

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* (IGF-1)
PADA ANAK DENGAN PERAWAKAN PENDEK**

**INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) LEVEL ANALYSIS ON
CHILDREN WITH SHORT STATURE**

PURNAMASARI NATSIR PUTRI

C110215201



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**ANALISIS KADAR *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1* (IGF-1)
PADA ANAK DENGAN PERAWAKAN PENDEK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

PURNAMASARI NATSIR PUTRI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**ANALISIS KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 (IGF-1) PADA ANAK
DENGAN PERAWAKAN PENDEK**

Disusun dan diajukan oleh:

PURNAMASARI NATSIR PUTRI

NIM: C110215201

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 17 Juni 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

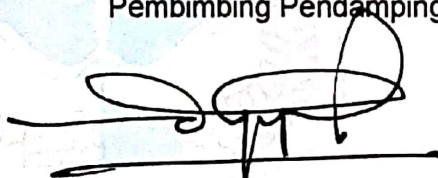
Pembimbing Utama,



Dr. dr. Martira Maddeppungeng, SpA(K)

NIP. 1964 1107 199101 2 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, SpA(K)

NIP. 1958 1005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, SpA(K)

NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed

NIP. 19571103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Purnamasari Natsir Putri

Nomor Mahasiswa : C110215201

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,



Purnamasari Natsir Putri

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi 'alamin, segala puji hanya kepunyaan Allah SWT yang telah memberikan kesempatan, kesehatan dan kemampuan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “Analisis Kadar *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) pada Anak dengan Perawakan Pendek” dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari bahwa terselesaikannya karya tulis ini tidak lepas dari bantuan, dukungan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terimakasih yang tulus dan tidak terhingga kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin;
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin;
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas segala ilmu, bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan;
4. **Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh kesabaran senantiasa memberikan

perhatian, bimbingan dan dorongan sejak awal dimulainya karya tulis ini;

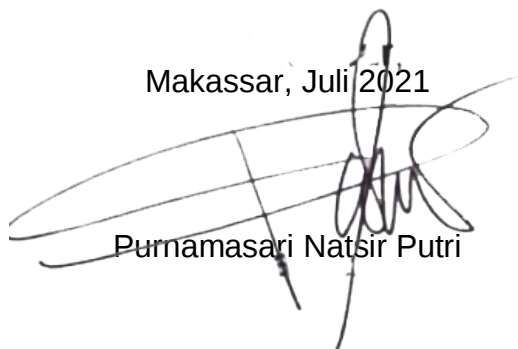
5. **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang telah banyak memberikan bimbingan dan pencerahan yang sangat membantu penulis dalam mencapai hasil yang baik dalam penyusunan karya tulis ini;
6. Tim Penguji: **Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp. A(K), Sp. GK, dr. Ratna Dewi Artati, Sp. A(K), MARS, dr. Hadia Angriani, Sp. A(K), MARS** atas masukan dan saran yang sangat baik dalam rangka perbaikan karya akhir ini;
7. **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp. A(K)** sebagai Penasehat Akademik yang selalu sabar menerima penulis untuk konseling dan berdiskusi terkait dinamika situasi selama penulis menempuh pendidikan;
8. Orang tua saya tercinta, ayahanda **Drs. Muh. Natsir Djalal, M.Pd** dan Ibunda **Rosnah Syarief,SH** yang sangat mendukung dan terus mendoakan penulis dalam kebaikan untuk menjalani pendidikan dan untuk semua pengertian dan pengorbanan yang selalu mereka berdua curahkan kepada penulis;
9. Suami dan anak saya terkasih, **Gazali ST.,MT.,M.Eng** dan **A. Umar Elghazi P** yang senantiasa memberikan perhatian, dukungan dan menjadi sumber semangat bagi penulis. I Love you;

10. Saudari dan saudara kandung saya, **Pratiwi Natsir Putri ST.MT**, **Muh. Ichsan Natsir S.S** dan **Muh. Ilham Natsir** yang telah menjadi *support system* yang sangat bisa diandalkan;
11. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut;
12. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan;
13. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan MA6NIFICENT: **dr. Nadhia Mustika, Sp. A**, **dr. Rusmelani Sain, Sp. A**, **dr. Endarwati Nurdin**, **dr. Apriani Aridan**, **dr. Rasmi Diana** untuk semua moment suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan, saling support, saling memberi semangat dan saling bantu dalam segala hal.
14. Dan untuk semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu penulis selama masa pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.

15. *Last but not least*, rasa terimakasih dan doa tulus dari penulis kepada **(alm) Prof.Dr. dr. H. Dasril Daud,Sp.A(K) dan (alm) dr. Herry D Nawing, Sp.A** yang telah banyak memberikan ilmu dan pengalaman yang sangat berkesan kepada penulis selama menjalankan pendidikan.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa karya ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu tak lupa penulis memohon maaf untuk segala kekurangan yang terdapat pada karya ini. Namun demikian, penulis berharap bahwa karya ini mampu memberikan manfaat dan kontribusi yang baik bagi perkembangan ilmu kesehatan anak dimasa mendatang.

Makassar, Juli 2021



Purnamasari Natsir Putri

ABSTRAK

Latar belakang. Perawakan pendek masih menjadi tantangan kesehatan anak di Indonesia. Perawakan pendek merupakan kondisi kronis yang menggambarkan gangguan pertumbuhan linear akibat malnutrisi dalam jangka waktu yang lama. Hormon IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi pertumbuhan linear, di mana konsentrasinya sangat sensitif terhadap perubahan status nutrisi. Penurunan konsentrasi IGF-1 berperan penting pada kejadian perawakan pendek yang dimediasi oleh gizi buruk.

Objektif. Menganalisis kadar IGF-1 pada anak yang mengalami perawakan pendek dibandingkan perawakan normal.

Metode. Metode penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*, menggunakan data primer pada anak perawakan pendek berumur 24 – 72 bulan di PAUD dan TK kota Makassar pada bulan April sampai Juni 2021. Subjek dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu anak perawakan pendek dan perawakan normal sebagai kontrol. Dilakukan pengukuran kadar serum IGF-1 pada masing-masing kelompok. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS-25.

Hasil. Sampel 91 anak, terdiri dari 31 anak perawakan pendek dan 60 anak perawakan normal. Kadar IGF-1 pada anak perawakan pendek lebih rendah dibandingkan perawakan normal ($p < 0,000$). Nilai *cut off* kadar IGF-1 antara perawakan pendek dan perawakan normal adalah 28,54 ng/mL, AUC 0,724, sensitivitas 67,7%, spesifisitas 66,67%, nilai prediksi positif 51,2%, nilai prediksi negatif 80%, dan AOR 3,9.

Kesimpulan. Kadar IGF-1 pada anak dengan perawakan pendek lebih rendah dibandingkan perawakan normal. Pada anak dengan kadar IGF-1 $\leq 28,54$ ng/mL berisiko mengalami perawakan pendek 3,9 kali dibandingkan kadar IGF-1 $> 28,54$ ng/mL.

Kata kunci. IGF-1, perawakan pendek, malnutrisi, *cut off*.

ABSTRACT

Background. Short stature is still a challenge for children's health in Indonesia. Short stature is a chronic condition that describes a linear growth disorder due to malnutrition over a long period of time. The hormone IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) is one of the factors that affect linear growth, where its concentration is very sensitive to changes in nutritional status. Decreased IGF-1 concentrations play an important role in the incidence of malnutrition-mediated short stature.

Objective. The purpose of this study was to analyze IGF-1 levels in children with short stature compared to normal stature.

Method. A cross-sectional research design was used and the primary data on short stature children aged 24-72 months from preschools and kindergartens in Makassar from April to June 2021 were collected. Subjects were divided into 2 groups, children of short stature and normal stature as control group. Measurement of serum IGF-1 levels was performed in each group. The data obtained were analyzed using SPSS.

Results. The collected samples were 91 children, consisting of 31 short stature children and 60 normal stature children. IGF-1 levels in short stature children were lower than normal stature ($p < 0.000$). The cut off value of IGF-1 levels between short stature and normal stature was 28.54 ng/mL, AUC 0.724, sensitivity 67.7%, specificity 66.67%, positive predictive value 51.2%, negative predictive value 80%, and AOR 3.9.

Conclusion. IGF-1 levels in children with short stature are lower than normal stature. In children with IGF-1 levels 28.54 ng/mL, the risk of experiencing short stature is 3.9 times compared to IGF-1 levels > 28.54 ng/mL.

Keywords. IGF-1, short stature, malnutrition, cut off.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. LATAR BELAKANG	1
I.2. RUMUSAN MASALAH	10
I.3. TUJUAN PENELITIAN	10
I.3.1. Tujuan Umum	10
I.3.2. Tujuan Khusus	10
I.4. HIPOTESIS PENELITIAN	11
I.5. MANFAAT PENELITIAN	11
I.5.1. Manfaat Untuk Pengembangan Ilmu	11

I.5.2. Manfaat Untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah Medis	11
I.5.3. Data Penelitian Selanjutnya.....	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	13
II.1. PERTUMBUHAN FISIK ANAK.....	13
II.1.1. Definisi	13
II.1.2. Pola Pertumbuhan.....	14
II.1.3. Indikator Pertumbuhan	16
II.1.3.1. Panjang/Tinggi Badan.....	17
II.1.3.2. Berat Badan	19
II.1.3.3. Kecepatan Pertumbuhan	20
II.1.3.4. Perkiraan Tinggi Akhir.....	21
II.1.3.5. Lingkaran Kepala	21
II.1.3.6. Lingkaran Lengan Atas (LLA)	23
II.1.4. Interpretasi Hasil Pemeriksaan.....	23
II.2. PERAWAKAN PENDEK	25
II.2.1. Definisi	25
II.2.2. Etiologi	27
II.2.3. Epidemiologi	32
II.2.4. Penatalaksanaan Klinis.....	33
II.2.5. Pemeriksaan Penunjang	35
II.2.6. Terapi dan Monitoring	35
II.3. IGF-1 (<i>INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1</i>)	36
II.3.1. Struktur Kimia	37

