

TESIS

**EFEK SUPLEMENTASI VITAMIN D3 PADA TABLET TAMBAH DARAH
TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN DAN *TOTAL IRON BINDING*
CAPACITY PADA IBU HAMIL TRIMESTER I DI KABUPATEN
SIDOARJO**



OLEH:

RIFKA LAILY MAFAZA

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM MAGISTER
PROGRAM STUDI KESEHATAN MASYARAKAT
SURABAYA
2022**

TESIS

**EFEK SUPLEMENTASI VITAMIN D3 PADA TABLET TAMBAH DARAH
TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN, DAN *TOTAL IRON BINDING*
CAPACITY PADA IBU HAMIL TRIMESTER I DI KABUPATEN
SIDOARJO**



OLEH:

RIFKA LAILY MAFAZA

NIM 101914153026

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM MAGISTER
PROGRAM STUDI KESEHATAN MASYARAKAT
SURABAYA
2022**

**EFEK SUPLEMENTASI VITAMIN D3 PADA TABLET TAMBAH DARAH
TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN, DAN *TOTAL IRON BINDING*
CAPACITY PADA IBU HAMIL TRIMESTER I DI KABUPATEN
SIDOARJO**

TESIS

**Untuk memperoleh gelar Magister Kesehatan
Minat Studi Gizi Kesehatan Masyarakat
Program Studi Magister Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Airlangga**

Oleh:

**RIFKA LAILY MAFAZA
NIM 101914153026**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM MAGISTER
PROGRM STUDI KESEHATAN MASYARAKAT
SURABAYA
2022**

PENGESAHAN

**Dipertahankan di depan Tim Penguji Tesis
Minat Studi Gizi Kesehatan Masyarakat
Program Studi Magister Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga
dan diterima untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar
Magister Kesehatan (M.Kes.)
Pada tanggal 23 Agustus 2022**

Mengesahkan

**Universitas Airlangga
Fakultas Kesehatan Masyarakat**

Dekan,


**Dr. Santi Martini, dr., M.Kes.
NIP.196609271997022001**

Tim Penguji:

Ketua : Dr. Mahmudah, Ir., M.Kes.
Anggota : 1. Prof. Dr. Sri Sumarmi, S.KM., M.Si.
2. Prof. R. Bambang Wirjatmadi, dr., M.S., M.CN., Ph.D., Sp.GK.
3. Dr. Widati Fatmaningrum, dr., M.Kes., Sp.GK.
4. Dr. Yustiyanty Monoarfa, SP., M.Kes.

PERSETUJUAN

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Kesehatan (M.Kes.)
Minat Studi Gizi Kesehatan Masyarakat
Program Studi Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Airlangga**

Oleh:

RIFKA LAILY MAFAZA

NIM 101914153026

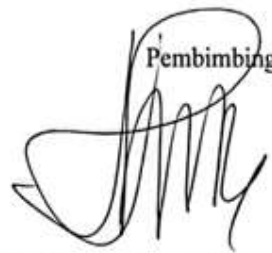
Menyetujui,

Surabaya, 26 Agustus 2022

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. Sri Sumarmi, S.K.M., M.Si.
NIP. 196806251992032002



Prof. R. Bambang Wirjatmadi, dr.,
M.S., M.CN., Ph.D., Sp.GK.
NIP. 194903201977031002

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Kesehatan
Masyarakat



Dr. Diah Indriani, S.Si., M.Si.
NIP. 197605032002122001

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Rifka Laily Mafaza
NIM : 10914153026
Program Studi : Kesehatan Masyarakat
Minat Studi : Gizi Kesehatan
Angkatan : 2019
Jenjang : Magister

menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul:

EFEK SUPLEMENTASI VITAMIN D3 PADA TABLET TAMBAH DARAH TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN DAN *TOTAL IRON BINDING CAPACITY* PADA IBU HAMIL TRIMESTER I DI KABUPATEN SIDOARJO

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 23 Agustus 2022



(Rifka Laily Mafaza)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas Karunia dan Hidayah-Nya penyusunan tesis dengan judul **“Efek Suplementasi Vitamin D3 pada Tablet Tambah Darah terhadap Kadar Hemoglobin dan *Total Iron Binding Capacity* pada Ibu Hamil Trimester I di Kabupaten Sidoarjo”** ini dapat terselesaikan.

Tesis ini berisikan tentang efektivitas penggunaan suplemen vitamin D bersama dengan suplemen tablet tambah darah untuk meningkatkan kadar hemoglobin dan menormalkan kadar TIBC ibu hamil trimester 1 yang mengalami anemia. Hasil temuan dapat membantu para peneliti meningkatkan kualitas analisis data yang sebelumnya banyak terjadi kesalahan dalam proses pengolahan data.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan kepada Prof. Dr. Sri Sumarmi, SKM., M.Si, selaku Pembimbing ketua yang dengan kesabaran dan perhatiannya dalam memberikan bimbingan, semangat, dan saran hingga tesis ini bisa terselesaikan dengan baik. Ucapan terima kasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada Prof. R. Bambang Wirjatmadi, dr., MS., MCN, Ph.D., Sp.GK, selaku pembimbing kedua yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, motivasi, semangat, dan saran demi kesempurnaan tesis ini.

