

DISERTASI

**PENGARUH LATIHAN YOGA PRENATAL TERHADAP KADAR
HEPCIDIN, KADAR *FERRITIN* DAN *ERYTHROCYTE INDEX*
PADA IBU HAMIL**

*EFFECT OF PRENATAL YOGA EXERCISE ON HEPCIDIN
LEVELS, FERRITIN LEVELS AND ERYTHROCYTE INDEX
IN PREGNANT WOMEN*

FARIDA TANDI BARA

C013202001



PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



DISERTASI

**PENGARUH LATIHAN YOGA PRENATAL TERHADAP KADAR
HEPCIDIN, KADAR FERRITIN DAN ERYTHROCYTE INDEX
PADA IBU HAMIL**

*EFFECT OF PRENATAL YOGA EXERCISE ON HEPICIDIN LEVELS,
FERRITIN LEVELS AND ERYTHROCYTE INDEX
IN PREGNANT WOMEN*

Disusun dan diajukan oleh

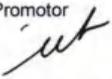
**FARIDA TANDI BARA
C013202001**

*Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian Promosi Doktor dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 7 Maret 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

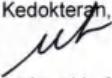
Menyetujui
Promotor,


Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, SP.GK(K)
Nip. 196005041986012002

Co. Promotor


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19680904 200003 2 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Co. Promotor


Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG(K)
Nip. 196809042000032001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid M.Kes, Sp.PD., KGH, FINASIM, Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Farida Tandi Bara
NIM : C013202001
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

PENGARUH LATIHAN YOGA PRENATAL TERHADAP KADAR *HEPCIDIN*, KADAR *FERRITIN* DAN *ERYTHROCYTE INDEX* PADA IBU HAMIL.

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 4 Maret 2024

Yang Menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a yellow 5000 Rupiah stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '5000', 'METERAI TEMPEL', and 'FF32BALX068363770'.

Farida Tandi Bara



PRAKATA

Segala puji dan syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala Kasih KaruniaNya sehingga penelitian disertasi dengan judul “Pengaruh Latihan Yoga Prenatal terhadap kadar *Hepcidin*, Kadar *Ferritin* dan *Erythrocyte Index* pada Ibu Hamil” dapat diselesaikan dan diajukan dalam sidang hasil penelitian

Berbagai tantangan dalam penulisan ini, namun dengan dukungan dan bantuan dari berbagai pihak penelitian disertasi ini dapat diselesaikan. Melalui kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.SC** selaku Rektor yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid SpPD-KGH. SpGK. M.Kes** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi pada program Studi S3 Kedokteran di Universitas Hasanuddin.
3. **Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes**, selaku ketua Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. **Prof. Dr. dr. Suryani As’ad, M.Sc, Sp.GK(K), Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes, dan Dr.dr. Deviana Soraya Riu, SpOG(K)** selaku tim



pembimbing yang senantiasa memberikan arahan dan masukan kepada penulis.

5. Penguji eksternal, **Dr.dr. Masyita Fujiko, Sp.OG(K)** yang telah memberikan masukan bagi proposal penelitian ini.
6. Dewan penguji, **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM-FINASIM. Dr. Mardiana Ahmad, S.Si.T, M.Keb** dan **Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS**. Yang memberikan arahan dan masukan pada proposal penelitian ini.
7. Seluruh dosen pengajar S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi peneliti.
8. Kepada seluruh yang membantu selama proses penelitian berlangsung, terkhusus kepada dr Dhorphiana Lithay, SpOG(K), dr Waode Rustiah, Sp.PK, Ibu Ike Seroh SPd, Hajratul Azwad S.ST, M.Keb. dan tim Laboratorium Prodifa Kabupaten Pangkep
9. Kepada Suami dan anakku, para sahabat yang telah memberikan dukungan selama penelitian ini.
10. LPDP RI yang telah mendukung pembiayaan selama pendidikan
11. Seluruh ibu hamil yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.

Kami menyadari penelitian disertasi ini tidak luput dari berbagai kekurangan. Penulis secara pribadi mengharapkan saran, masukan dan an dari para pembimbing, dewan penguji dan teman teman demi in proposal penelitian ini. Semoga proposal disertasi ini dapat



memberikan manfaat bagi bidang kebidanan dan penerapannya dalam pelayanan kebidanan. Amin.

Makassar, Maret 2024

Penulis



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

FARIDA TANDI BARA. *Pengaruh Latihan Yoga Prenatal terhadap Kadar hepcidin, Kadar Ferritin, dan Erythrocyte Index pada Ibu Hamil* (dibimbing oleh Suryani As'ad, Irfan Idris, dan Deviana Soraya Riu).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh yoga prenatal terhadap kadar *hepcidin*, kadar ferritin dan indeks eritrosit pada ibu hamil. Latihan yoga prenatal secara teratur sebagai latihan fisik memodulasi metabolisme zat besi. Desain penelitian yang digunakan adalah kuasi eksperimental *pre-test post-test sampel* penelitian wanita hamil trimester kedua. Pemilihan sampel menggunakan formula Cochran, sebanyak 143 ibu hamil. Analisis data menggunakan Wilcoxon Sign Rank dan uji Kruskal Wallis. Hasil penelitian menunjukkan kadar *hepcidin* serum menurun secara sangat signifikan pada wanita hamil tidak *anemia-overweight/obes* ($p=0,003$) dan ibu hamil *anemia-normoweight* ($p=0,023$) perlakuan. Ferritin serum rata-rata meningkat pada semua kelompok, tetapi tidak signifikan secara statistik. Kadar MCV meningkat pada ibu-ibu hamil *anemia-normoweight* ($p=0,023$) perlakuan, Kadar MHC meningkat signifikan pada ibu-ibu hamil *anemia-normoweight* ($p=0,023$) dan ibu hamil tidak *anemia-normoweight* ($p=0,003$) kelompok perlakuan. Kadar MHCH tidak mengalami perubahan pada kedua kelompok. Latihan yoga prenatal secara teratur dapat menurunkan kadar *hepcidin* serum pada wanita hamil. Peningkatan kadar ferritin mungkin dipengaruhi oleh suplementasi zat besi. MCV dan MHC meningkat pada ibu hamil anemia yang berlatih yoga prenatal.

Kata kunci: *hepcidin, ferritin, erythrocyte index*, prenatal yoga



ABSTRACT

FARIDA TANDI BARA. *The Effect of Prenatal Yoga Practice on Hepcidin Level, Ferritin Level, and Erythrocyte Index in Pregnant Women* (Supervised by Suryani As'ad, Irfan Idris, and Deviana Soraya Riu)

The aim of the study is to determine the effect of prenatal yoga on hepcidin level, ferritin level, and erythrocyte index in pregnant women doing regular prenatal yoga practice as a physical exercise modulating iron metabolism. The study design used quasi-experimental pre-test post-test. The sample was the second trimester pregnant women selected using Cochran formula consisting of 143 pregnant women. Data analysis used Wilcoxon Sign Rank and Kruskal Wallis Test. The results show that serum hepcidin level decreases significantly in pregnant women who are not anemic-overweight/obese ($p = 0.003$) and anemic-nomweight pregnant women ($p = 0.023$) treatment. Mean serum ferritin is elevated in all groups, but not statistically significant. MCV levels increases in anemic-norm weight pregnant women ($p = 0.023$) treatment. MHC level increases significantly in mothers of anemia-nomweight pregnant women ($p = 0.023$) and pregnant women who are not anemic-normweight ($p = 0.003$) in treatment group. MHCH level does not change in either group. Regular prenatal yoga practice can lower serum hepcidin level in pregnant women. Elevated ferritin level may be affected by iron supplementation. MCV and MHC increases in anemic pregnant women who practice prenatal yoga.

Keywords: hepcidin, ferritin erythrocyte index, prenatal yoga



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	1
HALAMAN PENGESAHAN	2
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	3
PRAKATA	4
ABSTRAK	7
ABSTRACT	8
DAFTAR ISI	9
DAFTAR TABEL	12
DAFTAR GAMBAR	13
DAFTAR BAGAN	14
DAFTAR GRAFIK	15
DAFTAR ISTILAH	16
BAB I PENDAHULUAN.....	18
1.1 Latar Belakang	18
1.2 Rumusan Masalah Penelitian.....	27
1.3 Tujuan Penelitian.....	27
1.4 Hipotesis Penelitian.....	28
1.5 Manfaat Penelitian.....	29
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	31
2.1 Yoga Prenatal.....	31
2.1.1 Prinsip Yoga Prenatal	33
2.1.2 Indikasi dan Kontraindikasi Yoga Prenatal.....	34
2.1.3 Tahap Praktik Yoga Prenatal	35
2.1.4 Tahapan latihan asana	36
2.1.5 Adaptasi Fisiologis Latihan Yoga asana	47
2.1.6 Anemia Defisiensi Besi Pada Ibu Hamil	54
2.1.7 Kehamilan Dengan <i>Overweight</i> /Obesitas.....	59
2.1.8 Metabolisme Zat Besi.....	63



2.4.1	Penyerapan Besi oleh Enterosit.....	64
2.4.2	Metabolisme Besi dalam Prekursor Eritrosit	66
2.4.3	Metabolisme Besi Hepatosit	67
2.4.4	Metabolisme Besi Makrofaq.....	71
2.5	Hepcidin	73
2.5.1	Struktur Hepsidin	74
2.5.2	Mekanisme Regulasi Hepsidin.....	75
2.5.3	Hepsidin dalam kehamilan.....	78
2.6	Ferritin	81
2.7	Indeks Eritrosit.....	84
2.8	Hubungan Latihan Yoga Prenatal Teratur dengan Kadar Hepsidin, Kadar Feritin dan Indeks Eritrosit51-72.....	85
2.9	Kerangka Teori.....	95
2.10	Kerangka Konseptual	96
BAB III METODE PENELITIAN.....		97
3.1	Rancangan Penelitian	97
3.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	98
3.3	Populasi dan Sampel	98
3.4	Difinisi Operasional	101
3.5	Instrumenen Pengumpulan Data.....	102
3.6	Pengolahan dan Analisis Data	105
3.7	Alur Penelitian	106
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		108
4.1	Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian	108
4.2	Kadar Hemoglobin, Serum Hepsidin, Serum Ferritin dan Indeks Eritrosit Ibu Hamil Sebelum Dan Sesudah Latihan Yoga Prenatal.....	109
4.3	Pembahasan	115
4.3.1	Karakteristik Subjek Penelitian	115
4.3.2	Kadar Hemoglobin pada ibu hamil yang berlatih Yoga Prenatal.....	116



4.3.3 Kadar Hepcidin pada ibu hamil yang berlatih Yoga Prenatal.....	119
4.3.4 Kadar serum Ferritin pada ibu hamil yang berlatih Yoga Prenatal.....	125
4.3.5 Kadar Index Erythrocyte pada ibu hamil yang berlatih Yoga Prenatal.....	128
4.4 Keterbatasan Penelitian	131
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	132
5.1 Kesimpulan.....	132
5.2 Saran.....	132
DAFTAR PUSTAKA.....	133

LAMPIRAN

Lampiran 1 : Master Tabel

Lampiran 2 : Output SPSS

Lampiran 3 : Permohonan Menjadi Responden

Lampiran 4 : Persetujuan Responden

Lampiran 5 : Kuisisioner Data Demografi

Lampiran 6: Lembar Observasi Latihan Yoga Prenatal

Lampiran 7 : Kuisisioner FFQ

Lampiran 8 :Sekuens Yoga Prenatal

Lampiran 9 : Ijin Penggunaan Sekuens Yoga Prenatal Dari Yoga Leaf Indonesia

Lampiran 10 : Penelitian Yang relevan

Lampiran 11 : Dokumentasi latihan yoga Prenatal



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Parameter Tahapan Anemia Defisiensi Besi	40
Tabel 4.1	Karakteristik Ibu Hamil	91
Tabel 4.2	Perbandingan Kadar Hb, Serum Hepcidin, Serum Ferritin dan Indeks Eritrosit pada Ibu Hamil Sebelum dan Sesudah Latihan Yoga Prenatal	93
Tabel 4.3	Perbandingan Perubahan (Δ) Kadar Hb, Serum Hepcidin, Serum Ferritin Dan Indeks Eritrosit Pada Ibu Hamil Sebelum Dan Sesudah Latihan Yoga Prenatal	96
Tabel 4.4	Deskripsi Asupan Zat Besi Pada Ibu Hamil dan Konsumsi Tablet Tambah Darah (TTD)	97



DAFTAR GAMBAR

No		Halaman
2.1	Surya Namaskar (modifikasi)	21
2.2	Postur Virabdrasana 1	22
2.3.	Postur Virabdrasana 2	22
2.4	Postur Viparita Virabadrasana	23
2.5	Postur Parsvakonasana	23
2.6	Postur Vasishtasana	24
2.7	Postur Matsyendrasana	24
2.8	Postur Bilikasana	25
2.9	Postur Kapotasana	25
2.10	Postur Janusirsasana	26
2.11	Postur Upavista Konasana	26
2.12	Postur Trikonasana	27
2.13	Postur Padottasana	27
2.14	Postur Ustrasana	28
2.15	Savasana	28
2.16	Mudhasana (Postur anak)	28
2.17	Peran anti-inflamasi sumbu Nrf2	35
2.18	Hubungan obesitas dengan defisiensi besi	46
2.19	Metabolisme zat besi enterosit	47
2.20	Metabolisme zat besi precursor eritrosit	49
2.21	Metabolisme Zat Besi hepatosit	51
2.22	Metabolisme besi makrofaq	53
2.23	Struktur Hepsidin	56
2.24	Mekanisme utama regulasi Hepsidin	60
	mekanisme transport besi pada plasenta	64
	struktur Feritin	65



DAFTAR BAGAN

Bagan 2.1	Kerangka Teori	78
Bagan 2.2	Kerangka konsep	79
Bagan 3.1	Skema penelitian	81
Bagan 3.2	Alur Penelitian	90



DAFTAR GRAFIK

Grafik 2.1. Sekresi miokin IL-6 pada kondisi latihan fisik	32
Grafik 2.2 Respon akut dan respon kronik latihan fisik	36
Grafik 2.3. Perkiraan Kebutuhan Zat Besi Harian pada Ibu Hamil dengan berat 55 Kg	38
Grafik 2.4 Kadar Hepsidin selama kehamilan dan post partum	61
Grafik 4.1. Kadar Hepsidin Pre- dan Post-Test pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol Ibu Hamil	94



DAFTAR ISTILAH

SC	<i>Sectio Caesarea</i>
ASD	<i>Autism Spectrum Disorder</i>
ADHD	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
TNF α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
STAT 3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
FPN1	<i>Ferroportin1</i>
DMT1	<i>Divalent Metal Transporter1</i>
HIF-1 α	<i>Hypoxia-Inducible Factor-1α</i>
HIF-2 α	<i>Hypoxia-Inducible Factor-2α</i>
Hb	hemoglobin
FEP	<i>Free Erythrocyte Porphrin</i>
IDA	<i>Iron Deficiency Anemia</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
HCP-1	<i>Heme carrier protein 1,</i>
TFR1	Reseptor transferin 1
STEAP3	<i>Six-Transmembrane Epithelial Antigen Of Prostate 3</i>
FLVCR1	<i>Feline Leukemia Virus Subgroup C Cellular Receptor 1</i>
TBI	<i>Transferrin Bound Iron</i>
NTBI	<i>Non Transferrin Bound Iron</i>
14ZRT	<i>14Zrt-Irt-like protein</i>
IRP	<i>Iron regulatory proteins</i>
RES	<i>Reticuloendothelial System</i>
HMOX1	<i>Heme Oxygenase-1</i>
LEAPs	<i>Liver-Expressed Antimicrobial Peptide</i>
	<i>Soluble Hemojuvelin</i>
	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
	<i>Mothers Against Decapentaphlegic Homologue</i>



mHJV	<i>Hemojuvelin Membrane</i>
MCV	<i>Mean Corpuscular Volume</i>
MCH	<i>Mean Corpuscular Haemoglobin</i>
MHCH	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
EPO	<i>Eritropoetin</i>
ATP	<i>Adenosin Trifosfat</i>
IL-10	<i>Interleukin-10</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotida</i>
Nrf2	<i>Nuclear Erythroid 2-Related Factor</i>
ARE	<i>Antioxidant-Responsive Element</i>
Nf-kB	<i>Nuclear Factor kB</i>
HO-1	<i>Heme Oxygenase-1</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Zat besi sangat penting untuk proses metabolisme, termasuk transportasi oksigen, regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Kekurangan zat besi yang paling banyak menyebabkan anemia. Selain membatasi pengiriman oksigen ke sel, kekurangan zat besi juga dapat menyebabkan disfungsi epitel, otot dan sistem saraf. Anemia dalam kehamilan merupakan masalah kesehatan ibu utamanya di negara sedang berkembang. Prevalensi anemia di Indonesia sebesar 48.9% (Riskesdas, 2018). Anemia defisiensi besi merupakan anemia yang paling sering terjadi pada ibu hamil.

Selama kehamilan kebutuhan zat besi meningkat, total kebutuhan zat besi sekitar 1.240 mg terkonsentrasi pada dua trimester terakhir kehamilan (Milman, 2006). Zat besi dalam kehamilan dibutuhkan untuk mendukung pertumbuhan plasenta dan janin, menopang peningkatan produksi eritrosit dan mengkompensasi kehilangan darah selama proses persalinan. Dampak anemia dalam kehamilan yaitu BBLR, prematuritas, kematian neonatus, anemia neonatus, meningkatnya insidens sesio sesaria, hambatan perkembangan mental dan nilai APGAR skor yang rendah (Hidayanti & Rahfiludin, 2020; Rahmati et al., 2017) dan ukuran netik bayi baru lahir (Srou et al., 2018). Anemia yang terjadi sejak amilan berhubungan dengan meningkatnya risiko kejadian *Autism*



Spectrum Disorder(ASD), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) dan *Intellectual Disability* (ID) pada anak (Wiegersma et al., 2019). Pada ibu hamil, anemia menyebabkan ibu kelelahan, kapasitas kerja menurun, kekebalan ibu terganggu, (Stephen et al., 2018). Anemia dalam kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko preeklampsia, perdarahan postpartum, dan infeksi (Rukuni et al., 2016).

Pada kehamilan peningkatan volume plasma relatif lebih besar terhadap peningkatan massa eritrosit dan hemoglobin dan menyebabkan anemia fisiologis pada kehamilan normal (Rahmati et al., 2017). Anemia defisiensi besi merupakan tahap akhir dari defisiensi besi yang ditandai dengan menurunnya kadar hemoglobin (Hb) karena zat besi tidak memadai untuk eritropoesis di sum sum tulang yang terjadi karena suplay zat besi lebih rendah dari jumlah fisiologis yang dibutuhkan (WHO, 2021).

