

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR ZINK SERUM DARAH TALIPUSAT
DENGAN STATUS PERTUMBUHAN INTRAUTERIN PADA
BAYI PREMATUR**

**ASSOCIATION OF CORD BLOOD SERUM ZINC LEVELS
AND THE INTRAUTERINE GROWTH STATUS IN PRETERM
NEONATES**

ANNISA TRIE ANNA

C105191005



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERANUNIVERSITAS

HASANUDDIN MAKASSAR

2024

**HUBUNGAN KADAR ZINK SERUM DARAH TALI PUSAT
DENGAN STATUS PERTUMBUHAN INTRAUTERIN PADA
BAYI PREMATUR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

ANNISA TRIE ANNA

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN KADAR ZINK SERUM DARAH TALI PUSAT
DENGAN STATUS PERTUMBUHAN INTRAUTERIN
PADA BAYI PREMATUR**

Disusun dan diajukan oleh:

ANNISA TRIE ANNA

NIM: C105191005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 21 Februari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr.dr.Ema Alasiry, Sp.A(K)
NIP. 19700401 199903 2 001

Pembimbing Pendamping,

dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A (K)
NIP. 19660227 199202 2 001

Ketua Program Studi,

Dr.dr.St.Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740121 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Prof.Dr.dr. Haerani Rasvid, M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Annisa Trie Anna
Nomor Mahasiswa : C105 19 1 005
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 30 April 2024

Yang menyatakan,



Annisa Trie Anna

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Ema Alasiry, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp. A (K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu **dr. Setia Budi, Sp.A(K), Dr. dr. Martira Maddepungeng, Sp.A(K), dan dr. Ratna Dewi Artati, SP.A(K)**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalanipendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuandan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Hj. Badori**, ayahanda **H. Sanang**, serta ibunda mertua

saya **Hj. I Takko Podding, SKM, M.Kes** dan ayahanda mertua saya **H. Muhammad Asikin, S.Pd, S.SiT, M.Si, M.Kes** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Suami tercinta saya **dr. Muhammad Mursyid, M.Sc** dan anak kesayangan saya **Yumna Nafiza Almira Mursyid** dan **Muhammad Zhian Athayya Mursyid** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **Megawati, S, Farm** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya selama menjalani proses Pendidikan.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama *Angkatan Juli 2019*: **dr. Arwini Avissa Abdullah, Sp.A** **dr. Irwandi Zakaria, dr. Kartika Setiawaty, dr. Dina Fadhillah Monika**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang.

Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, April 2024

Annisa Trie Anna

ABSTRAK

ANNISA TRIE ANNA. Hubungan Kadar Zink Serum Darah Tali Pusat dengan Status Pertumbuhan Intrauterin pada Bayi Prematur (dibimbing oleh Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K), dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp. A(K), dr. Setia Budi, Sp.A(K), Dr. dr. Martira Maddepungeng, Sp.A(K), dan dr. Ratna Dewi Artati, SP.A(K).

Risiko kematian lebih tinggi jika bayi KMK disertai dengan prematuritas. Pertumbuhan intrauterin dinilai mempunyai peranan penting terhadap terjadinya kelahiran prematur dan KMK, sehingga banyak penelitian terbaru yang mencoba mencari apa yang dapat mendukung pertumbuhan intrauterin. Zink merupakan mikronutrien penting untuk perkembangan dan pertumbuhan organ. Zink berperan dalam sintesis DNA dan jalur sinyal reseptor IGF-1. Kadar zink serum darah tali pusat dapat mencerminkan status zink intrauterin, yang menunjukkan pasokan zink ibu ke janin. Tujuan penelitian ini adalah menilai hubungan kadar zink serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterin pada bayi prematur. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan cross-sectional. Sampel penelitian ini adalah 85 bayi prematur yang terdiri dari 53 bayi dengan SMK dan 32 bayi dengan KMK. Sampel darah tali pusat dikumpulkan segera setelah lahir dan kadar zink ditentukan dengan metode spektrofotometri serapan atom. Hasil penelitian didapatkan median kadar zink serum darah tali pusat kelompok KMK dan SMK masing-masing adalah 41,87 µg/dl (20,43 – 56,04 µg/dl), dan 52,12 µg/dl (35,54 – 62,46 µg/dl) dan perbedaan antara kedua kelompok ditemukan secara statistik. Uji korelasi menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif kuat. Penelitian ini menyimpulkan terdapat hubungan antara kadar zink serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterin bayi prematur.

Kata kunci : bayi prematur, status pertumbuhan intrauterin, kecil masa kehamilan, kadar zink darah tali pusat

ABSTRACT

ANNISA TRIE ANNA. Relationship between Umbilical Cord Blood Serum Zinc Levels and Intrauterine Growth Status in Premature Babies (supervised by Dr. Dr. Ema Alasiry, Sp.A(K), Dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp. A(K), Dr. Setia Budi, Sp.A(K), Dr. Dr. Martira Maddepungeng, Sp.A(K), and Dr. Ratna Dewi Artati, SP.A(K).

The risk of death is higher if the KMK baby is accompanied by prematurity. Intrauterine growth is considered to have an important role in the occurrence of premature birth and KMK, so many recent studies are trying to find out what can support intrauterine growth. Zinc is an important micronutrient for organ development and growth. Zinc plays a role in DNA synthesis and the IGF-1 receptor signaling pathway. Umbilical cord blood serum zinc levels can reflect intrauterine zinc status, indicating maternal zinc supply to the fetus. The aim of this study was to assess the relationship between umbilical cord blood serum zinc levels and intrauterine growth status in premature babies. This research is an observational study with a cross-sectional approach. The sample for this study was 85 premature babies consisting of 53 babies with SMK and 32 babies with KMK. Umbilical cord blood samples were collected immediately after birth and zinc levels were determined using the atomic absorption spectrophotometry method. The results of the study showed that the median cord blood serum zinc levels in the KMK and SMK groups were 41.87 µg/dl (20.43 – 56.04 µg/dl), and 52.12 µg/dl (35.54 – 62 respectively). .46 µg/dl) and the difference between the two groups was found statistically. The correlation test shows that there is a strong positive correlation. This study concluded that there was a relationship between umbilical cord blood serum zinc levels and the intrauterine growth status of premature babies.

Key words: premature babies, intrauterine growth status, small gestational age, umbilical cord blood zinc levels

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB.I.PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	5
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.3.1 Tujuan Umum Penelitian.....	5
I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian.....	5
I.4. Hipotesis Penelitian.....	5
I.5. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Bayi Prematur.....	7
II.1.1 Definisi dan Klasifikasi.....	8
II.2. Menentukan Usia gestasi bayi baru lahir	9
II.3. Kurva Pertumbuhan intrauterine.....	11
II.4. Pertumbuhan intrauterine	12
II.5 Zink	18
II.5.1 Fungsi zink dalam fisiologis tubuh manusia.....	18
II.5.2 Absorpsi dan metabolisme	20
II.5.3 Homeostasis Zink	20
II.5.4 Peran Zink dalam Pertumbuhan	23

II.5.5 Peran Zink dalam pada Kelahiran Prematur	31
II.6 Fungsi Sirkulasi Tali Pusat-Plasenta.....	34
II.7 Kerangka Teori	
BAB III. KERANGKA KONSEP	40
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....	41
IV.1. Desain Penelitian.....	41
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
IV.3. Populasi penelitian.....	41
IV.4. Sampel dan cara pengambilan sampel.....	41
IV.5. Perkiraan besar sampel.....	41
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	42
IV.6.1. Kriteria Inklusi.....	42
IV.6.2. Kriteria Eksklusi.....	42
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	42
IV.8. Cara Kerja.....	43
IV.8.1. Alokasi Subyek	43
IV.8.2 Cara Penelitian.....	43
IV.8.2.1. Pencatatan Data sampel.....	43
IV.8.2.2. Prosedur Pemeriksaan bayi baru lahir	43
IV.8.2.3 Prosedur Pemeriksaan Kadar zink Serum	44
IV.8.3 Skema alur penelitian	44
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	44
IV.9.1. Identifikasi Variabel	44
IV.9.2. Klasifikasi Variabel	45
IV.9.2.1 Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran	45
IV.9.2.2 Berdasarkan peran atau fungsi kedudukannya	45
IV.10 Definisi Operasional dan Kriteria objektif	45
IV.10.1. Definisi Operasional	45
IV.10.2. Kriteria Obyektif	47
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	48
IV.11.1. Analisis Deskriptif	48
IV.11.2. Analisis Bivariat.....	49
IV.11.3. Penelitian Uji Hipotesis.....	50

BAB V. HASIL PENELITIAN.....	51
V.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	51
V.2 Hubungan kadar zink serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterine bayi premature.....	52
V.3 Penentuan titik potong nilai kadar zink serum darah tali pusat dan status pertumbuhan intrauterine.....	54
V.4 Analisis Multivariat.....	60
BAB VI. PEMBAHASAN.....	61
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	70
VII.1. Kesimpulan.....	51
VII.2. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	82

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
2.1	Berbagai Macam Fungsi Zink.....	19
3.1	Kadar Angiotensin-II urin	50
5.1	Hubungan karakteristik subyek penelitian dengan status pertumbuhan intrauterin.....	51
5.2	Hubungan kadar zink serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterin pada bayi prematur	53
5.3	Area Under the Curve (AUC) kadar zink serum darah tali pusat	55
5.4	Nilai titik potong (cut-off point) sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadar zink serum darah tali pusat	55
5.5	Analisis perbandingan sensitivitas, spesifisitas, NPP, NPN, dan <i>Area Under Curve</i> pada setiap nilai titik potong (<i>cut-off point</i>) kadar zink serum darah tali pusat	58
5.6	Hubungan Kadar zink serum darah tali pusat (nilai <i>cut-off</i>) dengan status pertumbuhan intrauterin.....	59
5.7	Analisis multivariat regresi ganda logistik pengaruh variabel terhadap status pertumbuhan intrauterin	60

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
2.1	Estimasi kelahiran Bayi Prematur	7
2.2	Kriteria fisik untuk maturitas.....	10
2.3	Kriteria neuromuskular untuk maturitas.....	10
2.4	Skor intrepetasi untuk maturitas.....	11
2.5	Kurva Lubchenco.....	12
2.6	Interaksi antara janin, plasenta, dan ibu selama kehamilan manusia.....	13
2.7	Representasi skematis dari sistem IGF.....	16
2.8	Pengaturan pertumbuhan janin.....	17
2.9	Skema distribusi zink di tubuh	21
2.10	Skema distribusi zink intraseluler	22
2.11	Fungsi mikronutrien (termasuk zink) yang mempengaruhi hasil pada pertumbuhan janin.....	24
2.12	Peran zink pada jalur transduksi sinyal	25
2.13	<i>Insulin-Like Growth Factor</i> yang berhubungan dengan kaskade pensinyalan intraseluler, yang memediasi proliferasi sel.....	27
2.14	Efek defisiensi zink pada proses metabolisme yang terkait dengan pertumbuhan.....	30
2.15	Efek defisiensi zink pada <i>Growth Hormone</i> (GH)– <i>Insulin-like Growth Factor-I</i> (IGF-I) axis pada tikus.....	31
2.16	Struktur tali Pusat.....	34
2.17	Potongan lintang tali pusat.....	35
2.18	Transportasi Zink (Zink) dari plasenta ke darah tali pusat.....	37
5.1	Grafik kadar zink serum darah tali pusat pada bayi prematur	53
5.2	Box-Plot kadar zink serum darah tali pusat pada kelompok bayi prematur KMK dan SMK	54
5.3	Kurva ROC kadar zink serum darah tali pusat	55
5.4	Kurva titik potong (<i>cut-off point</i>) kadar zink serum tali pusat terhadap status pertumbuhan intrauterine bayi prematur	58
5.5	Diagram balok kadar zink serum darah tali pusat pada bayi prematur dengan status pertumbuhan intrauterin kelompok KMK dan kelompok SMK	59

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1	Rekomendasi Persetujuan Etik	82
2	Izin Penelitian	83
3	Data Penelitian.....	84

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AGA	: <i>Appropriate for Gestational Age</i>
ALS	: <i>Acid-Labile Subunit</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BMK	: Besar Masa Kehamilan
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
BCB	: Bayi Cukup Bulan
BKB	: Bayi Kurang Bulan
Ca ²⁺	: Ion Kalsium
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CAMPK	: <i>Calmodulin Aktivasi Protein Kinase-2</i>
Cd	: Cadmium
Cdc25C	: <i>Cell Division Cycle 25C</i>
cdk1	: <i>Cyclin-dependent kinase 1</i>
cGMP	: <i>cyclic guanosine monophosphate</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CRH	: <i>Corticotrophin Releasing Hormone</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
dB	: <i>desibel</i>
DDR1	: <i>Discoidin Domain Receptor 1</i>
EGF-R	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
GLUT3	: <i>Glucose Transporter 3</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
DTPA	: <i>Diethylene Triamine Pentaacetic Acid</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DMT1	: <i>Divalent Metal Transporter 1</i>
DTPA	: <i>Diethylene Triamine Pentaacetic Acid</i>
Grb-2	: <i>Growth Factor Receptor Bound Protein 2</i>
GH-V	: <i>Growth Hormone-Variant</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GHR	: <i>Growth Hormone Receptor</i>
GHBP	: <i>Growth Hormone Binding Protein</i>
HCG	: <i>Hormon Chorionic Gonadotropin</i>
HHS-R	: <i>Hepatic Heavy Metal ion Stimulated-Receptor</i>
HPA	: <i>Hypothalamic Pituitary Adrenal</i>
HPHT	: Hari Pertama Haid Terakhir
HPL	: <i>Hormone Placenta Lactogen</i>
IGF	: <i>Insulin Growth Factor</i>
IGF-1	: <i>Insulin Growth Factor-1</i>
IGF1R	: <i>Insulin Growth Factor-1 Receptor</i>
IGF2R	: <i>Insulin Growth Factor-2 Receptor</i>
IGF-2	: <i>Insulin Growth Factor-2</i>
IGFBP-1	: <i>Insulin Growth Factor Binding Protein -1</i>
IGFBP-4	: <i>Insulin Growth Factor Binding Protein -4</i>
IGFBP-5	: <i>Insulin Growth Factor Binding Protein -5</i> L
	: Interleukin

Singkatan	Arti dan Keterangan
IRS 1/2	: <i>Insulin Receptor Sub Unit 1 atau 2</i>
IRA	: <i>Insulin Receptor A</i>
IRB	: <i>Insulin Receptor B</i>
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Retardation</i>
KMK	: Kecil Masa Kehamilan
LGA	: <i>Large for Gestational Age</i>
LPS	: Lipopolisakarida
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MMP	: <i>Matrix Metaloproteinase</i>
mTOR	: <i>mammalian target of rapamycin</i>
MTs	: Metalothioneins
MTF-1	: <i>Metal Response Element-Binding Transcription Factor-1</i>
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF-B	: <i>Nuclear factor kappa B (NF-κB)</i>
NICU	: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NK cel	: <i>Natural Killer Cell</i>
NMDA	: <i>N-methyl D-aspartate</i>
NPP	: Nilai Prediktif Positif
NPN	: Nilai Prediktif Negatif
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PAPP-A	: <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein A</i>
PDE	: Fosfodiesterase

Singkatan	Arti dan Keterangan
PGH	: <i>Placenta Growth Hormone</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PMA	: <i>Phorbol myristate acetate</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>
PTP	: <i>Protein Tirosin Fosfatase</i>
P70S6K	: <i>P70S6 kinase</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROC	: <i>Receiver Operator Curve</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
Shc	: <i>Src homology 2 domain-containing transforming protein</i>
SLC	: <i>Solute-Linked Carrier</i>
SLC2A3	: <i>Solute Carrier Family 2 Member 3</i>
SGA	: <i>Small for Gestational Age</i>
SMK	: Sesuai Masa Kehamilan
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNFR	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TF	: <i>Transcription Factor</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
UNICEF	: <i>United Nations Children's Fund</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
ZIP	: <i>Zrt-/Irt-like proteins (zinc importer)</i>
Zn ²⁺	: Ion Zink
ZnT	: Zn Transporter
Zrt	: <i>Zinc transporter protein</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Prevalensi kelahiran bayi prematur di dunia sekitar 15 juta setiap tahunnya dan jumlah ini semakin meningkat. Dari 184 negara di dunia, prevalensi kelahiran prematur berkisar 5% sampai 18% dari seluruh bayi yang lahir (WHO, 2012). Prematur adalah penyebab terbesar kematian bayi baru lahir yaitu 35% dari 3,1 juta kematian di dunia per tahun (Liu et al., 2012). Kemajuan dalam perawatan bayi prematur telah meningkatkan kemungkinan bayi prematur untuk bertahan hidup. Namun, kelangsungan hidup bukanlah satu-satunya ukuran keberhasilan. Bayi yang lahir sebelum usia gestasi 37 minggu selain rentan terhadap risiko kematian juga dapat membawa efek jangka panjang dalam kehidupannya (Lakshmanan et al., 2017).