Dengan terselesaikannya tesis ini, perkenan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak.
2. Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Dr. Santi Martini, dr., M.Kes.
3. Ketua Program Studi Dr. Diah Indriani, S.Si., M.Si.
4. Ketua Minat Studi Prof. Dr. Sri Sumarmi, SKM., M.Si.
5. Ketua penguji Dr. Mahmudah, Ir., M.Kes dan anggota penguji Dr. Widati Fatmaningrum, dr., M.Kes., Sp.GK dan Dr. Yustiyanty Monoarfa, SP., M.Kes., atas kesediaan menguji dan membimbing dalam perbaikan tesis ini.
6. Responden penelitian yang bersedia mengikuti penelitian ini.
7. Orang tua, suami, keluarga, dan teman – teman yang selalu memberikan semangat, motivasi, dan saran dalam menyelesaikan tesis ini.

Demikian, semoga tesis ini bisa memberi manfaat bagi diri kami sendiri dan pihak lain yang menggunakan.

Surabaya, 23 Agustus 2022

Penulis

SUMMARY***The Effects of Vitamin D3 and Iron Folic Acid Supplementation on Hemoglobin and Total Iron Binding Capacity Levels Among First Trimester Pregnant Women in Sidoarjo Regency***

The condition of nutritional deficiency, especially micronutrient deficiency, has now become a global health problem, where more than 2 billion people in the world experience vitamin and mineral deficiencies, especially in developing countries (Ritchie and Roser, 2017). Micronutrient deficiency conditions most commonly occur in vulnerable groups like pregnant women due to increased fetal growth and development metabolism. One of the micronutrient deficiency conditions often encountered in pregnant women is anaemia. Indonesia's anaemia, especially among pregnant women, is still a public health problem. Based on WHO data in 2019, the prevalence of anaemia in pregnant women aged 15-49 years is 44.2%, while based on Riskesdas (2018) is 48.9 % which shows that anaemia is still a public health problem. In addition, anaemia conditions are also often associated with micronutrient vitamin D deficiency. The prevalence of vitamin D deficiency in the first trimester of pregnant women in the Minangkabau area of Indonesia is 82.8%, with a median vitamin D level of only 13.15 ng/mL (Aji et al., 2019).

Pregnant women, especially in the first trimester, are often in a pro-inflammatory state. In the first trimester and early in the second trimester, the number of Th1 cytokines increases more. Suppose the mother's body cannot adjust to these inflammatory conditions; there will be impaired immunity during pregnancy, interference with implantation, increased oxidative stress that triggers anaemia in pregnancy, pregnancy hypertension, and miscarriage. Inflammatory conditions in pregnant women, especially in the first trimester, can increase the risk of inflammatory anaemia in pregnant women.

In an effort to prevent anaemia during pregnancy, adequate intake of nutrients is needed, especially for the prevention of micronutrient deficiencies. One of the efforts to reduce the occurrence of micronutrient deficiencies in pregnant women is to provide iron and folic acid supplementation following WHO guidelines. Low vitamin D status may contribute to iron deficiency anaemia in pregnant women through a direct effect on hepcidin elevation or the potential inflammatory impact of low vitamin D status (Braithwaite et al., 2019). The conditions may be related to the inflammatory conditions in the first trimester that increase pro-inflammatory cytokines, so vitamin D can be needed to reduce pro-inflammatory cytokines, especially IL-6.

Vitamin D can play a role in reducing anaemia by decreasing pro-inflammatory cytokines, suppressing hepcidin mRNA transcription, and supporting the occurrence of erythropoiesis (Smith and Tangpricha, 2015). In addition, to reduce pro-inflammatory cytokines, vitamin D has been shown to help erythropoiesis by increasing the proliferation of burst-forming unit-erythroid (BFU-E) (erythroid precursor cells that differentiate into erythrocytes) and has a synergistic effect with erythropoietin to increase the proliferation of erythroid progenitor cells which can support the occurrence of haemoglobin synthesis. One of the biomarkers to

determine iron deficiency anaemia in pregnant women is the measurement of haemoglobin and total iron binding capacity (TIBC).

Based on the Decree of the Minister of National Development Planning/Head of Bappenas Number Kep.42/M.PPN/HK/04/2020 concerning Determination of District/City Expansion Locations for Integrated Stunting Reduction Intervention Focus Year 2021 states that Sidoarjo Regency is one of the East Java regions included in the stunting focus (locus) location (Bappenas, 2021) . According to the Sidoarjo Regent's Decree on Priority Villages for Stunting Prevention and Handling and Specific and Sensitive Nutrition Interventions in Sidoarjo Regency in 2021, Waru District is the sub-district with the second most stunting cases in Sidoarjo Regency. Specific nutritional interventions can be done to prevent anaemia, and stunting can be done by giving pregnancy supplements to pregnant women to prevent anaemia.

This study aims to analyze the effect of vitamin D3 supplementation with iron folic acid intervention on the increasing haemoglobin and TIBC levels among first-trimester pregnant women with anaemia in the working area of Waru Health Center Sidoarjo Regency. This study used a double-blind, randomized control trial method. The independent variable is supplementation, the dependent variable is Hb and TIBC levels, and the confounding variable is energy and nutrient consumption (protein, fat, carbohydrate, vitamin D, vitamin C, and iron), and sun exposure scores. The baseline variables included the characteristics of the research subjects (age, gestational age, education level, income level), taboo foods, body weight, and MUAC.