Upaya yang dilakukan untuk mencegah dan mengatasi anemia defisiensi besi selama kehamilan dengan suplementasi Fe pada ibu hamil. Dosis yang direkomendasikan WHO adalah 60 mg besi elemental dan asam folat sebanyak 0,4 mg perhari. Suplementasi zat besi oral setiap hari menjadi standar internasional. Penanganan anemia defisiensi besi pada kehamilan tidaklah mudah. Kepatuhan pasien terhadap zat besi oral setiap hari dengan rejimen pengobatan masih rendah, kemungkinan besar karena efek samping tinggi (Qassim et al., 2019), dan zat besi oral tingkat absorpsi sistematis yang rendah (Lopez et al., 2015). Data as tahun 2018 yang menyatakan bahwa sebanyak 73,2% ibu hamil



mendapatkan tablet Fe, yang mendapat ≥ 90 butir sebanyak 24% namun yang mengkonsumsi hanya sebesar 15,3% dan yang mendapat < 90 butir sebanyak 76% yang mengkonsumsi tablet Fe sebesar 82,8% (Risikesdas, 2018).

Data meta analisis menyimpulkan bahwa *overweight* dan obesitas lebih berisiko kekurangan zat besi (Zhao et al., 2015) dan penyerapan zat besi lebih rendah (Cepeda-Lopez et al., 2015). Dalam kehamilan, obesitas beresiko kekurangan zat besi dibandingkan dengan kehamilan dengan berat badan normal (Garcia-Valdes et al., 2015). Pada ibu hamil obesitas kadar hepsidin lebih tinggi dibandingkan berat badan normal (Dao et al., 2013). Pada obesitas terjadi peradangan ringan kronis yang terkait dengan ekspresi dan pelapasan sitokin proinflamasi seperti *interleukin 6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor α* (TNF α). IL-6 meningkatkan ekspresi hepsidin. Konsentrasi IL-6 pada ibu hamil obesitas lebih tinggi dibandingkan berat badan normal (C.Flynn et al., 2018). Penelitian Valdes (2015) juga menemukan kadar simpanan besi ibu hamil obesitas lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan dengan berat badan normal. Penyerapan Fe pada wanita obesitas lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang kelebihan berat badan dan berat badan normal (Arabin & Stupin, 2014). Penurunan zat besi tubuh pada wanita obesitas diakibatkan oleh peningkatan *ferritin* karena peradangan dan oleh karena itu tidak



ninkan simpanan zat besi yang sebenarnya. Feritin suatu pertanda i yang dikaitkan dengan obesitas pada beberapa penelitian dan

dikatakan bahwa ferritin merupakan petanda inflamasi daripada petanda status besi pada obesitas atau kelebihan berat badan.

WHO melaporkan bahwa kejadian *overweight* dan obesitas meningkat tiga kali lipat, dan proporsi obesitas pada wanita lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Data *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) menyebutkan persentase wanita dengan obesitas sebelum hamil meningkat 11%, dari 26,1% pada tahun 2016 menjadi 29,0% pada tahun 2019 (Driscoll & Gregory, 2020). Pada populasi Asia, massa lemak ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan populasi lainnya dengan IMT yang sama (McIntyre et al., 2019). Data Riskesdas juga menunjukkan peningkatan kejadian *overweight* dan obesitas pada usia lebih dari 18 tahun.

Regulator kadar zat besi sistemik dalam tubuh diatur oleh hormon hepcidin (Rochette et al., 2015). Aktivitas hepcidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan *ferroportin1* (FPN1). Mekanisme kerja ini tergantung dari cadangan zat besi dalam tubuh. Sintesis hepcidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi, sebaliknya sintesis hepcidin menurun ketika saturasi besi rendah. Dengan demikian homeostasis zat besi dalam tubuh akan terjaga (Purwanto, 2013; Rishi & Subramaniam, 2017). Sintesis hepcidin dipengaruhi oleh hipoksia, inflamasi, eritropoesis dan status besi.



hepcidin ditekan selama kehamilan, kemungkinan untuk itasi penyerapan besi selama kehamilan (Fisher & Nemeth, 2017;

Koenig et al., 2014) Konsentrasi hepsidin lebih rendah pada 20 minggu dibandingkan pada 14 minggu dan bahkan lebih rendah pada 30 minggu kehamilan. Penekanan hepsidin serum merupakan bagian penting dari respon fisiologis terhadap kebutuhan zat besi, dan wanita hamil dengan konsentrasi serum hepsidin yang tidak terdeteksi mentransfer zat besi makanan ke janin mereka secara lebih efektif (Bah et al., 2017; Koenig et al., 2014). Jumlah hepcidin ditekan oleh defisiensi besi atau anemia defisiensi besi. Pada kelompok wanita hamil dengan anemia defisiensi besi, eritropoietin meningkat, dan kadar hepcidin menurun (Vazenmiller et al., 2018). Pada kondisi defisiensi besi, penurunan produksi hepsidin merupakan mekanisme adaptasi yang memfasilitasi penyerapan besi secara diet dan farmakologis (Camaschella & Pagani, 2018).

Peran Hepsidin sebagai mediator absorpsi dan daur ulang besi dapat digunakan untuk memprediksi absorpsi dan pemanfaatan besi khususnya pemanfaatan besi oral (Zimmermann et al., 2009). Penelitian Yu Qian Liu et. Al. pada tikus menyebutkan bahwa latihan intensitas sedang meningkatkan status besi pada tikus (hematocrit, haemoglobin, serum iron dan transferin serum, meningkatkan ekspresi DMT1 dan FPN1 dan menurunkan *mRNA* Hepsidin dibandingkan tikus latihan intensitas tinggi dan kontrol (Liu et al., 2006). Ini menunjukkan bahwa olahraga intensitas sedang dapat meningkatkan penyerapan zat besi duodenum.



atihan fisik teratur memodulasi metabolisme zat besi. Studi oleh et al. (2021) tentang efek latihan fisik secara teratur pada modulasi

homeostasis besi di otak dan perifer pada model tikus 5xFAD Alzheimer menemukan bahwa latihan fisik teratur membantu mempertahankan dan mengendalikan penyimpanan zat besi besi di otak dan meingkatkan kandungan zat besi dalam otot rangka (Belaya et al., 2021) . Latihan fisik teratur dapat meningkatkan produksi sel darah merah. Kudeva et. Al. 2010 menyebutkan latihan regular dengan intensitas sedang mengaktifkan proses hemopoesis pada hewan coba, menstimulasi myelopoiesis pada sum sum tulang dan meningkatkan elemen eritropoetik di ginjal (Kudaeva et al., 2012). Penelitian pada manusia dan hewan coba mendapatkan bahwa latihan intensitas sedang meningkatkan kadar Hb dan eritrosit (AR et al., 2018; Nahas & Gabr, 2017).

Mediator inflamasi seperti IL-6, akan meningkatkan sintesis hepsidin. Otot rangka yang berkontraksi menghasilkan dan mengeluarkan miokin, ke dalam aliran darah. Interleukin-6 (IL-6) adalah miokin pertama yang ditemukan dilepaskan dari otot rangka sebagai respon terhadap latihan fisik akut (Leal et al., 2018). Satu sesi latihan dapat meningkatkan kadar IL-6 otot dan plasma hingga 100 kali lipat (Ostrowski et al., 1998), sedangkan latihan fisik jangka panjang mengurangi kadar IL-6 basal dalam plasma (Gómez-Rubio & Trapero, 2019). Peningkatan kadar IL-6 plasma dikaitkan dengan inflamasi, metabolisme selama latihan dan menginduksi lipogenesis jaringan adiposa (Febbraio & Pedersen, 2002)(Docherty et al.,



latihan fisik secara teratur memiliki efek menurunkan kadar IL-6 respon terhadap latihan kronis. Penelitian Ahmed (2019) pada tikus

obese selama 12 minggu menunjukkan pada kelompok yang diberikan injeksi iron tidak menurunkan kadar serum hepsidin, namun pada tikus yang diberi injeksi iron dan latihan fisik menurunkan kadar hepsidin (Abd-allatif et al., 2019).

Proses produksi sel darah merah mengkonsumsi sekitar 80% besi yang bersirkulasi untuk sintesis hemoglobin eritroblas yang matang. Sebagian besar zat besi (20–25 mg/hari) didaur ulang yang disimpan sebagai cadangan besi oleh makrofag, sementara jumlah terbatas (1–2 mg/hari) berasal dari penyerapan usus (Pagani et al., 2019). Pada kondisi anemia defisiensi besi, cadangan besi yang disimpan dalam bentuk ferritin menurun. Ferritin adalah protein yang mengandung besi, dan menggambarkan total besi yang tersimpan dalam tubuh. Ferritin dianggap sebagai baku emas untuk menilai cadangan besi selama kehamilan (Wibowo et al., 2021).

Pedoman terbaru ACOG (*American Collage of Obstetrian and Gynecologist*) menyebutkan bahwa aktifitas fisik dan olahraga selama kehamilan terbukti memberikan manfaat termasuk penurunan risiko hipertensi dan diabetes gestasional. Aktifitas fisik dan olahraga dilakukan dengan modifikasi latihan yang disesuaikan perubahan anatomi dan fisiologi ibu hamil, dan mendorong ibu hamil normal untuk melakukan sik teratur (ACOG, 2019). Lebih lanjut ACOG merekomendasikan yang aman dilakukan selama hamil ialah berjalan, berenang.



bersepeda statis, aerobic, yoga yang dimodifikasi dan pilates yang dimodifikasi.

Hatha yoga adalah pendekatan *mind-body-soul* yang menggabungkan latihan postur (*asana*), pernapasan (*pranayama*), dan meditasi (*dhyana*). dengan tujuan mencapai keadaan harmoni (*samadhi*). *Asana* termasuk dalam kategori latihan fisik yang intensitasnya tergantung postur yang dilakukan (Ray et al., 2011). Latihan yoga teratur dapat meningkatkan kekuatan otot, dan meningkatkan fleksibilitas.

Yoga prenatal merupakan *Hatha yoga* yang telah dimodifikasi sesuai kebutuhan wanita hamil dan dilakukan dengan intensitas ringan sampai sedang. Dari sistemik review, latihan yoga prenatal dapat meningkatkan kondisi psikologis ibu dan mengurangi ketidaknyamanan selama kehamilan, mengurangi nyeri persalinan (Curtis et al., 2012). Prenatal yoga merupakan latihan fisik yang dianjurkan dalam kehamilan. Dari beberapa penelitian, latihan yoga meningkatkan parameter hematologi (Carranque et al., 2012; Sahai et al., 2019; Suna, 2017). Penelitian Sharma, 2015 latihan yoga meningkatkan hemoglobin, *Red Blood Cell* dan platelet pada remaja anemia (Sharma & Gupta, 2016). Studi sistematik review menyebutkan latihan yoga yang teratur dapat menurunkan kadar IL-6, dan TNF α (Djalolova et al., 2019).



atihan yoga prenatal secara teratur sebagai latihan fisik dapat upaya untuk meningkatkan penyerapan dan metabolisme zat besi

pada ibu hamil. Hepsidin sebagai regulator zat besi sistemik, ditekan produksinya selama kehamilan dan anemia defisiensi besi. Pada kehamilan dengan obesitas lebih berisiko kekurangan zat besi dibandingkan dengan kehamilan dengan berat badan normal (Garcia-Valdes et al., 2015). Penelitian menunjukkan bahwa kadar hepsidin lebih tinggi pada ibu hamil obesitas dibandingkan berat badan normal. Latihan prenatal yoga teratur dapat menurunkan biomarker inflamasi IL-6, C- CRP dan TNF α (Djalilova et al., 2019). IL-6 merupakan penginduksi hepsidin yang kuat (Sellami et al., 2021). Kadar IL-6 yang rendah, menurunkan produksi hepsidin sehingga tidak terjadi pengikatan dengan FPN 1, meningkatkan zat besi ke dalam sirkulasi melalui penyerapan zat besi dari makanan dan suplemen fe dan dari tempat penyimpanan . Peningkatan penyerapan zat besi untuk kebutuhan eritropoesis yang meningkat yang dapat meningkatkan produksi eritrosit dan sintesis hemoglobin. Indeks eritrosit dapat meningkat. Anemia defisiensi besi, ditandai dengan dengan penurunan kadar ferritin. Berbeda dengan kehamilan dengan obesitas, ferritin merupakan petanda inflamasi daripada petanda status besi pada obesitas atau kelebihan berat badan. Kadar ferritin pada kehamilan obesitas atau kelebihan berat badan tidak mencerminkan kondisi anemia pada ibu hamil.

Berdasarkan uraian pada latar belakang diatas, maka kami bermaksud melakukan penelitian dengan judul : Pengaruh Latihan Yoga terhadap Kadar Hepsidin, Kadar Ferritin dan Erythrocyte Index pada ibu hamil di Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan.



1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar hemoglobin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar hepsidin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar ferritin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol?
4. Apakah terdapat perbedaan indeks eritrosit pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol?

1.3 Tujuan Penelitian



Tujuan Umum :

Untuk mengetahui pengaruh yoga prenatal terhadap kadar hepcidin, kadar ferritin dan indeks eritrosit pada ibu hamil di wilayah Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan.

1.3.2 Tujuan khusus

Penelitian ini bertujuan :

- a. Untuk menganalisis perbedaan kadar hemoglobin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.
- b. Untuk menganalisis perbedaan kadar hepsidin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.
- c. Untuk menganalisis perbedaan kadar ferritin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.
- d. Untuk menganalisis perbedaan indeks eritrosit pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.



ipotesis Penelitian

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah :

- a. Terdapat peningkatan kadar hemoglobin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.
- b. Terdapat penurunan kadar hepsidin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.
- c. Terdapat peningkatan kadar ferritin pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.
- d. Terdapat peningkatan indeks eritrosit pada ibu hamil anemia-normoweight, ibu hamil tidak anemia-normoweight dan ibu hamil tidak anemia-overweight/obesitas yang mengikuti latihan yoga prenatal dibandingkan kelompok kontrol.

1.5 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang hepsidin sebagai pengatur keseimbangan besi sistemik pada ibu hamil anemia, beserta ferritin dan indeks eritrosit pada ibu hamil yang melakukan latihan yoga prenatal



- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan tentang manfaat latihan yoga prenatal selama kehamilan, khususnya manfaat yoga sebagai terapi komplementer.
- c. Dapat menjadi rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam penanggulangan anemia pada ibu hamil.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan solusi komplementer bagi penanganan defisiensi besi pada ibu hamil yang ekonomis dan mudah dilaksanakan.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi penentu kebijakan untuk menjadikan yoga prenatal sebagai *Ante Natal Care* terpadu pada asuhan kehamilan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Yoga Prenatal

Yoga adalah seperangkat pedoman untuk menjalani kehidupan yang bermakna dan memiliki tujuan. Yoga berpotensi untuk menciptakan keseimbangan disepanjang dimensi emosional, mental, fisik dan spiritual..

Postur yoga (*asana*) merupakan posisi tubuh yang mengkoordinasikan nafas dengan gerakan dengan menahan posisi untuk meregangkan dan memperkuat bagian tubuh tertentu. Asanas berpengaruh pada otot dan organ tubuh, secara bersama meningkatkan kekuatan, fleksibilitas dan memperlancar peredaran darah. Belajar untuk tetap fokus dan merasakan sensasi tubuh saat pose yang tidak nyaman dengan berkonsentrasi pada tarikan dan hembusan nafas yang teratur dan dalam (Saini & Lahange, 2017).

Menurut Wiadnyana (2015), yoga memiliki keunggulan bila dibandingkan dengan jenis latihan fisik yang lain. Keunggulan yoga yaitu (Wiadnyana, 2010):

- a. Bersifat statis, satu posisi dipertahankan untuk beberapa saat.
- b. Efek latihan dapat memengaruhi banyak organ atau sistem fisiologi
- c. Anabolik, yaitu gerakan sinkron dengan pernapasan sehingga suplai

oksigen selalu cukup.



- d. Subjektif, yaitu membuat peyoga cenderung introver dan menguasai diri
- e. Sedatif, yaitu menenangkan
- f. Ekstra *mundane* yaitu penjernihan pikiran

Latihan fisik yang bukan yoga, berefek secara muskuler, memerlukan energi yang tinggi sehingga mengakibatkan kelelahan.

Asana dapat dibagi menjadi dua kategori (Malshe, 2018):

- a. *Asana* yang membutuhkan kontraksi otot yang berkelanjutan. Contohnya adalah *Trikonasana*, *Matsyasana*, *Salabhasana* dan *Dhanurdsana*. Karena membutuhkan kontraksi otot yang berkelanjutan, sehingga latihan asana merupakan latihan anaerobik.
- b. *Asana* kedua tidak memerlukan usaha otot yang berkelanjutan. *Asana* seperti ini untuk latihan meditasi (*dhyana*) dan *samadhi*. Contohnya: *Padmasana*, *Siddhasana* dan *Bhadrasana*. Latihan *asana* duduk membuat seseorang mampu memasuki *Samadhi* pada tingkat kesempurnaan yang tepat dalam *sadhana* yoga.

Asana yoga merupakan latihan isotonik dan juga postur statis yang beberapa di antaranya memerlukan kontraksi otot yang bersifat isometrik.

Latihan isotonik menyebabkan hipertrofi otot. Ada peningkatan ukuran otot dan sebagian besar otot meningkat. Ada peningkatan *sme* oksidatif dan pelatihan meningkatkan jumlah mitokondria. Kontraksi berkelanjutan seperti itu, otot harus memanfaatkan energi



yang tersimpan dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP) dan kreatin fosfat dan memperoleh lebih banyak energi menggunakan oksigen yang tersimpan di myoglobin (Malshe, 2018).

Yoga prenatal adalah salah satu jenis modifikasi dari *hatha* yoga yang disesuaikan dengan kondisi ibu hamil (Babbar & Shyken, 2016). Yoga pada kehamilan memfokuskan kenyamanan serta keamanan dalam berlatih sehingga memberikan banyak manfaat.

2.1.1 Prinsip Yoga Prenatal

- a. Sadari dan hayati napas alami dari tubuh. Bernapas dengan rileks dan lembut. Bernapas masuk dan keluar melalui hidung.
- b. Dengarkan signal tubuh, amati dan sadari setiap gerakan. Jika terasa nyaman lanjutkan, jika tidak maka hentikan.
- c. Tidak melakukan postur *inverse*/terbalik, seperti *shoulder stand* (postur bertumpu pada pundak), *head stand* (postur bertumpu pada kepala) dan *hands stand* (postur bertumpu pada tangan).
- d. Tidak melakukan pemuntirlan dan peregangan tubuh secara berlebihan. Lakukan gerakan memuntir dan meregangkan otot-otot tubuh dengan lembut.
- e. Tidak melakukan postur (gerakan) yang menekan perut.
- f. Tidak menahan postur terlalu lama.



tidak menahan napas. Hindari *kapalabhati* dan *khumbaka*, yaitu teknik pernapasan yoga dengan menahan napas beberapa saat.

