



**HUBUNGAN ANTARA KADAR Zn DENGAN KADAR FERRITIN &  
HEMOGLOBIN PADA IBU HAMIL**

**OLEH :  
MARIA**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO – RSUP DR.KARIADI**

**SEMARANG**

**2002**

**UPT-PUSTAKA**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR Zn DENGAN KADAR FERRITIN &  
HEMOGLOBIN PADA IBU HAMIL**

**KARYA AKHIR ILMIAH  
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1  
BIDANG STUDI PATOLOGI KLINIK**

**OLEH :  
MARIA**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO-RSUP DR.KARIADI**

**SEMARANG**

**2002**

Karya ilmiah akhir ini telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan tim penguji  
PPDS-1 Patologi Klinik FK UNDIP Semarang

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	661/KI/FK/e/...
Tgl.	14/8 03

Pembimbing II

Dr. Banundari Rachmawati, Sp PK

Pembimbing I

Dr. Purwanto AP, Sp PK

Ketua Program Studi  
Patologi Klinik FK UNDIP

Dr. Lisyani Suromo, Sp PK (K)

Kepala Bagian  
Patologi Klinik FK UNDIP



Dr. Purwanto AP, Sp PK

# HUBUNGAN ANTARA KADAR Zn DENGAN KADAR FERRITIN DAN HEMOGLOBIN PADA IBU HAMIL

Maria AK, Purwanto AP, Banundari RH

## ABSTRAK

### Latar Belakang

Zn merupakan *trace element* yang penting pada masa kehamilan, dimana Zn diperlukan untuk sintesis hemoglobin dan pertumbuhan janin. Beberapa penelitian melaporkan adanya pengaruh Zn terhadap metabolisme Fe. Pengaruh Zn terhadap Fe dimulai dari usus, Zn berkompetisi dengan Fe pada saat penyerapan. Selain itu Zn akan ditransport menggunakan transferin bersama dengan Fe. Zn penting untuk pembentukan *Retinol Binding Protein* untuk membawa vitamin A yang berperan dalam mobilisasi Fe dari hepar. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mencari hubungan antara kadar Zn dengan kadar ferritin dan hemoglobin pada ibu hamil.

### Bahan dan Cara Kerja

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan belah lintang. Data penelitian adalah berasal dari pemenang QUE (*Quality of Undergraduate Education Enhancement*) Project Fakultas Kedokteran UNDIP. Subyek penelitian adalah wanita hamil di Puskesmas Karangawen III Kab. Demak. Jumlah subjek penelitian adalah 67 orang, rerata umur kehamilan 9,7 minggu (SD=3,42) sesuai dengan kriteria inklusi yaitu hamil trimester II. Variabel terikat penelitian adalah kadar Hb dan kadar ferritin serum. Variabel bebas adalah kadar Zn serum. Kadar Hb ditentukan dengan metoda SLS bebas sianida, kadar ferritin diperiksa dengan metode RIA, sedangkan kadar Zn diperiksa dengan metode pemanasan basah menggunakan AAS. Analisa data menggunakan uji korelasi Spearman dan uji  $\chi^2$ . Batas kemaknaan adalah  $p \leq 0,05$  dengan 80% power dan 95% interval kepercayaan.

### Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini diperoleh rata-rata kadar Zn serum adalah 50,4  $\mu\text{g/dl}$ , (rujukan yaitu 50 – 120  $\text{mg/dL}$ ). Tiga puluh delapan subyek (56,7%) dikategorikan sebagai defisiensi Zn dengan rerata kadar Zn adalah 18,2  $\mu\text{g/dL}$  (SD=9,89), sedangkan 29 (43,3%) subyek tidak defisiensi Zn dengan kadar Zn 92,7  $\mu\text{g/dL}$  (SD=30,45). Kadar ferritin serum rata-rata 34,7  $\mu\text{g/L}$  (SD=28,80). Tiga puluh enam subyek (53,7%) dikategorikan defisiensi besi, kadar ferritin 15,1  $\mu\text{g/L}$  (SD=6,76), dan 31 orang (46,3%) normal, kadar ferritin 57,5  $\mu\text{g/L}$  (SD=27,81). Rata-rata kadar Hb pada subyek penelitian adalah dibawah nilai ambang kategori anemia (Hb < 11  $\text{g/dL}$ ) yaitu 10,4  $\text{g/dL}$  (SD=0,77). Lima puluh tiga subyek (79,1%) dikategorikan sebagai anemia, rerata kadar Hb 10,2  $\text{g/dL}$  (SD=0,74), dan 14 (20,9%) orang normal dengan rerata kadar Hb 11,2  $\text{g/dL}$  (SD=0,16). Hasil uji korelasi Spearman didapatkan korelasi yang tidak bermakna antara kadar Zn serum dengan ferritin ( $r=0,078$ ,  $p=0,531$ ), hasil uji  $\chi^2$  juga menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna ( $\chi^2=0,612$ ,  $df=1$ ,  $p=0,434$ ). Hubungan yang tidak bermakna juga didapatkan antara kadar Zn serum dengan kadar Hb ( $r=0,007$ ,  $p=0,064$ ), uji  $\chi^2$  juga menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna ( $\chi^2=3,443$ ,  $df=1$ ,  $p=0,064$ ).

### Kesimpulan

Korelasi yang tidak bermakna antara kadar Zn dengan kadar ferritin dan kadar Hb serum pada wanita hamil.

### Saran

Pengukuran kadar Zn protoporphyrin (ZnPP) darah.

**Kata Kunci:** Anemia kehamilan, Zn, ferritin, hemoglobin

# THE CORRELATION OF BLOOD ZINC WITH FERRITIN AND HEMOGLOBIN CONCENTRATION ON PREGNANT WOMEN

Maria AK, Purwanto AP, Banundari RH

## ABSTRACT

### Background

Zinc is an important trace element during pregnancy, where Zn is used for hemoglobin synthesis and intra uterine foetal growth. Previous studies had shown the effect of Zn towards the Fe metabolism. The effect of Zinc to Iron is begun from the gut. Zinc will compete with Iron during absorption in the gut. Zinc will also compete with Iron during transportation by transferrin. Zinc is also important for Retinol Binding Protein synthesis that carry Vitamin A. Vitamin A is necessary for Iron mobilization from liver. The aim of this study is to investigate the correlation between serum Zinc with ferritin and hemoglobin concentrations on pregnant women.

### Material and Method

This study is an observational study with cross-sectional design. The data were collected from the winner of Medical Faculty Diponegoro University QUE (Quality of Undergraduate Education Enhancement) Project. Subjects were 67 pregnant women who received antenatal care on Karangawen I and II Public Health Care, Demak District Central Java, with gestational period mean was 19,7 week (SD=3,42), according to the inclusion criteria which is second trimester pregnancy. Dependent variables are serum ferritin and hemoglobin concentration, whereas the independent variable is serum Zinc. Hemoglobin concentration was measured by Cyanide Free SLS Method, ferritin concentration was measured by RIA method and Zinc concentration was measured by AAS method. Statistical analyses were using Spearman correlation test and  $\chi^2$  test. The level of significant was  $p \leq 0.05$  with 80% power and 95% of confidence interval.

### Result and Discussion

The average of Zinc concentration was 50,4  $\mu\text{g/dL}$ , (normal reference of serum Zinc concentration is 50 – 120 $\mu\text{g/dl}$ ). Thirty eight subjects (56,7%) were categorized as Zinc deficiency with average Zinc level was 18,2  $\mu\text{g/dL}$  (SD=9,89), whereas 29 subjects (43,3%) were not Zinc deficiency with average Zinc level was 92,7  $\mu\text{g/dL}$  (SD=30,45). The overall average level of ferritin was 34,7  $\mu\text{g/L}$  (SD=28,80). Thirty six subjects were categorized as iron deficiency with mean ferritin level was 15,1  $\mu\text{g/L}$  (SD=6,76), 31 subjects (46,3%) have normal iron status with ferritin level was 57,5  $\mu\text{g/L}$  (SD=27,81). This level is under the threshold of anemia in pregnancy category (Hb < 11 g/dL) which was 10,4 g/dL (SD=0,77). Fifty three subjects (79,1%) was categorized as anemia with hemoglobin concentration was 10,2 g/dL (SD= 0,74), 14 subjects (20,9%) were normal with hemoglobin concentration was 11,2 g/dL (SD=0,16). Spearman-Rank correlation test showed the correlation between serum Zinc and Ferritin concentration was not significant ( $r=0,078$ ,  $p=0,531$ ), categorical analysis by  $\chi^2$  also showed the correlation between serum Zinc and ferritin concentration was not significant ( $\chi^2=0,612$ ,  $df=1$ ,  $p=0,434$ ). Similar result also was found on correlation between serum Zinc and Hemoglobin concentration ( $r=0,007$ ;  $p=0,064$ ),  $\chi^2$  also showed the correlation between serum Zinc and hemoglobin was significant ( $\chi^2=3,443$ ,  $df=1$ ,  $p=0,064$ ).

### Conclusion

There is no significant correlation between serum Zinc concentration with Ferritin and Hemoglobin concentration.

### Suggestion

Further study is needed with more parameters to find out the correlation between Zinc with serum ferritin and hemoglobin concentration.

**Keywords:** Anemia in pregnancy, Zinc, ferritin, hemoglobin

## RIWAYAT HIDUP

Nama : Maria,dr  
Alamat : Jl. H.A. Salim VI/4 Pekalongan  
Tempat tanggal lahir : Pekalongan, 21 Mei 1964  
Agama : Islam  
Nama orang tua : H. A. Kadir Muhammad  
Hj. Saidah Ibrahim (Alm)  
Status perkawinan : Kawin  
Suami : Mayor CKU Ikhsan GN, BSBA  
Anak : 1. Nibrassa Ulinnuha  
2. Muhammad Nadhir N T  
Riwayat pendidikan : 1. Lulus SD Islam I Pekalongan, 1976  
2. Lulus SMP Islam Pekalongan, 1980  
3. Lulus SMA Islam Pekalongan, 1983  
4. Lulus FK Unissula Semarang, 1992

## KATA PENGANTAR

Dengan menyebut Asma Allah SWT, Yang Maha Pengasih dan Penyayang Umatnya serta yang telah melimpahkan berkah dan rahmatNya sehingga kami dapat menyelesaikan tulisan ini sebagai karya akhir dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis –1 Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran UNDIP, RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Sehubungan dengan selesainya karya akhir, perkenankanlah dengan tulus hati kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Purwanto AP, Sp PK selaku pembimbing karya akhir ini dan Kepala Bagian Patologi Klinik FK UNDIP juga sebagai guru kami yang telah memberi kesempatan, motivasi serta inovasi yang memperkaya bekal keilmuan kami. Terima kasih yang dalam dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada dr. Banundari Rachmawati, Sp PK selaku pembimbing karya akhir ini dan juga guru kami yang telah banyak memberikan perhatian, dorongan, dukungan, bimbingan dan waktunya. Terima kasih yang dalam juga kami sampaikan kepada dr. Lisyani Suromo, Sp PK (K) selaku Ketua Program Studi PPDS-1 Patologi Klinik FK UNDIP sekaligus guru kami yang telah memberi kesempatan, dukungan, perhatian dan motivasi yang tidak pernah terputuskan kepada kami untuk menyelesaikan karya akhir dan pendidikan kami. Terima kasih dan hormat yang dalam kami haturkan kepada dr. M I Tjahjati Djoko Moeljono, Sp PK, guru kami yang telah banyak memberikan bantuan, dorongan, dukungan, perhatian, bimbingan dan motivasi kepada kami sehingga kami dapat kembali bersemangat menyelesaikan studi.