There were two research groups: the intervention group received iron folic acid supplements containing 60 mg of elemental iron and 400 µg of folic acid and received 400 IU of vitamin D3 to be consumed daily. In contrast, in the control group, the study subjects received 60 mg of elemental iron and 400 µg of folic acid to be taken once a day. The intervention was carried out for six weeks. Eighteen pregnant women could be completely observed until the end of the study; ten were in the intervention group, and eight were in the control group. An analysis was performed using a paired t-test to test the differences in Hb and TIBC levels before and after the study. Then an independent t-test was conducted to test the differences in Hb and TIBC levels in the two study groups. The ANCOVA test was conducted to analyze the confounding variables in this study.

The paired t-test showed differences in haemoglobin levels before and after the intervention, with the p-value in the intervention group and the control group being 0.001, respectively. The test results using an independent t-test on Hb levels showed a significant difference after intervention in both groups, with a p-value of 0.019 for Hb levels, but the effect of supplementation on TIBC levels showed no significant difference with a p-value of 0.0460 for TIBC levels. ANCOVA analysis showed that protein intake was a covariate of Hb levels and iron intake was a covariate of TIBC levels in research subjects. This study's results indicate that administering vitamin D3 supplements and iron folic acid tablets effectively increase Hb levels and normalize TIBC levels in first-trimester pregnant women with anaemia.

RINGKASAN

Efek Suplementasi Vitamin D3 pada Tablet Tambah Darah terhadap Kadar Hemoglobin dan *Total Iron Binding Capacity* pada Ibu Hamil Trimester I di Kabupaten Sidoarjo

Kondisi defisiensi zat gizi, khususnya defisiensi mikronutrien saat ini telah menjadi permasalahan kesehatan global, dimana lebih dari 2 milyar orang di dunia mengalami defisiensi vitamin dan mineral, khususnya di negara berkembang (Ritchie dan Roser, 2017). Kondisi defisiensi mikronutrien paling banyak terjadi pada kelompok rentan, salah satunya adalah ibu hamil karena terjadi peningkatan metabolisme yang digunakan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Salah satu kondisi defisiensi mikronutrien yang sering ditemui pada ibu hamil adalah anemia. Saat ini anemia di Indonesia, khususnya anemia pada ibu hamil masih menjadi masalah kesehatan masyarakat, berdasarkan data WHO di tahun 2019, prevalensi anemia pada ibu hamil usia 15-49 tahun adalah 44,2%, sedangkan berdasarkan riskesdas (2018) adalah 48,9%, dimana prevalensi tersebut menunjukkan bahwa anemia masih menjadi permasalahan kesehatan masyarakat. Selain itu, kondisi anemia juga sering dikaitkan dengan defisiensi mikronutrien vitamin D. Prevalensi defisiensi vitamin D pada ibu hamil trimester pertama di daerah Minangkabau Indonesia adalah 82,8% dengan median kadar vitamin D hanya sebesar 13.15 ng/mL (Aji *et al.*, 2019)

Pada ibu hamil, khususnya pada trimester pertama, sering berada dalam kondisi pro – inflamasi. Pada kehamilan trimester pertama dan awal memasuki trimester kedua, jumlah sitokin Th1 lebih banyak mengalami peningkatan, jika tubuh ibu tidak dapat menyesuaikan dengan kondisi inflamasi tersebut akan terjadi gangguan imunitas saat kehamilan, mengganggu implantasi, dan peningkatan stress oksidatif yang memicu terjadinya anemia kehamilan, hipertensi kehamilan, dan keguguran (Sharma *et al.*, 2018). Kondisi inflamasi pada ibu hamil khususnya di trimester pertama, dapat meningkatkan risiko terjadinya anemia inflamasi pada ibu hamil.

Dalam upaya pencegahan anemia saat kehamilan, dibutuhkan asupan zat gizi yang adekuat, khususnya untuk pencegahan defisiensi mikronutrien. Salah satu upaya untuk mengurangi terjadinya defisiensi mikronutrien pada ibu hamil adalah dilakukan pemberian suplementasi zat besi dan asam folat sesuai dengan pedoman WHO (WHO, 2016c). Status vitamin D yang rendah dapat menjadi faktor yang berkontribusi terhadap anemia defisiensi besi pada ibu hamil melalui efek langsung pada peningkatan hepsidin atau melalui efek inflamasi potensial dari status vitamin D yang rendah (Braithwaite *et al.*, 2019). Hal ini dapat berkaitan dengan kondisi inflamasi pada trimester pertama yang memungkinkan peningkatan sitokin pro inflamasi, sehingga vitamin D dapat dibutuhkan dalam penurunan sitokin pro inflamasi terutama IL-6.

