

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anemia

2.1.1 Pengertian Anemia

Anemia merupakan suatu keadaan medis yang ditandai oleh menurunnya kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, atau nilai hematokrit di bawah batas normal, sehingga darah kehilangan kemampuan optimalnya dalam mengangkut oksigen ke jaringan tubuh. Kondisi ini dapat muncul akibat penurunan produksi sel darah merah, kehilangan darah secara berlebihan, atau meningkatkan proses penghancuran dalam sirkulasi.

Menurut Shubham et al., (2020), anemia terjadi ketika kapasitas darah untuk membawa oksigen tidak mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh, umumnya disebabkan oleh rendahnya kadar hemoglobin. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI, 2022), menjelaskan bahwa anemia didefinisikan sebagai kadar hemoglobin di bawah 13g/dL pada laki-laki dan di bawah 12 g/dL pada perempuan, dengan penyebab utama yang paling sering adalah kekurangan zat besi.

Secara klinis, penderita anemia dapat menunjukkan berbagai gejala seperti mudah Lelah, pusing, sesak nafas, kulit pucat, serta penurunan daya konsentrasi. Pada ibu hamil, anemia menjadi masalah yang signifikan karena berpotensi menimbulkan komplikasi obsterti seperti kelahiran premature, berat badan lahir rendah dan peningkatan risiko pendarahan postpartum (Thurairasu et al ., 2023).

2.1.2 Epidemiologi Anemia

Anemia merupakan masalah kesehatan global dengan beban penyakit yang masih sangat tinggi di berbagai belahan dunia. Berdasarkan analisis dari *Global Burden of Disease* (GBD, 2019), tercatat sekitar 1,8 miliar kasus

anemia di seluruh dunia, dengan angka prevalensi standar usia mencapai 23.176 per 100.000 populasi dan Tingkat *years lived with disability* (YLD) sebesar 672,4 per 100.000 populasi. Sepanjang periode 1990 hingga 2019, prevalensi anemia global menurun sekitar 13,4%, sementara angka YLD turun sebesar 18,8% menunjukkan adanya perbaikan, namun tidak signifikan untuk mencapai target eliminasi secara global (Safiri et al ., 2021). Analisa serupa dari *Global Burden of Disease* (GBD, 2010), menunjukkan bahwa pada tahun tersebut, prevalensi anemia global mencapai 32,9% dari total populasi dunia dan berkontribusi terhadap 8,8% dari total YLD akibat seluruh penyakit. Kelompok yang paling berdampak adalah anak-anak di bawah usia lima tahun dan wanita usia reproduksi, yang keduanya merupakan kelompok rentan terhadap defisiensi zat besi dan gangguan nutrisi (Kassebaum et al ., 2019).

Studi yang dilakukan oleh Sun et al., (2021), 47 negara berpenghasilan rendah dan menengah, *Low and Middle Income Countries* (LMICs), menemukan bahwa prevalensi anemia mencapai 56,5% pada anak-anak di bawah usia lima tahun dan 40,4% pada usia reproduksi. Meskipun terjadi tren penurunan kecil selama dekade terakhir laju penurunan tersebut masih jauh dari target WHO untuk menurunkan prevalensi anemia pada usia reproduksi sebesar 50% pada tahun 2030, namun banyak negara masih menghadapi hambatan struktural dalam pencapaiannya (WHO, 2023). Berdasarkan analisis data oleh (Liu et al ., 2024), beban anemia tertinggi ditemukan di wilayah Afrika Sub-Sahara dan Asia Selatan, di mana prevalensinya dapat mencapai lebih dari 50%, sedangkan prevalensi terendah ditemukan di negara-negara dengan *Social Development Index* (SDI) tinggi seperti Amerika Utara dan Eropa. Penyebab anemia secara global sebagian besar disebabkan oleh defisiensi zat besi, namun pada beberapa wilayah, hemoglobinopati seperti thalassemia juga berperan besar terhadap tingginya prevalensi penyakit ini.

Di tingkat nasional, anemia masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang berat di Indonesia. Berdasarkan Riskesdes (2018), prevalensi anemia pada wanita subur (15-29 tahun) mencapai 36,4% sedangkan pada ibu hamil mencapai 48,9%, yang menunjukkan peningkatan dibanding dengan survei sebelumnya (Kemenkes RI, 2018). Data survei kesehatan Indonesia (SKI, 2023), menunjukkan bahwa angka anemia di Indonesia tetap tinggi, terutama pada kelompok remaja putri, dengan prevalensi sekitar 32% yang berarti hampir satu dari tiga remaja putri menderita anemia (Kemenkes, 2023).

2.1.3 Etiologi Anemia

Secara umum, etiologi anemia dapat dikelompokkan menjadi tiga mekanisme utama, yaitu kehilangan darah (pendarahan), penurunan produksi eritrosit akibat gangguan proliferasi atau maturase di sumsum tulang, dan gangguan masa hidup eritrosit atau peningkatan destruksi eritrosit (hemolisis). Ketiga mekanisme ini saling berkaitan dan menjadi dasar dalam penentuan diagnosis serta terapi anemia, karena setiap mekanisme menunjukkan proses patologis yang berbeda dan memerlukan pendekatan penanganan yang spesifik (Krihariyani et al ., 2024; Lupiana M. & Sutrio, 2022; Nasruddin et al ., 2021)

a. Kehilangan Darah dari Pembuluh (Pendarahan)

Penyebab pertama anemia Adalah kehilangan darah dari sistem vaskular, baik dalam bentuk pendarahan akut maupun kronik. Pendarahan akut umumnya terjadi akibat trauma, hematemesis, melena, atau pendarahan internal pada rongga tubuh seperti abdomen dan toraks. Kehilangan darah dalam jumlah besar secara tiba-tiba akan menyebabkan hypovolemia, yang pada tahap awal belum menunjukkan tanda anemia secara laboratorium karena tubuh berusaha mempertahankan sirkulasi melalui vaskonstriksi kompensatorik. Setelah beberapa jam, terjadi hemodilusi, yaitu perpindahan cairan dari

ruang ekstrasvaskular ke intravaskular untuk menormalkan volume darah, yang menimbulkan anemia normositik normokrom.

Sebaliknya, pendarahan menahun (kronik) sering terjadi secara perlahan, misalnya akibat pendarahan saluran cerna atau saluran kemih yang tidak disadari. Kondisi ini menyebabkan kehilangan zat besi secara terus-menerus dan berujung pada anemia defisiensi besi. Proses kompensasi tubuh terhadap perdarahan melibatkan peningkatan aktivitas sumsum tulang (eritropoiesis), yang ditandai dengan peningkatan jumlah retikulosit, leukositosis, dan trombositosis pada pemeriksaan darah tepi. Namun, bila sumsum tulang tidak mampu melakukan refenerasi eritrosit secara efektif, maka anemia akan bertahan dan dapat memburuk.

b. Penurunan Produksi Eritrosit akibat Gangguan Proliferasi dan Maturase di Sumsum Tulang

Penyebab kedua adalah menurunnya produksi eritrosit akibat gangguan pada fungsi sumsum tulang, baik karena penurunan aktivitas proliferasi maupun kegagalan proses maturase eritrosit. Secara fisiologis, tubuh akan meningkatkan produksi eritropoietin untuk merangsang pembentukan eritrosit saat kadar hemoglobin menurun. Namun, pada penyakit tertentu seperti penyakit ginjal kronik, keganasan, inflamasi kronik, dan endokrinopati, produksi atau efektivitas eritropoietin terganggu. Selain itu, kerusakan atau infiltrasi sumsum tulang oleh jaringan ganas, fibrosis, granuloma, atau paparan bahan kimia dan radiasi juga dapat menurunkan kemampuan pembentukan eritrosit.