Rasa terima kasih dan penghargaan yang dalam juga kami haturkan kepada dr. Latijani Djamil, Sp PK (K) selaku Kepala Instalasi Laboratorium dan guru kami yang telah memberi kesempatan untuk menimba ilmu dan menggunakan fasilitas yang disediakan di Laboratorium RS DR.Kariadi Semarang. Kepada dr. Imam Budi Wiyono, Sp PK, guru kami yang selalu menyediakan waktu berkonsultasi dan memberi dorongan semangat untuk selalu optimis dan berpikiran positif di dalam menyelesaikan pendidikan, kami haturkan beribu terima kasih. Kepada dr. Affandi Ikhsan, Sp PK(K), dr. Pradana, Sp PK (K) dan dr. Sabardiman, Sp PK (K) , guru senior kami yang memberi ilmu dan menjadi panutan kami di dalam menyelesaikan pendidikan ini, kami ucapkan beribu terima kasih. Kepada dr. Indrawati, Sp PK, dr. Indranila, Sp PK dan dr.Herniah, Sp PK kami ucapkan terima kasih atas bantuan dan dukungannya dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Penghargaan yang setinggi-tingginya serta terima kasih yang sebesar-besarnya kami sampaikan kepada DR.dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS yang telah memberi kami kesempatan untuk bergabung dalam penelitian ini dan tanpa pamrih telah banyak membantu kami di dalam menyelesaikan hasil karya akhir ini khususnya dari pengumpulan data hingga metodologi penelitian.

Rasa terima kasih dan penghargaan yang dalam juga kami haturkan kepada Prof. dr. Kabulahman, Sp KK (K) , Dekan FK UNDIP dan dr. H. Gatot Suharto, M Kes, MMR, Direktur RSUP Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir dan pendidikan kami.



Terima kasih dan penghargaan kepada yang kami hormati segenap Tim Penguji PPDS-1 Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah meluangkan waktu dan memberi kesempatan untuk mempertahankan karya akhir ini.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Slamet Widodo, dr. Aries beserta segenap karyawan Puskesmas Karangawen, Kecamatan Karangawen, Kabupaten Demak, dan tidak lupa pada para subjek penelitian atas kesediaannya berpartisipasi hingga terlaksananya penelitian ini. Terima kasih juga kami haturkan kepada Pimpinan dan staf Laboratorium GAKY FK UNDIP, terutama mbak Ana, mbak Ina, mbak Farida dan mas Joko. Dan tidak lupa semua teman seperjuangan residen Patologi Klinik yang banyak memberikan motivasi, dukungan dan bantuan tanpa pamrih.

Kami haturkan terima kasih yang dalam dan hormat setinggi-tingginya kepada almarhumah Ibunda tercinta serta abah dan kakak – kakakku atas bantuan moril maupun material, kasih sayang, doa restu, semangat dan kesempatan yang telah diberikan selama ini. Terima kasih untuk suami dan juga terima kasih Ibas dan Nadhir yang telah memberi kekuatan sehingga umi bisa menyelesaikan karya akhir dan pendidikan ini. Terima kasih yang tak terhingga untuk adikku Frida, atas jasanya yang telah banyak memberi bantuan, dorongan, semangat dan motivasi sehingga kakak bisa menyelesaikan karya akhir dan pendidikan ini. Terima kasih juga untuk Ika atas jasanya dalam menyelesaikan karya akhir ini serta mas Dian yang banyak membantu hingga karya akhir ini selesai.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangannya, karena itu saran dan kritik akan kami terima dengan hati terbuka demi perbaikan dimasa mendatang. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan hidayahNya. Amin.

Semarang, Desember 2002

## DAFTAR ISI

JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
ABSTRAK .....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Perumusan masalah .....	3
1.3. Tujuan penelitian .....	3
1.4. Manfaat penelitian .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Hemoglobin .....	4
2.1.2. Hemodilusi pada wanita hamil .....	5
2.2. Zat besi .....	7
2.3. Ferritin .....	9
2.4. Kebutuhan besi pada kehamilan .....	10
2.5. Zn .....	13

2.6. Interaksi Zn dengan Ferritin dan Hemoglobin .....	16
2.7. Kerangka teori .....	21
2.8. Kerangka konsep .....	22
2.9. Variabel penelitian .....	22
2.10. Hipotesis penelitian .....	22
2.11. Definisi operasional variabel .....	22
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Ruang lingkup penelitian .....	24
3.2. Jenis penelitian .....	24
3.3. Populasi dan sampel penelitian .....	24
3.4. Prosedur penelitian .....	26
3.5. Analisa data .....	27
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1. Hasil pemeriksaan kadar Zn, Ferritin dan Hemoglobin .....	28
4.2. Distribusi status besi, status Hb dan status Zn .....	29
4.3. Distribusi status Zn ibu hamil dg kejadian defisiensi besi .....	30
4.4. Distribusi status Zn ibu hamil dg status Hb .....	30
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1. Kesimpulan .....	34
5.2. Saran .....	34
DAFTAR PUSTAKA .....	36

## DAFTAR TABEL

1. Rerata kadar Zn, ferritin dan hemoglobin pada subyek penelitian .....	28
2. Distribusi kejadian defisiensi besi, anemia dan status Zn pada ibu hamil .....	29
3. Distribusi status Zn dan status besi pada ibu hamil .....	30
4. Distribusi status Zn dan status Hb pada ibu hamil .....	31

## DAFTAR GAMBAR

1. Skema perjalanan besi di dalam tubuh .....	9
2. Penyaluran seng di dalam tubuh .....	16
3. Interaksi mikronutrien lain terhadap besi .....	17
4. Zn sebagai pengganti Fe .....	20

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Perijinan

Lampiran 2 : Ethical Clearance

Lampiran 3 : Inform Concern

Lampiran 4 : Lembar kuisisioner

Lampiran 5 : Pemeriksaan laboratorium

1. Pemeriksaan kadar Hb dengan metode SLS bebas sianida
2. Pemeriksaan kadar Ferritin dengan metode IRMA
3. Pemeriksaan kadar Zn dengan metode pemanasan basah menggunakan  
AAS (Atomic Absorption Spectrophotometer)

Lampiran 6 : Hasil analisis

Lampiran 7 : Dokumentasi

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Anemia defisiensi pada ibu hamil merupakan salah satu masalah utama di Indonesia, karena meningkatkan resiko morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi. Pada Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1992 didapatkan prevalensi anemia pada ibu hamil nasional adalah 63,5%, sedangkan pada SKRT tahun 1995 menurun menjadi 50,9%.<sup>1,2</sup>

Seperti negara berkembang yang lain, di Indonesia penyebab anemia adalah defisiensi mikronutrien dengan penyebab terbanyak defisiensi besi.<sup>1</sup> *Intake* mikronutrien yang lebih rendah dari jumlah yang dianjurkan bisa memperbesar resiko terhadap timbulnya defisiensi mikronutrien<sup>3</sup>. Didaerah dengan prevalensi anemia gizi besi yang tinggi, prevalensi defisiensi Zn dan vitamin A diperkirakan tinggi juga. Dugaan ini didasarkan pada pengetahuan bahwa penyebab utama dari defisiensi besi, Zn dan vitamin A adalah rendahnya asupan, rendahnya ketersediaan biologik (*bioavailability*) dan tingginya zat penghambat absorpsi dalam diet sehari-hari<sup>3,4</sup>. Pada negara berkembang, kebanyakan makanan pokok berasal dari sumber nabati, sementara konsumsi produk hewannya rendah, akibatnya asupan dan ketersediaan besi, Zn, sering rendah.<sup>5</sup>

Zn adalah *trace element* yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin. Kebutuhan Zn meningkat selama periode pertumbuhan yang cepat, khususnya saat kehamilan.<sup>6,7,8</sup> Defisiensi Zn yang berat dapat berakibat keterlambatan pertumbuhan janin karena Zn dibutuhkan untuk pertumbuhan janin,

jadi apabila transfer Zn ke janin berkurang akan mengakibatkan keterlambatan pertumbuhan janin, selain itu juga akan mengakibatkan perkembangan bayi yang abnormal dan persalinan sulit.<sup>5</sup> Zn merupakan kofaktor banyak enzim diantaranya enzim Aminolevulinic acid dehydratase yang memproduksi heme.<sup>9</sup> Kekurangan Zn akan menghambat pembentukan hemoglobin, akibatnya kadar Hb rendah.<sup>10</sup> Zn adalah zat gizimikro lain yang secara teoritis bisa mempengaruhi metabolisme besi. Zn banyak disebut berinteraksi dengan besi baik secara langsung maupun lewat interaksinya dengan gizimikro, utamanya vitamin A<sup>3,5</sup>. Zn akan berkompetisi dengan Fe yang berasal dari diet nabati sedangkan dengan hewani tidak. Mayoritas penduduk Indonesia mengkonsumsi protein nabati jadi kemungkinan asupan Fe meningkat (misal pada suplementasi) akan menekan Zn, maka bila kadar Fe meningkat kemungkinan kadar Zn akan turun disamping itu bila mengalami defisiensi Fe maka Hb akan menurun.<sup>11</sup>

Pada ibu hamil penurunan kadar Zn selain disebabkan karena hemodilusi, juga disebabkan oleh transfer Zn dari ibu ke janin. Konsumsi makanan utama yang berasal dari sumber nabati akan menghambat penyerapan Zn, selain itu konsumsi besi folat akan menyebabkan kadar besi anorganik meningkat, tetapi menyebabkan kadar Zn menjadi rendah.<sup>5,12</sup> Berdasarkan uraian diatas dapat diketahui pentingnya pengaruh Zn terhadap ferritin dan Hb pada masa kehamilan, oleh karena itu dipandang perlu untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar Zn dengan ferritin dan hemoglobin pada ibu hamil.



## **1.2 Perumusan masalah.**

Berdasarkan latar belakang yang ada maka masalah yang akan dikaji pada penelitian ini adalah, apakah terdapat hubungan antara kadar Zn dengan kadar ferritin dan hemoglobin pada ibu hamil trimester II ?

## **1.3. Tujuan Penelitian.**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Menjelaskan hubungan antara kadar Zn dengan kadar ferritin dan hemoglobin pada ibu hamil trimester II.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Mendiskripsikan kadar Zn pada ibu hamil trimester II.
2. Mendiskripsikan kadar ferritin pada ibu hamil trimester II.
3. Mendiskripsikan kadar hemoglobin pada ibu hamil trimester II.
4. Menjelaskan hubungan antara kadar Zn dengan kadar ferritin ibu hamil trimester II.
5. Menjelaskan hubungan antara kadar Zn dengan kadar hemoglobin ibu hamil trimester II.

