pasokan oksigen. Pada wanita hamil, anemia meningkatkan frekuensi komplikasi pada kehamilan dan persalinan. Resiko kematian maternal, angka prematuritas, berat badan bayi lahir rendah, dan angka kematian perinatal meningkat. Pendarahan antepartum dan postpartum lebih sering dijumpai pada wanita yang anemia dan lebih sering berakibat fatal, sebab wanita yang anemia tidak dapat terhindar dari kehilangan darah (Rukiah, 2009).

Menurut (Arisman, 2010) anemia dalam kehamilan dapat dicegah dengan mengonsumsi makanan bergizi seimbang dengan asupan zat besi yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Ada beberapa pendekatan dasar untuk mencegah anemia antara lain:

- a. Pemberian tablet Fe/ suplemen
- b. Pendidikan dan upaya yang ada kaitannya dengan peningkatan asupan zat besi melalui makanan
- c. Pengawasan penyakit infeksi
- d. Modifikasi makanan pokok dengan zat besi

5. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Hb pada Ibu Hamil

a. Faktor dasar

Menurut (Notoadmojo, 2010) faktor dasar yang mempengaruhi anemia pada ibu hamil yaitu:

1) Pengetahuan ibu hamil

Pengetahuan merupakan salah satu faktor yang menstimulus terhadap terwujudnya sebuah perilaku kesehatan. Apabila ibu hamil mengetahui dan memahami akibat anemia dan cara mencegah anemia maka akan mempunyai perilaku kesehatan yang baik dengan harapan akan terhindar dari resiko anemia dalam kehamilan. Sebagai besar pengetahuan manusia diperoleh melalui pendidikan, pengalaman orang lain, media massa, dan lingkungan (Notoadmojo, 2010).

2) Pendidikan

Pendidikan dapat mempengaruhi perilaku seseorang, terutama dalam memotivasi sikap berperan serta dalam perkembangan kesehatan. Semakin tinggi pendidikan seseorang maka akan semakin mudah menerima atau menyesuaikan dengan hal yang baru. Pendidikan mempengaruhi proses belajar sehingga dengan memiliki pengetahuan yang lebih tinggi akan cenderung memperoleh lebih banyak informasi baik

dari orang lain maupun dari media masa. Semakin banyak informasi yang didapatkan maka semakin banyak pula pengetahuan yang didapatkan tentang kesehatan. Pendidikan bukan hanya bisa didapat dari pendidikan formal tetapi juga non formal (Notoadmojo, 2010).

Tingkat pendidikan berpengaruh terhadap pengetahuan yang dimiliki ibu. Pendidikan dapat mengubah pola pikir manusia dalam memilih bahan makanan yang dikonsumsi. Ibu dengan tingkat pendidikan yang memadai dapat memilih makanan sumber zat besi untuk mencegah terjadinya anemia (Budiono, Jusuf and Pusparani, 2005).

Menurut penelitian (Ridayanti, Lanni and Wahyuningsih, 2012) bahwa pendidikan rendah menyebabkan kurangnya kemampuan untuk menerima informasi kesehatan serta rendahnya kesadaran akan kesehatan. Keadaan ini menyebabkan ibu hamil tidak mampu memenuhi kebutuhan gizi selama hamil sehingga menyebabkan terjadinya anemia kehamilan.

3) Faktor sosial ekonomi

Lingkungan sosial akan mendukung tingginya pengetahuan seseorang, sedangkan ekonomi dikaitkan

dengan pendidikan, ekonomi baik maka tingkat pendidikan akan tinggi (Notoadmojo, 2010). Faktor sosial ekonomi juga berpengaruh terjadinya anemia. Ibu hamil yang masih mempercayai terhadap pantangan makan yang bisa menghambat terciptanya pola makan sehat bagi ibu hamil. Asupan ibu hamil kurang dikarenakan ada pantangan pada suatu makan akan berdampak pada terjadinya anemia dikarenakan asupan tidak tercukupi dengan baik (Hariyani, 2011).

b. Faktor langsung

Menurut (Arisman, 2007), faktor langsung yang mempengaruhi kadar Hb pada ibu hamil yaitu:

1) Kepatuhan konsumsi suplemen

Zat besi yang berasal dari makanan belum bisa mencukupi kebutuhan selama hamil, karena zat besi tidak hanya dibutuhkan oleh ibu saja tetapi juga untuk janin yang ada di dalam kandungannya. Apabila ibu hamil selama masa kehamilan patuh mengkonsumsi suplemen maka resiko terkena anemia semakin kecil (WHO, 2002). Kepatuhan ibu sangat berperan dalam meningkatkan kadar Hb. Kepatuhan tersebut meliputi ketepatan jumlah tablet yang dikonsumsi dan ketepatan cara mengkonsumsi

(Hidayah and Anasari, 2012).

2) Status gizi ibu hamil

Status gizi adalah suatu keadaan keseimbangan dalam tubuh sebagai akibat pemasukan konsumsi makanan dan penggunaan zat-zat gizi yang digunakan oleh tubuh untuk kelangsungan hidup dalam mempertahankan fungsi-fungsi organ tubuh (Supariasa and Nyoman, 2002). Status gizi ibu hamil yang buruk akan berdampak bagi ibu dan janin. Ibu hamil yang menderita anemia, sehingga suplai darah yang mengantarkan oksigen dan makanan pada janin akan terhambat, sehingga janin akan mengalami gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Oleh karena itu pemantauan gizi ibu hamil sangat penting dilakukan (Heri Maulana, 2009)

3) Penyakit infeksi

Beberapa infeksi penyakit yang beresiko terjadinya anemia antara lain TBC, cacangan dan malaria, karena menyebabkan terjadinya penghancuran sel darah merah dan terganggunya eritrosit. Cacangan dapat menyebabkan malnutrisi dan mengakibatkan anemia. infeksi malaria juga dapat

menyebabkan anemia (Nurhidayati, 2013).

4) Perdarahan

Perdarahan merupakan penyebab anemia yang dikarenakan terlampau banyaknya besi yang keluar dari tubuhnya. pada ibu hamil yang terjadi anemia akan beresiko terjadi pendarahan pada saat persalinan dikarenakan asupan makan dan zat besi selama kehamilan tidak optimal (Arisman, 2007).

c. Faktor tidak langsung

Menurut Arisman (2007), faktor tidak langsung yang mempengaruhi kadar Hb pada ibu hamil yaitu (Arisman, 2007):

1) Frekuensi ANC

Antenatal Care (ANC) adalah pengawasan sebelum persalinan terutama pada pertumbuhan dan perkembangan janin dalam rahim. Pemeriksaan ANC secara rutin akan mendeteksi keadaan anemia ibu akan lebih dini, sebab pada tahap awal anemia pada ibu hamil jarang sekali menimbulkan keluhan bermakna. Keluhan timbul setelah anemia sudah ketahap yang lanjut (Arisman, 2007).

2) Paritas

Paritas adalah jumlah kehamilan yang

menghasilkan janin yang mampu hidup diluar rahim. Paritas >3 merupakan faktor terjadinya anemia. Hal ini disebabkan karena terlalu sering hamil dapat menguras cadangan zat gizi tubuh ibu (Arisman, 2007). Ibu hamil dengan paritas tinggi berhubungan dengan kondisi organ reproduksi yang belum pulih ditambah dengan menyusui. Pemulihan organ tubuh memerlukan konsumsi zat besi yang cukup bagi ibu hamil. Apabila ibu hamil belum bisa mengembalikan cadangan zat besi dalam tubuhnya tetapi sudah hamil lagi akan berdampak pada kondisi anemia. Kondisi inilah yang menyebabkan anemia kehamilan pada ibu yang paritas tinggi (Arsyati, 2019)

3) Umur Ibu

Umur adalah lama waktu hidup atau sejak dilahirkan. Umur sangat menentukan suatu kesehatan ibu, ibu dikatakan beresiko tinggi apabila ibu hamil berusia di bawah 20 tahun dan di atas 35 tahun (Walyani, 2016). Ibu hamil pada umur terlalu muda (<20 tahun) tidak atau belum siap untuk memperhatikan lingkungan yang diperlukan untuk pertumbuhan janin. Terjadi kompetisi makanan antar janin dan ibunya sendiri yang masih dalam

pertumbuhan dan adanya pertumbuhan hormonal yang terjadi selama kehamilan. Umur ibu hamil di atas 35 tahun lebih cenderung mengalami anemia, hal ini disebabkan karena pengaruh turunnya cadangan zat besi dalam tubuh akibat masa fertilisasi (Arisman, 2007).

4) Jarak kehamilan

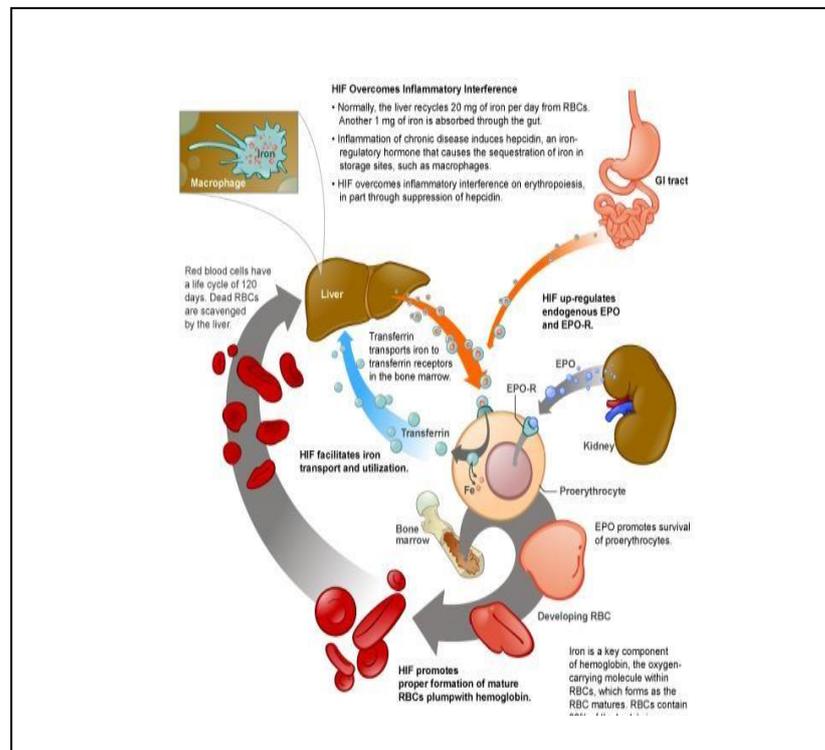
Jarak kehamilan yang terlalu dekat juga dapat mempengaruhi kadar Hb ibu hamil karena belum kembali sepenuhnya organ reproduksi ibu untuk menerima janin kembali sehingga dapat mempengaruhi penyerapan nutrisi baik untuk ibu dan untuk janin (Romdhona and Nabella, 2015).