Secara labortorik, gangguan ini ditandai dengan anemia normositik noormokrom, retikulosit rendah, serta *Reticulocyte Production Index* (RPI) < 2 . Kadar bilirubin serum tetap normal atau menurun karena produksi eritrosit yang berkurang. Bila gangguan terjadi pada proses maturase eritrosi, akan terbentuk eritrosit abnormal. Defek maturase inti menghasilkan eritrosit besar dengan inti yang tidak matang seperti

anemia mengaloblastik (defisiensi B12 dan asam folat). Sedangkan defek maturasi sitoplasma menyebabkan eritrosit kecil dan pucat (mikrositik hipokrom) akibat gangguan sintesis hemoglobin, seperti anemia defisiensi besi atau talasemia. Walaupun sumsum tulang hiperaktif, banyak eritrosit rusak sebelum dilepaskan ke sirkulasi, yang dikenal dengan istilah eritropoiesis inefektif.

c. Gangguan Pertahanan Eritrosit (Defek Survival atau Hemolisis)

Mekanisme ketiga adalah gangguan masa hidup eritrosit yang disebabkan oleh destruksi premature eritrosit (hemolisis). Secara normal, eritrosit memiliki umur sekitar 120 hari sebelum dihancurkan lebih cepat sehingga jumlahnya berkurang sebelum digantikan oleh eritrosit baru. Hemolisis dapat terjadi karena defek intrinsik kelainan bawaan) atau defek ekstrinsik (faktor luar sel).

Defek intrinsik meliputi kelainan genetik pada membran eritrosit (seperti sferositosis herediter), gangguan rantai globin (seperti talasemia dan anemia sel sabit), atau defisiensi enzim (misalnya defisiensi G6PD). Sedangkan defek ekstrinsik disebabkan oleh faktor imun (autoimun hemolitik), toksin, infeksi, obat, atau kondisi hipersplenisme. Untuk mengimbangi penghancuran eritrosit, sumsum tulang meningkatkan eritropoiesis yang ditandai dengan peningkatan retikulosit absolut, *Immature Reticulocyte Fraction* (IRF), dan RPI <2. Pada apusan darah tepi tampak sel polikromatofilik dan makrositik akibat peningkatan pelepasan eritrosit muda. Bila kompensasi sumsum tulang berjalan baik, anemia tidak muncul secara klinis, disebut *compensated hemolytic disease*. Namun, bila destruksi melebihi kapasitas regenerasi atau terjadi penghentian mendadak eritropoiesis (krisis aplastik) maka timbul anemia hemolitik nyata dengan gejala icterus, peningkatan bilirubin indirek dan hemoglobinuria.

2.1.4 Klasifikasi Anemia

Klasifikasi anemia umumnya dilakukan berdasarkan morfologi eritrosit, yakni ukuran serta kadar hemoglobin dalam sel darah merah yang sangat dapat diketahui melalui parameter *Mean Corpuscular Volume* (MCV) dan *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH). Berdasarkan kedua indeks tersebut, anemia dibedakan menjadi tiga kategori utama, yaitu anemia mikrositik hipokrom, anemia normokrom, dan anemia makrositik (Krihariyani et al ., 2024).

a. Anemia Mikrositik Hipokrom

Jenis anemia ini ditandai dengan sel darah merah yang berukuran lebih kecil dari normal (MCV <80 fL) serta kadar hemoglobin yang rendah (MCH <27 pg). Warna eritrosit tampak pucat akibat penurunan kadar hemoglobin. Penyebab paling umum Adalah kekurangan zat besi, baik karena kehilangan darah kronis, kurangnya asupan zat besi, maupun gangguan penyerapannya. Selain itu kondisi seperti talasemia, anemia akibat penyakit kronik, dan anemia sideroblastik juga dapat menunjukkan ciri morfologis yang sama. Untuk memastikan diagnosis, dilakukan pemeriksaan profil besi meliputi kadar serum iron, TIBC, ferritin, serta pewarnaan besi pada sumsum tulang.

b. Anemia Normositik Normokrom

Pada anemia tipe ini, ukuran serta kadar hemoglobin dalam eritrosit tetap normal (MCV 80-95 fl dan MCH 28-34 pg), namun jumlah sel darah merah menurun. Anemia normositik normokrom sering muncul pada penyakit kronis seperti infeksi, inflamasi, gangguan ginjal, atau kegagalan sumsum tulang akibat infiltrasi sel ganas maupun leukemia. Nilai retikulosit yang rendah mengindikasikan penurunan produksi eritrosit, sedangkan peningkatan retikulosit menunjukkan perdarahan akut atau hemolisis. Untuk memastikan penyebabnya, evaluasi sumsum tulang sering dilakukan terutama jika dicurigai anemia aplastic atau sindrom mielodisplastik.

c. Anemia Makrositik

Anemia makrositik memiliki ciri ukuran eritrosi yang lebih besar dari normal ($MCV > 100 \text{ fL}$) dengan kadar hemoglobin per sel yang normal atau meningkat. Berdasarkan hasil pemeriksaan retikulosit, anemia makrositik dibedakan menjadi dua kelompok. Pertama, makrositik dengan retikulosit meningkat ($RPI > 2$) yang disebabkan oleh perdarahan akut atau hemolisis. Kedua, makrositik dengan retikulosit menurun ($RPI < 2$) yang umumnya disebabkan oleh gangguan pematangan eritrosit. Kondisi ini bisa terjadi pada anemia megaloblastic akibat kekurangan vitamin B12 atau asam folat, serta anemia non-megaloblastik yang berhubungan dengan penyakit hati, konsumsi alkohol, kelainan tiroid, atau mielodisplasia.

2.1.5 Patofisiologi Anemia

Secara umum, patofisiologi anemia disebabkan oleh gangguan pada salah satu dari tiga mekanisme utama, yaitu penurunan produksi eritrosit, peningkatan destruksi eritrosit, atau kehilangan darah. Penurunan produksi eritrosit umumnya disebabkan oleh kekurangan zat gizi penting seperti zat besi (Fe), asam folat, dan vitamin B12 yang diperlukan dalam proses pembentukan hemoglobin di sumsum tulang. Kekurangan zat besi merupakan penyebab utama di Indonesia dan menghasilkan eritrosit berukuran kecil (mikrositik) serta berwarna pucat (hipokromik) karena kekurangan sintesis hemoglobin (Kurniati, 2020).