II.3.2. IGF <i>binding proteins</i> (IGFBPs).....	38
II.3.3. Reseptor IGF-1	39
II.3.4. Komponen sistem IGF-1	41
II.3.5. Aksis GH/IGF-1.....	44
II.3.6. Kerja GH dan IGF-1 pada pertumbuhan linear	49
II.3.7. Fisiologi lempeng epifisis	50
II.3.8. Perbedaan peran IGF-1 sistemik dan IGF-1 lokal.....	51
II.3.9. Efek spesifik IGF-1 terhadap sel tulang	53
II.3.9.1. Kondrosit pada lempeng pertumbuhan	56
II.3.9.2. Osteoblas	57
II.3.9.3. Osteoklas	59
II.3.9.4. Osteosit	60
II.3.10. Faktor yang mempengaruhi konsentrasi serum IGF-1	62
II.4. HUBUNGAN PERAWAKAN PENDEK DAN IGF-1	68
II.5. KERANGKA TEORI	76
BAB III KERANGKA KONSEP	77
BAB IV METODE PENELITIAN	78
IV.1. DESAIN PENELITIAN	78
IV.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	78
IV.3. POPULASI PENELITIAN.....	78
IV.3.1. Populasi Target	78
IV.3.2. Populasi Terjangkau	79
IV.3.3. Sampel Penelitian.....	79

IV.4. CARA PENGAMBILAN SAMPEL	79
IV.4.1. Pemilihan Sampel	80
IV.4.2. Perkiraan Besar Sampel	81
IV.5. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	82
IV.5.1. Kriteria Inklusi	82
IV.5.2 Kriteria Eksklusi	82
IV.6. IZIN PENELITIAN DAN <i>ETHICAL CLEARANCE</i>	83
IV.7. CARA KERJA	84
IV.7.1. Alokasi Subjek	84
IV.7.2. Prosedur Penelitian	84
IV.8. IDENTIFIKASI DAN KLASIFIKASI VARIABEL	87
IV.8.1. Identifikasi Variabel	87
IV.8.2. Klasifikasi Variabel	88
IV.9. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF	88
IV.9.1. Definisi Operasional	88
IV.9.2. Kriteria Objektif	91
IV.10. METODE ANALISIS	92
IV.10.1. Analisis Univariat	92
IV.10.2. Analisis Bivariat	93
IV.10.3. Analisis Multivariat	94
IV.11. PENELITIAN UJI HIPOTESIS	95
BAB V HASIL PENELITIAN	96
V.1. JUMLAH SAMPEL	96

V.2. KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN	97
V.3. HUBUNGAN KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN DENGAN STATUS PERAWAKAN	98
V.4. PENENTUAN TITIK POTONG	100
V.4.1. Penentuan Titik Potong Umur terhadap Kelompok Perawakan Pendek dan Perawakan Normal	100
V.4.2. Penentuan Titik Potong Kadar IGF-1 terhadap Kelompok Perawakan Pendek dan Perawakan Normal	104
V.5. PENENTUAN VARIABEL YANG BERKAITAN DENGAN PERAWAKAN PENDEK	109
V.5.1. Analisis Bivariat	109
V.5.2. Analisis Multivariat	110
BAB VI PEMBAHASAN	112
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	124
VII.1. KESIMPULAN	124
VII.2. SARAN	124
DAFTAR PUSTAKA	126
LAMPIRAN	132

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1 Ciri-ciri fase pertumbuhan pasca natal.....	16
2 Rekomendasi jadwal pemantauan tinggi badan.....	19
3 Kecepatan pertumbuhan anak	21
4 Perhitungan <i>mid-parental height</i> dan potensi tinggi genetik .	21
5 Petunjuk pemeriksaan klinis pada perawakan pendek	34
6 Nilai kadar IGF-1	94
7 Karakteristik sampel penelitian.....	97
8 Hubungan karakteristik sampel penelitian dengan status perawakan	98
9 Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing umur	102
10 Hubungan umur dengan status perawakan menggunakan <i>cut off point</i> ≤ 59.5 bulan	104
11 Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadar IGF1	106
12 Hubungan Kadar IGF-1 dengan Status Perawakan Menggunakan <i>Cut Off Point</i> ≤ 28.54 ng/mL.....	109
13 Hasil Analisis Regresi Ganda Logistik Terhadap Kelompok Perawakan Pendek dan Perawakan Normal	110

DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar	Halaman
1 Pendekatan diagnosis perawakan pendek.....	33
2 Kemiripan reseptor insulin dan reseptor IGF-1.....	40
3 Reseptor IGF-1	41
4 Kompleks yang mempengaruhi GH melalui sistem IGF-1.....	41
5 Pengaruh GH pada pertumbuhan IGF-1 dan IGFBP-3 pada hepar masuk ke ruang intravascular. Interaksi IGF-1 dengan protease, IGFBP-3 dan ALS.....	42
6 Aksi IGF-1 dan IGFBP-3 dalam mengatur transkripsi gen dan mengontrol apoptosis.....	44
7 Diferensiasi, proliferasi, hipertrofi kondrosit dan ossifikasi lempeng epifisis.....	50
8 Efek spesifik IGF terhadap sel tulang.....	55
9 Pengaruh kekurangan gizi pada sekresi <i>Growth Hormone</i> (GH)	71
10 Nutrisi dan sinyal <i>Growth Hormone</i> intraselular	73
11 ROC terhadap umur	101
12 Titik potong umur antara kelompok anak perawakan pendek dan kelompok normal	103
13 ROC terhadap kadar IGF-1.....	105
14 Titik potong kadar IGF-1 antara kelompok anak perawakan pendek dan kelompok normal	108

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1 Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari keluarga/subjek penelitian	132
2 Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	135
3 Data Penelitian	136

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACTH	= <i>Adrecorticotropin Hormone</i>
ALS	= <i>Acid-Labile Subunit</i>
BB/TB	= Berat Badan menurut Tinggi Badan
BB/U	= Berat Badan menurut Umur
BMPs	= <i>Bone Morphogenic Proteins</i>
CDGP	= <i>Constitutional Delay of Growth and Puberty</i>
DMP-1	= <i>Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1</i>
DNA	= <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ERK	= <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
FGF21	= <i>Fibroblast Growth Factor 21</i>
GH	= <i>Growth Hormone</i>
GHR	= <i>Growth Hormone Receptor</i>
GHRH	= <i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
Grb2	= <i>Growth Factor Receptor Bound Protein 2</i>
IDAI	= Ikatan Dokter Anak Indonesia
IGF-1	= <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IGF-2	= <i>Insulin-like Growth Factor-2</i>
IGF1R	= <i>Insulin-like Growth Factor-1 Receptor</i>
IGFALS	= <i>Insulin-like Growth Factor Acid Labile-Subunit</i>
IGFBP	= <i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein</i>

IMT/U	= Indeks Massa Tubuh menurut Umur
IRS-1	= <i>Insulin Reseptor Substrat-1</i>
IUGR	= <i>Intrauterine Growth Retardation</i>
JAK	= <i>Janus Kinase</i>
KB	= Kilo Byte
kDa	= kilo Dalton
KEMENKES RI	= Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
KMK	= Kecil Masa Kehamilan
LLA	= Lingkaran Lengan Atas
mRNA	= <i>messenger-Ribonucleic Acid</i>
MAP	= <i>Mitogen Activated Protein</i>
MMP	= <i>Matrix Metalloproteinases</i>
MSCs	= <i>Marrow Stromal Cells</i>
NFATc1	= <i>Nuclear Factor-Activated T Cells c1</i>
NF-Kb	= <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NPY	= Neuropeptida Y
NSILA	= <i>Non-Suppressible Insulin-Like Activity</i>
OSX	= <i>Osterix</i>
PAPP-A	= <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein-A</i>
PB/U	= Panjang Badan menurut Umur
PDK-1	= <i>Phosphoinositide-Dependent Kinase-1</i>
PSA	= <i>Prostate-Spesific Antigen</i>
PSA	= Penyakit Tidak Menular

PI3-kinase	= <i>Phosphatidylinositol-3 kinase</i>
rhGRH	= <i>recombinant human Growth Hormone</i>
RANK	= <i>Reseptor Activator NF-kb</i>
Riskesdas	= <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
Runx2	= <i>Runt-Related Transcription Factor 2</i>
SEAR	= <i>South East Asia Regional</i>
SD	= <i>Standar Deviasi</i>
SRIF	= <i>Somatotropin Release-Inhibiting Factor</i>
STAT5b	= <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 5b</i>
SOCS	= <i>Supressor of Cytokine Signaling</i>
SUBUNIT α	= <i>SUBUNIT Alpha</i>
SUBUNIT B	= <i>SUBUNIT Beta</i>
TB/U	= <i>Tinggi Badan menurut Umur</i>
TGF- β	= <i>Transforming Growth Factor- B</i>
TRAP	= <i>tartrate-Resistant Acid Phosphatase</i>
TSH	= <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. LATAR BELAKANG

Pertumbuhan linear adalah indikator terbaik kesejahteraan anak dan merupakan penanda akurat adanya masalah pada pertumbuhan manusia. Hal ini tercermin pada jutaan anak diseluruh dunia yang tidak hanya gagal mencapai potensi pertumbuhan linearnya akibat kondisi kesehatan dan nutrisi yang tidak adekuat, namun juga menderita gangguan fisik dan kognitif yang ireversibel yang turut menyertai retardasi pertumbuhan. (De Onis dan Branca, 2016)

Perawakan pendek merupakan kondisi kronis yang menggambarkan gangguan pertumbuhan linear karena malnutrisi dalam jangka waktu yang lama. (Satriani, 2018) Kondisi anak dengan *stunting* merupakan bagian dari gangguan pertumbuhan linear, di mana kondisi ini tetap menjadi tantangan di bidang kesehatan dalam kehidupan masyarakat *global*. (Leroy & Frongillo, 2019)

Perawakan pendek dapat disebabkan oleh kondisi patologis atau non patologis. Perawakan pendek terbanyak adalah *stunting*. *Stunting* dihubungkan dengan malnutrisi dan infeksi kronis (non endokrin). Oleh karena itu, perlu ditekankan bahwa *stunting* merupakan bagian dari perawakan pendek namun tidak semua perawakan pendek adalah *stunting*. (IDAI, 2017)

Stunting didefinisikan bila anak-anak dengan panjang badan atau tinggi badan menurut umur (TB/U) berdasarkan standar pertumbuhan WHO berada dibawah -2 SD, hal ini berperan sebagai indikator umum terjadinya kekurangan gizi kronis. *Stunting* merupakan proses bertahap yang terjadi sebagai respon terhadap gangguan biologis kronis, termasuk kekurangan gizi dan penyakit infeksi selama periode pertumbuhan tulang linear. Keadaan ini dimulai dalam rahim hingga 2 tahun pertama kehidupan, biasanya disebut sebagai 1000 hari pertama kehidupan. *Stunting* pada anak sangat erat kaitannya dengan kemiskinan dan sering digunakan sebagai indikator berbasis populasi untuk membandingkan kecukupan gizi di berbagai negara. *Stunting* yang terjadi pada usia dini dapat mengganggu pertumbuhan permanen, mengakibatkan perawakan pendek pada usia dewasa. Semakin banyak bukti dari berbagai negara yang menunjukkan bahwa anak-anak yang mengalami kekurangan gizi yang cukup berat hingga menyebabkan terjadinya *stunting* pada awal kehidupan, memiliki defisit kognitif selama usia sekolah yang dapat mengganggu kinerja akademik. *Stunting* merusak kinerja jangka panjang anak-anak dan telah digunakan sebagai indikator untuk memperkirakan jumlah anak di seluruh dunia yang tidak mencapai potensi perkembangan mereka (Black MM, Hurley KM, 2016).

