

HUBUNGAN ANTARA FREKUENSI PEMBERIAN TABLET BESI DENGAN PENINGKATAN HEMOGLOBIN PADA IBU HAMIL: KAJIAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Anggita Putri Samara¹, Festi Artika Sari¹, Della Anastasia Candra¹, Muhammad Ja'far Shodiq¹, Adil Jihad Muhammad¹, Arfina Prihatini¹, Atika²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, ²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

e-mail: anggita.putri.samara-2019@fk.unair.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Prevalensi anemia pada ibu hamil di dunia masih tinggi. WHO merekomendasikan konsumsi tablet besi sebesar 60-120 mg/hari. Efek samping konsumsi tablet besi yaitu mual dan muntah menyebabkan rendahnya tingkat kepatuhan minum tablet besi. Dalam praktiknya, tablet besi dapat dikonsumsi setiap hari maupun setiap minggu dengan dosis yang disesuaikan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai perbandingan keefektifan antara pemberian tablet besi harian dan mingguan. Tujuan: menganalisis signifikansi pengaruh frekuensi pemberian tablet besi pada peningkatan kadar hemoglobin pada ibu hamil. Metode: penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan metode *systematic review* berdasarkan beberapa penelitian bersifat randomized controlled trial. Kriteria pencarian literatur penelitian menggunakan metode *Population, Intervention, Comparison, and Outcome* (PICO). Hasil dari hubungan peningkatan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah pemberian tablet besi harian maupun mingguan pada ibu hamil dirangkum berdasarkan *p-value*, *Standard Mean Difference*, *meta regression*, dan IK 95% . Data diolah dengan *software Review Manager ver 5.4.1*. Hasil: Penelitian ini menggunakan kumpulan penelitian dengan penelusuran pada *google scholar*, *science direct* dan *pubmed*. Terdapat 8 penelitian yang dipilih dalam pembahasan hubungan frekuensi pemberian tablet besi terhadap peningkatan kadar hemoglobin pada ibu hamil. Analisis statistik didapatkan *Standar Mean Difference* 0,28(0,06-0,49) dengan IK 95% ($p < 0,05$) serta dilakukan meta regresi pada pemberian harian dan mingguan dengan hasil nilai $p > 0,15$. Kesimpulan: Frekuensi pemberian harian dan mingguan tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Namun, peningkatan hemoglobin pada pemberian harian lebih signifikan daripada pemberian mingguan.

Kata kunci : Tablet besi, Ibu hamil, Frekuensi

ABSTRACT

Background: The prevalence of anemia in pregnant women in the world is still high. WHO recommends consuming iron tablets of 60-120 mg/day. But, there are side effects such as nausea and vomiting, which cause low levels of adherence. Iron supplements may be consumed daily or weekly. Objective: to analyze the significance of the effect of the frequency of iron tablet administration on increasing hemoglobin levels in pregnant women. Methods: This study used an observational analytic design with a systematic review method based on several randomized controlled trials. The research literature search criteria used the PICO method. The results of the correlation between increased hemoglobin levels before and after giving iron tablets daily or weekly in pregnant women were summarized based on the *p-value*, *Standard Mean Difference*, *meta regression*, and 95% CI (confidence interval). The data was processed with *Review Manager software ver 5.4.1*. Results: This study uses a collection of research with searches on *google scholar*, *science direct* and *pubmed*. There were 8 studies that were selected. Statistical analysis obtained

Standard Mean Difference 0.28 (0.06-0.49) with 95% CI ($p < 0.05$) and meta regression was performed on daily and weekly administration with p value 0.15. Conclusion: There was no significant difference between the frequency of daily and weekly administration ($p > 0.05$). However, the increase in hemoglobin on the daily administration was more significant than the weekly one.

Keywords : Iron supplementation, Pregnant women, Frequency.