Selain defisiensi zat besi gizi, gangguan penyerapan zat besi juga berperan dalam proses patofisiologi anemia, terutama saat terjadi peradangan kronis atau infeksi. Dalam kondisi ini, hormon hepcidin yang diproduksi oleh hati akan meningkat dan menghambat pelepasan besi dari usus serta makrofag ke dalam aliran darah. Akibatnya, zat besi yang tersedia untuk pembentukan hemoglobin berkurang, meskipun cadangan tubuh masih cukup. Kondisi tersebut dikenal sebagai defisiensi besi fungsional, yang sering ditemukan

pada anemia akibat penyakit kronis (Rizky Ferdina et al ., 2023). Di Indonesia, faktor lain seperti kehilangan darah kronis akibat menstruasi berlebih, infeksi cacing tambang, dan rendahnya asupan makan kaya zat besi menjadi faktor dominan yang memperburuk proses terjadinya anemia, khususnya pada kelompok rentan seperti remaja dan ibu hamil (Fitriany et al ., 2018).

Kekurangan hemoglobin yang berlangsung lama menimbulkan penurunan suplai oksigen ke jaringan, sehingga tubuh berusaha menyesuaikan diri dengan meningkatkan produksi hormon eritropoieton (EPO) oleh ginjal untuk merangsang pembentukan eritrosit baru. Selain itu, terjadi peningkatan frekuensi nafas dan denyut jantung sebagai bentuk kompensasi ini tidak lagi efektif, dan gejala seperti lemah, pucat, pusing seta sesak nafas akan tamoak jelas (Auliana, 2016). Dengan demikian, anemia tidak hanya mencerminkan gangguan pada sistem hematopoietik, tetapi juga menandakan ketidakseimbangan distribusi oksigen yang berdampak pada fungsi organ vital tubuh.

2.2 Anemia Defisiensi Besi pada Kehamilan

2.2.1 Pengertian Anemia Defisiensi Besi pada Kehamilan

Anemia pada kehamilan merupakan keadaan ketika kadar hemoglobin ibu berada dibawa normal, yaitu kurang dari 11 g/dL pada trimester pertama dan ketiga atau kurang dari 10,5 g/dL pada trimester kedua. Selama kehamilan, kebutuhan zat besi meningkat secara bermakna akibat perubahan fisiologis pada tubuh ibu serta untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangan janin serta plasenta (Mahayasa et al., 2022).

Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan keadaan ketika tubuh kekurangan zat besi (Fe) sehingga proses sintesis hemoglobin dalam sel darah tidak berlangsung optimal. Zat besi berperan penting dalam pembentukan hemoglobin yang berfungsi membawa oksigen ke seluruh jaringan tubuh. Kekurangan zat besi dapat disebabkan oleh asupan yang rendah, gangguan

penyerapan di saluran pencernaan, meningkatnya kebutuhan seperti pada masa kehamilan atau pertumbuhan, serta kehilangan darah yang berlangsung lama. Akibat kondisi ini, jumlah dan kualitas eritrosit menurun sehingga tubuh mengalami gejala seperti mudah lelah, wajah tampak pucat, dan menurunnya daya tahan tubuh (Kemenkes RI, 2025).

Anemia defisiensi besi masih menjadi salah satu permasalahan gizi yang menonjol pada masa kehamilan. Kondisi ini muncul ketika kebutuhan zat besi meningkat seiring perkembangan janin, tetapi asupan dan penyerapan zat besi tidak mencukupi sehingga pembentukan hemoglobin terganggu dan kadar Hb menurun di bawah batas normal (<11 g/dL). Kekurangan zat besi tidak hanya memengaruhi kondisi fisik ibu, seperti kelelahan, risiko infeksi, dan pendarahan, tetapi juga dapat berdampak serius pada janin, antara lain peningkatan kemungkinan bayi lahir prematur, berat badan lahir rendah, serta gangguan pertumbuhan (Fauzianty & Sulistyaningsih, 2022). Beberapa faktor yang berperan terhadap terjadinya anemia selama kehamilan meliputi rendahnya kepatuhan dalam mengonsumsi tablet tambah darah, pola konsumsi makanan yang minim zat besi, serta faktor sosial dan ekonomi membatasi akses terhadap pelayanan kesehatan. Upaya untuk menekan angka kejadian anemia defisiensi besi pada ibu hamil harus dilakukan secara menyeluruh melalui peningkatan edukasi gizi, pemantauan kadar hemoglobin secara berkala, serta optimalisasi program suplementasi zat dan asam folat. (Yunika et al., 2025).

2.2.2 Jenis-jenis Anemia dan Klasifikasi Anemia dalam Kehamilan

a. Jenis-jenis Anemia (Syekh et al., 2024)

1) Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi merupakan jenis anemia yang paling sering ditemukan pada masa kehamilan, yang disebabkan oleh kekurangan zat besi dan asam folat, gangguan proses absorpsi, maupun meningkatkan kehilangan zat besi dari tubuh, misalnya

akibat pendarahan. Selama kehamilan, kebutuhan zat besi mengalami peningkatan, terutama pada trimester akhir. Apabila asupan zat besi tidak ditingkatkan selama kehamilan, maka ibu hamil berisiko tinggi mengalami anemia defisiensi besi.

2) Anemia Megaloblastik

Anemia megaloblastik terjadi akibat kekurangan vitamin B12 dan asam folat, yang berperan penting dalam proses sintesis DNA pada pembentukan sel darah merah. Pada masa kehamilan, defisiensi asam folat lebih sering dijumpai karena meningkatnya kebutuhan folat untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin.

3) Anemia Hipoplasti

Anemia hipoplastik merupakan kondisi anemia yang disebabkan oleh menurunnya fungsi atau aktivitas sumsum tulang, sehingga proses pembentukan sel darah merah menjadi tidak optimal. Keadaan ini umumnya berhubungan dengan kerusakan atau penekanan fungsi sumsum tulang akibat paparan obat-obatan tertentu, zat kimia, radiasi, infeksi kronis, maupun penyakit sistemik lainnya.

4) Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik terjadi akibat penghancuran atau pemecaan sel darah merah yang berlangsung lebih cepat dibandingkan dengan kemampuan tubuh dalam memproduksi sel darah merah baru, sehingga jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin dalam sirkulasi menurun.

b. Klasifikasi Anemia

Menurut Kemenkes RI (2018), klasifikasi anemia pada ibu hamil dibagi menjadi tiga kategori, yaitu:

- 1) Anemia ringan: kadar Hb 10-11,9 g/dL pada wanita, atau 10-12,9 g/dL pada pria.

- 2) Anemia sedang: kadar Hb 7-9,9 g/dL.
- 3) Anemia berat: kadar Hb kurang dari 7 g/gL.