Vitamin D dapat berperan terhadap penurunan anemia melalui penurunan sitokin pro-inflamasi dan penekanan transkripsi mRNA hepcidin, serta mendukung terjadinya eritropoiesis (Smith and Tangpricha, 2015). Selain menurunkan sitokin pro-inflamasi, vitamin D telah terbukti mendukung eritropoiesis dengan meningkatkan proliferasi *burst-forming unit-erythroid* (BFU-E) (sel prekursor

eritroid yang akan berdiferensiasi menjadi eritrosit) dan memiliki efek sinergis dengan eritropoietin untuk lebih meningkatkan proliferasi sel progenitor eritroid yang dapat mendukung terjadinya sintesis hemoglobin (Barminko *et al.*, 2018). Salah satu biomarker yang dapat digunakan untuk menentukan anemia defisiensi zat besi pada ibu hamil adalah pengukuran hemoglobin dan *total iron binding capacity* (TIBC).

Berdasarkan Keputusan Menteri PPN/Kepala Bappenas Nomor Kep.42/M.PPN/HK/04/2020 tentang Penetapan Perluasan Kabupaten/Kota Lokasi Fokus Intervensi Penurunan Stunting Terintegrasi Tahun 2021, menyebutkan bahwa Kabupaten Sidoarjo merupakan salah satu daerah di Jawa Timur yang masuk dalam lokasi fokus (lokus) stunting (Bappenas, 2021). Menurut SK Bupati Sidoarjo tentang Desa Prioritas Pencegahan dan Penanganan Stunting serta Intervensi Gizi Spesifik dan Sensitif di Kabupaten Sidoarjo Tahun 2021, Kecamatan Waru merupakan kecamatan dengan kasus stunting terbanyak kedua di Kabupaten Sidoarjo. Intervensi gizi spesifik yang dapat dilakukan untuk pencegahan anemia dan stunting dapat dilakukan dengan cara pemberian suplemen kehamilan pada ibu hamil untuk mencegah terjadinya anemia.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek intervensi suplemen vitamin D3 dengan tablet tambah darah terhadap peningkatan kadar hemoglobin dan TIBC ibu hamil trimester satu yang mengalami anemia di wilayah kerja Puskesmas Waru, Kabupaten Sidoarjo. Penelitian ini menggunakan metode *double blind randomized control trial*. Variabel independen adalah pemberian suplemen, variabel dependen adalah kadar Hb dan TIBC, variabel *confounding* adalah tingkat konsumsi energi dan zat gizi (protein, lemak, karbohidrat, vitamin D, vitamin C, dan zat besi), serta skor paparan sinar matahari. Variabel *baseline* meliputi karakteristik subjek penelitian (usia, usia kehamilan, tingkat pendidikan, tingkat pendapatan), makanan tabu, berat badan, dan LILA.

Terdapat dua kelompok penelitian yang terdiri dari kelompok intervensi yang mengonsumsi tablet tambah darah yang berisi 60 mg zat besi elemental dan 400 µg asam folat serta mendapatkan 400 IU vitamin D3 untuk dikonsumsi satu hari sekali, sedangkan pada kelompok kontrol, subjek penelitian mendapatkan 60 mg zat besi elemental dan 400 µg asam folat untuk dikonsumsi satu hari sekali. Intervensi suplementasi yang diberikan dilakukan selama 6 minggu. Didapatkan 18 subjek penelitian ibu hamil trimester satu yang dapat dilakukan observasi komplit sampai akhir penelitian sampai akhir minggu ke 6 intervensi, dimana 10 orang ibu hamil berada pada kelompok intervensi dan 8 orang ibu hamil dalam kelompok kontrol. Dilakukan analisis menggunakan *paired t-test* untuk menguji perbedaan kadar Hb dan TIBC sebelum dan sesudah dilakukan penelitian, selanjutnya dilakukan analisis *independent t-test* untuk menguji perbedaan kadar Hb dan TIBC pada kedua kelompok penelitian. Dilakukan uji ANCOVA untuk menganalisis *variabel confounding* pada penelitian ini.

Hasil analisis menggunakan *paired t-test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah dilakukan intervensi dengan *p value* pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol masing – masing adalah 0,001. Hasil uji menggunakan *independent t-test* pada kadar Hb menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan setelah dilakukan intervensi pada kedua kelompok dengan

p *value* 0,019, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar TIBC dengan p *value* 0,460. Hasil analisis ANCOVA menunjukkan bahwa asupan protein merupakan kovariat terhadap kadar Hb dan asupan zat besi merupakan kovariat terhadap kadar TIBC pada subjek penelitian. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian suplemen vitamin D3 bersama dengan tablet tambah darah efektif untuk meningkatkan kadar Hb dan menormalkan kadar TIBC ibu hamil trimester satu yang mengalami anemia.

ABSTRACT***The Effects of Vitamin D3 and Iron Folic Acid Supplementation on Hemoglobin and Total Iron Binding Capacity Levels Among First Trimester Pregnant Women in Sidoarjo Regency***

Micronutrient deficiency conditions most commonly occur in vulnerable groups, including pregnant women. One of the most common micronutrient deficiency conditions is anaemia. Based on WHO data in 2019, the prevalence of anaemia in pregnant women aged 15-49 years was 44.2%, and Riskesdas (2018) was 48.9%. In addition, anaemia is often associated with vitamin D deficiency. The prevalence of vitamin D deficiency in first-trimester pregnant women in the Minangkabau region of Indonesia is 82.8%. One of the biomarkers to determine iron deficiency anaemia is haemoglobin and TIBC. This study aims to analyze the effect of vitamin D3 supplementation with iron folic acid intervention on the increase in haemoglobin and TIBC levels of first-trimester pregnant women with anaemia.

