

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN UNGGULAN KOMPETITIF
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**ANALISIS KAJIAN MOLEKULER :
KADAR MIKRONUTRIEN SERUM PADA IBU HAMIL
DI DAERAH ENDEMIK MALARIA**



Dr. Rostika Flora, S.Kep.M.Kes.AIF (NIDN:0227097101)
Dr. dr. H. Muhammad Zulkarnain, M.Med.Sc. PKK (NIDN: 0003096103)
Suci Destriatania, S.K.M., M.K.M. (NIDN. 0021066404)

biayai dari:
Anggaran DIPA Badan Layanan Umum
Universitas Sriwijaya tahun anggaran 2018
No. 042.01.2.400953/2018 tanggal 05 Desember 2017
Sesuai dengan Kontrak Penelitian Unggulan Kompetitif Universitas Sriwijaya
Nomor : 0007/UN9/SK.LP2M.PT/2018
Tanggal 06 Juni 2018

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
Tahun Anggaran 2018**

**HALAMAN PENGESAHAN
PENELITIAN HIBAH UNGGULAN KOMPETITIF**

1. Judul Penelitian :
ANALISIS KAJIAN MOLEKULER : KADAR MIKRONUTRIEN SERUM PADA
IBU HAMIL DI DAERAH ENDEMIK MALARIA
2. Bidang Penelitian : Bidang Ilmu Kesehatan dan Kedokteran
3. Ketua Peneliti :
 - a. Nama Lengkap : Dr. Rostika Flora, S.Kep.M.Kes.AIF
 - b. Jenis Kelamin : Perempuan
 - c. NIP : 197109271994032004
 - d. Pangkat dan Golongan : Penata/III.c
 - e. Jabatan Struktural : Koordinator Prodi S-2 IKM
 - f. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
 - g. Perguruan Tinggi : Universitas Sriwijaya
 - h. Fakultas/Jurusan : Kesehatan Masyarakat/Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat
 - i. Alamat Kantor : Gedung Fakultas Kesehatan Masyarakat, Kampus
Unsri Indralaya, Ogan Ilir 30662
 - j. Telepon/Fax : (0711) 580068/Faximile. (0711) 580089
 - k. Alamat Rumah : Perumahan Bukit Sejahtera Blok CY No.4 Poligon
Palembang
 - l. Telepon/Hp/Fax/Email : (0711) 445750
4. Jumlah Anggota Peneliti : 2 (dua) orang
 - a. Nama Anggota I : Dr. dr. H. Muhammad Zulkarnain, M.Med.Sc. PKK
 - b. Nama Anggota II : Suci Destriatania, S.K.M., M.K.M
5. Jangka Waktu Penelitian : 1 tahun
6. Jumlah yang diajukan : Rp. 72.500.000,-

Mengetahui
Dekan FKM UNSRI,

Inderalaya, 9 Oktober 2018,
Ketua Peneliti,

Iwan Stia Budi, SKM.M.Kes
NIP/NIK 197712062003121003

Dr. Rostika Flora, S.Kep.M.Kes.AIF
NIP/NIK 197109271994032004

Menyetujui,
KETUA LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT

(Prof. Drs. Tatang Suhery, MA. PhD)
NIP/NIK 195904121984031002

I. Identitas Penelitian

1. Judul Usulan: Analisis Kajian Molekuler : Kadar Mikronutrien Serum Pada Ibu Hamil di Daerah Endemik Malaria

2. Ketua Peneliti

a. Nama Lengkap : Dr.Rostika Flora, S.Kep.M.Kes.AIF

b. Bidang Keahlian : Biomedik (Fisiologi)

3. Anggota Peneliti

No.	Nama dan Gelar	Keahlian	Institusi	Curahan Waktu (Jam/Minggu)
1.	Dr.dr. Moh.Zulkarnain, Sc.Med.PKK	Epidemiologi	Ilmu Kesehatan Masyarakat FK Unsri	4 jam/minggu
2.	Suci Destriatania, S.K.M., M.K.M	Gizi Masyarakat	Prodi Gizi Masyarakat FK M Unsri	4 jam/minggu

4. Isu Strategis: Kesehatan Ibu Hamil di daerah Endemik

5. Topik Penelitian : Kadar Mikronutrien Pada Ibu Hamil

6. Objek Penelitian: Kadar mikronutrien serum pada ibu hamil

7. Lokasi Penelitian: Daerah endemik malaria, Kota Bengkulu

8. Hasil yang ditargetkan: diketahuinya kadar mikronutrien serum pada ibu hamil di daerah endemik malaria.

9. Institusi lain yang terlibat: Dinas Kesehatan Kota Bengkulu

10. Sumber biaya lain : -

11. Keterangan lain yang dianggap perlu: -

ABSTRAK

Populasi yang berada di daerah endemis malaria umumnya mengalami kondisi yang mengarah kepada status nutrisi yang buruk. Infeksi malaria berhubungan dengan penurunan level serum mikronutrien pada ibu hamil. Oleh karena itu ibu hamil yang berada di daerah endemik malaria beresiko mengalami *double burden*, karena kehamilan juga dapat mengakibatkan terjadinya defisien mikronutrien.

Defisiensi mikronutrien seperti vitamin A, *zinc*, *iron* dan kalsium banyak terjadi pada ibu hamil di negara berkembang dan berkontribusi dalam meningkatkan risiko terinfeksi parasit malaria. Defisiensi mikronutrien pada ibu hamil juga berdampak buruk terhadap kejadian preeklamsia/eklamsia dan kelahiran prematur. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara molekuler gambaran kadar mikronutrien serum pada ibu hamil di daerah endemik malaria.

Penelitian akan diadakan di daerah endemik malaria di 5 wilayah kerja Puskesmas Kota Bengkulu dengan jumlah kasus malaria dan jumlah ibu hamil terbanyak. Subyek penelitian adalah ibu hamil. Ibu hamil yang menderita penyakit kronik dan kehamilan kembar tidak dilibatkan dalam penelitian ini. Pengambilan darah vena akan dilakukan pada subyek penelitian untuk pemeriksaan mikronutrien serum. Pemeriksaan mikronutrien serum meliputi pemeriksaan kadar Vitamin A, kadar zat besi, kadar asam folat, kadar zinc dan kadar kalsium serum. Data hasil penelitian akan dianalisis dengan menggunakan SPSS *for windows*.

Kata kunci: *ibu hamil, mikronutrien, endemik malaria*



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Dr. Moh. Ali, Komplek RSMH Palembang 30126
Telp.+62711-311750. Fak.+62711-373438 email

SURAT PERNYATAAN

Yang Bertandatangan di bawah ini:

Nama : Dr. Rostika Flora, S.Kep.M.Kes.AIF
NIP : 197109271994032004
Fakultas : Kesehatan Masyarakat
Perguruan Tinggi : Universitas Sriwijaya
Pangkat/Golongan : Penata/III.c
Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
Alamat : Perumahan Bukit Sejahtera Blok CY No.4 Poligon Palembang

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian saya dengan judul “ANALISIS KAJIAN MOLEKULER : KADAR MIKRONUTRIEN SERUM PADA IBU HAMIL DI DAERAH ENDEMIK MALARIA” yang diusulkan dalam jenis Penelitian Unggulan Kompetitif Tahun 2018 bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga/sumber dana lain.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dengan sebenar-benarnya.

Mengetahui
Ketua Lembaga Penelitian,

Inderalaya, 21-2-2018,
Yang menyatakan,
Ketua Peneliti

Materai 6000

Prof. Drs. Tatang Suhery, MA. PhD
NIP/NIK 195904121984031002

Dr. dr. H. Mohammad Zulkarnain, M.Med.Sc. PKK
NIP/NIK 196109031989031002

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia, yang dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok risiko tinggi yaitu bayi, anak balita dan ibu hamil (Kemenkes RI, 2011). Di negara berkembang lebih dari tiga juta ibu hamil terinfeksi malaria setiap tahunnya (Menendez *et al*, 2000). Infeksi malaria pada masa kehamilan dapat menyebabkan keguguran, kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, infeksi bawaan dan kematian perinatal (Centers for Disease Control and Prevention USA, 2013).

Angka kejadian malaria di daerah endemis sangat berpengaruh terhadap infeksi malaria pada masa kehamilan, hal ini dikarenakan pada masa kehamilan ibu hamil sangat rentan terhadap berbagai penyakit infeksi. Infeksi malaria berdampak terhadap anemia pada ibu hamil (Flora, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Flora (2013) menyebutkan bahwa, seluruh ibu hamil yang terinfeksi malaria mengalami anemia (100%), sedangkan ibu hamil yang tidak terinfeksi malaria tetapi mempunyai riwayat terinfeksi malaria 90,5% mengalami anemia.

Populasi yang berada di daerah endemis malaria umumnya mengalami kondisi yang mengarah kepada status nutrisi yang buruk. Infeksi malaria berhubungan dengan penurunan level serum mikronutrien pada ibu hamil. Oleh karena itu ibu hamil yang berada di daerah endemik malaria beresiko mengalami *double burden*, karena kehamilan juga dapat mengakibatkan terjadinya defisiensi mikronutrien (Asaolu dan Igbaakin, 2009).

Menurut Stephenson *et al* (2000), defisiensi mikronutrien seperti vitamin A, *zinc*, *iron* dan kalsium banyak terjadi pada ibu hamil di negara berkembang dan berkontribusi dalam meningkatkan risiko terinfeksi parasit malaria (Mahomet, 2000). Defisiensi mikronutrien pada ibu hamil juga berdampak buruk terhadap kejadian preeklamsia/eklamsia dan kelahiran prematur (Ramakrishnan, 2002). Kekurangan zat besi mengakibatkan anemia pada ibu dan janin yang berdampak terhadap gangguan kognitif, penurunan aktivitas fisik dan penurunan kekebalan tubuh (Sifakis&Pharmakides, 2000).