- h. Tidak berbaring terlentang terlalu lama dan biasakan berbaring miring ke kiri selama hamil.
- i. Hindari postur keseimbangan tanpa penyangga. Bersandarlah pada dinding atau kursi ketika melakukan postur keseimbangan.
- j. Hindari suhu yang terlalu tinggi. Cari tempat yang nyaman saat berlatih yoga.

2.1.2 Indikasi dan Kontraindikasi Yoga Prenatal

- a. Indikasi Yoga Prenatal . Pada prinsipnya yoga aman dilakukan oleh semua wanita hamil dimulai pada usia kehamilan trimester pertama, kedua hingga ketiga, tidak memiliki riwayat komplikasi selama kehamilan, tidak ada pertumbuhan janin terhambat, tidak memiliki riwayat persalinan *preterm* dan BBLR. Pada wanita dengan riwayat abortus boleh melakukan yoga setelah usia di atas 20 minggu atau setelah dinyatakan kehamilan baik (Babbar & Shyken, 2016).
- b. Kontraindikasi Yoga Prenatal (Pujiastuti Shindu, 2015). Walaupun yoga dianggap latihan aman, namun terdapat beberapa keadaan dimana wanita memerlukan persetujuan dari tenaga kesehatan, seperti memiliki tekanan darah rendah, riwayat obstetrik buruk seperti perdarahan dalam kehamilan, KPD dan BBLR. Selain keadaan tersebut, yoga harus diberhentikan jika saat pelaksanaan

anita mengalami keluhan seperti :

-) Rasa pusing, mual dan muntah berkelanjutan
-) Gangguan penglihatan



- 3) Kram pada perut bagian bawah
- 4) Pembengkakan pada tangan dan kaki
- 5) Tremor pada ekstremitas atas maupun bawah
- 6) Jantung berdebar-debar
- 7) Gerakan janin yang melemah (Pujiastuti Shindu, 2009).

2.1.3 Tahap Praktik Yoga Prenatal

Latihan yoga pada kehamilan terdiri dari beberapa tahapan :

a. *Initial* Relaksasi

Diawal kelas yoga, berbaring miring kearah kiri atau duduk dengan nyaman dan rileks. Berkonsentrasi pada nafas, menghilangkan ketegangan melalui relaksasi dan bernafas dalam. Kombinasi pernafasan dalam dan relaksasi aktif ini membantu menenangkan pikiran dan meredakan ketegangan di tubuh.

b. *Pranayama*

Teknik pernafasan yoga merupakan salah satu teknik utama dalam praktik hatha yoga yang bermanfaat untuk menyeimbangkan energi tubuh dan pikiran. Asana dilakukan seiring dengan nafas yang dilakukan perlahan, dalam dan penuh kesadaran. Kesadaran akan nafas membimbing merasakan sensasi tubuh, serta mengenali aktifitas pikiran dan emosi (Pujiastuti Shindu, 2009).

Latihan dasar pernafasan yoga yang dilakukan pada yoga antenatal

adalah :



- 1) *Dhirga Swasan* (pernafasan yoga penuh).
- 2) *Sitkari pranayama*
- 3) *Sitali Pranayama*
- 4) *Anuloma Viloma*
- 5) *Brahmari Pranayama*

c. *Asana*

Merupakan bagian dari selubung fisik atau *anna-maya-kosha*, dimana latihan ini dapat meningkatkan kekuatan fisik, meningkatkan fleksibilitas otot dan meningkatkan daya tahan tubuh. Teknik ini juga akan menjagakeseimbangan emosi dan ketenangan serta meningkatkan kelenturan otot-otot yang berpengaruh pada pengurangan ketidaknyamanan selama kehamilan dan memperlancar proses persalinan.

d. *Dhyana* atau Meditasi

Praktik konsentrasi pikiran, sehingga tubuh diajak untuk fokus pada rasa tenang. Ketika terjadi konsentrasi dan fokus antara pikiran, napas, dan gerak sensorik, maka akan terwujud ketenangan yang maksimal sehingga energi positif terkumpul dalam tubuh dan tercapainya keseimbangan diantara lima elemen yoga. Keadaan ini dinamakan harmonisasi *prana* melalui *chakra* (Huizink, 2015).

Tahapan latihan asana

emanasan penuh kesadaran

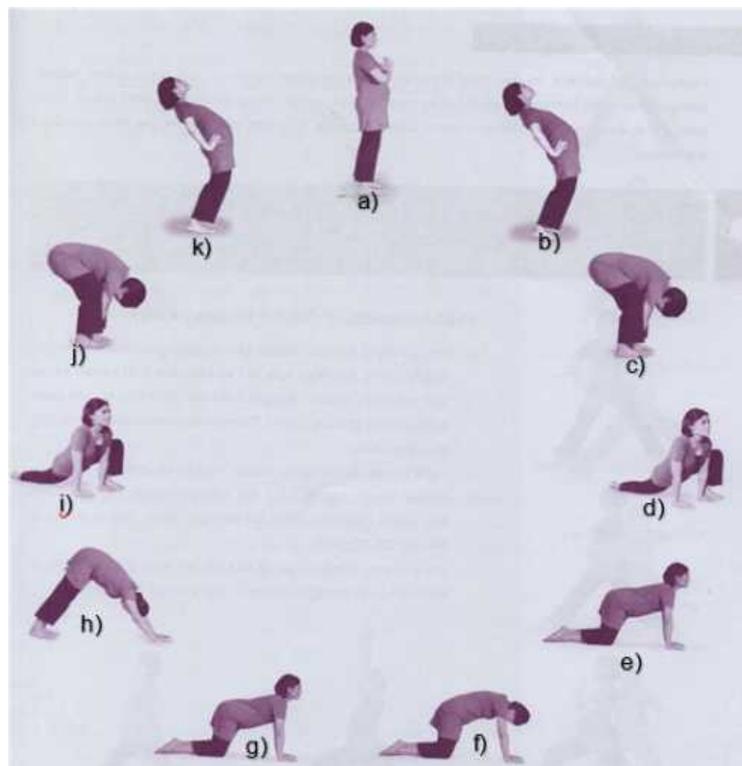


Pemanasan sangat penting sebelum berlatih yoga dalam kehamilan. Pemanasan umumnya dirancang untuk meningkatkan suhu tubuh dan penting untuk memaksimalkan kinerja olahraga dan mengurangi risiko cedera dalam aktivitas fisik. Pemanasan yang dilakukan dengan kesadaran napas akan membuat tubuh relaksasi dan aktif sehingga tubuh akan siap melakukan gerakan-gerakan yoga.

b. Asana yoga prenatal (Pujiastuti Shindu, 2009)

1) *Surya Namaskar* (modifikasi)

Postur matahari yang dilakukan secara mengalir mengikuti tarikan dan hembusan napas (*Vinyasa*). Setiap gerakan dilakukan secara perlahan untuk menyesuaikan dengan perubahan otot dan sendi ibu hamil. Rangkaian gerakan berupa:

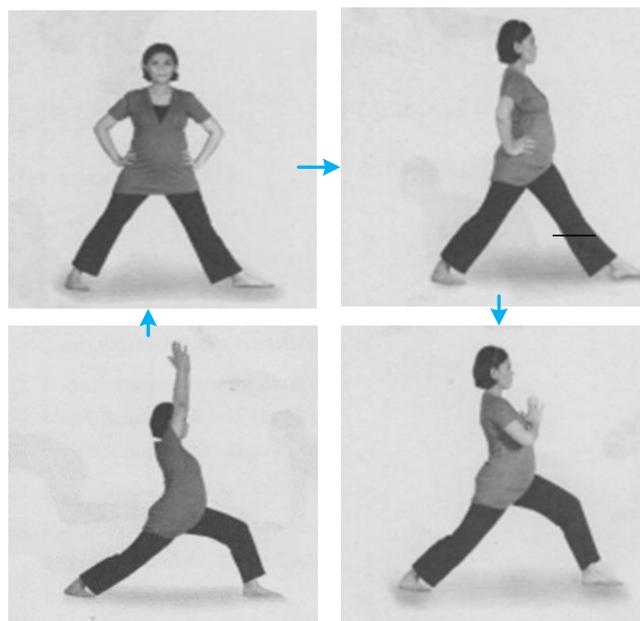


Keterangan:

- | | | |
|-------------------------------------|--|---------------------------|
| a) <i>Tadasana</i> | e) <i>Bharmanasana</i> | i) <i>Anjaneyasana,</i> |
| b) <i>Urdha</i>
<i>Hastasana</i> | f) <i>Marjariasana</i> | j) <i>Uttanasana</i> |
| c) <i>Uttanasana</i> | g) <i>bharmanasana</i> | k) <i>Urdha Hastasana</i> |
| d) <i>Anjaneyasana</i> | h) <i>Adho mukha</i>
<i>Svasana</i> | |

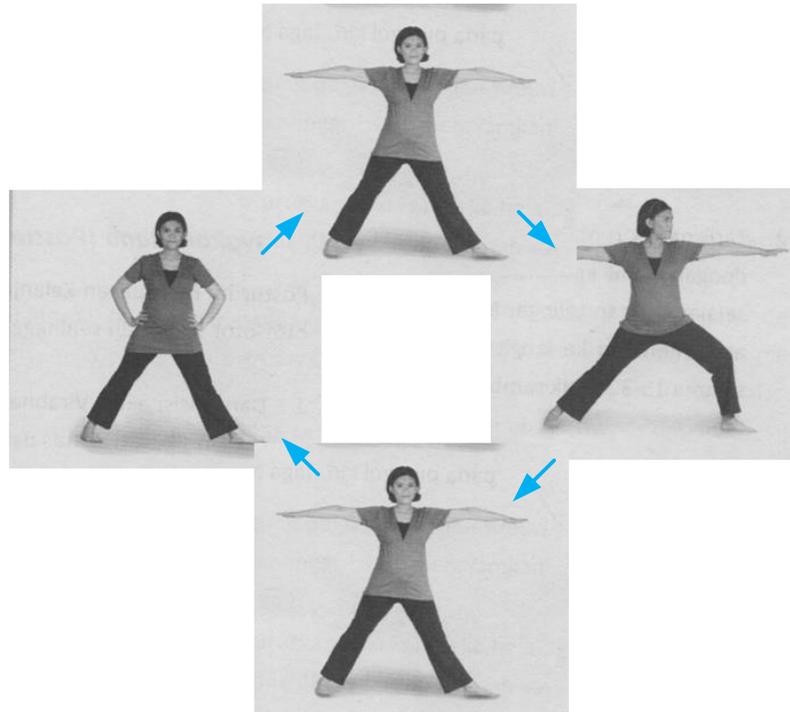
Gambar 2.1 *Surya Namaskar* (modifikasi) (Pujiastuti Shindu, 2009)

1) Postur *Virabdrasana 1* (Postur Pejuang kuat)



Gambar 2.2. Postur *Virabdrasana 1* (Pujiastuti Shindu, 2009)

2) Postur *Virabdrasana 2* (Postur Pejuang pemberani)



Gambar 2.3. Postur *Virabdrasana 2* (Pujiastuti Shindu, 2009)

3) Postur *Viparita Virabdrasana* (prajurit terbalik)



Gambar 2.4. Postur *Viparita Virabdrasana*
(<https://id.depositphotos.com>)



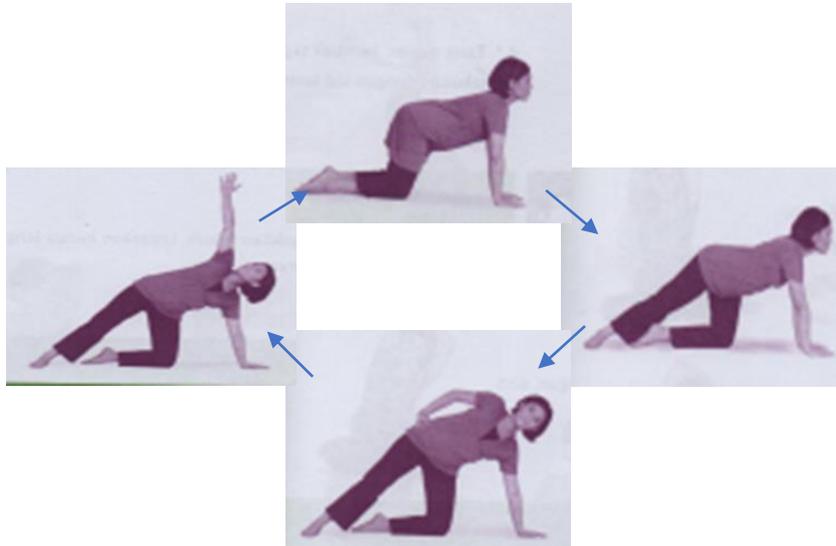
- 4) Postur *Parsvakonasana* (Postur berdiri merentangkan tangan ke samping)



Gambar 2.5. Postur *Parsvakonasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)

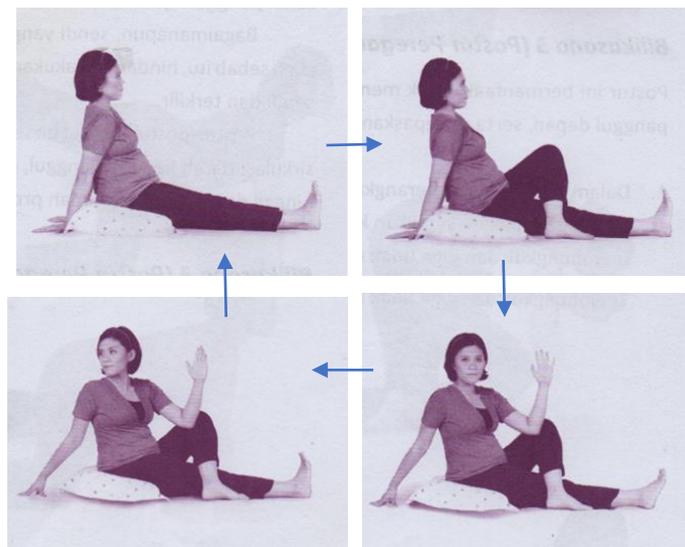


5) Postur *Vasishtasana* (Postur Pesawat Miring)



Gambar 2.6. Postur *Vasishtasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)

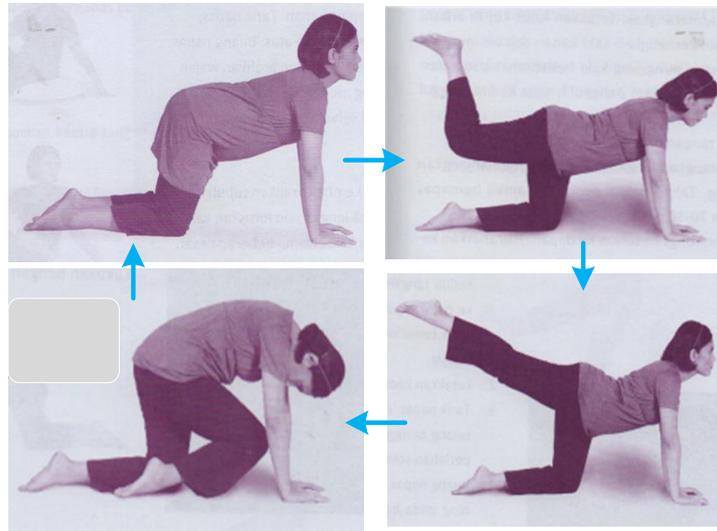
6) Postur *Matsyendrasana* (Postur memuntir)



Gambar 2.7. Postur *Matsyendrasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)

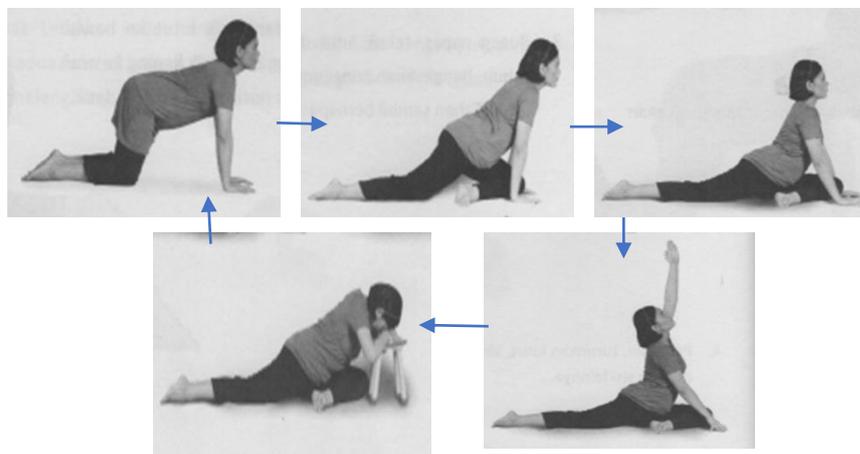


7) Postur *Bilikasana* (Peregangan kucing variasi)



Gambar 2.8. Postur *Bilikasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)

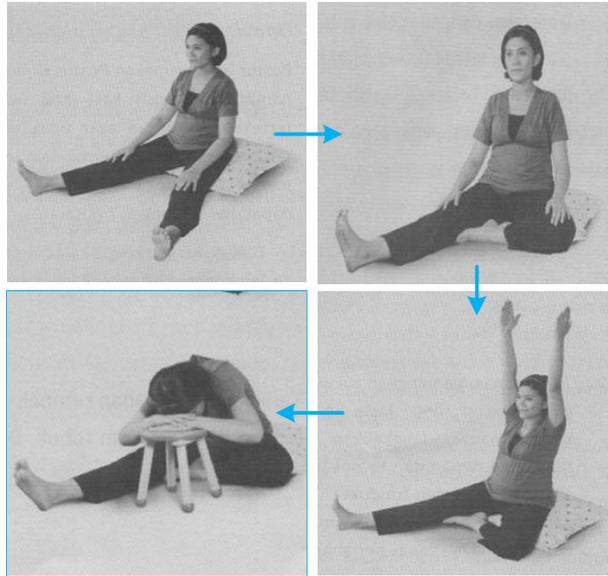
8) Postur *Kapotasana* (Postur burung merpati)



Gambar 2.9. Postur *Kapotasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)

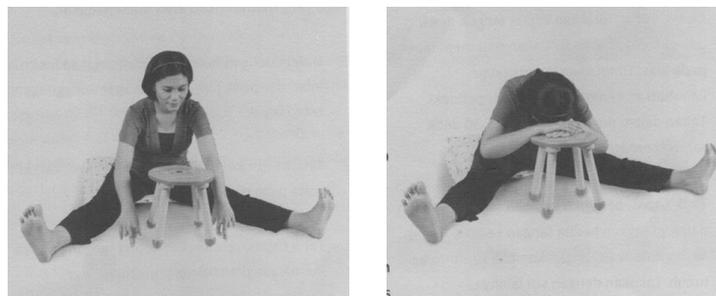


9) Postur *Janusirsasana* (Postur duduk menekuk ke depan)