## **1.4. Manfaat penelitian.**

Memberikan informasi mengenai hubungan kadar Zn serum dengan kadar ferritin dan hemoglobin pada ibu hamil trimester II.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Hemoglobin

Fungsi utama dari eritrosit adalah mengangkut hemoglobin, sedangkan hemoglobin akan mengangkut oksigen yang berasal dari paru – paru ke jaringan. Apabila hemoglobin ini terlepas bebas di dalam plasma manusia, yakni kurang lebih 3% akan bocor melalui membran kapiler masuk ke dalam ruang jaringan atau melalui membran glomerulus pada ginjal terus masuk ke dalam Simpai Bowman ketika darah tersebut melewati kapiler. Agar hemoglobin tetap berada dalam aliran darah, maka harus berada di dalam eritrosit.<sup>13,14</sup> Proses maturasi eritrosit dan proliferasi sel berjalan secara simultan sehingga menghasilkan eritrosit dengan berbagai umur.<sup>14</sup>

Sintesis hemoglobin dimulai di dalam eritroblas, berlangsung pada stadium CFU-E (Colony Forming Unit-Eritroid), pada stadium basofilik eritroblast, kadar hemoglobin sudah dapat terdeteksi oleh pengecatan Romanowsky. Sintesa hemoglobin terus berlanjut sampai stadium ortokromatik, kemudian menurun sesudah denekluasi dan dilanjutkan dalam jumlah kecil pada stadium retikulosit, jika retikulosit meninggalkan sumsum tulang dan masuk ke dalam aliran darah, retikulosit tetap membentuk hemoglobin dalam jumlah kecil selama beberapa hari atau sesudahnya.<sup>14,15</sup>

### 2.1.2. Hemodilusi pada wanita hamil.

Pada kehamilan, terjadi perubahan-perubahan fisiologis yang menyebabkan berbagai dinamika dalam asupan makanan, sehingga pada tiap trimester terjadi keadaan yang spesifik baik dalam kebutuhan zat gizi maupun penggunaannya dalam tubuh.<sup>16,17</sup>

Pada trimester pertama kehamilan, terjadi penurunan kebutuhan-kebutuhan, karena tidak terjadi haid. Pada masa ini terjadi perubahan hemodinamika awal berupa vasodilatasi umum dan mulai terjadi kenaikan volume plasma dalam jumlah sedikit secara perlahan-lahan. Dengan demikian volume darah wanita hamil bertambah secara perlahan pada trimester pertama. Diketahui pula, terjadi penurunan aktivitas eritropoetik, dengan penurunan jumlah eritrosit dan retikulosit dalam jumlah kecil, serta peningkatan konsentrasi ferritin dalam serum.<sup>16,17,18</sup>

Pada trimester kedua terjadi kenaikan volume darah yang mencolok sampai lebih dari 45%. Besarnya kenaikan volume plasma berkisar 50%, sedangkan peningkatan masa eritrosit sebesar 35%.

Pada wanita hamil sering dijumpai anemia defisiensi besi. Pada defisiensi besi, terjadi penurunan cadangan besi dalam tubuh, termasuk ferritin serum. Kadar ferritin serum merupakan indikator yang paling dini menurun pada keadaan dimana cadangan besi tubuh berkurang.<sup>17,18</sup>

Anemia selama kehamilan berbahaya untuk janin. Bila kadar Hb < 10 g/dl pada usia kehamilan kurang dari 24 minggu, akan terjadi peningkatan risiko kejadian bayi berat lahir rendah, kelahiran preterm serta meningkatnya mortalitas

perinatalnya.<sup>18</sup> Anemia defisiensi besi dini menyebabkan defisit kognitif yang permanen sifatnya.<sup>19</sup>

Anemia juga berpengaruh terhadap persalinan dan nifas yaitu : abortus, partus prematurus, inersia uteri dan partus lama, atonia uteri, perdarahan, syok, infeksi intrapartum dan puerperium<sup>16,18</sup>

Persentasi ibu hamil anemia dengan sosial ekonomi rendah lebih besar dibandingkan ibu hamil dengan sosial ekonomi tinggi. Prevalensi anemia berat pada ibu hamil yang melakukan pemeriksaan antenatal tidak lengkap lebih besar dibandingkan dengan ibu hamil yang melakukan pemeriksaan ante natal lengkap.<sup>19,20</sup>

Rendahnya konsumsi makanan yang banyak mengandung besi (Fe) dan Zinc (Zn) misalnya daging, terutama jenis daging merah, dan tingginya konsumsi makanan yang banyak mengandung inhibitor absorpsi Fe dan Zn misalnya fitat atau sejumlah serat makanan dan kalsium, akan menyebabkan defisiensi Fe dan Zn. Besi dan Zn adalah komponen essensial dalam otak dan terlibat dalam perkembangan otak dan fungsi sistem saraf pusat.<sup>21,22</sup>

Kadar Hb pada saat kehamilan yang direkomendasikan oleh WHO adalah Hb lebih dari 11,0 g/dl . Kriteria Anemia pada kehamilan apabila kadar Hb < 11,0 g/dL.<sup>19</sup>

## 2.2. **Zat Besi**

Besi sangat penting untuk produksi Hb yang berfungsi untuk mengirim oksigen dari paru – paru ke jaringan tubuh dan untuk sintesis enzim besi yang dibutuhkan untuk pemanfaatan oksigen guna memproduksi energi seluler.<sup>23</sup>

Ketersediaan besi tinggi dalam daging, ayam, ikan sedangkan dalam sereal dan kacang-kacangan ketersediaan biologiknya sedang. Besi di dalam sayur-sayuran terutama yang mengandung oksalat tinggi seperti bayam mempunyai ketersediaan biologik rendah.<sup>24</sup>

Besi dalam makanan dapat berbentuk besi heme yang terutama terkandung dalam produk hewani dan besi non heme yang berasal dari produk nabati. Sebagian besar besi dalam diet (88%) berupa besi non heme dan terutama terdiri atas garam besi dan besi non heme dibebaskan dari ikatan organik di dalam lambung. Besi dalam bentuk ferri direduksi menjadi bentuk ferro dengan adanya HCl dan vitamin C yang terdapat dalam makanan. Absorpsi terutama terjadi dibagian atas usus halus.<sup>23,24</sup> Absorpsi besi cenderung rendah pada makanan seperti sereal dan kacang-kacangan. Kandungan fitat dalam sereal, kalsium dan fosfor dalam susu, tanin dalam teh dan polifenol pada berbagai macam sayuran dapat menghambat absorpsi besi dengan cara menurunkan ke larutan besi non heme yang terkandung dalam makanan. Zat pemacu utama adalah asam askorbat dari buah-buahan dan sayuran dan peptida yang dicerna parsial dari jaringan otot.<sup>23</sup> Besi heme langsung diabsorpsi dalam bentuk utuh, dan komposisi makanan hanya sedikit pengaruhnya. Meskipun besi heme jumlahnya hanya 10 % sampai 15 % dari asupan besi dalam diet pada populasi dengan asupan daging

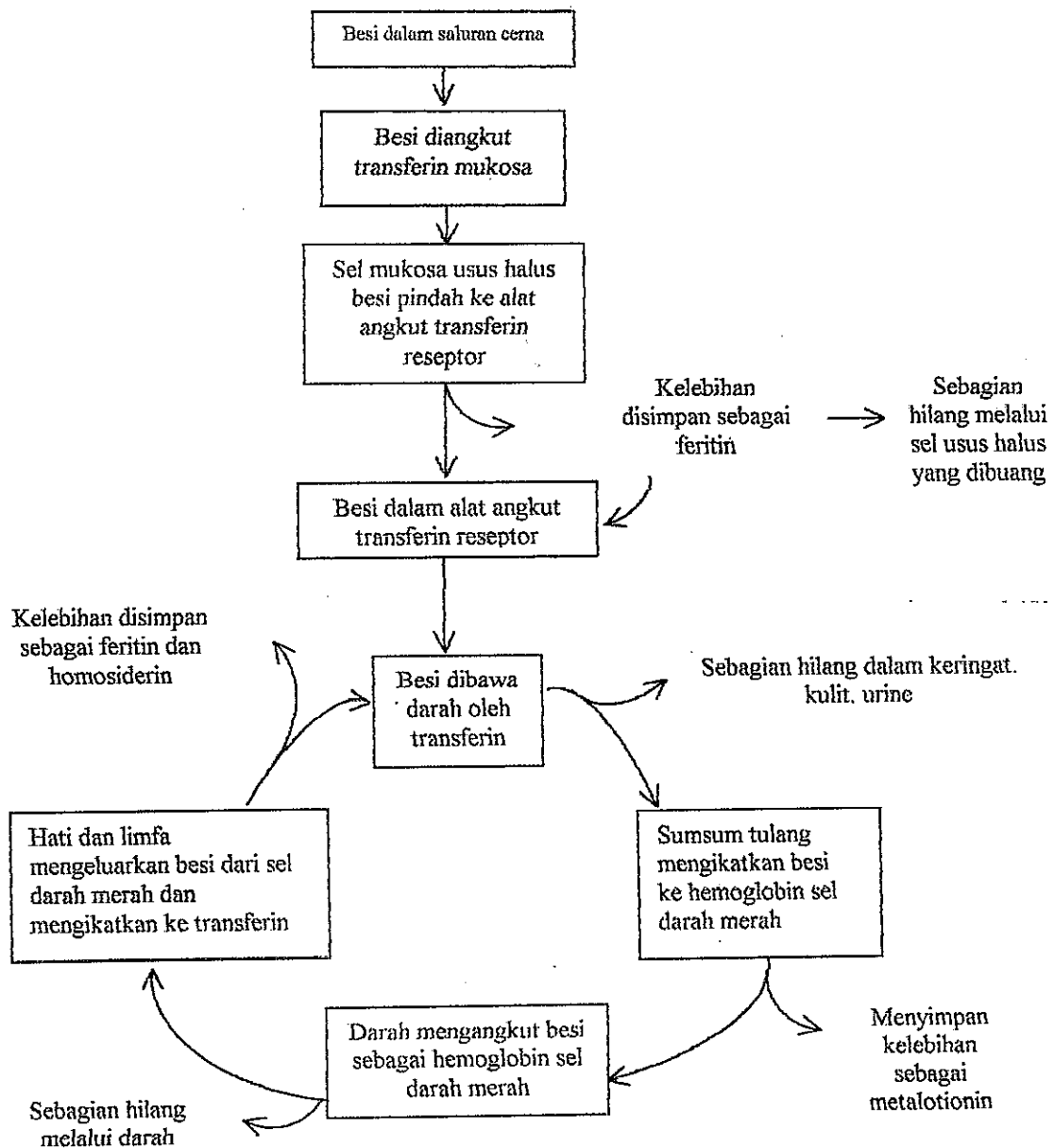
yang tinggi, namun kontribusinya lebih dari 40 % dari jumlah total besi yang diabsorpsi.<sup>25</sup>

Besi heme langsung diserap dalam mukosa usus sehingga kompleks porfirin utuh. Sedangkan besi non heme yang terdiri atas garam besi, absorpsinya sangat terpengaruh oleh kelarutannya di usus halus. Jika ada fitat, kalsium, fosfor, tanin dan polifenol, besi akan membentuk garam yang tak bisa diserap oleh usus.