Pada masa kehamilan terjadi peningkatan kebutuhan nutrisi yang diperlukan untuk proses metabolisme dan perkembangan plasenta serta janin (Black, 2001). Kebutuhan nutrisi terus meningkat sesuai umur kehamilan. Penelitian yang dilakukan oleh Christian *et al* (2003) menyebutkan bahwa pada ibu hamil di Nepal terjadi defisiensi mikronutrien yang diperlukan

sesuai umur kehamilan. Pada trimester ke III 80% ibu hamil mengalami penurunan kadar Hb dan serum feritin, 88% kejadian anemia berhubungan dengan defisiensi Fe. Defisiensi zat besi akan menurunkan kemampuan untuk mensintesis hemoglobin dan penurunan transport oksigen serta beresiko terjadinya BBLR (Riggs, 1991). Risiko terjadinya BBLR pada ibu hamil dengan malaria dapat meningkat dua kali dibandingkan dengan ibu hamil tanpa malaria. Hal ini dapat meningkatkan angka kematian ibu dan bayi (Harijanto dkk, 2009)

Salah satu daerah endemis malaria di Indonesia adalah Propinsi Bengkulu (Riskesdas, 2013). Jumlah penderita malaria tanpa pemeriksaan sediaan darah di Bengkulu pada tahun 2014 sebanyak 39.014 penderita, sedangkan dengan pemeriksaan sediaan darah sebanyak 34.108 penderita. Hasil pemeriksaan slide didapatkan 4.666 positif malaria (14%) (Profil Kesehatan Bengkulu, 2014). Pada Tahun 2015, jumlah penderita malaria tanpa pemeriksaan sediaan darah di Bengkulu sebanyak 33.814 penderita, sedangkan dengan pemeriksaan sediaan darah sebanyak 28.333 penderita. Hasil pemeriksaan slide didapatkan 2.631 positif malaria (9%) (Profil Kesehatan Bengkulu, 2015). Data Profil Kesehatan Bengkulu Tahun 2014 dan 2015 menunjukkan terjadinya penurunan prevalensi malaria. Akan tetapi angka kejadian BBLR pada Tahun 2014-2015 terjadi peningkatan. Data Profil Kesehatan Provinsi Bengkulu tahun 2014 menunjukkan bahwa angka BBLR tertinggi berada di kabupaten Rejang Lebong sebanyak 139 bayi (3,1 %), Kabupaten Kepahiang sebanyak 138 bayi (5,4 %) dan Kota Bengkulu sebanyak 40 bayi (0,7 %). Berdasarkan data Profil Kesehatan Provinsi Bengkulu tahun 2015 didapatkan bahwa, angka BBLR tertinggi berada di kabupaten Rejang Lebong sebanyak 112 bayi (2,3 %), Kabupaten Bengkulu Utara sebanyak 98 bayi (1,8 %) dan Kota Bengkulu sebanyak 81 bayi (1,2%).

Data yang diperoleh dari Profil Kesehatan Provinsi Bengkulu Tahun 2014-2015 menunjukkan bahwa walaupun terjadi penurunan angka kejadian malaria di Provinsi Bengkulu akan tetapi angka kejadian BBLR menunjukkan *trend* yang meningkat. Menurut Ramakrishman (2002) kejadian BBLR erat kaitannya dengan defisiensi mikronutrien pada ibu hamil. Defisiensi mikronutrien pada ibu hamil dapat mengakibatkan kelahiran prematur yang berdampak terhadap kejadian BBLR. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kadar mikronutrien plasma pada ibu hamil di daerah endemik Kota Bengkulu, agar dampak defisiensi mikronutrien pada ibu hamil terhadap kejadian BBLR dapat dihindari.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah gambaran kadar mikronutrien plasma pada ibu hamil di daerah endemik Kota Bengkulu Tahun 2018?

1.3 Tujuan Penelitian

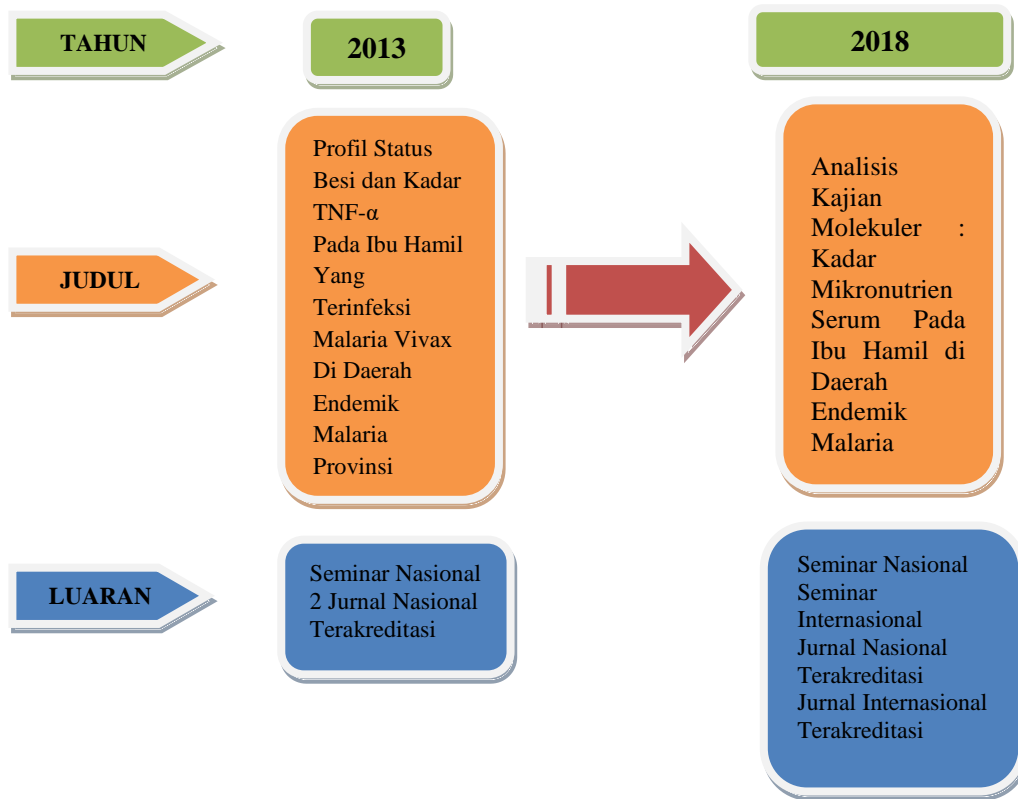
1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis kadar mikronutrien pada ibu hamil di daerah endemik Provinsi Bengkulu.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik ibu hamil di daerah endemik Kota Bengkulu
2. Untuk mengukur kadar mikronutrien (Fe, Asam Folat, Vitamin B-12, Vitamin C) pada ibu hamil di daerah endemik Kota Bengkulu
3. Untuk menganalisis kejadian defisiensi mikronutrien pada ibu hamil di daerah endemik Kota Bengkulu

BAB II
PETA JALAN PENELITIAN



BAB III

STUDI PUSTAKA

2.1 Mikronutrien dan Fungsinya

Mikronutrien merupakan zat gizi mikro yang dibutuhkan oleh tubuh dalam jumlah sedikit namun mempunyai peran yang sangat penting dalam pembentukan hormon, aktivitas enzim serta mengatur fungsi sistem imun dan sistem reproduksi. Mikronutrien dapat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas ibu, dan juga penting untuk perkembangan janin. Sulit untuk memisahkan efek defisiensi mikronutrien antara ibu dan anak. Penelitian terbaru bahkan menunjukkan bahwa setelah masa bayi, kesehatan anak dan bahkan orang dewasa dapat dipengaruhi oleh periode janin. Penyakit jantung koroner, hipertensi dan diabetes tipe 2 diperkirakan berasal dari gangguan perkembangan dan perkembangan intra-rahim. Penyakit ini mungkin merupakan konsekuensi dari "pemrograman" dimana stimulus pada masa kritis dan sensitif di awal kehidupan memiliki efek permanen pada fisiologi struktur dan metabolisme (Godfrey&Barker, 2000).

2.1.1 Fe (Besi)

Pemberian suplemen zat besi pada kehamilan merupakan salah satu tindakan kesehatan masyarakat yang paling banyak dipraktikkan, namun sedikit sekali yang diketahui tentang manfaat zat besi tambahan untuk ibu atau keturunannya selama kehidupan janin dan pasca kelahiran. Sebagian besar perempuan di negara-negara maju dan berkembang menderita anemia selama kehamilan. Perkiraannya adalah bahwa 35% sampai 75% wanita hamil di negara berkembang dan 18% wanita di negara-negara industri mengalami anemia (WHO, 1992). Prevalensi anemia pada wanita meningkat biasanya dengan 15 sampai 20% selama kehamilan. Kehamilan normal membutuhkan investasi 840 mg zat besi dengan kebutuhan tertinggi di babak kedua. Besi dibutuhkan untuk plasenta, peningkatan ukuran uterus, perluasan massa sel darah merah dan janin. Kebutuhan zat besi setiap hari di paruh kedua kehamilan diperkirakan 6,7 mg per hari bahkan meningkat hingga 10-12 mg pada bulan terakhir kehamilan (Beard 2000, Hallberg 1988). Dengan diet rata-rata normal, penyerapan zat besi non-hoemn meningkat hingga 50% untuk memenuhi kebutuhan yang

meningkat (Allen 2000). Efisiensi penyerapan nampaknya meningkat selama kehamilan namun penelitian ini sangat bervariasi dalam perkiraan dari 14,3% sampai 66% pada usia kehamilan 35 minggu (Svanberg *et al*, 1976;Barrett *et al*, 1994).



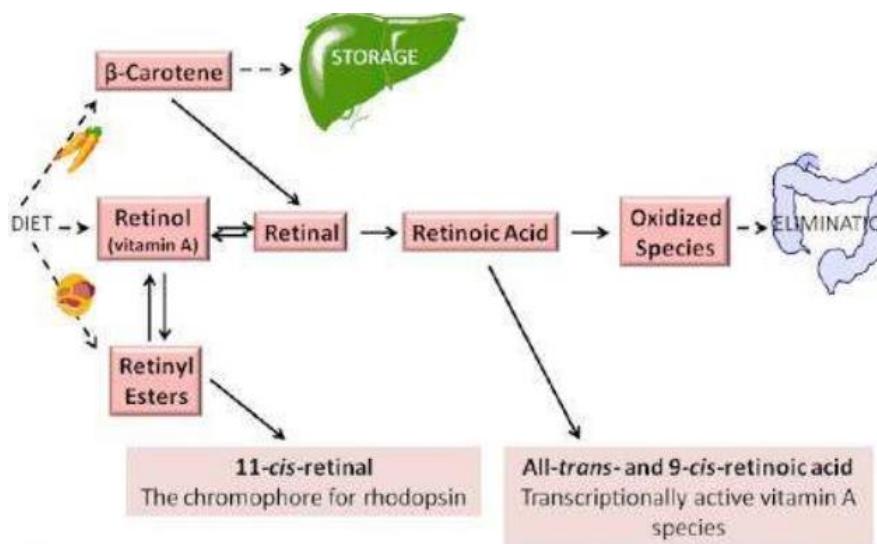
Gambar. Penyerapan Fe

2.1.2 Viatmin A

Metabolisme retinol berperan penting dalam metabolisme. Mereka menjaga nightvision dan integritas kornea. Metabolit, asam retinoat terbukti memainkan peranan dalam perkembangan embrio. Reseptor asam retinoat telah diidentifikasi, yang mengaktifkan transkripsi gen. Pada hewan, diet kekurangan vitamin A menginduksi keturunan yang cacat, sebagian besar terkena mikrofthalmia dan anophthalmia terkait dengan defek sistem jantung, paru-paru, dan urogenital (Azais-Braesco&Pascal 2000). Mengingat temuan ini, insiden bayi cacat yang lebih tinggi diharapkan terjadi di daerah kekurangan vitamin A endemik, namun ini tidak terjadi. Di sisi lain, sekarang ada konsensus yang cukup besar bahwa kekurangan vitamin A, yang bahkan marjinal, dapat mempengaruhi kelangsungan hidup pada anak-anak, mungkin dengan mengurangi periode mengerikan atau dampaknya (Beaton *et al.*, 1993). Hal ini telah memicu penelitian suplementasi pada kelompok populasi lainnya.