Berdasarkan status pertumbuhan intrauterin bayi prematur dapat dibagi menjadi sesuai masa kehamilan (SMK) atau prematur murni dan kecil masa kehamilan (KMK). Bayi prematur yang lahir dengan status KMK inilah yang dihubungkan dengan adanya gangguan pertumbuhan intrauterin (Gomella, 2013). Dampak jangka panjang pada bayi prematur dikaitkan dengan adanya gangguan pertumbuhan intrauterin (Kaijser M, et al.2008).

Periode intrauterin termasuk periode sensitif karena masalah yang timbul selama periode intrauterin, dapat bersifat permanen dan tidak dapat diubah. Gangguan pertumbuhan pada periode intrauterin tidak hanya meningkatkan morbiditas dan mortalitas bayi baru lahir, namun juga berdampak jangka panjang ketika dewasa. Bayi yang mengalami gangguan pertumbuhan intrauterin dapat bermanifestasi sebagai bayi dengan status pertumbuhan KMK (Kaijser M, et al.2008).

Analisis *Child Health Epidemiology Reference Group* (CHERG) menunjukkan bayi dengan status pertumbuhan intrauterin KMK dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian neonatal dan setelah masa neonatal (1,83 kasus untuk kematian neonatal, dan 1,90 kasus untuk kematian bayi)

dibandingkan bayi dengan status pertumbuhan intrauterin SMK. Risiko mortalitas dan morbiditas ini akan semakin meningkat bila bayi KMK terjadi pada bayi prematur. Selain itu, bayi prematur yang KMK 4,5 kali berisiko mengalami stunting di masa kanak-kanak daripada bayi cukup bulan SMK (Lee et al., 2017)

Bayi dengan status pertumbuhan intrauterin KMK dapat disebabkan oleh kekurangan nutrisi di dalam kandungan. Nutrisi pada pertumbuhan intrauterin sangat penting untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin. Kebutuhan nutrisi ibu hamil meningkat tidak hanya makronutrien tetapi juga mikronutrien. Namun, pemenuhan mikronutrien sering terlewatkan saat hamil. Mikronutrien merupakan zat gizi yang diperlukan oleh tubuh manusia dalam jumlah kecil untuk melaksanakan fungsi-fungsi fisiologis. Mikronutrien hanya bisa diperoleh dari luar tubuh melalui makanan atau suplemen karena tubuh tidak mampu memproduksinya dalam jumlah yang cukup, sesuai dengan kebutuhan (Amalia dkk., 2018).

Di antara defisiensi mikronutrien, defisiensi zink belum mendapatkan prioritas yang tepat atau terabaikan. Situasi ini disebabkan oleh ketersediaan data terkait defisiensi zink yang relatif terbatas, dan konsekuensi fungsional defisiensi zink yang lebih luas. Di negara maju, penelitian tentang defisiensi zink telah dimulai hampir setengah abad yang lalu, namun di Indonesia penelitian ini dimulai sejak 20-30 tahun yang lalu (Herman, Susiolwati., 2009).

Secara global, prevalensi defisiensi zink adalah 31% (4% hingga 73%). Prevalensi tertinggi didapatkan di Asia Tenggara dan Selatan yaitu 34%-73% (Marlia dkk., 2015). Wanita hamil dan anak usia < 5 tahun adalah kelompok berisiko tertinggi untuk kekurangan zink (Bailey R et al., 2015). Diperkirakan 82% wanita hamil di seluruh dunia memiliki asupan zink lebih rendah dari asupan makanan yang direkomendasikan, dan ini diperkirakan hampir 100% terjadi di negara berkembang (Yu Xiaogang et al., 2016).

Beberapa penelitian di Indonesia mengamati bahwa wanita hamil dan ibu menyusui rentan terhadap defisiensi zink. Prevalensi defisiensi zink

diamati pada beberapa penelitian kecil yang dilakukan di provinsi Sulawesi Selatan. Indiasari pada tahun 2012 melaporkan bahwa semua (n=80) ibu hamil di desa pedesaan di kabupaten Bontonompo provinsi Sulawesi Selatan memiliki konsentrasi serum zinc yang rendah (<6.5 ug/dl). Selain itu, pada tahun 2017 menemukan bahwa semua (n=70) ibu nifas yang bersalin di Rumah Sakit Ibu dan Anak Fatimah Kota Makassar mengalami kadar serum zinc yang rendah (Indiasari R, dkk., 2020)

Zink adalah mineral esensial yang dikenal penting untuk banyak fungsi biologis termasuk sintesis protein, pembelahan sel, dan metabolisme asam nukleat (Ian Darnton Hill. 2013). Tubuh tidak memiliki cadangan zink, tidak seperti zat gizi lainnya. (Herman, Susiolwati., 2009). Kekurangan zink selama kehamilan memiliki efek buruk pada ibu dan janin termasuk masalah hambatan pertumbuhan intrauterin (Kumera et al., 2015)

Defisiensi zink pada ibu dapat mengganggu pertumbuhan intrauterin dan menyebabkan hasil kelahiran yang buruk. Konsentrasi zink plasma yang rendah mengurangi transportasi zink plasenta dan dapat mempengaruhi suplai zink ke janin. Pemeriksaan kadar zink pada darah tali pusat bayi baru lahir dapat memberikan gambaran suplai zink ibu ke janin (Ian Darnton Hill, 2013).

Zink adalah kofaktor beberapa reaksi enzimatik, termasuk sintesis asam nukleat dan protein, transportasi oksigen dan fosforilasi oksidatif sehingga defisiensi zink dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan (Facchinetti et al., 1981). Zink mempengaruhi aktivitas *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) tetapi juga *Insulin like Growth Factor-2* (IGF-2) yang berperan sebagai hormon pertumbuhan janin (Yang et al., 2017). Pada tikus ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa IGF-1 dan IGF-2, serta protein pengikatnya dan reseptornya, adalah pengatur utama pertumbuhan janin (Finken et al., 2018). Pada bayi yang lahir KMK terjadi penurunan ekspresi IGF-1 dan aktivitas IGFBP-1 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein -1*) (Finken et al., 2018). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan positif antara kadar IGF-1 serum darah tali pusat dengan berat lahir dan penurunan konsentrasi IGF-I serum pada bayi dengan gangguan

pertumbuhan intrauterin (Akcakus et al., 2006). Status pertumbuhan intrauterin KMK dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi, terutama bila terjadi pada bayi prematur maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui hubungan hubungan status pertumbuhan intrauterin dengan kadar zink serum darah tali pusat pada bayi prematur (Lee, et all.2017).

Bayi prematur juga berisiko tinggi untuk mengalami defisiensi zink disebabkan suplai zink ibu ke janin paling signifikan (sekitar 60%) terjadi selama trimester terakhir kehamilan. Pada usia kehamilan 24 hingga 34 minggu, penambahan harian rata-rata dalam kisaran 850 mg/kg (Scheplyagina LA, 2005). Kekurangan zink selama masa pertumbuhan intrauterin, tidak hanya menyebabkan kegagalan pertumbuhan intrauterin, juga dapat berdampak kegagalan pertumbuhan pascanatal, apabila status zink yang rendah berlanjut hingga kehidupan pascanatal (Macdonald, 2000).

Hubungan antara status zink ibu selama kehamilan dan berat lahir telah diteliti dalam beberapa penelitian epidemiologi kecil. Penelitian Ashraf dkk dan Jeswani dkk menunjukkan bahwa zink serum berkorelasi positif dengan berat badan lahir dan bayi berat lahir rendah (BBLR) memiliki kadar zink yang lebih rendah. Bertentangan dengan temuan ini, ada juga penelitian yang tidak menemukan hubungan antara berat lahir bayi dengan status zink seperti yang dilakukan Iqbal, dkk dan Gomez, dkk. Meski demikian, asosiasi antara status zink ibu selama kehamilan dan status pertumbuhan intrauterin masih belum jelas. (Gomez T et al., 2015). Masih kontradiktif apakah kekurangan zink pada ibu selama kehamilan meningkatkan risiko bayi KMK (Wang H et al., 2015). Oleh karena itu, **perlu** dilakukan suatu penelitian untuk mencari hubungan mikronutrien zink pada serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterin pada bayi prematur. Sepengetahuan peneliti, penelitian ini masih sangat terbatas dan **belum pernah** dilakukan sebelumnya di Indonesia. Sehingga dengan penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah peran mikronutrien zink pada pertumbuhan intrauterin pada bayi prematur.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana hubungan kadar zink serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterin bayi prematur?

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar zink serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterin pada bayi prematur

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar zink serum darah tali pusat bayi prematur KMK.
2. Mengukur kadar zink serum darah tali pusat bayi prematur SMK.
3. Membandingkan kadar zink serum darah tali pusat bayi prematur SMK dan kadar zink serum darah tali pusat bayi prematur KMK

I.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis pada penelitian ini adalah kadar zink serum darah tali pusat bayi prematur KMK lebih rendah dibanding kadar zink serum darah tali pusat bayi prematur SMK.

I.5 MANFAAT PENELITIAN

I.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu

1. Memberikan informasi ilmiah tentang status pertumbuhan intrauterin pada bayi prematur
2. Untuk memberikan konfirmasi ilmiah tentang peranan zink dalam pertumbuhan dan perkembangan intrauterin pada bayi.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya tentang hubungan kadar zink serum ibu dan kadar zink serum darah tali pusat dengan status pertumbuhan intrauterin.

1.5.2 Manfaat untuk aplikasi

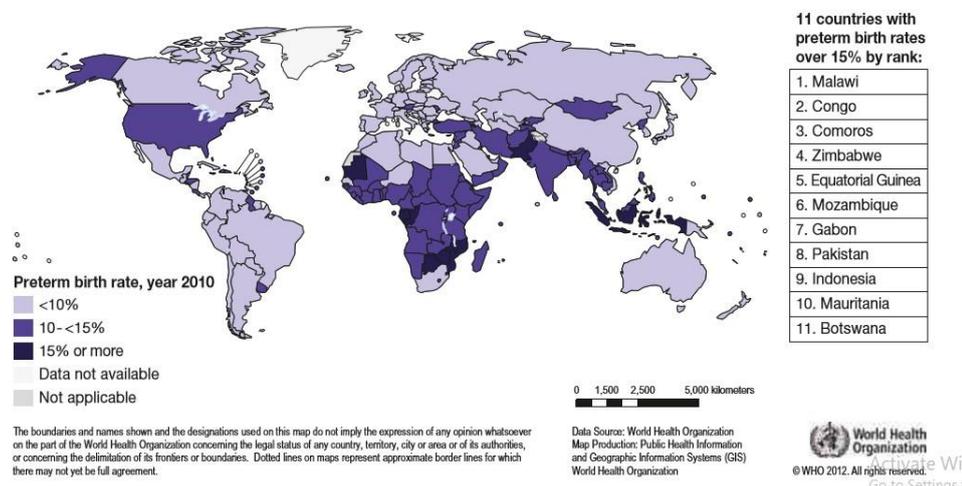
1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi tentang hubungan mikronutrien zink dengan pertumbuhan intrauterin janin
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi bagi orang tua tentang pentingnya mikronutrien zink pada bayi terutama bayi prematur untuk membantu pertumbuhan dan perkembangannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Bayi Prematur

WHO mendefinisikan kelahiran prematur adalah kelahiran sebelumnya 37 minggu, atau kurang dari 259 hari dari tanggal pertama periode menstruasi terakhir (WHO, 2019). Perkiraan tingkat kelahiran prematur secara global pada tahun 2014 adalah 10,6%. Dari 139,95 juta kelahiran hidup pada tahun 2014, sekitar 14,84 juta adalah prematur. Diperkirakan tingkat kelahiran prematur regional untuk 2014 berkisar antara 13,4% di Afrika Utara hingga 8,7% di Eropa. Negara-negara Asia dan sub-Sahara Afrika 78,9% kelahiran hidup dan 81,1% kelahiran prematur secara global pada tahun 2014 (WHO, 2019).