Transport besi dari satu organ ke organ lain dilakukan oleh protein transport besi plasma yang disebut apotransferin yang memiliki dua tempat pengikat besi permolekul. Masing-masing tempat tersebut dapat mengikat satu feri bersama-sama ion  $\text{HCO}_3^-$ . Kompleks apotransferin feri disebut transferin.<sup>26</sup> Transferin mengirim besi ke dalam sel-sel melalui reseptor transferin (TfR). Transferin yang ada di mukosa usus membawa besi dari saluran cerna ke dalam sel mukosa usus dan memindahkannya ke reseptor transferin yang ada di dalam sel mukosa usus. Besi diserap di usus kemudian dibawa oleh darah, jaringan yang membutuhkan akan mengambil besi. Reseptor transferin yang akan memasukkan besi ke dalam jaringan. Jika telah masuk dalam jaringan, reseptor transferin akan ke permukaan lagi, jika ada besi lagi akan ditangkap. Reseptor transferin mengangkut besi melalui darah ke semua jaringan tubuh. Jumlah reseptor transferin yang terdapat pada membran sel bergantung pada kebutuhan tiap sel.<sup>24</sup>

Pada trimester pertama kehamilan terjadi penghematan 0,56 mg besi/hari atau 160mg selama kehamilan. Ekskresi besi hanya berkisar 0,8mg/hari atau 230mg selama kehamilan, lewat saluran cerna, kulit dan urin.<sup>16,17</sup> Pada trimester kedua dimana terjadi hemodilusi, kebutuhan besi mulai meningkat dan terus berlanjut sampai saat kehamilan berakhir.<sup>16</sup>

Gambar 1 memperlihatkan alur perjalanan besi dalam tubuh.<sup>21</sup>



Gambar 1: Skema perjalanan besi di dalam tubuh

(Sunita A,2001)<sup>24</sup>

### 2.3. Ferritin

Untuk menilai status besi selama ini dipakai konsentrasi besi serum, transferin dan ferritin serum. Sensitivitas saturasi transferin yang rendah dan adanya fluktuasi kadar besi serum dari jam ke jam, maka penilaiannya kurang efisien dibandingkan dengan kadar ferritin untuk mendiagnosis defisiensi besi, yang merupakan satu-satunya kondisi yang terkait dengan penurunan konsentrasi ferritin serum.<sup>27</sup>

Ferritin berperan sebagai cadangan dan merupakan protein penyimpan besi yang paling utama, terutama terletak di lien, hati dan sumsum tulang. Protein ini juga dapat dijumpai di sel mukosa usus halus, plasenta, ginjal, testis, otot skeletal dan plasma.<sup>28</sup>

Konsentrasi ferritin serum secara signifikan lebih tinggi pada wanita yang mengkonsumsi suplemen besi prenatal. Status ferritin maternal berbanding terbalik dengan persentase absorpsi besi. Wanita dengan konsentrasi ferritin lebih dari 30 µg/L mampu mengabsorpsi suplemen besi lebih sedikit dibandingkan wanita yang konsentrasi ferritin serum kurang atau sama dengan 30 µg/L.<sup>29</sup>

Menurut Tam KF, fungsi ferritin yang terpenting adalah menyediakan besi untuk sintesis protein yang mengandung besi termasuk hemoglobin, myoglobin.<sup>28</sup> Konsentrasi ferritin serum berkorelasi signifikan dengan Hb. Konsentrasi ferritin serum pada awal trimester ke tiga kehamilan berkorelasi paling kuat dengan kadar Hb.<sup>27</sup>



Ferritin serum spontan akan meningkat dalam beberapa bulan setelah persalinan pada sebagian besar wanita yang menderita defisiensi besi ringan pada kehamilan tahap lanjut karena adanya besi yang di lepas oleh penurunan massa sel darah merah<sup>23</sup>

### 2.3. Kebutuhan besi pada kehamilan

Kehamilan merupakan kondisi yang banyak menghabiskan cadangan besi pada wanita usia subur. Pada tiap kehamilan seorang ibu kehilangan rata-rata 680 mg besi, jumlah ini ekuivalen dengan 1300 ml darah. Di daerah katulistiwa besi lebih banyak keluar melalui keringat, sedangkan masuknya besi yang dianjurkan setiap harinya untuk wanita hamil 17 mg. Untuk memenuhi kebutuhan meningkatnya volume darah selama kehamilan, ibu hamil membutuhkan tambahan 450 mg besi.<sup>29,30</sup>

Pada kehamilan kebutuhan besi lebih besar dibandingkan dengan keadaan tidak hamil karena selama kehamilan lebih banyak dibutuhkan zat besi terutama untuk mensuplai pertumbuhan janin, plasenta dan menambah massa sel darah merah maternal. Pada ibu hamil trimester pertama kebutuhan besi berkurang karena tidak menstruasi, sejalan dengan bertambahnya usia kehamilan kebutuhan besi untuk pertumbuhan janin terus meningkat sesuai berat badan janin pada trimester kedua dan tingkat kebutuhan paling tinggi terjadi selama trimester ketiga kehamilan karena dipergunakan untuk mendukung eritropoiesis janin dan penimbunan besi di plasenta.<sup>23,31</sup>

Kebutuhan besi yang diabsorpsi, perkiraan absorpsi besi dan perkiraan kebutuhan besi pada wanita hamil sangat tergantung pada konsentrasi hemoglobin.<sup>16</sup> Absorpsi besi turun selama trimester pertama kehamilan,

meningkat selama trimester kedua dan meningkat terus sepanjang kehamilan. Selama bulan-bulan pertama post partum, absorpsi besi tetap tinggi sehingga memungkinkan pulihnya kembali cadangan besi tubuh sehingga pemberian besi pada trimester kedua dan selanjutnya sangat bermanfaat bagi wanita hamil.<sup>32</sup>

Pada kehamilan darah bertambah banyak, dimana plasma bertambah 30% sedangkan eritrosit 18% sehingga terjadi hemodilusi yang dianggap sebagai penyesuaian diri secara fisiologis pada kehamilan dan bermanfaat bagi kehamilan yaitu meringankan beban jantung karena harus bekerja lebih berat selama kehamilan, selain itu akibat hidremia *cardiac output* meningkat. Bila viskositas darah rendah, kerja jantung menjadi lebih ringan, resistensi perifer juga berkurang sehingga tekanan darah tidak naik. Selain itu pada waktu persalinan terjadi perdarahan sehingga unsur besi yang hilang lebih sedikit dibandingkan bila darah itu tetap kental.<sup>33,34</sup>

Bila cadangan besi mencukupi saat mulai hamil, maka keseimbangan besi dapat dipertahankan selama kehamilan.. Seorang wanita yang rutin mengkonsumsi makanan yang mengandung besi dalam jumlah besar maka cadangan besi sebelum kehamilan yang besarnya 300mg tercukupi, tetapi bila konsumsinya kurang optimal akan dibutuhkan cadangan besi dalam jumlah yang lebih tinggi.<sup>31</sup>

Pada awal kehamilan ferritin serum mengalami kenaikan ringan, hal ini dimungkinkan karena turunnya aktivitas eritropoetik sehingga besi dialihkan ke cadangan. Tetapi setelah itu konsentrasi ferritin serum turun sampai 50 % pada pertengahan kehamilan. Hal ini mencerminkan adanya hemodilusi dan mobilisasi

besi dari tempat cadangan untuk memenuhi kebutuhan yang meningkat akibat kehamilan.

Ibu hamil dan bayi yang sedang tumbuh termasuk yang paling rentan menderita defisiensi besi serta harus mampu menyerap zat besi lebih banyak dari pada yang hilang dari tubuh.<sup>23</sup>

Perbedaan yang terjadi antara jumlah cadangan besi yang tersedia dan jumlah kebutuhan zat besi pada kehamilan normal tidak dapat dikompensasi oleh penyerapan dari saluran cerna maka akan menimbulkan anemia defisiensi besi.<sup>30</sup>

Kekurangan besi dibagi atas 3 stadium yaitu : berkurangnya cadangan besi, gangguan produksi Hb, anemia defisiensi besi. Berkurangnya cadangan besi ditandai dengan kadar feritin serum yang rendah pada kehamilan saat trimester ketiga baik yang mendapat suplemen besi maupun tidak. Gangguan produksi Hb menunjukkan kurangnya suplai besi bagi sel darah merah namun Hb masih termasuk dalam rentang rujukan normal.

Anemia defisiensi besi dapat mengganggu perkembangan mental dan psikomotor pada anak, meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu dan anak saat persalinan, menurunkan performan pekerjaan dan menurunkan daya tahan terhadap infeksi.<sup>25</sup>

Untuk mencegah jangan sampai cadangan besi rendah , penurunan besi tahap pertama sampai stadium gangguan produksi Hb stadium kedua atau anemia defisiensi besi, stadium ke tiga maka perlu pemberian suplementasi besi saat hamil.<sup>23</sup>

Interfensi pertama untuk defisiensi besi adalah suplementasi pada wanita hamil dan anak-anak dengan tablet besi. Program penyuluhan yang tepat harus

dikembangkan mengikuti program suplementasi disamping masalah distribusi suplementasi besi.<sup>35</sup>

Pemberian suplemen besi prenatal memiliki efek yang positif terhadap status besi ibu hamil. Konsentrasi ferritin serum secara signifikan lebih tinggi pada wanita yang mengkonsumsi suplemen besi prenatal.<sup>29</sup>

## 2.5. Zn

Zn merupakan salah satu mikronutrien esensial yang ditemukan terutama dalam makanan yang kaya protein. Sumber terbaik Zn dalam diet berasal dari daging, ikan, hati, dan tiram.<sup>37,38</sup> Zn sangat penting bagi kesehatan pada sejumlah populasi seperti anak yang sedang tumbuh, ibu hamil, usia lanjut dan orang yang menderita alergi atau penyakit kronis.<sup>36</sup>

Kebutuhan Zn pada manusia menurut para ahli berbeda-beda. RDA atau *Recommended Daily Allowances* untuk Zn pada orang dewasa 15 mg, namun asupan harian pada sebagian besar populasi ternyata kurang dari jumlah itu, khususnya pada lansia dan remaja yang sedang tumbuh pesat yang banyak mengkonsumsi *junk food*.<sup>35,36</sup>

Meskipun asupan Zn dari makanan antara 5 - 10 mg per hari, tetapi jumlah yang di absorpsi lebih rendah, yaitu kurang dari 10 %nya<sup>37,38</sup>. Absorpsi Zn berkurang dengan adanya makanan berserat dan fitat. Di dalam usus, Zn makanan dapat terikat pada fitat membentuk kompleks fitat - Zn yang sulit diabsorpsi.<sup>39,40</sup>

Tanin dan oksalat yang ada dalam sayuran juga terlibat dalam absorpsi Zn, sedangkan asam sitrat, asam palmitat dan asam pikolinik dapat meningkatkan absorpsi Zn.<sup>40</sup>

Zn, seperti juga besi, dapat ditranspor ke dalam sel mukosa oleh protein pengikat Zn. Setelah diabsorpsi dan ditransfer dalam plasma, Zn terikat pada tiga komponen. Zn berada dalam plasma darah diangkut oleh albumin (60 – 70 %),  $\alpha$  macroglobulin (30 – 40 %), transferin dan asam amino bebas.<sup>41</sup> Dari darah, Zn menuju ke beberapa jaringan, jumlahnya sesuai dengan kebutuhan masing-masing jaringan. Zn diangkut ke hati sebelum didistribusikan kembali pada jaringan lain.<sup>42</sup>

Diet yang banyak berasal dari sumber nabati menyebabkan asupan Zn kurang *bioavailabel* dibandingkan dengan diet dari sumber hewani.<sup>5</sup> Daging mamalia, unggas, ikan dan krustasea merupakan sumber makanan yang kaya kandungan Zn nya, dan makanan tersebut tidak mengandung fitat. Telur dan produk susu kandungan Zn nya lebih rendah. Sereal dan tumbuhan polong memiliki kadar Zn sedang namun karena kandungan fitatnya yang tinggi maka jumlah Zn yang dapat diserap menjadi berkurang.<sup>45</sup>

Zn ikut berperan dalam reaksi yang berkaitan dengan sintesis atau degradasi metabolit major seperti halnya karbohidrat, lipid, protein dan asam nukleat. Zn berkaitan dengan stabilitas protein dan struktur asam nukleat serta integritas dari organel subseluler<sup>42</sup>.