1. PENDAHULUAN

Anemia merupakan gangguan hematologi yang paling sering ditemui pada masa kehamilan.¹ Hal ini terjadi akibat peningkatan volume darah dan efek dilusi. Konsentrasi hemoglobin akan menurun pada trimester pertama dan kedua, kemudian perlahan meningkat pada trimester ketiga.² Anemia pada masa kehamilan dilaporkan memiliki dampak buruk pada kesehatan ibu dan anak, serta meningkatkan risiko mortalitas ibu dan perinatal. Selain itu, anemia pada masa kehamilan juga dihubungkan dengan peningkatan risiko kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah, di mana keduanya merupakan penyebab kematian neonatus pada negara berkembang.³

Anemia pada masa kehamilan disebabkan oleh berbagai faktor, namun penyebab tersering adalah defisiensi besi.² Selain itu defisiensi folat, vitamin A dan B12, serta infeksi parasit, misalnya cacing tambang atau malaria, dan infeksi kronis, misalnya TB dan/ atau HIV.³ Berdasarkan penelitian di Thailand, penyebab anemia pada masa kehamilan terbanyak adalah defisiensi besi dan karier thalasemia, diikuti oleh infeksi parasit dan anemia akibat penyakit kronis.⁴

Lini pertama dalam pencegahan anemia pada masa kehamilan adalah pemberian preparat besi peroral, yang sebaiknya diminum 1 jam sebelum makan dalam keadaan perut kosong dengan satu gelas jus jeruk atau sumber vitamin C lainnya.¹ WHO merekomendasikan suplementasi 30-60 mg besi elemental untuk mencegah anemia pada wanita hamil.⁵ Suplementasi besi peroral seringkali menyebabkan mual dan rasa tidak nyaman di perut, sehingga kepatuhan dalam konsumsi suplementasi besi peroral seringkali buruk.¹ Maka, suplementasi besi parenteral dapat dipertimbangkan apabila respon terhadap terapi peroral tidak ada atau lemah, absorpsi rendah akibat penyakit saluran pencernaan, intoleransi suplementasi besi peroral, kepatuhan rendah, atau diperlukan terapi yang cepat dan adekuat (misalnya pada kasus perdarahan akibat plasenta previa, usia kehamilan lanjut, dsb).⁶⁻⁸

2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik observasional dengan metode *systematic review* berdasarkan beberapa penelitian

bersifat *randomized control trial* dengan rancangan penelitian *cohort study*. Penelitian ini dianalisis dengan statistik analitik menggunakan aplikasi *Review Manager 5.4.1*. Populasi penelitian ini adalah seluruh publikasi jurnal lain mengenai hubungan antara frekuensi pemberian tablet besi dengan peningkatan kadar hemoglobin pada ibu hamil. Sampel penelitian ini adalah seluruh publikasi *online* jurnal terkait efektivitas frekuensi pemberian tablet besi pada ibu hamil dengan anemia yang memenuhi kriteria inklusi penelitian mengenai hubungan antara frekuensi pemberian tablet besi dengan peningkatan kadar hemoglobin pada ibu hamil, subjek penelitian ibu hamil, penelitian mencantumkan nilai *mean* dan standar deviasi Hb sebelum dan sesudah, serta penelitian berbahasa Inggris dan Indonesia. Teknik pengumpulan data menggunakan metode PRISMA, di mana pada tahap identifikasi 884 artikel dikumpulkan dari *Pubmed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*, kemudian pada tahap skrining 5 artikel dikeluarkan karena terduplikasi, berikutnya pada tahap eligibilitas 871 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi, dan pada akhirnya, artikel yang berhasil diidentifikasi sebanyak delapan artikel. Analisis kualitas studi dilakukan terhadap delapan artikel yang teridentifikasi menggunakan *Modified Jadad Scale* dengan kisaran nilai 2-6. Hasil dari hubungan peningkatan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah pemberian harian maupun mingguan pada ibu hamil dirangkum berdasarkan *Standard Mean Difference (SMD)*, *test for subgroup difference* dan 95% CI (*confidence interval*) yang digunakan untuk mengevaluasi hasil hubungan frekuensi pemberian tablet besi dengan peningkatan kadar hemoglobin ibu hamil. SMD dianggap signifikan secara statistik apabila nilai $p < 0,05$ jika CI 95% tidak termasuk dalam nilai 1. Analisis data meta-analisis menggunakan perangkat lunak *Review Manager 5.4.1*.