Dalam uji coba suplemen vitamin A yang besar di Nepal, diikuti 44646 wanita (West Jr *et al.*, 1999). Mereka menerima satu dosis mingguan vitamin A, atau plasebo. Selama masa tindak lanjut 22 189 kehamilan dicatat. Kematian selama kehamilan dan sampai 12 minggu pascapersalinan dicatat. Moralitasnya adalah 704 (n = 51), 426 (n = 33) dan 361 (n = 36) per 100 000 kehamilan pada kelompok plasebo, vitamin A dan β karoten. Studi ini telah mengangkat minat yang cukup namun perlu dilakukan dalam interpretasi.

Semua jenis kematian digunakan dalam perbandingan, bahkan jika tidak ada penjelasan fungsional untuk melakukannya. Kematian karena kecelakaan dan penyakit kronis berkontribusi pada sejumlah besar kematian pada kelompok plasebo. Jika seseorang tidak memasukkan mereka, jumlah kematian pada kelompok yang berbeda berubah (plasebo 43 kematian dengan RR 1,0, vitamin A 33 kematian dengan RR 0,45-1,18 dan β karoten 23 kematian RR 0,31-0,94). Hanya kelompok karoten yang menunjukkan perbedaan yang signifikan. Periode follow juga lebih lama dari biasanya yang biasanya diterima enam minggu postpartum. Mengambil definisi kematian terkait kehamilan yang biasa, hasilnya juga tidak lagi signifikan (Sachdev 1999, Ronsmans et al., 1999, Azaïs-Braesco & Pascal 2000). Secara keseluruhan, buktinya tidak cukup meyakinkan untuk menjamin suplementasi vitamin A selama kehamilan.

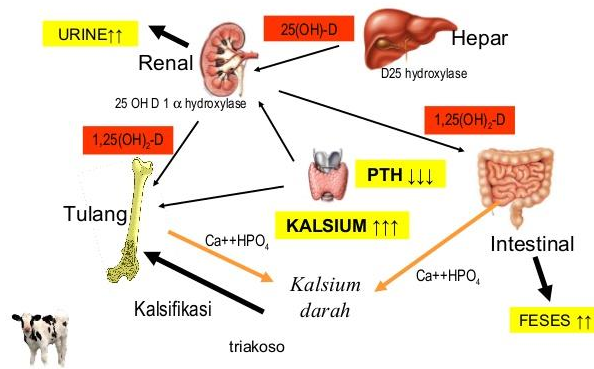


Gambar. Penyerapan Vitamin A

2.1.3 Kalsium

Suplementasi kalsium dikaitkan dengan penurunan pre-eklampsia serta BBLR dan kelahiran sebelum kelahiran (Bhutta *et al*, 2013). Gangguan hipertensi gestasional adalah penyebab utama kedua ibu morbiditas dan mortalitas, serta dikaitkan dengan peningkatan risiko kelahiran dan janin pra-kelahiran pembatasan pertumbuhan (Phillips *et al*, 2014).. Sebagai suplemen kalsium selama kehamilan mengurangi kejadian hipertensi gestasional sebesar 35%, pre-eklampsia sebesar 52% -55% dan kelahiran pra-persalinan sebesar 24% (Imdad dan Bhutta, 2012). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sekarang merekomendasikan 1,5 g sampai 2,0 g unsur kalsium per hari wanita hamil dengan asupan kalsium diet rendah.

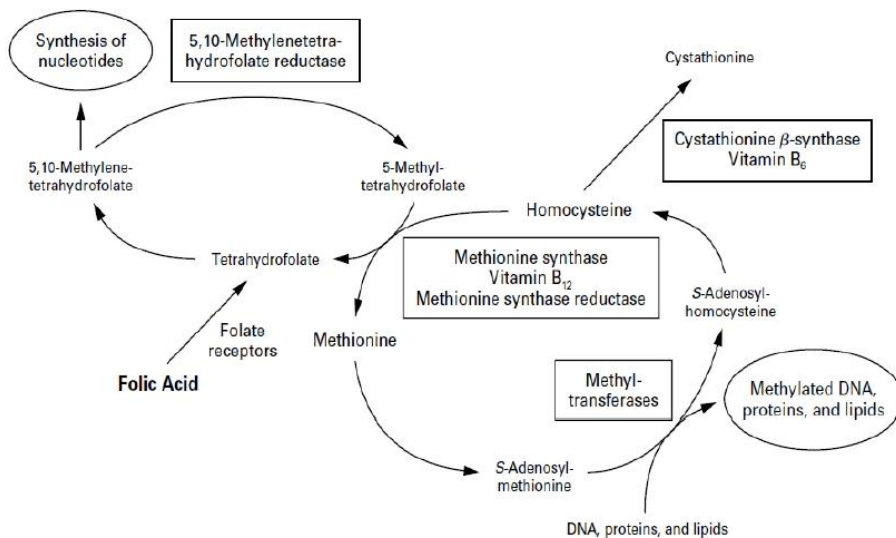
Metabolisme kalsium



Gambar. Penyerapan Kalsium

2.1.4 Asam Folat

Folat sangat penting untuk perkembangan janin. Ini adalah kofaktor yang penting dalam biosintesis nukleotida dan metabolisme homokistein terhadap metionin. Metionin digunakan dalam proses metilasi DNA, protein dan lipid dengan produksi homosistein sebagai produk akhir (Botto&Yang 2000). Defisiensi folat menyebabkan anemia megaloblastik adalah penyebab paling umum kedua anemia selama kehamilan (Sifakis& Pharmakides, 2000). Folat, vitamin B, memiliki peran penting dalam sintesis dan pemeliharaan DNA dan karena itu memiliki persyaratan yang meningkat selama mendukung kehamilan Pertumbuhan optimal dan perkembangan janin, serta karena ekspansi volume darah dan jaringan pertumbuhan ibu (Stam dan Houghton, 2013). Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan penurunan yang signifikan pada tingkat pre-eklampsia pada ibu dan SGA bayi baru lahir dengan suplemen asam folat ibu (tapi tidak ada hubungan antara kehamilan lainnya dan hasil kelahiran) (Kim *et al*, 2014).



Gambar. Penyerapan Asam Folat

2.1.5 Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat merupakan vitamin yang larut dalam air. Vitamin C bekerja sebagai suatu koenzim dan pada keadaan tertentu merupakan reduktor dan antioksidan. Vitamin ini dapat secara langsung atau tidak langsung memberikan elektron ke enzim yang membutuhkan ion-ion logam tereduksi dan bekerja sebagai kofaktor untuk prolil dan lisil hidroksilase dalam biosintesis kolagen. Zat ini berbentuk kristal dan bubuk putih kekuningan, stabil pada keadaan kering (Dewoto 2007).

Vitamin ini dapat ditemukan di buah citrus, tomat, sayuran berwarna hijau, dan kentang. vitamin ini digunakan dalam metabolisme karbohidrat dan sintesis protein, lipid, dan kolagen. Vitamin C juga dibutuhkan oleh endotel kapiler dan perbaikan jaringan. vitamin C bermanfaat dalam absorpsi zat besi dan metabolisme asam folat. Tidak seperti vitamin yang larut lemak, vitamin C tidak disimpan dalam tubuh dan diekskresikan di urine. Namun, serum level vitamin C yang tinggi merupakan hasil dari dosis yang berlebihan dan diekskresi tanpa mengubah apapun (Kamiensky, Keogh 2006).

Kebutuhan vitamin C berdasarkan U.S. RDA antara lain untuk pria dan wanita sebanyak 60 mg/hari, bayi sebanyak 35 mg/hari, ibu hamil sebanyak 70 mg/hari, dan ibu menyusui sebanyak 95 mg/hari. Kebutuhan vitamin C meningkat 300-500% pada penyakit infeksi, TB, tukak peptik, penyakit neoplasma, pasca bedah atau trauma, hipertiroid, kehamilan, dan laktasi (Kamiensky, Keogh 2006).

2.2 Kebutuhan Zat Gizi Ibu Hamil

Kekurangan nutrisi mikronutrien merupakan masalah kesehatan global utama. Lebih dari 2 miliar orang di dunia saat ini diperkirakan kekurangan vitamin dan mineral utama, terutama vitamin A, yodium, zat besi dan *zinc*. Sebagian besar orang ini tinggal di negara berpenghasilan rendah dan biasanya kekurangan lebih dari satu mikronutrien. Kekurangan terjadi ketika orang tidak memiliki akses terhadap makanan kaya mikronutrien seperti buah, sayuran, produk hewani dan makanan yang diperkaya, biasanya karena harganya terlalu mahal untuk dibeli atau tidak tersedia secara lokal. Kekurangan mikronutrien meningkatkan risiko umum penyakit menular dan kematian akibat diare, campak, malaria dan pneumonia. Kondisi ini termasuk di antara 10 penyebab utama penyakit di dunia saat . Kelompok yang paling rentan terhadap kekurangan mikronutrien adalah wanita hamil, wanita menyusui dan anak kecil, terutama karena mereka memiliki kebutuhan vitamin dan mineral yang relatif lebih besar dan lebih rentan terhadap konsekuensi kerusakan yang berbahaya. Bagi wanita hamil, ini termasuk risiko kematian yang lebih besar selama persalinan, atau melahirkan bayi dengan berat badan kurang atau mengalami gangguan mental. Bagi ibu

menyusui, status mikronutriennya menentukan kesehatan dan perkembangan bayi yang disusui, terutama selama 6 bulan pertama kehidupan. Bagi anak kecil, kekurangan mikronutrien meningkatkan risiko kematian karena penyakit menular dan berkontribusi pada gangguan perkembangan fisik dan mental. Namun, makanan yang diperkaya dengan mikronutrien mungkin tidak memenuhi sepenuhnya kebutuhan subkelompok gizi buruk tertentu seperti wanita hamil dan menyusui, atau anak kecil. Untuk alasan ini, UNICEF dan WHO telah mengembangkan formula mikronutrien setiap hari yang ditunjukkan pada Tabel 1 untuk memenuhi asupan gizi yang direkomendasikan¹ (RNI) dari kelompok rentan ini selama keadaan darurat (WHO, 2007).