Gambar 2.10. Postur *Janusirsasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)

10) Postur *Upavista Konasana* (Postur duduk menekuk ke depan)

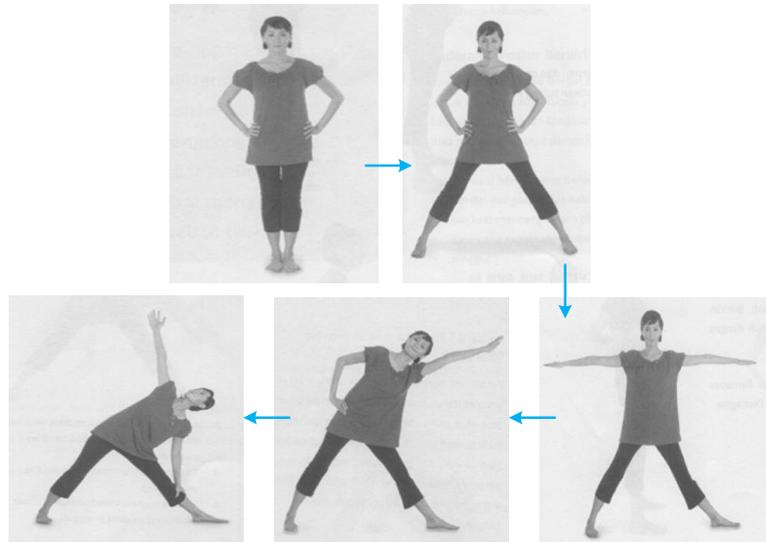


Gambar 2.11. Postur *Upavista Konasana*

(Pujiastuti Shindu, 2009)

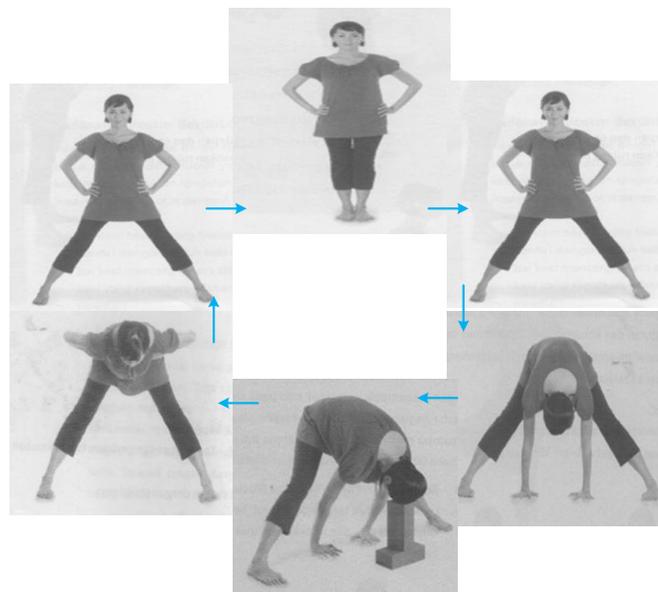


11) Postur *Trikonasana*



Gambar 2.12. Postur *Trikonasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)

12) Prasarita *Padottasana*



Gambar 2.13. Postur *Padottasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)



1) *Postur Ustrasana* (Camel pose)



Gambar 2.14. *Postur Ustrasana* (<https://id.depositphotos.com>)

2) *Postur Resoratif*



Gambar 2.15. *Savasana* (Pujiastuti Shindu, 2009)



Gambar 2.16. *Mudhasana* (Postur anak) (Pujiastuti Shindu, 2009)



c. Relaksasi dan Meditasi

Relaksasi dan meditasi merupakan elemen yang sangat penting dalam berlatih yoga dalam kehamilan. Meditasi adalah sebuah teknik pemusatan pikiran. Ketika kita menggerakkan badan dengan lembut dan perlahan diiringi napas penuh kesadaran maka energi tubuh akan terolah dengan baik. Relaksasi dan menditasi akan membawa kesadaran yang lebih dalam dan mengkondisikan ibu hamil untuk rileks dan tenang.

Meditasi bertujuan melatih pikiran agar dapat tenang dan terpusat dan merasakan kondisi kesadaran yang meluas yang membimbing untuk menyatukan fisik-mental-spiritual (Pujiastuti Shindu, 2009). Saat meditas, napas akan dilatih semakin dalam dan panjang yang dapat menurunkan adrenalin, meredakan ketegangan otot tubuh, menambah daya tahan tubuh, melancarkan aliran darah, mengeluarkan endorphen, mengurangi stress dan ketegangan serta memberi rasa tenang, nyaman, meningkatkan kualitas tidur dan ketentraman jiwa.

Manfaat latihan meditasi teratur saat hamil akan menyebabkan tubuh dan pikiran dalam keadaan rileks sebagai respon dari produksi *hormone endorphen*. Kondisi ini diyakini akan menciptakan lingkungan yang baik untuk perkembangan janin dan menyehatkan ibu hamil (Pujiastuti Shindu, 2009).



2.1.5 Adaptasi Fisiologis Latihan Yoga asana

Secara keseluruhan, yoga asana dapat di bagi menjadi 2 jenis praktik utama yaitu asana dinamis dan asana statis. Latihan asana dinamis adalah serangkaian pose yoga yang dipraktikkan dengan kecepatan konstan dan mungkin termasuk menahan postur selama kurang dari 10 detik sedangkan latihan asana statis dengan menahan pose selama lebih dari 15 hingga 20 detik (Srinivasan, 2021).

Praktik dinamis dengan merangsang sistem saraf simpatik mirip dengan olahraga, tekanan darah dan denyut jantung meningkat, berkeringat, stres sebagian besar pada otot rangka. Gerakan lambat dan terkontrol menghasilkan lebih banyak kontrol dan lebih banyak peregangan otot dan sendi. Juga menghasilkan peningkatan koordinasi neuromuskuler. Gerakan lambat dan terkontrol memiliki efek yang baik pada sendi dengan meningkatkan jangkauan gerakan sendi, membuatnya lebih fleksibel, sekaligus melindungi sendi. Praktik dinamis cocok untuk pemula hingga tingkat menengah (Srinivasan, 2021)

Latihan statis termasuk menahan pose yoga selama lebih dari 15 hingga 20 detik bahkan sampai beberapa jam. Stimulasi untuk sistem saraf parasimpatis, tekanan darah dan detak jantung menurun, tidak berkeringat. Latihan statis untuk tingkat menengah dan lanjutan dan membuat otot lebih



(Malshe, 2018)

Berbagai pose yoga yang telah dimodifikasi untuk ibu hamil dapat dilakukan untuk latihan. Rangkaian sekuens prenatal yoga dengan menggabungkan berbagai pose dan dapat dikategorikan sebagai latihan dinamis(Srinivasan, 2021). Latihan prenatal yoga dapat dikategorikan sebagai aktifitas fisik intensitas ringan sampai moderat. Adapatasi latihan prenatal yoga sama seperti latihan fisik lainnya dapat dibagi menjadi 2 yaitu respon akut dan respon kronis.

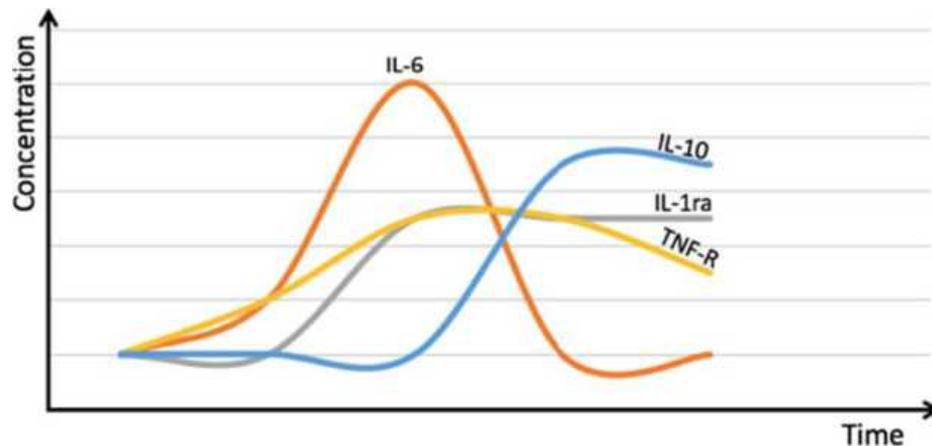
a. Respon akut

Otot rangka yang berkontraksi menghasilkan IL-6 sebagai respon latihan akut. Peningkatan produksi dan puncak IL-6 dalam plasma selama latihan dipengaruhi langsung oleh intensitas latihan, frekuensi dan durasi latihan. Peningkatan kadar IL-6 plasma dikaitkan dengan inflamasi, metabolisme selama latihan jaringan adiposa untuk menginduksi lipogenesis (Febbraio & Pedersen, 2002)(Docherty et al., 2022). Pada latihan fisik, IL-6 memiliki efek ganda proinflamasi dan antiinflamasi. IL-6 memediasi efek antiinflamasinya melalui induksi sitokin antiinflamasi, yaitu IL-10 dan IL-1Ra (Pedersen & Febbraio, 2008). Efek proinflamasinya dimediasi oleh reseptor IL-6 yang dapat larut, sedangkan efek antiinflamasinya dimediasi oleh reseptor yang terikat membran, Gp130. Efek antiinflamasi IL-6 juga terlihat melalui efek penghambatannya

) TNF- α . Telah lama diketahui dan ditunjukkan secara



eksperimental bahwa IL-6 menghambat produksi TNF- α (Docherty et al., 2022).



Grafik 2.1. Sekresi miokin IL-6 pada kondisi latihan fisik (Docherty et al., 2022)

Ketika sitokin pro dan anti inflamasi cukup seimbang, sitokin IL-6 tampaknya memainkan peran penting dalam respon pro dan anti inflamasi, tergantung pada tingkat ekspresinya. Peningkatan puncak kadar IL-6 plasma pada latihan moderat lebih rendah (Cerqueira et al., 2020)

Kontraksi otot pada latihan asana yoga menginduksi peningkatan konsumsi oksigen (Tyagi & Cohen, 2013) dan permintaan energi dengan mendorong peningkatan produksi ROS. Sumber utama produksi ROS selama dan setelah latihan: rantai transpor elektron (ETC) mitokondria dan jalur oksidasi NADPH



Terdapat 2 mekanisme terbentuknya radikal bebas

- 1) Peningkatan kebutuhan oksigen 10 sampai 20 kali saat beraktivitas sehingga jumlah oksigen yang mengalir menuju otot mencapai 100 sampai 200 kali dibandingkan saat beristirahat sehingga meningkatkan produksi radikal bebas dan dapat merusak jaringan,
- 2) Oksigen akan dipompa lebih banyak pada otot yang membutuhkan. Hal ini menyebabkan organ lain seperti hati, ginjal, dan organ lain mengalami hipoksia. Kebutuhan energi yang meningkat akan memicu perubahan ATP menjadi ADP dan AMP. AMP dipecah menjadi asam urat dan xanthin saat reperfusi terjadi. Pada aktivitas aerobik terjadi peningkatan xanthin sampai 10 kali lipat. Proses ini akan menghasilkan radikal bebas dan merusak membran sel dengan peroksidasi lipid.

Pada aktivitas anaerobik terdapat 2 mekanisme yang memicu pembentukan radikal bebas yaitu cedera iskemia-reperfusion yang melibatkan xanthin oksidase dan peradangan. saat latihan berlebihan maka akan berisiko terkena cedera yang akan mengaktifkan sel-sel inflamasi yaitu neutrofil. Neutrofil akan mengeluarkan enzim Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NADPH) yang akan memfagosit zat asing selanjutnya mengeluarkan enzim proteolitik untuk berdegranulasi

nemicu pembentukan radikal bebas. Batas durasi respon akut yang



mulai menunjukkan peningkatan stres oksidatif karena radikal bebas bervariasi antara 90 sampai 120 menit .

b. Respon kronis

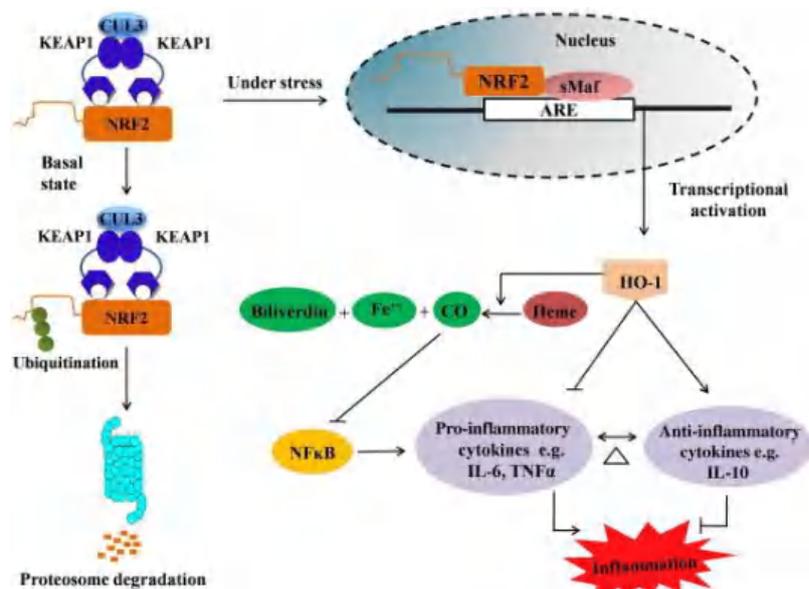
Respon kronis aktivitas fisik secara teratur dapat menurunkan stres oksidatif .ROS mitokondria yang dihasilkan selama olahraga teratur diperlukan untuk aktivasi jalur sinyal primer yang terkait dengan adaptasi otot. Nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2), sebuah faktor transkripsi penginderaan redoks, adalah pengatur utama antioksidan serta kofaktor sitoprotektif lainnya yang bertanggung jawab untuk meningkatkan sistem pertahanan antioksidan (He et al., 2016)

Selama stres oksidatif f2 bebas bertranslokasi ke nukleus, di akan berikatan dengan gen ARE merangsang pembentukan antioksidan endogen (Ahmed et al., 2017). Selain itu, Heme Oxygenase 1 (HO-1) yang merupakan gen target Nrf2 akan mengurangi aktivasi NF- κ B, dan telah terbukti meningkatkan pertahanan antioksidan seluler melalui mekanisme transkripsional yang bergantung pada Nrf2, menunjukkan efek tidak langsung NF- κ B pada regulasi antioksidan.

Indikator stres oksidatif (MDA, POX, dan A2 - PLA2) mengalami penurunan signifikan serta status oksidatif (superoksida dismutase (SOD) dan aktivitas katalase) meningkat setelah empat bulan latihan yoga (et al., 2013).



HO-1 yang diregulasi mengkatalisis heme menjadi CO, bilirubin, dan Fe²⁺. CO bertindak sebagai penghambat jalur NF-κB yang menyebabkan penurunan ekspresi sitokin proinflamasi, sedangkan bilirubin juga berperan sebagai anti-inflamasi. Selain itu, HO-1 secara langsung menghambat sitokin proinflamasi serta mengaktifkan sitokin antiinflamasi.



Gambar

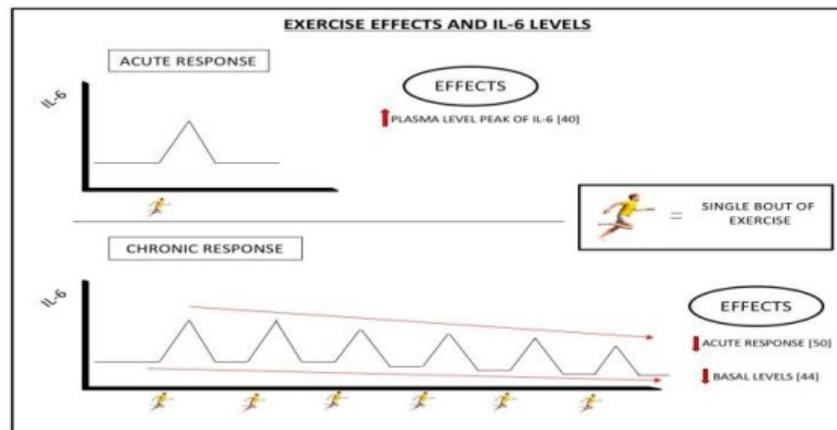
2.17. Peran anti-inflamasi sumbu Nrf2 (Ahmed et al., 2017)

Latihan fisik yoga teratur secara teratur mengurangi puncak peningkatan kadar IL-6, sehingga melemahkan efek akut. Penelitian Nugent et.al (2021) latihan yoga dapat menurunkan kadar IL-6 (Nugent et al., 2021). Penurunan puncak kadar IL-6 plasma ini, terlihat setelah hanya satu sesi olahraga pada individu yang rutin berolahraga, juga diamati pada



basal IL-6, sehingga orang yang rutin berolahraga memiliki kadar yang lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak banyak bergerak (O-Junior et al., 2018)

Respon kronik aktivitas fisik didapat setelah individu melakukan aktivitas fisik secara teratur selama 8 sampai 12 minggu (E. Anderson & Durstine, 2019).



Grafik 2.2 Respon akut dan respon kronik latihan fisik (Gómez-Rubio & Trapero, 2019).

Kontraksi otot rangka berhubungan dengan hipoksia sementara, yang mungkin terjadi ketika tekanan oksigen turun sebagai respons terhadap latihan dinamis akut. Kondisi hipoksia mengakibatkan terjadinya akumulasi HIF-1 α dalam sitoplasma terjadi dengan cepat. Setelah mengalami fosforilasi, HIF-1 α translokasi ke inti sel untuk dimerisasi dengan pasangannya HIF-1 β , membentuk faktor transkripsi HIF-1. Setelah heterodimerisasi dengan HRE, HIF menginduksi transkripsi berbagai gen termasuk eritropoietin (EPO)(Lundby et al., 2006). EPO merupakan hormon



angontrol eritropoesis. Pada duodenum HIF-2 α distabilkan yang α sis Dcytb dan DMT 1 dengan mengikat HREs (Cyril Renassia & 'eyssonnaux, 2006).