3. HASIL

Pada *systematic review* dan meta analisis ini digunakan 8 penelitian yang membahas pengaruh frekuensi pemberian tablet pada ibu hamil terhadap kadar Hb. Seluruh penelitian merupakan penelitian yang dipublikasi dalam jurnal nasional maupun internasional yang didapat melalui internet dengan search engine “*Google Scholar*”, “*science direct*”,

dan “*Pubmed*” dan kata kunci untuk mendapatkan penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Seluruh penelitian yang digunakan memiliki desain penelitian berupa *Randomized Control Trial*, sesuai dengan kriteria inklusi, dan yang mencantumkan mean dan standar deviasi nilai hemoglobin sebelum intervensi dan sesudah intervensi. Terdapat 453 sampel yang diberikan tablet Fe setiap hari yaitu 1 kali per hari (harian) dan 464 sampel yang diberikan

tablet Fe setiap minggu yaitu 1 kali per minggu (mingguan).

Data yang diperoleh dari delapan sumber tertulis diambil dan dimasukkan kedalam software *Review Manager versi 5.4.1*. Variabel yang dimasukkan terdiri dari rata-rata dan standar deviasi kadar hemoglobin sebelum (*pre*) dan sesudah (*post*) pemberian setiap hari (harian) dan rata-rata dan standar deviasi kadar hemoglobin sebelum dan sesudah pemberian setiap hari (mingguan).

Tabel 1. Hasil analisis hubungan frekuensi pemberian pada peningkatan kadar hemoglobin pada masing-masing studi

Penulis	Variabel	Hb pre (g/dl)		Hb pasca (g/dl)		n	SMD	IK95%	
		mean	SD	mean	SD			Lower	Upper
Bhatla, 2009 ⁹	Harian	11,79	1,15	11,86	1,15	30	0,07	-0,44	0,57
	Mingguan	11,64	0,84	11,25	0,9	30	-0,50	-1,01	0,02
Casanueva, dkk., 2006 ¹⁰	Harian	12,87	1	13,58	1	56	0,76	0,38	1,14
	Mingguan	13,12	0,85	12,63	1,03	60	-0,49	-0,85	-0,12
Ekstrom, dkk., 2002 ¹¹	Harian	11,04	1,61	12,48	1,61	66	0,99	0,63	1,35
	Mingguan	11,26	1,27	12,26	1,61	74	0,66	0,33	0,99
Gomber, dkk., 2002 ¹²	Harian	11,1	0,9	11,7	0,9	29	0,53	0,01	1,05
	Mingguan	10,8	1,3	11,2	0,9	27	0,44	-0,10	0,98
Goonewardene, dkk., 2018 ¹³	Harian	11,9	0,5	11,9	0,5	106	0,00	-0,27	0,27
	Mingguan	11,8	0,5	11,7	0,5	106	-0,20	-0,47	0,07
Mukhopadhyay, dkk., 2004 ¹⁴	Harian	11,3	1,1	11,7	1,1	55	0,38	0,00	0,76
	Mingguan	11	1	11,4	1,3	55	0,36	-0,02	0,73
Ridwan, dkk., 1996 ¹⁵	Harian	10,6	0,7	11	0,7	68	0,49	0,15	0,83
	Mingguan	10,2	0,9	10,8	0,8	71	0,66	0,32	1
Viteri, dkk., 2012 ¹⁶	Harian	12,89	0,62	13,06	0,62	43	0,25	-0,18	0,67
	Mingguan	12,92	0,73	12,91	0,89	41	-0,01	-0,44	0,42