This study used a double-blind, randomized control trial method. Independent variables are supplementations, dependent variables are Hb and TIBC levels, and confounding variables are energy and nutrient consumption (protein, fat, carbohydrates, vitamin D, vitamin C, and iron) and sun exposure scores. The baseline variables included the characteristics of the research subjects (age, gestational age, education level, income level), taboo foods, body weight, and MUAC. Two research groups consisted of the intervention group, which consumed 60 mg of elemental iron, 400 g of folic acid, and 400 IU of vitamin D3. In contrast, in the control group, study subjects received 60 mg of elemental iron and 400 g of folic acid. There were 18 research subjects with complete observation, 10 in the intervention group and 8 in the control group. An analysis was performed using a paired t-test to test the differences in Hb and TIBC levels before and after the study. Then an independent t-test was conducted to test the differences in Hb and TIBC levels in the two study groups. ANCOVA test was conducted to analyze the confounding variables in this study.

The paired t-test showed differences in haemoglobin levels before and after the intervention, with the p-value in the intervention group and the control group being 0.001, respectively. The test results using an independent t-test on Hb levels and final TIBC showed a significant difference after intervention in both groups, with a p-value of 0.019 for Hb levels and a p-value of 0.049 for TIBC levels. ANCOVA analysis showed that protein intake was a covariate with Hb levels, and iron intake was a covariate with TIBC levels. The results of this study indicate that the administration of vitamin D3 supplements together with blood supplement tablets is effective in increasing Hb levels and normalizing TIBC levels in first-trimester pregnant women with anaemia.

Keywords: Anemia, Pregnant Women, Vitamin D, Hemoglobin, TIBC

ABSTRAK

Efek Suplementasi Vitamin D3 pada Tablet Tambah Darah terhadap Kadar Hemoglobin dan *Total Iron Binding Capacity* pada Ibu Hamil Trimester I di Kabupaten Sidoarjo

Kondisi defisiensi mikronutrien paling banyak terjadi pada kelompok rentan, salah satunya adalah ibu hamil. Salah satu kondisi defisiensi mikronutrien yang sering ditemui adalah anemia. Berdasarkan data WHO di tahun 2019, prevalensi anemia pada ibu hamil usia 15-49 tahun adalah 44,2%, berdasarkan riskesdas (2018) adalah 48,9%. Selain itu, kondisi anemia juga sering dikaitkan dengan defisiensi vitamin D. Prevalensi defisiensi vitamin D pada ibu hamil trimester pertama di daerah Minangkabau Indonesia adalah 82,8%. Salah satu biomarker untuk menentukan anemia defisiensi zat besi adalah hemoglobin dan TIBC. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek intervensi suplemen vitamin D3 dengan tablet tambah darah terhadap peningkatan kadar hemoglobin dan TIBC ibu hamil trimester satu yang mengalami anemia.

Penelitian ini menggunakan metode *double blind randomized control trial*. Variabel independen: pemberian suplemen, variabel dependen adalah kadar Hb dan TIBC, variabel *confounding* adalah tingkat konsumsi energi dan zat gizi (protein, lemak, karbohidrat, vitamin D, vitamin C, dan zat besi), serta skor paparan sinar matahari. Variabel *baseline* meliputi karakteristik subjek penelitian (usia, usia kehamilan, tingkat pendidikan, tingkat pendapatan), makanan tabu, berat badan, dan LILA. Terdapat dua kelompok penelitian yang terdiri dari kelompok intervensi yang mengonsumsi 60 mg zat besi elemental, 400 µg asam folat, dan 400 IU vitamin D3, sedangkan pada kelompok kontrol, subjek penelitian mendapatkan 60 mg zat besi elemental dan 400 µg asam folat. Didapatkan 18 subjek penelitian dengan observasi komplit, 10 orang berada pada kelompok intervensi dan 8 orang dalam kelompok kontrol. Dilakukan analisis menggunakan *paired t-test* untuk menguji perbedaan kadar Hb dan TIBC sebelum dan sesudah dilakukan penelitian, selanjutnya dilakukan analisis *independent t-test* untuk menguji perbedaan kadar Hb dan TIBC pada kedua kelompok penelitian. Dilakukan uji ANCOVA untuk menganalisis *variabel confounding* pada penelitian ini.

Hasil analisis menggunakan *paired t-test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah dilakukan intervensi dengan *p value* pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol masing – masing adalah 0,001. Hasil uji menggunakan *independent t-test* pada kadar Hb dan TIBC akhir menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan setelah dilakukan intervensi pada kedua kelompok dengan *p value* 0,019 pada kadar Hb dan *p value* 0,049 pada kadar TIBC. Hasil analisis ANCOVA menunjukkan bahwa asupan protein merupakan kovariat terhadap kadar Hb dan asupan zat besi merupakan kovariat terhadap kadar TIBC. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian suplemen vitamin D3 bersama dengan tablet tambah darah efektif untuk meningkatkan kadar Hb dan menormalkan kadar TIBC ibu hamil trimester satu yang mengalami anemia.