Tabel . Komposisi Beberapa Suplemen Mikronutrien Untuk Wanita Hamil dan Anak-Anak Berusia 6 Sampai 59 Bulan. Dirancang Untuk Memberikan Asupan Harian Setiap Nutrisi (Satu RNI)

Mikronutrien	Wanita Hamil	Anak (6–59 bulan)
Vitamin A μg	800.0	400.0
Vitamin D μg	5.0	5.0
Vitamin E mg	15.0	5.0
Vitamin C mg	55.0	30.0
Thiamine (vitamin B1) mg	1.4	0.5
Riboflavin (vitamin B2) mg	1.4	0.5
Niacin (vitamin B3) mg	18.0	6.0
Vitamin B6 mg	1.9	0.5
Vitamin B12 μg	2.6	0.9
Folic acid μg	600.0	150.0
Iron mg	27.0	10.0
Zinc mg	10.0	4.1
Copper mg	1.15	0.56
Selenium μg	30.0	17.0
Iodine μg	250.0	90.0

Jika terjadi defisiensi mikronutrien maka akan memperburuk kondisi tubuh seseorang. Hal ini terjadi karena ketahanan pangan yang buruk dan kurangnya mata pencaharian, persediaan makanan terganggu, Kejadian Luar Biasa penyakit diare, mengakibatkan malabsorpsi dan penyakit menular. Konsumsi nutrisi mikronutrien yang cukup membantu melawan penyakit. Salah satu cara untuk memenuhi asupan gizi mikro harian yang disarankan adalah menyediakan makanan yang diperkaya dengan zat gizi mikro. Makanan yang difortifikasi, seperti campuran jagung-kedelai, biskuit, minyak sayur diperkaya dengan vitamin A, dan garam beryodium, biasanya disediakan sebagai bagian dari ransum makanan selama keadaan darurat. Tujuannya adalah untuk mencegah kekurangan mikronutrien atau mencegahnya semakin memburuk di antara populasi yang terkena dampak. Makanan semacam itu harus diperkaya dengan tepat, dengan mempertimbangkan fakta

bahwa makanan lain yang tidak difortifikasi akan memenuhi kebutuhan mikronutrien (WHO, 2007).

2.3 Ibu hamil dan Tahap-tahap Perkembangan Ibu Hamil

2.3.1 Perkembangan janin

Sebuah kehamilan yang sehat berlangsung rata-rata 40 minggu, dengan kisaran normal 38-42 minggu. Ada 3 tahap yang berbeda dari perkembangan janin selama bayi harus menyelesaikan tugas-tugas perkembangan tertentu. Periode zigot adalah tahap pertama, dimulai pada saat pembuahan dan berlangsung sekitar 2 minggu. Itu periode embrio pergi dari 2 sampai 8 minggu, dan periode janin berlangsung dari 8 minggu sampai lahir. Minggu kehamilan dihitung dari hari pertama haid terakhir wanita itu, dan dengan demikian seorang wanita dianggap hamil sekitar 2 minggu sebelum dia benar-benar conceives bayi. Setelah pembuahan, telur dibuahi, juga dikenal sebagai zigot, membuat jalan ke rahim, dimana implan dan mulai nya pertumbuhan yang cepat.

2.3.2 Tahap Embrio

Tahap embrio dimulai tak lama setelah implantasi zigot pada dinding rahim dan berlangsung sampai minggu ke-8. Periode ini sering dimulai sebelum seorang wanita bahkan tahu dia hamil, tapi itu adalah penting tahap perkembangan janin. Selama ini, sel-sel embrio yang membelah dengan cepat untuk membentuk dasar tubuh sistem. Dengan 8 minggu setelah pembuahan, embrio hanya sekitar 1,25 inci, tetapi sudah memiliki sistem yang lengkap saraf pusat, jantung berdetak, sistem pencernaan, jari, jari kaki, dan wajah.

2.3.3 Tahap janin

Perkembangan janin dimulai setelah minggu ke-8. Pada awal periode ini janin terus berkembang semua sistem tubuh yang diperlukan dan mulai mengambil penampilan lebih manusiawi. alat kelamin dibedakan, rambut, kuku, dan pita suara membentuk. Ginjal mulai memproses cairan tubuh, dan hati mulai fungsi. Tulang juga mulai mengeras di awal periode janin Meskipun jauh dari siap lahir, pada minggu ke-28 kehamilan, sebagian besar bayi yang lahir dapat bertahan hidup di luar rahim dengan intervensi untuk membantu pernapasan sampai paru-paru yang lebih matang. Selama akhir 12 minggu kehamilan, perkembangan otak dan mata melanjutkan pada tingkat yang cepat. janin juga membangun massa tulang dan keuntungan toko lemak untuk membantu dia bertahan hidup di luar lingkungan pelindung dari rahim. Sistem kekebalan tubuh mulai dewasa selama ini, dan paru-paru berkembang ke titik di mana bayi dapat bernafas tanpa intervensi eksternal setelah usia kehamilan sekitar 37

minggu. Pada akhirnya, janin menghabiskan beberapa minggu terakhir kehamilan peletakan toko nutrisi untuk membantu penempatannya selama hidup awal sampai dia mampu untuk transisi ke makanan yang lebih bervariasi di usia 6 bulan.

Tabel Kecukupan Gizi yang Dianjurkan /AKG Ibu Hamil

Zat Gizi	Wanita tidak Hamil	Wanita Hamil
Vitamin A	5 mikrogram ekivalen/RE	retinol + 300 mikrogram RE
Vitamin D	5 mikrogram /hr	-
Asam Folat	400 mikrogram	+ 200 mikrogram
Fe	26 mg	Trimester II + 9,0 mg Trimester III + 13,0 mg
Kalsium	800 mg	+ 150 mg
Zinc	9 mg	Trimester I + 1,7 mg Trimester II + 4,2 mg Trimester III + 9,8 mg

Sumber : Widya Karya Nasional Pangan dan Gizi 2004

2.4 Dampak Kejadian Defisiensi Mikronutrien terhadap Perkembangan Janin

Informasi tentang metabolisme vitamin dan mineral dan persyaratan selama kehamilan secara mengejutkan tidak tepat, terutama karena kompleksitas metabolisme ibu selama kehamilan (Darnton-Hill, 2012) dan interaksi antara zat mikronutrien. Kebutuhan nutrisi secara keseluruhan meningkat selama kehamilan karena kebutuhan ibu akan peningkatan cadangan jaringan tubuh dan kebutuhan metabolik yang semakin meningkat, dan perkembangan plasenta dan janin (Ladipo, 2000, Black, 2001). Persyaratan untuk banyak, tapi tidak semua, nutrisi mikronutrien juga meningkat selama kehamilan (Ladipo, 2000). Namun persyaratan yang meningkat akan tergantung pada status gizi yang ada, tingkat kenaikan berat badan dan ketersediaan gizi yang cukup dan penyakit yang ada. Untuk nutrisi mikronutrien terutama, kecukupan bisa sulit untuk dinilai karena peningkatan volume plasma dan biomarker yang kurang baik (Raiten et al, 2011; Sifakis&Pharmakides, 2000). Protein pengikat hara yang mengangkut mikronutrien juga menunjukkan penurunan konsentrasi (Ladipo, 2000).

2.4.1 Defisiensi Fe

Peningkatan risiko anemia selama kehamilan dikacaukan oleh ekspansi volume plasma sekitar enam minggu sampai kehamilan (Sifakis&Pharmakides, 2000), walaupun massa sel darah merah tidak meningkat secara proporsional dengan volume plasma yang meluas. Volume plasma meningkat sekitar 48% sementara massa sel darah merah meningkat sekitar 18% (Sifakis&Pharmakides, 2000). Kekurangan zat besi itu sendiri, bahkan sebelum

bermanifestasi sebagai anemia, mempengaruhi ibu dan anak (Sifakis&Pharmakides, 2000), dan pada ibu mencakup kerusakan kognitif, penurunan aktivitas fisik dan penurunan kekebalan tubuh, dan kemungkinan gangguan yang lebih halus. Dimana ada kekurangan zat besi yang nyata, ini menurunkan kemampuan ibu untuk mensintesis hemoglobin dan mengangkut oksigen (Riggs, 1991).

Sebuah studi baru-baru ini menemukan bahwa stimulasi psikososial menguntungkan perkembangan pada anak-anak yang tidak menderita anemia namun tidak pada anak-anak yang kurang gizi dan kekurangan zat besi (Tofail *et al*, 2013). Ini akan menyarankan selain pengobatan zat besi, anak-anak dengan IDA mungkin memerlukan intervensi yang lebih intens atau lebih lama daripada anak-anak muda tidak menderita anemia maupun kekurangan zat besi. Telah ada penelitian sekarang dengan bertahun-tahun tindak lanjut yang telah menunjukkan hubungan positif langsung antara tingkat Hb ibu selama kehamilan dan prestasi pendidikan di luar musim semi di kemudian hari. Satu, dari Finlandia, telah menunjukkan perbaikan 31 tahun kemudian (Fararouei *et al*, 2010). Penulis penelitian menyarankan bahwa profilaksis zat besi bahkan pada tahap akhir kehamilan mungkin bermanfaat bagi keturunan (Fararouei *et al*, 2010). Namun, sementara kekurangan zat besi harus dihindari pada kehamilan, suplemen zat besi dan peningkatan cadangan zat besi pada trimester ketiga telah dikaitkan dengan komplikasi ibu seperti diabetes gestasional dan peningkatan stres oksidatif dan risiko preeklampsia (Scholl, 2005). Penulis mencatat bahwa anemia dan anemia defisiensi besi tidak sama, termasuk di antara perempuan berpenghasilan rendah dan minoritas pada tahun-tahun reproduksi mereka (Scholl, 2005).