Klasifikasi anemia pada ibu hamil menurut WHO, 2011 berdasarkan kadar hemoglobin (Hb) :

- 1) Tidak anemia: ≥ 11 g/dL
- 2) Anemia ringan: 10-10,9 g/dL
- 3) Anemia sedang: 7-9,9 g/dL
- 4) Anemia berat: $< 7,0$ g/dL

2.2.3 Patofisiologi Anemia pada Kehamilan

Pada masa kehamilan, tubuh wanita mengalami adaptasi fisiologis yang kompleks untuk mendukung pertumbuhan janin dan perkembangan plasenta. Salah satu perubahan paling menonjol adalah peningkatan volume plasma sebesar 40-50% dan kenaikan massa eritrosit sekitar 25%. Ketidakseimbangan peningkatan antara volume plasma dan massa eritrosit menyebabkan hemodilusi atau pengenceran darah yang menurunkan kadar hemoglobin (Hb) secara fisiologis. Kondisi ini dikenal sebagai anemia fisiologis kehamilan dan bersifat normal apabila kebutuhan besi tubuh terpenuhi. Namun, jika asupan zat besi tidak mencukupi atau cadangan besi tubuh rendah, maka kondisi ini berkembang menjadi anemia defisiensi besi yang bersifat patologis (Obianeli et al ., 2024).

Kebutuhan zat besi selama kehamilan meningkat secara signifikan karena besi digunakan untuk pembentukan hemoglobin tambahan akibat peningkatan massa eritrosit, pembentukan plasenta, serta pertumbuhan janin. Secara total, kebutuhan besi selama satu kehamilan tunggal mencapai sekitar 1000 mg, yang terdiri atas 450 mg untuk peningkatan massa eritrosit, 320 mg untuk pertumbuhan janin dan plasenta, serta 150 mg untuk menggantikan kehilangan darah selama persalinan. Ketika asupan besi dari makanan tidak mampu memenuhi kebutuhan tersebut, tubuh mulai menggunakan cadangan besi yang tersimpan dalam bentuk ferritin. Jika cadangan tersebut terkuras

habis, maka terjadi defisiensi besi dan produksi hemoglobin terganggu (A. E. Benson et al ., 2022).

Secara fisiologis, zat besi diatur oleh hormon hepcidin, yaitu hormon hati yang mengontrol penyerapan dan distribusi besi dalam tubuh. Pada kehamilan normal, kadar hepcidin menurun untuk meningkatkan penyerapan besi di usus serta memperlancar transfer besi dari ibu ke janin melalui plasenta. Namun, pada kondisi kekurangan besi yang berat, infeksi kronik, atau inflamasi, kadar hepcidin dapat meningkat secara abnormal sehingga menghambat pelepasan besi dari sel penyimpanan (magrofag dan hepatosit). Akibatnya, ketersediaan besi dalam plasma berkurang dan pasokan besi ke sumsum tulang untuk pembentukan sel darah merah menurun (Raut & Hiwale, 2022).

Selain faktor fisiologis, terdapat pula faktor predisposisi yang memperburuk risiko anemia defisiensi besi pada kehamilan. Faktor-faktor tersebut meliputi asupan makanan rendah zat gizi, jarak kehamilan yang terlalu dekat, kehamilan ganda, kehilangan darah akibat menstruasi berat sebelum hamil, serta gangguan penyerapan zat besi pada saluran cerna. Kondisi inflamasi kronis juga dapat memperburuk anemia melalui peningkatan kadar hepcidin yang menekan pelepasan besi dari cadangan tubuh (Quezada-pinedo et al ., 2021).

2.2.4 Faktor Risiko Terjadinya Anemia pada Ibu Hamil

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa anemia defisiensi besi pada ibu hamil dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berkaitan. Faktor utama meliputi kurangnya asupan zat besi dari makanan, jumlah kehamilan yang tinggi (multiparitas), jarak kehamilan yang terlalu dekat, serta rendahnya kepatuhan terhadap konsumsi suplemen zat besi (tablet Fe) (Azmi & Puspitasari, 2022). Selama masa kehamilan, kebutuhan zat besi meningkat pesat karena diperlukan untuk pembentukan hemoglobin, pertumbuhan janin dan plasma, serta peningkatan volume darah ibu. Ketika asupan zat besi tidak

mencukupi, tubuh menggunakan cadangan zat besi yang terbatas hingga akhirnya terjadi penurunan kadar hemoglobin (Benson et al ., 2021).

Selain faktor gizi, aspek sosial dan ekonomi juga berpengaruh terhadap kejadian anemia. Rendahnya tingkat pendidikan dan pendapatan menyebabkan keterbatasan pengetahuan serta akses terhadap pelayanan kesehatan yang memadai. Ibu dengan pemahaman yang kurang tentang pentingnya nutrisi cenderung tidak mengonsumsi makanan zat besi dan kurang patuh terhadap suplementasi zat besi yang diberikan selama pemeriksaan kehamilan (Abd Rahman et al ., 2022). Faktor fisiologis seperti ibu yang terlalu mudah atau terlalu tua, riwayat pendarahan, serta infeksi menahun dan infeksi cacing juga berperan dalam menurunkan kadar zat besi karena dapat menghambat penyerapan atau meningkatkan kehilangan darah (Rahmiwati & Putri Sabila, 2025).

Dengan demikian, anemia defisiensi besi pada ibu hamil dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor nutrisi, sosial, dan kesehatan, sehingga pencegahan perlu dilakukan melalui edukasi gizi, peningkatan kepatuhan konsumsi tablet Fe, serta pemantauan kehamilan secara rutin.

2.2.5 Dampak Anemia Terhadap Ibu dan Janin

Pada ibu hamil, anemia dapat menimbulkan berbagai komplikasi serius yang berdampak pada kesehatan maternal. Penelitian terdahulu menunjukkan adanya kaitan antara anemia dan peningkatan risiko pendarahan pasca persalinan, ketuban pecah dini, kelahiran prematur, serta tingginya angka tindakan operasi sesar. Kekurangan hemoglobin juga mengakibatkan juga mengakibatkan berkurangnya suplai oksigen ke jaringan tubuh, sehingga ibu menjadi mudah lelah, mengalami gangguan konsentrasi, penurunan imunitas, dan lebih rentan terhadap infeksi. Pada kondisi yang berat, anemia dapat menyebabkan gangguan fungsi kardiovaskular dan bahkan meningkatkan risiko kematian ibu jika tidak segera diatasi (Obeagu & Obeagu, 2025; R. Wang et al ., 2025).

Sementara itu, pengaruh anemia terhadap janin juga tidak kalah penting. Ibu yang mengalami anemia selama kehamilan berisiko lebih tinggi melahirkan bayi dengan berat badan rendah (BBLR), pertumbuhan janin terhambat (IUGR), dan persalinan sebelum waktunya (Azizah et al ., 2022). Kekurangan zat besi pada ibu dapat membatasi transfer zat besi melalui plasenta, sehingga janin berpotensi lahir dengan kadar hemoglobin rendah dan lebih rentan mengalami anemia semenjak masa neonatus (Zhao et al ., 2024). Studi terkini bahkan menunjukkan bahwa anemia maternal dapat memengaruhi metabolisme janin, khususnya pada proses oksidasi asam lemak, yang dapat berimplikasi terhadap tumbuh kembang anak di masa mendatang (S. Wang et al ., 2025).

2.2.6 Pencegahan dan Penatalaksanaan Anemia pada Ibu Hamil

Anemia pada masa kehamilan merupakan masalah kesehatan yang penting karena dapat menimbulkan dampak negatif bagi ibu maupun janin. Selama kehamilan, terjadi peningkatan volume darah dan kebutuhan zat besi serta asam folat yang berperan dalam pembentukan sel darah merah, jaringan janin, dan plasenta. Jika kebutuhan ini tidak terpenuhi melalui asupan makanan atau suplemen, kadar hemoglobin dapat menurun dan menyebabkan anemia. Kondisi ini meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi seperti persalinan prematur, bayi dengan berat badan rendah hingga kematian ibu dan bayi. Anemia defisiensi besi masih menjadi penyebab utama gangguan kesehatan ibu di negara berkembang (Ubom et al ., 2025).