Kata Kunci: Anemia, Ibu Hamil, Vitamin D, Hemoglobin, TIBC

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASAYRAT GELAR.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	vi
KATA PENGANTAR	vii
SUMMARY	viii
RINGKASAN	x
ABSTRACT.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xxii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang dan Identifikasi Masalah	1
1.2. Kajian Masalah.....	7
1.3. Rumusan Masalah	9
1.4. Tujuan Penelitian.....	10
1.4.1. Tujuan Umum	10
1.4.2. Tujuan Khusus	10
1.5. Manfaat Penelitian.....	10
1.5.1. Manfaat Bagi Peneliti.....	10
1.5.2. Manfaat Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan	10
1.5.3. Manfaat Bagi Praktisi dan Institusi	11
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1. Kehamilan dan Perubahan Fisiologis	12
2.1.1. Perubahan pada Sistem Kardiovaskuler.....	14
2.1.2. Perubahan pada Sistem Pernafasan.....	16

2.1.3. Perubahan pada Metabolisme Zat Gizi	18
2.2. Sistem Imun pada Kehamilan.....	23
2.2.1. Sistem Imun	23
2.2.2. Pengaruh Konsumsi Makanan Tinggi Karbohidrat terhadap Imunitas ...	28
2.2.3. Sistem Imun dalam Kehamilan	29
2.3. Anemia Pada Ibu Hamil	32
2.3.1. Anemia Defisiensi Besi.....	34
2.3.2. Sintesis Hemoglobin	35
2.3.3. Total Iron Binding Capacity sebagai Biomarker Pemeriksaan Zat Besi.	38
2.3.4. Program Pencegahan Anemia pada Ibu Hamil.....	40
2.4. Peran Mikronutrien untuk Penanggulangan Anemia.....	42
2.4.1. Asam Folat	42
2.4.2. Zat Besi	47
2.4.3. Vitamin D.....	52
2.5. Mekanisme Vitamin D dalam Stabilitas Zat Besi dan Hemoglobin.....	58
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	65
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	65
3.2. Hipotesis Penelitian	67
BAB 4 METODE PENELITIAN	68
4.1. Jenis Penelitian	68
4.2. Rancangan Penelitian	68
4.3. Lokasi dan Waktu Penelitian	69
4.3.1. Lokasi Penelitian.....	69
4.3.2. Waktu Penelitian	69
4.4. Populasi dan Sampel.....	70
4.4.1. Populasi	70
4.4.2. Sampel.....	70
4.4.3. Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	70
4.5. Kerangka Operasional	73
4.6. Variabel Penelitian, Definisi Operasional, dan Cara Pengukuran Variabel	74
4.6.1. Variabel Penelitian	74
4.6.2. Definisi Operasional dan Cara Pengukuran Variabel.....	74
4.7. Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data	77
4.7.1. Alat yang Digunakan dalam Penelitian	77

4.7.2. Bahan yang Digunakan dalam Penelitian.....	77
4.7.3. Data Karakteristik Responden dan Variabel Perancu	78
4.7.4. Tahap Pemberian Intervensi.....	79
4.7.5. Perekrutan Subjek Penelitian dan Pemberian Intervensi.....	80
4.8. Pengolahan dan Analisis Data	82
4.9. Prosedur Etik	82
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA.....	84
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	84
5.1.1. Usia Subjek Penelitian	84
5.1.2. Usia Kehamilan.....	85
5.1.3. Pendidikan.....	86
5.1.4. Pendapatan	87
5.1.5. Hiperemesis.....	89
5.1.6. Penurunan Nafsu Makan	90
5.1.7. Kepercayaan Makanan Tabu	90
5.2. Kepatuhan Konsumsi Suplemen.....	91
5.3. Ukuran Antropometri dan Status Gizi Subjek Penelitian.....	92
5.3.1. Berat Badan Subjek Penelitian.....	93
5.3.2. Lingkar Lengan Atas.....	95
5.4. Skor Paparan Sinar Matahari Subjek Penelitian.....	96
5.5. Asupan Energi dan Zat Gizi Subjek Penelitian	96
5.6. Kadar Hemoglobin dan TIBC pada Baseline Data.....	105
5.7. Analisis Variabel <i>Confounding</i> dengan Uji ANCOVA.....	106
5.7.1. Analisis Variabel <i>Confounding</i> dengan Uji Ancova terhadap Perbedaan Kadar Hemoglobin.....	106
5.7.2. Analisis Variabel <i>Confounding</i> dengan Uji Ancova terhadap Perbedaan Kadar TIBC.....	107
5.8. Efek Intervensi.....	108
5.8.1. Kadar Hemoglobin Subjek Penelitian	108
5.8.2. Kadar TIBC Subjek Penelitian.....	110
BAB 6 PEMBAHASAN	113
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian	113
6.1.1. Usia Subjek Penelitian	113
6.1.2. Usia Kehamilan.....	114
6.1.3. Pendidikan.....	115