Zn dianggap relatif tidak toksik, khususnya pada pemakaian peroral. Namun manifestasi gejala-gejala toksisitas (mual, muntah, nyeri epigaster, letargi dan kelelahan) dapat timbul manakala Zn dikonsumsi dalam jumlah yang sangat tinggi.<sup>45</sup> Apabila asupan Zn meningkat, homeostasis dipertahankan melalui peningkatan ekskresi urine dan ekskresi endogen melalui feses<sup>43</sup>. Menurut

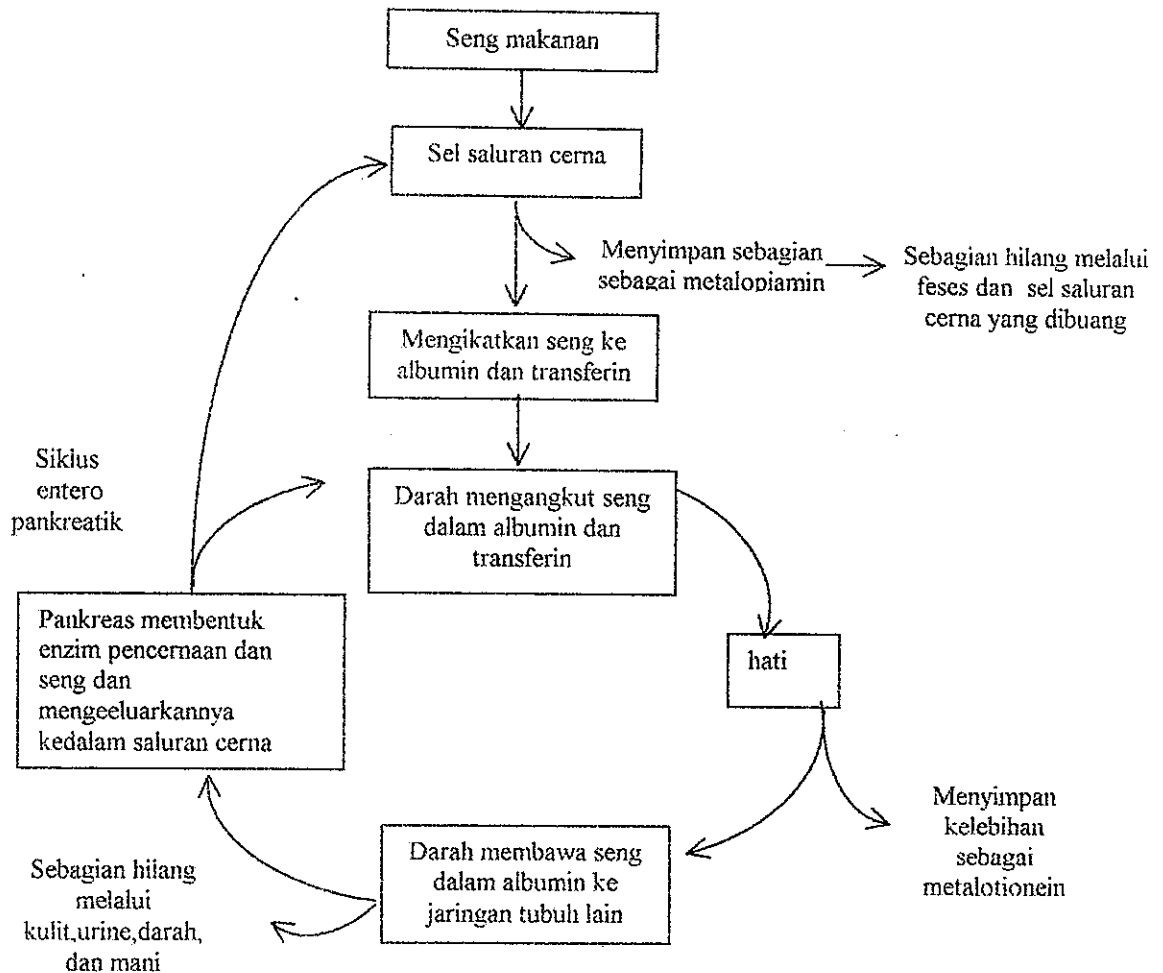
Kirksey, jika Zn dalam bentuk nabati akan berkompetisi dengan besi sehingga besi yang akan diserap banyak, sedangkan Zn dari sumber hewani tidak demikian.

Zn dalam sayuran kurang dapat diserap dengan baik. Asupan Zn dari sumber nabati memiliki hubungan positif yang kuat dengan asupan fitat yang dapat menurunkan ketersediaan hayati Zn nabati. Fitat dalam diet dengan perbandingan molar fitat- Zn 1 : 15 akan mengakibatkan turunnya absorpsi Zn dari 34,1% menjadi 17,5 % sehingga dihasilkan keseimbangan Zn yang negatif.<sup>5</sup> Sebagian besar buah dan sayur kandungan Zn nya tidak tinggi, walaupun ada sejumlah sayuran berdaun hijau seperti bayam yang memiliki densitas Zn yang cukup tinggi, namun ketersediaan biologiknya belum diketahui.

Zn diserap ke dalam tubuh melalui usus halus, yang juga mengatur homeostasis tubuh secara keseluruhan melalui perubahan absorpsi fraksional Zn dalam diet dan ekskresi Zn endogen dalam sekresi pankreas dan sekresi saluran cerna lainnya.<sup>43</sup>

Absorpsi Zn yang hampir mencapai dua kali lipat selama masa menyusui diduga disebabkan karena meningkatnya kebutuhan akan Zn untuk mensintesis ASI.<sup>36</sup> Ada sebagian Zn yang hilang dari tubuh lewat urin, darah menstruasi, semen dan kulit, kuku serta rambut, walaupun secara kuantitatif jumlah Zn yang hilang relatif kecil bila dibandingkan dengan ekskresi saluran cerna.<sup>43</sup>

Ekskresi Zn pada orang normal hampir seluruhnya lewat feses. <sup>42</sup> Gambar nomor 2 memperlihatkan alur perjalanan Zn dalam tubuh.<sup>24</sup>



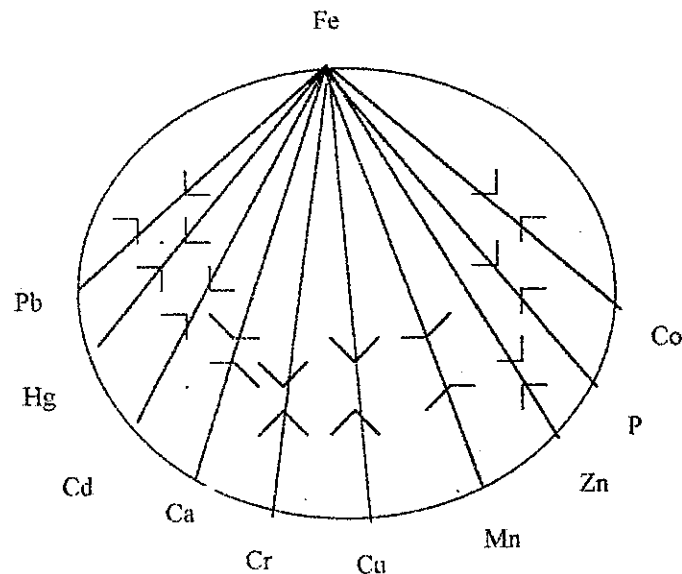
Gambar 2. Penyaluran seng di dalam tubuh (Sunita A,2001)<sup>24</sup>

## 2.6 Interaksi Zn dengan Ferritin dan Hemoglobin

Dua *trace element* yang paling banyak terdapat dalam tubuh manusia yaitu Zn dan besi. Zn terdapat dalam jumlah 3 - 4 gram dan besi 2 - 3 gram pada dewasa muda. Interaksi antara Zn dan besi telah dibuktikan oleh sejumlah penelitian pada hewan percobaan dan manusia.<sup>46</sup>

Besi menghambat absorpsi Zn manakala keduanya diberikan dalam bentuk anorganik,<sup>47</sup> Interaksi Zn dengan besi pertama kali terjadi di usus. Zn

berkompetisi dengan besi untuk dapat diserap di usus. Bila Zn lebih banyak jumlahnya maka Zn akan diserap lebih banyak dibanding Fe. Setelah diserap di usus, besi dan Zn akan dibawa oleh transferin ke darah, jaringan, hati, dan sebagainya. Dalam keadaan normal transferin akan membawa besi kurang dari 50 %. Pada kasus kelebihan besi, transferin akan mengikat lebih dari 50 % besi yang akan mengakibatkan tempat ikatan untuk Zn tinggal sedikit, sehingga Zn tak bisa dibawa oleh transferin. Disamping itu asupan berlebihan salah satu atau kombinasi trace elemen dapat menimbulkan defisiensi besi dan akhirnya anemia. Interaksi antara Fe dengan mikronutrient lain dapat dilihat pada gambar 3.<sup>46</sup>



Gambar 3 : Interaksi mikronutrien lain terhadap besi  
(Watts, David L,1997)<sup>46</sup>

Pada gambar 3 tampak interaksi antara Fe dengan Zn, dalam keadaan normal dimana kadar Fe tinggi akan menyebabkan rendahnya kadar Zn. Akan tetapi sebaliknya apabila kadar Zn yang lebih tinggi oleh karena asupan Zn lebih banyak akibat rendahnya kadar Hb yang diserap maka akan terjadi penurunan kadar Fe dimana hal tersebut akan menyebabkan anemia defisiensi Fe.



Bayi, anak-anak dan wanita usia subur memiliki kebutuhan yang tinggi akan Zn. Elemen essential seperti Zn dapat menyebabkan kekurangan elemen yang lain. Elemen toksik seperti cadmium dapat menghambat penyerapan elemen essential Zn.<sup>48</sup>

Pemberian Zn jangka lama dapat menyebabkan defisiensi Cu dimana Cu mempengaruhi aktivitas peroksidase yang akan menghambat eritropoesis dan akhirnya menimbulkan anemia.<sup>47</sup>

Kurangnya elemen Zn berakibat metabolisme besi terganggu dan menimbulkan anemia defisiensi besi.<sup>49</sup> Hal ini terjadi apabila status Zn rendah, sintesa dari RBP (*Retinol Binding Protein*) terganggu / berkurang. RBP ini berfungsi untuk membawa vitamin A dari cadangan ke jaringan yang membutuhkan, akibatnya besi cadangan tak dapat dimobilisasi ke jaringan yang membutuhkan. Selain itu, Zn merupakan ko faktor dari enzim asam amino levulinic dehidratase untuk sistem transferin. Transferin berfungsi untuk membawa besi yang berasal dari makanan yang diserap usus, dibawa oleh darah kemudian di distribusikan ke sum-sum tulang dan jaringan yang membutuhkan.