Secara *global*, pada tahun 2017, sebanyak 22,2% atau 150,8 juta anak berumur dibawah 5 tahun menderita *stunting*. Lebih dari setengah balita *stunting* di dunia berasal dari Asia (55%) sedangkan lebih dari

sepertiganya berada di Afrika (39%). Dari 83,6 juta balita *stunting* di Asia, proporsi terbanyak berasal dari Asia Selatan (58,7%). (Pusat Data dan Informasi, Kementerian Kesehatan RI, 2018) Dari data prevalensi balita *stunting* yang dikumpulkan *World Helath Organization* (WHO), Indonesia termasuk kedalam negara ketiga dengan prevalensi tertinggi di regional Asia Tenggara/ *South East Asia Regional* (SEAR). Rata-rata prevalensi balita *stunting* di Indonesia tahun 2005-2017 adalah 36,4%. (Pusat Data dan Informasi, Kementerian Kesehatan RI, 2018) Kejadian balita *stunting* merupakan masalah gizi utama yang dihadapi di Indonesia. Berdasarkan data Pemantauan Status Gizi (PSG) selama 3 tahun terakhir, *stunting* memiliki prevalensi tertinggi dibandingkan dengan masalah gizi lainnya, seperti gizi kurang, kurus, dan gemuk. (Pusat Data dan Informasi, Kementerian Kesehatan RI, 2018) Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menyajikan data proporsi balita perawakan pendek di Indonesia tahun 2018 adalah 30,8%. Sementara untuk masalah gizi yang lain, proporsi balita yang mengalami status gizi kurang sebanyak 17,7%%, sedangkan status gizi kurus 10,2%. Untuk propinsi Sulawesi Selatan menduduki urutan ke-30 dari 34 propinsi yang didata yaitu tahun 2013 sebanyak 37% dan tahun 2018 sebanyak 36% balita yang mengalami perawakan pendek. (Riskesdas, 2018)

Menurut WHO, prevalensi balita perawakan pendek menjadi masalah kesehatan masyarakat jika prevalensinya 20% atau lebih. Karenanya, berdasarkan data diatas, persentase balita perawakan pendek

di Indonesia (khususnya di Sulawesi Selatan) masih tinggi dan merupakan masalah kesehatan yang harus ditanggulangi. (Direktorat Gizi Masyarakat, KEMENKES RI, 2017)

Pertumbuhan linear dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain faktor genetik, lingkungan sejak masa prenatal, natal, postnatal, nutrisi yang mencakup makronutrien dan mikronutrien, stimulasi dan hormonal. (Tanuwidjaya S, 2005; Wei & Gregory, 2009) Hormon yang mempengaruhi antara lain hormon pertumbuhan, termasuk *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1). (Batubara J, 2010)

IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) memiliki peranan penting pada pertumbuhan dan perkembangan dengan mengatur dan mengontrol mitosis dan anabolisme sel. Hormon IGF-1 mendukung pertumbuhan tulang panjang dengan menstimulasi proliferasi dan maturasi kondrosit. Hormon ini pun memainkan peran kunci pada pertumbuhan dan perkembangan otot skelet. (Xinli, et. al, 2013)

Konsentrasi IGF-1 sangat sensitif terhadap perubahan status gizi, baik jangka pendek maupun kronis. (Hawkes & Grimberg, 2015) Pada anak dengan gizi buruk, serum IGF-1 berkorelasi kuat terhadap tinggi badan (berdasarkan standar WHO), yang membuktikan parameter ini berguna sebagai indikator pertumbuhan dan status nutrisi. (Livingstone, 2012)

Anak dengan gizi buruk mengalami gangguan pertumbuhan dan perkembangan dengan mekanisme yang masih belum jelas, terdapat

banyak penelitian yang menunjukkan bahwa berkurangnya konsentrasi IGF-1 berperan penting pada restriksi pertumbuhan yang dimediasi oleh gizi buruk. (Ban & Zhao, 2018)

Bila nutrisi tidak adekuat, tubuh dapat beradaptasi dengan menghemat energi, awalnya membatasi penambahan berat badan dan kemudian membatasi pertumbuhan linear (Black MM, Hurley KM, 2016).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa anak yang mengalami *stunting* tidak mendapatkan asupan asam amino esensial yang adekuat, dan memiliki asam amino di sirkulasi yang rendah. Ketika *intake* protein dan asam amino esensial tidak adekuat, kadar serum IGF-1 menjadi rendah sebab IGF-1 ini merupakan protein, sehingga pada gilirannya menyebabkan perawakan pendek pada anak. (Tessema, et. al., 2018)

Pada keadaan malnutrisi, kadar GH bisa normal atau meningkat, sementara kadar IGF-1 rendah, yang menunjukkan terjadinya resistensi GH, dengan ketidaksesuaian respon terhadap GH di hati. Keadaan resistensi GH yang didapat ini merupakan respon adaptif terhadap kekurangan energi. (Hawkes & Grimberg, 2015)

Gizi buruk dapat berefek pada sinyal GH pada berbagai titik di aksis GH/IGF-1 dan menyebabkan keadaan resistensi GH. Pada hewan coba, restriksi kalori berhubungan dengan reduksi transkripsi mRNA reseptor GH sehingga menyebabkan resistensi GH. Malnutrisi dapat pula menyebabkan resistensi GH melalui efek sinyal post-reseptor. (Hawkes & Grimberg, 2015). Mekanisme adaptif ini diikuti oleh perubahan serum

IGFBP yang selanjutnya mengurangi aksi IGF-1. (Cooke, et. al., 2011) *Fibroblast Growth Factor* (FGF21) dihasilkan oleh adiposit dan hepatosit, dan konsentrasinya meningkat pada saat puasa. FGF21 mengurangi fosforilasi STAT5b dan meningkatkan ekspresi *Suppressor of Cytokine Signaling 2* (SOCS2), keduanya menyebabkan penurunan produksi IGF-1. FGF21 juga meningkatkan ekspresi IGFBP-1, yang selanjutnya mengurangi sinyal bioavailabilitas IGF-1. Mekanisme lain termasuk sirtuin-1, sebuah deasetilasi yang memediasi respon metabolik pada saat puasa melalui efek yang bekerja pada metabolisme glukosa dan lipid. Sirtuin-1 juga menghambat fosforilasi tirosin STAT5b, dan hal ini menerangkan mekanisme selular tambahan pada resistensi GH yang terjadi pada malnutrisi. (Hawkes & Grimberg, 2015)

Selain itu, pada kekurangan gizi kronis, perubahan kadar leptin dan neuropeptida Y (NPY) dapat mengurangi sekresi GH. Mekanisme interaksi ini melalui efek langsung pada reseptor leptin hipotalamus atau secara tidak langsung melalui NPY. Leptin menekan produksi NPY, sementara NPY menekan pelepasan GH. Pada keadaan malnutrisi, terjadi penurunan konsentrasi leptin dan peningkatan produksi NPY (Hawkes & Grimberg, 2015)

Stunting adalah sindrom di mana gagalnya pertumbuhan linear menjadi marker adanya berbagai kelainan patologis yang berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas, hilangnya potensi pertumbuhan fisik, penurunan neurodevelopmental dan fungsi kognitif dan peningkatan resiko

penyakit kronis saat dewasa. *Stunting* berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas terhadap infeksi, yakni pneumonia dan diare, namun juga pada sepsis, meningitis, tuberkulosis dan hepatitis, yang mengesankan adanya gangguan imunitas yang menyeluruh pada anak dengan *severely stunted*. Interaksi antara gizi buruk dan infeksi berulang menyebabkan lingkaran setan yang memperburuk status gizi dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Infeksi mengganggu status nutrisi dengan mengurangi nafsu makan serta mengganggu absorpsi usus. Kondisi kekurangan gizi meningkatkan resiko infeksi dengan merusak fungsi *barrier* epitel dan mengubah respon imun. (De Onis dan Branca, 2016)

Terdapat hubungan erat antara produksi IGF-1 yang dipengaruhi oleh keadaan gizi buruk dengan perawakan pendek, di mana pada anak dengan gizi buruk terjadi mekanisme resistensi GH guna mempertahankan ketersediaan substrat energi. Keadaan resistensi GH ini digambarkan dengan adanya penurunan produksi IGF-1 yang merupakan hormon pertumbuhan yang mengatur proliferasi dan maturasi kondrosit pada tulang. Penurunan produksi IGF-1 ini yang merupakan mekanisme biologis terjadinya perawakan pendek. Hal ini yang mendasari penulis merasa **penting** melakukan penelitian ini.