2.2 Anemia Defisiensi Besi Pada Ibu Hamil

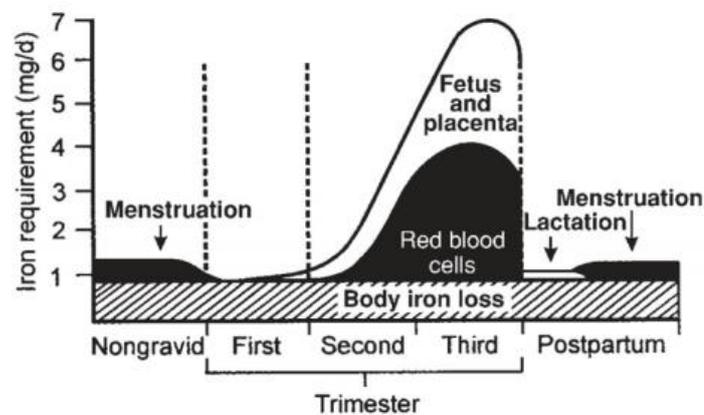
Prevalensi global anemia pada kehamilan diperkirakan sekitar 40%. Anemia adalah suatu keadaan dimana kadar hemoglobin (Hb) dalam darah kurang dari normal. WHO mendefinisikan anemia dalam kehamilan sebagai konsentrasi hemoglobin (Hb) kurang dari 11 g/dl (WHO, 2021). Di Indonesia diperkirakan sebagian besar anemia terjadi karena kekurangan zat besi sebagai akibat dari kurangnya asupan makanan sumber zat besi khususnya sumber pangan hewani (besi heme). Sumber utama zat besi adalah pangan hewani (besi heme), seperti: hati, daging (sapi dan kambing), unggas (ayam, bebek, burung), dan ikan. Zat besi dalam sumber pangan hewani (besi heme) dapat diserap tubuh antara 20-30% (Kemenkes RI, 2018).

Berbagai penyebab anemia antara lain karena defisiensi zat besi yang merupakan penyebab utama anemia pada ibu hamil jika dibandingkan dengan defisiensi zat gizi lain (Vinet & Zhedanov, 2010). Anemia defisiensi besi yang tidak terdiagnosis dan tidak diobati akan berdampak besar pada kesehatan ibu dan janin. Anemia secara umum akan menyebabkan kelelahan dan penurunan kapasitas kerja,



ebutuhan zat besi selama kehamilan secara signifikan lebih tinggi
keadaan tidak hamil. Kebutuhan zat besi fisiologis pada wanita
ra-kira setara dengan 1000–1200 mg untuk berat rata-rata 55

kg. Jumlah ini mencakup hampir 350 mg terkait dengan pertumbuhan janin dan plasenta, sekitar 500 mg terkait dengan peningkatan massa sel darah merah dan sekitar 250 mg terkait dengan kehilangan darah saat persalinan. Kebutuhan kebutuhan zat besi selama kehamilan, pada trimester pertama (0,8 mg / hari), dan pada trimester ketiga (3,0–7,5 mg / hari).



Grafik 2.3. Perkiraan Kebutuhan Zat Besi Harian pada Ibu Hamil dengan berat 55 Kg (Koenig et al., 2014)

1. Tahapan Terjadinya Anemia Defisiensi Besi

Terjadinya anemia defisiensi besi berlangsung melalui 3 tahap (Wibowo et al., 2021)

Stadium 1 : Deplesi besi Deplesi cadangan besi ditandai dengan penurunan serum ferritin (<40 µg/L), sedangkan pemeriksaan hemoglobin

si serum masih normal. Pada stadium ini terjadi peningkatan besi di usus.



Stadium 2: Eritropoiesis defisiensi besi Apabila keadaan deplesi besi terus berlanjut, cadangan besi akan menjadi sangat rendah, sehingga penyediaan besi untuk eritropoiesis berkurang. Kondisi ini disebut eritropoiesis defisiensi besi, dimana manifestasi klinis anemia belum terlihat dan kadar hemoglobin masih normal. Pemeriksaan laboratorium didapatkan penurunan besi serum (SI) dan saturasi transferin, sedangkan Total Iron Binding Capacity (TIBC) meningkat.

Stadium 3 : Anemia defisiensi besi Pada anemia defisiensi besi sudah terjadi gangguan fungsi, ditandai dengan penurunan kadar Hb, MCV, MCH disamping penurunan kadar feritin dan kadar besi di dalam serum. Gambaran darah tepi didapatkan mikrositik dan hipokromik. Pada kondisi ini biasanya manifestasi klinis anemia dapat mulai terlihat

Tabel 2.1 Parameter Tahapan Anemia Defisiensi Besi

Parameter	Tahap 1 Normal	Tahap 2 Sedikit menurun	Tahap 3 Menurun jelas
Cadangan besi (mg)	< 100	0	0
Fe serum (ug/dl)	normal	< 60	< 40
TIBC (ug/dl)	360-390	>390	>410
Saturasi transferin (%)	20-30	<15	<10
Feritin serum (ug/dl)	<20	<12	<12
Sideroblas (%)	40-60%	<10	<10
FEP (ug/dl)	>30	>100	>200
MCV	normal	normal	Menurun

Sumber : *Iron Metabolism and Iron Deficiency*, (Lukens, 1995)
Iron Deficiency Anemia, (Hillman, 1995)



Pada ibu hamil, perubahan hemodinamik memudahkan sistem kardiovaskuler pada ibu memenuhi kebutuhan janin sambil mempertahankan status kardiovaskulernya sendiri. Perubahan-perubahan ini disebabkan oleh peningkatan kadar estrogen, progesterone dan prostaglandin. Peningkatan volume darah total sekitar 30% sampai 50% pada kehamilan tunggal, menyebabkan hemodilusi pada wanita hamil. Peningkatan massa sel darah merah sekitar 33% dan volume plasma 75% dari nilai sebelum hamil, mengakibatkan penurunan kadar hematokrit yang dikenal sebagai anemia fisiologis. Hemodilusi merupakan perubahan fisiologis dalam kehamilan yang bermanfaat meringankan beban jantung. Penambahan volume darah *cardiac output* meningkat, dengan viskositas yang rendah kerja jantung jadi berkurang.

2. Dampak Anemia pada Kehamilan

Besi merupakan elemen penting yang terlibat dalam berbagai fungsi fisiologis dan aktivitas seluler. Ini mewakili kofaktor untuk banyak enzim, dan terlibat dalam transportasi oksigen oleh Hb dalam sel darah merah dan juga dalam proses seluler yang berbeda, termasuk sintesis DNA dan reaksi reduksi oksidasi. Kadar zat besi yang tidak memadai menentukan penurunan fungsi enzim dan produksi sel darah merah yang rendah yang mengakibatkan penurunan suplai oksigen ke jaringan. Karena efek ini,



gan zat besi dan anemia defisiensi besi dapat menyebabkan i efek fisik dan kognitif (Suega, 2016).

Ibu hamil anemia menunjukkan gejala, seperti kelelahan, konsentrasi yang buruk, penurunan kapasitas kerja. Ibu hamil dengan anemia memiliki peningkatan risiko komplikasi seperti peningkatan kerentanan terhadap infeksi, insufisiensi kardiovaskular, risiko syok hemoragik yang lebih tinggi. Anemia defisiensi besi pada Ibu dapat menyebabkan gangguan kinerja fisik, kesulitan bernapas, kelelahan, palpitasi, kesulitan tidur, penurunan kinerja kognitif, dan perilaku serta depresi postpartum. Anemia pada kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko preeklamsia, perdarahan pasca salin, infeksi, dan lama rawat inap (Rukini et al., 2016). Risiko kematian ibu memiliki korelasi langsung dengan tingkat keparahan anemia defisiensi besi (Vinet & Zhedanov, 2010).

Anemia pada kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko berat badan lahir rendah dan kelahiran prematur, terutama jika defisiensi zat besi terjadi pada trimester pertama dan kedua kehamilan. Zat besi penting untuk perkembangan awal plasenta, yang menjaga kehamilan dan menyediakan nutrisi dan oksigen untuk janin yang sedang berkembang. Meningkatnya persalinan prematur pada ibu hamil juga terkait dengan beratnya anemia. Dalam kasus anemia sedang atau berat, risikonya kira-kira dua kali lipat, sedangkan pada anemia ringan meningkat sekitar 10-40% (Vinet & Zhedanov, 2010).



Pada bayi dapat menyebabkan kematian intra uterin, infeksi, dan simpanan zat besi yang rendah pada bayi baru lahir. Besi berperan penting sebagai kofaktor enzim dan protein yang terlibat dalam proses perkembangan sistem saraf pusat. Oleh karena itu, kekurangan zat besi mungkin terkait dengan konsekuensi yang signifikan, berdampak negatif pada oligodendrosit yang mengubah mielinisasi, dan mengganggu transmisi saraf. Kekurangan zat besi meningkatkan risiko kinerja kognitif, motorik, sosial-emosional yang buruk, dan mengganggu perkembangan neurofisiologis (Rahman et al., 2016)

2.3 Kehamilan Dengan *Overweight*/Obesitas

Kelebihan berat badan (*overweight*) dan obesitas diklasifikasikan berdasarkan Indeks Massa Tubuh (BMI=berat (kg)/tinggi (m)). Untuk orang dewasa, WHO mendefinisikan kelebihan berat badan dan obesitas sebagai berikut: kelebihan berat badan adalah BMI lebih besar dari atau sama dengan 25 kg/m²; dan obesitas adalah BMI lebih besar dari atau sama dengan 30 kg/m².

Orang Asia cenderung memiliki BMI 2-3 kg / m² lebih rendah daripada Kaukasia untuk jumlah lemak tubuh, usia, dan jenis kelamin yang sama, sebagian karena perbedaan ukuran tubuh dan massa otot.

Interpretasi BMI disesuaikan untuk etnis Asia. Klasifikasi kelebihan berat

overweight) adalah 23 – 24.9 dan lebih atau sama dengan 25



diklasifikasikan Kegemukan (*Obesitas*) (Lim et al., 2017; WHO expert consultation, 2004).

Selama kehamilan, peningkatan yang signifikan dalam total plasma membuat korelasi menjadi kurang kuat. Oleh karena itu tidak valid untuk menggunakan BMI untuk mengklasifikasikan *overweight* dan obesitas selama kehamilan. Obesitas dikaitkan dengan keadaan inflamasi kronis tingkat rendah. Kondisi ini ditandai oleh produksi sitokin abnormal, peningkatan protein fase akut dan aktivasi jalur sinyal inflamasi.

Peningkatan jaringan adiposa dikaitkan dengan reaksi inflamasi yang menginduksi resistensi insulin dan gangguan kardiovaskular. Jaringan adiposa terdiri dari adiposit (sel lemak) dan sel stroma jaringan ikat, yang meliputi sel endotel, fibroblas, dan sel hematopoetik. Jaringan adiposa merupakan sumber mediator inflamasi dengan efek lokal dan sistemik. Adiposit dan sel fraksi vaskular stroma dapat mensekresi sitokin inflamasi seperti TNF, IL6, dan CCL2 (MCP-1). Ini memiliki efek autokrin dan parakrin lokal, tetapi juga dapat berkontribusi pada peningkatan kadar sirkulasi pada obesitas, dengan efek sistemik termasuk modulasi pensinyalan insulin otot hati dan rangka, dan efek potensial pada plasenta (Denison et al., 2010). TNF alfa, IL-6, IL-10, leptin dan adiponektin adalah bagian dari lebih dari 50 “adipokines” yang berbeda, peptida yang
in dari jaringan adiposa putih. Mereka beredar dalam darah ibu dan



memainkan peran penting dalam morbiditas spesifik obesitas (Arabin & Stupin, 2014)

Plasenta menghasilkan adipokin mirip dengan jaringan adiposa putih, hanya kekurangan adiponektin, penanda peningkatan sensitivitas insulin. Chalier dkk. menunjukkan bahwa jumlah makrofag CD14+ dan CD68+ di plasenta wanita obesitas meningkat tiga kali lipat dibandingkan wanita dengan berat badan normal. Makrofag ini menghasilkan pro-inflamasi sitokin sebagai TNF- α dan IL-6 (Arabin & Stupin, 2014). Penelitian Dao, 2015 ; terhadap terhadap 15 wanita hamil gemuk dan 15 wanita hamil kurus, didapatkan kadar hepsidin lebih tinggi pada trimester kedua pada wanita hamil obesitas dibandingkan wanita non-obesitas dan berkorelasi positif dengan CRP (Dao et al., 2013). Perubahan inflamasi lokal pada wanita hamil obesitas juga tercermin dalam peningkatan konsentrasi plasma peptida C-reaktif (CrP) dan IL-6. Menariknya, makrofag CD14+ berasal dari ibu tetapi bukan berasal dari janin (Arabin & Stupin, 2014).

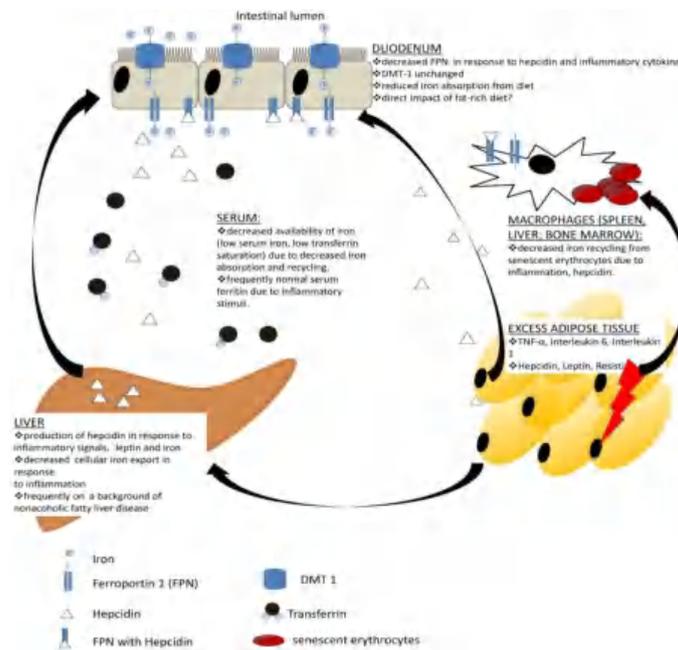
Sumber terpenting dari sirkulasi IL-6 adalah jaringan adiposa. Ketidakseimbangan dalam produksi IL-6 tampaknya berhubungan langsung dengan BMI.. Beberapa penelitian melaporkan korelasi positif antara IL-6 dengan obesitas ibu hamil. Selain usia kehamilan dan BMI, faktor lain seperti etnis dan persentase adipositas dapat mempengaruhi

adipokin IL-6 (Pendelowski et al., 2017).



Penelitian pada wanita obesitas menunjukkan penyerapan Fe yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang kelebihan berat badan dan berat badan normal (Arabin & Stupin, 2014). Penurunan zat besi tubuh pada wanita obesitas diakibatkan oleh peningkatan feritin karena peradangan, oleh karena itu tidak mencerminkan simpanan zat besi yang sebenarnya. Feritin suatu pertanda inflamasi yang dikaitkan dengan obesitas. Pada beberapa penelitian dikatakan bahwa feritin merupakan pertanda inflamasi daripada pertanda status besi pada obesitas atau kelebihan berat badan. Feritin berada dalam kesetimbangan dengan simpanan tubuh dan konsentrasinya menurun pada awal perkembangan defisiensi zat besi. Konsentrasi feritin serum yang rendah merupakan indikator sensitif defisiensi zat besi. Obesitas berkaitan dengan anemia karena penimbunan lemak dan inflamasi kronis di jaringan adiposa dapat menurunkan penyerapan zat besi. Kadar hemoglobin menurun seiring dengan meningkatnya BMI (Wijayanti et al., 2019).





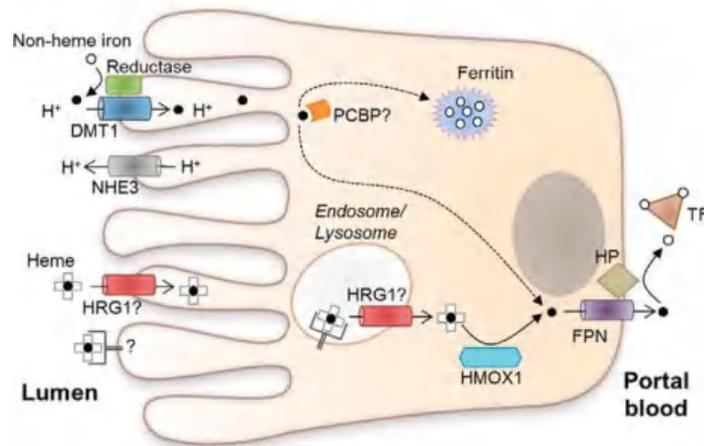
Gambar 2.18 Hubungan obesitas dengan defisiensi besi (Arabin & Stupin, 2014)

2.4 Metabolisme Zat Besi

Sumber zat besi untuk metabolisme besi berasal dari makanan dan proses penghancuran eritrosit (daur ulang) di retikulo endotelial oleh makrofag. Penyerapan zat besi dari makanan mengkompensasi kehilangan zat besi (perdarahan) atau kebutuhan yang meningkat (kehamilan, masa kanak-kanak, hipoksia) dan simpanan zat besi di hati berfungsi sebagai penyangga (U.Muckenthaler et al., 2017).



2.4.1 Penyerapan Besi oleh Enterosit



Gambar 2.19 Metabolisme zat besi enterosit (Knutson, 2017)

Sumber zat besi dalam bentuk zat besi heme atau non-heme. Heme (besi-protoporfirin IX) ditemukan dalam daging, unggas, dan makanan laut dan terutama berasal dari hemoglobin dan mioglobin. Besi non-heme terdapat pada berbagai bentuk besi anorganik (besi pada tanaman).