Gambar 2.1. Estimasi kelahiran Bayi Prematur, (Dikutip dari *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth WHO.2012*)

Angka kejadian prematur dan angka kematian bayi prematur di Indonesia masih tergolong tinggi. Indonesia termasuk kedalam peringkat 10 besar dari 184 negara dengan angka kejadian prematur yang tinggi, yaitu 15,5 kelahiran prematur per 100 kelahiran hidup. Hal ini memprihatikan karena Indonesia menjadi negara di Asia Tenggara dengan kejadian prematur terbesar. Dari jumlah kematiannya, Indonesia berada pada peringkat 7 dari 10 negara dengan jumlah kematian bayi prematur yang tinggi, yaitu sebesar 25.800 kematian (Rizqiani dan Lia, 2017)

II.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Bayi prematur adalah bayi yang lahir sebelum usia gestasi 37 minggu, atau kurang dari 259 hari dari tanggal pertama periode menstruasi terakhir. Batasan usia gestasi terendah yaitu 24 atau 20 minggu usia kehamilan yang membedakan antara kelahiran prematur atau aborsi spontan. Batas viabilitas saat ini usia kehamilan sekitar 22 minggu, tetapi yang bertahan hidup di usia kehamilan ini masih jarang (Wolke, 2011)

Terdapat 4 kategori usia kelahiran prematur, yaitu: (Gomella, 2013)

- 1) *Extremely preterm* (< 28 minggu)
- 2) *Very preterm* (28 minggu hingga 31 minggu 6 hari)
- 3) *Moderate preterm* (32 minggu hingga 33 minggu 6 hari)
- 4) *Late preterm* (34 minggu hingga 36 minggu 6 hari)

Klasifikasi bayi prematur berdasarkan berat lahirnya dibagi atas : (Gomella, 2013)

- 1) *Micropremie*, yaitu berat badan lahir kurang dari 800 gram
- 2) *Extremely low birthweight*, yaitu berat badan lahir 800-999 gram
- 3) *Very low birthweight*, yaitu berat badan lahir 1000-1.499 gram
- 4) *Low birthweight*, yaitu berat badan lahir 1.500-2.499 gram

Bayi prematur dapat pula dibagi menjadi : (Quinn J. et al., 2016)

1. Prematur murni atau Sesuai Masa Kehamilan (SMK)

Prematur murni yaitu bayi lahir dalam masa gestasi < 37 minggu dengan berat badan sesuai masa gestasi (Gomella, 2004). Sifat-sifat atau karakteristik klinis bayi prematur antara lain berat badan < 2500 gram, panjang badan < 48 cm, lingkar dada < 30 cm, lingkar kepala < 33 cm dan kepala relatif lebih besar daripada badan. Pada pemeriksaan fisis ditemukan kulit tipis, transparan, lanugo banyak, jaringan subkutis lemak sedikit, osifikasi tengkorak sedikit, ubun-ubun dan sutura lebar, genitalia imatur, tulang rawan daun telinga belum cukup, jaringan mamma belum sempurna dan puting susu belum terbentuk dengan baik.

Dapat pula ditemukan tanda keadaan umum lemah, sering tidur, suhu tidak teratur, tendensi hipotermia, pernapasan kadangkala *cheyne stokes*, refleks menelan dan batuk belum sempurna (Stoll dan Klegman, 2000).

2. Kecil untuk Masa Kehamilan (KMK)

Sebagian besar bayi KMK mengalami retardasi pertumbuhan intrauterin (IUGR = *Intra Uterine Growth Retardation*) dan sebagian kecil adalah bayi sehat yang secara konstitusional kecil. Kira-kira sepertiga dari BBLR termasuk KMK. Retardasi pertumbuhan intrauterin erat hubungannya dengan terganggunya sirkulasi dan insufisiensi plasenta sehingga pertumbuhan dan perkembangan janin terganggu. Umumnya KMK disebabkan oleh gangguan suplai makanan pada janin dan juga berhubungan dengan keadaan umum dan status gizi ibu (Gomella, 2013).

KMK dapat terjadi pada bayi preterm, aterm dan posterm. Pada bayi preterm maka gejala fisik bayi prematur murni akan tampak dan disertai dengan gejala akibat gangguan suplai makanan waktu dalam kandungan. Sehingga diperoleh karakteristik sebagai berikut : (Gomella, 2013).

- a. Berat badan < 2500 gram.
- b. Karakteristik fisik sama dengan bayi prematur.
- c. Terdapat tanda retardasi pertumbuhan dan wasting (Pada bayi cukup bulan dan posterm gejala yang menonjol adalah wasting).

II.2 Menentukan Usia Gestasi Bayi Baru Lahir

Tanda-tanda fisik dapat berguna dalam memperkirakan usia kehamilan saat lahir. Umumnya digunakan, sistem penilaian Ballard (*Ballard Score*) dengan keakuratan hingga ± 2 minggu (Gambar 2 - 4) (Kliegmen, 2016).

	-1	0	1	2	3	4	5
Skin	Sticky, friable, transparent	Gelatinous, red, translucent	Smooth, pink, visible veins	Superficial peeling and/or rash, few veins	Cracking, pale areas, rare veins	Parchment, deep cracking, no vessels	Leathery, cracked, wrinkled
Lanugo	None	Sparse	Abundant	Thinning	Bald areas	Mostly bald	
Plantar surface	Heel-toe 40-50 mm: -1 <40 mm: -2	>50 mm, no crease	Faint red marks	Anterior transverse crease only	Creases on ant. 2/3	Creases over entire sole	
Breast	Imperceptible	Barely perceptible	Flat areola, no bud	Stripped areola, 1-2 mm bud	Raised areola, 3-4 mm bud	Full areola, 5-10 mm bud	
Eye/ear	Lids fused loosely (-1), tightly (-2)	Lids open, pinna flat, stays folded	Slightly curved pinna; soft; slow recoil	Well-curved pinna, soft but ready recoil	Formed and firm, instant recoil	Thick cartilage, ear stiff	
Genitals, male	Scrotum flat, smooth	Scrotum empty, faint rugae	Testes in upper canal, rare rugae	Testes descending, few rugae	Testes down, good rugae	Testes pendulous, deep rugae	
Genitals, female	Clitoris prominent, labia flat	Prominent clitoris, small labia minora	Prominent clitoris, enlarging minora	Majora and minora equally prominent	Majora large, minora small	Majora cover clitoris and minora	

Gambar 2.2 Kriteria fisik untuk maturitas. *New Ballard Score* yang yang dilengkapi skor bayi yang sangat prematur dan telah disempurnakan meningkatkan akurasi pada bayi yang lebih dewasa. (Dari Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: *Skor New Ballard, diperluas hingga mencakup sangat bayi prematur, J Pediatr* 119: 417-423, 1991.) (Kliegmen, 2016)

	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square window (wrist)	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Arm recoil		180°	140-180°	110-140°	90-110°	<90°	
Popliteal angle	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Scarf sign							
Heel to ear							

Gambar 2.3. Kriteria neuromuskular untuk maturitas. *New Ballard Score* yang yang dilengkapi skor bayi yang sangat prematur dan telah disempurnakan meningkatkan akurasi pada bayi yang lebih dewasa. (Dari Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: *Skor New Ballard, diperluas hingga mencakup sangat bayi prematur.* (Kliegmen, 2016)

Score	Weeks
- 10	20
- 5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

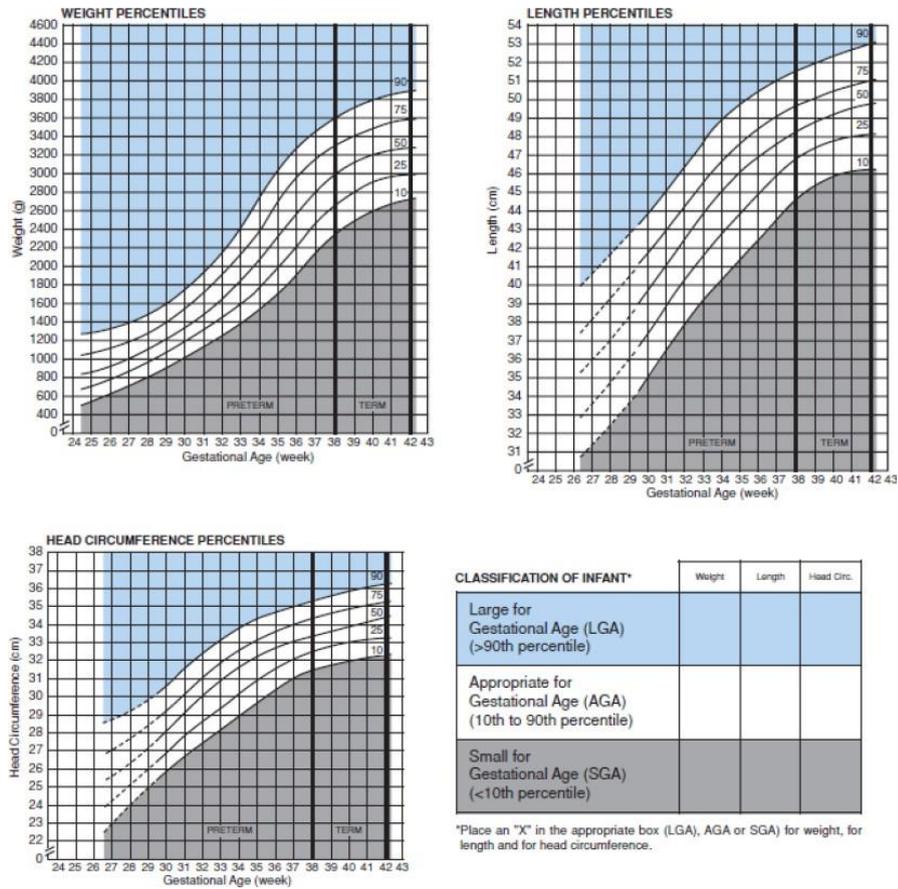
Gambar 2.4. Skor intrepetasi untuk maturitas. *New Ballard Score* yang yang dilengkapi skor bayi yang sangat prematur dan telah disempurnakan meningkatkan akurasi pada bayi yang lebih dewasa. Dari Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: *Skor New Ballard, diperluas hingga mencakup sangat bayi prematur, J Pediatr 119: 417–423, 1991.* (Kliegmen, 2016)

II.3 Kurva Pertumbuhan Intrauterin

Pertumbuhan intrauterin dapat dinilai dengan menggunakan kurva pertumbuhan intrauterin menurut *Lubchenco and Battaglia*. Pertumbuhan intrauterin dapat dapat diklasifikasikan dengan menilai usia gestasi dan menyesuaikan dengan berat lahir, kemudian dipetakan dalam kurva pertumbuhan intrauterin yang telah distandarisasi. Kurva ini membagi kategori bayi atas *Small for Gestational Age (SGA)* atau Kecil Masa Kehamilan (KMK), *Appropriate for Gestational Age (AGA)* atau Sesuai Masa Kehamilan (SMK), dan *Large for Gestational Age (LGA)* atau Besar Masa Kehamilan (BMK). Kurva ini berdasarkan ukuran bayi saat lahir, bukan pertumbuhan fetal. Cara memetakan bayi menjadi SGA, AGA, atau LGA, adalah dengan menentukan titik usia gestasi dengan berat badan, panjang badan, dan lingkar kepala (Battaglia and Lubchenco, 1967).

Semua kurva pertumbuhan standar disusun berdasarkan riwayat berat lahir bayi yang dilahirkan pada minggu-minggu kelahiran tertentu. Sepuluh persen nilai terbawah dari tiap minggu kehamilan mewakili nilai-nilai yang berada di bawah persentil ke-10 digolongkan KMK, sedangkan bayi yang memiliki berat lahir diatas persentil ke-90 digolongkan BMK, dan SMK bila berat lahir berada pada persentil 10 hingga persentil 90 (Battaglia

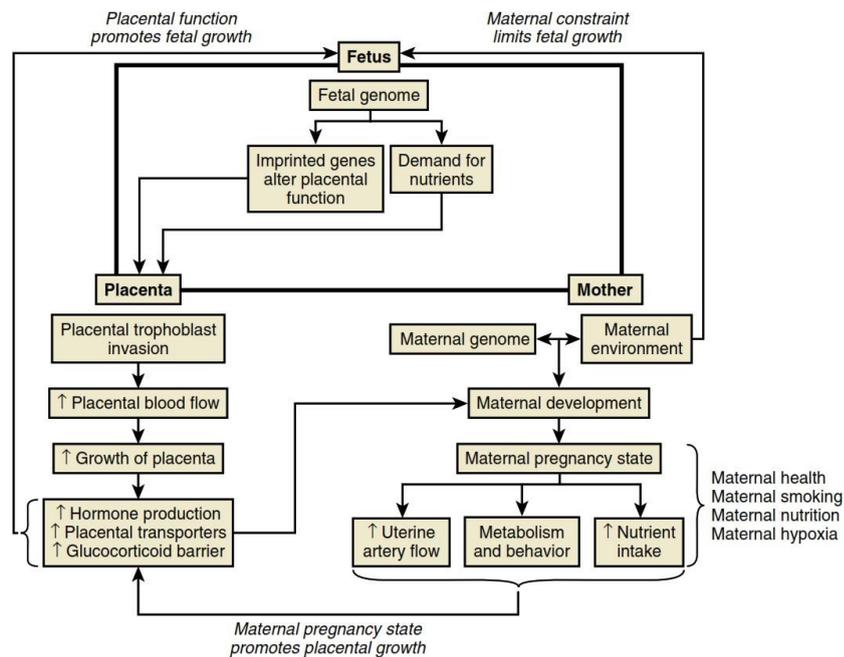
and Lubchenco, 1967).



Gambar 2.5. Kurva Lubhenco and Battaglia (Battaglia and Lubchenco, 1967)

II.4. Pertumbuhan Intrauterin

Pertumbuhan janin adalah interaksi antara potensi genetik janin, nutrisi ibu dan lingkungan, aliran darah dan fungsi uteroplacenta, dan kapasitas rahim. Aksi hormonal antara ibu dan janin, dengan plasenta memiliki peran penting (Gambar 2.6). (Smith & Lau, 2015)



Gambar 2.6. Interaksi antara janin, plasenta, dan ibu selama kehamilan manusia. Janin dan ibu berkomunikasi melalui plasenta. (Data dari Murphy VE, Smith R, Giles WB, et al. *Endocrine regulation of human fetal growth: The role of the mother, placenta, and fetus.*)

Faktor ibu, janin dan plasenta berperan dalam mendukung pertumbuhan intrauterin yang optimal. Gangguan pada salah satu atau lebih faktor tersebut dapat menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan intrauterin yang dapat berwujud sebagai bayi KMK. Faktor janin dapat disebabkan karena sindrom kromosom, malformasi, infeksi, dan kehamilan ganda. Faktor maternal atau dari ibu yaitu genetik, konstitusional, penyakit jantung, hemoglobinopati, anemia kronis, asma, vaskulitis, hipertensi kronis, diabetes, penyakit ginjal, hipertensi akibat kehamilan, malnutrisi, anemia, obat-obatan, dan Infeksi. Faktor plasenta yaitu preklampsia, plasenta previa, solusio plasenta, dan malformasi plasenta seperti korioangioma, infark, dan plasenta sirkumvalata (Christine A, 2012)

Faktor lingkungan dan nutrisi berinteraksi dengan sistem *Insulin-like Growth Factor (IGF)*. Rendahnya suplai nutrisi ibu, suplai oksigen, aliran darah uterus, atau gangguan fungsi plasenta akan menurunkan konsentrasi IGF-1 janin, dengan efek minimal atau tanpa efek pada IGF-2. Kadar IGF-1 berkorelasi positif dengan konsentrasi insulin dan berkorelasi

negatif dengan hormon tiroid dan glukokortikoid menurunkan regulasi ekspresi gen IGF-2, menunjukkan mekanisme yang dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan (Smith & Lau, 2016).