6. Metabolisme Zat 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 (daging, ikan, ayam, udang, cumi) dan non heme (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 ferritin, 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 ferritin. 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 (Waldvogel-Abramowski *et al.*, 2014).



Gambar 2.2 Metabolisme Besi Di Dalam Tubuh
Sumber: Namrata C, 2013.

7. 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% (Aspuru *et al.*, 2011).

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, 2009).

Absorpsi besi dari mukosa intestinal dan pelepasannya dari makrofag diatur oleh hepcidin. Hepcidin 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 (Adamson, 2010).

Hepcidin merupakan regulator penting dan baru ditemukan untuk homeostasis besi. Ada bukti kuat dalam mendukung peranan penting bagi hepcidin disregulasi dalam patogenesis kelebihan zat besi, dan mungkin dalam etiologi dari anemia kronis penyakit. Hepcidin menghambat ferroportin (FPN), yang mengangkut besi dari sel dan sangat banyak diekspresikan oleh enterosit, hati dan makrofag. Seperti besi tubuh meningkat, hepcidin diinduksi yang kemudian menghambat pengambilan besi melalui FPN, ini menghambat penyerapan zat besi di dalam usus dan daur ulang besi dari eritrosit oleh makrofag (Adamson, 2010).

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 β -like ferri reductase (Dcytb) dari bentuk ferri menjadi bentuk ion ferro dan ditransportasikan ke dalam sel melalui suatu molekul Divalent Metal Transporter (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 (disebut juga protein IREG1= iron regulated gene (Hoffbrand, Lumut and Pettit, 2006).

Hepcidin mengatur regulasi besi melalui ikatan dengan ferroportin, suatu protein transpor transmembran yang diekspresikan pada mukosa sel intestinal dan makrofag. Apabila hepcidin 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, 2004).

C. Tinjauan Umum Tentang MMS

1. Definisi MMS

MMS – UNIMMAP formula adalah suplemen *multiple mikronutrient* yang formulanya dibuat oleh Unicef-WHOUN yang mengandung 15 vitamin dan mineral antara lain Vitamin A, C, D, E B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niacin), B6, B12 dan asam folat serta Fe (zat besi) yang diperlukan bagi ibu hamil selama masa kehamilan. MMS bertujuan sebagai pengganti tablet tambah darah (tablet tambah darah hanya mengandung zat besi dan asam folat) (UNICEF, WHO and UNU, 1999).

2. Kandungan MMS

Nilai gizi yang terkandung dalam MMS yaitu

Tabel 2.2 Nilai Gizi dalam MMS

KOMPOSISI	JUMLAH
Vitamin A	800 mcg REA
Vitamin C	70 mg
Vitamin D	5 mcg (200 IU)
Vitamin E	10 mg α -TE
Vitamin B1	1.4 mg
Vitamin B2	1.4 mg
Vitamin B3	18 mg NE
Vitamin B6	1.9 mg
Asam Folat	680 mcg DFE (400 mcg)
Vitamin B12	2.6 mcg
Besi	30 mcg
Iodium	150 mcg
Zinc	15 mg
Selenium	65 mcg
Copper	2 mg

Sumber : (WHO, 2016)

a. Vitamin A

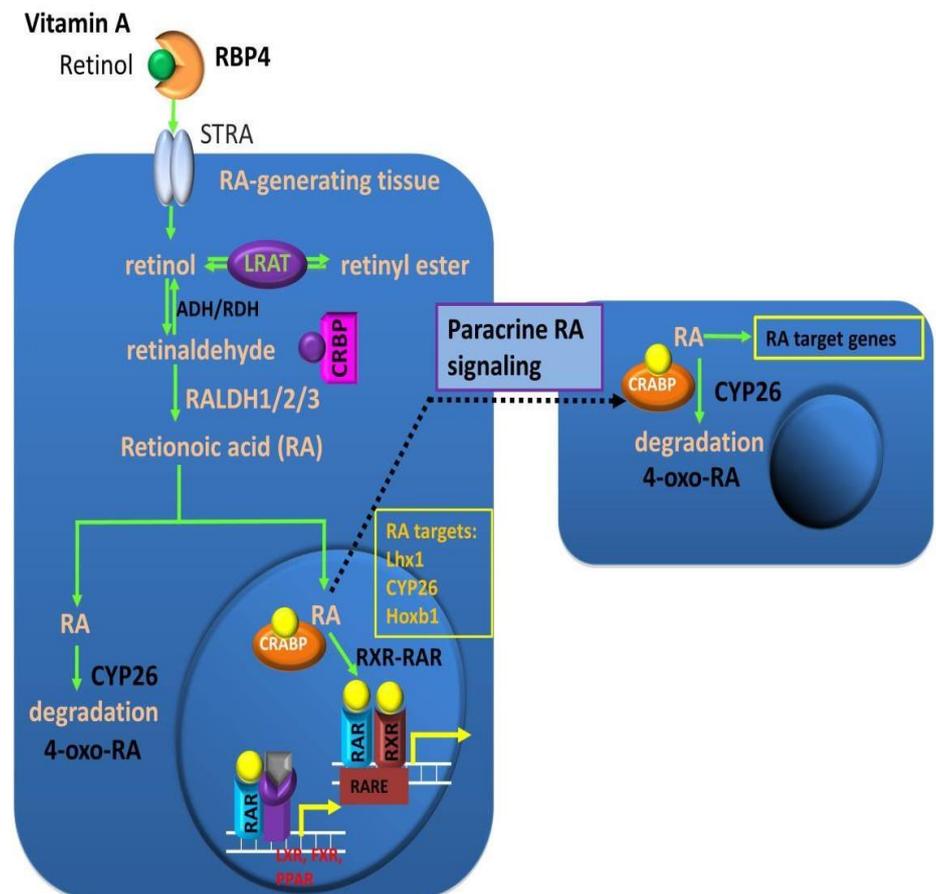
Retinoic acid (RA) berasal dari retinol (vitamin A) yang

memainkan peran penting dalam pertumbuhan sel, diferensiasi dan organogenesis. Berdasarkan struktur molekulnya, retinoid sangat larut dalam lemak dan dapat berdifusi melintasi membran sel. Produksi RA dari retinol membutuhkan dua reaksi enzimatik yang dikatalisasi oleh set yang berbeda dari dehydrogenase. Retinol pertama teroksidasi menjadi retinal, yang kemudian teroksidasi menjadi RA. RA berinteraksi dengan reseptor retinoic acid (RAR) dan retinoic acid X reseptor (RXR) yang kemudian mengatur ekspresi gen sasaran (Huybregts *et al.*, 2009).

Pada pertengahan gestasi, vitamin A berperan penting untuk perkembangan sistem penglihatan (retina), telinga dalam, medulla spinalis, area craniofacial, thymus, kelenjar tiroid, paratiroid, paru-paru & sistem urogenitalis (Mary Enig, 2005). Signal RA juga memainkan peran penting dalam regionalisasi dini endoderm selama gastrulasi, yang merupakan periode yang sangat penting bagi signal RA untuk mengarahkan fungsinya dalam regionalisasi semua tiga lapisan germ sepanjang sumbu anteroposterior (Huybregts *et al.*, 2009).

Selama perkembangan awal embrio, bentuk aktif utama retinoid yaitu trans retinoic acid (atRA) suatu regulator transkripsi gen, yang mengatur pembentukan lapis benih,

pembentukan medula spinalis, neurogenesis, cardiogenesis, dan perkembangan bagian dorsal dan ventral pankreas, paru-paru, ginjal dan mata (Huybregts *et al.*, 2009).



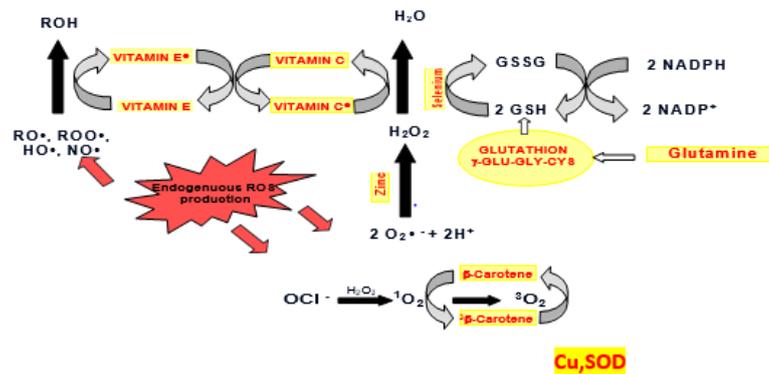
Gambar 2.3 Peran Vitamin A dalam Perkembangan Embrio

b. Vitamin C

Vitamin C merupakan bahan esensial yang diperlukan tubuh untuk membentuk jaringan penunjang (connective tissue), penyerapan besi dari makanan, serta berperan pada metabolisme besi. Vitamin C berfungsi sebagai donor

ekuivalen pereduksi dalam sejumlah reaksi penting tertentu. Asam askorbat merupakan zat pereduksi dan mampu untuk mereduksi senyawa-senyawa seperti oksigen molekuler, nitrat, dan sitokrom a serta c. Asam askorbat dibutuhkan pada proses hidrosilasi prolin dalam sintesis kolagen. Asam askorbat dapat bertindak sebagai antioksidan umum yang larut dalam air dan dapat menghambat pembentukan nitrosamin dalam proses pencernaan. Vitamin C berperan dalam proses angiogenesis, selanjutnya mediator mekul utama angiogenesis akan menginduksi pembentukan pembuluh darah baru yang menyebabkan peningkatan remodeling A.spiralis yang akan mempengaruhi proses implantasi dan plasentasi.

Pemberian MMS mengoptimalkan jaringan kerjasama antar antioksidan (antioxidant network), yang terjadi antara semua antioksidan melalui mekanisme masing-masing dalam menangkal radikal bebas.