6.1.4. Pendapatan	116
6.1.5. Hiperemesis.....	117
6.1.6. Penurunan Nafsu Makan	118
6.1.7. Kepercayaan Makanan Tabu.....	118
6.2. Kepatuhan Konsumsi Suplemen.....	119
6.3. Ukuran Antropometri dan Status Gizi Subjek Penelitian	120
6.3.1. Berat Badan Subjek Penelitian.....	120
6.3.2. Lingkar Lengan Atas.....	121
6.4. Skor Paparan Sinar Matahari Subjek Penelitian.....	122
6.5. Asupan Energi dan Zat Gizi Subjek Penelitian	123
6.6. Kadar Hemoglobin dan TIBC pada <i>Baseline</i>	129
6.7. Analisis Variabel Confounding dengan Uji ANCOVA.....	131
6.7.1. Analisis Uji ANCOVA terhadap Kadar Hemoglobin	131
6.7.2. Analisis Uji ANCOVA terhadap Kadar TIBC	133
6.8. Efek Intervensi.....	134
6.8.1. Kadar Hemoglobin Subjek Penelitian	134
6.8.2. Kadar TIBC Subjek Penelitian.....	137
BAB 7 KESIMPULAN.....	140
7.1. Kesimpulan.....	140
7.2. Saran	142
DAFTAR PUSTAKA	143
LAMPIRAN.....	156

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Perubahan Sistem Kardiovaskuler selama Kehamilan Dibandingkan dengan Sebelum Kehamilan dan Setelah Melahirkan	16
Tabel 2. 2. Rentang Referensi untuk Fungsi Pernapasan pada Kehamilan.....	17
Tabel 2. 3. Komponen Penambahan Berat Badan Selama Kehamilan	23
Tabel 2. 4. Penambahan Berat Badan Ibu Selama Kehamilan.....	23
Tabel 2. 5. Bahan Makanan Sumber Asam Folat.....	45
Tabel 2. 6. Angka Kecukupan Asam Folat untuk Ibu Hamil	47
Tabel 2. 7. Bahan Makanan Sumber Zat Besi.....	51
Tabel 2. 8. Angka Kecukupan Zat Besi pada Ibu Hamil	52
Tabel 2. 9. Bahan Makanan Sumber Vitamin D	55
Tabel 2. 10. Angka Kecukupan Vitamin D pada Ibu Hamil.....	57
Tabel 4. 1. Waktu Penelitian.....	69
Tabel 4. 2. Definisi Operasional Variabel.....	74
Tabel 5. 1. Distribusi Subjek Penelitian Menurut Kelompok Umur	85
Tabel 5. 2. Distribusi Subjek Penelitian Menurut Usia Kehamilan.	86
Tabel 5. 3. Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Tingkat Pendidikan	87
Tabel 5. 4. Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Tingkat Pendapatan.....	88
Tabel 5. 5. Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Hiperemesis	89
Tabel 5. 6. Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Penurunan Nafsu Makan.....	90
Tabel 5. 7. Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Kepercayaan pada Makanan Tabu	91
Tabel 5. 8. Kepatuhan Konsumsi Suplemen	92
Tabel 5. 9. Rata - Rata Berat Badan Subjek Penelitian.....	94
Tabel 5. 10. Analisis Kenaikan Berat Badan Subjek Penelitian	94
Tabel 5. 11. Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan LILA	95
Tabel 5. 12. Skor Paparan Sinar Matahari	96
Tabel 5. 13. Distribusi Rata – Rata Asupan Energi dan Zat Gizi pada Minggu Ke – 1 (Baseline).....	97
Tabel 5. 14. Distribusi Rata – Rata Asupan Energi dan Zat Gizi pada Minggu Ke - 4 (Midline).....	98
Tabel 5. 15. Distribusi Rata – Rata Asupan Energi dan Zat Gizi pada Minggu Ke – 6 (Endline).....	98
Tabel 5. 16. Kadar Hb dan TIBC pada Baseline Data	105
Tabel 5. 17. Hasil Uji Ancova terhadap Perbedaan Rata - Rata Kadar Hemoglobin.....	107
Tabel 5. 18. Hasil Uji Ancova terhadap Perbedaan Rata - Rata Kadar TIBC	107
Tabel 5. 19. Sebaran Rata - Rata Kadar Hemoglobin Sebelum dan Sesudah Intervensi pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Intervensi	108
Tabel 5. 20. Sebaran Rata - Rata Kadar TIBC Sebelum dan Sesudah Intervensi pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Intervensi	111

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Prevalensi Anemia pada Ibu Hamil berdasarkan WHO Tahun 2019.....	7
Gambar 1. 2. Prevalensi Anemia Ibu Hamil Menurut Riskesdas 2018.....	8
Gambar 2. 1. Implantasi dan Desidualisasi pada Manusia.....	13
Gambar 2. 2. Perubahan Kadar Profil Lemak Selama Kehamilan.....	21
Gambar 2. 3. Sistem Imun	24
Gambar 2. 4. Sel Imunitas Innate dan Adaptive	26
Gambar 2. 5. Ringkasan Sistem Imun (Patel and Chatterjee, 2018).....	27
Gambar 2. 6. Sintesis Heme dalam Mitokondria dan Sitosol	36
Gambar 2. 7. Waktu dan Proses Pembentukan Eritrosit	38
Gambar 2. 8. Penyerapan dan Aktivasi Asam Folat	42
Gambar 2. 9. Siklus Asam Folat	43
Gambar 2. 10. Penyerapan Zat Besi.....	48
Gambar 2. 11. Penyerapan Heme dari Makanan.....	49
Gambar 2. 12. Sintesis dan Aktivasi Vitamin D	53
Gambar 2. 13. Peran Vitamin D dalam Proliferasi Sel Progenitor Eritroid.....	60
Gambar 2. 14. Peran Vitamin D dalam Pencegahan Anemia	61
Gambar 3. 1. Kerangka Konseptual Penelitian	65
Gambar 4. 1. Rancangan Penelitian.....	68
Gambar 4. 2. Kerangka Operasional Penelitian	73
Gambar 5. 1. Rata - Rata Asupan Energi Subjek Penelitian.....	99
Gambar 5. 2. Rata - Rata Asupan Protein Subjek Penelitian	100
Gambar 5. 3. Rata - Rata Asupan Lemak Subjek Penelitian	101
Gambar 5. 4. Rata - Rata Asupan Karbohidrat Subjek Penelitian	102
Gambar 5. 5. Rata - Rata Asupan Vitamin D Subjek Penelitian.....	103
Gambar 5. 6. Rata - Rata Asupan Vitamin C Subjek Penelitian.....	103
Gambar 5. 7. Rata - Rata Asupan Zat Besi Subjek Penelitian	104