Hormon pertumbuhan (*Growth Hormone/ GH*) merupakan hormon utama pengatur setelah lahir namun pada pertumbuhan prenatal peran hormon ini terbatas. IGF secara langsung mengontrol pertumbuhan dalam jaringan. IGF-1 dan IGF-2 diekspresikan dalam jaringan janin sejak awal kehamilan, dan reseptornya telah ditemukan di berbagai jenis sel. *Insulin-like Growth Factor binding Protein* (IGFBP) diekspresikan secara luas di jaringan janin dan memodulasi efek IGF secara lokal (Smith & Lau, 2015).

Manipulasi dalam gen IGF-1 dan IGF-2 menghasilkan pertumbuhan abnormal jaringan individu serta perubahan keseluruhan ukuran dan berat, sesuai dengan hipotesis bahwa IGF memiliki peran khusus jaringan dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, dan apoptosis (Smith & Lau, 2015).

Situs utama produksi IGF janin adalah hati. Sistem *IGF* terdiri dari tiga ligan: insulin, IGF-1, dan IGF-2, yang berikatan dengan reseptor yaitu reseptor insulin (IRA dan IRB), reseptor IGF-1 (IGF1R), mannose-6 fosfat/ reseptor IGF-2 (IGF2R), dan insulin hibrid/ reseptor IGF-1 (Smith, R and Lau, SL.2016). Aksi pertumbuhan yang dimediasi IGF-1 terjadi dengan ikatan IGF-1 dengan reseptor IGF-1 (IGF1R), sedangkan aksi IGF-2 terjadi melalui interaksi reseptor IGF-1 (IGF-1R) dan reseptor insulin. IGF-2 memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor IGF-1 (IGF-1R) daripada reseptor insulin. IGF-2 yang mengikat reseptor IGF2R (IGF-2R) menargetkan untuk degradasi IGF-2 (Smith & Lau, 2015).

Enam protein pengikat IGF (IGFBP) memodulasi lebih lanjut aksi faktor pertumbuhan khususnya, IGFBP-1 mengatur aksi IGF dalam kehamilan dengan membatasi berikatan dengan reseptornya. IGF bersirkulasi sebagai kompleks terner dengan IGFBP-3 atau IGFBP-3 dan *Acid-Labile Subunit* (ALS). IGFBP dan ALS melindungi IGF terhadap eliminasi dini dari sirkulasi. Sebelum trimester ketiga tidak ada formasi kompleks terner (antara IGF-1, IGFBP-3, dan ALS) atau ALS yang dapat dideteksi dalam sirkulasi janin. IGF-1 dan IGF-2 juga diekspresikan oleh

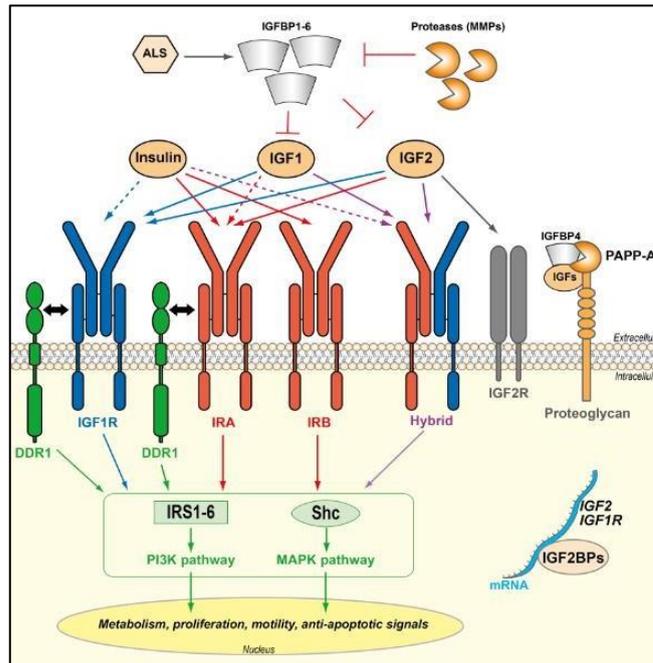
plasenta, dengan kelimpahan IGF-2 mRNA yang lebih tinggi dari IGF-1 pada semua usia gestasi (Smith & Lau, 2015).

Protease yang membelah IGFBP-1 (misalnya, *pregnancy-associated plasma protein-A*, *matrix metalloprotease*) memiliki efek pro-mitogenik. Fosforilasi IGFBP-1 meningkatkan afinitasnya untuk IGF-1 yang membatasi terjadinya pertumbuhan sedangkan reduksi dalam bentuk terfosforilasi pada kehamilan dan kadar tidak terfosforilasi IGFBP-1 di serum janin memiliki efek meningkatkan pertumbuhan (Giudice et al., 1995).

Protein plasma terkait kehamilan atau *Pregnancy-Associated Plasma Protein A* (PAPP-A), yang memecah IGFBP-4, meningkatkan kadar IGF bebas yang tidak berikatan dengan reseptornya, dan rendahnya kadar PAPP-A trimester pertama pada wanita hamil dikaitkan dengan berat badan lahir rendah (Lee et al., 2017). IGFBP-4 memiliki afinitas tinggi untuk IGF-2 dan, oleh karena itu, proteolisis IGFBP-4 (oleh PAPP-A) diperlukan untuk pengiriman IGF-2 kepada janin. PAPP-A₂ adalah metalloproteinase yang berperan dalam pembelahan proteolitik IGFBP-3 dan IGFBP-5, yang menghasilkan peningkatan bioavailabilitas IGF-1 (Finken et al., 2018).

IGF-I dan IGF-II homolog dengan insulin dan meningkatkan pertumbuhan terutama dengan mengikat reseptor IGF-1 (IGF1R), sebuah reseptor tirosin kinase, yang mengaktifkan substrat reseptor insulin A (IRA) dengan mengaktifkan jalur PI3K (*Phosphoinositide 3-Kinase*) dan jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) untuk menginduksi proliferasi dan differensiasi seluler serta metabolisme sel (Randhawa & Cohen, 2005).

Insulin menstimulasi pertumbuhan dimediasi melalui beberapa mekanisme potensial. Pertama, insulin meningkatkan transportasi nutrisi, deposisi glikogen, dan penyimpanan lemak. Kedua, insulin memiliki efek langsung dalam proliferasi sel di beberapa sel. Terakhir, insulin berinteraksi dengan faktor pertumbuhan untuk mempengaruhi metabolisme dan proliferasi sel (Huisman, 2001)



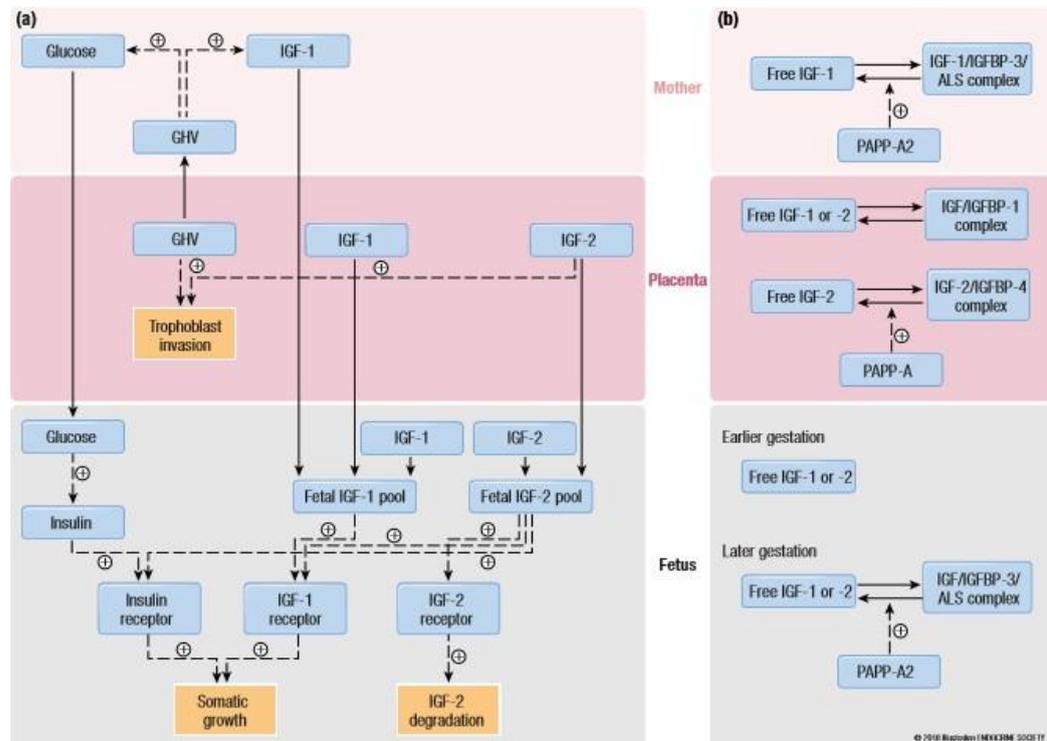
Gambar 2.7. Representasi skematis dari sistem IGF. Interaksi antar komponen dan transduksi sinyal. Dalam kompartemen ekstraseluler, ligan (IGF1, IGF2 dan insulin) dan keluarga 6 IGFBP, yang dikendalikan oleh aktivitas protease dan ALS. Setiap ligan menampilkan afinitas pengikatan spesifik untuk reseptor: panah kontinu menunjukkan afinitas tinggi, sedangkan panah bertitik menunjukkan afinitas rendah. IGF1R, IR isoform (IRA dan IRB), reseptor hibrid, dan IGF2R ditampilkan di membran sel. Dalam kompartemen intraseluler, setelah mengikat ligan, domain kinase dari reseptor diaktifkan dan berfungsi sebagai tempat berlabuh untuk substrat hilir termasuk IRS1–6 dan Shc. Substrat ini memulai kaskade fosforilasi melalui jalur PI3K atau MAPK, yang mengirimkan sinyal ke nukleus. Seperti yang dilaporkan, protease IGFBP termasuk MMP dan PAPP-A. Kekhususan PAPP-A untuk mengikat kompleks IGFBP4 / IGF ditampilkan. Di samping IRB, reseptor hibrid dan IGF2R, interaksi langsung antara DDR1 dan IGF1R atau IRA dan dampak interaksi ini pada jalur hilir PI3K dan MAPK ditunjukkan pada membran dan kompartemen intraseluler (*dikutip dari Mancarella, C and Scotland, K. 2018. IGF system in sarcomas: a crucial pathway with many unknowns to exploit for therapy in Journal of Molecular Endocrinology*)

Insulin secara positif mengatur kadar IGF-I, dengan meningkatkan pengambilan glukosa dan mengatur ketersediaan glukosa dalam sel. Sekresi insulin pada janin responsif terhadap kadar glukosa darah janin (Smith & Lau, 2016). Transpor glukosa melintasi plasenta ke janin difasilitasi oleh SLC2A3 (*Solute Carrier Family 2 Member 3* sebelumnya dikenal sebagai GLUT3). Pengatur transporter asam amino atau *the mammalian target of rapamycin* (mTOR) mempromosikan asam amino transportasi plasenta, sintesis protein, dan anabolisme. Pensinyalan mTOR meningkat pada ibu obesitas, berpotensi melalui aksi insulin pada reseptor insulin plasenta (Smith & Lau, 2016).

Eksresi *Growth Hormone Variant* (GH-V) pada syncytiotrophoblast sebagai hasil dari sekresi *Placenta Growth Hormone* (PGH). Tidak seperti *Hormone Placenta Lactogen* (HPL), PGH hanya

disekresikan ke file kompartemen ibu, yang dapat dideteksi pada 7 minggu masa kehamilan, mencapai puncaknya pada 36 minggu, dan menggantikannya GH hipofisis sebagai stimulus utama produksi IGF-1 pada ibu. Regulasi produksi PGH diduga terkait dengan nutrisi daripada faktor hipotalamus (Smith & Lau, 2016).

GH-V dapat meningkatkan pertumbuhan janin dengan meningkatkan ketersediaan IGF-1 ibu, dan dengan merangsang invasi trofoblas, di samping stimulasi glukoneogenesis, lipolisis, dan anabolisme dalam jaringan ibu. Ekspresi GH-V dari plasenta menurun selama kehamilan yang disertai dengan IUGR. (Finken et al.,2018)



Gambar 2.8. Pengaturan pertumbuhan janin. (a) GH-V yang diekspresikan dari syncytiotrophoblast merangsang invasi trofoblas. Ini juga dilepaskan ke dalam sirkulasi ibu. Dengan stimulasi lipolisis dan glukoneogenesis, GH-V meningkatkan kadar glukosa ibu, yang melewati plasenta. Sekresi insulin janin meningkat sebagai respons terhadap penginderaan glukosa ibu. GH-V juga merangsang sintesis IGF-1 ibu, yang mampu melewati sawar plasenta. Plasenta menghasilkan IGF-1 dan IGF-2, yang disekresikan dalam sirkulasi janin. IGF-1 terikat terutama ke IGF1R. Tindakan IGF-2 mempromosikan pertumbuhan dimediasi melalui interaksi dengan IGF-1 dan reseptor insulin. Ikatan IGF-2 dengan IGF2R menargetkan IGF-2 untuk degradasi. IGF-2 juga dapat meningkatkan pertumbuhan janin secara tidak langsung dengan merangsang invasi trofoblas. (b) Maternal, IGF-1 bersirkulasi sebagai kompleks terner dengan IGFBP-3 dan ALS, mencegah IGF-1 dari eliminasi awal dari sirkulasi. PAPP-A2 melepaskan IGF-1 dari kompleks terner. Plasenta menampung banyak IGFBP, memengaruhi bioavailabilitas IGF pada janin. IGFBP-1 mengikat kedua IGF, sedangkan IGFBP-4 hanya mengikat IGF-2. PAPP-A memediasi pelepasan IGF-2 dari IGFBP-4. Selama perkembangan embrionik awal, janin tidak memiliki kompleks terner, berbeda dengan kemudian dalam kehamilan; (Dikutip dari Finken et al.,2018. *Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications*)

II.5 Zink

Zink merupakan mineral yang ditemukan di tubuh kita dalam jumlah kecil dan tidak diproduksi oleh tubuh itu sendiri, tetapi didapatkan dari makanan. Zink berfungsi untuk aktivitas sejumlah protein (misalnya enzim, protein membran, protein pengatur gen, dan reseptor hormon) yang terlibat dalam sebagian besar jalur metabolisme utama. Zink berinteraksi dengan protein dalam berbagai cara: 1) dengan mempromosikan proses enzimatik; 2) dengan menjaga stabilitas struktur kuartener atau 3) dengan mendukung interaksi dengan molekul lain (misalnya, protein, asam nukleat) (Terrin et al., 2015).