2.4.2 Defisiensi Vitamin A

Tingkat vitamin A dan β karoten pada trimester ketiga atau saat kelahiran juga ditemukan sebagai prediktif berat lahir rendah dan prematuritas (Ramakrisham *et al.*, 1999). Sejauh ini tidak ada studi suplementasi selama kehamilan yang tersedia untuk menentukan hubungan kausal. Dalam studi Nepal (West Jr *et al*, 1999) parameter ini dimasukkan namun belum dipublikasikan. Karena efek yang diterima pada morbiditas dan mortalitas, vitamin A baru-baru ini telah diselidiki sehubungan dengan infeksi HIV.

Beberapa penelitian mendokumentasikan hubungan antara tingkat serum retinol ibu dan risiko penularan HIV dari ibu ke anak (Greenberg *et al*, 1997). Hal ini telah memicu penelitian suplementasi terkontrol di Tanzania (Fawzi *et al*, 1998) dan Afrika Selatan (Coutsoudis *et al.*, 1999). Di Tanzania 728 ibu hamil yang HIV menerima suplemen vitamin A (dengan β carotene) setiap hari atau plasebo. Tidak ada perbedaan dalam risiko infeksi HIV pada usia 3 bulan antara kedua kelompok, juga tidak ada perbedaan tingkat kematian janin.

Namun, vitamin A tampaknya melindungi dari pengiriman pra-persalinan, dan masa pra bayi juga cenderung terinfeksi HIV. Di Afrika Selatan, 1.075 ibu hamil HIV ditugaskan ke kelompok vitamin A, kelompok multivitamin, multivitamin dengan kelompok vitamin A atau plasebo. Pada kelompok yang menerima multivitamin, kematian janin kurang dicatat memberikan risiko relatif kematian janin sebesar 0,61 (0,39-0,94). Multivitamin juga menurunkan risiko berat lahir rendah sebesar 44%, kelahiran prematur yang parah (usia kehamilan 34 minggu) sebesar 39% dan ukuran kecil untuk usia kehamilan saat lahir sebesar 43%. Suplementasi vitamin A saja tidak memiliki efek signifikan pada variabel ini. Multivitamin tapi bukan vitamin A, menghasilkan peningkatan jumlah CD4, CD8 dan CD3 yang signifikan.

2.4.3 Defisiensi Kalsium

Suplementasi kalsium dikaitkan dengan pengurangan preeklampsia serta BBLR dan kelahiran sebelum kelahiran (Bhutta *et al*, 2013). Gangguan hipertensi gestasional adalah penyebab utama kedua dari morbiditas dan mortalitas ibu, serta dikaitkan dengan peningkatan risiko kelahiran pra-kelahiran dan pembatasan pertumbuhan janin (Phillips *et al*, 2014). Sebagai suplemen kalsium selama kehamilan mengurangi kejadian hipertensi gestasional sebesar 35%, pre-eklampsia sebesar 52% -55% dan kelahiran pra-persalinan sebesar 24% (Imdad&Bhutta, 2012), theWorld Health Organization (WHO) sekarang merekomendasikan 1,5 g sampai 2,0 g unsur kalsium per hari untuk wanita hamil dengan asupan kalsium diet rendah.

2.4.4 Defisiensi Asam Folat

Defisiensi folat yang menyebabkan anemia megaloblastik adalah penyebab anemia paling umum kedua selama kehamilan (Sifakis&Pharmakides, 2000). Folat, vitamin B, memiliki peran penting dalam sintesis dan perawatan DNA dan oleh karena itu memiliki kebutuhan yang meningkat selama kehamilan yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin yang optimal, serta karena ekspansi volume darah dan pertumbuhan jaringan ibu (Stamm *et al*, 2013). Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan penurunan yang signifikan pada tingkat pre-eklampsia pada ibu dan bayi baru lahir bayi dengan suplementasi asam folat ibu (tapi tidak ada hubungan lain antara kehamilan dan hasil kelahiran) (Kim *et al*, 2014).

2.4.5 Defisiensi Zinc

Studi tentang percobaan pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa defisiensi *zinc* yang parah dapat memiliki efek mendalam pada hasil kehamilan. Defisiensi *zinc* yang parah menyebabkan persalinan yang berkepanjangan, teratogenesis, dan kematian embrio atau janin. Acrodermatitis enteropathica adalah defek resesif genetik autosomal pada metabolisme *zinc* dan menyebabkan penghambatan penyerapan *zinc* (Van Wouwe 1989). Hasil kehamilan dengan acrodermatitis enteropathica berakhir dengan aborsi spontan, anencephaly, dwarfisme achondroplastic dan bayi dengan berat lahir rendah (Hambidge *et al*, 1975). Ketika pasien diberi dosis tinggi *zinc* oral untuk mempertahankan konsentrasi *zinc* plasma normal selama masa kehamilan, hasil kehamilan normal.

Beberapa penelitian telah menginformasikan hubungan antara status *zinc* ibu dan kehamilan. Hasilnya dikaitkan dengan status *zinc* yang rendah. Ini termasuk anomali kongenital, berat lahir kurang untuk usia gestasi dan persalinan prematur. Komplikasi maternal meliputi hipertensi yang diinduksi kehamilan, preeklampsia, perdarahan intrapartum, infeksi, dan persalinan yang berkepanjangan (King, 2000) Tinjauan (Tamura&Goldenberg, 1996) menganalisis 41 studi status *zinc* ibu dan berat lahir yang diterbitkan antara 1977 dan 1994. Tujuh belas dari 41 studi mencatat hubungan yang signifikan antara dan indikator status *zinc* ibu dan berat lahir. Sampai saat ini ada 12 penelitian suplementasi yang dipublikasikan (Jameson, 1993, Hunt *et al*, 1984, Hunt *et al* 1985, Mahomed *et al* 1989, Cherry *et al* 1989, Nielsen *et al* 1992, Fawzi *et al* 1997, Sautier 1991, Jonsson *et al* 1996, Osendarp *et al.*, 2000). Selain itu Penelitian Brown *et al* (2009) menunjukkan bahwa *zinc* dapat mengurangi kejadian malaria terutama kasus yang lebih parah yang mengakibatkan gejala klinis.

2.5 Malaria dan Ibu Hamil

2.5.1 Penularan Malaria Secara Umum

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh sekelompok parasit yang disebut *Plasmodium* yang hidup dalam sel darah merah. Plasmodium tersebut sangat kecil dan tidak dapat dilihat dengan mata telanjang. Manusia harus menggunakan mikroskop untuk melihatnya. Parasit tidak hanya hidup sendiri tetapi harus mendapat makanan dari organisme lain untuk hidup dan berkembang. Plasmodium yang menyebabkan malaria pada manusia terdiri dari empat jenis :

1. *Plasmodium falciparum*
2. *Plasmodium vivax*
3. *Plasmodium ovale*

4. *Plasmodium malariae*

Malaria disebarkan oleh nyamuk *Anopheles* betina yang telah terinfeksi penyakit malaria. tidak semua nyamuk dapat menularkan malaria. yang menjadi vektor penularan malaria adalah *Anopheles sp.* Malaria tidak dapat ditularkan secara kontak langsung dari satu manusia ke manusia lainnya tetapi penyakit ini dapat menularkan melalui transfusi dari donor yang darahnya mengandung parasit malaria. parasit malaria mempunyai siklus hidup yang rumit dan membutuhkan inang yaitu manusia dan nyamuk untuk menyelesaikan siklus hidupnya. Manusia tertular malaria oleh gigitan nyamuk yang terinfeksi penyakit malaria. Nyamuk bis terinfeksi malaria karena menggigit manusia yang terinfeksi malaria. Nyamuk *Anopheles* tidak membutuhkan banyak air untuk berkembang biak. Mereka bisa meletakkan telur-telurnya di air yang dalamnya hanya 1 cm.

Seseorang menjadi terinfeksi malaria setelah digigit nyamuk *Anopheles* betina yang sudah terinfeksi parasit malaria. pada saat nyamuk betina menggigit, dia memasukkan air liurnya yang mengandung parasit kedalam peredaran darah di dalam tubuh manusia. Dan selanjutnya parasit masuk kedalam sel –sel darah dan hati manusia yang digigitnya. Setelah 1 hingga 2 minggu setelah digigit dari dalam sel=sel hati parasit kembali masuk kedalam darah, pada saat ini manusia tersebut mulai menunjukkan tanda-tanda/gejala malaria. Gejala-gejala umum malaria antara lain demam, menggigil, berkeringat hingga sakit kepala. Parasit tersebut selanjutny menyerang sel darah merah dan mulai memakan hemoglobin, bagian darah yang membawa oksigen. Parasit tersebut untuk kemudian menyerang sel darah merah lainnya. Pecahnya sel darah merah yang terinfeksi *Plasmodium* ini dapat menyebabkan timbulnya gejala demam disertai menggigil. Karena banyak sel darah merah yang pecah maka menyebabkan anemia (kurang darah).

Oleh karena nyamuk *Anopheles* menggigit pada malam hari, upaya untuk mencegah malaria paling efektif adalah dimulai pada senja hari sampai fajar. Namun demikian karena nyamuk dapat menularkan penyakit lainnya yang paling baik adalah mencegah tergigit nyamuk kapan saja. Jika seseorang yang berada di daerah yang terdapat nyamuk penularan malaria, siklus malaria dapat kembali terjadi. Pada infeksi *P.vivax*, parasit dapat bersembunyi dan bertahan hidup di hati dan dapat keluar dari hati menuju sel darah merah, beberapa bulan dan beberapa tahun kemudian. Hal ini disebut relaps (kambuh).

2.5.2 Gejala-Gejala Malaria Dan Malaria Pada Ibu Hamil

a) Gejala Malaria Tanpa Komplikasi

Malaria tanpa komplikasi di mulai dengan perasaan lemah, sakit kepala, kehilangan nafsu makan, mual dan muntah. Kemudian akan diikuti dengan gejala-gejala malaria yang klasik. Gejala – gejala tersebut adalah :

1. Stadium dingin : merasa badan dingin, nadi cepat tapi lemah, bibir dan jari-jari kebiruan, kulit kering dan pucat, bulu-bulu berdiri, kadang muntah. Pada anak-anak dapat terjadi kejang. Lama gejala ini 15 menit sampai 1 jam.
2. Stadium panas : muka memerah, kulit kering dan panas, sakit kepala menghebat, mual dan muntah, denyut nadi penuh dan cepat, rasa sangat haus, demam sampai 41 derajat Celcius atau lebih. Lama gejala ini 2-4 jam.
3. Stadium berkeringat : keringat berlebihan, suhu turun kembali sampai normal, biasanya penderita tertidur lelap dan bangun dengan rasa lemah, tetapi gejala lain tidak ada. Lama gejala ini 2-4 jam.