Gambar 2.4 Hubungan Sinergisme Vitamin C, E, β-Karoten, Selenium, Zink dan glutamine sebagai anti Oksidan

c. Vitamin D

Vitamin D merupakan prohormon steroid yang memiliki fungsi utama sebagai pengatur keseimbangan kadar kalsium dengan mengatur absorpsi kalsium di usus halus dengan merangsang sintesis protein pengikat kalsium dan protein pengikat fosfor pada mukosa usus halus, interaksi dengan hormon paratiroid sehingga meningkatkan mobilisasi kalsium dari tulang ke dalam darah, dan mengurangi ekskresi kalsium melalui ginjal (Combs and McClung, 1992).

Sumber vitamin D utama manusia adalah sinar matahari kadar normal vitamin D adalah 15-50 ng/mL. Konsentrasi kurang dari 25 ng/mL menyebabkan peningkatan hormon paratiroid dan resorpsi tulang. Vitamin D merupakan prohormon steroid, dimana kecukupan status vitamin D maternal berperan penting terhadap

perkembangan plasenta dan fetus serta berhubungan dengan respons imun yang adekuat selama kehamilan (Fall *et al.*, 2009).

Peran gizi ibu untuk membangun kehamilan dan pemeliharaan perkembangan embrio telah didokumentasikan dengan baik, namun sangat sedikit laporan menunjukkan bagaimana nutrisi tertentu dapat mempengaruhi implantasi awal dan desidualisasi. Proses desidualisasi rahim, peristiwa kunci dalam implantasi, dikendalikan oleh proliferasi sel stroma dan diferensiasi (Khan *et al.*, 2011).

Penelitian terbaru menyatakan adanya peran langsung dari vitamin D dalam regulasi Hoxadi sel stroma endometrium manusia (Haider *et al.*, 2013). Secara keseluruhan, penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekspresi endometrium dari Hoxa-10 memainkan peran penting dalam pengendalian penerimaan uterus, implantasi, dan desidualisasi dan selanjutnya akan mempengaruhi peningkatan aliran darah fetoplasenta (Nelson, D.L., & Cox, 2008)

d. Vitamin E

Vitamin E (tokoferol) bertindak sebagai antioksidan dengan memutuskan berbagai reaksi rantai radikal bebas

sebagai akibat kemampuannya untuk memindahkan hydrogen fenolat kepada radikal bebas peroksil dari asam lemak tak jenuh ganda yang telah mengalami peroksidasi. Radikal bebas fenoksi yang terbentuk kemudian bereaksi dengan radikal bebas peroksil selanjutnya. Fungsi utama vitamin E adalah sebagai antioksidan dengan cara memberikan hidrogen dari gugus hidroksil (OH) pada struktur cincin ke radikal bebas. Vitamin E berada pada lapisan fosfolipid membran sel dan berperan melindungi asam lemak tidak jenuh ganda dan komponen membran sel lain dari oksidasi oleh radikal bebas.

Membran sel utama terdiri atas asam lemak tidak jenuh ganda yang sangat mudah dioksidasi oleh radikal bebas. Proses peroksidasi lipid ini dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi membran sel. Reaksi ini dipercepat oleh besi dan tembaga, serta dapat dicegah bila radikal bebas diikat oleh antioksidan. Peran biologik utama vitamin E adalah memutuskan rantai proses peroksidasi lipid dengan menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus OH pada cincinnya ke radikal bebas, sehingga terbentuk ikatan radikal vitamin E yang stabil dan tidak merusak (Combs and McClung, 1992).

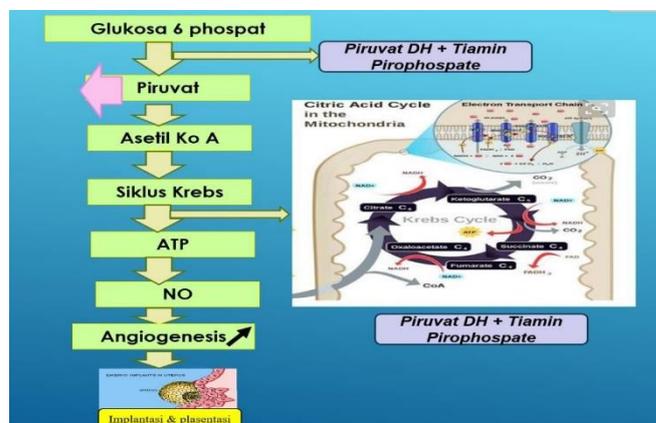
Bukti terkini menunjukkan bahwa selama kehamilan

terjadi kerusakan oksidatif DNA, protein, dan lipid yang berhubungan dengan penurunan berat badan lahir dan peningkatan risiko hasil kehamilan seperti berat lahir rendah, kelahiran prematur, dan preeklampsia. Risiko yang mungkin terjadi, tergantung pada status antioksidan ibu yang dapat meningkatkan pertumbuhan intrauterin dan berat badan bayi saat lahir. Antioksidan radikal bebas dan mencegah pengaruh prooxidants dengan mengurangi stres oksidatif dan mencegah kerusakan oksidatif.

Antioksidan diproduksi secara endogen oleh tubuh atau dikonsumsi sebagai bagian dari makanan. Vitamin E yang terjadi secara alami, tokoferol adalah yang paling melimpah di plasma, membran sel, jaringan manusia lainnya, dan suplemen gizi, sedangkan tokoferol adalah bentuk utama yang ditemukan dalam makanan manusia. Vitamin E meningkatkan pelepasan prostasiklin, metabolit asam arachadonat yang menghambat agregasi platelet, mengurangi kontraktilitas uterus, dan meningkatkan vasodilatasi. Oleh karena itu, masuk akal bahwa konsentrasi tocopherols yang bersirkulasi dapat dikaitkan dengan pertumbuhan janin disebabkan oleh peningkatan aliran darah dan pasokan nutrisi ke janin (School *et al.*, 1995).

e. Vitamin B1

Bentuk aktif dari tiamin adalah tiamin difosfat, yang berfungsi sebagai koenzim dalam sejumlah reaksi enzimatik dengan mengalihkan unit aldehid yang telah diaktifkan yaitu pada reaksi dekarboksilasi oksidatif asam-asam α -keto (misalnya α -ketoglutarat, piruvat, dan analog α -keto dari leusin isoleusin serta valin). Tiamin berperan sebagai koenzim untuk dekarboksilasi dari asam 2 keto (seperti piruvat) dan transketolase (misalnya dalam lintasan pentosa fosfat), dimana semua reaksi ini akan dihambat pada keadaan defisiensi tiamin. Dalam setiap keadaan tiamin difosfat menghasilkan karbon reaktif pada tiazol yang membentuk karbanion, yang kemudian ditambahkan dengan bebas kepada gugus karbonil, misalnya piruvat.



Gambar 2.5 Peran Vitamin B1 Dalam Implantasi Dan Plasentasi

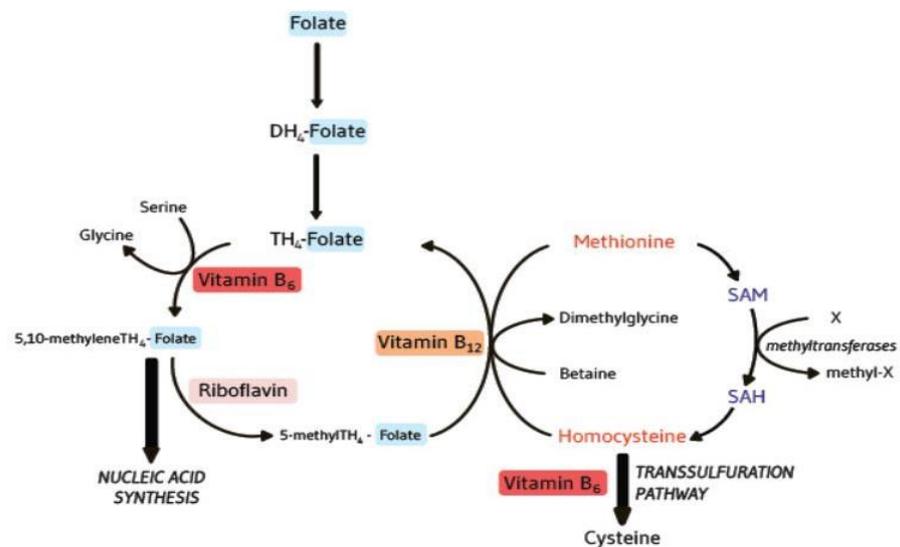
f. Vitamin B2

Bentuk aktif riboflavin adalah flavin mononukleotida (FMN) dan flavin adenin dinukleotida (FAD). FMN dibentuk oleh reaksi fosforilasi riboflavin yang tergantung pada ATP sedangkan FAD disintesis oleh reaksi selanjutnya dengan ATP dimana bagian AMP dalam ATP dialihkan kepada FMN. FMN dan FAD berfungsi sebagai gugus prostetik enzim oksidoreduktase, di mana gugus prostetiknya terikat erat tetapi nonkovalen dengan apo-proteinnya.

Fungsi vitamin B2 sebagai koenzim dalam reaksi oksidasi dan reduksi dari asam lemak dan siklus asam trikarboksilat serta meningkatkan penyerapan dan metabolisme zat besi. Zat besi terdapat dalam sirkulasi yaitu dalam sel darah merah sebagai komponen Hb. Dalam jumlah sedikit vitamin B2 erat hubungannya dengan beberapa enzim terutama heme yang mengandung sitokrom dan dalam kompleks Fe-S-protein dalam transport elektron dan oksidasi fosforilasi dalam sel. Dalam jumlah yang lebih besar didapatkan dalam bentuk mioglobin dan dalam jumlah yang sangat bervariasi disimpan dalam bentuk ferritin. Asupan riboflavin yang tinggi, menyebabkan kemampuan untuk memobilisasi besi dari feritin dan pemanfaatannya untuk sintesis Hb akan meningkat (Zumin

Shi et al,2014). Terdapat bukti bahwa status riboflavin yang buruk mengganggu penyerapan besi dan berkontribusi terhadap risiko anemia. Defisiensi riboflavin dapat mengakibatkan gangguan metabolisme vitamin B lainnya, terutama folat dan vitamin B-6 (Hillary *et al.*, 2011).