Data yang telah diinput akan dianalisis untuk menentukan data yang digunakan (*fixed effect model* atau *random effect model*), setelah dianalisis dengan *software Review Manager ver 5.4.1*, peneliti melakukan uji heterogenitas terhadap delapan penelitian yang digunakan dalam kajian sistematis ini. Hasil uji heterogenitas dapat dilihat dalam Tabel 3

Tabel 1. Uji heterogenitas

Model	Heterogenitas			
	Chi ²	df(Q)	Nilai p	I ²
<i>Random effect</i>	78,18	15	P<0,0001	81%

Data I² yang menunjukkan hasil 81% pada uji heterogenitas, menunjukkan bahwa penelitian yang digunakan dalam kajian sistematis ini terdapat data yang heterogen. Hal ini didukung oleh *p-value* <0,0001 bahwa data digunakan adalah heterogen. Dari hasil analisis data statistik, heterogenitas juga dapat dilihat pada Tabel 5.2, yang menunjukkan plot *Standard Mean Difference* dan 95% CI yang

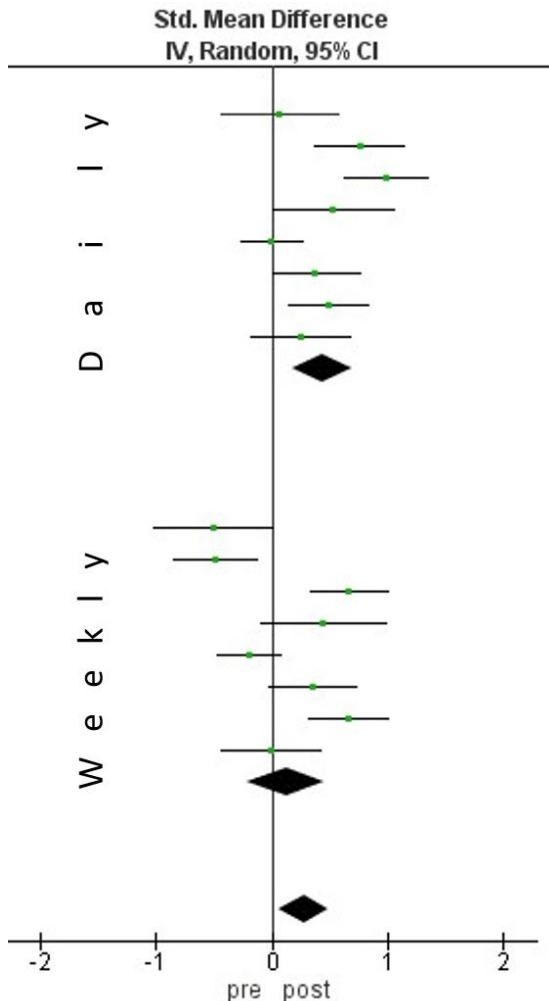
beragam. Plot yang beragam menunjukkan bahwa data yang digunakan pada penelitian ini adalah data yang heterogen. Sehingga pada kajian sistematis ini, peneliti menggunakan *random effect model* untuk melakukan analisis secara statistik.

Tabel 2. Hasil nilai *p* tiap kelompok

Kelompok	Nilai <i>p</i>
Harian	0,0009
Mingguan	0,49
<i>Test for subgroup differences (meta regression)</i>	0,15

Hasil analisis statistik peningkatan nilai hemoglobin pada pemberian tablet harian menghasilkan nilai *p* = 0,0009 yang menunjukkan bahwa pemberian tablet besi setiap hari dapat meningkatkan kadar hemoglobin ibu hamil dengan signifikan. Selain itu juga didapatkan nilai *Standard Mean Difference* dan *Confidence Interval* 95% 0,43 (0,18– 0,69). Sedangkan hasil analisis statistik peningkatan nilai hemoglobin pada pemberian tablet besi mingguan menghasilkan nilai *p* = 0,49 yang

menunjukkan bahwa pemberian tablet besi setiap minggu tidak dapat meningkatkan kadar hemoglobin ibu hamil secara signifikan. Selain itu juga didapatkan nilai *Standard Mean Difference* dan *Confidence Interval 95%* 0,12 (-0,22 – 0,46).