Lamanya seluruh gejala klasik tersebut adalah 8-12 jam.

Namun tidak semua pasien menunjukkan gejala diatas, dan lamanya gejala-gejala tersebut bisa pula berbeda-beda. Selain itu, banyak pasien yang sudah menunjukkan gejala tambahan seperti diare. Pada beberapa orang yang tinggal di wilayah malaria telah mempunyai kekebalan dari malaria (ini artinya tubuh mereka bisa melawan sendiri penyakit tersebut untuk sementara waktu), mereka tidak mengalami semua gejala-gejala klasik tersebut. Diantara gejala klasik terdapat periode bebas demam yang lamanya tergantung jenis parasit :

- *P. falcifarum* : 12 jam
- *P. vivax* : 36 jam
- *P. malariae* : 72 jam

b) Gejala Malaria Berat Dengan Komplikasi

Malaria berat terutama disebabkan oleh infeksi *P. falciparum*. Jika tidak segera dirawat, infeksi ini bisa merusak otak serta menimbulkan kematian. Ada banyak gejala klinis malaria berat dan penderita bisa mengalami salah satu atau beberapa gejala berikut :

1. Demam tinggi
2. Denyut nadi cepat dan lemah
3. Seluruh tubuh lemah-tidak bisa duduk atau berdiri
4. Kejang berulang > 2 kali per 24 jam setelah demam turun
5. Mata atau tubuh berwarna kuning
6. Darah mengucur dari hidung, gusi atau saluran pencernaan
7. Nafas memburu atau pendek – pendek

8. Tidak bisa makan atau minum
9. Muntah terus menerus
10. Warna air seni seperti teh hitam – sampai kopi kental
11. Air seni bercampur darah
12. Kencing berkurang- sampai tidak ada lagi
13. Telapak tangan sangat pucat

Ibu hamil yang menderita malaria berat harus dirujuk ke tempat pelayanan kesehatan yang lebih lengkap dan terjangkau.

2.5.3 Pengaruh Malaria Pada Ibu Hamil Dan Janin

a) Pengaruh Malaria Pada Ibu Hamil

1. Demam

Demam adalah gejala infeksi malaria yang paling terlihat pada ibu hamil dan kadang-kadang demam tersebut biasa sangat tinggi. Demam bisa menyebabkan kontraksi pada uterus dan dapat menyebabkan abortus. Demam ini juga dapat membahayakan janin karena bisa menyebabkan cacat atau kematian.

2. Anemia

Malaria bisa menyebabkan anemia pada ibu hamil. Jika anemia ini berat, ibu hamil tersebut bisa meninggal. Anemia pada kehamilan dapat menyebabkan ibu melahirkan Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR).

3. Hipoglikemia

Yang dimaksud dengan hipoglikemia adalah jika kadar glukosa (gula) darah lebih rendah atau sama dengan 40mg% yang disertai dengan gejala-gejala klinis.

Gejala-gejala klinis berikut bisa terlihat :

- Mual
- Keringat dingin
- Lemas
- Kehilangan kesadaran, sampai koma
- Kejang-kejang

Jika ibu hamil nutrisinya (gizinya) buruk, maka gejala-gejala klinis malaria akan lebih buruk lagi.

b) Pengaruh Malaria Pada Janin

Selama kehamilan, parasit malaria dalam plasenta dapat mengganggu penyaluran oksigen dan zat gizi dari ibu ke janin. Infeksi malaria pada ibu ke janin. Infeksi malaria pada ibu hamil meningkatkan resiko terjadinya abortus, lahir mati, persalinan premaur, dan berat lahir rendah. Pada beberapa kasus parasit malaria dapat beralih dari plasenta ke darah janin menyebabkan anemia pada bayi. Malaria pada ibu hamil akan meningkatkan resiko-resiko berikut pada bayi :

1. Abortus

Abortus terjadi karena malaria pada kehamilan biasanya terjadi akibat demam tinggi atau anemia akut.

2. Lahir mati

Bayi bisa meninggal dalam rahim karena ibunya terinfeksi malaria. hal ini bisa terjadi sebagai akibat demam yang sangat tinggi, anemia akut, adanya parasit didalam plasenta atau infeksi dari ibu ke janin melalui plasenta.

3. Lahir prematur

Lahir prematur biasanya terjadi bersamaan atau beberapa saat setelah serangan malaria. lahir prematur terjadi karena beberapa sebab yaitu dehidrasi, demam, asidosis dan infeksi plasenta.

4. Berat badan lahir rendah (BBLR)

Anemia pada ibu hamil karena malaria dapat menyebabkan ibu melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah adalah salah satu faktor utama penyebab kematian bayi.

5. Malaria bawaan

Malaria bisa menginfeksi plasenta jika ibu hamil menderita malaria. pada beberapa kasus, parasit malaria dapat beralih dari plasenta ke darah janin dan menyebabkan anemia pada bayi. Selanjutnya janin akan terinfeksi malaria yang disebut malaria bawaan. Malaria bawaan mempunyai beberapa gejala yaitu anemia, diare, muntah – muntah sulit bernapas (distres pernafasan), dan kejang-kejang. Bayi-bayi yang dilahirkan dari ibu yang menderita malaria lebih besar kemungkinannya untuk lahir dengan berat lahir rendah. BBLR merupakan faktor resiko kematian terbesar selama bulan perama kehidupan bayi.

BAB IV

MANFAAT PENELITIAN

Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan di bidang Kesehatan Ibu dan Anak (KIA) dalam menekan angka kejadian defisiensi mikronutrien pada ibu hamil dan BBLR di daerah endemik malaria.

BAB V

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* yang dilakukan terhadap ibu hamil di daerah endemik malaria Kota Bengkulu.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

3.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan pada 5 wilayah kerja puskesmas dengan jumlah ibu hamil dan kasus malaria tertinggi di Kota Bengkulu yaitu Puskesmas Sukamerindu, Puskesmas Pasar Ikan, Puskesmas Padang Serai, Puskesmas Jembatan Kecil dan Puskesmas Kandang.

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan April sampai dengan bulan Juni Tahun 2018.

3.3 Populasi dan sampel

Populasi target adalah ibu hamil. Populasi terjangkau adalah ibu hamil yang mempunyai riwayat terinfeksi malaria. Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4 Perkiraan besar sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan sampel survey dengan menggunakan rumus Lemeshow :

$$n = \frac{z^2 \cdot p (1 - p)}{d^2}$$

Keterangan :

Z : 1,96

d : 0,05

p : proporsi positif malaria yang mengalami anemia

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0,04 (1 - 0,04)}{0,05^2}$$
$$n = \frac{0,1475}{0,0025}$$

$$n = 59,00$$

Jadi sampel minimum dalam penelitian ini adalah 59 orang

Untuk mengantisipasi terjadinya *drop out* ditambahkan 20%. Sehingga besar sampel menjadi 70,8 dibulatkan menjadi 71 sampel minimal ibu hamil.

3.5 Pemilihan sampel

Sampel diambil dengan cara *puspositive sampling*, yaitu sampel dipilih sesuai dengan tujuan penelitian dan memenuhi kriteria inklusi.

3.6 Kriteria inklusi dan eksklusi

3.6.1. Kriteria Inklusi

1. Ibu hamil usia 18-35 tahun
2. Mempunyai riwayat pernah terinfeksi malaria
3. Bukan kehamilan kembar

3.6.2. Kriteria Eksklusi

1. Ibu hamil yang berada di lokasi penelitian tetapi tidak bersedia dilibatkan dalam penelitian.
2. Ibu hamil yang menderita penyakit kronis lain yang dapat mengganggu status gizi ibu misalnya tuberkulosis, sindroma nefrotik, penyakit jantung, infeksi saluran nafas dan diabetes pada kehamilan.

3.7 Persetujuan/*informed consent*

Semua subyek penelitian akan diminta persetujuan (*informed consent*) sebelum dilakukan pengambilan darah vena. Selain itu penelitian ini perlu mendapat persetujuan etik dari komisi etik (*Ethical Clearence*) FKM Unsri.