Asupan riboflavin yang tinggi, menyebabkan kemampuan untuk memobilisasi besi dari feritin dan pemanfaatannya untuk sintesis Hb akan meningkat (Zumin Shi et al,2014). Terdapat bukti bahwa status riboflavin yang buruk mengganggu penyerapan besi dan berkontribusi terhadap risiko anemia. Defisiensi riboflavin dapat mengakibatkan gangguan metabolisme vitamin B lainnya, terutama folat dan vitamin B-6. (Hillary J Powers, 2003),



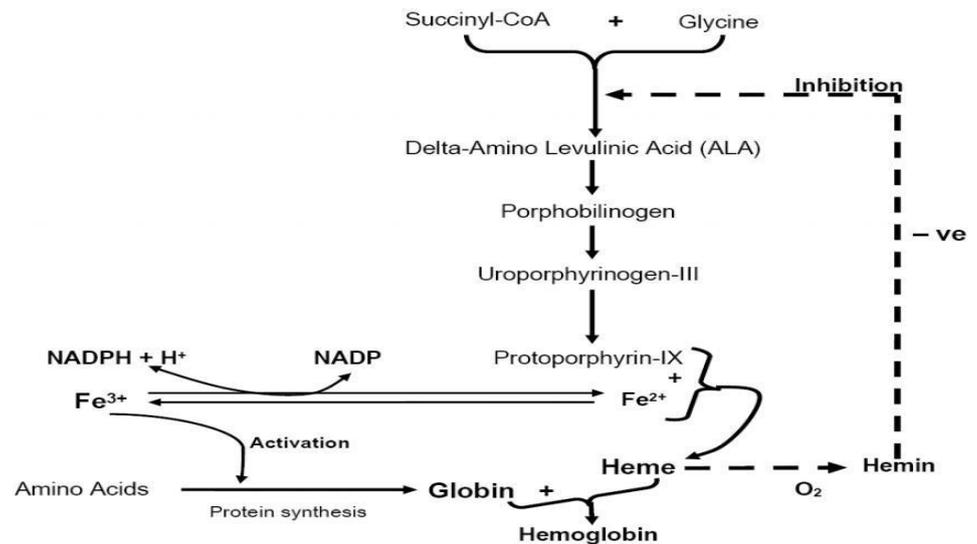
Gambar 2.6 Keterkaitan Riboflavin Dengan Vitamin B6 Dan Folat

g. Vitamin B3

Niasin merupakan nama generik untuk asam nikotinat dan nikotinamida yang berfungsi sebagai sumber vitamin tersebut dalam makanan. Asam nikotinat merupakan derivat asam monokarboksilat dari piridin. Defisiensi niasin terjadi apabila kandungan makanan kurang mengandung niasin dan triptofan.

h. Vitamin B6

Vitamin B6 terdiri atas derivat piridin yang berhubungan erat yaitu piridoksin, piridoksal serta piridoksamin dan derivat fosfatnya yang bersesuaian. Bentuk aktif dari vitamin B6 adalah piridoksal fosfat (PLP), merupakan bentuk utama yang diangkut dalam plasma. PLP merupakan koenzim pada beberapa enzim dalam metabolisme asam amino pada proses transaminasi, dekarboksilasi atau aktivitas aldolase, juga terlibat dalam proses glikogenolisis yaitu pada enzim yang memperantarai proses pemecahan glikogen. Heme adalah kelompok prostetik hemoglobin, mioglobin, dan sitokrom, yang merupakan molekul asimetrik yang disintesis dari glisin dan suksinil-CoA.



Gambar 2.7 Keterlibatan Vitamin B6 dan Zn dalam Sintesis Heme

i. Vitamin B12

Koenzim vitamin B12 yang aktif adalah metilkobalamin dan deoksiadenosilkobalamin. Metilkobalamin merupakan koenzim dalam konversi homosistein menjadi metionin dan juga konversi metiltetrahydrofolat menjadi tetrahydrofolat.

Deoksiadenosilkobalamin adalah koenzim untuk konversi metilmalonil Ko A menjadi suksinil Ko A. Defisiensi vitamin B12 akan mengganggu reaksi metionin sintase dan menyebabkan anemia megaloblastik yang terjadi akibat terganggunya sintesis DNA yang mempengaruhi pembentukan nukleus pada eritrosit yang baru. Keadaan ini disebabkan oleh gangguan sintesis purin dan pirimidin yang terjadi akibat defisiensi tetrahydrofolat. Kelainan neurologik

yang berhubungan dengan defisiensi vitamin B12 dapat terjadi sekunder akibat defisiensi relatif metionin. Vitamin B12 sangat penting untuk aktifitas sel saraf secara normal, replikasi DNA dan produksi sel darah merah, darah putih serta platelet darah. Vitamin B12 bersama asam folat dan vitamin B6 berperan dalam mengubah folat menjadi bentuk aktif, dan dalam fungsi normal metabolisme semua sel, terutama sel-sel saluran cerna, sumsum tulang, dan jaringan saraf.

Vitamin B12 sebagai ko faktor enzim metionin sintetase berperan dalam transfer kelompok metil dan reaksi metilasi perubahan homosistein menjadi metionin (bersama asam folat) yang pada siklus remetilasi yang penting untuk sintesis dan metabolisme neurotransmitter dan fosfolipid dalam sistem saraf pusat. Rendahnya asupan vitamin B12 menyebabkan tingginya kadar homosistein darah sehingga dapat mempercepat penurunan status kognitif. Vitamin B12 dan asam folat melindungi pembuluh darah arteri dari kerusakan akibat pengaruh homosistein dengan cara mengubah homosistein menjadi sistein yang akhirnya dikeluarkan melalui urin. Tingginya kadar homosistein dapat meningkatkan risiko berbagai macam penyakit yang berhubungan dengan hiperhomosisteinemia

diantaranya adalah stroke, aterosklerosis, gagal ginjal, demensia, infark miokard, dan penyakit auto imun

j. Asam Folat

Asam folat terdiri dari basa pteridin yang terikat dengan satu molekul masing-masing asam P-aminobenzoat acid (PABA) dan asam glutamat. Tetrahidrofolat merupakan bentuk asam folat yang aktif. Makanan yang mengandung asam folat akan dipecah oleh enzim usus spesifik menjadi monoglutamil folat agar dapat diabsorpsi, kemudian oleh adanya enzim folat reduktase sebagian besar derivat folat akan direduksi menjadi tetrahidrofolat dalam sel intestinal yang menggunakan NADPH sebagai donor ekuivalen pereduksi. Tetrahidrofolat merupakan pembawa unit-unit satu karbon yang aktif dalam berbagai reaksi oksidasi yaitu metil, metilen, metenil, formil dan formimino. Defisiensi asam folat dapat menyebabkan anemia megaloblastik karena terganggunya sintesis DNA dan pembentukan eritrosit.

k. Besi

Fungsi utama zat besi bagi tubuh adalah mengangkut oksigen (O_2) dan karbondioksida (CO_2) serta untuk eritropoiesis, pembentukan hemoglobin dan mioglobin, transkripsi gen, reaksi enzim seluler, dan berperan dalam

reaksi oksidasi-reduksi. Pada otak zat besi berperan dalam proses dendritogenesis, synaptogenesis, neurogenesis, mielinisasi dan sintesa neurotransmitter. Sehingga pada keadaan defisiensi besi dapat menyebabkan gangguan pada perilaku, penurunan fungsi belajar dan memori (Rao, 2007).

Zat besi penting untuk aktifnya beberapa enzim yang terlibat dalam sintesa neurotransmitter seperti tryptophan hidroksilase untuk produksi serotonin, tyrosine hidroksilase untuk sintesa norepinephrin dan dopamin. Serotonin, norepinephrin dan dopamin berperan dalam sintesa neurotrophin factor (Almatsier, 2011). Neurotrophin factor utama yang sangat berperan dalam proses belajar, memori dan perilaku di hipokampus adalah Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), dimana sintesa BDNF memerlukan enzim-enzim yang memerlukan zat besi untuk bekerja. Kekurangan hemoglobin akan menyebabkan kekurangan oksigenasi sel sehingga proses metabolisme menurun dan fungsi sel tidak optimal sehingga absorpsi makanan kurang. Di samping itu, kemungkinan juga disebabkan metabolisme besi, asam folat dan vitamin B12 serta interaksinya dalam tubuh. Metabolisme Fe meningkat jika Fe berinteraksi dengan vitamin B12, vitamin C dan Cu.

Berdasarkan studi meta analisis pemberian MMS dan outcome kehamilan yang dilakukan oleh Prakesh Shah dan Arne Ohlsson, suplementasi MMS memiliki kadar Hb yang lebih baik terkait dengan intake vit C dan Vit B12 yang meningkatkan absorpsi Fe (Shah and Zao, 2009).

Mekanisme absorpsi ini termasuk mereduksi ferri menjadi bentuk ferro dalam lambung yang mudah diserap. Hemoglobin terdapat di dalam sel darah merah dan merupakan protein yang berfungsi untuk mengangkut oksigen ke berbagai jaringan tubuh. Sedangkan mioglobin terdapat di dalam sel otot dan berfungsi untuk menyimpan dan mendistribusikan oksigen ke dalam selsel otot. Selain berfungsi memproduksi hemoglobin dan mioglobin, zat besi juga dapat tersimpan di dalam protein feritin, hemosiderin di dalam hati dan sumsum tulang belakang. Kecukupan Hb akan menyebabkan kecukupan ATP yang akan mempengaruhi endotel vaskuler plasenta yaitu 86 berupa satu lapis sel antara lumen pembuluh darah dan sel otot polos vaskuler, yang salah satunya menghasilkan mediator vasoaktif berupa nitrit oksid (NO) yang esensial dalam mempertahankan homeostasis vaskuler (Vallance and Chan, 2001).

NO memfasilitasi migrasi sel dalam angiogenesis,

meningkatkan ekspresi molekul adhesi (yaitu integrin $\alpha\beta3$) memungkinkan invasi endotel baru dan pembentukan pembuluh. Telah terbukti bahwa NO menginduksi ekspresi dan fungsi VE cadherin yang diatur oleh VEGF dan ang-1 memodifikasi stabilitas dan permeabilitas endotel (Krause, 2014). Kekurangan hemoglobin akan menyebabkan kekurangan oksigenasi sel sehingga proses metabolisme menurun dan fungsi sel tidak optimal sehingga absorpsi makanan kurang. Di samping itu, kemungkinan juga disebabkan metabolisme besi, asam folat dan vitamin B12 serta interaksinya dalam tubuh. Metabolisme Fe meningkat jika Fe berinteraksi dengan vitamin B12, vitamin C dan Cu.

Fungsi hemoglobin adalah mentranspor CO_2 dari jaringan paru-paru untuk dieksresikan ke dalam udara pernafasan dan membawa O_2 dari paru-paru ke sel-sel jaringan. Defisiensi zat besi akan menyebabkan terbentuknya sel darah merah yang lebih kecil dengan kandungan Hb yang rendah (Almatsier, 2011). Selain itu, kekurangan besi juga dapat menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria dan kerusakan mitokondria DNA (Walter *et al.*, 2002).