Gambar 1. Analisis statistik

Hasil analisis statistik test for subgroup differences antara pemberian harian dan mingguan menghasilkan $p = 0,15$ yang menunjukkan bahwa frekuensi pemberian yaitu harian dan mingguan tidak ada perbedaan yang signifikan. Sedangkan uji heterogenitas pada kedua kelompok menghasilkan $I^2 = 52,6\%$.

Hasil analisis sensitivitas menggunakan *leave-one out approach* menunjukkan bahwa pada kelompok mingguan terdapat tiga studi yang berpengaruh yaitu Bhatla, Casanueva, dkk., dan Goonewardene, dkk.^{9,10,13}

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis meta regresi antara pemberian harian dan mingguan menunjukkan bahwa frekuensi pemberian satu kali perhari dan satu kali perminggu tidak ada perbedaan yang signifikan. Hal ini serupa dengan penelitian oleh Peña-Rosas, dkk. dan Yaznil, dkk. yang menyatakan bahwa pemberian tablet besi secara intermiten memiliki dampak yang hampir sama dengan pemberian tablet besi harian.^{17,18} Namun, dapat dilihat bahwa perbaikan hemoglobin lebih signifikan pada kelompok ibu hamil yang diberi satu tablet besi setiap hari daripada yang diberi tablet besi setiap minggu. Penelitian oleh Goonewardene, dkk. menyatakan bahwa wanita hamil yang diberi tablet besi intermiten (satu kali seminggu dan tiga kali seminggu) memiliki risiko menderita anemia lebih tinggi daripada wanita hamil yang diberi tablet besi setiap hari.¹⁹ Hal ini sesuai dengan anjuran WHO bahwa wanita hamil yang konsumsi tablet besi setiap hari menurunkan risiko anemia pada masa kehamilan hingga 70% dan defisiensi besi hingga 57%.⁵ Selain itu, perlu diperhatikan juga bahwa meskipun hasil dari pemberian tablet besi dari kedua kelompok ini berbeda, suplementasi besi ini harus tetap diberikan untuk meningkatkan hemoglobin pada ibu hamil. Hal ini serupa dengan penelitian oleh Yakoob, dkk. yang menyatakan bahwa dengan pemberian tablet besi saja atau kombinasi tablet besi dan asam folat menurunkan angka kejadian anemia hingga 73%.²⁰ Pemberian tablet besi secara intermiten (setiap minggu) dapat dipertimbangkan apabila wanita hamil yang tidak anemia.^{13,21} Pemberian tablet besi secara intermiten ini juga dapat mengurangi efek samping konsumsi tablet besi dan menurunkan risiko hemoglobin yang tinggi pada pertengahan hingga akhir kehamilan, namun perlu diwaspadai bahwa pemberian tablet besi secara intermiten, risiko terjadinya anemia ringan pada akhir kehamilan meningkat.¹⁷