Stunting akibat nutrisi yang tidak adekuat dan infeksi rekuren merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi dan anak, berdampak negatif tidak hanya pada pertumbuhan fisik, namun juga

perkembangan kognitif. (Hossain M, et. al., 2017) Jika hal ini terjadi pada awal-awal kehidupan anak, menyebabkan kerusakan permanen dan dapat mempengaruhi masa depan generasi. (Tessema, et. al., 2018)

Telah banyak dilakukan penelitian tentang kadar IGF-1 pada balita dengan *stunting*, namun hubungan kadar serum IGF-1 dengan pertumbuhan linear pada anak-anak di negara berkembang masih belum dimengerti dengan jelas. (Tessema M, et. al., 2018) Pada penelitian yang dilakukan oleh Hossain, dkk pada anak-anak Bangladesh menunjukkan kadar serum IGF-1 pada anak *stunted* lebih rendah dibandingkan anak *non-stunted*, begitupula dengan penelitian yang dilakukan Tessema, dkk pada anak-anak Ethiopia. (Hossain M, et. al., 2019; Tessema M, et. al., 2018)

Adanya gangguan pada setiap tahap pertumbuhan dan perkembangan anak akan menyebabkan hambatan pada tahap selanjutnya. Penelitian-penelitian sebelumnya belum memberikan gambaran secara jelas mengenai kadar IGF-1 pada anak dengan perawakan pendek. Selain itu, kadar IGF-1 yang rendah pada awal kehidupan telah diketahui berhubungan dengan risiko munculnya penyakit tidak menular (PTM) di masa mendatang, khususnya diabetes melitus. Oleh karena itu, **perlu** dilakukan sebuah penelitian untuk mengetahui kadar IGF-1 sebagai salah satu penanda biokimia tambahan pada anak dengan perawakan pendek.

Penanganan *stunting* ditekankan pada identifikasi dan intervensi dini, yang ditujukan untuk memaksimalkan tumbuh kejar serta meminimalkan dampak negatif yang mungkin terjadi akibat *stunting*. Saat ini belum ada marker biokimia yang cukup spesifik yang digunakan sebagai skrining untuk malnutrisi, yang memberikan informasi tentang status gizi dan dalam monitoring pemberian nutrisi. (Livingstone, 2012) Sehingga diharapkan IGF-1 ini dapat digunakan sebagai penanda biokimia tambahan untuk menguatkan diagnosis klinis, menjadi indikator klinis penyakit, sebagai dasar untuk tatalaksana dini serta monitoring keberhasilan terapi pada anak dengan perawakan pendek disamping penilaian antropometri. Dengan demikian, **perlu** dilakukan penelitian untuk mengetahui kadar IGF-1 pada anak dengan perawakan pendek.

Novel dari penelitian ini karena belum ada penelitian di Indonesia yang menilai kadar IGF-1 sebagai penanda biokimia tambahan pada anak dengan perawakan pendek akibat kekurangan gizi kronis. Penelitian sebelumnya pernah dilakukan oleh Elizabeth, dkk namun sampel penelitian yang diambil merupakan anak perawakan pendek dengan Thalassemia β -major (Elizabeth, et al., 2018). Diharapkan hasil penelitian ini dapat diterapkan dalam kondisi klinis sebagai pedoman manajemen balita dengan perawakan pendek yang lebih komprehensif dan memberikan wawasan ilmu yang bermanfaat sebagai rujukan penelitian mendatang.

I. 2. RUMUSAN MASALAH

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

1. Berapa kadar IGF-1 pada anak dengan perawakan pendek dan perawakan normal?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar IGF-1 antara anak perawakan pendek dan perawakan normal?

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar IGF-1 pada anak yang mengalami perawakan pendek dibandingkan perawakan normal.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan status gizi anak berdasarkan TB/U dan BB/U menurut *growth chart* WHO atau CDC-2000.
2. Mengukur kadar IGF-1 pada anak yang mengalami perawakan pendek.
3. Mengukur kadar IGF-1 pada anak perawakan normal.
4. Membandingkan kadar IGF-1 antara anak dengan perawakan pendek dan perawakan normal.

I.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Kadar IGF-1 pada anak dengan perawakan pendek lebih rendah dibandingkan perawakan normal.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

I.5.1. Manfaat Untuk Pengembangan Ilmu

1. Memberikan informasi ilmiah tentang prevalensi anak yang mengalami perawakan pendek.
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar IGF-1 pada anak dengan perawakan pendek.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam menjelaskan secara detail patomekanisme anak dengan perawakan pendek.
4. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian mengenai pemeriksaan kadar IGF-1 sebelum dan setelah intervensi nutrisi pada anak dengan perawakan pendek.

1.5.2. Manfaat Untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah Medis

1. Apabila terdapat bukti adanya perbedaan kadar IGF-1 pada anak yang mengalami perawakan pendek dibandingkan perawakan normal, hal ini dapat dijadikan salah satu penanda biokimia tambahan dalam upaya tatalaksana balita dengan perawakan

pendek untuk mengurangi angka kejadian perawakan pendek demi meningkatkan kualitas pertumbuhan dan perkembangan anak.

2. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan bagi klinisi dalam menilai kemungkinan terjadinya perawakan pendek pada anak dengan kekurangan gizi.

1.5.3. Data Penelitian Selanjutnya

Diharapkan hasil penelitian ini dapat diterapkan dalam kondisi klinis sebagai pedoman manajemen balita dengan perawakan pendek yang lebih komprehensif dan memberikan wawasan ilmu yang bermanfaat sebagai rujukan penelitian mendatang, terutama untuk meneliti kadar IGF-1 sebagai biomarker terjadinya perawakan pendek pada anak yang dilakukan dengan desain penelitian kohort prospektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 PERTUMBUHAN FISIK ANAK

II.1.1 Definisi

Pertumbuhan manusia merupakan proses fisiologis kompleks yang unik, diatur dengan ketat oleh faktor genetik, hormon dan lingkungan. Pertumbuhan merupakan proses dinamis yang ditandai dengan perubahan somatik pada tinggi badan, proporsi dan komposisi tubuh yang melibatkan hiperplasia sel (peningkatan jumlah sel), hipertrofi (peningkatan ukuran sel) dan apoptosis (kematian sel yang terprogram) (Wei & Gregory, 2009).

Pertumbuhan bersifat kuantitatif dan dapat diketahui dengan melakukan pengukuran antropometrik, serta ditandai dengan bertambahnya ukuran fisik dan juga struktur tubuh. Hal yang memperlihatkan adanya pertumbuhan adalah perubahan jumlah dan besar yang dapat dilihat dari pertambahan angka, seperti bertambah besarnya organ, berat, panjang/tinggi badan, lingkaran kepala, dan indikator antropometrik lainnya. Seiring dengan bertambahnya usia, terjadi penambahan ukuran yang secara umum tergambar pada grafik kurva normal pertumbuhan (Oktiva, et. al., 2017).

Anak memiliki suatu ciri yang khas yaitu selalu tumbuh dan berkembang sejak konsepsi sampai berakhirnya masa remaja. Hal ini

yang membedakan anak dengan dewasa. Anak bukan dewasa kecil. Anak menunjukkan ciri-ciri pertumbuhan dan perkembangan yang sesuai dengan usianya (KEMENKES RI, 2014).

Pertumbuhan adalah bertambahnya ukuran dan jumlah sel serta jaringan interselular, berarti bertambahnya ukuran fisik dan struktur tubuh sebagian atau keseluruhan, sehingga dapat diukur dengan satuan panjang dan berat (KEMENKES RI, 2014).

Perkembangan adalah bertambahnya struktur dan fungsi tubuh yang lebih kompleks dalam kemampuan gerak kasar, gerak halus, bicara dan bahasa serta sosialisasi dan kemandirian (KEMENKES RI, 2014).

Pertumbuhan terjadi secara simultan dengan perkembangan. Berbeda dengan pertumbuhan, perkembangan merupakan hasil interaksi kematangan susunan saraf pusat dengan organ yang dipengaruhi, misalnya perkembangan sistem neuromuskuler, kemampuan bicara, emosi dan sosialisasi. Kesemua fungsi tersebut berperan penting dalam kehidupan manusia yang utuh (KEMENKES RI, 2014).

II.1.2. Pola Pertumbuhan

Pola pertumbuhan pasca natal anak yang normal terbagi atas fase bayi, fase anak, dan fase pubertas dengan karakteristik yang tertera seperti pada tabel 1. Ciri-ciri fase pertumbuhan akan jelas terlihat pada seorang anak apabila dilakukan monitoring pertumbuhan secara teratur. Akibat adanya pola pertumbuhan tersebut maka pada usia 2 tahun, tinggi badan rata-rata telah mencapai $\pm 45-50\%$ tinggi dewasa, sedangkan pada

akhir fase anak atau pada awal pubertas rata-rata telah mencapai 80-85% tinggi dewasa (Tridjaja, 2013).

Pada fase bayi motor penggerak utama pertumbuhan seperti pada fase intra uterin adalah nutrisi dan IGF. Pada fase bayi, fenomena *catch-up* dan *catch down/lag down* yang dapat terjadi pada 40%-60% bayi perlu menjadi perhatian. Fenomena tersebut terjadi karena pada fase ini seorang anak memprogramkan diri untuk tumbuh pada potensi genetiknya. Seorang anak yang lahir dibawah potensi genetiknya akan cepat bertumbuh (*catch up*) untuk memasuki lajur pertumbuhan genetiknya atau dikenal sebagai kanalisasi (*channeling*), demikian sebaliknya. Fenomena *catch down* terjadi sejak usia 3-6 bulan dan sebagian besar sudah mencapainya pada usia 13 bulan. Sebagian besar proses kanalisasi sudah tercapai pada usia 24 bulan. Fenomena ini tampak dari pola pertumbuhan panjang badan, berat badan dan lingkar kepala yang seiring menuju lajur pertumbuhan yang ideal sesuai dengan potensi genetiknya (Tridjaja, 2013).

Pada fase anak pengaruh hormon pertumbuhan (*growth hormone*) sebagai motor penggerak pertumbuhan sudah mendominasi selain hormon tiroksin. Seorang anak yang tumbuh secara konstan pada jalur pertumbuhannya, sangat besar kemungkinannya tidak mempunyai masalah hormonal pada pertumbuhannya walaupun termasuk perawakan pendek. Indikasi adanya masalah pertumbuhan pada fase ini terlihat dengan adanya pergeseran persentil sehingga semakin menjauh dari lajur

genetiknya karena melambatnya kecepatan pertumbuhan. Kecepatan pertumbuhan <4 cm/tahun pada fase anak merupakan *cut off point* untuk membedakan antara pertumbuhan normal dengan tidak. Prepubertal dip (deselerasi pertumbuhan sesaat menjelang pubertas atau peripubertas) merupakan suatu fenomena yang dapat terjadi pada fase akhir fase anak yaitu menjelang pubertas. Pada prepubertal dip dapat mengakibatkan kecepatan pertumbuhan mencapai 2 cm/tahun (Tridjaja, 2013).