Mitokondria memberikan energi yang dibutuhkan untuk hampir semua proses seluler yang pada akhirnya

memungkinkan melaksanakan fungsi fisiologis, selain itu mitokondria memegang peran sentral dalam kematian sel dengan mekanisme apoptosis. Mitokondria berperan penting dalam beberapa proses biokimia, antara lain menghasilkan ATP oleh fosforilasi oksidatif dan berpartisipasi pada banyak jalur metabolik seperti siklus asam sitrat, degradasi asam lemak, siklus urea, biosintesis lipid dan asam amino.

Hemoglobin terdapat di dalam sel darah merah dan merupakan protein yang berfungsi untuk mengangkut oksigen ke berbagai jaringan tubuh. Sedangkan mioglobin terdapat di dalam sel otot dan berfungsi untuk menyimpan dan mendistribusikan oksigen ke dalam sel-sel otot. Selain berfungsi memproduksi hemoglobin dan mioglobin, zat besi juga dapat tersimpan di dalam protein feritin, hemosiderin di dalam hati dan sumsum tulang belakang. Kekurangan Hb akan menyebabkan kekurangan ATP yang akan mempengaruhi endotel vaskuler plasenta yaitu berupa satu lapis sel antara lumen pembuluh darah dan sel otot polos vaskuler, yang salah satunya menghasilkan mediator vasoaktif berupa nitrit oksid (NO) yang esensial dalam mempertahankan homeostasis vaskuler (Vallance and Chan, 2001).

Jalur biogenesis diinisiasi dengan kluster mitokondria sulfur besi / Iron Sulfur Cluster (ISC), yang terdiri lebih dari 15 komponen. Inti dari mesin ini diperlukan tidak hanya untuk biosintesis protein Fe/S di dalam tetapi juga diluar mitokondria. Pematangan protein Fe /S dibantu oleh sitosol yang dirakit dalam mesin perakitan protein besi-sulfur (CIA) yang terdiri dari delapan protein yang dikenal. Fungsi dari mesin CIA dan beberapa komponennya tergantung pada unit ISC mitokondria inti sistem, yang berfungsi sebagai donor sulfur untuk pematangan Fe/S ekstrasitokondria

Mitokondria berperan penting dalam biogenesis beberapa protein extramitochondrial Fe/S yang penting bagi kehidupan seperti seperti yang terlibat pada pemeliharaan DNA dan translasi protein. Tanpa protein ini setiap sel eukariotik adalah tidak dapat hidup, ini memberikan penjelasan yang memuaskan untuk karakteristik penting mitokondria dalam sel, dan menunjukkan fungsi mitokondria dalam Fe/S biogenesis protein langsung mempengaruhi fungsi inti pada ekspresi gen. Kegagalan untuk merakit protein Fe/S dihubungkan dengan kelainan neurogeneratif berat dan sering fatal, kelainan metabolik, atau penyakit hematologi (Lill and Stehling, 2013).

I. Iodium

Status yodium yang adekuat selama kehamilan sangat penting, diperlukan untuk membentuk hormon tiroksin yang diperlukan oleh tubuh untuk mengatur pertumbuhan dan perkembangan mulai dari janin sampai dewasa (Waterlow, 1998). Unsur hormon tiroksin juga berfungsi menstimulir metabolisme dalam tubuh dan mengkonversi karoten menjadi vitamin A. Defisiensi yodium selama kehamilan mengakibatkan gangguan sintesis hormon tiroid, baik oleh ibu maupun janin. Janin mulai dapat memproduksi hormon tiroid pada usia gestasi 24 minggu. Sebelum usia gestasi tersebut, kebutuhan hormon tiroid janin dipenuhi oleh ibu. Setelah itu, transfer maternal tetap terjadi meskipun persentasinya berkurang. Defisiensi hormon tiroid pada otak yang sedang berkembang mengakibatkan retardasi mental.

Perkembangan otak mengalami dua masa pertumbuhan maksimal. Periode yang pertama terjadi pada trimester 1 dan 2, yaitu antara masa bulan ke 3 dan ke 5 gestasi. Pada masa ini terjadi multiplikasi, migrasi, dan organisasi neuron. Periode kedua terjadi pada trimester ketiga sampai tahun kedua atau ketiga pasca natal. Pada masa ini terjadi multiplikasi dan migrasi glia serta

mielinisasi.

Fase pertama terjadi sebelum kelenjar tiroid janin berfungsi penuh, sehingga pada fase tersebut kadar hormon tiroida pada janin sepenuhnya ditentukan oleh masukan dari ibu. Pada fase kedua, pasokan hormon tiroid terutama berasal dari kelenjar tiroid janin. Defisiensi selenium juga mempengaruhi metabolisme hormon tiroid karena defisiensi selenium mengganggu produksi dan fungsi enzim deiodinase tipe I yang merupakan suatu selenoprotein. Enzim ini penting untuk proses deiodinase T4 di jaringan perifer.

Pada awal kehamilan, produksi hormon tiroid ibu biasanya meningkat sekitar 50% sebagai respons terhadap peningkatan kadar serum tiroksin-binding globulin (yang dihasilkan dari peningkatan kadar estrogen) dan reseptor oleh human chorionic gonadotropin karena stimulasi thyrotropin (TSH). Plasenta merupakan sumber yang kaya cincin deiodinase tipe 3, yang meningkatkan degradasi tiroksin (T4) ke bioinactive membalikkan triiodothyronine (T3) sehingga permintaan hormon tiroid meningkat, yang membutuhkan pasokan yodium yang memadai yang diperoleh terutama dari makanan dan / atau sebagai yodium tambahan. Selain itu, janin hormon tiroid meningkat

produksi pada trimester kedua kehamilan, memberikan kontribusi bagi peningkatan kebutuhan yodium ibu karena iodida mudah melintasi plasenta. Setelah konsumsi oral, iodida cepat diserap melalui lambung dan duodenum. Iodida, dalam bentuk murni, 100% sepenuhnya terserap. Plasma iodida anorganik kemudian diangkut melalui sirkulasi yang akan diambil oleh tiroid dalam jumlah yang bervariasi (5% -100% dari jumlah yodium yang diserap), tergantung pada pasokan yodium. Kelenjar tiroid normal berisi sekitar 15 g iodine (Nguyen *et al.*, 2016).

Kekurangan yodium selama kehamilan meningkatkan risiko abortus spontan, lahir prematur dan kematian bayi secara dini, serta hyperthyrotropinemia neonatal sementara. Kekurangan ini juga memiliki efek merusak pada perkembangan tonus otot bayi, karena dapat menyebabkan hipotonia baik pada ekstremitas dan otot aksial selama periode awal kehidupan. Efek merusak lainnya berupa tanggapan postural (refleks bayi terlambat) tetapi tidak untuk neonatal (primitif refleks). Keterlambatan perkembangan ini tidak bertahan selama masa bayi karena tumbuh kejar dapat dicapai pada usia 6 bulan. Kekurangan yodium selama kehamilan juga memiliki efek merusak pada fungsi motorik halus, adaptasi, personal social, komunikasi

dan perkembangan motorik kasar anak usia 0-24 bulan. Penundaan ini berkorelasi dengan integritas neurologis bayi yang baru lahir (Hartono, Lambri and Van Palenstein Helderma, 2002).

m. Zinc

Absorpsi dan metabolisme zinc menyerupai absorpsi dan metabolisme besi. Sebagian seng menggunakan transferin sebagai alat transport, yang juga merupakan alat transport besi. Bila perbandingan antara besi dengan seng lebih dari 2:1, transferin yang tersedia untuk seng berkurang, sehingga menghambat absorpsi zinc. Sebaliknya zinc dosis tinggi juga menghambat absorpsi besi. Mineral mikro seperti zinc dan tembaga, menunjukkan aktivitas antioksidan dan bertindak sebagai peroxynitrite, gangguan metabolisme terhadap mikronutrien ini mungkin berkontribusi dalam pengembangan penyakit tertentu seperti preeklampsia (Al Ghazali and Al-Taie, 2016).

Keadaan defisiensi zinc juga berhubungan dengan penurunan sintesis DNA berupa akumulasi dan pemeliharaan protein yang memediasi masuknya siklus sel ke dalam fase S. Aktivasi reseptor IGF-1 menjadi titik batas fase transisi G1 ke S (Hardin, Snaith and McGehee, 2012). Pada keadaan defisiensi zinc juga terjadi penurunan

aktivitas hormon mitogenik dan penurunan intake makanan yang dapat mempengaruhi IGF-1 mRNA (Growth Hormone Insulin Like Growth Factors), GHR-mRNA (Growth Hormone Receptor) dan GH BP-mRNA (Growth Hormone Binding Protein) (Schlossmann *et al.*, 2000).

n. Selenium

Pengaturan neuro endokrin di dalam plasenta, pada janin dan kompartemen ibu sangat penting dalam mengarahkan pertumbuhan janin dan perkembangannya. Adaptasi maternal terhadap perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan secara langsung menggambarkan perkembangan plasenta dan janin. Gangguan reproduksi tidak hanya disebabkan oleh abnormalitas sekresi hormon hipofisis, tetapi juga oleh faktor gizi termasuk mineral mikro, salah satunya adalah selenium (Se), yang memiliki peran penting dalam reproduksi hewan (Almatsier, 2011).