Wanita hamil adalah salah satu kelompok populasi yang paling rentan terhadap anemia dan diperkirakan 48,9% wanita hamil di Indonesia menderita anemia.^{22,23} Anemia pada masa kehamilan ini dapat meningkatkan terjadinya komplikasi antepartum, intrapartum, postpartum, serta kesehatan janin. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain, meningkatkan risiko kelahiran prematur, ketuban pecah dini, preeklampsia, perdarahan, persalinan lama, gangguan pertumbuhan janin, mortalitas dan morbiditas bayi.^{24,25} Anemia pada masa kehamilan seringkali dikaitkan dengan berbagai faktor, antara lain: defisiensi besi, defisiensi folat, vitamin A, vitamin B12, akibat

infeksi parasit (malaria dan cacing tambang) atau infeksi kronis (TB dan HIV).³ Pada kejadian anemia akibat defisiensi besi, banyak hal yang menyebabkan terjadinya defisiensi besi, antara lain: perdarahan, penurunan asupan, gangguan penyerapan, dan peningkatan kebutuhan.²⁶ Pada wanita hamil, yang terjadi adalah meningkatnya kebutuhan besi dibandingkan orang yang tidak hamil. Hal ini terjadi akibat peningkatan kebutuhan besi untuk meningkatkan volume plasma dan produksi sel darah merah dalam rangka memenuhi kebutuhan janin dan mempersiapkan kompensasi kehilangan besi saat proses persalinan.²⁷

Hasil penelitian ini memiliki heterogenitas yang tinggi. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik yang termasuk dalam delapan penelitian yang sudah dianalisis, antara lain: usia kehamilan subjek, status anemia subjek, lama subjek konsumsi tablet besi, status gizi subjek, regimen yang diberikan (kadar besi elemental, dosis asam folat, dosis vitamin C, dan dosis vitamin B12). Kebutuhan besi pada masa kehamilan berbeda tergantung usia kehamilannya. Dengan asumsi bahwa wanita hamil tidak mengalami defisiensi besi dan berat badan 55 kg, maka pada trimester pertama, kebutuhan besi lebih rendah daripada biasanya karena proses menstruasi terhenti, sehingga kebutuhan besi diperkirakan 0,8 mg/hari. Seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, kebutuhan besi meningkat akibat peningkatan sel darah merah wanita hamil dan pertumbuhan plasenta dan janin, yang menyebabkan kebutuhan besi mencapai 4-6 mg/ hari pada trimester kedua sampai ketiga, dan hingga 10 mg/hari pada 6-8 minggu terakhir kehamilan. Kebutuhan besi selama masa kehamilan ditaksir mencapai 1190 mg, namun kebutuhan besi dari luar hanya 580 mg karena besi yang digunakan dalam peningkatan sel darah merah dikembalikan ke penyimpanan dan kehilangan besi akibat menstruasi juga tidak terjadi selama kehamilan. Terlepas dari kebutuhan 580 mg, jelas bahwa kebutuhan tersebut tidak dapat terpenuhi dari makanan saja. Pada pola makan yang terdiri atas makanan yang mengandung banyak besi, misalnya daging, daging unggas, ikan, dan makanan tinggi asam askorbat, penyerapan besi hanya sekitar 3-4 mg/ hari, paling banyak 5 mg/hari.²⁸ Oleh sebab itu, diperlukan suplementasi besi untuk mencukupi kebutuhan tersebut dan mencegah defisiensi besi. Yadav dkk. melalui penelitiannya menyatakan bahwa pada studi global dosis 30 mg untuk profilaksis sudah cukup untuk mempertahankan kadar normal hemoglobin, sedangkan studi di India menunjukkan bahwa dosis profilaksis 120 mg menunjukkan perbaikan hemoglobin dan serum ferritin secara konsisten,

sedangkan dosis 60 mg tidak konsisten dalam memperbaiki kadar hemoglobin dan serum ferritin.²⁹ WHO pada tahun 1998 merekomendasikan suplementasi besi 60 mg/ hari selama 6 bulan atau 120 mg apabila suplementasi besi tidak bisa mencapai 6 bulan.³⁰