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan Sebelum Persetujuan	157
Lampiran 2. Informed Consent	159
Lampiran 3. Kuesioner Penelitian.....	160
Lampiran 4. Formulir Food Recall 24 Jam	162
Lampiran 5. Prosedur Pemeriksaan Kadar Hemoglobin.....	163
Lampiran 6. Prosedur Pemeriksaan Kadar TIBC.....	165
Lampiran 7. Protokol Penelitian	167
Lampiran 8. Kartu Monitoring Konsumsi Suplemen.....	174
Lampiran 9. Hasil Uji Statistik	175

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Daftar Arti Lambang

μ	= mikro
α	= alfa
β	= beta
γ	= gama
<	= kurang dari
>	= lebih dari

Daftar Singkatan

AKG	= Angka Kecukupan Gizi
AOR	= <i>Adjusted Odd Ratio</i>
ALA	= <i>Amino Levulinic Acid</i>
ASI	= Air Susu Ibu
ANCOVA	= <i>Anlysis of Covariance</i>
ANC	= <i>Ante Natal Care</i>
APC	= <i>Antigen Presenting Cells</i>
BBLR	= Berat Badan Lahir Rendah
BFU-e	= <i>Burst Forming Unit - erythroid</i>
BFU-H	= <i>Burst Forming Unit – hemoglobin</i>
CRP	= C- Reaktif Protein
CD	= <i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	= <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFU-H	= <i>Colony Forming Unit-Hematopoietic</i>
CTL	= <i>Cytotoxic T Cell</i>
DC	= <i>Dendritic Cell</i>
DHF	= <i>Dihydrofolate</i>
DMT	= <i>Divalent Metal Transporter</i>
DNA	= <i>Dioksiribo Nucleid Acid</i>
dL	= Desi Liter

FAO	= <i>Food and Agriculture Organization</i>
FPN	= <i>Ferroportin</i>
Hb	= <i>Hemoglobin</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HCG	= <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HCP	= <i>Hemoglobin Carrier Protein</i>
HRG	= <i>Hemoglobin Responsive Gene</i>
HAMP	= <i>Hepcidin Anti Microbial Peptide</i>
hPL	= <i>human Placental Lactogen</i>
HDL	= <i>High Density Lipoprotein</i>
IL	= <i>Inter Leukin</i>
IOM	= <i>Institute of Medicine</i>
IU	= <i>International Unit</i>
IUFD	= <i>Intra Uterine Fetal Death</i>
IUGR	= <i>Intra Uterine Growth Restriction</i>
IMT	= <i>Indeks Masa Tubuh</i>
KEK	= <i>Kekurangan Energi Kronis</i>
KEMENKES	= <i>Kementerian Kesehatan</i>
Kkal	= <i>Kilo Kalori</i>
LILA	= <i>Lingkar Lengan Atas</i>
LIF	= <i>Leukimia Inhibitor Factor</i>
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
mg	= <i>Mili gram</i>
ml	= <i>Mili liter</i>
min	= <i>minimum</i>
max	= <i>maximum</i>
mRNA	= <i>messenger ribonucleid acid</i>
MHC	= <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NTD	= <i>Neural Tube Deffect</i>
NK	= <i>Natural Killer</i>
NO	= <i>Nitrit Oxyde</i>
PKC	= <i>Protein Kinase C</i>

RBC	= <i>Red Blood Cell</i>
Riskesdas	= Riset Kesehatan Dasar
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGA	= <i>Small of Gestational Age</i>
SK	= Surat Keterangan
SD	= Sekolah Dasar
SMP	= Sekolah Menengah Pertama
SMA	= Sekolah Menengah Atas
SMK	= Sekolah Menengah Kejuruan
SHMT	= <i>Serin Hidroksi Metil Transferase</i>
SI	= Satuan Internasional
Th	= <i>Thyroid Hormone</i>
TNF	= <i>Tumor Necrosis Factor</i>
THF	= <i>Tetra Hidro Folat</i>
TIBC	= <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TReg	= Sel T Regulator
TB	= Tuberkulosis
TC	= <i>Total Choletserol</i>
TG	= Trigliserida
UNICEF	= <i>The United Nation of Children's Fund</i>
UMK	= Upah Minimum Kabupaten
UVB	= Ultra Violet B
UNK	= <i>Uterus Natural Killer</i>