Defisiensi zink merupakan kondisi yang sering terjadi di negara berkembang. Secara global, prevalensi defisiensi zink 31% dengan kisaran 4% hingga 73%. Prevalensi tertinggi didapatkan di Asia Tenggara dan Selatan (34%-73%) (Marlia dkk.,2015). Wanita hamil dan anak-anak mereka yang masih kecil adalah kelompok berisiko tertinggi untuk kekurangan zink. (Bailey et al., 2015). Diperkirakan 82% wanita hamil di seluruh dunia memiliki asupan zink lebih rendah dari asupan makanan yang direkomendasikan, dan ini diperkirakan hampir 100% terjadi di negara berkembang (Yu et al., 2016).

Faktor utama yang terkait dengan perkembangan defisiensi zink adalah asupannya yang tidak memadai. Faktor-faktor lainnya kebutuhan fisiologis yang tinggi, kehilangan berlebihan oleh kondisi patologis, dan gangguan absorpsi. Dengan beberapa tingkat kerentanan, seperti halnya dengan banyak zat gizi lain, manusia tidak memiliki cadangan fungsional atau simpanan tubuh dari zink yang tersedia, kecuali neonatus yang lahir cukup bulan, yang mungkin dapat memanfaatkan zink hepatic yang terakumulasi selama seluruh periode kehamilan. (Terrin et al.,2015)

II.5.1. Fungsi Zink dalam Fungsi Fisiologi Tubuh Manusia

Zink adalah nutrisi yang sangat diperlukan untuk kehidupan. Pentingnya zink untuk organisme hidup pertama kali diakui pada tahun 1869 ditemukan pada *Aspergillus niger*. Selanjutnya, zink ditemukan sangat penting untuk perkembangan normal tanaman dan untuk pertumbuhan normal tikus dan burung. Namun, baru pada tahun 1961 zink diidentifikasi

sebagai zat mikronutrien esensial bagi manusia, dengan gejala anemia berat, retardasi pertumbuhan, hipogonadisme, kelainan kulit, dan letargi yang dikaitkan dengan defisiensi nutrisi zink (Kambe et al., 2015).

Setelah temuan ini, banyak gejala disebabkan oleh defisiensi zink, termasuk diare persisten, alopecia, gangguan pencernaan, insufisiensi imun, disfungsi otak, gangguan penyembuhan luka, kehilangan nafsu makan, peradangan kronis, penyakit hati, dan perubahan neuropsikologis seperti ketidakstabilan emosional, iritabilitas, dan depresi (Kambe et al., 2015).

Tabel 2.1. Berbagai Macam Fungsi Zink

Zinc Functions	Comments
Structural component	<p>Zinc fingers C2H2-like finger; classical zinc finger motif, transcription factor TFIIIA, 20–30 amino acid sequence</p> <p>Zinc ribbon; many transcription factors, ribosomal proteins, RanBP</p> <p>Treble clefs; RING finger domain, Arf-GAP domain, LIM domain, FYVE domain, PHD domain, MYND domain, nuclear receptor DNA-binding domain, GATA, PKC</p> <p>Zinc necklaces; TAZ domain in transcriptional adaptor protein CBP/p300</p> <p>Interprotein binding mediator (e.g., zinc hook motif)</p> <p>Crystallization of peptides such as insulin</p>
Catalytic factor	<p>Enzyme cofactors in six main enzyme classes</p> <p>Oxidoreductase; alcohol dehydrogenase, sorbitol dehydrogenase</p> <p>Transferase; the major function of zinc is not catalytic in this class (only 34% are catalytic)*</p> <p>Hydrolase; carboxypeptidases, alkaline phosphatases, angiotensin-converting enzyme</p> <p>Lyase; carbonic anhydrase, δ-aminolevulinic acid dehydratase</p> <p>Isomerase; phosphomannose isomerase</p> <p>Ligase; the major function of zinc is not catalytic in this class (only 39% are catalytic)*</p>
Signaling mediator (Zinc signaling)	<p>Extracellular zinc signaling</p> <p>Neuromodulating functions in the central nervous system</p> <p>Activating zinc receptor (ZnR/GPR39)</p> <p>Reducing insulin secretion and suppressing hepatic insulin clearance</p> <p>Intracellular zinc signaling</p> <p>Second messenger functions</p> <p>Inhibition of enzyme activity (caspases, protein tyrosine phosphatases, phosphodiesterases)</p> <p>Modulation of signaling pathways (PKC, ERK, JAK/STAT, BMP/TGF-β, NF-κB, cAMP-CREB, PI3K/Akt, B-cell receptor)</p> <p>Zinc wave; zinc release in cytosol from perinuclear region</p> <p>Zinc spark; zinc ejection from oocyte, which is necessary for the egg-to-embryo transition</p>

Dikutip dari Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. *The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):749-84

II.5.2. Absorpsi dan Hemeostasis Zink

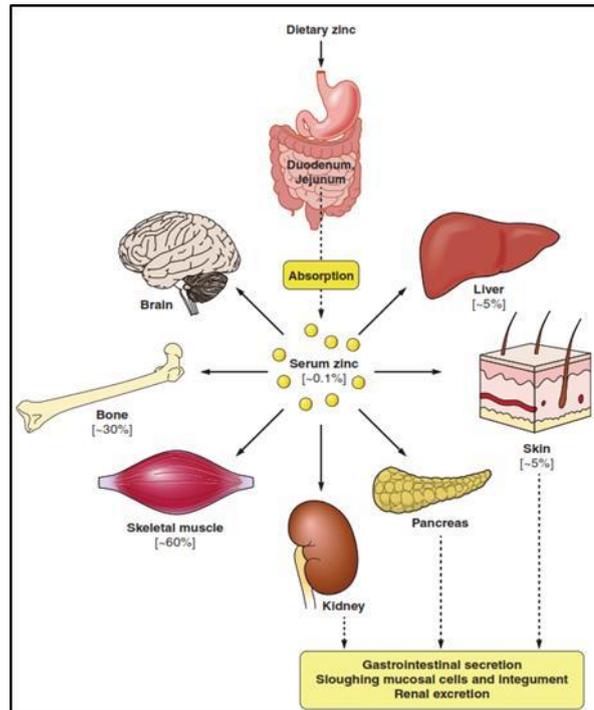
Proses digesti zink dimulai bersamaan dengan protein sebab zink umumnya terkandung dalam bahan makanan sumber protein. Setelah terpisah dari protein, zink akan diabsorpsi di sepanjang usus utamanya di bagian proksimal. Terdapat dua mekanisme absorpsi zink yakni *carrier-mediated transport* dan difusi. *Carrier-mediated transport* merupakan proses absorpsi yang diperantarai oleh protein *Zrt- and Irt-like protein 4* (ZIP4) yang berfungsi membawa zink melewati membran *brush border* untuk masuk ke enterosit. Di sisi lain, difusi adalah proses absorpsi zink melalui *tight junctions* enterosit yang akan terjadi jika asupan zink ≥ 20 mg (Nurmadilla & Marisa., 2015).

Beberapa substansi seperti asam sitrat, prostaglandin, histidin, dan sistein diketahui berperan sebagai ligan untuk zink sehingga dapat meningkatkan absorpsi zink. Sebaliknya, fitat dan adanya penyakit saluran cerna diketahui akan menurunkan absorpsi zink. Faktor lain seperti usia dan kehamilan juga diduga dapat mempengaruhi absorpsi zink. Absorpsi Zink menurun pada usia lanjut dan meningkat di akhir kehamilan (Nurmadilla & Marisa., 2015).

II.5.3 Hemeostasis Zink

Sekitar 60% zink disimpan di otot rangka, 30% di tulang, 5% di hati dan kulit, dan sisanya 2-3% di jaringan lain. Zink serum menyumbang hanya 0,1% dari zink tubuh, 80% di antaranya terikat pada albumin dan 20% dari itu terikat pada $\alpha 2$ -makroglobulin. Di dalam tubuh, sekitar 0,1% dari zink tubuh didapatkan setiap hari melalui diet (Kambe et al., 2015).

Penyerapan zink di duodenum dan jejunum diatur secara ketat; meningkat hingga 90% ketika zink diet dibatasi, sedangkan pelepasan zink, bila berlebihan, difasilitasi oleh sekresi gastrointestinal, peluruhan sel-sel mukosa dan integumen, dan ekskresi ginjal. Jumlah zink yang diekskresikan bergantung pada kadar zink dalam tubuh (Kambe et al., 2015).



Gambar 2.9. Skema distribusi zink di tubuh. Zink makanan diserap di usus halus (duodenum dan jejunum) dan kemudian didistribusikan ke jaringan perifer. Sekitar 60% zink disimpan dalam rangka otot, 30% di tulang, dan 5% disimpan di hati dan kulit. Persentase yang tersisa didistribusikan ke jaringan lain seperti otak, ginjal, dan pankreas. Zink berlebih diekskresikan melalui sekresi gastrointestinal, pengelupasan sel mukosa, dan integumen. Distribusi zink dalam tubuh sangat rumit dikendalikan melalui regulasi terkoordinasi oleh ZnT dan ZIP transporter (*Dikutip dari Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. Physiol Rev. 2015 Jul;95(3):749-84*)

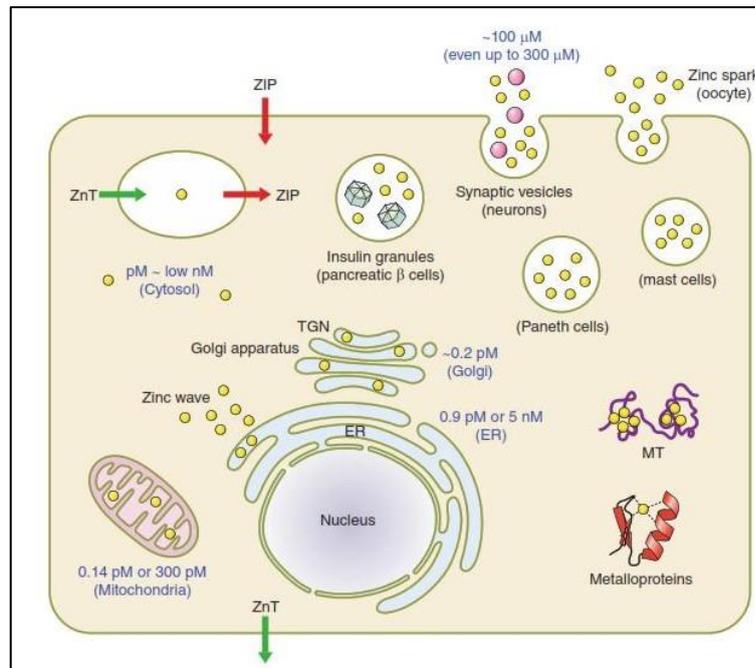
Terdapat mekanisme homeostasis yang menjaga agar kadar zink dalam tubuh stabil. Jika asupan zink rendah, sintesis ZIP 4 akan ditingkatkan sehingga lebih banyak zink yang dapat diabsorpsi. Pada saat yang sama, sekresi zink endogen ke dalam lumen usus diturunkan. Sebaliknya jika asupan tinggi, maka ZIP 4 akan didegradasi dengan cepat yang disertai dengan peningkatan sekresi zink endogen ke dalam lumen usus (Nurmadilla & Marisa.,2015).

Konsentrasi labil zink dapat bertindak sebagai *second messenger* dalam pensinyalan sel dengan cara yang didukung oleh kation divalen lainnya seperti kalsium. Konsentrasi zink intraseluler dipertahankan oleh aktivitas terkoordinasi dari keluarga besar pengangkut zink (ZnT dan ZIP) dan protein pengikat zink seperti metallothionein (MT) (Thambiayya et al., 2012)

Pengangkut zink dikodekan oleh salah satu dari dua keluarga gen

Solute-Linked Carrier (SLC): SLC 30 (juga dikenal sebagai eksportir zink atau ZnT1-10); dan SLC39 (juga dikenal sebagai importir zink atau ZIP1-14). Pengangkut ZnT mengurangi zink sitoplasma dengan mempromosikan pengeluaran zink dari sel atau ke vesikel intraseluler, sedangkan transporter ZIP meningkatkan zink sitoplasma dengan mempromosikan masuknya zink dari ekstraseluler dan, mungkin, dari toko vesikuler ke dalam sitoplasma (Thambiyya et al.,2012).

Pada masa kehamilan, homeostasis zink janin dijaga dengan meningkatkan ekspresi metalotionein hepar janin sehingga mencegah janin mengalami efek negatif defisiensi zink apabila asupan zink ibu tidak adekuat. Sebelum hepar janin terbentuk dan berfungsi baik, fungsi hepar ini dipegang oleh plasenta (Nurmadilla & Marisa.,2015).



Gambar 2.10. Skema distribusi zink intraseluler. ZnT (panah hijau) dan ZIP (panah merah) berkoordinasi untuk mengatur homeostasis zink seluler. Hampir semua ion zink (Zn^{+2}) di sitosol terikat erat dengan sejumlah metaloprotein dan MTs, Zink labil dalam jumlah tinggi terakumulasi dalam kompartemen sekretori khusus, seperti vesikel sinaptik dan granula insulin, dalam sejumlah sel. Lingkaran kuning, Zn^{+2} ; lingkaran merah muda, glutamat. (Dikutip dari Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. *The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. Physiol Rev. 2015 Jul;95(3):749-84*)

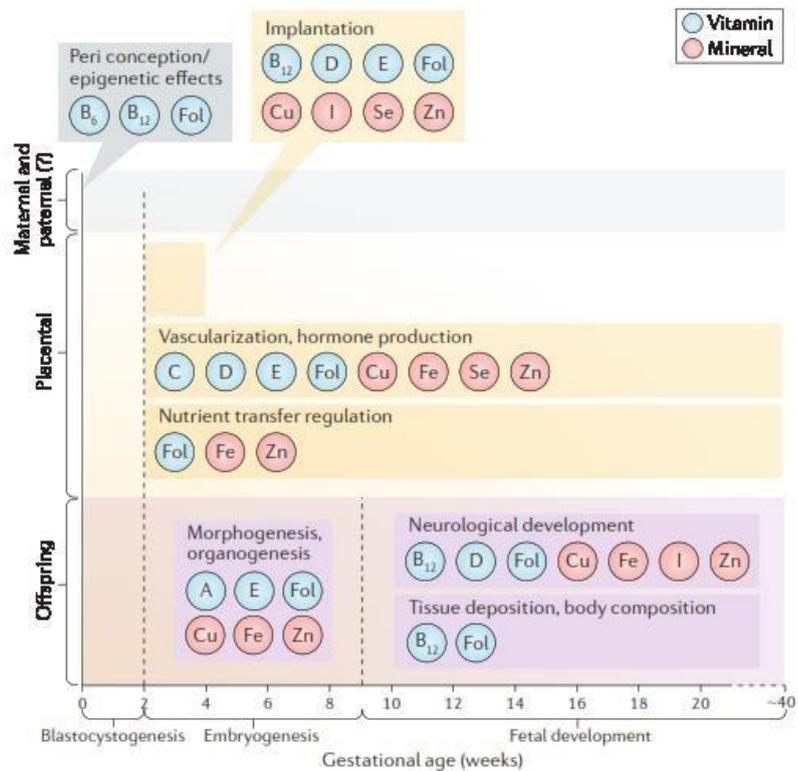
Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penurunan kadar zink serum adalah : (Nurmadilla & Marisa.,2015)

- Masukan dan penyerapan yang tidak adekuat, disebabkan adanya malnutrisi, diet sintetik / terapeutik (nutrisi enteral dan parenteral, dan diet untuk kelainan metabolisme neonatus) interaksi nutrisi dengan obat.
- Maldigesti dan malabsorpsi, misalnya mekanisme malabsorpsi yang imatur, *acrodermatitis enteropathica*.
- Peningkatan ekskresi, misal status katabolik
- Peningkatan kebutuhan akan zink
- Sistemik, misal stres metabolik, kegagalan organ, kerusakan jaringan

Penurunan kadar zink dapat terjadi secara cepat akibat respon fase akut saat demam, sebagai respon metabolik terhadap infeksi yang berhubungan dengan penurunan kadar besi dalam darah, peningkatan kadar tembaga dalam darah, dan peningkatan protein plasma selektif, dimediasi oleh sitokin yang merupakan sekresi monosit dan makrofag reaktivasi akibat respon infeksi. Kadar zink plasma juga dipengaruhi oleh derajat berat dan tahapan proses terjadinya sepsis, jumlah dan virulensi organisme patogen, serta kadar endotoksin. Pada fase mekanisme prodomal infeksi bakteri atau virus kadar zink serum sudah mulai menurun walaupun klinis belum didapatkan demam. Rata-rata zink serum pada anak dengan gejala klinis infeksi tidak berbeda dengan anak tanpa gejala infeksi (Nurmadilla & Marisa.,2015).