Selain defisiensi besi, defisiensi asam folat dan/ atau vitamin B12 juga menjadi penyebab anemia pada masa kehamilan. Hal ini dinyatakan dalam penelitian Greenberg dkk. bahwa asam folat dan vitamin B12 juga dibutuhkan dalam proses eritropoiesis.³¹ Absorpsi besi di dalam duodenum dan jejunum proximal sangat tergantung pada keadaan atom besi. Pada pH fisiologis, besi berada dalam bentuk teroksidasi, yaitu ferri (Fe^{3+}), sedangkan besi dapat diabsorpsi pada bentuk ferro (Fe^{2+}) atau diikat oleh protein heme. pH lambung yang rendah pada duodenum proximal menyebabkan enzim ferri reductase dan sitokrom B duodenal pada brush border sel enterosit untuk mengonversi ferri yang tidak larut menjadi bentuk ferro yang dapat diabsorpsi. Oleh sebab itu, proses yang bergantung pada pH ini dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu absorpsi terhambat dengan *phytate* yang sering ditemukan pada sayur-mayur; *polyphenol* yang ditemukan pada teh, kopi, anggur, buah, sayur, kacang polong; kalsium; protein hewani pada kasein, putih telur, dan protein nabati pada kacang kedelai, sedangkan absorpsi besi dapat ditingkatkan dengan vitamin C.³² Absorpsi besi pada wanita hamil juga berbeda-beda tergantung usia kehamilan. Studi menunjukkan bahwa ada peningkatan progresif absorpsi besi seiring dengan pertambahan usia kehamilan. Akan tetapi, beberapa studi menunjukkan bahwa ditemukan penurunan absorpsi besi pada awal kehamilan, kemungkinan hal ini disebabkan oleh penurunan kebutuhan besi. Hal yang perlu diingat adalah penyerapan besi memang menurun pada trimester pertama, namun meningkat pada trimester ketiga, dan terus meningkat pada trimester ketiga. Penyerapan besi tetap meningkat pada bulan-bulan pertama setelah persalinan, yang berguna untuk mengembalikan penyimpanan besi di dalam tubuh.²⁸

Penelitian mengenai hubungan antara frekuensi pemberian tablet besi dengan kejadian anemia pada ibu hamil ini merupakan penelitian yang luas dan variatif, sehingga regimen terapi dan karakteristik subjek pada masing-masing penelitian seringkali berbeda antara satu dengan yang lainnya. Penelitian tidak terbatas pada subjek wanita hamil dengan karakteristik yang seragam, namun bervariasi dalam karakteristik waktu kehamilan, lama konsumsi tablet besi, status gizi, dan status anemia subjek. Intervensi berupa regimen yang

diberikan pun sering berbeda, baik dalam dosis besi elemental yang terkandung dalam tablet besi, ada/tidaknya dan dosis asam folat, ada/tidaknya dan dosis vitamin C, ada/tidaknya dan dosis vitamin B12. Aturan pakai yang diterapkan pada setiap penelitian pun sering bervariasi, antara setiap hari dan dua tablet sekali seminggu sekali, atau antara setiap hari dan satu tablet dua kali seminggu, dan lain sebagainya. Selain itu, jumlah sampel masing-masing penelitian dan kelompok dalam penelitian juga berbeda-beda. Hal-hal di atas ini menyebabkan penelitian ini menjadi rawan bias.

4. SIMPULAN DAN SARAN

Hasil meta analisis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan peningkatan hemoglobin ibu hamil pada pemberian tablet besi harian dan mingguan. Namun, peningkatan hemoglobin pada pemberian harian lebih signifikan daripada pemberian mingguan