Bayi	Fase deselerasi Kecepatan pertumbuhan tahun pertama 20-25 cm/tahun Kecepatan pertumbuhan tahun kedua 10-13 cm/tahun Adanya fenomena catch up atau catch down menuju potensi genetik tinggi badan, terjadi crossing percentiles	TB usia 1 tahun = $1\frac{1}{2}$ panjang lahir.
Anak	Lanjutan fase deselerasi (hingga usia 3 tahun) Selanjutnya kecepatan pertumbuhan stabil selama usia prepubertas Tidak ada <i>crossing percentiles</i> , kecuali pada prepubertal dip	TB usia 4 tahun: 2x panjang lahir TB menjelang pubertas (80-85% TB dewasa)
Pubertal	Akselerasi pertumbuhan (<i>growth spurt</i>) Deselerasi pertumbuhan setelah terjadi akselerasi pertumbuhan maksimal Akhir pertumbuhan linear Bisa terjadi <i>crossing percentiles</i>	Akselerasi pertumbuhan maksimal Lelaki 11-12 cm/tahun Perempuan 8-9 cm/tahun

Tabel 1. Ciri-ciri fase pertumbuhan pasca natal
(Tridjaja, B., 2013)

II.1.3. Indikator Pertumbuhan

Indikator pertumbuhan digunakan untuk menilai pertumbuhan dengan mempertimbangkan usia dan hasil kombinasi pengukuran yang sama pada anak. Indikator tersebut antara lain tinggi badan menurut usia (TB/U atau PB/U), berat badan menurut usia (BB/U), berat badan menurut Tinggi badan (BB/TB), index masa tubuh terhadap usia (IMT/U), dengan

menggunakan kurva pertumbuhan dari WHO Multicentre Growth Reference Study. Interpretasi kurva pertumbuhan (WHO *child growth standard*, 2008):

- Garis yang berlabel 0 pada kurva pertumbuhan merupakan median. Garis yang lain dinamakan garis z-score, yang memiliki jarak dari garis rata-rata. Titik atau kecenderungan hasil plot yang menjauhi median seperti 3 atau -3 mengindikasikan terjadi gangguan pertumbuhan.
- Kurva pertumbuhan anak yang tumbuh adalah yang mengikuti jalur yang kira-kira sejajar ke median. Lintasan mungkin diatas atau dibawah median.
- Setiap perubahan yang cepat (kurva membelok ke atas atau ke bawah dari jalur normal) harus diselidiki untuk menentukan penyebab dan memperbaiki masalah apapun.
- Jika garis datar berarti anak tidak tumbuh. Hal tersebut disebut juga stagnasi dan membutuhkan investigasi.
- Kurva pertumbuhan yang memotong garis z-score mengindikasikan risiko. Klinisi dapat menginterpretasikan risiko berdasarkan di mana kecenderungan perubahan dimulai dan nilai rata-rata perubahan.

II.1.3.1. Panjang/Tinggi Badan

Pada usia awal kehidupan, terjadi pertumbuhan panjang badan yang pesat, terutama pada tahun pertama setelah lahir. Pertambahan panjang badan paling cepat terjadi pada empat bulan pertama kehidupan

dan semakin menurun seiring bertambah usia. Selama tahun pertama, bayi akan mengalami kenaikan panjang badan sebesar 50% dari panjang badan lahir. Pada usia 2 tahun, kenaikan panjang badan anak mencapai 75% dari panjang badannya saat lahir, dan pada usia 48 bulan kenaikan panjang badan anak mencapai 100% atau dua kali panjang badannya saat lahir (Batubara, et al., 2015).

WHO pada tahun 2006 telah mengeluarkan kurva standar pertumbuhan anak usia 0-5 tahun yang dibedakan menurut jenis kelaminnya. Garis 0 (warna hijau) pada kurva menggambarkan *median* dari pertumbuhan panjang/tinggi badan menurut usia anak umur 0-5 tahun. Pertumbuhan panjang/tinggi badan anak dikatakan normal, jika berada di antara garis 2 sampai -2 skor Z. Jika anak berada di bawah garis -2, anak dikatakan memiliki panjang/tinggi badan yang pendek dan jika berada di bawah garis -3, anak dikatakan memiliki panjang/tinggi badan sangat pendek. Sementara jika berada di atas garis 2 menunjukkan anak memiliki panjang/tinggi badan yang tinggi dan jika berada di atas garis 3 menunjukkan anak memiliki panjang/tinggi badan sangat tinggi. Panjang/tinggi badan mempresentasikan pencapaian status gizi seseorang, diketahui panjang/tinggi badan terhadap usia merupakan standar yang digunakan untuk mengetahui kekurangan gizi kronis (Batubara, et al., 2015).

Pemantauan tinggi badan dilakukan secara berkala dan kontinyu, sesuai dengan rekomendasi yang dikeluarkan Ikatan Dokter Anak

Indonesia (IDAI) tentang pemantauan tumbuh-kembang anak (Tabel 2) (IDAI, 2017).

Usia	Jadwal pemantauan
0-12 bulan	Setiap 1 bulan
1-3 tahun	Setiap 3 bulan
3-6 tahun	Setiap 6 bulan
6-18 tahun	Setiap 1 tahun

Tabel 2. Rekomendasi jadwal pemantauan tinggi badan (IDAI, 2017)

II.1.3.2 Berat Badan

Pertambahan berat badan setiap individu berbeda-beda dan lebih sulit diprediksi daripada tinggi badan. Pola pertambahan berat badan yang seharusnya dicapai telah dbakukan oleh WHO pada tahun 2006 melalui kurva standar pertumbuhan WHO (Batubara, et al., 2015).

Garis 0 (warna hijau) pada kurva menunjukkan *median* atau pertumbuhan berat badan menurut usia (BB/U) normal. Sementara, jika pertumbuhan berat badan menurut usia terdapat di bawah garis -2 menunjukkan anak kurus, dan jika di bawah -3 menunjukkan anak sangat kurus. Jika pertumbuhan berat badan menurut usia terdapat di atas garis 2 menunjukkan anak *overweight* dan jika berada di atas garis 3 menunjukkan anak obesitas (Batubara, et al., 2015).

Pertambahan berat badan pada usia pertumbuhan lebih signifikan dibandingkan dengan pertambahan tinggi badan. Pertambahan berat seharusnya konsisten dengan pertambahan tinggi badan, namun indikator

berat terhadap tinggi badan bukan merupakan indikator yang dianjurkan sebagai acuan untuk memantau pertumbuhan anak pada usia awal kehidupan. Saat dewasa, penambahan tinggi seseorang hanya mencapai 3,5 kali dari panjang lahir. Sementara untuk berat badan pertambahannya dapat mencapai 20 kali sejak lahir (Bailey, D. B., Burchinal, M. R., & McWilliam, R. A., 1993) Anak laki-laki cenderung memiliki berat badan yang lebih besar dibandingkan perempuan sejak usia kelahiran, sehingga WHO (2006) membedakan kurva standar panjang serta berat badan anak laki-laki dan perempuan (Batubara, et al., 2015).

Pertambahan berat badan terjadi sangat pesat pada tahun pertama kehidupan. Selama satu tahun, pertambahan berat badan paling besar terjadi pada bulan pertama dan kecepatannya akan menurun seiring dengan bertambahnya usia. Antara usia 4-6 bulan, bayi akan mencapai 2 kali dari berat badannya saat lahir dan pada usia 1 tahun dapat mencapai 2,7 kali dari berat lahirnya atau sekitar 8 kg. Saat memasuki usia dua tahun, pertambahan berat badan menurun menjadi sekitar 0,2 kg/bulan hingga usia 5 tahun. Pada usia 5 tahun berat badan bayi dapat mencapai 5-6 kali dari berat lahirnya (Batubara, et al., 2015).

II.1.3.3. Kecepatan Pertumbuhan

Fase pertumbuhan anak dibagi atas empat fase yaitu fase intrauterine, bayi, anak, dan pubertas. Fase tersebut penting untuk diketahui dengan tujuan untuk mengetahui pola pertumbuhan spesifik

pada masing-masing fase dan ada atau tidak adanya gangguan pertumbuhan seorang anak (Tabel 3) (IDAI, 2017).

Usia		Kecepatan pertumbuhan (cm/tahun)
Intrauterin		60 - 100
0 - 12	bulan	23 - 27
1 - 2	tahun	10 - 14
2 - 5	tahun	6 - 7
Prapubertas		5 - 5,5
Pubertas	Perempuan	: 8-12
	Laki-laki	: 10-14

Tabel 3. Kecepatan pertumbuhan anak
Sumber: Nwosu, BU, et. al., 2008

II.1.3.4. Perkiraan Tinggi Akhir

Perkiraan tinggi akhir berdasarkan *mid-parental height* dan potensi tinggi genetik ditampilkan pada table dibawah ini (Tabel 4). (IDAI, 2017)

1. <i>Mid-parental height:</i>	
Laki-laki = $\frac{[\text{tinggi badan Ayah (cm)}] + [\text{tinggi badan Ibu (cm)} + 13]}{2}$	
Perempuan = $\frac{[\text{tinggi badan Ayah (cm)} - 13] + [\text{tinggi badan Ibu (cm)}]}{2}$	
2. <i>Potensi tinggi genetik:</i>	
<i>Mid-parental height</i> ± 8,5 cm	

Tabel 4. Perhitungan mid-parental height dan potensi tinggi genetik
(IDAI, 2017)

II.1.3.5. Lingkaran Kepala

Lingkaran kepala mencerminkan volume intrakranial. Dipakai untuk menaksir pertumbuhan anak. Apabila otak tidak tumbuh normal maka kepala akan kecil. Sehingga pada lingkaran kepala (LK) yang lebih kecil dari normal (mikrosefali), maka menunjukkan adanya retardasi mental.