Upaya pencegahan anemia sebaiknya dilakukan sejak masa prakonsepsi hingga selama kehamilan. Langkah pencegahan utama meliputi pemenuhan kebutuhan gizi seimbang dan konsumsi sumber makanan kaya zat besi seperti daging merah, hati, ayam, ikan, serta sayuran hijau dan buah yang mengandung vitamin C, karena vitamin C dapat meningkatkan penyerapan zat besi nabati. Disisi lain, makanan atau minuman seperti teh, kopi, dan produk susu sebaiknya tidak dikonsumsi bersamaan dengan sumber zat besi karena

dapat menghambat penyerapannya. Ibu hamil disarankan untuk mengonsumsi suplemen harian yang mengandung 30-60 mg zat besi elemental dan 400 µg asam folat guna mencegah anemia, komplikasi kehamilan dan kematian maternal (WHO, 2023).

Penatalaksanaan anemia pada ibu hamil perlu disesuaikan dengan kondisi dan penyebabnya. Pemeriksaan kadar hemoglobin secara berkala pada kunjungan antenatal merupakan langkah penting dalam mendeteksi anemia sejak dini. Apabila anemia ditemukan, intervensi dilakukan melalui pemberian suplemen zat besi secara oral atau intravena sesuai indikasi medis. Bila anemia disebabkan oleh faktor lain seperti infeksi, pendarahan atau cacingan, maka penyebab tersebut juga harus diatasi secara bersamaan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI, 2022), menganjurkan agar setiap ibu hamil mengonsumsi minimal 90 tablet tambah darah selama masa kehamilan untuk menjaga kadar hemoglobin tetap normal. Selain itu, edukasi tentang kepatuhan konsumsi suplemen, pola makan bergizi, dan pentingnya pemeriksaan kehamilan rutin perlu diberikan secara berkelanjutan dengan dukungan tenaga kesehatan dan keluarga (Fitriyani et al., 2023).

2.3 Zat Besi (Fe)

2.3.1 Pengertian dan Fungsi Zat Besi (Fe)

Zat besi merupakan mikronutrien esensial yang memiliki peranan penting dalam berbagai fungsi biologis tubuh. Mineral ini dibutuhkan untuk membentuk hemoglobin dan mioglobin, yang berfungsi membawa serta menyimpan oksigen, sekaligus mendukung proses produksi energi pada tingkat seluler (Zhong et al., 2025). Selain itu, zat besi berkontribusi dalam sintesis DNA dan aktivitas enzim di mitokondria, sehingga memengaruhi metabolisme dan perkembangan sel secara keseluruhan (Piccolo et al., 2024).

Keseimbangan kadar besi dalam tubuh dijaga melalui regulasi yang dikendalikan oleh hormon hepcidin, yang mengatur penyerapan besi di

saluran cerna serta pelepasannya dari sel-sel penyimpanan. Di dalam sel, besi sebagian besar tersimpan dalam ferritin, dan dapat dilepaskan kembali melalui proses *ferritinophagy* saat tubuh memerlukannya (Arosio, 2022). Temuan ilmiah terbaru juga menunjukkan bahwa ketidakseimbangan besi dapat memicu *ferroptosis*, yaitu bentuk kematian sel akibat akumulasi besi dan peningkatan stres oksidatif lipid, yang terhubung dengan berbagai penyakit metabolik, neurologis, dan kanker (Ru et al ., 2024).

Zat besi memiliki ragam peran penting dalam tubuh, tidak hanya sebagai bagian utama hemoglobin yang bertugas membawa oksigen, tetapi juga sebagai unsur pendukung berbagai enzim metabolik. Zat besi dapat dipahami sebagai nutrisi penting yang memiliki fungsi luas dalam transport oksigen, metabolisme energi, pengaturan sistem imun, serta menjaga kesehatan dan kelangsungan fungsi sel (Molz et al ., 2025). Zat besi sangat dibutuhkan dalam proses produksi energi sel, khususnya pada rantai transport elektron di mitokondria, melalui peran enzim sitokrom oksidase yang bergantung pada keberadaan besi untuk membentuk ATP secara efektif (Hardiansyah et al ., 2024).

Pada anak dan balita, keberadaan besi sangat esensial untuk perkembangan kognitif dan pertumbuhan, sehingga kekurangan besi dapat mengurangi kemampuan belajar dan menghambat perkembangan otak (Purnamasari et al ., 2020). Pada ibu menyusui, kadar besi yang rendah terbukti menurunkan kandungan besi dalam ASI, yang dapat memengaruhi pemenuhan gizi pada bayi (Three Rahmadani et al ., 2023).

2.3.2 Mekanisme Absorpsi dan Metabolisme Zat Besi (Fe)

Zat besi dalam makanan terdiri dari bentuk heme dan non-heme yang diserap melalui mekanisme berbeda, di mana besi non-heme (Fe^{3+}) direduksi terlebih dahulu menjadi Fe^{2+} oleh *duodenal cytochrome b* sebelum diangkut oleh DMT1, sedangkan besi heme memasuki enterosit melalui proses endositosis dan dipecahkan oleh heme oksigenase untuk melepaskan ion besi

sehingga menjadi duodenum sebagai pusat awal regulasi homeostasis besi tubuh (Correnti et al ., 2024). Setelah berada di dalam enterosit, besi disimpan secara sementara sebagai ferritin atau dikeluarkan ke dalam sirkulasi darah melalui ferroportin, yang aktivitasnya diatur oleh hepcidin, peningkatan kadar hepcidin akan menyebabkan ferroportin terdegradasi sehingga pelepasan besi ke darah berkurang terutama pada kondisi inflamasi atau ketika cadangan besi tubuh telah mencukupi (Ems et al ., 2023). Besi yang dilepaskan ke dalam darah kemudian dioksidasi menjadi Fe^{3+} oleh enzim hephaestin atau ceruloplasmin agar dapat berikatan dengan transferrin untuk diangkat ke jaringan, terutama ke sel eritroid di sumsum tulang melalui reseptor TfR1, sehingga kebutuhan besi untuk sintesis hemoglobin dapat terpenuhi secara optimal (Turshudzhyan et al ., 2023).

2.3.3 Faktor yang Memengaruhi Penyerapan Zat Besi (Fe)

Penyerapan zat besi sangat bergantung pada bentuk kimia sumbernya, di mana heme iron dari produk hewani diserap lebih efisien dan kurang terpengaruh oleh penghambat makanan dibandingkan non-heme iron dari sumber nabati (Domellöf & Sjöberg, 2024). Asam askorbat (vitamin C) meningkatkan penyerapan non-heme iron dengan mereduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} dan membentuk kompleks yang tetap larut sehingga memudahkan penyerapan di usus (Deng et al ., 2024).