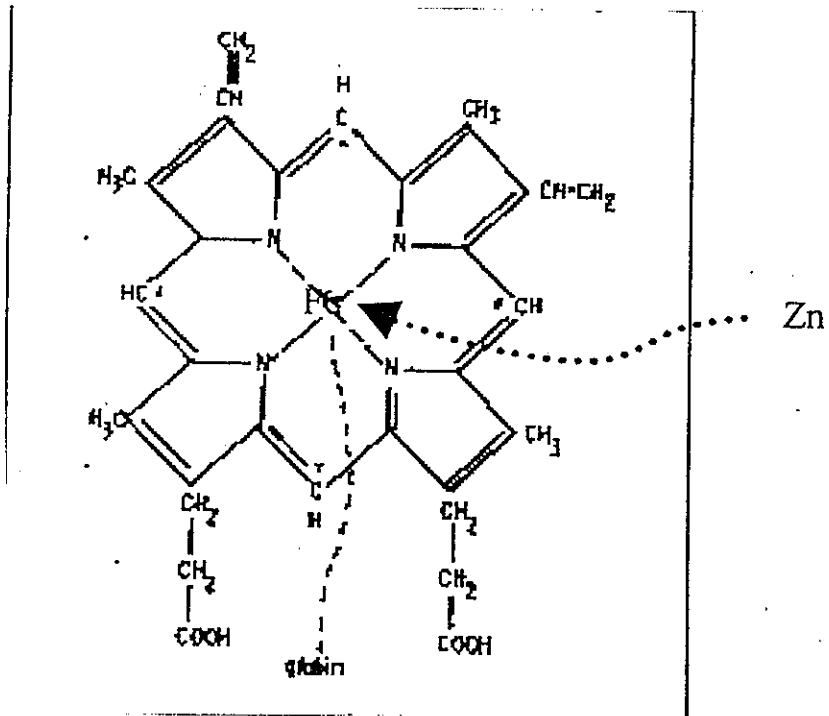
Pemberian suplemen besi prenatal berefek negatif terhadap konsentrasi Zn serum yang dibuktikan dengan lebih rendahnya konsentrasi Zn serum.<sup>29</sup> Akumulasi yang berlebihan atau toksisitas oleh salah satu dari elemen - elemen yang antagonis terhadap Zn dapat diatasi dengan terapi Zn karena antagonisme tersebut sifatnya timbal balik.<sup>47</sup>

Hemoglobin tersusun atas molekul porfirin besi, protein dan globin. Molekul porfirin ( $C_{20}H_{14}N_4$ ) tersusun atas 4 molekul pirol. Molekul porfirin dengan bantuan enzim hem sintetase atau ferrochelataase akan mengikat molekul

$Fe^{2+}$  untuk selanjutnya membentuk hem. Molekul protein globin merupakan molekul tetramer yang terdiri atas 4 subunit, dimana tiap subunit terdiri atas rantai polipeptida. Dua rantai mempunyai struktur yang identik yaitu  $\alpha$  dan 2 rantai identik lainnya adalah  $\beta$ .

Dalam proses metabolisme heme (ferrous protoporphyrin) normal,  $Fe^{2+}$  dengan bantuan enzim Ferrochelataze (FC) akan bergabung dengan protoporphyrin membentuk ferrous protoporphyrin (heme). Pada keadaan defisiensi besi,  $Zn^{2+}$  akan dipergunakan sebagai pengganti  $Fe^{2+}$ .  $Zn^{2+}$  dengan bantuan FC akan bergabung dengan protoporphyrin membentuk Znprotoporphyrin (ZnPP), dimana selanjutnya ZnPP dapat bergabung dengan globin.<sup>49</sup> Gambar 4 menunjukkan struktur kimia hem dan posisi Zn sebagai pengganti Fe.

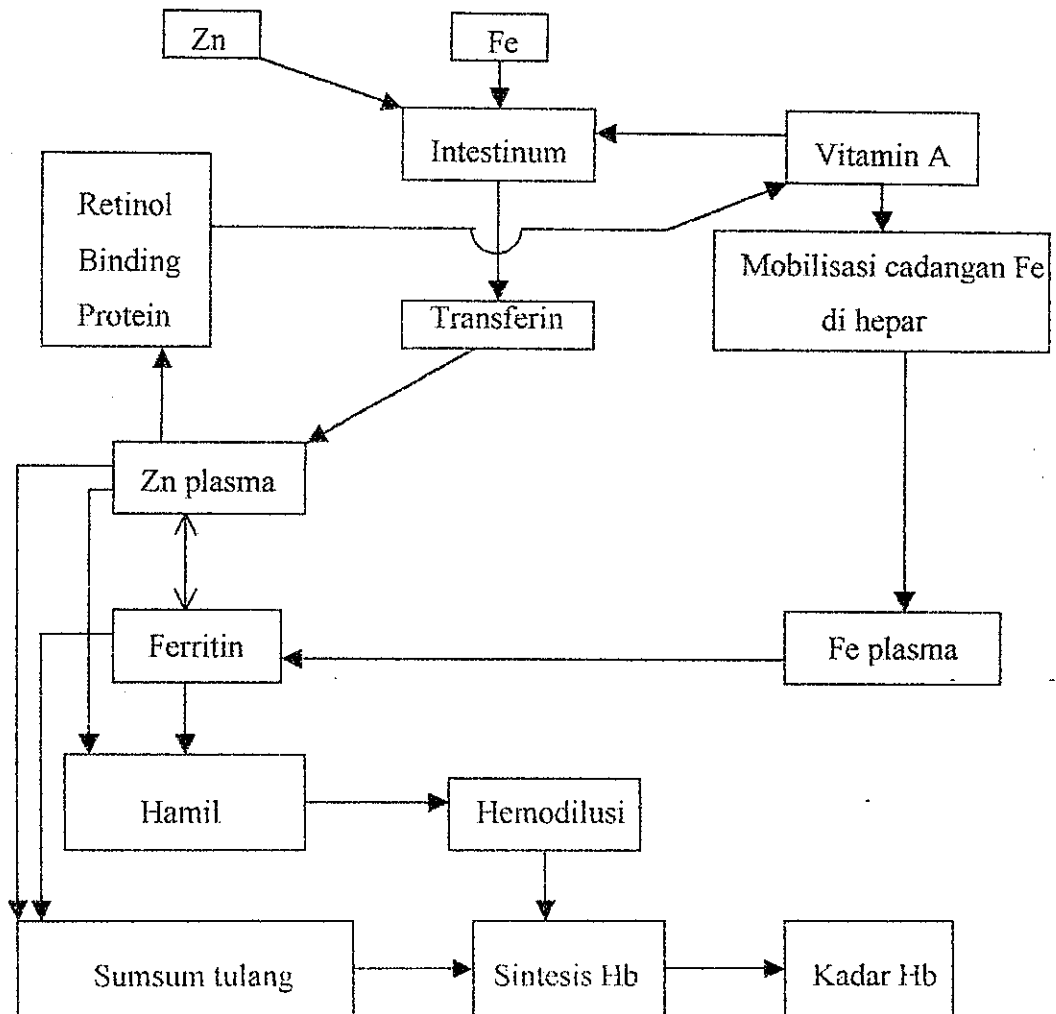
ZnPP merupakan molekul yang terbentuk oleh karena adanya gangguan pada sintesa hemoglobin normal. Kadar ZnPP dalam eritrosit berhubungan dengan status besi dalam sumsum tulang. Secara klinis perbandingan antara kadar ZnPP dan kadar hem (ZnPP/H) merupakan parameter laboratoris amat baik untuk menilai status nutrisi zat besi dan diagnosis adanya gangguan metabolisme besi<sup>49</sup>.



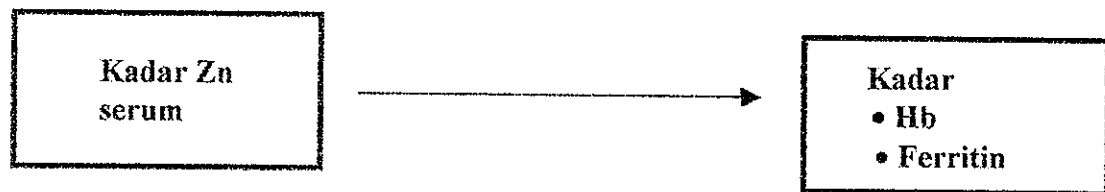
Gambar 4 : Zn sebagai pengganti Fe

( Hoffbrand.A.V,1996 )<sup>10</sup>

## 2.7. KERANGKA TEORI



## 2.8. KERANGKA KONSEP



## 2.9. VARIABEL PENELITIAN

2.9.1. Variabel pengaruh : Kadar Zn

2.9.2. Variabel terpengaruh : Kadar Hb dan ferritin.

## 2.10. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Terdapat hubungan antara kadar Zn dengan kadar ferritin
2. Terdapat hubungan antara kadar Zn dengan kadar Hb

## 2.11. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL

### 1. Kadar Zn

Kadar Zn adalah kadar Zn serum diperiksa menggunakan metoda pemanasan basah dari AAS (Atomic Absorption Spectrophotometer).

Dinyatakan dalam  $\mu\text{g/dL}$ . Skala kontinyu.

2. **Kadar Hemoglobin**

Kadar Hemoglobin adalah kadar Hb diperiksa menggunakan metoda SLS (Sodium Lauryl Sulfate) dari *automated hematology analyzer*.

Dinyatakan dalam gram/dL. Skala kontinyu.

3. **Kadar Ferritin**

Kadar Ferritin yang diperiksa menggunakan metoda IRMA Dinyatakan dalam  $\mu\text{g/L}$ . Skala kontinyu.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Ruang Lingkup Penelitian**

##### **1. Ruang Lingkup Ilmu**

Ruang lingkup penelitian adalah Ilmu Patologi Klinik dan Ilmu Gizi

##### **2. Ruang Lingkup Waktu**

Waktu penelitian dari persiapan, pengambilan sampel, pemeriksaan sampel sampai analisa dan penulisan laporan dilaksanakan pada bulan November 2001 sampai bulan September 2002

##### **3. Ruang Lingkup Tempat**

Kecamatan Karangawen Kabupaten Demak.

#### **3.2. Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*), dimana pengambilan data dilakukan hanya satu kali.

#### **3.3. Populasi dan sampel Penelitian**

##### **3.3.1. Populasi Penelitian**

Populasi target adalah wanita hamil. Populasi terjangkau adalah wanita hamil yang melakukan pemeriksaan kehamilan pada periode penelitian di Puskesmas Karangawen I/II, Kecamatan Karangawen, Kabupaten Demak

### 3.3.2. Sampel penelitian

Sampel diambil dari penelitian QUE (*Quality of Undergraduate Education Enhancement*) Project Fakultas Kedokteran UNDIP.

Kriteria inklusi sampel adalah sebagai berikut :

- a. Ibu hamil trimester II .
- b. Sehat diperiksa dengan pemeriksaan fisik.
- c. Bersedia mengikuti penelitian (menandatangani *informed consent*).

Kriteria eksklusi sampel adalah:

- a. Mempunyai penyakit yang membahayakan sebagai akibat kehamilan yaitu perdarahan , pre-eklamsi dan eklamsi.