Sebaliknya, jika ada penyumbatan pada aliran cairan serebrospinal pada hidrocefalus akan meningkatkan volume kepala, sehingga lingkaran kepala lebih besar dari normal. Sampai saat ini yang dipakai sebagai acuan untuk lingkaran kepala ini adalah kurva lingkaran kepala dari *Nellhaus* yang diperoleh dari 14 penelitian di dunia, di mana tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap suku, bangsa, ras, maupun secara geografi. Sehingga kurva lingkaran kepala *Nellhaus* (1968) tersebut dapat digunakan juga di Indonesia. (Batubara, et al., 2015)

Pertumbuhan lingkaran kepala yang paling pesat adalah pada 6 bulan pertama kehidupan, yaitu dari 34 cm pada waktu lahir menjadi 44 cm pada umur 6 bulan. Sedangkan pada umur 1 tahun 47 cm, 2 tahun 49 cm dan dewasa 54 cm. Oleh karena itu manfaat pengukuran lingkaran kepala terbatas pada 6 bulan pertama sampai umur 2 tahun karena pertumbuhan otak yang pesat, kecuali diperlukan seperti pada kasus hidrocefalus. (Batubara, et al., 2015)

Lingkaran kepala yang kecil pada umumnya terdapat pada variasi normal, bayi kecil, keturunan, retardasi mental, kraniosinosis. Sedangkan lingkaran kepala yang besar pada umumnya disebabkan oleh variasi normal, bayi besar, hidranensefali, tumor serebri, keturunan, efusi subdural, hidrocefalus, penyakit Canavan, megalensefali. (Soetjningsih & Ranuh, 2014)

Untuk menilai apakah kepala yang kecil/besar tersebut masih dalam batas normal/tidak, harus diperhatikan gejala-gejala klinik yang menyertainya. (Batubara, et al., 2015)

II.1.3.6. Lingkaran Lengan Atas (LLA)

Lingkaran lengan atas (LLA) mencerminkan tumbuh kembang jaringan lemak dan otot yang tidak terpengaruh banyak oleh keadaan cairan tubuh dibandingkan dengan berat badan. Lingkaran lengan atas dapat dipakai untuk menilai keadaan gizi/tumbuh kembang pada kelompok umur pra sekolah. (Batubara, et al., 2015)

II.1.4 Interpretasi Hasil Pemeriksaan

Keadaan pertumbuhan anak dinilai dalam empat aspek, yaitu :
(Batubara, et al., 2015)

1. Corak/pola pertumbuhan.

Pada umumnya dengan pemeriksaan fisik dapat dinilai corak/pola pertumbuhan, yaitu:

- Corak yang normal.
- Corak yang tidak normal, misalnya:
 - ✓ Kelainan kepala: mikro/makro sefali.
 - ✓ Kelainan anggota gerak: kelumpuhan akibat polio.
 - ✓ Akibat penyakit metabolik/endokrin/kelainan bawaan lainnya seperti: kretin, akondroplasia, dll.

2. Proses pertumbuhan.

Proses pertumbuhan dan perkembangan lebih banyak dinilai pada pemeriksaan antropometrik secara berkala, anak yang normal mengikuti kurva pertumbuhan dengan baik. Suatu penyimpangan dari arah kurva yang normal, adalah suatu indikator terhadap kelainan akibat penyakit/hormonal/gizi kurang.

- Penyimpangan menuju ke bawah/lintas sentil ke bawah/*downward centile crossing* untuk berat badan adalah indikator gagal tumbuh (*failure to thrive*), yaitu jika BB terhadap TB kurang dari persentil ke-10 dalam 56 hari untuk bayi kurang dari 5 bulan, atau selama 3 bulan untuk bayi yang lebih tua.
- Penyimpangan menuju ke atas/lintas sentil ke atas/*upward centile crossing* merupakan tanda baik keadaan kejar tumbuh (*catch up growth*)

3. Hasil pertumbuhan pada suatu waktu.

Menunjukkan posisi anak pada suatu saat, yaitu pada persentil ke berapa untuk suatu ukuran antropometrik pertumbuhannya, sehingga dapat ditentukan apakah anak tersebut terletak pada variasi normal atau tidak. Selain itu juga dapat ditentukan corak/pola pertumbuhannya.

4. Keadaan/status gizi.

Keadaan gizi merupakan bagian dari pertumbuhan anak. Pada pemeriksaan di lapangan dipakai cara penilaian yang disepakati

bersama untuk keseragaman, baik dalam caranya maupun baku patokan yang menjadi bahan pembandingnya. Sedangkan dalam klinik atau dalam menangani suatu kasus, tidak cukup hanya berdasarkan pemeriksaan antropometrik saja, tetapi diperlukan anamnesis yang baik, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lainnya. Sehingga kita dapat mendeteksi secara dini adanya kelainan/gangguan pertumbuhan, selanjutnya mencari penyebabnya dan mengusahakan pemulihannya.

II.2. PERAWAKAN PENDEK

II.2.1. Definisi

Gangguan pertumbuhan adalah istilah umum yang merujuk pada anak-anak yang memiliki berat badan dan tinggi badan lebih rendah daripada anak-anak lain pada usia yang sama. Gangguan pertumbuhan diklasifikasikan menjadi 2 bagian: organik (terdapat kondisi medis yang mendasari) dan non organik (kondisi medis yang tidak diketahui). Gangguan pertumbuhan non organik adalah jenis yang paling umum dan termasuk didalamnya adalah anak yang tidak menerima asupan makanan yang cukup. Namun sebagian besar anak memiliki etiologi campuran. (Park, et al., 2017)

Pertumbuhan linier dapat dipengaruhi oleh etnis, genetika, hormonal, psikososial, nutrisi, penyakit kronis, dan faktor lingkungan lainnya. Gangguan pertumbuhan linier akan berakibat perawakan pendek.

Perawakan pendek didefinisikan sebagai tinggi badan $<P_3$ atau -2 SD kurva yang berlaku sesuai usia dan jenis kelamin. (IDAI, 2017)

Perawakan pendek dapat disebabkan oleh kondisi patologis atau non patologis. Perawakan pendek terbanyak adalah *stunting*. *Stunting* dihubungkan dengan malnutrisi dan infeksi kronis (non endokrin). Oleh karena itu, perlu ditekankan bahwa *stunting* merupakan bagian dari perawakan pendek namun tidak semua perawakan pendek adalah *stunting*. (IDAI, 2017)

Stunting didefinisikan bila anak-anak dengan panjang badan atau tinggi badan menurut umur (TB/U) berdasarkan standar pertumbuhan WHO berada dibawah -2 SD, hal ini berperan sebagai indikator umum terjadinya kekurangan gizi kronis. *Stunting* merupakan proses bertahap yang terjadi sebagai respon terhadap gangguan biologis kronis, termasuk kekurangan gizi dan penyakit infeksi selama periode pertumbuhan tulang linear. Keadaan ini dimulai dalam rahim hingga 2 tahun pertama kehidupan, biasanya disebut sebagai 1000 hari pertama kehidupan. *Stunting* pada anak sangat erat kaitannya dengan kemiskinan dan sering digunakan sebagai indikator berbasis populasi untuk membandingkan kecukupan gizi di berbagai negara. *Stunting* yang terjadi pada usia dini dapat mengganggu pertumbuhan permanen, mengakibatkan perawakan pendek pada usia dewasa. Semakin banyak bukti dari berbagai negara yang menunjukkan bahwa anak-anak yang mengalami kekurangan gizi yang cukup berat hingga menyebabkan terjadinya *stunting* pada awal

kehidupan, memiliki defisit kognitif selama usia sekolah yang dapat mengganggu kinerja akademik. *Stunting* merusak kinerja jangka panjang anak-anak dan telah digunakan sebagai indikator untuk memperkirakan jumlah anak di seluruh dunia yang tidak mencapai potensi perkembangan mereka (Black MM, Hurley KM, 2016).

II.2.2. Etiologi

Perawakan pendek dapat disebabkan oleh berbagai macam, namun diklasifikasikan menjadi 2 yaitu variasi normal dan patologis. Pada variasi normal, perawakan pendek dikategorikan menjadi:

- *Familial short stature* (perawakan pendek familial)

Adalah variasi normal dari perawakan pendek yang ditandai dengan kecepatan tumbuh normal, usia tulang normal, tinggi badan kedua orangtua pendek, dan tinggi akhir anak dibawah persentil 3 atau z score dibawah -2 SD. (IDAI, 2017)

- *Constitutional delay of growth and puberty* (CDGP)

Merupakan salah satu kategori dari pubertas terlambat yang paling sering ditemui dalam praktek sehari-hari, didefinisikan sebagai tidak timbulnya tanda-tanda seks sekunder pada usia 12 tahun untuk anak perempuan dan pada usia 14 tahun untuk anak laki-laki. Anak dengan CDGP memiliki perawakan pendek, pubertas terlambat, usia tulang terlambat, namun tidak terdapat kelainan organik yang mendasarinya. Pada pasien CDGP ditemukan riwayat keluarga dengan pubertas terlambat dan hal ini

menunjukkan bahwa faktor genetik berperan dalam awitan pubertas. (IDAI, 2017)

Kelainan patologis pada perawakan pendek dapat dibedakan menjadi proporsional dan tidak proporsional. Perawakan pendek dengan tubuh proporsional meliputi malnutrisi, *intrauterine growth retardation (IUGR)*, *psychosocial dwarfism*, penyakit kronik, dan kelainan endokrin, seperti defisiensi hormon pertumbuhan, hipotiroid, sindrom Cushing, resistensi hormon pertumbuhan/ *growth hormone (GH)*, dan defisiensi *insulin-like growth factor 1 (IGF-1)*. Sedangkan perawakan pendek dengan badan tidak proporsional disebabkan oleh kelainan tulang, seperti kondrodistrofi, displasia tulang, sindrom Kallman, sindrom Marfan, dan sindrom Klinifelter. Etiologi-etologi tersebut dapat diingat dengan menggunakan metode mnemonic “KOKPENDK” yang terdiri dari: (Tridjaja, 2013)

K = kelainan kronis: penyakit organik, non organik (infeksi/ non infeksi)

O = obat-obatan (glukokortikoid, radiasi)

K = kecil masa kehamilan (KMK) dan berat badan lahir rendah (BBLR)

P = psikososial

E = endokrin

N = nutrisi dan metabolik

D = displasia tulang

K = kromosom dan sindrom

a. Defisiensi hormon pertumbuhan

Defisiensi *Growth Hormone* (GH) dapat disebabkan oleh kelainan kongenital (misalnya displasia septooptik) atau didapat/ sekunder (misalnya pasca irradiasi kepala atau tumor di daerah hipotalamus atau hipofisis). (Tridjaja, 2013)