3.8 Alur Penelitian

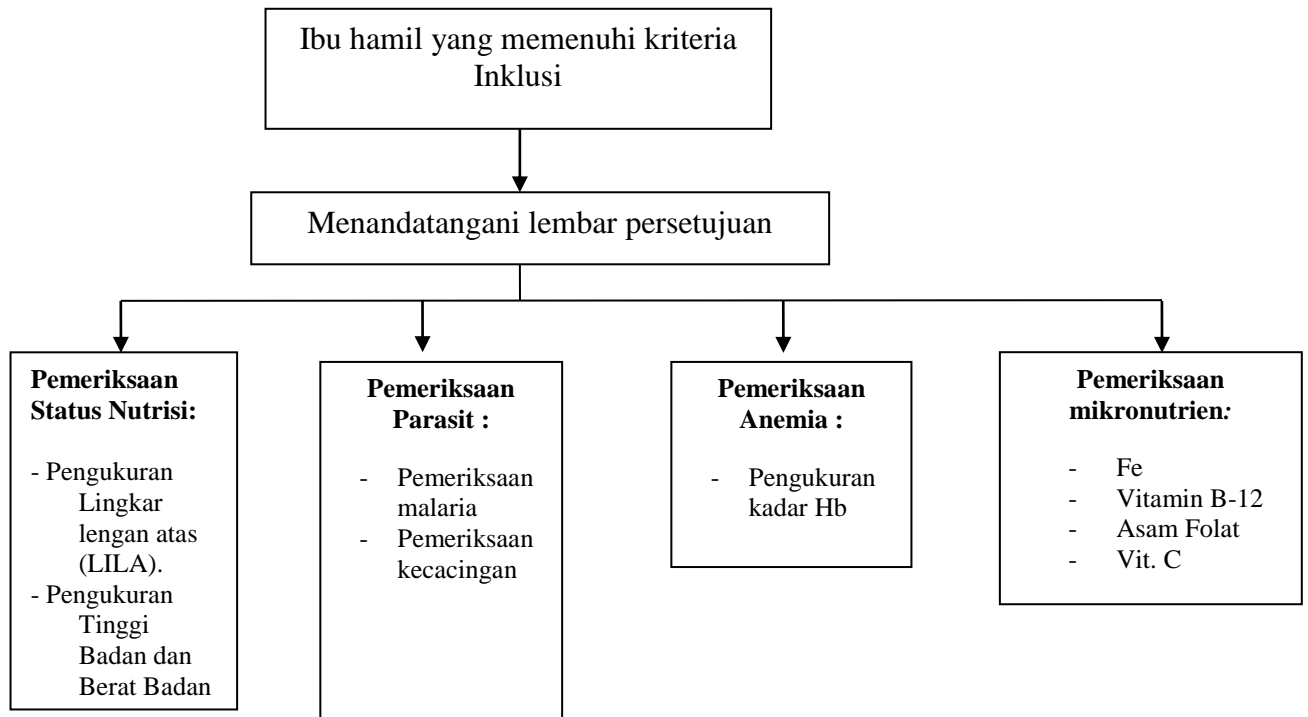
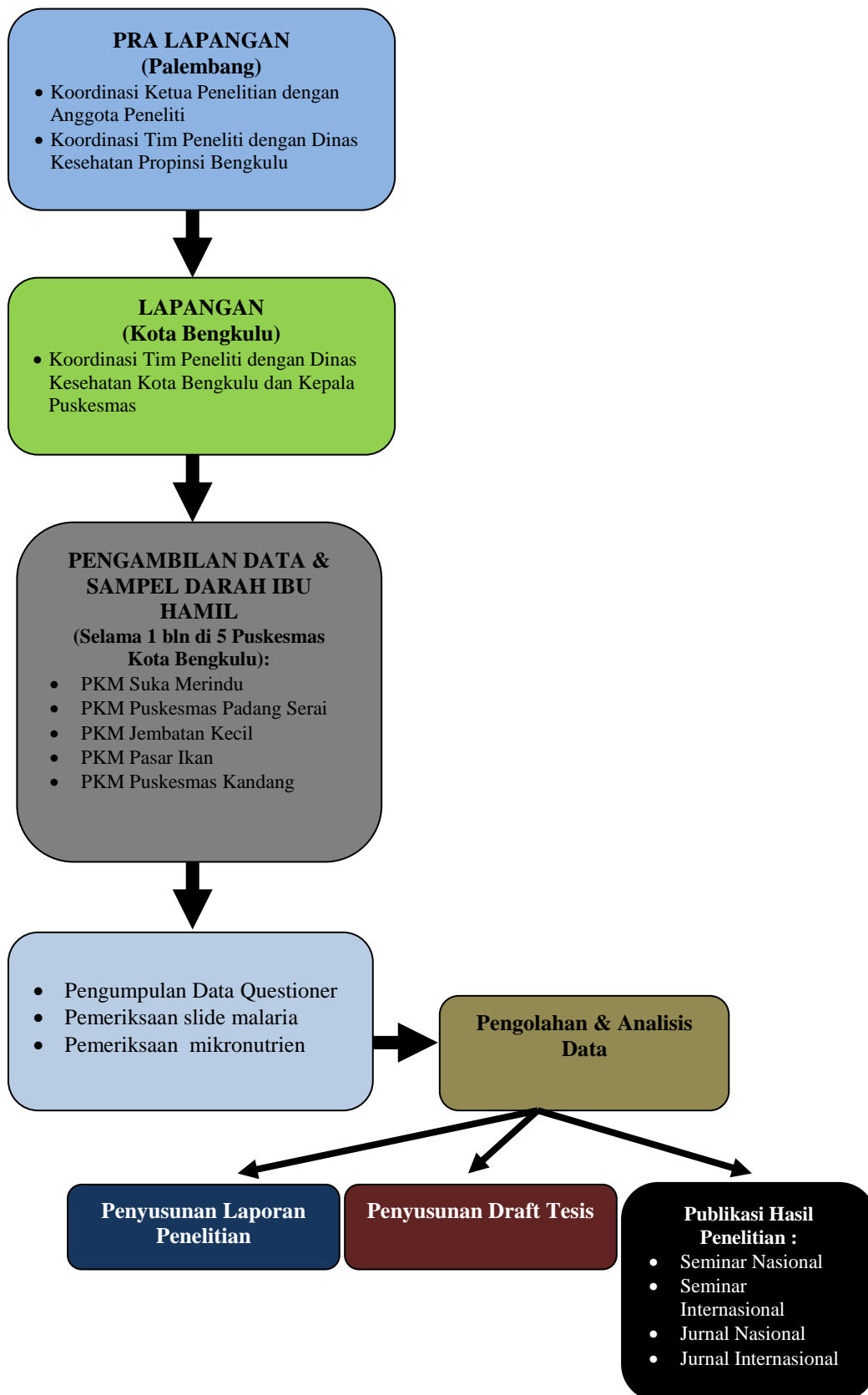


Diagram Alir Penelitian



BAB VI

HASIL YANG DICAPAI

5.1. DISKRIPSI LOKASI PENELITIAN

Penelitian ini diadakan di daerah endemik malaria vivax, yaitu kota Bengkulu di 6 (enam) wilayah kerja puskesmas. Penentuan wilayah kerja puskesmas tersebut, berdasarkan data jumlah ibu hamil terbanyak dan penderita malaria terbanyak di kota Bengkulu. Adapun ke-6 wilayah kerja Puskesmas tersebut, yaitu: Puskesmas Ratu Agung, Puskesmas Beringin Raya, Puskesmas Bentiring, Puskesmas Sawah Lebar, Puskesmas Lingkar Timur dan Puskesmas Padang Serai. Dari 6 wilayah kerja puskesmas tersebut, diperoleh sampel sebanyak 51 orang ibu hamil Trimester III. Pengambilan sampel penelitian dilakukan selama 1 bulan, yaitu pada bulan Juli 2018.

5.2. Hasil Penelitian

5.2.1. Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu anemia (bila kadar Hb rendah) anemia defisiensi zat besi (bila kadar Hb rendah, kadar Fe serum rendah, kadar TIBC tinggi) dan tidak anemia (bila kadar Hb normal). Karakteristik subyek dalam penelitian ini meliputi umur, pendidikan, tinggi badan, berat badan, paritas, ukuran lingkaran lengan atas, BMI, tekanan darah dan kadar hemoglobin. Adapun karakteristik tersebut ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 1 Karakteristik Ibu Hamil Trimester III di 6 Puskesmas Kota Bengkulu

No.	Karakteristik Ibu	n	%
1.	Usia:		
	a. \leq 30 tahun	23	45,1
	b. $>$ 30 tahun	28	54,9
	Jumlah	51	100
2.	Pendidikan		
	a. SD	7	13,7
	b. SMP	12	23,5
	c. SMA	23	45,1
	d. Sarjana	9	17,6
	Jumlah	51	100
3.	Paritas		
	e. Primigravida	19	37,2
	f. Multigravida	32	62,7
	Jumlah	51	100

4. Basal Metabolism Index:		
a. Under weight	8	15,7
b. Normal	28	54,9
c. Over weight	6	11,8
d. Obesitas	9	17,6
Jumlah	51	100
5. Tinggi Badan:		
a. < 145 cm	3	5,9
b. ≥ 145 cm	48	94,1
Jumlah	51	100
6. Lingkar lengan atas		
a. < 23,5 cm	14	27,5
b. ≥ 23,5 cm	37	72,5
Jumlah	51	100
7. Kadar Hemoglobin		
a. < 11 gr/%	34	66,7
b. ≥ 11 gr/%	17	33,3
Jumlah	51	100
8. Konsumsi zat besi		
a. Tidak	0	0
b. Ya	51	100
Jumlah	51	
9. Riwayat Malaria		
a. Tidak	14	27,5
b. Ya	37	72,5
Jumlah	51	100
10 Hasil Pemeriksaan Slide malaria		
a. Positif	0	0
b. Negatif	51	100
Jumlah	51	100
11 Hasil pemeriksaan Kecacingan:		
a. Positif	0	0
b. Negatif	51	100
Jumlah	51	100

Tabel 1 menunjukkan bahwa subyek penelitian sebagian besar (54,9 %) berusia lebih dari 30 tahun, berpendidikan SMA (45,1%), merupakan kehamilan multigravida (62,7%), memiliki penambahan berat badan yang normal selama kehamilan (54,9%), tidak berisiko Kekurangan Energi Kronik (72,5), tidak mengalami anemia (33,3%), keseluruhan ibu hamil

mengonsumsi zat besi (100%) dan tinggi badan di atas 145 cm (94,1%). Keseluruhan ibu hamil (100%) hasil pemeriksaan slide malaria dan kecacingan negatif.

Kadar Mikronutrien Serum Pada Ibu Hamil Trimester III

1. Kadar Asam Folat Serum

a. Rerata Kadar Asam Folat Serum

Untuk mengetahui rerata kadar asam folat pada ibu hamil trimester III dilakukan pemeriksaan kadar asam folat dengan metode ELISA. Hasil pengukuran rerata kadar asam folat ditampilkan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2. Rerata Kadar Asam Folat Pada Ibu Hamil Trimester III

No.	Status Anemia	n	Mean \pm SD
1.	Anemia	17	4,55 \pm 2,37
2.	Anemia Defisiensi Besi	17	6,15 \pm 2,38
3.	Tidak Anemia	17	9,86 \pm 3,88
	Jumlah	51	

Tabel 5.2. menunjukkan bahwa, ibu hamil yang mengalami anemia dan anemia defisiensi besi memiliki rerata kadar asam folat yang lebih rendah dibandingkan ibu hamil yang tidak anemia. Rerata kadar asam folat terendah terdapat pada ibu hamil yang mengalami anemia.

b. Perbandingan Rerata Kadar Asam Folat Serum

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rerata kadar asam folat pada ibu hamil Trimester 3 dilakukan uji Anova. Hasil Uji statistik ditampilkan pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3. Rerata Kadar Asam Folat Pada Ibu Hamil Trimester III

No.	Status Anemia	n	Mean \pm SD (ng/mL)	p* value
1.	Anemia	17	4,55 \pm 2,37	0,00
2.	Anemia Defisiensi Besi	17	6,15 \pm 2,38	
3.	Tidak Anemia	17	9,86 \pm 3,88	
	Jumlah	51		

*Uji Anova

Berdasarkan Tabel 5. 3 didapatkan bahwa, terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) rerata kadar asam folat pada kelompok ibu hamil anemia, anemia defisiensi besi dan tidak anemia.

2. Kadar Vitamin C serum Pada Ibu Hamil Trimester III

a. Rerata Kadar Vitamin C serum

Tabel 5.4. Rerata Kadar Vitamin C Pada Ibu Hamil Trimester III

No.	Status Anemia	n	Mean ±SD
1.	Anemia	17	2,14 ± 1,40
2.	Anemia Defisiensi Besi	17	2,17 ± 1,05
3.	Tidak Anemia	17	2,17 ± 1,17
	Jumlah	51	

Hasil pemeriksaan kadar vitamin C serum yang ditampilkan pada Tabel 5.4 menunjukkan bahwa rerata kadar vitamin C hampir sama pada kelompok ibu hamil anemia, anemia defisiensi besi dan tidak anemia.

b. Perbandingan Rerata Kadar Vitamin C Serum

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rerata kadar asam folat pada ibu hamil Trimester 3 dilakukan uji Anova. Hasil Uji statistik ditampilkan pada Tabel 5.5.