### 3.3.3. Metoda sampling

Metoda sampling adalah secara *Purposive Sampling*

### 3.3.4. Besar sampel

Sesuai dengan hipotesis penelitian, yaitu untuk mencari hubungan antara kadar Zn dengan kadar Ferritin dan Hemoglobin, maka besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk hubungan, yaitu :

$$N = \left[ \frac{(z\alpha + z\beta)}{0.5 \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$



$$z\alpha = 1.96 (\alpha=0.05)$$

$$z\beta = 0.84 (\beta = 0.2, \text{ power} = 80\%)$$

$r$  = besarnya koefisien korelasi, besar nilai  $r$  diasumsikan = 0.4

Hasil perhitungan jumlah sampel minimal adalah 60 orang.

#### 3.4. Prosedur penelitian.

Pada penelitian dilakukan pendataan ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi. Pada ibu hamil yang bersedia diikutsertakan dalam penelitian, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik, apabila terdapat kelainan sesuai dengan kriteria eksklusi maka ibu hamil tersebut tidak disertakan dalam penelitian. Ibu hamil yang memenuhi syarat penelitian diminta untuk menandatangani *informed consent*.

Selanjutnya dilakukan sampel darah berupa darah vena 10 cc. Dari 10 cc darah yang diambil, 1 cc dimasukkan ke *microtube* yang berisi EDTA untuk pemeriksaan Hb dengan metode SLS bebas sianida, sedangkan sisanya 9 cc darah disentrifuge untuk diambil serumnya. Serum disimpan pada *deep freeze* dan digunakan untuk pemeriksaan Zn dan Ferritin serta untuk cadangan. Untuk pemeriksaan Zn dan ferritin, serum yang ditempatkan pada *cryo tube* dikeluarkan dari *deep freeze* dan dibiarkan pada suhu kamar sampai mencair kurang lebih 30 menit. Setelah cair kemudian dilakukan pemeriksaan Zn dan ferritin. Prosedur lengkap terlampir.

### 3.5. Analisa data.

Setelah data terkumpul akan dilakukan data *cleaning*, *coding* tabulasi dan *entry* data kedalam komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis.

Pada analisa deskriptif variabel yang berskala kategorial akan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan proporsi (n dan %), sedangkan data dengan skala kontinyu akan dinyatakan dalam rerata (mean) dan simpang baku (SD).

Uji hipotesis dengan dilakukan dengan menggunakan uji  $\chi^2$  dan uji korelasi dari Spearman. Uji ini dipilih oleh karena akan dicari hubungan antara kadar Zn yang dengan variabel terikat yaitu kadar Hb dan Ferritin. Uji  $\chi^2$  digunakan untuk menguji hubungan antara status Zn dengan status anemia dan status besi. Uji korelasi Spearman digunakan untuk menilai derajat hubungan antara kadar Zn dengan kadar Hb dan Ferritin.

Batas derajat kemaknaan adalah apabila  $p \leq 0.05$ , dengan 95 % interval kepercayaan. Analisis data dilakukan dengan program SPSS for Window versi 10.05.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 67 orang ibu hamil sebagai subyek penelitian. Rerata umur subyek adalah 22.8 tahun ( $SD=4.98$ ), umur termuda adalah 17 tahun dan tertua adalah 35 tahun. Rerata umur kehamilan adalah 19.7 minggu ( $SD=3.24$  minggu) dengan umur kehamilan termuda adalah 14 minggu dan tertua adalah 24 minggu.

#### 4.1. Hasil pemeriksaan kadar Zn, Ferritin dan kadar Hemoglobin

Hasil pemeriksaan kadar Zn, Ferritin dan hemoglobin pada responden ditampilkan pada tabel. 1

Tabel 1.

Rerata kadar Zn, Ferritin dan Hemoglobin pada subyek penelitian (responden=67)

Variabel	Minimum	Maximum	Rerata	SD
Zinc ( $\mu\text{g/dL}$ )	8,1	175,8	50,4	42,80
Feritin ( $\mu\text{g/L}$ )	4,3	130,9	34,7	28,80
Hemoglobin ( $\text{g/dL}$ )	7,9	11,4	10,4	0,77

Rerata kadar Zn responden adalah 50,4  $\mu\text{g/dL}$  dimana nilai rujukan 50 - 120  $\mu\text{g/dL}$ . Rerata kadar Ferritin adalah 34,7  $\mu\text{g/L}$  (dikatakan defisiensi Fe apabila kadar Ferritin serum  $< 30 \mu\text{g/L}$ ). Rerata Hb responden adalah 10,4  $\text{g/dL}$  (menurut kriteria WHO wanita hamil dikatakan anemi apabila kadar Hb-nya  $< 11,0 \text{ g/dL}$ ).

#### 4.2. Distribusi status besi, status Hb dan status Zn

Distribusi kejadian defisiensi besi, status Hb dan status Zn pada ibu hamil yang menjadi responden penelitian ditampilkan pada tabel 2.

**Tabel 2.**

Distribusi kejadian defisiensi besi, anemia dan status Zn pada ibu hamil

Variabel	n	%	Rerata (SD)
<i>Status Zn</i>			<i>Kadar Zn</i>
Defisiensi Zn	38	(56,7)	18,145 (9,897)
Tidak Defisiensi Zn	29	(43,3)	92,648 (30,452)
<i>Status Besi</i>			<i>Kadar Ferritin</i>
Defisiensi Besi	36	(53,7)	15,058 (6,761)
Normal	31	(46,3)	57,452 (27,806)
<i>Status Hb</i>			<i>Kadar Hb</i>
Anemia	53	(79,1)	10,240 (0,743)
Tidak Anemia	14	(20,9)	11,214 (0,161)

Data pada tabel 2 menunjukkan bahwa dari 67 responden 36 orang (53,7%) menderita defisiensi besi, kejadian anemia dijumpai pada 53 orang responden (79,1%). Defisiensi Zn dijumpai pada 38 orang (56,7%) dan 5 orang (7,5%) kadar Zn darahnya lebih dari normal.

#### 4.3. Distribusi status Zn ibu hamil dengan kejadian defisiensi besi

Distribusi status Zn dan kejadian defisiensi besi pada ibu hamil ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3.

Distribusi Status Zn Dan Status Besi Pada Ibu Hamil

Status Zn	Status Besi		Total n (%)
	Defisiensi Besi n (%)	Normal n (%)	
Defisiensi Zn	22 (57,9)	16 (42,1)	38 (100)
Tidak defisiensi Zn	14 (48,3)	15 (51,7)	29 (100)
Total n (%)	36 (53,7)	31 (46,3)	67 (100)

Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa 57,9 % ibu hamil defisiensi Zn mengalami defisiensi besi, 16 orang (42,1%) tidak defisiensi besi, sedangkan ibu hamil yang tidak defisiensi Zn 14 orang (48,3 %) mengalami defisiensi besi dan 15 orang dengan status besi normal. Dengan uji korelasi Spearman, secara statistik tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara status Zn dengan status besi ( $r=0,078$ ,  $p=0,531$ ). Data kemudian dikategorikan, diperoleh  $\chi^2=0,612$ ,  $df=1$ ,  $p=0,434$ , yang artinya tidak ada hubungan yang bermakna antara status Zn dengan status besi.

#### 4.4. Distribusi status Zn ibu hamil dengan Status Hb

Distribusi status Zn dan kejadian anemia pada ibu hamil yang menjadi responden penelitian ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4.

Distribusi Status Zn dan Status Hb pada Ibu Hamil

Status Zn	Status Hb		Total n (%)
	Anemia n (%)	Tidak anemia n (%)	
Defisiensi Zn	27 (71,1)	11 (28,9)	38 (100)
Tidak defisiensi Zn	26 (89,7)	3 (10,3)	29 (100)
Total n (%)	53 (79,1)	14 (20,9)	67 (100)

Data pada tabel 4 menunjukkan bahwa 27 orang (71,1 %) ibu hamil dengan defisiensi Zn mengalami anemia, sedangkan 26 orang (89,7%) ibu hamil yang tidak defisiensi Zn mengalami anemia. Dengan uji korelasi Spearman, secara statistik tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara status Zn dengan status Hb ( $r=0,007$ ,  $p=0,953$ ). Data kemudian dikategorikan, diperoleh  $\chi^2=3,443$ ,  $df=1$ ,  $p= 0,064$ , yang artinya tidak ada hubungan yang bermakna antara status Zn dengan status hemoglobin.

Anemia kehamilan merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas ibu hamil dinegara berkembang, dimana derajat berat dan etiologi anemia amat menentukan kondisi ibu dan anak selama kehamilan dan setelah persalinan.<sup>52</sup> Anemia defisiensi besi merupakan jenis anemia yang terbanyak dijumpai pada kehamilan.<sup>52,53,54</sup> Beberapa penelitian melaporkan manfaat pemberian suplemen zat besi untuk mencegah dan sebagai terapi untuk anemia pada kehamilan.<sup>52</sup> Selain zat besi beberapa mikronutrient juga diperlukan selama

masa kehamilan. Salah satu mikronutrient yang diperlukan dalam proses pertumbuhan janin adalah Zn. Defisiensi Zn dilaporkan berhubungan dengan mortalitas maternal, berat badan lahir rendah, abortus dan prematuritas.<sup>53</sup>

Beberapa penelitian terdahulu melaporkan bahwa suplementasi zat besi dapat menyebabkan gangguan penyerapan Zn di usus. Hal ini disebabkan zat besi dapat menghambat pengambilan Zn di sel dinding usus. Selain itu juga dilaporkan bahwa suplementasi besi juga menyebabkan gangguan transfer Zn ke janin. Suplementasi Zn selama masa kehamilan dilaporkan dapat meningkatkan kadar Zn pada wanita hamil yang memperoleh suplementasi zat besi.

Hubungan antara status Zn, Hb dan besi pada kehamilan sebelum dilakukan pemberian suplemen zat besi atau Zn belum banyak dilaporkan. Pada studi belah-lintang yang dilakukan oleh Cherry (1981) pada 272 kasus kehamilan usia muda dijumpai adanya hubungan yang bermakna antara kadar Zn plasma dengan kadar Hb dan Ferritin pada remaja wanita yang hamil.<sup>55</sup> Berbeda dengan penelitian tersebut, pada penelitian ini tidak dijumpai adanya hubungan yang bermakna antara status Zn dengan status Hb dan Ferritin. Perbedaan ini dapat disebabkan karena perbedaan kriteria inklusi subyek penelitian, dimana pada penelitian Cherry tidak dijelaskan apakah responden telah mendapatkan suplementasi zat besi dan atau Zn sebelumnya atau tidak, sedangkan pada penelitian ini responden belum mendapat suplemen zat besi dan atau Zn. Penelitian Yadrick (1989) menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar Zn serum dengan kadar ferritin serum setelah suplementasi Zn dan besi.<sup>45</sup>

Pada keadaan defisiensi besi,  $Zn^{2+}$  akan dipergunakan sebagai pengganti  $Fe^{2+}$ , sehingga kadar  $Zn^{2+}$  bebas dalam darah akan berubah-ubah sesuai dengan

kecepatan metabolisme heme. Selanjutnya, pada kehamilan terjadi hemodilusi akibat proses hipervolemi yang fisiologis.<sup>56</sup> Keadaan tersebut menyebabkan terjadinya anemia fisiologis pada kehamilan. Perubahan tersebut diatas diduga juga dapat menyebabkan tidak adanya korelasi yang bermakna antara kadar Hb dengan Feritin darah. Pada kehamilan dengan anemia defisiensi besi, terjadi gangguan proses metabolisme pembentukan ZnPP juga terjadi, selain itu juga terjadi proses hemodelusi yang akan mempengaruhi kadar Zn, Hb dan ferritin. Mekanisme fisiologis diatas diduga sebagai penyebab lemahnya hubungan antara kadar Zn serum, Hb dan ferritin pada wanita hamil sebelum suplementasi.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