Penyerapan besi terjadi di *brush border* enterosit di duodenum. Besi non-heme diserap dalam suana mikro asam pada permukaan proksimal duodenum diangkut melintasi membran apikal enterosit melalui DMT1 (SLC11A2). DMT1 menjadi satu-satunya pengeksport besi non-heme. DMT1 berfungsi optimal pada pH asam. DMT1 hanya mengangkut Fe^{2+} . Sebagian besar zat besi non heme adalah Fe^{3+} . Reduksi Fe^{3+} menjadi

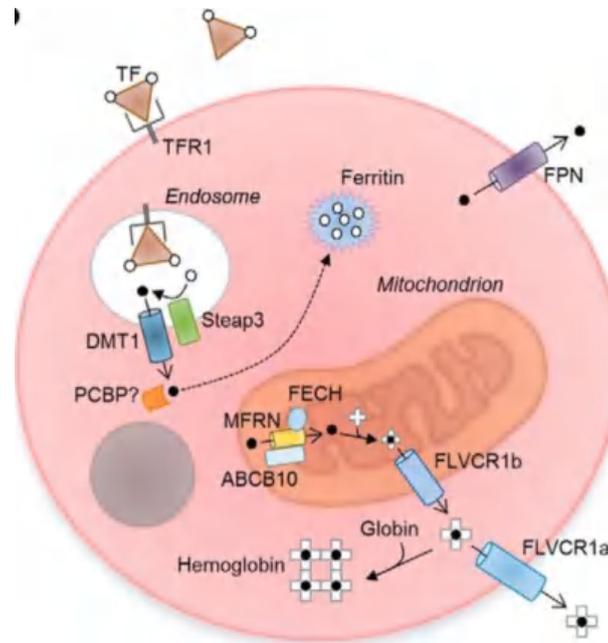


dimediasi oleh *ferrereductase duodenal cytochrome B* (Dcytb) yang di membran apikal enterosit. Besi dalam enterosit ditentukan oleh besi tubuh. Jika simpanan besi penuh, sebagian besar akan

disimpan dalam feritin dan kemudian hilang ketika enterosit dilepas dari ujung villi (Collins & Anderson, 2012). Mekanisme absorpsi besi heme dan non heme sedikit berbeda. Besi heme diserap melalui reseptor spesifik *Heme carrier protein 1* (HCP-1), yang berada pada enterosit duodenum (Wibowo et al., 2021). Besi diangkut keluar dari enterosit dan masuk ke darah portal melalui FPN1 (SLC40A1) yang terletak di membran basolateral. Ferroportin hanya mengangkut Fe^{2+} . Oksidasi Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} dikatalisasi oleh ferroksidase. Feroksidasi usus yang paling baik dicirikan adalah hephaestin. Bagaimana besi yang diambil oleh DMT1 pada membran apikal melintasi sitosol untuk mencapai FPN1 basolateral tidak diketahui (Knutson, 2017). Regulasi FPN di tentukan oleh hepsidin. Meningkatnya hepsidin menurunkan regulasi FPN serta menghilangkannya dari permukaan sel. Penurunan aktivitas dari ferroportin ini menyebabkan penurunan pelepasan zat besi ke sirkulasi dari duodenum dan sistem retikuloendotelial. Sebaliknya, apabila kadar hepsidin rendah, ferroportin akan dapat bekerja sehingga Fe^{2+} dapat dilepaskan dari enterosit, dimana akan dioksidasi lagi menjadi Fe^{3+} untuk berikatan pada protein transferin di sirkulasi (Collins & Anderson, 2012).



2.4.2 Metabolisme Besi dalam Prekursor Eritrosit



Gambar 2.20 Metabolisme Besi Prekursor Eritrosit (Knutson, 2017).

Lebih dari 95% besi dalam plasma terikat pada transferin protein transpor yang beredar, yang mengantarkan sebagian besar besinya ke prekursor eritrosit yaitu sel-sel progenitor eritroid dari sumsum tulang yang berdiferensiasi menjadi sel darah merah matang. Setiap hari, 25 mg besi diambil ke dalam sel-sel ini untuk mendukung produksi harian 200 miliar sel darah merah baru. Prekursor eritrosit mengambil besi hampir secara eksklusif dari transferin melalui reseptor transferin 1 (TFR1). Diperkirakan 80% dari total TFR1 seluler tubuh terletak di sumsum eritroid manusia



Ketika transferin berikatan dengan TFR1 pada permukaan sel, sel tersebut diinternalisasi ke dalam endosom, yang menjadi an, menyebabkan pelepasan besi (terdisosiasi) dari transferrin,

dan tetap terikat dengan reseptornya. Ferrireduktase endosom STEAP3 (*Six-Transmembrane Epithelial Antigen Of Prostate 3*) mereduksi Fe³⁺ menjadi Fe²⁺, yang kemudian diangkut ke dalam sitosol melalui DMT1. Dalam prekursor eritrosit, besi turunan transferin yang memasuki sitosol hampir semuanya diarahkan ke mitokondria, tempat heme disintesis (Knutson, 2017).

Besi melintasi membran mitokondria bagian dalam melalui mitoferrin 1 (SLC25A37) dalam sel eritroid. Sel non-eritroid mengambil ke dalam mitokondria melalui mitoferrin 1 dan mitoferrin 2 paralognya (SLC25A38). Asosiasi mitoferrin 1 dengan ferrochelatase, enzim terminal dalam sintesis heme yang menyisipkan besi dalam protoporfirin IX untuk menghasilkan heme, kemungkinan berfungsi untuk menggabungkan transportasi besi ke dalam mitokondria untuk biosintesis heme. Heme tampaknya diangkut keluar dari mitokondria melalui isoform b dari FLVCR1 (*Feline Leukemia Virus Subgroup C Cellular Receptor 1*) (Knutson, 2017). Meskipun merupakan konsumen besi yang paling banyak di dalam tubuh, prekursor eritrosit secara melimpah mengekspresikan ferroportin pada membran plasma dan oleh karena itu mampu mengeksport besi non-heme.

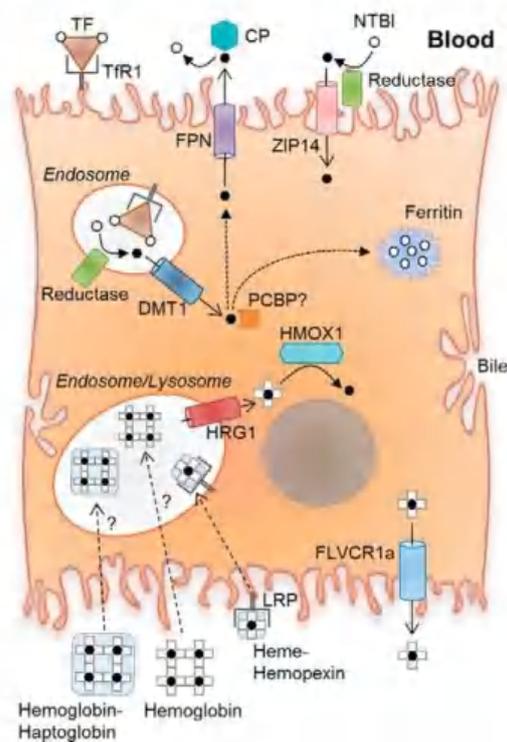


Metabolisme Besi Hepatosit

Hepatosit mengambil besi dalam berbagai bentuk: besi terikat (TBI), besi tidak terikat transferin (NTBI), hemoglobin, dan heme

TBI diambil oleh endositosis yang dimediasi reseptor setelah berikatan dengan reseptor transferin1 (TFR1) yang terletak di membran sinusoidal. Pengasaman endosom menyebabkan transferin melepaskan Fe^{3+} nya, yang kemudian direduksi menjadi Fe^{2+} dan kemudian diangkut ke dalam sitosol melalui DMT1. Meskipun hepatosit mampu mengambil TBI, jalur ini mungkin minimal dalam keadaan normal karena hepatosit adalah situs utama penyimpanan zat besi, dan kondisi penuh zat besi menurunkan regulasi ekspresi TFR1. Studi perfusi telah menunjukkan bahwa hanya 3% besi yang terikat pada transferin yang diambil oleh hati tikus normal (Anderson & Shah, 2013; Knutson, 2017)





Gambar 2.21 Metabolisme Zat Besi Hepatosit (Knutson, 2017)

Besi yang bersirkulasi ekstraseluler dalam plasma dalam bentuk besi terikat transferrin terlarut, dan bila ada kelebihan besi, sebagai besi tidak terikat transferin (NTBI), yang terikat pada protein serum. NTBI mengacu pada campuran heterogen dari besi dengan berat molekul rendah yang dapat dideteksi dalam plasma ketika saturasi transferin melebihi 75%. NTBI diambil oleh hati melalui Zrt-Irt-like protein (14ZRT14), transporter ion logam transmembran yang terletak di membran sinusoidal hepatosit. ZIP14 adalah mekanisme penyerapan NTBI utama, dan mungkin satu-satunya, di hepatosit. Mengingat bahwa ZIP14 mengangkut Fe^{2+} tetapi tidak Fe^{3+} ,

reduksi, kemungkinan melibatkan reduktase, diperlukan untuk pan NTBI plasma yang dimediasi ZIP14 (Knutson, 2017).

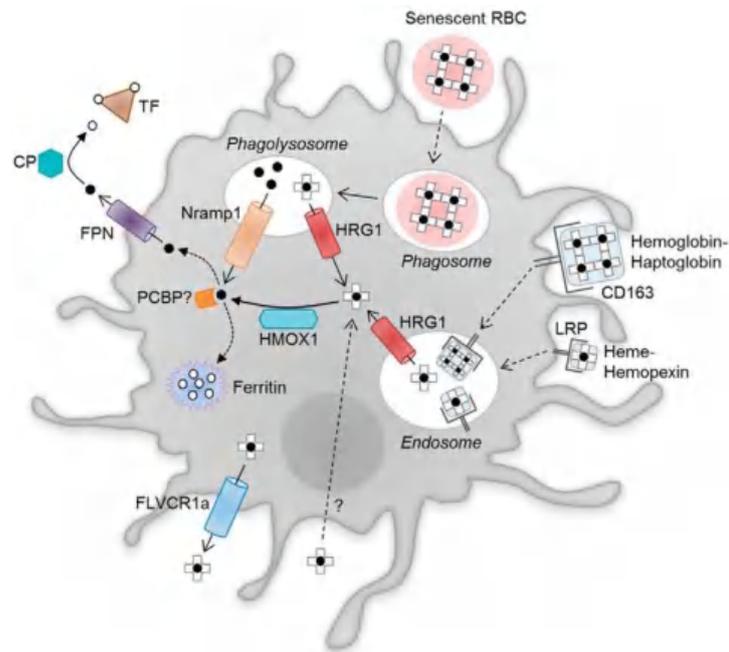


Hepatosit mengekspresikan reseptor transferin (TfR) 1 dan homolog, TfR2. Dalam kondisi pH netral, Tf mengikat dua atom besi dengan afinitas tinggi, dan diedarkan dalam darah sebagai Fe^{3+} -Tf. Fe^{3+} -Tf berikatan dengan TfR1 pada permukaan membran sel dan membentuk kompleks yang kemudian dibawa ke hepatosit melalui endositosis (E. R. Anderson & Shah, 2013).

Hepatosit memiliki kapasitas penyimpanan zat besi yang besar. Setelah besi memasuki hepatosit, bagian yang tidak digunakan disimpan dalam inti feritin, yang sebelumnya dioksidasi menjadi Fe^{3+} oleh ferroksidase dalam subunit H feritin. Sintesis feritin, seperti protein TfR, juga diatur oleh pengikatan protein IRP di wilayah mRNA IRE, dan ketika konsentrasi besi dalam sel meningkat, jumlah protein feritin meningkat (Takami & Sakaida, 2011). Besi dilepaskan dari hepatosit melalui ferroportin yang terletak di membran sinusoidal. Mobilisasi besi dari hepatosit juga membutuhkan seruloplasmin, suatu ferroksidase yang bersirkulasi homolog dengan ferroksidase hephaestin usus. Seperti hephaestin, seruloplasmin mengoksidasi Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} untuk dimuat ke apotransferrin. Hepatosit berfungsi dalam pengumpulan dan katabolisme kelebihan heme (Knutson, 2017),



2.4.4 Metabolisme Besi Makrofaq



Gambar 2.22 Metabolisme besi makrofaq (Knutson, 2017)

Sel darah merah tua atau rusak dibersihkan dari sirkulasi oleh makrofag hati, limpa, dan sumsum tulang, yang secara kolektif disebut sebagai sistem retikuloendotelial (RES). Setiap hari, makrofag RES mendapatkan kembali dan mendaur ulang 25 mg besi dari sel darah merah, hampir semuanya dikembalikan ke sumsum tulang untuk digabungkan kembali ke dalam heme yang baru disintesis dalam prekursor eritrosit. Sebagai perbandingan, hanya sekitar 1-2 mg besi yang diserap setiap hari oleh enterosit, menunjukkan bahwa sebagian besar besi yang digunakan

untuk sintesis RBC berasal dari besi yang didaur ulang oleh RES (Ganz,



Selama eritrofagositosis, makrofag menelan dan menginternalisasi sel darah merah ke dalam fagosom, yang bergabung dengan lisosom menjadi fagolisosom. Enzim hidrolitik di dalam fagolisosom mendegradasi sel darah merah dan hemoglobinnya untuk melepaskan heme, yang ditranslokasikan melintasi membran fagolisosom ke dalam sitosol melalui HRG1. Dalam makrofag RES, HRG1 secara khusus melokalisasi ke eritrofagolisosom dan diregulasi oleh eritrofagositosis. Heme sitosolik menginduksi ekspresi HMOX1, suatu enzim terikat retikulum endoplasma yang menghadap ke sitoplasma yang mendegradasi heme menjadi besi, CO, dan biliverdin. Telah diusulkan bahwa beberapa heme dapat terdegradasi dalam fagolisosom untuk melepaskan besi yang diangkut ke dalam sitosol melalui NRAMP1 (protein makrofag terkait resistensi alami 1), homolog DMT1 yang terletak di membran fagolisosom (Ganz, 2016a; Knutson, 2017).

Makrofag juga dapat mengambil hemoglobin dan heme dari sirkulasi. Hemoglobin muncul dalam plasma darah terutama dari hemolisis intravaskular, suatu proses fisiologis yang menyumbang setidaknya 10% dari kerusakan sel darah merah pada individu normal. Hemoglobin dalam plasma berikatan dengan protein fase akut haptoglobin untuk membentuk kompleks hemoglobin-haptoglobin yang dikenali oleh reseptor pemulung CD163 yang secara eksklusif diekspresikan pada makrofag. Hemoglobin terikat pada haptoglobin juga dapat diambil oleh CD163. Receptor ini yang luas dapat menguras haptoglobin plasma, sehingga



menimbulkan hemoglobin bebas. Ketika ini terjadi, hemoglobin besi (Fe^{2+}) menjadi teroksidasi menjadi hemoglobin besi (Fe^{3+}), menghasilkan pelepasan heme, yang mengikat glikoprotein plasma hemopexin. Hemopexin menyerap heme dalam bentuk non-reaktif dan mengangkutnya ke hati, di mana ia diambil oleh sel Kupffer melalui LRP (protein terkait reseptor lipoprotein densitas rendah, juga dikenal sebagai CD91). Setelah endositosis, heme dilepaskan dari hemopexin dan diangkut ke sitosol, di mana ia dikatabolisme oleh HMOX1 (Ganz, 2016a; Knutson, 2017).

Sumber zat besi untuk metabolisme besi berasal dari makanan dan proses penghancuran eritrosit (daur ulang) di retikulo endotelial oleh makrofag. Penyerapan zat besi dari makanan mengkompensasi kehilangan zat besi (perdarahan) atau kebutuhan yang meningkat (kehamilan, masa kanak-kanak, hipoksia) dan simpanan zat besi di hati berfungsi sebagai penyangga (U.Muckenthaler et al., 2017).

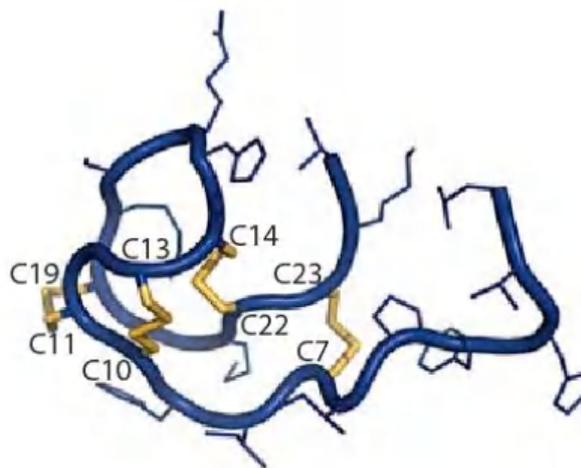
2.5 Hepsidin

Hepsidin disintesis oleh hati sebagai protein precursor 84-asam amino-(prohepsidin). Prohepsidin dipotong untuk membentuk lapisan hepsidin aktif secara biologis, yaitu suatu peptide 25 asam amino. Hepsidin berinteraksi dengan eksporter besi sel feroportin, dan memicu internalisasi radasinya. Oleh karena itu hepsidin menurunkan penyerapan besi



di usus dan mencegah daur ulang besi di makrofaq. Efek ini menyebabkan penurunan kadar besi dalam darah. Saat kadar besi plasma tinggi, sintesis hepsidin di hati meningkat sehingga menurunkan penyerapan besi dan daur ulang besi di makrofag. Hal sebaliknya terjadi saat kadar besi plasme rendah (Robert K. Murray, 2016).