Saran perlu penelitian lanjutan tentang hubungan frekuensi pemberian tablet besi dengan peningkatan nilai hemoglobin pada ibu hamil dengan subjek yang lebih representatif. dan penelitian mengenai hubungan faktor lain yang mempengaruhi peningkatan nilai hemoglobin pada ibu hamil.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. 2011. 1–6 p. Available from: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity
2. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann NY Acad Sci*. 2019;1450(1):15–31.
3. Stephen G, Mgongo M, Hussein Hashim T, Katanga J, Stray-Pedersen B, Msuya SE. Anaemia in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, and Adverse Perinatal Outcomes in Northern Tanzania. *Anemia*. 2018;
4. Sukrat B, Sirichotiyakul S. The prevalence and causes of anemia during pregnancy in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(4):142–6.
5. World Health Organization. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2012.
6. Breymann C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339–47.
7. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology*. 2017;2017(1):152–9.
8. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1229–34.
9. Bhatla N, Kaul N, Lal N, Kriplani A, Agarwal N, Saxena R, et al. Comparison of effect of daily versus weekly iron supplementation during pregnancy on lipid peroxidation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Jun;35(3):438–45.
10. Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, Meza-Camacho C, Loria A, Schnaas L, et al. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res*. 2006 Jul;37(5):674–82.
11. Ekström E-C, Hyder SMZ, Chowdhury AMR, Chowdhury SA, Lönnerdal B, Habicht J-P, et al. Efficacy and trial effectiveness of weekly and daily iron supplementation among pregnant women in rural Bangladesh: disentangling the issues. *Am J Clin Nutr*. 2002 Dec;76(6):1392–400.
12. Gomber S, Agarwal KN, Mahajan C, Agarwal N. Impact of daily versus weekly hematinic supplementation on anemia in pregnant women. *Indian Pediatr*. 2002 Apr;39(4):339–46.
13. Goonewardene IMR, Senadheera DI. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Mar;44(3):417–24.
14. Mukhopadhyay A, Bhatla N, Kriplani A, Pandey RM, Saxena R. Daily versus intermittent iron supplementation in pregnant women: hematological and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004 Dec;30(6):409–17.
15. Ridwan E, Schultink W, Dillon D, Gross R. Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1996 Jun;63(6):884–90.
16. Viteri FE, Casanueva E, Tolentino MC, Díaz-Francés J, Erazo AB. Antenatal iron supplements consumed daily produce oxidative stress in contrast to weekly supplementation in Mexican non-anemic

- women. *Reprod Toxicol.* 2012 Aug;34(1):125–32.
17. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Malave HG, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;
 18. Yaznil MR, Lubis MP, Lumbanraja SN, Barus MNG, Sarirah M. Comparison of Maternal Outcomes of Daily and Weekly Iron Tablet Supplementation in Pregnant Women in Coastal Region, Medan, Indonesia. *Maced J Med Sci.* 2020;8(B).
 19. Goonewardene M, Liyanage C, Fernando R. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Ceylon Med J.* 2001 Dec;46(4):132–5.
 20. Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. Vol. 11, *BMC Public Health.* 2011.
 21. Yekta Z, Pourali R, Mladkova N, Ghasemi-Rad M, Boromand F, Tappeh KH. Role of iron supplementation in promoting maternal and fetal outcome. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:421–8.
 22. World Health Organization. *The Global Prevalence Of Anaemia In 2011.* Geneva: World Health Organization; 2012.
 23. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar.* Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
 24. Tandon R, Jain A, Malhotra P. Management of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy in India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2018;34(2):204–15.
 25. Helmy NE, Elkhoully NI, Ghalab RA. Maternal anemia with pregnancy and its adverse effects. *Menoufia Med J.* 2018;31(1):7–11.
 26. Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia [Internet]. *StatPearls*; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065>
 27. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J.* 2020;4(2):830.
 28. Bothwel TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):257S-264S.
 29. Yadav K Arjun MC, Jacob OM, Kant S, Ahamed F, Ramaswamy G. Comparison of different doses of daily iron supplementation for anemia prophylaxis in pregnancy: A systematic review. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(3):1308–16.
 30. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. *Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia.* Washington, DC: ILSI Press; 1998.
 31. Greenberg JA, Guan Y, Yu Y-H. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):52–9.
 32. Ems T, Lucia KS, Huecker MR. *Biochemistry, Iron Absorption* [Internet]. *Treasure Island: StatPearls Publishing*; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204>