Defisiensi GH primer terjadi pada masa anak dini tanpa adanya riwayat keluarga. Keadaan ini biasanya terdapat hipoplasia hipofisis, yang disebabkan oleh defisiensi sekresi *GH-releasing hormone* dari hipotalamus. Hal ini dapat dilihat dengan pemeriksaan MRI kepala. Etiologi pada keadaan ini tidak jelas, tapi biasanya ada hubungannya dengan trauma lahir, prematuritas, atau kelainan genetik yang berhubungan dengan perkembangan hipofisis. (Tridjaja, 2013)

Berat lahir pada keadaan ini yang disebabkan oleh kelainan hipofisis pada umumnya normal dan gangguan pertumbuhan mulai tampak di akhir tahun pertama kehidupan. Gambaran klinis khas defisiensi GH adalah berupa obesitas (*truncal obesity*), wajah *chubby* kekanakan. Lingkar kepala normal menurut umur. Penis pendek dapat ditemukan pada anak laki-laki. Di masa neonatal biasanya ditemukan masalah hipoglikemia atau hiperbilirubinemia direk bila terdapat defisiensi hormon pituitari multipel. (Tridjaja, 2013)

b. Hipotiroid kongenital

Hipotiroid dapat menghambat pertumbuhan secara sentral dan perifer. Secara sentral hormon tiroid merangsang ekspresi gen GH

pituitari. Di perifer hormon tiroid merangsang ekspresi IGF-1 kondrosit, merangsang langsung ossifikasi endokondral, dan dibutuhkan dalam invasi vaskular pada daerah resorpsi lempeng pertumbuhan. (Tridjaja, 2013)

Perawakan pendek pada hipotiroid disertai dengan penambahan berat badan (disebabkan oleh penurunan penggunaan energi). Evaluasi fungsi tiroid penting pada kasus perawakan pendek, karena insidensnya lebih sering daripada defisiensi GH. Selain itu sebagian anak dengan defisiensi GH juga mengalami disfungsi hormon pituitari anterior lainnya, termasuk TSH. (Tridjaja, 2013)

c. Ekses hormon kortisol

Perawakan pendek akibat ekses hormon kortisol makin sering ditemukan. Walaupun ekses kortisol endogen (Sindrom Cushing) jarang ditemukan pada anak, namun sebab iatrogenik akibat terapi glukokortikoid cukup sering didapatkan. Sindrom Cushing terbagi atas Penyakit Cushing (*ACTH-dependent hypercortisolism*) dan *ACTH-independent hypercortisolism*. (Tridjaja, 2013)

Gambaran klinis Sindrom Cushing atau disebut juga “klinis cushingoid” ditandai dengan deselerasi pertumbuhan linier dengan akselerasi penambahan berat badan, yang berakibat terjadinya “*moon face*”, obesitas trunkal, dan “*buffalo hump*”. Selain itu juga didapatkan striae kebiruan, fletora, cenderung memar, otot mengecil, osteoporosis, dan hipertensi. Glukokortikoid menghambat pertumbuhan secara sentral

(menghambat sekresi GH, menghambat somatostatin dan menekan sintesis GH) dan perifer (bekerja langsung pada lempeng pertumbuhan: menghambat proliferasi kondrosit, diferensiasi sel hipertrofik, dan mempengaruhi sinyal GH/IGF lokal). Meskipun perbaikan klinis membaik bila sumber eksek kortisol dihentikan, eksek kortisol iatrogenik mempunyai implikasi klinis yang lebih sulit. Penghentian terapi glukokortikoid dapat menyebabkan kambuh/ makin beratnya penyakit yang mendasari dan dapat berakibat lebih buruk daripada gangguan pertumbuhan. (Tridjaja, 2013)

d. Sindrom Turner

Perawakan pendek adalah gambaran klinis yang umum pada Sindrom Turner. Selain itu dapat ditemukan pubertas terlambat, cubitus valgus, atau webbed neck, metacarpal dan metatarsal pendek, bentuk dada seperti tong, dan hipogonadism primer. Pada semua anak perempuan dengan perawakan pendek atau *failure to thrive*, bahkan untuk anak di bawah usia 2 tahun pemeriksaan analisis kromosom harus dilakukan untuk menyingkirkan Sindrom Turner. Keadaan ini disebabkan oleh kelainan kromosom, yaitu monosomi X (45,XO) atau mosaik dengan lini sel 45,XO. (Tridjaja, 2013)

e. Kecil masa kehamilan (IUGR = *Intra Uterine Growth Retardation*)

Intrauterine growth retardation didefinisikan sebagai panjang lahir di bawah -2 SD sesuai masa kehamilan. Keadaan ini terjadi pada 2,5% bayi baru lahir. Sebagian besar bayi KMK (Kecil Masa Kehamilan) termasuk

sindrom Silver Russel mencapai tinggi normal pada tahun pertama atau kedua. Namun 15-20% kasus ini tetap pendek di usia 4 tahun, dan 50% pada anak-anak tersebut akan mempunyai tinggi akhir pendek. Sepertiga kasus ini sekresi GH-nya terganggu dan sekitar 20% populasi dewasa yang pendek ternyata lahir IUGR. Pemberian GH diindikasikan pada anak IUGR yang tidak catch-up pertumbuhannya di usia 2 tahun. (Tridjaja, 2013)

II.2.3. Epidemiologi

Secara global, pada tahun 2017, sebanyak 22,2% atau 150,8 juta anak berumur dibawah 5 tahun menderita *stunted*. Lebih dari setengah balita *stunted* di dunia berasal dari Asia (55%) sedangkan lebih dari sepertiganya berada di Afrika (39%). Dari 83,6 juta balita *stunted* di Asia, proporsi terbanyak berasal dari Asia Selatan (58,7%). (Kementerian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi, 2018)

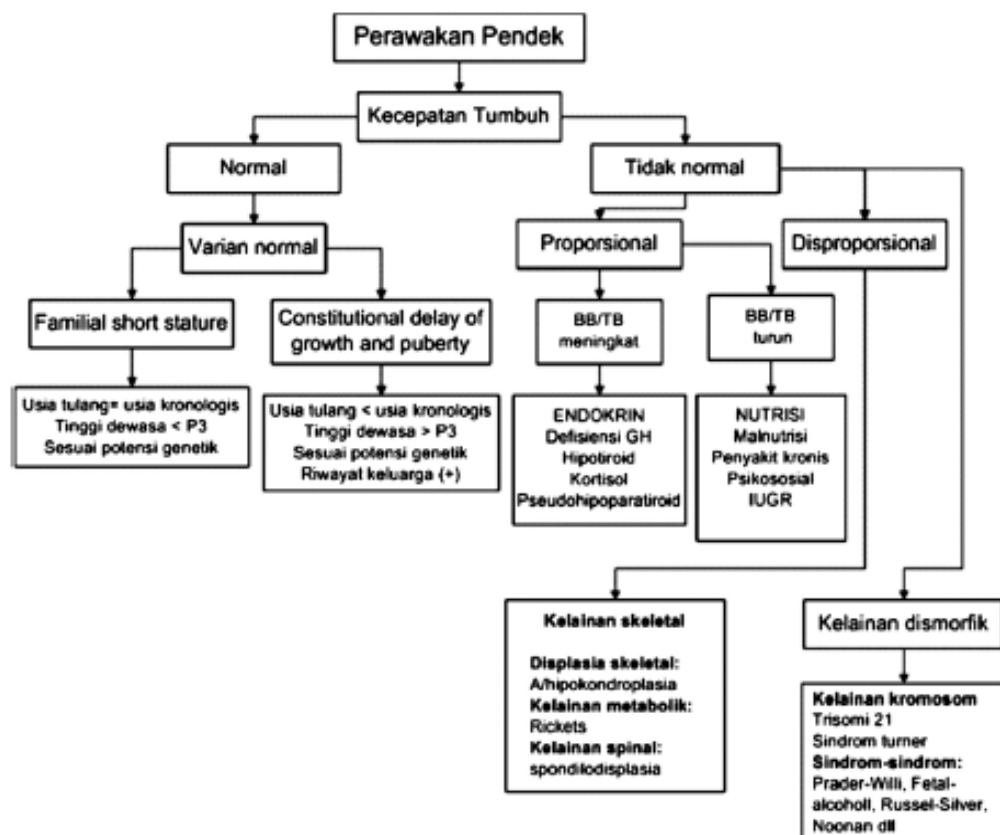
Dari data prevalensi balita *stunted* yang dikumpulkan *World Health Organization* (WHO), Indonesia termasuk kedalam negara ketiga dengan prevalensi tertinggi di regional Asia Tenggara/ *South East Asia Regional* (SEAR). Rata-rata prevalensi balita *stunted* di Indonesia tahun 2005-2017 adalah 36,4%. (Kementerian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi, 2018)

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) mengenai proporsi balita *stunted* di Indonesia tahun 2018 adalah 30,8%, dibandingkan tahun 2013 (37,2%) dan tahun 2007 (36,8%). Untuk propinsi Sulawesi Selatan

menduduki urutan ke-30 dari 34 propinsi yang didata yaitu tahun 2013 sebanyak 37% dan tahun 2018 sebanyak 36%. (Riskestdas 2018)

II.2.4. Penatalaksanaan Klinis

Secara klinis, membedakan antara yang fisiologis dan patologis dapat diperkirakan dari kecepatan tumbuh, ada tidaknya disproporsi tubuh, dismorfism / kelainan genetik dan perbedaan bermakna tinggi badan saat pengukuran dibandingkan dengan tinggi potensi genetik. (Tridjaja, 2013)



Gambar 1. Pendekatan Diagnosis Perawakan Pendek
(Batubara JRL. Buku Ajar Endokrinologi Anak, 2010)