2.5.1 Struktur Hepsidin



Gambar 2.23 Struktur Hepsidin (Nemeth and Ganzo, 2009)

Hepsidin, juga disebut *Liver-expressed antimicrobial peptides (LEAPs)*, adalah peptida asam amino 20 sampai 25 sebagai respon terhadap kadar besi, rangsangan inflamasi, eritropoesis dan hipoksia. Awalnya hepsidin diisolasi dari ultrafiltrat plasma dan disebut sebagai liver-expressed antimicrobial peptida (LEAP-1), selanjutnya diisolasi dari urin dan diberi nama hepatic antimicrobial peptida (HAMP). Struktur < dari hepsidin dan ikatan disulfida, yang merupakan ciri khas dari antimikroba lainnya, menyebabkan hepsidin mempunyai sifat



antimikroba. Namun secara *in vitro*, hepsidin hanya menunjukkan kapasitas antimikroba yang lemah. Hepsidin disintesis terutama di hati, namun beberapa sel dan jaringan tubuh yang lain juga mensintesis hepsidin dalam jumlah yang kecil dibandingkan sel hepatosit. Hepsidin yang matang akan beredar dalam plasma, 89% dalam bentuk terikat spesifik pada α_2 -makroglobulin. Jalur utama ekspresi hepsidin adalah melalui ginjal (Hintze & McClung, 2011; Purwanto, 2013)

2.5.2 Mekanisme Regulasi Hepsidin

Terdapat empat jalur yang diketahui mempengaruhi produksi hepsidin, yaitu:

- a. Eritropoiesis memerlukan besi dalam jumlah besar, sehingga penekanan sintesis hepsidin oleh sinyal eritropoiesis memiliki pengaruh fisiologis yang besar (Robert K. Murray, 2016). Eritropoiesis dikendalikan oleh produksi eritropoietin oleh ginjal. Hipoksia dapat menginduksi peningkatan produksi eritropoietin (Kemna dkk., 2008). Ekspresi hepsidin sensitif terhadap aktivitas *erythroid bone marrow*. Eritropoietin meningkatkan jumlah prekursor erythroid. Hal ini menyebabkan meningkatnya up-take besi sehingga saturasi besi menurun. Down-regulasi hepsidin lainnya melalui kondisi hipoksia yaitu melalui HIF1 α yang bertindak sebagai represor yang berinteraksi dengan promotor hepsidin (Andrews, 2008). Kondisi defisiensi besi dan hipoksia dapat menstabilkan HIF1 α yang akan

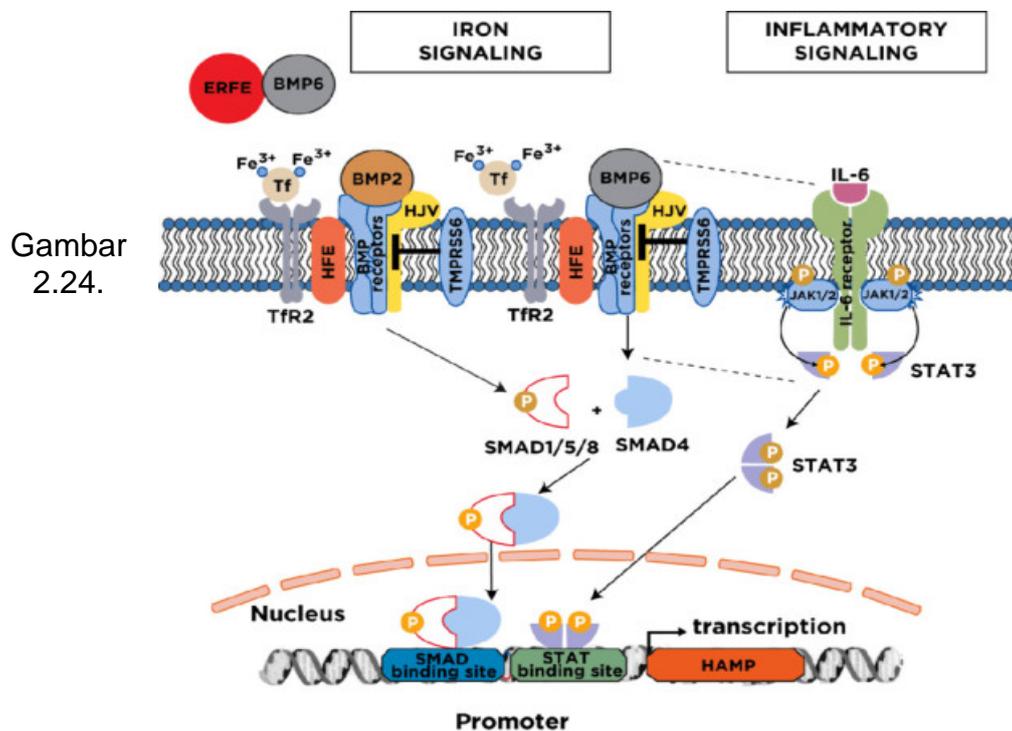


meningkatkan kadar furin dan sHJV (*Soluble Hemojuvelin*) yang akan mengganggu sinyal BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) secara kompetitif. Hal ini menyebabkan terganggunya transkripsi hepsidin (Andrews, 2008)

- b. Cadangan besi Peningkatan saturasi transferrin akan meningkatkan kompleks ikatan TF-TfR1 dan meningkatkan kadar TfR2. TfR2 ini akan berikatan dengan HFE (suatu protein hemokromatosis) membentuk kompleks TfR2/HFE yang akan memberi sinyal untuk peningkatan pelepasan hepsidin. Hepsidin yang diproduksi akan mengunci ferroportin sehingga terjadi penurunan regulasi besi dari tempat penyimpanan ke plasma. Sebaliknya, bila saturasi transferrin menurun maka TfR1 akan berikatan dengan HFE. Ikatan ini akan menyebabkan transkripsi hepsidin menurun (Kemna dkk., 2008)
- c. Inflamasi. Pada inflamasi terjadi pelepasan lipopolisakarida (LPS) dan IL-6. Keduanya menginduksi hepatosit untuk memproduksi hepsidin. Induksi hepsidin oleh IL-6 dimediasi oleh STAT3 binding-site (Andrews, 2008). STAT3 akan menginduksi pembentukan hepsidin.
- d. Transkripsi hepsidin juga bergantung pada keberadaan SMAD4 (*Mothers Against Decapentaphlegic Homologue*), hemojuvelin, dan BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*). SMAD4 adalah protein esensial yang hanya ada dalam hepatosit yang berperan mengaktivasi SMAD. SMAD merupakan sinyal antara untuk



pembentukan hepsidin. Pengikatan SMAD4 terhadap promotor hepsidin menyebabkan meningkatnya hepsidin. Terikatnya SMAD4 pada promotor hepsidin merupakan respon terhadap sinyal dari jalur BMP. mHJV (*hemojuvelin membrane*) adalah suatu protein yang diproduksi di hati dan bertindak sebagai koreseptor BMP untuk menstimulasi transkripsi hepsidin melalui jalur SMAD4.



Gambar 2.24.

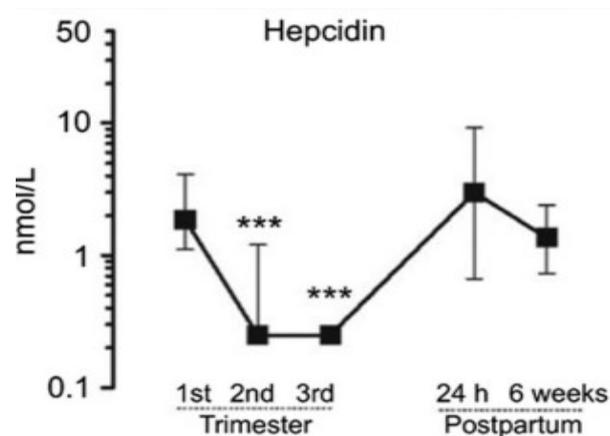
Mekanisme utama regulasi Hepsidin (Katsarou & Pantopoulos, 2018)

Produksi hepsidin dapat dinilai dengan mengukur kadar mRNA hepsidin hati (pada model hewan) atau dengan mengukur peptida idin dalam serum atau plasma (pada manusia dan tikus)



2.5.3 Hepsidin dalam kehamilan

Kadar hepsidin pada kehamilan yang sehat lebih rendah dari yang tidak hamil dan semakin menurun seiring bertambahnya usia kehamilan. Kadar hepsidin menurun pada trimester kedua dan ketiga. Kadar terendah diamati pada trimester ke tiga. Peningkatan kebutuhan zat besi janin pada trimester ketiga mungkin bertanggung jawab atas penurunan hepsidin ibu, karena kebutuhan zat besi janin paling tinggi pada trimester ketiga. Penurunan hepsidin ibu memungkinkan peningkatan pasokan besi ke dalam sirkulasi baik dari peningkatan penyerapan zat besi makanan dan peningkatan pelepasan besi dari penyimpanan (Fisher & Nemeth, 2017; Koenig et al., 2014).



Grafik 2.4 Kadar Hepsidin selama kehamilan dan post partum (Fisher & Nemeth, 2017)



Selama trimester pertama kehamilan, serum dan hepsidin urinasi positif dengan feritin dan berkorelasi negatif dengan indeks transferin serum (sTfR). Demikian pula, selama periode

kehamilan, hepsidin serum berkorelasi positif dengan saturasi feritin dan transferin dan negatif dengan sTfR, dan konsentrasi hemoglobin. Hal ini menunjukkan bahwa regulasi hepsidin oleh besi dan eritropoiesis dipertahankan pada kehamilan. Mekanisme penekanan hepsidin ibu selama kehamilan masih belum jelas. Pengenceran plasma mungkin berkontribusi, tetapi berapa besar penurunan hepsidin tidak dapat dijelaskan hanya dengan peningkatan 30-50% volume plasma (Fisher & Nemeth, 2017; Koenig et al., 2014).

Pada persalinan, hepsidin plasma dikaitkan dengan hemoglobin ibu, feritin, besi total, dan sTfR, dan ditemukan paling rendah pada ibu hamil dengan status besi yang rendah. Namun, satu sampai tiga hari postpartum, kadar hepsidin serum meningkat, dan tidak berkorelasi dengan besi serum atau feritin. Kemungkinan karena merupakan efek sementara dari stres selama proses persalinan (Fisher & Nemeth, 2017; Koenig et al., 2014).

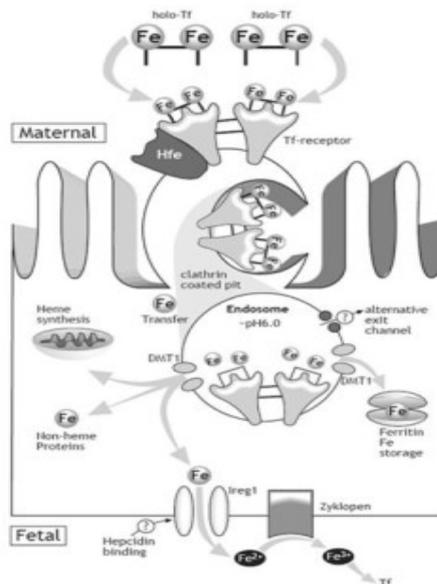
Kadar hepsidin yang diukur dalam serum atau urin tidak berkorelasi dengan penanda inflamasi pada kehamilan yang sehat, termasuk pada kehamilan ganda, sehingga menunjukkan bahwa peradangan ringan yang terjadi pada kehamilan yang sehat tidak cukup untuk meningkatkan hepsidin. Pada kehamilan berisiko tinggi, yang berhubungan dengan kondisi inflamasi, kadar hepsidin meningkat dibandingkan dengan wanita yang sehat. Peningkatan konsentrasi serum hepsidin telah diamati pada kehamilan dengan obesitas dibandingkan dengan



kehamilan pada ibu dengan berat badan kurang. Peningkatan hepsidin juga dilaporkan pada pre-eklampsia dibandingkan dengan kehamilan yang sehat. Pada kehamilan berisiko tinggi, yang berhubungan dengan kondisi inflamasi (misalnya obesitas atau preeklamsia), hepsidin meningkat dibandingkan dengan kehamilan yang sehat.

Hepsidin janin juga menentukan transfer besi plasenta. Hepsidin ibu mengatur jumlah zat besi yang di dibawa ke plasenta sedangkan hepsidin janin akan mengatrrur transfer besi dari plasenta ke dalam sirkulasi janin. Transportasi besi ke janin melalui transpor aktif plasenta secara unidireksional, dimana besi hanya di transpor dari sisi maternal ke janin. Besi akan dibawa pada sirkulasi maternal dengan berikatan dengan transferin. Pada membran apikal sinsitiotrofoblas terdapat banyak reseptor transferin (TfR). Ikatan Fe-Transferin dan TfR sangat bergantung pada pH, yaitu sekitar 7,4. Setelah berikatan, kompleks FeTf/TfR akan mengalami endositosis. Keadaan pH endosom yang lebih rendah lagi akan membuat besi terdisosiasi, dan besi akan ditranspor ke dalam sitosol oleh DMT-1. Besi akan digunakan untuk proses seluler, disimpan dalam feritin atau diekspor ke sirkulasi janin melalui ferroportin (Fisher & Nemeth, 2017; Koenig et al., 2014; Wibowo et al., 2021)





Gambar 2.25. Skema transport besi pada plasenta (Koenig et.al, 2014)

Pada plasenta juga terdapat ziklopen, yang merupakan enzim feroksidase untuk merubah bentuk Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} setelah besi dilepaskan oleh ferroportin, agar dapat berikatan dengan transferin pada sirkulasi janin. Disisi lain, TfR dan Tf kemudian kembali ke permukaan ibu dari sinsitiotrofoblas di mana Tf dilepaskan ke sirkulasi ibu (Fisher & Nemeth, 2017; Koenig et al., 2014; Wibowo et al., 2021)

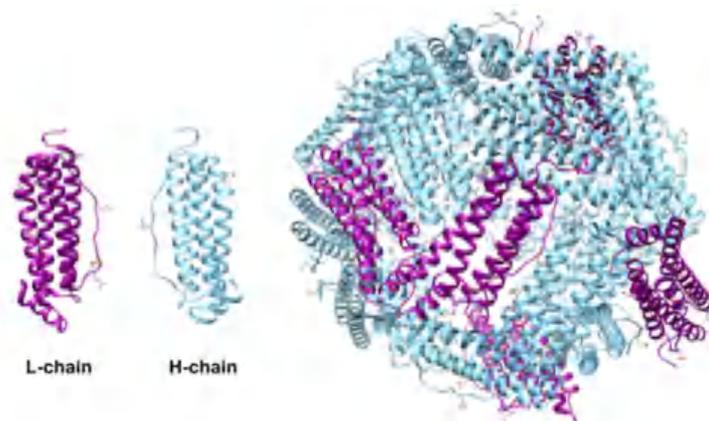
2.6 Ferritin

Feritin adalah protein penyimpan besi tingkat seluler. Feritin menyimpan besi dalam bentuk Fe^{3+} . Bentuk feritin globular di mana besi besi disimpan



mineral ferihidrat. Feritin yang tidak terikat besi disebut apoferitin yang mengandung besi disebut holoferitin atau feritin.

Apoferitin terdiri dari 24 subunit polipeptida rantai berat (H) dan ringan (L) dengan berat molekul 500 kDa. Setiap kompleks feritin dapat menyimpan sekitar 4500 ion besi (Fe^{3+}). Rasio subunit L dan H dalam protein feritin sangat bervariasi tergantung pada jenis jaringan. Ekspresi H banyak di jantung dan otak dengan kadar besi yang rendah, sedangkan subunit L dominan di hati dan limpa yang merupakan karakteristik penyimpan besi dalam waktu lama. Subunit H memiliki aktivitas ferroksidase, yang mengubah Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} untuk disimpan sedangkan subunit feritin L menstabilkan struktur feritin dan memfasilitasi penyerapan besi (Knovich et al., 2018)



Gambar 2.26 : Struktur Feritin

Peran utamanya adalah dalam penyerapan besi di mana ia berfungsi sebagai ferroksidase, mengubah Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} karena besi teroksidasi dan diisolasi. Ini membatasi reaksi merusak yang terjadi antara besi dan hidrogen peroksida yang dikenal sebagai reaksi fenton



yang menghasilkan radikal hidroksil yang sangat merusak. (Arosio et al., 2017; Knovich et al., 2018)

Induksi sintesis feritin sebagai respon terhadap pemberian besi pertama kali diamati Granick dalam mukosa gastrointestinal marmot setelah diberikan besi. Responnya cepat dan hal ini mungkin mencerminkan kebutuhan untuk membatasi paparan sel terhadap pro-oksidasi besi yang bebas. Dalam kondisi kadar besi yang tinggi, mRNA feritin diproduksi secara efisien. Namun Ketika kadar besi seluler turun, kadar protein feritin juga diturunkan (Suega, 2016).

Kadar feritin serum paling sering digunakan dan dikombinasikan dengan parameter besi lainnya untuk mengukur status besi. Kadar feritin yang diukur biasanya memiliki korelasi langsung dengan jumlah total besi yang disimpan dalam tubuh. Nilai normal feritin bervariasi sesuai umur dan jenis kelamin. Serum feritin diukur secara klinis di plasma menggunakan apoferitin. Serum feritin diasumsikan sebesar 1 ng per mL apoferitin di plasma. Serum feritin bertindak sebagai reaktan fase akut. Pada keadaan infeksi atau inflamasi, serum feritin biasanya akan mengalami peningkatan palsu. Pada kondisi tidak ada infeksi atau inflamasi, maka kadar feritin tinggi mencerminkan adanya kelebihan besi. Defisiensi besi menurunkan kadar serum feritin (Suega, 2016).



eriksaan Feritin merupakan indikator paling sensitif dari simpanan ngan nilai normal 10 hingga 120 g/L untuk Wanita. Nilai rujukan

pada perempuan 20-150 µg/L. Pemeriksaan feritin dapat dilakukan dengan metode *Immunoradiometric assay* (IRMA) dan *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

2.7 Indeks Eritrosit

Indeks Eritrosit merupakan pemeriksaan untuk menentukan ukuran eritrosit dan konsentrasi hemoglobin dalam eritrosit. Pemeriksaan meliputi pemeriksaan MCV (*Mean Corpuscular Volume*), MCH (*Mean Corpuscular Haemoglobin*), dan MHCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*). Pemeriksaan Indeks eritrosit digunakan sebagai pemeriksaan penyaring untuk mendiagnosis terjadinya anemia dan mengetahui anemia berdasarkan morfologinya

1. MCV (*Mean Corpuscular Volume*); Atau disebut juga VER (Volume Eritrosit rata-rata) adalah volume rata-rata sebuah eritrosit yang dinyatakan dengan standar satuan *femtoliterb (fl)*. Nilai normal MCV 82-92 fl. Penurunan MCV dari nilai normal terjadi pada pasien anemia mikrositik, defisiensi besi.

Selama kehamilan terjadi peningkatan eritropoiesis akibat peningkatan hormon human placental lactogen (HPL), sehingga akan meningkatkan persentase eritrosit muda yang besar. Hal ini mengakibatkan diagnosis defisiensi besi melalui mikrositosis lebih sulit selama kehamilan, dan defisiensi besi dapat terjadi meskipun MCV masih normal



2. MCH (*Mean Corpuscular*) ; Atau HER (Hemoglobin Eritrosit rata-rata) adalah jumlah hemoglobin per-eritrosit yang dinyatakan dalam satuan picogram (pg). Nilai normal MHC = 27-31 pg. Penurunan MHC dari nilai normal terjadi pada pasien anemia mikrositik dan anemia hipokromik
3. MHCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*); Atau KHER (Konsentrasi Hemoglobin Eritrosit Rata-rata) adalah konsentrasi hemoglobin yang didapat per-eritrosit yang dinyatakan dalam satuan gram per desiliter (gr/dl). Nilai normalnya MHCH 30-35 gr/dl. Peningkatan MHCH dari nilai normal terjadi pada anemia defisiensi besi.

Eritropoesis selama kehamilan merupakan bentuk adaptasi fisiologis. Kadar eritropoetin (EPO) dan laju eritropoesis lebih tinggi. Dampaknya berupa persentase retikulosit meningkat dan eritrosit menjadi lebih besar dan kurang padat, yang menunjukkan populasi sel darah merah yang lebih muda. Ini tercermin dalam beberapa indeks sel darah merah, Perubahan indeks tersebut antara lain peningkatan MCV dan RDW, sedangkan MCHC tidak dimodifikasi.

2.8 Hubungan Latihan Yoga Prenatal Teratur dengan Kadar Hepsidin, Kadar Feritin dan Indeks Eritrosit⁵¹⁻⁷²



Yoga Prenatal, merupakan *Hatha Yoga* yang dimodifikasi sesuai an fisiologis ibu hamil. Latihan *asana yoga* dapat di bagi menjadi 2 taktik utama yaitu asana dinamis dan asana statis. Latihan asana

dinamis adalah serangkaian pose yoga yang dipraktikkan dengan kecepatan konstan dan mungkin termasuk menahan postur selama kurang dari 10 detik sedangkan latihan *asana* statis dengan menahan pose selama lebih dari 15 hingga 20 detik (Srinivasan, 2021).