Beberapa komponen makanan bertindak sebagai inhibitor kuat, terutama fitat pada biji-bijian dan kacang-kacangan yang mengikat besi membentuk kompleks tak larut sehingga menurunkan bioavailabilitasnya (Chondrou et al ., 2024). Polifenol dalam teh, kopi, dan beberapa sayuran juga dapat mengurangi penyerapan besi non-heme dengan mekanisme pengikat ion besi, dan efek ini bergantung pada jenis serta jumlah polifenol (J. Lee, 2023). Kalsium dapat menekan penyerapan besi bila dikonsumsi bersamaan, sehingga konsumsi simultan suplemen atau makanan tinggi kalsium kadang mengurangi penyerapan (Song et al ., 2023).

2.4 Suplementasi Zat Besi (Fe)

2.4.1 Pengertian Suplementasi Zat Besi (Fe)

Suplementasi zat besi (Fe) pada ibu hamil merupakan upaya pemberian tablet Fe secara teratur untuk mencegah maupun menangani anemia akibat kekurangan zat besi. Anemia defisiensi besi terjadi ketika kadar hemoglobin menurun karena cadangan zat besi tidak mencukupi, sehingga ibu hamil memerlukan tambahan asupan besi melalui suplemen untuk memenuhi kebutuhan dirinya dan pertumbuhan janin (Kemenkes RI, 2023).

Menurut informasi resmi Kemenkes RI (2018), tablet Fe diberikan karena zat besi berperan penting dalam pembentukan hemoglobin, mioglobin, enzim, serta kolagen. Jika kebutuhan ini tidak terpenuhi dari makanan sehari-hari, maka suplementasi besi diperlukan agar status besi ibu tetap optimal selama kehamilan. Setiap ibu hamil dianjurkan mengonsumsi setidaknya 60 tablet Fe selama masa kehamilan sebagai langkah pencegahan anemia.

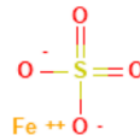
Dari hasil penelitian Fatriani, (2021) menunjukkan bahwa pemberian suplemen Fe merupakan intervensi yang efektif dalam menurunkan risiko anemia pada ibu hamil, terutama karena minimnya pengetahuan sebagian ibu mengenai manfaat konsumsi zat besi.

2.4.2 Jenis Sediaan dan Bentuk Suplementasi Besi (Fe)

Untuk mencukupi kebutuhan zat besi pada ibu hamil, tersedia berbagai variasi bentuk dan sediaan suplementasi besi yang dibuat untuk meningkatkan daya serap tubuh sekaligus mengurangi kemungkinan munculnya efek samping. Setiap sediaan memiliki perbedaan dalam jumlah besi elemental serta sifat farmakologis yang dapat memengaruhi efektivitas dan tingkat toleransi pada ibu hamil.

Adapun bentuk dan jenis suplementasi besi (Fe) meliputi:

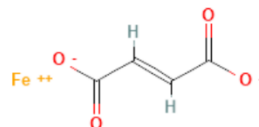
a. Ferrous Sulfate



Gambar 2.1 Struktur Ferrous Sulfate

Ferrous sulfate umumnya disediakan sebagai sediaan oral dan tersedia dalam berbagai bentuk formulasi, seperti tablet biasa, tablet berlapis enterik, tablet pelepas lambat, tablet hisap atau dispersible, serta bentuk cair seperti sirup atau larutan tetes. Selain itu, terdapat juga kombinasi Ferrous sulfate dengan asam folat yang digunakan dalam suplementasi kehamilan (Nguyen & Tadi, 2023). Ferrous sulfate memiliki variasi bentuk kimia, termasuk anhidrat dan heptahidrat, yang masing-masing mengandung kadar besi elemental berbeda sekitar 20% pada bentuk heptahidrat dan sekitar 30-33% pada bentuk anhidrat. Oleh karena itu, dosis sediaan biasanya dinyatakan berdasarkan jumlah Ferrous sulfate yang terkandung serta besarnya besi elemental yang ekuivalen, misalnya tablet 200-325 mg Ferrous sulfate yang menyediakan sekitar 60-65 mg besi elemental (Bloor et al., 2021).

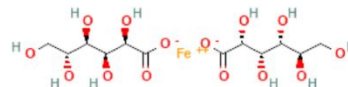
b. Ferrous Fumarate



Gambar 2.2 Struktur Ferrous Fumarate

Ferrouse fumarate tersedia dalam berbagai sediaan oral seperti tablet, kapsul, sirup, serta bentuk mikroenkapsulasi (sprinkles) yang dapat ditaburi ke makanan, terutama pada anak-anak. Sediaan padat seperti tablet umumnya dibuat menggunakan teknik granulasi karena ferrouse fumarate memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang kurang optimal, sehingga memerlukan penyesuaian dalam proses formulasi (Pantopoulos, 2024). Garam ini juga memiliki kandungan besi elementer yang relatif tinggi, sekitar 33%, sehingga penentuan dosis biasanya didasarkan pada jumlah besi elementer yang perlu dipenuhi oleh pasien. Pemilihan bentuk sediaan, baik tablet, sirup, maupun sprinkles ditentukan oleh usia pasien, tolerabilitas saluran cerna, serta tujuan terapi, apakah untuk pengobatan anemia atau pencegahan defisiensi besi (Nguyen & Tadi, 2023).

c. Ferrouse Gluconate

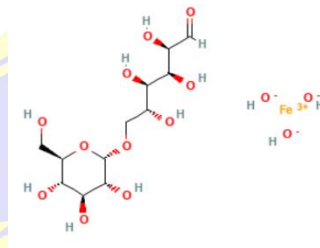


Gambar 2.3 Struktur Ferrous Gluconate

Ferrous gluconate merupakan garam besi biavalen (Fe^{2+}) yang digunakan sebagai suplemen oral untuk mencegah dan penanganan anemia defisiensi besi. Sediaan ini hadir dalam berbagai bentuk seperti tablet, kapsul, sirup, dan tetes oral, sehingga dapat disesuaikan dengan kebutuhan pasien di berbagai kelompok usia. Walaupun kadar besi elementernya lebih rendah (sekitar 12%), Ferrous gluconate tetap menunjukkan bioavailabilitas yang baik dan umumnya memiliki toleransi gastrointestinal yang lebih baik dibandingkan beberapa garam besi lainnya, termasuk Ferrous sulfate. Profil efek samping gastrointestinal yang lebih ringan seperti mual, konstipasi, dan nyeri

perut, menjadikannya pilihan yang cocok bagi pasien yang sensitif terhadap gangguan pencernaan. Secara keseluruhan, Ferrous gluconate menjadi alternatif yang efektif dan aman, terutama untuk anak-anak maupun individu yang memerlukan suplementasi besi dengan toleransi lambung yang lebih baik (Nguyen & Tadi, 2023; Pantopoulos, 2024).

d. Iron Polymaltose Complex (IPC)