II.5.4 Peran Zink dalam Pertumbuhan

Peran zink untuk pertumbuhan dan proliferasi dikenali dari pengamatan bahwa defisiensi zink menyebabkan retardasi pertumbuhan pada semua organisme yang diteliti. Pertumbuhan dan diferensiasi sel umumnya diinduksi oleh hormon pertumbuhan/ faktor pertumbuhan yang memicu kaskade elemen pensinyalan intraseluler. Ini termasuk reseptor hormon, pembawa pesan intraseluler kedua, kaskade protein kinase, fosfatase protein dan faktor transkripsi yang mengikat promotor gen (Beyersmann & Haase, 2001).

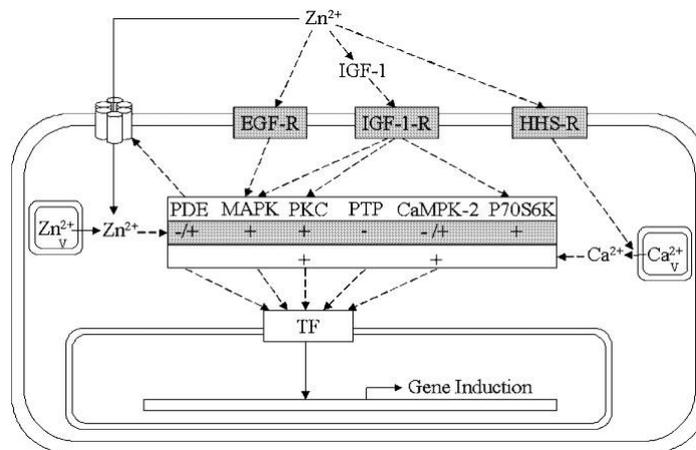


Gambar 2.11. Fungsi mikronutrien (termasuk zink) yang mempengaruhi hasil pada pertumbuhan janin. *Dikutip dari Germand, AD., et al. 2016. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention.*

Zink terlibat pada semua tingkat transduksi sinyal seluler, baik sebagai elemen struktural, faktor pengaturan atau keduanya. Dengan demikian zink merupakan prasyarat penting terjadinya proses pensinyalan pada sel. Zink dalam bentuk ion atau terikat protein terlibat dalam proses pertumbuhan dan proliferasi sel, diferensiasi, atau kematian sel terprogram (Beyersmann & Haase, 2001).

- **Peran zink dalam mekanisme pensinyalan seluler utama**

Zink terlibat dalam pengenalan sinyal ekstraseluler, metabolisme kurir kedua, fosforilasi protein dan defosforilasi serta aktivitas faktor transkripsi. Dalam beberapa contoh, ion zink telah terbukti secara langsung memodulasi pensinyalan seluler. Gambar 2.12 menggambarkan Peran zink pada jalur transduksi sinyal (Beyersmann & Haase, 2001).



Gambar 2.12. Peran zink pada jalur transduksi sinyal. Zink ekstraseluler dapat meningkatkan pembentukan insulin-like growth factor (IGF), dan merangsang reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGF-R). Aktivasi reseptor stimulasi ion logam berat hati (HHS-R) menyebabkan pelepasan Ca^{2+} intraseluler dalam hepatosit. Pada tingkat fosforilasi protein, Zink²⁺ yang diambil dan / atau Zink²⁺ yang dilepaskan dari zinkosomes dapat memodulasi aktivitas siklik nukleotida fosfodiesterase (PDE), mitogen-activated protein kinase (MAPK), protein kinase C (PKC), protein tirosin fosfatase (PTP), Ca^{2+} -calmodulin aktivasi protein kinase-2 (CaMPK-2), dan P70S6 kinase (P70S6K). Aktivasi protein kinase atau fosfatase menyebabkan perubahan keadaan fosforilasi faktor transkripsi (TF) dan aktivitas gen. -, masing-masing. *Indeks V: lokalisasi vesikuler.* (dikutip dari *Bayersmann, D and Haase H. 2001. Functions of zink in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells*)

a) Pensinyalan kalsium

Zink mempengaruhi berbagai aspek regulasi kalsium. Pada beberapa tipe sel, peningkatan zink ekstraseluler menimbulkan mobilisasi kalsium intraseluler. Misalnya, dalam kultur hepatosit primer, zink dapat berfungsi sebagai hormon lokal yang disekresikan dengan insulin dari pankreas. Pelepasan zink dari vesikel sekretori sel pulau pankreas memang terbukti diinduksi oleh *insulin secretagogue* (Bayersmann & Haase, 2001). Zink secara fungsional dibutuhkan oleh sel- β pankreas untuk proses biosintesis insulin dan pematangan butiran sekretorik insulin (Nriagu, 2019)

Pada protein kinase-2 yang bergantung pada kalsium/kalmodulin (CaMPK-2), efek yang berlawanan dari konsentrasi zink yang rendah dan tinggi diamati. Sedangkan konsentrasi zink yang rendah mengakibatkan peningkatan aktivitas *calmodulin-independen*, konsentrasi zink yang tinggi menghambat

pengikatan Ca^{2+} -*calmodulin* dan aktivitas kinase (Lengyel et al., 2000).

b) Metabolisme nukleotida siklik

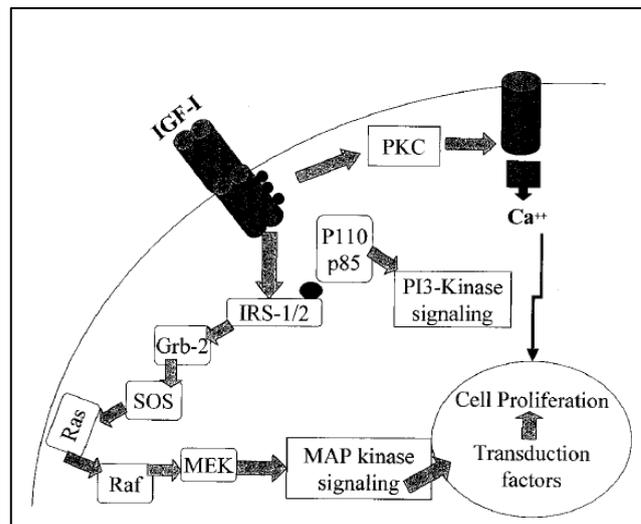
Komponen seluler dari *second messenger cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) diatur sintesisnya oleh *cyclases* dan degradasinya oleh *cyclic nucleotide phosphodiesterase* (PDE). Kedua kelompok enzim terdiri dari keluarga besar dari sub tipe yang berbeda. Zink telah terbukti mempengaruhi jalur transduksi sinyal ini dengan memodulasi aktivitas PDE. Setelah pengamatan Zink telah terbukti mempengaruhi jalur transduksi sinyal ini dengan memodulasi aktivitas *phosphodiesterase* (PDE) *isozymes* diasumsikan hidrolase zink, PDE yang menghambat cGMP dihambat oleh zink. Konsentrasi zink yang rendah tampaknya penting untuk aktivitas PDE sementara konsentrasi tinggi memiliki efek penghambatan, yang menunjukkan fungsi pengaturan zink untuk fosfodiesterase nukleotida siklik. Tidak hanya zink yang memodulasi pensinyalan cGMP, tetapi cGMP juga memodulasi pengambilan zink. Peningkatan zink seluler menghasilkan peningkatan cGMP, yang menghambat impor zink lebih lanjut (Beyersmann & Haase, 2001).

Peningkatan zink seluler menghasilkan peningkatan cGMP, yang menghambat impor zink lebih lanjut. Efek ini hanya efektif dalam kondisi sintesis cGMP yang sedang berlangsung dan dihilangkan jika *guanylate cyclase* dihambat (Beyersmann & Haase, 2001).

c) Reseptor tirosin kinase dan protein kinase yang diaktivasi oleh mitogen

Beberapa laboratorium telah menyelidiki efek defisiensi zink, kelasi dan/ atau suplementasi zink pada jalur pensinyalan mitogenik yang ditimbulkan oleh faktor pertumbuhan. Kekurangan zink secara khusus menyebabkan penurunan kadar *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) (Beyersmann & Haase, 2001)

Mediasi pembelahan sel oleh faktor pertumbuhan membutuhkan pengikatan oleh ligan ke reseptor, yang kemudian diaktifkan jalur pensinyalan intraseluler. Reseptor IGF-1 dan tirosin kinase intrinsik, yang diperkirakan memulai kaskade fosforilasi (Macdonald, 2000).



Gambar 2.13. *Insulin-Like Growth Factor* yang berhubungan dengan kaskade pensinyalan intraseluler, yang memediasi proliferasi sel. (dikutip dari Ruth S MacDonald. 2000. *The Role of Zinc in Growth and Cell Proliferation*)

Pada hati tikus, defisiensi zink menyebabkan penurunan ekspresi hormone pertumbuhan dan gen IGF-1. Zink meningkatkan afinitas baik IGF-1 dan IGF-2 ke reseptor IGF tipe 1 pada mioblas murine dengan konsentrasi setengah maksimal sekitar 50µM. Rendahnya tingkat *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), *growth hormone* (GH), *growth hormone reseptor* (GHR), dan *GH binding protein RNA* (GHBP) sering kali dihubungkan dengan defisiensi zink. Sesuai dengan efek ini, kelasi zink dengan DTPA (*Diethylene Triamine Pentaacetic Acid*) sebagian menghilangkan stimulasi *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) oleh IGF-1 pada fibroblas tikus, dan penghambatan ini dibalikkan dengan penambahan konsentrasi zink sulfat ekuimolar. Sebaliknya, peningkatan zink ekstraseluler merangsang fosforilasi protein tirosin dan aktivitas protein kinase yang diaktifkan mitogen pada fibroblas murine. (Alam & Kelleher, 2012)

Oleh karena itu, fosforilasi reseptor IGF-I dianggap respons paling awal terhadap pengikatan ligan. Tirosin fosforilasi memulai tiga jalur pensinyalan berbeda: *phosphoinositol-3 kinase* (PI3K), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *protein kinase C* (PKC). *Phosphoinositol-3 kinase* (PI3K) terutama dianggap mempengaruhi penyerapan dan bahan bakar substrat metabolisme dalam sel, sedangkan *mitogen-activated protein kinase* dan aktivasi kinase menghasilkan asosiasi dan induksi faktor transkripsi nucleus yang mengarahkan proliferasi sel. Diduga bahwa kegagalan untuk mengaktifkan kaskade fosforilasi pada sel dalam menanggapi IGF-I mungkin terjadi pada defisiensi zink, yang akan menjelaskan penghambatan sintesis DNA disebabkan oleh defisiensi zink (MacDonald, 2002).

Fungsi pengaturan zink untuk *Protein Kinase C* (PKC) disimpulkan dari pengamatan bahwa konsentrasi nanomolar zink dapat mengaktifkan PKC dan menyebabkan translokasi ke membran plasma, peristiwa sentral dalam aktivasi PKC. Zink juga tampaknya mengatur translokasi PKC ke sitoskeleton (Beyersmann & Haase, 2001).

d) Faktor transkripsi

Dari data sekuensi gen diperkirakan bahwa zink merupakan elemen struktural lebih dari seribu faktor transkripsi yang mengandung domain jari-jari zink. Faktor transkripsi yang diaktivasi zink salah satunya dengan *metal response element-binding transcription factor-1* (MTF-1), menginduksi promotor metalotionin dalam respons terhadap zink seluler. MTF-1 memiliki enam struktur jari, dimana jari pertama mengikat zink dengan afinitas rendah. Setelah mengikat zink, MTF-1 ditranslokasi dari sitoplasma ke nukleus di mana ia mengikat elemen respons logam dari promotor MT dan promotor dari transporter zink ZnT-1 (Beyersmann, D and Haase, H.2001).

- **Peran zink dalam proliferasi dan differensiasi sel**

Mekanisme biokimia untuk fungsi zink dalam proliferasi sel terdeteksi ketika zink terbukti menjadi elemen struktural dalam enzim yang terlibat dalam sintesis DNA, transkripsi, sintesis *aminocyl-tRNA*, dan fungsi ribosom. Selanjutnya, zink hadir dalam bentuk *zinc finger* atau jari-jari zink pada faktor transkripsi yang mengontrol aktivitas gen yang sebagai respon terhadap faktor pertumbuhan. Zink tidak hanya elemen struktural tetapi juga terlibat dalam mekanisme siklus sel yang penting dalam pengaturan proliferasi, differensiasi, dan apoptosis sel. (Beyersmann, D and Haase,H.2001)

Defisiensi zink secara khusus menyebabkan penurunan kadar IGF-1 penurunan ekspresi gen hormon pertumbuhan dan IGF- 1 di hati. Efek defisiensi zink pada metabolisme IGF-1 memiliki relevansi khusus, karena faktor ini memediasi transisi dari fase G1 ke fase S dari siklus sel dalam sel yang dikultur (Beyersmann, D and Haase,H.2001).