Plasenta menghasilkan dua hormon steroid, yaitu estrogen dan progesteron yang berfungsi untuk mempertahankan kehamilan dengan mendukung lapisan rahim yang menyediakan lingkungan bagi janin dan plasenta untuk tumbuh optimal. Telah diketahui bahwa kekurangan Se menurunkan terjadinya konsepsi pada sapi, yang mungkin disebabkan oleh kadar progesteron plasma

yang rendah. Kematian embrio dini dan abortus juga diamati pada sapi yang mengalami defisiensi Se. Se juga dapat berperan tidak hanya di korpus luteum dari siklus estrus tetapi juga pada kehamilan (dan / atau plasenta) dengan mekanisme yang sama (Kiswari R, 2014)

Progesteron menghasilkan Leukemia Inhibitory Factors (LIF) suatu sitokin pleotrofik yang disekresikan selama siklus menstruasi dan kadarnya paling meningkat pada fase implantasi. LIF mempengaruhi implantasi blastosit melalui interaksi autokrin dan parakrin pada tingkat epitel luminal dan stadium blastosit, memodulasi diferensiasi endometrium yang tergantung progesterone dan mempengaruhi angiogenesis, sehingga mempengaruhi pengaturan sekresi gonadotropin korion dari stadium implantasi embrio. Bukti LIF berperan dalam implantasi blastosit adalah bahwa pemberian antibodi poliklonal untuk melawan peran LIF terbukti menggagalkan implantasi, pemberian LIF terbukti menimbulkan implantasi pada penelitian in vivo dan in vitro, dan berkurangnya produksi LIF berhubungan dengan kejadian abortus (Elnashar and Aboul-Enein, 2004).

o. Cooper

Tembaga (Cu) / Copper tergolong mineral mikro dan

merupakan bagian dari enzim dan berperan untuk mencegah anemia yang mempunyai beragam fungsi termasuk fungsi eritropoesis, serta dianggap sebagai indeks fungsi plasenta (Schulpis *et al.*, 2004). Tembaga berperan dalam mencegah anemia dengan cara membantu absorpsi besi, merangsang sintesis hemoglobin, melepas simpanan besi dari feritin dalam hati dan sebagai bagian dari enzim ceruloplasmin, yang berfungsi mengoksidasi ion ferro menjadi ion feri selama proses pengikatan besi dengan transferin sehingga dapat dibawa ke jaringan-jaringan yang membutuhkan. Karena tembaga diperlukan untuk pemanfaatan zat besi, maka anemia defisiensi besi mungkin adalah suatu gejala dari defisiensi tembaga. Tembaga juga merupakan komponen dari protein darah, antara lain eritrokuprin, yang ditemukan dalam eritrosit (sel darah merah) yang berperan dalam metabolisme oksigen (Darmono and Suharyanto, 1995).

Di antara berbagai faktor yang mempengaruhi kadar tembaga, kadar yang lebih tinggi diperoleh dari estrogen selama kehamilan yang meningkatkan sintesis ceruloplasmin sehingga membuat tembaga tersedia melalui mobilisasi dari jaringan ibu terutama hati (Upadhyaya *et al.*, 2004). Selain berperan sebagai suatu protein transport,

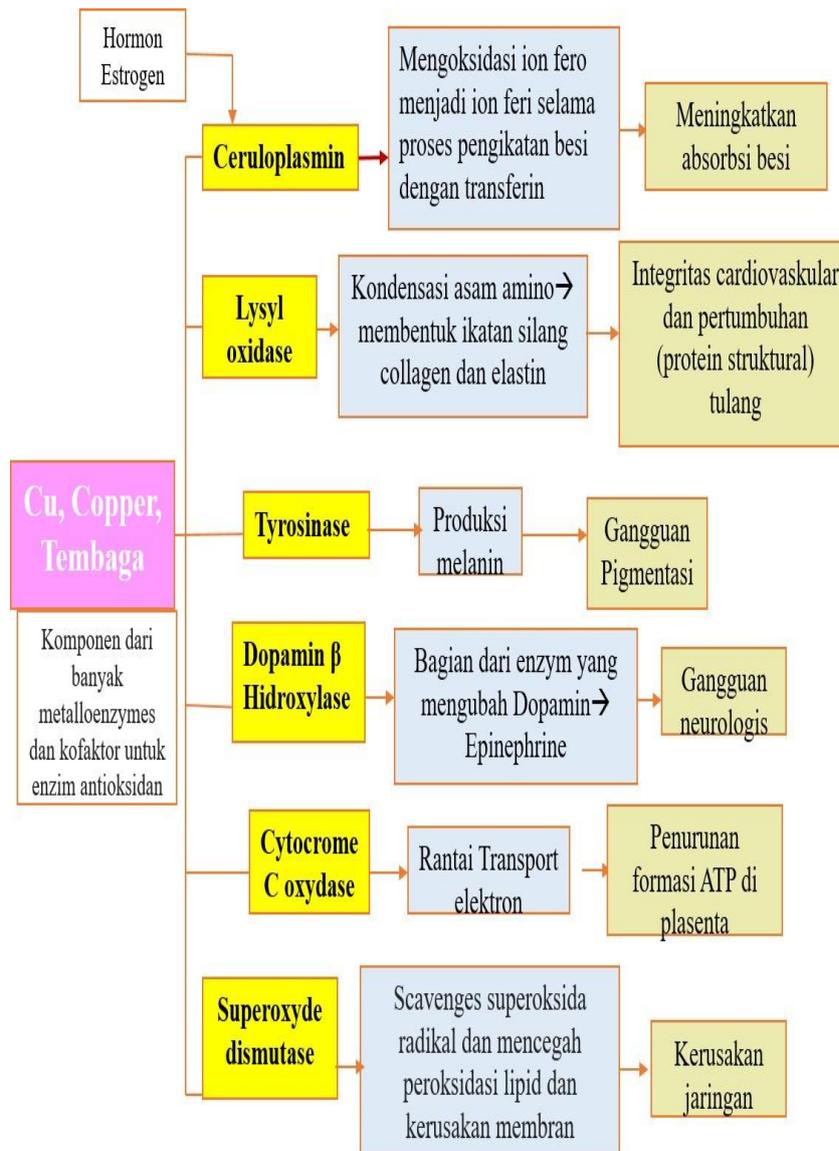
ceruloplasmin juga bertindak sebagai suatu enzim, yang mengkatalisasi mineral-mineral oksidasi, terutama zat besi. Schulpis K.H (2004) menekankan pentingnya asupan mikronutrien yang cukup, terutama Cu dan Fe selama kehamilan untuk perkembangan normal bayi. Kekurangan satu mikronutrien dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam status gizi, dengan konsekuensi yang berpotensi serius baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang untuk keturunannya. Hasil menunjukkan, bahwa defisiensi Fe ibu selama hamil menyebabkan hipertensi pada keturunannya, dan menyajikan data yang sama dengan kekurangan tembaga. Hal ini menjadi lebih penting, untuk mengembangkan penilaian yang akurat dan spesifik penanda penilaian status tembaga pada wanita usia subur dan terutama pada kehamilan. (Schulpis *et al.*, 2004)

Tembaga memegang peranan penting dalam proses pembentukan hemoglobin yang membawa oksigen dalam peredaran darah ke seluruh tubuh. Kekurangan tembaga diduga dapat menimbulkan anemia yang sulit dibedakan dari anemia yang memang disebabkan kurangnya zat besi dalam tubuh, karena tembaga turut berperan dalam oksidasi ion fero menjadi ion feri dalam metabolisme (Lonnerdal, 1998).

Defisiensi tembaga diduga dapat menginduksi anemia defisiensi besi. Ceruloplasmin berfungsi selain mengangkut tembaga (protein transport) juga merupakan salah satu protein fase akut dan melalui aktivitas feroksidase protein, mengatalisis oksidasi besi ferro menjadi feri. Reaksi ini sangat penting untuk mobilisasi besi sebagai senyawa kompleks dengan transferrin. Proses ini diyakini sebagai mekanisme yang digunakan tembaga untuk homeostasis besi. Anemia defisiensi besi dapat juga diinduksi oleh kurangnya tembaga dalam tubuh. Tembaga merupakan kofaktor penting bagi sejumlah enzim yang terlibat dalam reaksi metabolisme, angiogenesis, transportasi oksigen, dan perlindungan antioksidan, termasuk katalase, superoksida dismutase (SOD) dan sitokrom oksidase. Selama kehamilan, konsentrasi tembaga plasma secara signifikan meningkat, kembali ke nilai normal wanita yang tidak hamil setelah melahirkan

Peningkatan tembaga seiring dengan perkembangan kehamilan sebagian terkait dengan sintesis ceruloplasmin, protein utama pengikat tembaga, karena perubahan kadar estrogen. Makanan yang dikonsumsi orang dewasa sehari-hari diperkirakan mengandung tembaga 1-2 mg/hari dimana sebagian besar tembaga (70%) dapat diabsorpsi.

Pada keadaan defisiensi tembaga terjadi penurunan absorpsi besi diduga melibatkan perubahan pada protein dependent-tembaga yang terdapat di enterosit duodenum, yaitu Hephaestin (Hp). Defisiensi tembaga dapat menyebabkan anemia, menurunnya jumlah sel darah putih, abnormalitas pada tulang, meningkatnya kadar kolesterol dalam darah, gangguan toleransi glukosa dan abnormalitas pada irama jantung (Paul, Brian and Zambon, 2010). Defisit tembaga selama kehamilan juga menyebabkan kelainan biokimia yang menetap, kelainan saraf dan imunologi (Keen *et al.*, 2003)



Garrow, 2000

Gambar 2.8 Fungsi tembaga

Tabel. 2.3 Kebutuhan Intake Makro dan Mikronutrien Pada Masa Prakonsepsi dan Tiap Trimester Kehamilan Serta Kandungan MMN (Unicef) dan IFA

MMS mengandung 30 mg zat besi (bukan 60 mg) karena alasan berikut ini (UNICEF, WHO and UNU, 1999):

- a. Penyerapan zat besi dalam formulasi suplemen multi zat gizi mikro meningkat (dibandingkan dengan TTD) karena ditambah dengan vitamin C, vitamin A, dan riboflavin.
- b. Kandungan zat besi yang lebih rendah dosisnya cukup apabila dikonsumsi secara teratur, karena dapat mengurangi efek samping (misalnya, sembelit).
- c. Penambahan 60 mg zat besi perlu disertai setidaknya 30 mg zinc untuk menghindari kemungkinan efek negatif pada penyerapan zat besi. Penambahan zat besi dapat meningkatkan jumlah total logam, yang dapat meningkatkan efek samping negatif.
- d. Hampir semua ibu hamil mengalami anemia ringan atau sedang, yang dapat diatasi dengan 30 mg zat besi.

MMS dikonsumsi oleh Ibu hamil, sedini mungkin sejak awal kehamilan selama masa kehamilan. Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi tablet MMS sejak dini (<20 minggu kehamilan) dan diperpanjang (>20 minggu kehamilan) dan secara teratur setiap hari selama masa kehamilan dapat mengurangi risiko kelahiran prematur, bayi kecil masa kehamilan, berat badan lahir rendah, dan kematian bayi.

Dengan demikian, mulai mengonsumsi tablet MMS sedini mungkin, dan mengonsumsinya secara teratur selama kehamilan, adalah cara paling optimal yang disarankan. MMS dapat diperoleh di Faskes sebagai bagian dari layanan pemeriksaan kehamilan (ANC) (Smith *et al.*, 2017).