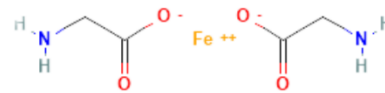


Gambar 2.4 Struktur Iron Polymaltose Complex

Iron Polymaltose Complex (IPC) merupakan bentuk zat besi dalam wujud kompleks makromolekular yang tersusun dari inti besi (III)-hidroksida polinuklear yang distabilkan oleh molekul polimaltosa, sehingga membentuk struktur non-ionik yang menyerupai sistem penyimpanan besi alami di dalam tubuh, seperti ferritin. Struktur ini membuat IPC lebih stabil dan tidak mudah melepaskan ion besi bebas, sehingga mampu menurunkan risiko pembentukan radikal bebas serta iritasi pada saluran cerna. Dalam bidang farmasi, IPC dikembangkan dalam berbagai bentuk sediaan oral, seperti sirup atau tetes untuk bayi dan anak-anak, tablet kunyah untuk anak hingga dewasa dan ibu hamil, serta tablet salut film untuk memudahkan konsumsi pada pasien dewasa dan ibu hamil. Mekanisme absorpsi besi dari IPC berlangsung secara aktif dan terkontrol sesuai kebutuhan tubuh, sehingga memberikan profil tolerabilitas yang baik di bandingkan dengan sediaan besi gastrointestinal. Oleh karena itu, IPC dipandang sebagai bentuk suplementasi besi yang stabil, aman, dan fleksibel

penggunaannya pada berbagai kelompok usia (Di Francesco et al., 2020; Rosli et al., 2021).

e. Ferrous Glycinate



Gambar 2.5 Struktur Ferrous Glycinate

Ferrous glycinate, yang dikenal juga dikenal sebagai Ferrous bis-glycinate, merupakan bentuk besi di mana ion Fe^{2+} berikatan dengan dua molekul asam amino glisin sehingga membentuk senyawa chelate yang stabil. Struktur chelate ini membuat besi lebih terlindungi dari pengaruh zat penghambat absorpsi seperti fitat dan polifenol yang terdapat dalam makanan, sehingga meningkatkan ketersediaan hayati besi di dalam tubuh. Hasil kajian terbaru menunjukkan bahwa Ferrous bis-glycinate memiliki tingkat absorpsi yang baik di usus dan mampu meningkatkan kadar ferritin serta hemoglobin secara efektif, bahkan pada kelompok bayi dan anak dengan anemia defisiensi besi. Selain itu, bentuk chelate ini memungkinkan penyerapan besi berlangsung lebih terkontrol sesuai kebutuhan tubuh, sehingga ketika cadangan besi sudah mencukupi, absorpsi akan menurun secara fisiologis (Bumrungpert et al., 2022; Fischer et al., 2023).

f. Ferronyl Iron

Ferronyl Iron adalah suplemen besi berbasis carbonyl iron atau besi elemental dengan kemurnian tinggi, yang disebut sebagai sumber besi yang hampir murni, toksisitas rendah, rasa logam minimal, dan bioavailabilitas baik. Bentuk sediaannya yang paling konsisten ditemukan adalah tablet oral, termasuk timed-release tablets atau tablet lepas lambat. Selain itu, di Indonesia Ferronyl iron juga ditemukan

sebagai komponen dalam kaplet multivitamin-mineral, misalnya produk Ironyl yang mengandung Ferronyl iron 18 mg per kaplet (Ashland, 2018).

g. Kombinasi Besi dan Asam Folat

Kombinasi besi dan asam folat merupakan produk suplementasi yang menggabungkan sumber besi (Ferrous sulfate, Ferrous fumarate, dan Ferrous gluconate, Ferrous glycinate dan IPC) dengan asam folat untuk mencegah maupun mengatasi anemia akibat kekurangan besi, sekaligus menurunkan risiko terjadinya cacat tabung saraf pada janin. Pemberian kombinasi ini pada ibu hamil telah terbukti mengurangi angka kejadian anemia serta mendukung perkembangan janin, sehingga direkomendasikan dalam berbagai pedoman internasional (Tuncalp et al., 2022). Sediaan kombinasi besi dan asam folat yang umumnya diproduksi mencakup tablet padat (tablet biasa, berlapis enterik, bentuk lepas lambat), kapsul, sirup atau larutan oral (tetesan), serta bentuk microenkapsulasi seperti sprinkles atau serbuk mikrokapsul yang dapat ditaburkan pada makanan, terutama untuk anak-anak. Pemilihan bentuk sediaan disesuaikan dengan penggunaannya dan tingkat toleransi terhadap efek samping (Young et al., 2018).

h. Kombinasi Besi dan Vitamin C

Kombinasi suplemen zat besi dan vitamin C banyak digunakan karena vitamin C berperan meningkatkan absorpsi besi, terutama jenis non-heme, dengan mereduksi besi menjadi bentuk yang lebih mudah diserap oleh usus (Heffernan et al., 2017). Beberapa studi menunjukkan bahwa penambahan vitamin C pada suplementasi besi dapat memperbaiki kadar hemoglobin serta status besi seseorang dalam periode terapi tertentu (Deng et al., 2024b). Meski demikian, penelitian terbaru melaporkan bahwa kasus anemia defisiensi besi, pemberian besi saja dapat menghasilkan peningkatan hemoglobin

yang sebanding dengan penggunaan besi yang dikombinasikan dengan vitamin C. Hal ini menunjukkan vitamin C tidak selalu menjadi komponen wajib untuk keberhasilan terapi, meskipun secara mekanisme dapat membantu penyerapan besi (Li et al., 2020). Sediaan yang mengandung kombinasi besi dengan vitamin C umumnya tersedia dalam bentuk oral seperti tablet atau kapsul, serta dapat dikonsumsi bersamaan dengan vitamin C atau makanan yang kaya vitamin C untuk memaksimalkan absorpsi besi (Rusmiati, 2019).

2.4.3 Efektivitas Suplementasi Besi (Fe)

Suplementasi besi (Fe) secara konsisten terbukti mampu meningkatkan kadar hemoglobin serta memperbaiki status besi pada berbagai kelompok. Pada remaja putri, penelitian menunjukkan bahwa pemberian tablet Fe 200 mg setiap hari selama satu bulan mampu menaikkan kadar hemoglobin secara signifikan, dari rata-rata 10,595 g/L menjadi 12,145 g/dL ($p < 0,05$) (Damayanti & Darmayanti, 2022). Program suplementasi jangka panjang juga membuktikan terjadinya peningkatan kadar Hb setelah rutin mengonsumsi tablet Fe (Luciana et al., 2019).

Pada ibu hamil, efektivitas suplementasi besi (Fe) menunjukkan korelatif positif. Studi ilmiah menunjukkan bahwa ibu hamil trimester III mengalami peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan setelah memperoleh suplementasi Fe ($p < 0,05$) (Rizki et al., 2018). Demikian pula, program pemantauan konsumsi tablet Fe disekolah menengah menghasilkan peningkatan signifikan kadar hemoglobin (Alfiyah et al., 2025).

Dari aspek keamanan, baik suplementasi besi oral maupun intravena dinilai aman. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronis yang mengalami anemia defisiensi besi, terapi Fe dapat meningkatkan hemoglobin, feritin, dan saturasi transferin dengan efek samping minimal (Habibullah et al., 2025). Secara keseluruhan, berbagai studi menunjukkan bahwa suplementasi besi merupakan strategi yang efektif untuk mengatasi anemia defisiensi besi,

terlebih bila disertai edukasi gizi serta pola makan yang mendukung, seperti asupan vitamin C untuk membantu penyerapan Fe (Citta et al ., 2024).