Zink diperlukan untuk akumulasi dan pemeliharaan protein yang memediasi masuknya sel ke dalam fase S. Ditemukan bahwa zink diperlukan antara 6 jam dan 13 jam setelah stimulasi sel, yang berhubungan dengan fase G1 tahap menengah ke akhir. Aktivasi reseptor IGF-I telah diusulkan sebagai titik restriksi dari G 1- transisi fase ke-S. Oleh karena itu, penjelasan alternatif untuk kebutuhan zink dalam sintesis DNA adalah bahwa zink diperlukan untuk mediasi IGF-I pada transisi fase G1 ke fase S (MacDonald. 2002)

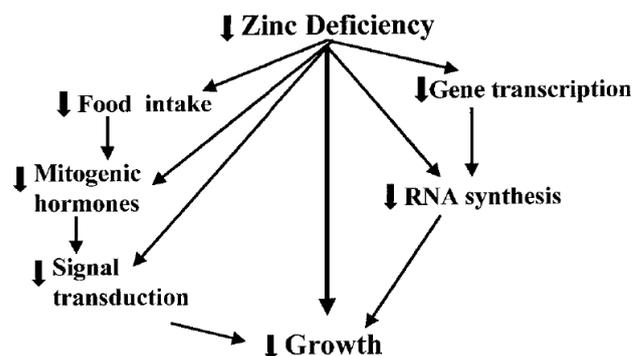
Zink juga diperlukan untuk fase S, sehingga mempotensiasi periode pertumbuhan yang diperkaya dalam transkripsi dan translasi seluler. Zink adalah elemen struktural dalam sejumlah protein yang mengatur beberapa fungsi fase S termasuk transkripsi, sintesis DNA, sintesis aminoasil-tRNA, dan fungsi ribosom, defisiensi zink juga terkait dengan penurunan fase S. Terakhir, zink juga diperlukan untuk fase transisi G2/ M berikutnya. Dalam kondisi normal, Cdc25C adalah metaloprotein pengikat zink yang mengurangi fosforilasi dan

mengaktifkan kompleks Cyclin B / cdk1 yang kemudian mengatur masuk dan berkembangnya melalui mitosis (Alam & Kelleher, 2012)

- **Peran metallothionein dalam proliferasi sel yang dimediasi zink**

Homeostasis zink seluler sebagian besar dikendalikan oleh *metallothionein* (MT), yang telah terbukti berperan dalam regulasi proliferasi sel. MT diekspresikan secara berlebihan dalam jaringan yang berkembang biak, misalnya dalam regenerasi hati tikus. MT seluler beresilasi dengan siklus sel dan mencapai maksimum dalam fase G1 berturut-turut dan pada transisi G1 ke S. Oleh karena itu, level MT seluler bisa menjadi instrumen kontrol proliferasi. Tidak hanya tingkat sel total tetapi juga lokasi subseluler dari protein ini sangat bervariasi dalam perjalanan siklus sel (Beyersmann & Haase., 2001)

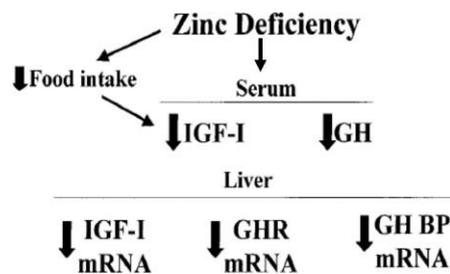
- **Peran zink dalam differensiasi sel**



Gambar 2.14. Efek defisiensi zink pada proses metabolisme yang terkait dengan pertumbuhan (dikutip dari Ruth S MacDonald. 2000. *The Role of Zink in Growth and Cell Proliferation*)

Peran zink pada differensiasi sel dapat dilihat setelah stimulasi diferensiasi oleh insulin dan deksametason, sel-sel ini memasuki fase proliferasi cepat dengan peningkatan kandungan zink dan MT seluler. Induksi diferensiasi dengan menurunkan serum atau penambahan IGF-1 menyebabkan translokasi inti zink dan MT selama diferensiasi awal, sedangkan pada mioblas yang berdiferensiasi

penuh, MT dipindahkan ke sitoplasma dan total MT seluler menurun (Beyersmann & Haase., 2001).



Gambar 2.15. Efek defisiensi zink pada growth hormone (GH)–insulin-like growth factor-I (IGF-I) axis pada tikus. GHBP, growth hormone binding protein; GHR, growth hormone receptor. Dikutip dari Ruth S MacDonald. 2000. *The Role of Zink in Growth and Cell Proliferation*

II.5.5 Peran Zink pada Kelahiran Prematur

Suplementasi zink pada beberapa penelitian pada ibu hamil dapat mengurangi resiko kelahiran bayi prematur, ini menunjukkan mikronutrien memiliki peran dalam pertumbuhan intrauterin, zink dapat melindungi janin dari kelahiran prematur. Hal ini diduga erat kaitannya dengan peran zink sebagai antiinflamasi dan antioksidan (Sauer et al.,2016)

Zink adalah kunci untuk sintesis protein, pembelahan sel, dan metabolisme asam nukleat. Asupan yang tidak memadai (diet kurang sumber makanan hewani yang kaya zink) ditambah dengan penyerapan zink terbatas (konsumsi tinggi fitat dari sereal) dan infeksi kronis mengakibatkan penurunan konsentrasi plasma ibu, mengakibatkan berkurangnya pasokan zink ke janin. Defisiensi zink mengubah tingkat sirkulasi sejumlah hormon yang terkait dengan permulaan persalinan seperti progesteron dan prolaktin. Suplementasi zink telah diusulkan untuk mengurangi kejadian atau keparahan infeksi ibu, dan dengan demikian menurunkan risiko persalinan prematur. Tinjauan *Cochrane* (16 *Randomized Controlled Trials*, 7637 wanita) menunjukkan bukti kualitas moderat dari penurunan 14% tapi signifikan pada kelahiran prematur dengan suplementasi zink antenatal saja atau dalam kombinasi dengan mikronutrien lain dibandingkan dengan plasebo (Samuel et al., 2019)

Zink memiliki efek antiinflamasi dan kekurangan zink meningkatkan produksi sitokin inflamasi, seperti interleukin IL-1 β , IL-6, dan faktor nekrosis tumor (TNF- α). Salah satu jalur inflamasi adalah faktor *inti kappa-light-chain-enhancer* yang diaktifkan dari jalur *nuclear factor-kappa B* (NF-B). Ini mengatur gen yang mengendalikan apoptosis, adhesi sel, proliferasi, jaringan renovasi, respon imun bawaan dan adaptif, proses inflamasi, dan stres seluler tanggapan. Selanjutnya, itu mempengaruhi ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF-, IL-1, IL-6, IL-8, dan MCP (*Monocyte Chemoattractant Protein*) -1. NF-B adalah salah satu regulator ekspresi gen yang paling serbaguna (Sauer et al.,2016).

Zink sebagai pengatur negatif jalur pensinyalan *nuclear factor-kappa B* (NF-B). Salah satu mekanisme penghambatan utama bergantung pada bagaimana zink mempengaruhi ekspresi protein A20. Protein A20 adalah protein dengan jari-jari zink yang dikenal sebagai protein antiinflamasi yang juga secara negatif mengatur reseptor *Tumor Necrosis Factor* (TNFR) dan *Toll-like receptor* (TLR) memulai jalur NF-B. Selain itu, zink menghambat aktivasi NF-B di tingkat ikatan inti DNA meningkatkan ekspresi reseptor aktif proliferasi peroksisom (PPAR-), yang merupakan mediator untuk metabolisme lipoprotein, peradangan, dan homeostasis glukosa. PPAR-meningkat mengarah ke penurunan regulasi sitokin inflamasi dan molekul adhesi. Selain itu, zink bertindak sebagai penghambat siklik nukleotida fosfodiesterase (PDE). Ketika PDE dihambat, nukleotida siklik cGMP (*Cyclic guanosine monophosphate*) meningkat yang mengarah ke aktivasi PKA (*protein kinase A*) dan penghambatan NF-B selanjutnya. Jari-jari zink juga ditemukan pada *protein kinase C* (PKC) dan menghambat translokasi PKC yang dimediasi PMA ke membran. (Sauer et al.,2016)

Suplementasi zink juga menurunkan biomarker stres oksidatif dan penurunan sitokin inflamasi. Zink sangat efektif dalam menurunkan spesies oksigen reaktif (ROS). Zink bertindak sebagai faktor pendamping untuk enzim yang berfungsi sebagai antioksidan. Selain itu, zink melindungi sel dari kerusakan oksidatif, bertindak dalam stabilisasi membran, dan menghambat enzim *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

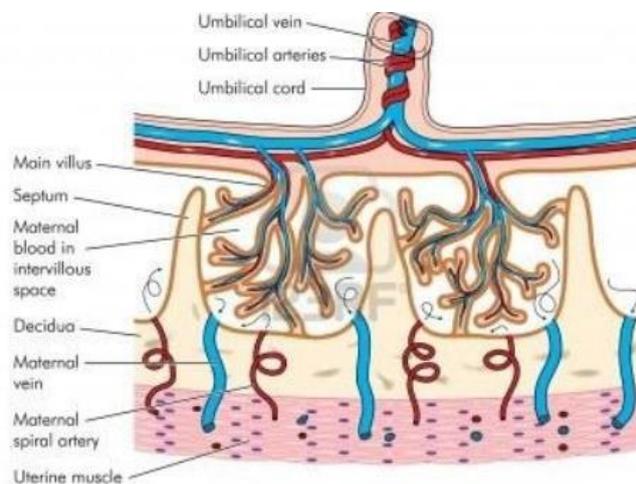
Oxidase (NADPH-Oxidase). Zink juga menginduksi sintesis MT, yang merupakan protein efektif dalam mengurangi radikal hidroksil dan menyerap spesies oksigen reaktif (ROS) yang diproduksi dalam situasi stress. Zink adalah komponen struktural dari enzim superoksida dismutase yang ada di dalam sitoplasma sel. Superoksida dismutase memiliki pusat aktif dengan ion tembaga dan ion zink. Enzim ini mendorong konversi dua radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen molekuler, mengurangi toksisitas ROS karena mengubah spesies yang sangat reaktif menjadi spesies yang tidak terlalu berbahaya (Marreiro et al., 2017)

Peran zink pada ekspresi gen estrogen yang berkaitan dengan waktu, koordinasi, dan perkembangan persalinan. Efek suplementasi zink pada durasi kehamilan dan kelahiran premature dari 5 penelitian didapatkan memperpanjang rata-rata durasi kehamilan dengan 0,3–1,0 minggu, dengan 3 dari penelitian melaporkan perpanjangan 0,5 minggu. Tiga studi melaporkan pengurangan insiden persalinan prematur (<37 minggu) dari 18-36% dan 2 melaporkan pengurangan dari 80-83%. Dalam 2 penelitian pengurangan 66-85% dalam insiden persalinan sebelum 32 minggu juga dilaporkan. Hasil ini menunjukkan efek zink yang konsisten, meskipun kecil suplementasi pada rata-rata durasi kehamilan yang mungkin menjelaskan sebagian besar atau semua peningkatan berat badan saat lahir dijelaskan sebelumnya. Jadi, peningkatan berat lahir rata-rata yang diamati dengan suplementasi zink terjadi bukan dari peningkatan tingkat pertumbuhan janin, melainkan dari perpanjangan waktu yang dihabiskan di dalam rahim. Namun, jelas bahwa suplementasi zink pada ibu hamil kemungkinan menghasilkan lebih banyak pengurangan persalinan prematur, khususnya terjadi sebelum usia kehamilan 32 minggu. Kynast dan Saling melaporkan pengurangan hingga 80% kejadian persalinan prematur (persalinan pada <37 minggu atau > 41 minggu) dengan suplementasi zink ibu (Caulfield et al, 1998).

Seperti yang dijelaskan oleh *Bunce dkk*, studi menunjukkan bahwa defisiensi zink menghasilkan konsentrasi estrogen yang normal dalam kehamilan tetapi penurunan reseptor estrogen uterus, protein uterus,

dan jumlah gap junction uterus. Temuan ini menunjukkan bahwa kekurangan zink merusak *estrogen-dependent gene expression* bukan dengan mengganggu produksi estrogen melainkan dengan mengganggu fungsi estrogen melalui reseptor estrogen, yang mengandung protein *zinc finger protein*. Jadi, zink sangat penting untuk produksi protein otot uterus (miometrium) yang mengubah miometrium dari keadaan pasif ke keadaan yang mampu melakukan kontraksi bersama yang dibutuhkan sesaat persalinan. Zink diduga juga memiliki peran dalam kontrol hormonal pematangan dan dilatasi serviks dan pemeliharaan membran janin dan integritas cairan ketuban (Caulfield et al, 1998).

II.6. Fungsi Sirkulasi Tali Pusat-Plasenta

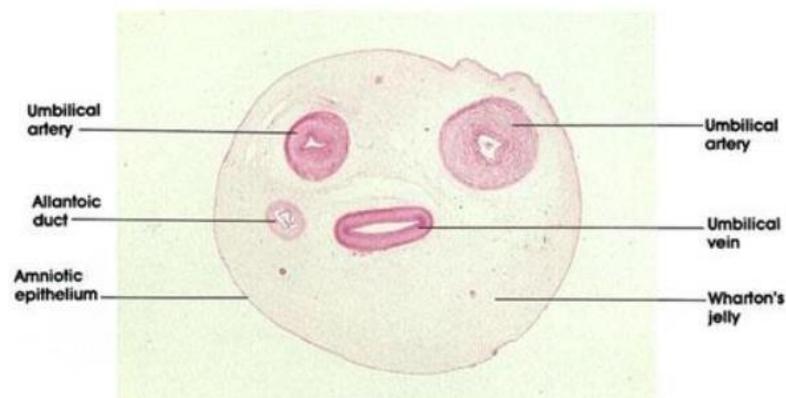


Gambar 2.16. Struktur tali Pusat. *Dikutip Dari Strong A, Gračner T, Chen P, Kapinos K. On the Value of the Umbilical Cord Blood Supply. Value Health. 2018 Sep;21(9):1077-1082*

Tali pusat adalah tali yang lembut dan berliku-liku dengan lapisan luar amnion yang halus. Ini memanjang dari umbilikus janin ke pusat plasenta. Panjangnya berkisar antara 50 cm hingga 60 cm, dengan diameter sekitar 1 cm. Struktur tali pusat normal terdiri dari dua arteri umbilikal, dan satu vena umbilikal yang dikelilingi oleh *wharton's jelly*, dan lapisan tunggal selaput amnion. Tali pusat, bersama dengan plasenta, berkontribusi pada aliran dan pengaturan sirkulasi janin.