Praktik dinamis dengan merangsang sistem saraf simpatik mirip dengan olahraga, tekanan darah dan denyut jantung meningkat, berkeringat, stres sebagian besar pada otot rangka. Gerakan lambat dan terkontrol menghasilkan lebih banyak kontrol dan lebih banyak peregangan otot dan sendi. Juga menghasilkan peningkatan koordinasi neuromuskuler. Praktik dinamis cocok untuk pemula hingga tingkat menengah (Srinivasan, 2021)

Latihan *asana* yoga menyebabkan peningkatan serat otot, peningkatan metabolisme oksidatif. Kontraksi berkelanjutan otot akan memanfaatkan energi yang tersimpan dalam bentuk Adenosin Trifosfat (ATP) dan kreatin Fosfat dan memperoleh lebih banyak energi menggunakan oksigen yang tersimpan di myoglobin (Malshe, 2018).

Penelitian membuktikan bahwa latihan yoga teratur dapat meningkatkan parameter hematologi. Latihan yoga yang berkelanjutan meningkatkan kadar Hb dan eritrosit (Carranque et al., 2012; Martarelli et al., 2011). Latihan yoga regular selama 3 bulan meningkatkan RBC, WBC



t dan Hb pada dewasa sehat (Chanda, 2017; Goyal & Agarwal, penelitian Sharma, 2015 latihan yoga meningkatkan hemoglobin,

Red Blood Cell (RBC) dan platelet pada remaja anemia (Sharma & Gupta, 2016).

Otot rangka, organ utama yang merespons latihan, dengan menghasilkan Interleukin-6 (IL-6) sebagai respon terhadap latihan awal yoga dan juga latihan fisik lainnya. Peningkatan kadar IL-6 plasma dikaitkan dengan inflamasi, metabolisme selama latihan jaringan adiposa untuk menginduksi lipogenesis (Febbraio & Pedersen, 2002)(Docherty et al., 2022). Pada latihan fisik, IL-6 memiliki efek ganda proinflamasi dan antiinflamasi. IL-6 memediasi efek antiinflamasinya melalui induksi sitokin antiinflamasi, yaitu IL-10 dan IL-1Ra (Pedersen & Febbraio, 2008). Efek antiinflamasi IL-6 juga terlihat melalui efek penghambatannya terhadap TNF- α .

Stres oksidatif yang disebabkan oleh Spesies Oksigen Reaktif (ROS) meningkat oleh kontraksi otot (Jackson et al., 2007). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ROS yang dihasilkan selama latihan diperlukan untuk mengaktifkan jalur transduksi sinyal dalam mekanisme inflamasi dan memiliki peran penting dalam proses adaptif fisiologis dalam sel otot. Efek ini dapat diinduksi oleh proses metabolisme yang ditandai dengan peristiwa yang melibatkan stres oksidatif (Barbieri & Sestili, 2012).



Respon kronis latihan prenatal yoga secara teratur dapat mengurangi stress oksidatif melalui aktivasi jalur sinyal primer *Nuclear erythroid 2-related factor (Nrf2)*, yang terkait dengan adaptasi otot.

Selama stress oksidatif, Nrf2 bebas bertranslokasi ke nukleus, di akan berikatan dengan gen ARE merangsang pembentukan antioksidan endogen (Ahmed et al., 2017). Selain itu, penghambatan proteasome, yang mengurangi aktivasi NF- κ B, telah terbukti meningkatkan pertahanan antioksidan seluler melalui mekanisme transkripsional yang bergantung pada Nrf2, menunjukkan efek tidak langsung NF- κ B pada regulasi antioksidan. Mekanisme adaptasi kronis ini menurunkan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 dan TNF α dan meningkatkan sitokin anti inflamasi seperti IL-10. Produksi. Indikator stres oksidatif (MDA, POX, dan A2 - PLA2) mengalami penurunan signifikan serta status oksidatif (superoksida dismutase (SOD) dan aktivitas katalase) meningkat setelah empat bulan latihan yoga (Gordon et al., 2013).

Latihan fisik teratur dalam jangka panjang mengurangi tingkat IL-6 basal dalam plasma. Latihan fisik teratur dalam kehidupan sehari-hari menunjukkan tingkat IL-6 awal yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak banyak bergerak bahkan pada hanya satu sesi latihan (Kapilevich et al., 2017; Parent-roberge & Fontvieille, 2020). Latihan fisik secara teratur mengurangi puncak kadar IL-6 latihan, sehingga melemahkan efek akut. Ini menunjukkan bahwa peningkatan akhir kadar IL-6 plasma merupakan fungsi adaptasi individu terhadap latihan fisik (Pedersen & Febbraio, 2008). Latihan yoga yang teratur dapat menurunkan

TNF α (Ambarish et al., 2015; Djalolova et al., 2019).



Sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6), dapat merangsang produksi hepsidin. Pengikatan IL-6 ke reseptornya di hepatosit memicu fosforilasi STAT3 oleh JAK1/2 kinase, yang selanjutnya translokasi ke nukleus untuk menginduksi upregulasi hepsidin secara transkripsi. Latihan aerobik reguler jangka panjang telah terbukti mengurangi kadar IL-6 basal dalam plasma, semakin banyak latihan, semakin rendah kadar IL-6 basal. Belaya, 2021 juga mengamati penurunan signifikan STAT3/JAK1 dan peningkatan regulasi penghambat STAT3/JAK1 di korteks tikus 5xFAD yang dilatih teratur (Belaya et al., 2021).

Hepsidin adalah pengatur utama homeostasis besi sistemik yang di sintesis dalam jumlah besar di dalam hepatosit. Aktivitas hepsidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan FPN1. Aktivitas hepsidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan FPN1. FPN1 merupakan eksportir zat besi trans membran, yang berfungsi sebagai jalan keluar zat besi dari enterosit duodenum, hepatosit maupun makrofag. Ikatan hepsidin dengan FPN1 akan menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom sehingga membuat zat besi dapat ditranspor melalui ferroportin. Pada cadangan zat besi rendah, produksi hepsidin akan ditekan sehingga terjadi peningkatan absorpsi zat besi dari intestinal. Dengan demikian homeostasis zat besi dalam tubuh akan terjaga.



besitas pada kehamilan berisiko kekurangan zat besi dibandingkan kehamilan dengan berat badan normal (Garcia-Valdes et al., 2015).

Obesitas adalah kondisi inflamasi kronis tingkat rendah. Dapat menyebabkan kelebihan hepsidin. Obesitas meningkatkan timbunan jaringan adiposa yang mengarah pada peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi, termasuk IL-6 dan TNF- α (Rahma et al., 2018). Penelitian pada ibu hamil obesitas menunjukkan bahwa kadar hepsidin lebih tinggi dibandingkan berat badan normal (Dao et al., 2013). Kadar IL-6 pada Ibu hamil dengan aktifitas fisik ringan sampai moderat lebih rendah (Van Poppel et al., 2014). Kadar IL-6 yang lebih tinggi dari IL-6 menginduksi *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT 3) yang mengikat promotor *hepsidin* yang pada akhirnya meningkatkan ekspresi hepsidin. Konsentrasi IL-6 pada ibu hamil obesitas lebih tinggi dibandingkan berat badan normal (C.Flynn et al., 2018). Penelitian Valdes (2015) juga menemukan kadar simpanan besi ibu hamil obesitas lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan dengan berat badan normal.

Dalam kondisi anemi, besi dalam hepar dan yang terikat transferrin (Tf-Fe $^{2+}$) memberi pensinyalan untuk mempengaruhi ekspresi hepsidin. Transferin yang bersirkulasi mempengaruhi sintesis hepsidin melalui transferin-1 (TfR1), kemudian berinteraksi dengan protein hemokromatosis (HFE). TfR1+HFE berinteraksi dengan HJV menyebabkan penurunan konsentrasi hepsidin melalui jalur Mitogen-Activated Protein Kinase (ERK / JAK / atau BMP (BMP / SMAD)(Sangkhae & Nemeth, 2017). Anemia ibu hamil meningkatkan stres oksidatif. Lipid Peroksidase (LP), Karbonil (PC) dan conjugated diene (CD) mengalami peningkatan



sedangkan anzim antioksidan (CAT, SOD, GPx dan GR) menurun (Tiwari et al., 2010).

Besi yang tersimpan di dalam hepatosit mempengaruhi sintesis hepsidin melalui BMP-6. Molekul ekstraseluler akan berikatan dengan reseptor BMP (BMPR), mengaktifasi SMAD intraseluler dan akan meningkatkan transkripsi hepsidin. Kaskade pensinyalan melibatkan fosforilasi SMAD1/5/8, perekrutan SMAD4 dan pembentukan kompleks yang mentranslokasi ke nukleus untuk mengikat promotor *HAMP* dan aktivasi transkripsi mRNA *HAMP*. Hemojuvelin (HJV) yang merupakan koreseptor BMP berperan penting bagi ekspresi hepsidin karena beberapa jalur sintesis hepsidin melibatkan protein yang berada di membran ini. Dalam kondisi besi yang rendah, m-HJV dipecah oleh matriptase-2, proteaseserine 6 transmembran, dikodekan oleh protease transmembran, gen transmembrane Protease Serin 6 (TMPRSS6), yang diekspresikan terutama di hati . Pembelahan oleh TMPRSS6 ini melemahkan pensinyalan BMP.

Latihan prenatal yoga akan menyebabkan respon akut yang mengarah pada peningkatan kadar IL-6 plasma. Dengan latihan teratur, akan dicapai mekanisme adaptif terhadap latihan yang menghasilkan respon kronik terhadap latihan prenatal yoga. Sebagai akibat dari respon

ini, level basal IL-6 maupun level puncak IL-6 selama latihan akan menurun. Respons ganda ini, menjadi respons anti inflamasi dan



penurunan kadar basal IL-6. Penelitian Vijayaraghava et.al, 2015 menunjukkan pada kelompok yang melakukan yoga rutin, kadar baseline IL-6, sementara latihan dan setelah latihan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (Ambarish et al., 2015). Dengan kadar IL-6 plasma yang rendah, dapat menekan stimulasi hepsidin.

Hepsidin sebagai regulator negatif absorpsi besi intestinal dan pelepasan oleh makrofag. Hepsidin terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi ferroportin. serta dan degradasi retensi besi molekul ferroportin dihasilkan pada membran basolateral enterosit untuk mengangkut besi dari sitoplasma enterosit untuk transferin plasma. Interaksi hepsidin-feroportin juga mengatur transpotrasi besi dari makrofag sistem retikuloendotelial (RES) dan liver.

Penurunan hepsidin, selain menstabilkan FPN juga meningkatkan transkripsi gen HIF-2 α yang menstabilkan sitokrom B duodenum (DCYTB) dan DMT1. DCYTB mereduksi Fe³⁺ menjadi Fe²⁺ sehingga memungkinkan pengangkutannya melintasi permukaan apikal oleh DMT1 (Camaschella et al., 2020). aktivitas transkripsi HIF-2 di enterosit, mengatur penyerapan besi melalui aktivasi transkripsi langsung dari pengangkut logam divalen 1 (DMT1), reduktase besi DcytB dan pengeknspor besi FPN. Di hati, aktivasi HIF-2 spesifik menekan produksi hepsidin melalui i eritropoiesis yang dimediasi EPO (Schwartz et al., 2019).



Saat latihan fisik oksigen akan dipompa lebih banyak pada otot yang membutuhkan. Hal ini menyebabkan organ lain seperti hati, ginjal, dan organ lain mengalami hipoksia. Dalam kondisi defisiensi besi dan latihan fisik, mengakibatkan hipoksia jaringan, HIF-1 α terakumulasi dengan cepat dalam sitosol bertranslokasi ke nukleus untuk berikatan dengan HRE. Aktivasi HIF-1 α menstimulasi Erythropoietin yang menginduksi Eritropoietin (EPO) (Buratti et al., 2015). EPO merupakan hormon yang mengendalikan eritropoesis.

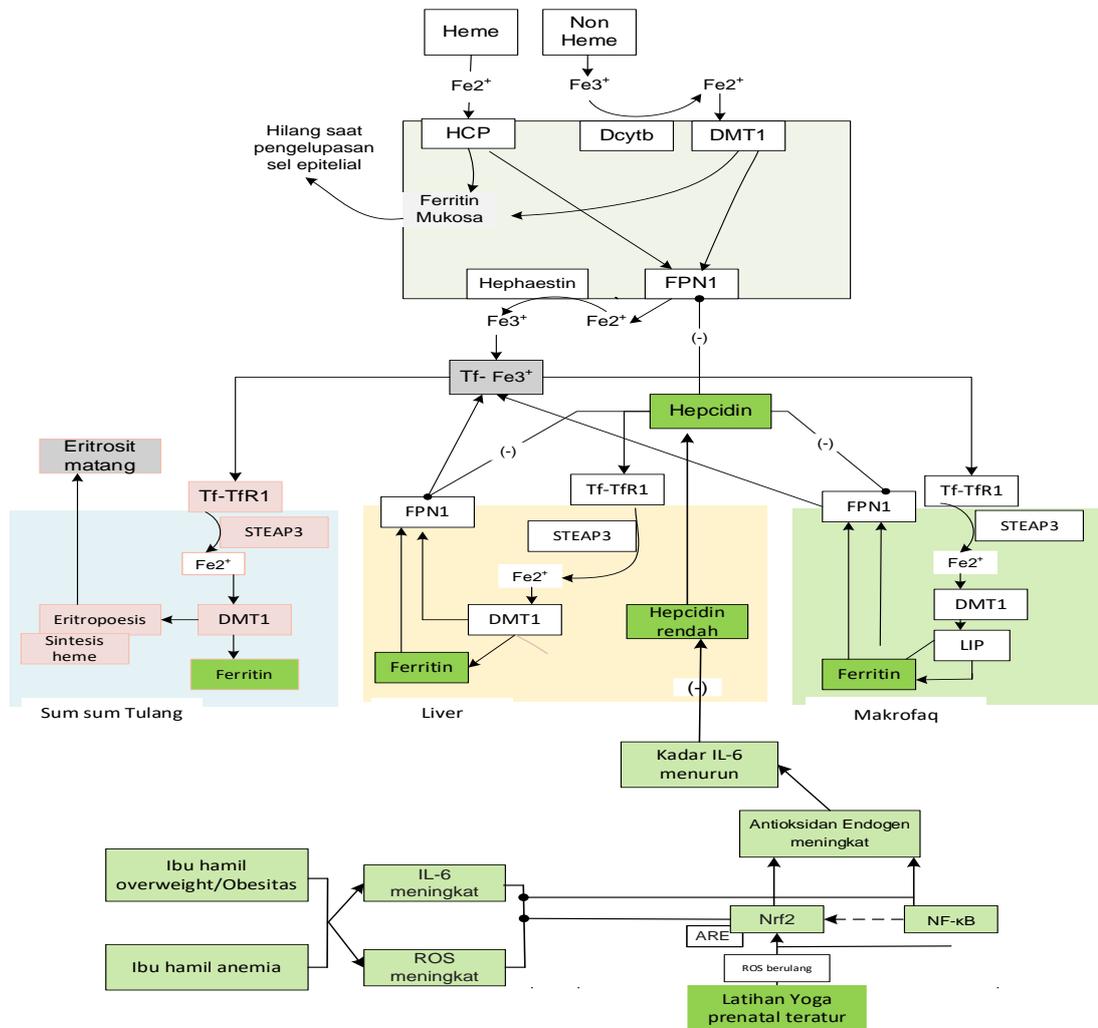
Beberapa penelitian melaporkan bahwa olahraga teratur dapat meningkatkan metabolisme zat besi. Latihan reguler mengurangi kadar hepsidin, dengan penurunan IL-6 di korteks dan plasma otak dan otot raga pada tikus winstar dan tikus 5xFAD (Belaya et al., 2021). Yu Xian Liu, et Al, 2006 melaporkan bahwa level zat besi serum dan saturasi transferin pada tikus yang dilatih intensitas sedang yang teratur lebih tinggi daripada tikus kontrol. Studi juga melaporkan penurunan ekspresi hepsidin selama latihan intensitas sedang. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa ekspresi DMT1 dan FPN1 di duodenum pada tikus dengan latihan fisik intensitas sedang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kontrol, yang dapat meningkatkan penyerapan besi di duodenum (Kudaeva et al., 2012; Liu et al., 2006). Penelitian Ahmed, 2020 pada tikus Wister obes, kelompok latihan *treadmill* selama 8 minggu tanpa injeksi iron dapat menurunkan hepsidin serum dibandingkan kelompok tanpa latihan dan pada



kelompok gabungan antara latihan dan pemberian iron IM, tingkat hepsidin lebih rendah serta besi serum lebih tinggi (Abd-allatif et al., 2019).



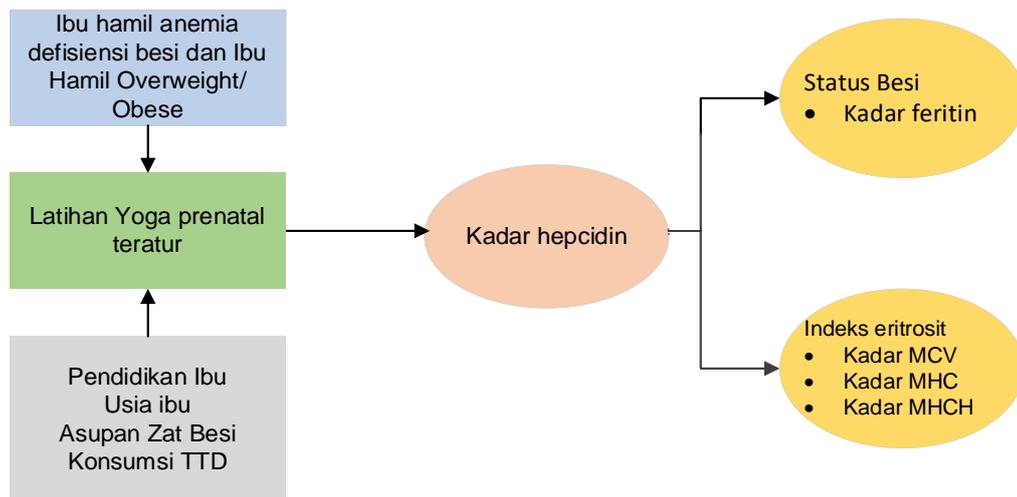
2.9 Kerangka Teori



Diadaptasi dari: Belaya et al., 2021; Kudaeva et al., 2012; Liu et al., 2006; Dao et al., 2013; C.Flynn et al., 2018; Ganz, 2016; Knutson, 2017 dan Koenig et al., 2014, Pedersen & Febbraio, 2008.



2.10 Kerangka Konseptual



Keterangan

-  : Variabel bebas
-  : Variabel antara
-  : Variabel terikat
-  : Variabel Kendali