Tabel 5.5. Perbandingan Rerata Kadar Vitamin C Pada Ibu Hamil Trimester III

No.	Status Anemia	n	Mean ±SD	p Value
1.	Anemia	17	2,14 ± 1,40	0,48
2.	Anemia Defisiensi Besi	17	2,17 ± 1,05	
3.	Tidak Anemia	17	2,17 ± 1,17	
	Jumlah	51		

Berdasarkan Tabel 5.5, didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) rerata kadar vitamin C serum pada ibu hamil Trimester III.

3. Kadar Vitamin B12 serum Pada Ibu Hamil Trimester III

a. Rerata Kadar Vitamin B12 Serum

Untuk mengetahui rerata kadar vitamin B12 pada ibu hamil trimester III dilakukan pemeriksaan kadar vitamin B12 dengan metode ELISA. Hasil pengukuran rerata kadar asam folat ditampilkan pada Tabel 5.6.

Tabel 5.6. Rerata Kadar Vitamin B12 Pada Ibu Hamil Trimester III

No.	Status Anemia	n	Mean ±SD
1.	Anemia	17	6,09± 3,01
2.	Anemia Defisiensi Besi	17	4,11 ± 2,37
3.	Tidak Anemia	17	8,16± 4,04
	Jumlah	51	

b. Perbandingan Rerata Kadar Vitamin B12 Serum

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rerata kadar vitamin B12 pada ibu hamil Trimester III dilakukan uji Kruskal Wallis. Hasil Uji statistik ditampilkan pada Tabel 5.7.

Tabel 5.7. Perbandingan Rerata Kadar Vitamin B12 Pada Ibu Hamil Trimester III

No.	Status Anemia	n	Mean ±SD	p Value
1.	Anemia	17	6,09± 3,01	0,003
2.	Anemia Defisiensi Besi	17	4,11 ± 2,37	
3.	Tidak Anemia	17	8,16± 4,04	
	Jumlah	51		

Tabel 5.7 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) rerata kadar vitamin B12 pada ibu hamil Trimester III.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka dapat disimpulkan:

1. Kadar mikronutrien pada ibu hamil Trimester III yang mengalami anemia defisiensi zat besi mempunyai rerata kadar asam folat yang lebih tinggi dibandingkan ibu hamil yang mengalami anemia ($6,15 \pm 2,38$ vs $4,55 \pm 2,37$ ng/mL)
2. Kadar mikronutrien pada ibu hamil Trimester III yang mengalami anemia defisiensi zat besi mempunyai rerata kadar vitamin B-12 yang lebih rendah dibandingkan ibu hamil yang mengalami anemia dan tidak anemia ($4,11 \pm 2,37$ vs $6,09 \pm 3,01$ vs $8,16 \pm 4,04$ ng/mL)
3. Kadar mikronutrien vitamin-C pada ibu hamil Trimester III yang mengalami anemia, anemia defisiensi besi dan tidak anemia tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).

7.2. Saran

1. Perlu dilakukan pemantauan status gizi dan kadar hemoglobin yang rutin pada ibu hamil di daerah endemik malaria, karena kondisi defisiensi mikronutrien berdampak terhadap penyakit infeksi, begitu pula sebaliknya.
2. Perlu dilibatkannya keluarga dalam memantau asupan mikronutrien dan tablet zat besi pada ibu hamil, sehingga defisiensi mikronutrien pada ibu hamil dapat diminimalkan.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, berupa penelitian kohort untuk mengetahui *outcome* atau kondisi kesehatan bayi yang dikandung oleh ibu yang mengalami defisiensi mikronutrien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ardianingsih, Retno. Penggunaan High Performace Liquid Chromatography (HPLC) dalam Proses Analisa Deteksi Ion. *Berita Dirgantara*. 2009; 10 (4): 101-104.
- Berti, C.; Biesalski, H.K.; Gärtner, R.; Lapillone, A.; Pietrzik, K.; Poston, L.; Redman, C.; Koletzko, B.; Cetin, I. Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions. *Clin. Nutr.* 2011; 30: 689–701.
- Bhutta, Z.A.; Das, J.K.; Rizvi, A.; Gaffey, M.F.; Walker, N.; Horton, S.; Webb, P.; Black, R.E.; for the Lancet Nutrition Interventions Review Group; the Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What can be done and at what cost? *Lancet* 2013; 382: 452–477.
- Black, R.E. Micronutrients in pregnancy. *Br. J. Nutr.* 2001, 85, S193–S197.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria (Guidelines for Clinicians). Centers for Disease Control and Prevention, United States of America, 2013.
- Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012; 86(4):521-34.
- Cherry FF, Sandstead HH, Rojas P, Johnson LK, Batson HK & Wang XB. Adolescent pregnancy: associations among body weight, zinc nutriture, and pregnancy outcome. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1989; 50:945-954.
- Christian, P., Shrestha, J., LeClerq, S. C., Khatry, S. K., Jiang, T., Wagner, T., Katz, J. & West, K. P., Jr. Supplementation with micronutrients in addition to iron and folic acid does not further improve the hematologic status of pregnant women in rural Nepal. *J. Nutr.* 2003; 133: 3492–3498.
- De-Regil, L.M., Palacios, C., Ansary, A., Kulier, R., Peña-Rosas, J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, doi:10.1002/14651858. CD008873.pub2.
- Flora, Rostika., Melvia, Bina., Purwanto, Sigit. Profil zat besi ibu hamil di daerah endemis malaria. *Jurnal kesehatan masyarakat nasional.* 2013; 8: 195-198.
- Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa E, McGrath N, Mwakagile D, Antelman G, Mbise R, Herrera G, Kapiga S, Willet W & Hunter D. Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *The Lancet.* 1998; 351,1477-1482.
- Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Farley JJ, Sivapalasingam M, Steketee RW, Thea DM & Schoenbaum EE. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. *Aids* 1997; 11,325-332.

- Hanieh, S.; Ha, T.T.; Simpson, J.A.; Thuy, T.T.; Khuong, N.C.; Thoang, D.D.; Tran, T.D.; Tuan, T.; Fisher, J.; Biggs, B.A.; *et al.* Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: A prospective cohort study. *PLoS One* 2014, 9, e99005, doi:10.1371/journal.pone.0099005.
- Harijanto PN, Nugroho A, Gunawan CA. *Malaria dari molekuler ke klinis*. Jakarta: EGC; 2009
- Hunt IF, Murphy NJ, Cleaver AE, Faraji B, Swendseid ME, Browdy BL, Coulson A H, Clark VA, Settlage RH & Smith JC Jr. Zinc supplementation during pregnancy in low-income teenagers of Mexican descent: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1985; 42:815-828.
- Imdad, A., Bhutta, Z.A. Intervention strategies to address multiple micronutrient deficiencies in pregnancy. In *Meeting Micronutrient Requirements for Health and Development*; Nestlé Nutrition Institute Workshop Series; Bhutta, Z.A., Hurrell, R.F., Rosenberg, I.H., Eds.; Karger: Basel, Switzerland, 2012; 70: 61–73.
- Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*1993; 678:178-192.
- Jiang, Tianan., Christian, Parul., Khattry, Subarna K., Wu, Lee., West, K. P., Jr. Micronutrient deficiencies in early pregnancy are common, concurrent, and vary by season among rural nepali pregnant women. *The journal of nutrition*. 2005; 135:1106-1112.
- Jonsson B, Hauge B, Larsen MF & Hald F. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996; 75:725-729.
- Kementrian Kesehatan RI, “Epidemiologi Malaria di Indonesia,” Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 2011.
- Kemeskes RI. *Pelayanan Antenatal dalam Pencegahan dan Penangan Malaria pada Ibu Hamil*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 2013.
- Kim, M.W., Ahn, K.H., Ryu, K.J., Hong, S.C., Lee, J.S., Nava-Ocampo, A.A., Oh, M.J., Kim, H.J. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One* 2014; 9: e97273.
- King JC (2000). Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition* 71,1334S-1343S.
- Ladipo, O.A. Nutrition in pregnancy: Mineral and vitamin supplements. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 280–290.
- LIPI. *Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi VIII*. Jakarta: LIPI. 2004.
- Mahomed K, James DK, Golding J & McCabe R. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 1989; 299: 826-830.

- Nielsen CC, Islam MA, Thilsted SH & Ishrat F. Why do some families become defaulters in a hospital based nutrition rehabilitation follow-up programme? *Tropical and Geographic Medicine*. 1992; 44:346-351.
- Osendarp SJM, Baqui AH, Wahed MA, Arifeen SE, van Raaij JMA & Fuchs GJ. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71:114-119.
- Phillips, A.M., Zlotkin, S.H., Baxter, J.A., Martinuzzi, F., Kadria, T., Roth, D.E. Design and development of a combined calcium-iron-folic acid prenatal supplement to support implementation of the new World Health Organization recommendations for calcium supplementation during pregnancy. *Food Nutr. Bull*. 2014; 35:221–229.
- Picciano, M. F. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J. Nutr*. 2003; 133:1997S–2002S.
- Ramakrishnam U, Manjrekar R, Rivera J, Gonzales-Cosio T & Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome: A review of the literature. *Nutrition Research*. 1999; 19:103-159.
- Ramakrishnan, U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr. Rev*. 2002; 60: S46–S52.
- Riggs, A.F. Hemoglobins. *Curr. Opin. Struct. Biol*. 1991; 1, 915–921.
- Sifakis, S., Pharmakides, G. Anemia in pregnancy. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2000; 900: 125–136,
- Stamm, R.A.; Houghton, L.A. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients* 2013; 5:3920–3947.
- Tamura T & Goldenberg RL. Zinc nutriture and pregnancy outcome. *Nutrition Research* 1996; 16:139-181.
- Wei, S.Q., Qi, H.P., Luo, Z.C., Fraser, W.D. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26:889–899.
- West, K. P., Jr., Katz, J., Khatry, S. K., LeClerq, S. C., Pradhan, E. K., Shrestha, S. R., Connor, P. B., Dali, S. M., Christian, P., Pokhrel, R. P. & Sommer, A. Double blind, cluster randomized trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. The NNIPS-2 Study Group. *Br. Med. J*. 1999; 318: 570–575.
- Weiss. *J.Ion Chromatography*, 2nd edition, VCH, Weinheim. 1995.