Tabel. 2.3 Kebutuhan Intake Makro dan Mikronutrien Pada Masa Prakonsepsi dan Tiap Trimester Kehamilan Serta Kandungan MMN dan IFA

No	Makro/Mikro nutrien	AKG 2013				Kandungan	
		Pra konsepsi	Kehamilan			MMN	IFA
			Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3		
	Makronutrien						
	Energi (kkal)	2250	2430	2550	2550		
1	Karbohidrat (g)	309	334	349	349		
2	Protein (g)	56	76	76	76		
3	Lemak (g)	75	81	85	85		
	Mikronutrien						
1	Tembaga (mcg)	900	1000	1000	1000	2000	
2	Vitamin B2 (mg)	1,4	1,7	1,7	1,7	1,4	
3	Besi (mg)	13	13	22	26	30	60
4	Asam Folat (mcg)	400	600	600	600	400	0,25
5	Vitamin B12 (mcg)	2,4	2,6	2,6	2,6	2,6	
6	Vitamin B6 (mg)	1,3	1,7	1,7	1,7	1,9	
7	Vitamin C (mg)	75	85	85	85	70	
8	Vitamin E (mg)	15	15	15	15	10	
9	Selenium (mcg)	30	35	35	35	65	
10	Vitamin B1 (mg)	1,1	1,4	1,4	1,4	1,4	
11	Vitamin B3 (mg)	12	16	16	16	18	
12	Vitamin D (mg)	15	15	15	15	200 IU	
13	Zink (mg)	13	15	17	23	15	
14	Iodium (mcg)	150	220	220	220	150	
15	Vitamin A (mcg)	500	800	800	850	800	

Pemerintah menganjurkan paling sedikit 6 kali melakukan pemeriksaan kehamilan selama kehamilan, minum 1 (satu) MMS setiap hari selama masa kehamilan, Minum MMS pada malam hari dan/atau ketika makan dan minum dapat membantu mengurangi efek samping, tidak boleh minum lebih dari satu tablet pada hari yang sama dengan alasan apapun, jika masih ada sisa MMS setelah melahirkan, habiskan suplemen yang tersisa selama periode nifas dan/atau saat menyusui (Keats, Tam and Bhutta, 2009).

3. **Manfaat MMS**

Ibu hamil mengalami peningkatan kebutuhan vitamin dan mineral selama kehamilan, yang seringkali tidak dapat dipenuhi melalui makanan saja. Menyediakan MMS selama kehamilan dapat membantu memenuhi kebutuhan gizi yang meningkat. MMS dapat mengurangi angka anemia pada ibu hamil. Namun, Ibu hamil yang kekurangan gizi, yaitu anemia dan atau berat badan kurang selama kehamilan, dapat merasakan manfaat yang lebih besar dari MMS. Lebih lanjut. MMS dapat menurunkan risiko (Kiswari R, 2014).

Risiko kematian bayi (usia 0-6 bulan) menurun sebesar 29% bila ibu dengan anemi mengonsumsi MMS selama kehamilan.

- b. Menurunkan risiko bayi lahir mati sebesar 8%. Di antara ibu hamil yang anemia, risikonya menurun hingga 26%.
- c. Menurunkan risiko anak lahir dengan berat badan kurang sebesar 12%. Di antara ibu hamil yang anemia, risikonya menurun hingga 19%. Untuk wanita kurus, risikonya menurun hingga 12%.
- d. Menurunkan risiko seorang anak lahir prematur sebesar 8%. Di antara wanita hamil dengan berat badan kurang, risikonya menurun hingga 16%.

D. TABEL SINTESA

Tabel 2.4 Matriks Penelitian Sebelumnya Tentang Ibu Hamil dan MMS

NO	PENELITI (TAHUN)	JUDUL DAN NAMA JURNAL	TUJUAN PENELITIAN	METODE PENELITIAN	HASIL PENELITIAN
1	(Masthalina, 2011)	PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMENTASI MULTIPLE MIKRONUTRIEN DIBANDINGKAN FeASAM FOLAT TERHADAP TINGKAT KEPATUHAN DAN STATUS ANEMIA IBU HAMIL (JURNAL KESEHATAN PRIMA)	Untuk mengetahui tingkat kepatuhan ibu hamil mengkonsumsi tablet multiple mikronutrien/FeAsam Folat dan mengetahui status anemia ibu hamil sesudah intervensi di Kabupaten Lombok Tengah	Penelitian ini adalah rancangan penelitian quasi eksperimen dengan non equivalent control group design. Sampel pada penelitian ini sebanyak 95 orang ibu hamil yang anemia yang terdiri dari 48 orang ibu hamil pada kelompok perlakuan dan 47 orang ibu hamil pada kelompok pembandingan	Jumlah subjek yang patuh pada kelompok perlakuan sebanyak 23 orang (47.9%) dan yang tidak patuh 25 orang (52.1%) dan kelompok pembandingan jumlah subjek yang patuh sebanyak 11 orang (23.4%) dan yang tidak patuh 36 orang (76.6%). Status anemia setelah intervensi pada kelompok perlakuan ditemukan jumlah subjek yang tidak anemia sebanyak 41.7% dan kelompok pembandingan sebanyak 40.4%.
2	Dwi Retna Prihati, Gita	PENGARUH MULTIPLE MIKRO	Untuk membuktikan pengaruh pengaruh	Jenis penelitian ini adalah penelitian	Tidak ada perbedaan berat badan bayi baru

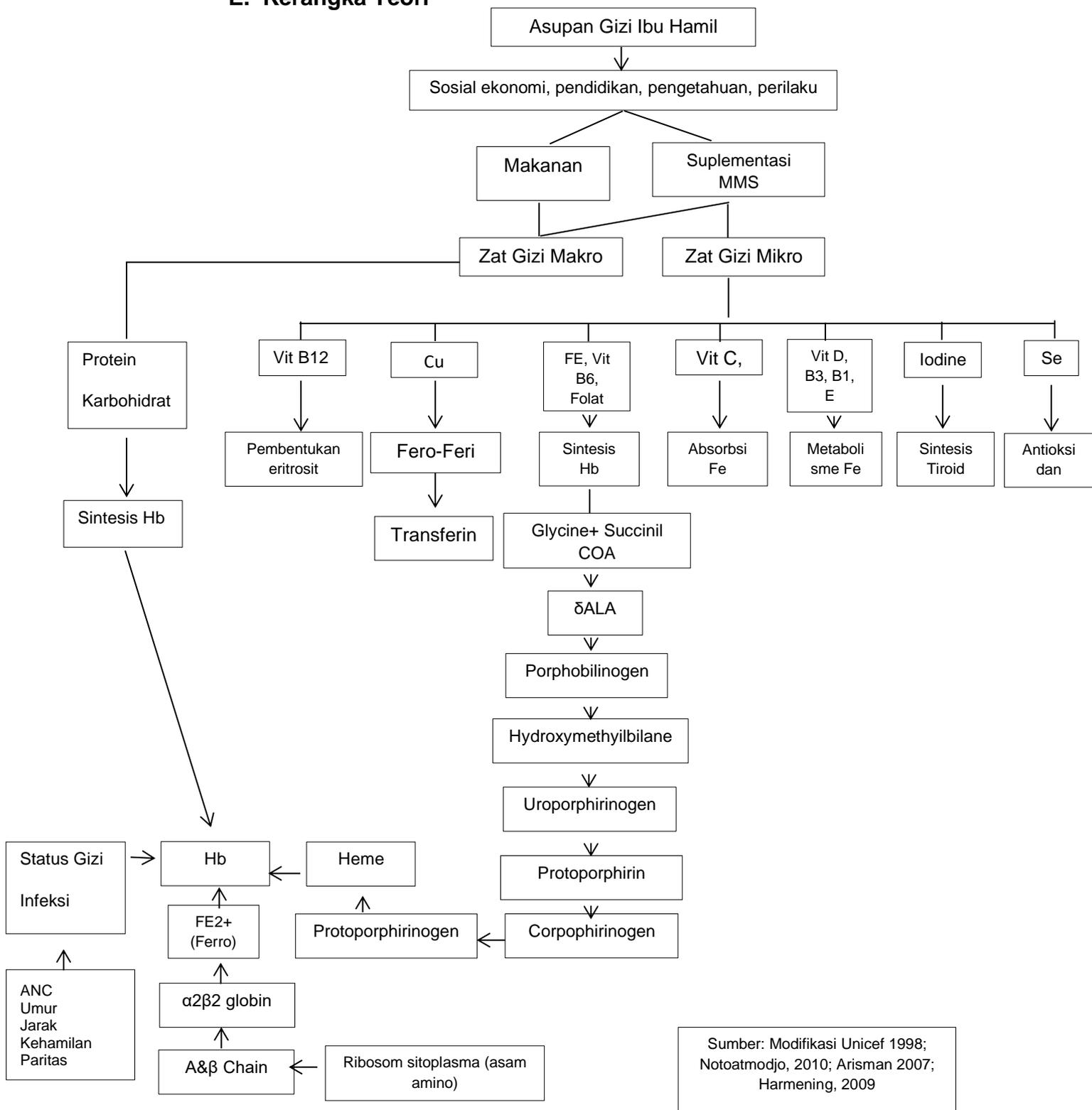
	Kostania, 2017	NUTRIEN (MMS) TERHADAP BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR DI DESA PANDES KLATEN (Jurnal Kebidanan dan Kesehatan Tradisional)	MMS terhadap berat badan bayi baru lahir di desa Pandes Klaten.	restrospektif dengan rancangan cross sectional. Subyek penelitian ini adalah BBL (bayi baru lahir) yang ibunya mengkonsumsi MMS selama hamil. Uji beda menggunakan Independent T-test untuk membandingkan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.	lahir yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan MMS ($P=0,879$). Sehingga MMS tidak berpengaruh signifikan terhadap kenaikan berat badan bayi baru lahir (Prihati and Kostania, 2017)
3	Endang Wahyuningsih, 2019	PENINGKATAN KADAR HEMOGLOBIN PADA IBU HAMIL MELALUI KONSUMSI TABLET MULTIPLE MICRO NUTRIENT DI PUSKESMAS KALIKOTES KLATEN (Universty Research Colloquium)	Untuk meningkatkan konsumsi MMS pada ibu hamil sehingga akan menaikkan kadar Hemoglobin pada ibu hamil.	Desain penelitian ini adalah observasional Pendekatan waktu yang digunakan adalah retrospektif, Sampel dalam penelitian ini adalah semua ibu hamil trimester III yang memeriksakan kehamilannya di Puskesmas Kalikotes sebanyak 30 orang. Teknik pengambilan data dengan pengambilan data primer dan sekunder. Instrumen	Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsumsi tablet Multiple Micro Nutrient pada ibu hamil adalah rutin sebesar 73,3%, responden yang mengalami kenaikan kadar hemoglobin adalah sebesar 76,7% dan p value sebesar 0,002 ($p < 0,05$). Sehingga ada hubungan antara konsumsi tablet Multiple Micro Nutrient dengan