Pembuluh darah tali pusat memiliki struktur dan fungsi yang berbeda dibandingkan dengan pembuluh darah lain di dalam tubuh. Arteri pada tali pusat memiliki fungsi untuk mengalirkan darah dari janin menuju ke plasenta, sedangkan vena pada tali pusat memiliki fungsi mengalirkan darah dari plasenta menuju ke janin (Strong et al.,2018)

Arteri umbilikal yang berasal dari aorta embrio selanjutnya akan menjadi cabang-cabang arteri iliaka interna pada janin. Kedua arteri umbilikal muncul dari arteri iliaka interna janin dan memasuki tali pusat sebelum bercabang lebih lanjut setinggi plasenta. Pada tingkat plasenta, setiap arteri umbilikal bercabang menjadi arteriol yang lebih kecil yang terus bercabang lebih jauh untuk mendistribusikan darah ke vili korionik. Kapiler vili menyatu untuk membentuk venula yang menyatu untuk membentuk vena umbilikal. Vena umbilikal membawa darah beroksigen dan nutrisi dari ibu ke janin (Strong et al.,2018)



Gambar 2.17. Potongan lintang tali pusat. *Dikutip Dari Strong A, Gračner T, Chen P, Kapinos K. On the Value of the Umbilical Cord Blood Supply. Value Health. 2018 Sep;21(9):1077-1082*

Sirkulasi plasenta-janin melalui tali pusat memiliki dua fungsi penting bagi kehidupan janin selama dalam kandungan yaitu pertama sebagai saluran yang menghubungkan antara plasenta dan bagian tubuh janin sehingga janin mendapat asupan oksigen, makanan dan antibodi dari ibu yang sebelumnya diterima terlebih dahulu oleh plasenta melalui vena umbilikal. Sehingga janin mendapat asupan yang cukup untuk tumbuh kembang di dalam rahim. Kedua, sebagai saluran pertukaran bahan sisa

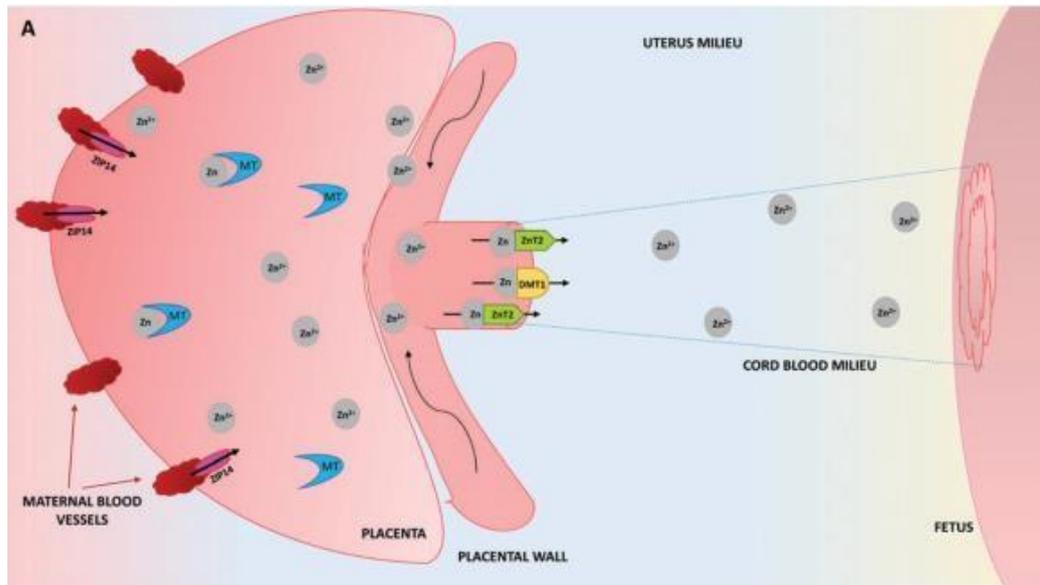
seperti urea dan gas karbon dioksida yang akan meresap keluar melalui pembuluh darah arteri umbilikalis yang mengalirkan sisa metabolit tersebut dari janin menuju plasenta. (Strong et al.,2018)

II.5.1 Transfer zink maternal-fetus

Zink diangkut dari enterosit ke dalam darah ibu berkat ZnT1 dan dari sana mencapai dan memasuki plasenta melalui protein ZIP, seperti yang disebutkan di atas. Ketika zink berada di dalam plasenta, dapat diikat dengan MT atau diangkut ke darah tali pusat melalui *zinc transporters* yang meliputi ZIP14, ZnT2 dan DMT1. Tingginya konsentrasi MT akan meningkatkan pembentukan kompleks zink – MT, sehingga menurunkan jumlah ion zink yang tersedia untuk diangkut ke janin melalui transporter Zink seperti ZnT2, ZIP14 dan DMT1 (Espart et al., 2018)

Kebutuhan zink untuk wanita hamil telah diperkirakan dari jumlah zink yang terkumpul di jaringan ibu dan embrio / janin menggunakan pendekatan faktorial (Swanson C.A.,and King J.C.1987). Dari sekitar 100 mg total zink yang didapat ibu hamil, 57% diperoleh dalam janin, 6,5% di plasenta, <1% di cairan ketuban, 24% di rahim, 5% di jaringan payudara, dan 6,5% di volume darah ibu yang meningkat. Zink tambahan yang diperoleh selama kehamilan ini mewakili sekitar 5% - 7% dari zink yang terkandung pada tubuh pada wanita yang tidak hamil (King et al., 2000).

Penurunan konsentrasi zink plasma selama kehamilan dianggap sebagai respons fisiologis terhadap kehamilan, karena hemodilusi, perubahan hormonal, peningkatan ekskresi zink urin, peningkatan serapan zink oleh jaringan ibu, dan transfer zink ibu-janin yang aktif. Selain itu, persentase total serum zink yang terikat pada albumin, dan afinitas zink untuk serum albumin, lebih rendah pada wanita hamil dibandingkan wanita tidak hamil. Hal ini juga berkontribusi terhadap penurunan konsentrasi total zink yang beredar selama kehamilan dan, dapat memfasilitasi penyerapan zink oleh plasenta dan jaringan ibu seperti sumsum tulang dan hati (Youssof et al., 2017)



Gambar 2.18. Zink Transporter (ZnT) dari plasenta ke darah tali pusat. Begitu berada di dalam plasenta, Zink dapat terikat ke metalothioneins (MTs) atau diangkut ke janin dengan alat transporter logam (ZnT2 dan DMT1). (Dikutip dari Espart,A.et.al.2018. *Cadmium exposure during pregnancy and lactation: materno-fetal and newborn repercussions of Cd(II), and Cd–metalothionein complexes. Metallomics, 2018. Vol.10, 1359—1367*)

Homeostasis zink dalam darah tali pusat sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Homeostasis zink pada darah tali pusat dipengaruhi zink dalam darah ibu. Peningkatan permintaan suplai zink untuk perkembangan janin selama masa gestasi dipertahankan dengan transportasi aktif melalui darah tali pusat, sedangkan suplai zink pada darah ibu dipertahankan dengan peningkatan absorpsi zink usus dan mengurangi upaya mengurangi zink pada ibu (Youssof et al., 2017).

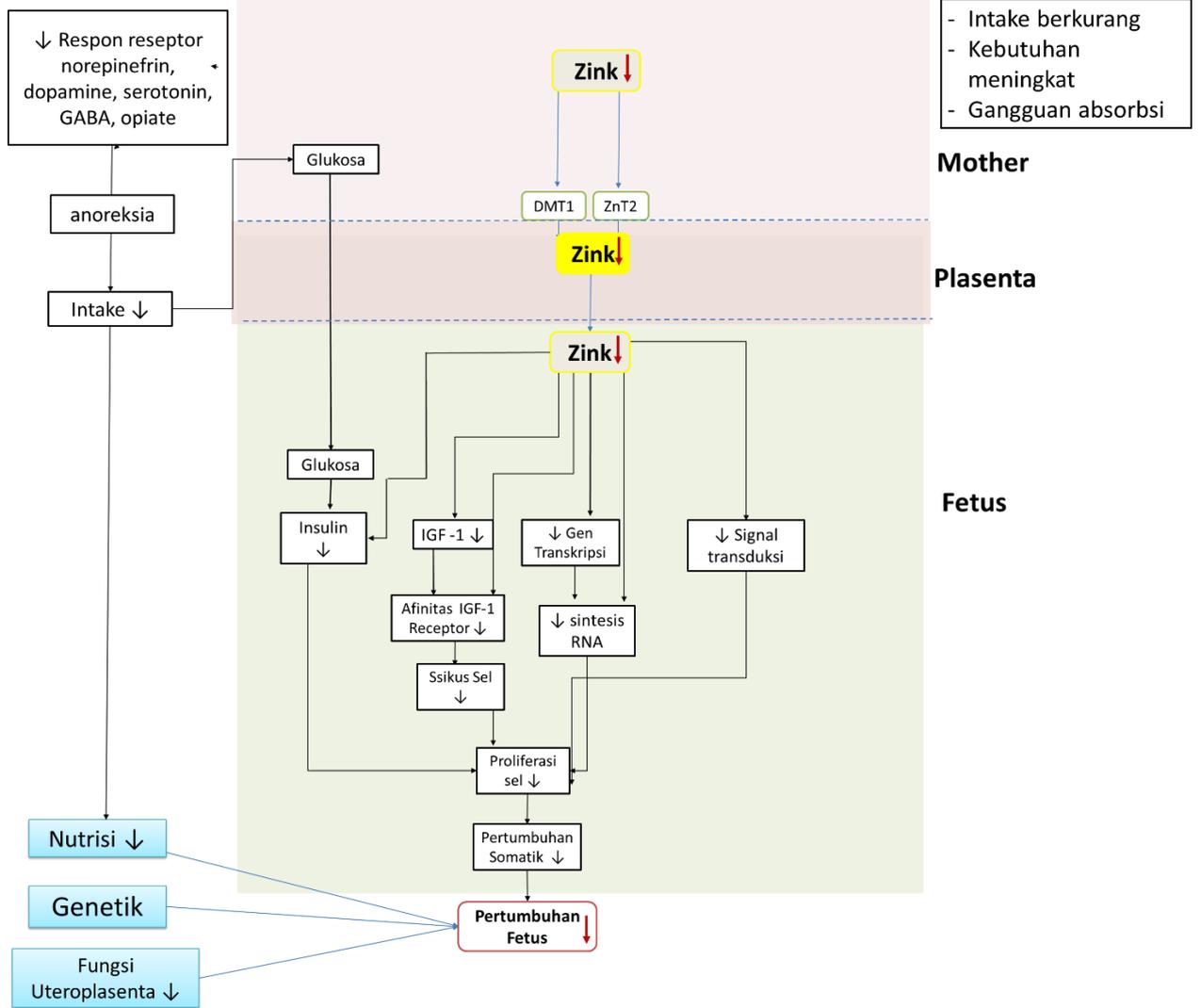
Pada pemeriksaan darah serum neonatus aterm kadar zink lebih tinggi dibandingkan neonatus preterm. Albumin dalam plasma merupakan penentu utama absorpsi zink karena dalam plasma 67 % zink berikatan dengan albumin, jadi jika ada gangguan pada keduanya akan mempengaruhi terjadinya kekurangan zink (Upadhyaya, et al.2004).

Pada penelitian yang dilakukan Abd-Elmagid M Bayomy dkk, tentang hubungan kadar zink serum darah tali pusat dengan berat badan lahir, ditemukan hubungan langsung antara berat badan lahir dengan kadar zink serum darah tali pusat, dimana kelompok BBLR memiliki kadar zink serum darah tali pusat terendah (42,09µg/dl), sedangkan bayi dengan berat lahir > 4.000 gram memiliki kadar zink serum darah tali pusat tertinggi (97,00µg

/dl). Bayi usia 32 minggu - < 37 minggu memiliki kadar zink serum darah tali pusat rata $47,07 \pm 10,33$ ug/dl, usia kehamilan 37 - < 40 minggu yaitu rata-rata 70.97 ± 16.61 ug/dl dan usia kehamilan > 40 minggu 94.6 ± 7.16 ug/dl (Bayomy, et al., 2021)

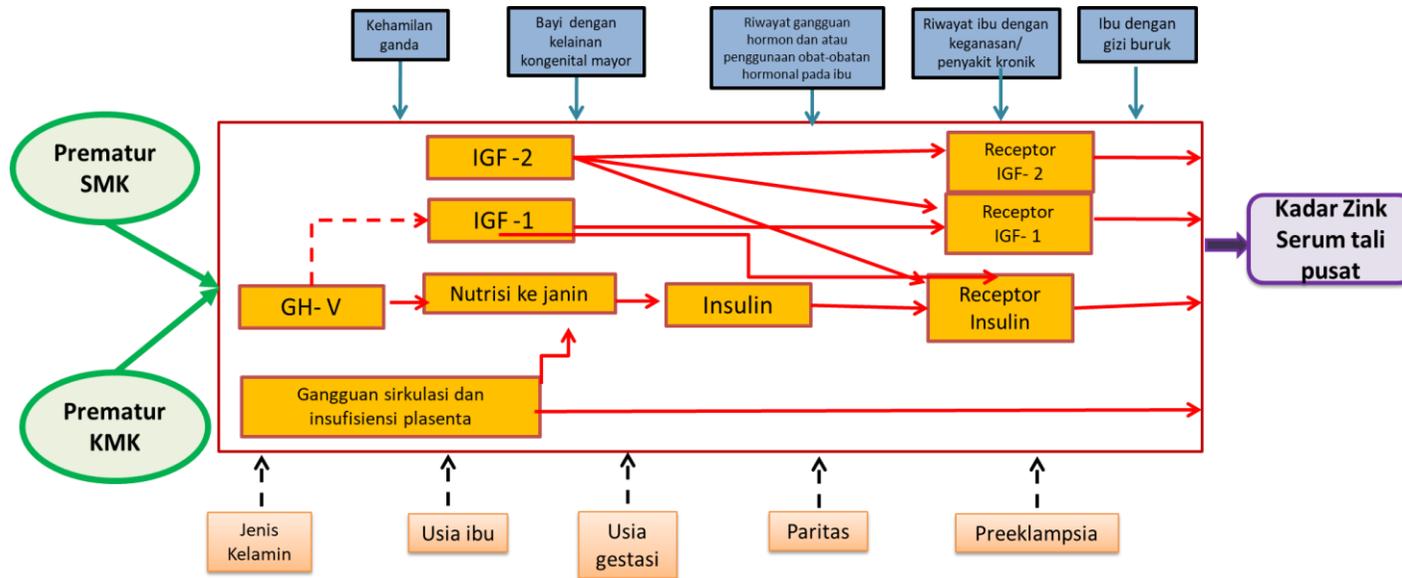
Penelitian yang dilakukan Pinheiro dkk, tentang kadar zink dan tembaga pada ibu, ruang intervili plasenta (PIS) dan darah tali pusat didapatkan bahwa tidak ada perbedaan kadar zink serum yang ditemukan antara arteri dan vena tali pusat. (Pinheiro et al., 1992). Begitu juga pada penelitian yang dilakukan oleh Masuda dkk, juga didapatkan hasil yang sama bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kadar zink serum pada vena dan arteri tali pusat. (Masuda et al., 1999)

II. 7 Kerangka Teori



BAB III KERANGKA KONSEP

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran variabel yang menjelaskan hubungan kadar zink serum darah tali pusat bayi prematur terhadap pertumbuhan intrauterin.



Keterangan

- : Variabel bebas
- : Variabel Kendali
- : Variabel antara
- : Variabel tergantung
- : Hubungan Variabel bebas
- : Hubungan Variabel antara
- : Hubungan Variabel Random
- : Hubungan Variabel Kendali
- : Hubungan Variabel Bebas