1. Rerata kadar Zinc subyek penelitian ( $n=67$ ) adalah  $50,4 \mu\text{g/dL}$  ( $SD=42,80$ ), rerata kadar Ferritin adalah  $34,7 \mu\text{g/L}$  ( $SD=22,80$ ), rerata kadar Hb adalah  $10,4 \text{ g/dL}$  ( $SD=0,77$ ).
2. Tiga puluh delapan orang ( $56,7\%$ ) dikategorikan menderita defisiensi Zn, rerata kadar Zn  $18,1 \mu\text{g/dL}$ ; 29 orang ( $43,3\%$ ) tidak menderita defisiensi Zn rerata  $92,6 \mu\text{g/dL}$  ( $SD=30,45$ ).
3. Tiga puluh enam orang ( $53,7\%$ ) menderita defisiensi besi dengan rerata kadar ferritin adalah  $15,1 \mu\text{g/L}$  ( $SD= 6,76$ ); 31 orang ( $46,3 \%$ ) status besinya normal, rerata kadar ferritin  $57,5 \mu\text{g/L}$  ( $SD=27,81$ ).
4. Lima puluh tiga orang ( $79,1\%$ ) dikategorikan anemi rerata kadar Hb adalah  $10,2 \text{ g/dL}$  ( $SD=0,74$ ); 14 orang ( $20,9\%$ ) normal rerata kadar Hb  $11,2 \text{ g/dL}$  ( $SD=0,16$ ).
5. Tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara status Zn dengan status besi.
6. Tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara status Zn dengan status Hb.

#### 5.2. Saran

1. Pengukuran kadar Zn protoporphyrin (ZnPP) darah, oleh karena ZnPP merupakan metabolit normal sintesis hemoglobin. Disamping itu perubahan kadar ZnPP merupakan respon terhadap interaksi antara Zn dengan Fe pada saat sintesa hemoglobin.

2. Penelitian dengan desain yang memungkinkan semua variabel perancu dapat dikontrol sehingga lebih dapat dilihat hubungan kadar Zn dengan ferritin dan Hb.

## DAFTAR PUSTAKA.

1. Hellen Keller International. Iron deficiency anemia in Indonesia. New York. 1997
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Survey Kesehatan Rumah Tangga. Studi follow up ibu hamil. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 1995.
3. Hyffman SL, Baker J, Shumann J, Zehner E R. The case for promoting multiple vitamin and mineral supplements for women of reproductive age in developing countries. The United Nations University. Food and Nutrition Bulletin 1999; 20 (4): 379 – 394
4. Gibson RS, Hotz C, Temple L, Yeudall F, Mtitimuni B, Ferguson E. Dietary strategies to combat deficiencies of iron, zinc, and vitamin A in developing countries : Development, implementation, monitoring, and evaluation. The United Nations University. Food and Nutrition Bulletin 2000; 21 (2): 219 - 231
5. Kirksey A et all. Relation of maternal zinc nutriture to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. Am J Clin Nutr 1994; 60:782 – 92
6. Neggers Y H et all. A positive association between maternal serum zinc concentration and birth weight. Am J Clin Nutr 1990; 51: 678 – 84.
7. Kolsteren P, Rahman SR, Hilderbrand K and A Diniz. Treatment for iron deficiency anaemia with combined supplementation of iron, vitamin A and

- zinc in women of Dinajpur, Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 102 – 106.
8. Lonnerdal B. Iron – zinc – copper Interactions in Micronutrient Interactions : Impact on Children Health and Nutrition. Washington DC: USAID/FAO .1998.
  9. Brody T. Nutritional Biochemistry. Academic Press. California. USA. 1994.
  10. Hoffbrand A.V. Kapita Selekt Haematologi. Alih bahasa Darmawan I. Edisi ke-2. Jakarta: EGC. 1996: 1 – 16.
  11. Corr C. Zinc in Iron Deficiency Anemia. *Principles of Nutrition II : micronutrients*. 1996 : 1232.
  12. Black RE. Zinc deficiency, immune function, and morbidity and mortality from infectious disease among children in developing countries. *The United Nations University. Food and Nutrition Bulletin* 2001; 22, (2): 155 –162.
  13. Widmann FK. Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Alih bahasa Kresno SB, dkk. Edisi ke-9. Jakarta: EGC. 995 : 16 - 20.
  14. Guyton AC. Sel-Sel Darah Merah, Anemia dan Polisitemia. Dalam: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Alih bahasa : Ken Ariata Tengadi, dkk. Edisi ke-7. Jakarta: EGC. 1986 : 52 – 58.
  15. Talen M J. The mature Erithrocyte in Wintrobe's Clinical Hematology 9<sup>th</sup> ed . Philadelphia : Lea & Febiger, 1993 : 116 – 27.
  16. Beaton GH. Iron Need During Pregnancy : Do We Need to Rethink Our Targets. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000: 72 (suppl) : 265S-71S

17. Kumalawati J, Wirawan R, Wiknjastro GH, Aryasatiani E. Penapisan Hemoglobinopati pada Wanita Hamil dan Korelasi Kadar Feritin Serum dengan Kadar Hemoglobin A2. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology* 1994; 2 (1): 21- 29.
18. Prawiroharjo S. Ilmu Kebidanan. Edisi ke 2. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka. 1997: 405 - 10
19. Yekti K. Anemia Gizi Pada Ibu Masa Reproduksi (Studi Kasus di Dua Desa Kabupaten Grobogan dan Lombok). Laporan Penelitian.
20. Pitkin R.M. Iron Nutrition During Pregnancy in Nutrition Iron during pregnancy. Washington D.C: National Academy Press. 1990 : 272 – 295.
21. Sunita Almatsier. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama. 2001: 249 – 261.
22. King JC, Donangelo CM, Woodhouse LR, Mertz SD, Shames DM, Viteri FE, Cheng Z, Welch RM. Measuring iron and zinc bioavailability in humans. The United Nations University. Food and Nutrition Bulletin. 2000; 21 (4): 434 – 439.
23. Litwin C. Serum Soluble Transferin Receptor : in Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. 1998 : 1 - 4.
24. Tam K F, Lao T T. Hemoglobin and Red Cell Indices Correlated With Serum Ferritin Concentration in Late Pregnancy. *Journal of Obstetricians and Gynaecologists* 1999; 93: 427 – 431.
25. N.R. van den Broek, Rogerson S.J, Mhango C.G, Kambala B, White S.A, Molyneux M.E. Anaemia in pregnancy in southern Malawi : prevalence and risk factors in Br J Obstet Gyn 2000; 107: 445 – 451

26. O' Brien K O, Zavaleta N, Cauldfield L E, Yang D X and Abrams SA. Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women. *Am J Clin Nutr* 1999; 509 – 515.
27. Cunningham FG et al. Hematological Disorders. In: *Williams Obstetrics*. 20<sup>th</sup> Ed. Stamford: A. Simon & Schuster Company. 1997 :1173 – 1183.
28. Mochtar R. Sinopsis Obstetri Fisiologi. Obstetri Patologi. Edisi ke-2. Jakarta: EGC. 1989 : 162 - 7.
29. Bothwell TH. Iron Requirement in Pregnancy and Strategies to Meet Them. *Am.J.Clin.Nutr.*2000 : 72 (suppl).257S-64S.
30. Wiknyosastro H. Ilmu kebidanan. Edisi ketiga. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 1999 : 452.
31. Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA. Review of Physiological Chemistry. 17<sup>th</sup> Edition. California: Lange Medical Publication. 1997 : 154 - 58.
32. Muro GS, Gross U, Gross R and Wahyuniar L. Increase in compliance with weekly iron supplementation of adolescent girls by an accompanying communication programme in secondary schools in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Food and Nutrition Bulletin* 1999; 20 (4) : 435 – 444.
33. Briend A. General experience with zinc supplementation : Are we ready for large-scale supplementation programs?. The United Nations University. *Food and Nutrition Bulletin* 2001. 22 (2): 63 – 168.
34. Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Heydrick AG. Developmental of Zinc deficiency and behaviour. Department of Pediatrics. University of California. USA. 1995.

35. Tolonen M. Zinc in Mineral and trace elements. 178 – 181.
36. Sodeman WA Jr, Sodeman YM. Patofisiologi Sodeman. Alih bahasa Andry Hartono, Joko Suyono. Jakarta : Hipokrates. 1995 : 336-411, 690-1.
37. Hidayat A. Seng: esensial bagi kesehatan. Jakarta : Majalah Ilmiah Fakultas Kedokteran USAKTI 1999; 18 : 19 - 26.
38. Burtis CA, Ashwood ER. Individual Trace Elements in Tietz Fundamentals of clinical chemistry. 4 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company. 1996 : 487 – 490.
39. Mahan LK, Arlin MT. Krause's food, nutrition and diet therapy. Philadelphia : WB Saunders Company. 1992 : 118 – 22 .
40. Brown KH, Wuehler SE, Peerson JM. The importance of in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. The United Nations University. Food and Nutrition bulletin 2001; 22 (2): 113 – 125.
41. Sandstrom B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. Food and Nutrition Bulletin 2001; 22 (2): 133 – 137.
42. Fosmire GJ. Zinc toxicity. American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr 1990; 51: 225 – 7.
43. Fung E B, Ritchie L D, Woodhouse L R, Roehl R , King JC. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation : a longitudinal study. Am J Clin Nutr 1997; 66: 80-88.
44. Solomons NW, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in human effects of heme and non heme iron on the absorption of zinc. American society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr 1981; 34 : 475 – 482.

45. Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA. Iron, copper, and zinc status : response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. American society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1989; 49 : 145 – 50.
46. Watts D L. Iron in Trace elements and other essential nutrients. USA. 1997 :106 – 116.
47. Lonnerdal P. Iron-zinc-copper interactions. Dalam *Micronutrients interactions : impact on children health and nutrition*. Washington DC: USAID/FAO. 1998.
48. Suharyo H. Pemetaan anemia gizi dan faktor-faktor determinan pada ibu hamil dan anak balita di Jawa Tengah. Laporan Penelitian. Pusat Penelitian Kesehatan. Lembaga Penelitian Universitas Diponegoro. 1999.
49. Labbe, RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc Protoporphyrin: A Metabolite with a Mission. *Clinical Chemistry* 1999; 45(12):2060-2072.
50. Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (suppl):212S–40S.
51. Bakta IM. Anemia pada kehamilan. *Dexa medica* 1994; 6 (4): 5-8.
52. Sayogo S. Anemia di masyarakat. *Maj Kedok Indon* 1995; 45(12): 722-724
53. O'Brien KO, Zavaleta, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA. Prenatal Iron Supplements Impair Zinc Absorption in Pregnant Peruvian Women. *J Clin Nutr* 2000; 130: 2251-2253.
54. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A. Adding zin to prenatal iron and folate supplements improves maternal and neonatal zinc status in a Peruvian population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (6): 1257-1263.



55. Cherry FF, Bennett EA, Bazzano GS, Johnson LK, Fosmire GJ, Batson HK: Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2367-75.
56. Jonsson V, Bock JE, Nielsen JB. Significance of plasma skimming and plasma volume expansion. *J Applied Physiology* 1992; 72 (6): 2047-51.