2.4.4 Efek Samping Suplementasi Besi (Fe)

Pemberian suplemen secara oral memang efektif untuk memperbaiki kekurangan zat besi, namun sering menyebabkan gangguan saluran cerna. Keluhan yang umum dialami meliputi mual, konstipasi, diare, serta perubahan warna feses menjadi hitam akibat akumulasi besi yang terserap (Yüksel et al ., 2025). Penelitian terbaru menunjukkan dosis rendah (20-80 mg/hari) cenderung menimbulkan efek samping yang lebih ringan, dan formulasi seperti Ferrous bis-glycinate memiliki tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan Ferrous sulfate maupun fumarate (Milman & Bergholt, 2024a).

Selain itu, efek samping GI diduga berkaitan dengan iritasi mukosa usus dan perubahan mikrobiota akibat sisa besi yang tidak terserap (Bloor et al ., 2021). Pada ibu hamil, keluhan seperti mual dan nyeri perut dapat menurunkan kepatuhan dalam mengonsumsi suplementasi besi, sehingga penyesuaian dosis atau pola pemberian dapat membantu meningkatkan toleransi dan keberlanjutan terapi (Watt et al ., 2025).

2.5 Standarisasi Dosis serta Lama Pemberian Suplementasi Besi (Fe) bagi Ibu Hamil Berdasarkan Kemenkes RI dan WHO

Kehamilan adalah periode ketika kebutuhan tubuh akan zat gizi besi meningkat secara drastis, mencapai sekitar 1000 mg tambahan selama masa kehamilan untuk menunjang perkembangan janin, pembentukan plasenta, serta menggantikan kehilangan darah saat persalinan. Jika kebutuhan tersebut tidak tercukupi, ibu hamil dapat mengalami anemia defisiensi besi yang berpotensi menyebabkan berbagai komplikasi serius, seperti terhambatnya pertumbuhan janin, bayi lahir dengan berat badan rendah, perdarahan saat maupun setelah melahirkan, hingga meningkatkan risiko kematian pada ibu dan bayi. Mengingat konsumsi pangan hewani yang kaya zat besi masih terbatas dan zat besi dari pangan nabati sulit diserap tubuh, suplementasi tablet tambah darah (TTD)

menjadi strategi utama yang harus diberikan. TTD mengandung 60 mg besi elemental dan 400 mcg asam folat, dengan aturan 1 tablet per hari untuk mencegah dan 2 tablet per hari untuk terapi hingga kadar hemoglobin kembali normal (Kemenkes RI, 2021).

Untuk itu pemberian suplemen Fe disesuaikan dengan usia kehamilan atau kebutuhan zat besi tiap trimester, yaitu sebagai berikut:

- 1) Trimester I: kebutuhan zat besi ± 1 mg/hari, (kehilangan basal 0,8 mg/hari) ditambah 30-40 mg untuk kebutuhan janin dan sel darah merah.
- 2) Trimester II: kebutuhan zat besi ± 5 mg/hari, (kehilangan basal 0,8 mg/hari) ditambah kebutuhan sel darah merah 300 mg dan conceptus 115 mg.
- 3) Trimester III: kebutuhan zat besi 5 mg/hari,) ditambah kebutuhan sel darah merah 150 mg dan conceptus 223 mg.

Kebutuhan zat besi selama hamil yaitu rata-rata 800 mg – 1040 mg.

Kebutuhan ini diperlukan untuk :

- a) ± 300 mg diperlukan untuk pertumbuhan janin.
- b) $\pm 50-75$ mg untuk pembentukan plasenta.
- c) ± 500 mg digunakan untuk meningkatkan massa haemoglobin maternal/ sel darah merah.
- d) ± 200 mg lebih akan dieksresikan lewat usus, urin dan kulit.
- e) ± 200 mg lenyap ketika melahirkan

Perhitungan makan 3 x sehari atau 1000-2500 kalori akan menghasilkan sekitar 10–15 mg zat besi perhari, namun hanya 1-2 mg yang di absorpsi. Jika ibu mengkonsumsi 60 mg zat besi, maka diharapkan 6-8 mg zat besi 5 dapat diabsorpsi, jika dikonsumsi selama 90 hari maka total zat besi yang diabsorpsi adalah sebesar 720 mg dan 180 mg dari konsumsi harian ibu.

World Health Organization merekomendasikan bahwa seluruh ibu hamil memperoleh suplementasi besi setiap hari dengan dosis 30-60 mg zat besi elemental per hari disertai 400 μ g (0,4 mg) asam folat, dimulai sedini mungkin sejak kehamilan dan diteruskan hingga persalinan guna menurunkan risiko

anemia, infeksi pasca persalinan, bayi berat lahir rendah serta kelahiran prematur (WHO, 2012). Pada daerah dengan prevalensi anemia kehamilan yang tinggi ($\geq 40\%$), dosis 60 mg per hari lebih disarankan. Ibu hamil yang mengalami anemia berdasarkan pemeriksaan hemoglobin, maka kebutuhan suplementasi meningkat hingga 120 mg besi elemental per hari, diberikan sampai kadar hemoglobin kembali normal (≥ 110 g/L), setelah itu diarahkan kembali ke dosis profilaksis (WHO, 2016).

Tabel 2.1 Standar Suplemen Zat Gizi Mikro Untuk Ibu Hamil
(Kemenkes RI, 2024)

Komponen	Nama Kimia*	Kadar
Vitamin A	Retinil asetat	800 mikrogram RAE (retinol activity Equivalent)
Vitamin C	Asam askorbat	70 miligram
Vitamin D	Kolekalsiferol	Setara dengan kolekalsiferol 5 mikrogram (200 IU)
Vitamin E	Alfa tokoferil suksinat	10 miligram α -TE (alpha-tocopherol equivalents)
Vitamin B1	Tiamin mononitrat	1,4 miligram
Vitamin B2	Riboflavin	1,4 miligram
Vitamin B3	Niasinamida	18 miligram
Vitamin B6	Piridoksin hidroklorida	1,9 miligram
Asam Folat	Asam folat	400 mikrogram
Vitamin B12	Sianokobalamin	Setara dengan sianokobalamin 2,6 mikrogram
Besi	Besi (II) fumarat	Setara dengan elemental Fe 30 miligram
Iodin	Kalium iodida	150 mikrogram
Zink	Zink oksida	Setara dengan elemental Zn 15 miligram
Selenium	Natrium selenat	Setara dengan elemental Se 65 mikrogram
Tembaga	Tembaga (II) oksida	Setara dengan elemental Cu 2 miligram

* nama kimia ini bisa digantikan dengan nama kimia lain yang menunjukkan kinerja yang sama atau lebih baik (misalkan stabilitasnya)

*Standar produk yang dirancang khusus untuk ibu hamil dengan menggunakan komposisi *United Nations International Multiple Micronutrient Antenatal Preparation Multiple Micronutrient Supplements* (UNIMMAP MMS) yang tercantum dalam *Essential Medicines List Application* WHO.