				dalam penelitian ini adalah lembar angket. Analisa data menggunakan analisa bivariat dan univariat	kenaikan kadar hemoglobin pada ibu hamil (Wahyuningsih, 2019)
4	RD Rahayu, 2016	Pengaruh Mengonsumsi Multiple Micro Nutrient (MMS) Terhadap Peningkatan Berat Badan Ibu Hamil (Kebidanan Dan Kesehatan Tradisional,)	Untuk mengetahui pengaruh MMS terhadap kenaikan berat badan ibu hamil	Metode penelitian dengan eksperimen dengan randomized. Populasi tikus 24 ekor. Dua puluh ekor tikus yang diberi MMS. Analisis data menggunakan independent t-test.	Berdasarkan nilai rata-rata MMS dapat meningkatkan kenaikan berat badan. Ada perbedaan kenaikan berat badan yang signifikan antara sebelum dan sesudah diberikan MMS (Rahayu, 2016)
5	Kuswati, Endang Suwanti, 2015	PENGARUH PEMBERIAN MULTIPLE MICRO NUTRIEN (MMS) DITAMBAH EKSTRAK DAUN UBI JALAR DAN TABLET Fe TERHADAP NILAI HEMOGLOBIN IBU HAMIL (Jurnal Terpadu Ilmu Kesehatan)	Untuk mengetahui perbedaan pengaruh Pemberian MMS ditambah ekstrak daun ubi jalar dan fe terhadap nilai hemoglobin ibu hamil.	Jenis dan Rancangan penelitian menggunakan quasi experiment, metode pretest posttest dengan Kelompok Kontrol. Definisi Operasional pemberian MMS ditambah ekstrak daun ubi jalar adalah pemberian suplemen tablet Multivitamin Micro Nutrien pada ibu hamil sesuai program baru dari	Konsumsi tablet MMS ditambah dengan ekstrak daun ubi jalar lebih berpengaruh terhadap kenaikan nilai haemoglobin ibu hamil dibanding dengan konsumsi tablet Fe

				pemerintah melalui puskesmas, ditambah ekstrak dari 100 gr daun ubi jalar setiap hari	
6	Suriah, Citrakesumasari, Awaluddin, Ahmad Yani, 2018	EDUKASI BAGI CALON PENGANTIN TENTANG ANEMIA GIZI DAN KURANG ENERGI KRONIK DI KOTA PARE-PARE	Untuk memberikan edukasi tentang pencegahan anemia gizi dan KEK pada ibu hamil di kota Pare-Pare	Bentuk kegiatan Sosialisasi dan bina suasana dengan Sasaran Kegiatan Petugas KUA dari 4 kecamatan se-kota Pare-Pare (4 orang) Kader posyandu dan atau TOMA perwakilan dari masing-masing kecamatan (4 orang) Perwakilan dari bidang Upaya Kesehatan Masyarakat Dinkes Kota Pare-Pare (2 orang), Metode Ceramah, presentasi, komunikasi kelompok (diskusi, tanya jawab, dan role-play)	Melalui kegiatan edukasi bagi calon pengantin tentang anemia gizi dan KEK di kota Pare-Pare, maka luaran yang telah dihasilkan adalah Komitmen dari petugas KUA, kader posyandu dan pihak dinkes kota Pare-Pare untuk mendukung kegiatan pengabdian dan menindaklanjuti kegiatan yang terkait dengan program mereka di instansi masing-masing, Sepuluh orang komunikator lokal terlatih tentang pencegahan anemia gizi dan KEK dikaitkan dengan simbol-simbol

					perlengkapan adat Mappacci se-kecamatan Bacukiki Barat, Booklet saku tentang anemia gizi dan KEK untuk TOMA Pemberi Pacci dan MC Mappacci (Suriah <i>et al.</i> , 2018)
7	Nurkhaira Mazita J, Andi Nuddin, Henni Kumaladewi Hengky, 2019	ANALISIS FAKTOR RISIKO KEKURANGAN ENERGI KRONIS IBU HAMIL DI KOTA PARE-PARE	Untuk menunjukkan apakah faktor usia ibu, jarak kehamilan, asupan zat gizi dan pantang makan mempengaruhi Risiko KEK ibu hamil di Kota Pare-Pare	Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode analitik dengan pendekatan Cross Sectional Study. Peneliti mengidentifikasi melalui observasional dengan menggunakan kuesioner pada sampel, dimana sampel dalam penelitian ini sebanyak 63 orang ibu hamil di Kota Pare-Pare	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh Usia Ibu 0,030, ada pengaruh Jarak Kehamilan 0,488, tidak ada pengaruh Asupan Zat Gizi 0,341 dan ada pengaruh Pantang Makan 0,000 terhadap Risiko KEK ibu hamil di Kota Pare-Pare.

E. Kerangka Teori

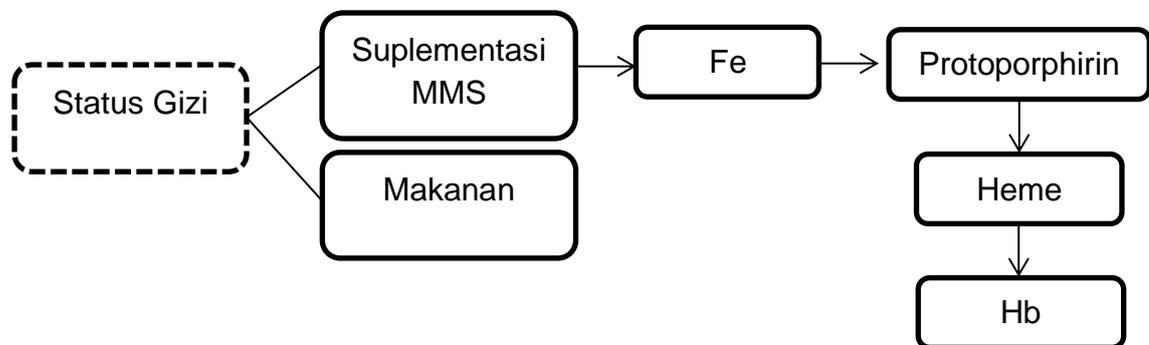


Sumber: Modifikasi Unicef 1998; Notoatmodjo, 2010; Arisman 2007; Harmening, 2009

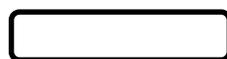
Gambar 2.8 Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep

Berdasarkan dasar pemikiran variabel, kerangka konsep pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Keterangan:



: Variabel Independen



: Variabel Dependen



: Arah Hubungan

Gambar 2.9 Kerangka Konsep

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 α dan β ($\alpha_2\beta_2$), komponen heme (terdiri satu atom besi dan cincin porphyrin). 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. Proses sintesis

protoporphyrin dimulai di dalam mitokondria dengan pembentukan delta aminolevulinic acid (δ ALA) berasal dari glycine dan succinyl-CoA. Selanjutnya, proses dilanjutkan dengan pembentukan porphobilinogen, uroporphyrin dan coproter di sitoplasma sel, dua molekul δ 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 coporphyrinoksidase 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 α -globin dan dua rantai non- α -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, 2009).

Globin tersusun atas dua pasang rantai polipeptida yang berbeda, yaitu rantai α dan dua rantai non α ($\beta, \gamma, \delta, \epsilon$). Rantai α terdiri dari 141 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada

kromosom 16, sedangkan rantai non α terdiri dari 146 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada kromosom. Dua puluh jenis asam amino diperlukan untuk mensintesis rantai-rantai polipeptida globin. Semua jenis asam amino yang membentuk rantai polipeptida adalah sama, adapun perbedaan antara keempat rantai tersebut terletak pada susunan asam aminonya (Harmening, 2009).

Hemoglobin merupakan komponen utama eritrosit yang memiliki fungsi untuk membawa oksigen dan karbondioksida yang merupakan susunan protein kompleks yang terdiri dari protein, globulin, dan satu senyawa yang bukan protein yang disebut heme. Sintesa hemoglobin melalui protein globon ditandai dengan diferensiasi progenitor erythroid menjadi eritroblas disertai dengan aktivasi gen yang terlibat dalam diferensiasi eritroid, termasuk globin. Heme sangat penting dalam mengendalikan tingkat sintesis globin. Heme merangsang sintesis globin dalam retikulosit utuh dan sistem bebas sel. Sintesa heme membutuhkan berbagai zat gizi seperti: vitamin B12, magnesium, cobalt, tiamin, dan zat besi. Zat gizi ini bisa didapatkan dari makanan yang dikonsumsi dan juga dari penambahan suplemen yang diminum oleh ibu hamil misalnya saja suplementasi MMS. Dimana MMS memiliki 15 kandungan yang mencakup dapat membantu menaikkan kadar Hb. Sehingga didapatkan kerangka teori seperti diatas.

G. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian adalah:

1. Hipotesis Nol (H_0) tidak terdapat perbedaan perubahan kadar hemoglobin pada ibu hamil yang menerima MMS.
2. Hipotesis Alternatif (H_a) terdapat perbedaan perubahan kadar hemoglobin pada ibu hamil yang menerima MMS.

H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 2.5 Definisi Operasional Variabel Penelitian

No	Variabel	Definisi Operasional	Kriteria Objektif	Cara Ukur/ Alat Ukur	Skala Pengukuran
Variabel Independen					
1	Suplementasi MMS	Pemberian tablet MMS kepada ibu hamil di awal kehamilan yang dikonsumsi 1x1 per hari.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rutin, apabila Ibu mengkonsumsi suplemen MMS setiap hari 2. Tidak Rutin, apabila Ibu tidak mengkonsumsi suplemen MMS setiap hari 	Wawancara dan Observasi	Nominal
Variabel Dependen					
2	Kadar Hb	Kadar Hb dari ibu hamil yang diperiksa menggunakan GCU Meter Device (<i>Easy Touch</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia, jika hemoglobin < 11gr/dL 2. Normal, jika hemoglobin \geq 11gr/dL (WHO, 2000) 	Pemeriksaan menggunakan GCU <i>Meter Device (Easy Touch)</i>	Ordinal