Pemeriksaan klinis	Kemungkinan penyebab
Anamnesis	
Sakit kepala, muntah, diplopia	Tumor SSP (kraniofaringioma)
Poliuria, polidipsia	Diabetes insipidus, <i>Renal Tubular Acidosis (RTA)</i>
Obesitas, obat-obatan (steroid)	Sindrom Cushing
Infeksi berulang	Imunologis, infeksi kronik
Konstipasi, delayed development	Hipotiroid kongenital
Riwayat Kelahiran	
Berat lahir rendah	IUGR, sindrom, dismorfism
Letak sungsang, hipoglikemia berulang, mikropenis, <i>prolonged jaundice</i>	Defisiensi hormon pertumbuhan dengan hipopituitarism
Riwayat Nutrisi	
Asupan (kualitas dan kuantitas)	Malnutrisi, rickets
Riwayat keluarga	
Perawakan pendek pada saudara kandung, orang tua, saudara lainnya	Familial Short Stature
Pubertas terlambat	CDGP
Psikososial/ emosional	Psychosocial dwarfism
Pemeriksaan Fisik	
Peningkatan laju napas	Asidosis (RTA); sesak (PJB)
Hipertensi	Sindrom Cushing, tumor SSP, GGK
Rickets	Anemia, GGK, hipotiroid, thalasemia
Disproporsional (tinggi duduk, rasio segmen atas: bawah tubuh, rentang lengan abnormal)	Displasia skeletal, rickets
Rasio BB/TB rendah	Malnutrisi
<i>Frontal bossing, midfacial crowding, mikropenis, truncal obesity</i>	Defisiensi hormon pertumbuhan
Kulit kering dan kasar, wajah kasar, refleks menurun, goiter, bradikardia, makroglosia	Hipotiroidism
Papiledema, defek lapangan pandang	Tumor-kraniofaringioma
Obesitas sentral, striae, hipertensi, hirsutism	Sindrom Cushing
Sindrom	
Perempuan dengan <i>webbed neck</i> , cubitus valgus, <i>shield chest</i>	Sindrom Turner
<i>Small triangular facies</i> , hemihypertrophy, clinodactyly	Sindrom Russel Silver
<i>Bird headed dwarfism</i> , mikrosefal, dan mikroglosia	Sindrom Seckel
Brakisefali, <i>simian crease</i> , makroglosia	Sindrom Down

Tabel 5. Petunjuk pemeriksaan klinis pada perawakan pendek (Tridjaja, 2013)

Langkah pertama diagnosis perawakan pendek adalah pengukuran yang tepat. Setelah memastikan pada kurva pertumbuhan bahwa anak tersebut berada dibawah persentil 3 atau dibawah -2 standar deviasi kurva yang relevan, langkah berikutnya adalah menentukan kecepatan

pertumbuhan dan melihat potensi tinggi genetiknya. Selanjutnya langkah menuju etiologi perawakan pendek dapat dilihat pada algoritma. Dengan memperhatikan algoritma (gambar 1), terlihat anamnesis dan pemeriksaan fisis yang terarah untuk mencari tanda dan gejala klinis yang sesuai (tabel 5). (Tridjaja, 2013)

II.2.5. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang sederhana dan menentukan adalah menginterpretasikan data-data tinggi badan dengan menggunakan kurva pertumbuhan yang sesuai. Oleh karena malnutrisi dan penyakit kronik masih merupakan penyebab utama perawakan pendek di Indonesia, maka pemeriksaan darah tepi lengkap, urin dan feses rutin, laku endap darah, elektrolit serum, dan pemeriksaan usia tulang, merupakan langkah pertama dan strategis untuk mencari etiologi perawakan pendek. (IDAI, 2017)

Bila tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan skrining tersebut, maka dilakukan pemeriksaan khusus yaitu kadar hormon pertumbuhan, IGF-1, analisis kromosom, analisis DNA, dan lain-lain sesuai indikasi. (IDAI, 2017)

II.2.6. Terapi dan Monitoring

- Perawakan pendek variasi normal tidak memerlukan pengobatan
- Terapi perawakan pendek patologis sesuai dengan etiologi

- Terapi hormon pertumbuhan dilakukan atas konsultasi dan pengawasan ahli endokrinologi anak
- Terapi pembedahan diperlukan pada kasus tertentu misalnya tumor intrakranial
- Terapi suportif diperlukan untuk perkembangan psikososial
- Rujukan spesialis sesuai dengan etiologi

II.3. IGF-1 (*INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1*)

Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 dan *Insulin-Like Growth Factor* (IGF)-2 diidentifikasi pada tahun 1957 oleh Salmon dan Daughaday dan ditunjuk sebagai faktor sulfasi karena kemampuannya menstimulasi penggabungan sulfat ke tulang rawan tikus. Froesch, et al menjelaskan mengenai *non-suppressible insulin-like activity* (NSILA) dari 2 komponen serum terlarut (NSILA I dan NSILA II). Pada tahun 1972, penamaan faktor sulfasi dan NSILA diganti dengan istilah “somatomedin”, yang mendenotasikan suatu zat yang berada dibawah kendali dan memediasi efek dari GH. Pada tahun 1976, Rinderknecht dan Humbel mengisolasi 2 zat aktif dari serum manusia yang karena kemiripan strukturalnya terhadap proinsulin dinamai “insulin-like growth factor 1 dan 2” (IGF-1 dan IGF-2). IGF-1 merupakan mediator aktivitas anabolik dan mitogenik dari GH (Laron Z, 2001).

Insulin-like growth factor (IGF)-1 merupakan hormon yang diproduksi oleh hati dan diregulasi oleh sekresi *growth hormone* (GH)

oleh sel somatotrof dari kelenjar pituitari anterior. Sebagian besar kerja GH dimediasi oleh IGF-1. Selain regulasi oleh GH, sekresi IGF-1 juga responsif terhadap keadaan nutrisi. Pada keadaan gizi kurang, kadar GH bisa normal atau meningkat pada keadaan kadar IGF-1 yang rendah; sehingga terdapat keadaan resistensi GH, dengan respon yang tidak sesuai terhadap kadar GH pada hati. Keadaan resistensi GH didapatkan ini merupakan respon adaptif terhadap penurunan intake energi (Fazeli PK., Klibanski A., 2015).

Pada penelitian terbaru, yang dilakukan pada tikus dengan gen ganda penghasil IGF-1 dan *acid-labile subunit* yang terganggu, terlihat kadar serum IGF-1 yang rendah. Tikus-tikus ini menunjukkan pertumbuhan linear yang terganggu dan densitas mineralisasi tulang yang berkurang, sebagai bukti bahwa diperlukan konsentrasi IGF-1 pada pertumbuhan dan densitas tulang yang normal. (Van der Eerden, BCJ., Karperien M, Wit JT., 2003).

II.3.1. Struktur Kimia

IGF-1 merupakan sebuah polipeptida rantai tunggal yang terdiri dari 70 asam amino, memiliki berat molekul 7,6 kDa, dan menunjukkan struktur yang memiliki kesamaan dengan molekul insulin. Hati merupakan sumber utama IGF-1 sirkulasi dan GH yang menstimulasi sintesis IGF-1 pada berbagai jaringan. Konsentrasi serum IGF-1 merupakan indikator status GH. Insulin dan status nutrisi merupakan regulator penting pada sintesis IGF-1. Sebelumnya diyakini bahwa GH memberikan efeknya pada

jaringan secara tidak langsung dengan menstimulasi produksi IGF-1. Saat ini diketahui bahwa sirkulasi IGF-1, pada kenyataannya, merupakan penanda aksi GH pada hati dan bahwa aksi anabolik dari GH digabungkan dengan aksi IGF-1 melalui mekanisme endokrin, parakrin dan autokrin. (Guha, 2013)

Serupa dengan insulin, IGF-1 memiliki rantai A dan B yang terhubung oleh ikatan disulfida. Sementara daerah C peptida memiliki 12 asam amino. Strukturnya memiliki kesamaan dengan insulin, hal ini menjelaskan kemampuan IGF untuk mengikat reseptor insulin (Laron Z, 2001).

II.3.2. IGF *binding proteins* (IGFBPs)

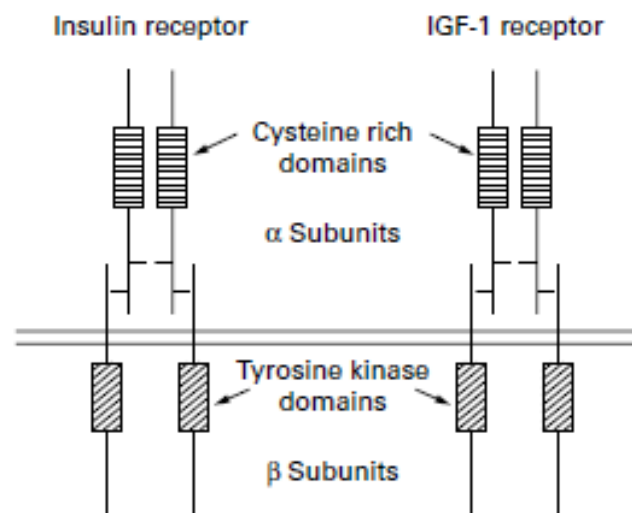
Pada plasma, 99% IGF berikatan dengan keluarga protein pengikat (*binding proteins*) yang memodulasi availabilitas IGF-1 bebas ke jaringan. Terdapat 6 protein pengikat. Pada manusia, hampir 80% IGF-1 yang bersirkulasi dibawa oleh IGFBP-3, kompleks *ternary* yang terdiri dari 1 molekul IGF-1, 1 molekul IGFBP-3, dan sebuah molekul dengan protein 88 kDa bernama *acid labile subunit*. IGFBP-1 diatur oleh insulin dan IGF-1; IGFBP-3 diatur utamanya oleh GH namun juga oleh IGF-1 (Laron Z, 2001). IGFBP-3 merupakan sebuah protein 46-53 kDa yang mengandung 3 bagian glikosilasi potensial. Fungsi dari IGFBP-3 belum diketahui dengan jelas, namun yang diketahui adalah meregulasi aksi IGF-1. Selain itu, IGFBP-3 bertindak untuk memperpanjang waktu paruh IGF-1 di sirkulasi. Meskipun IGF-1 bebas memiliki waktu paruh hanya beberapa

menit, waktu paruh kompleks biner IGF-1/IGFBP-3 adalah 30 menit dan kompleks *ternary* memiliki waktu paruh hingga 12-15 jam. Sehingga pulsatilitas pelepasan GH memiliki sedikit efek pada konsentrasi serum IGF-1, yang lebih stabil dibandingkan konsentrasi GH. Konsentrasi IGFBP-3 di plasma meningkat dengan pemberian rhGH. Pada anak, konsentrasi IGFBP-3 berhubungan dengan sekresi terintegrasi GH 24 jam. (Guha, 2013)

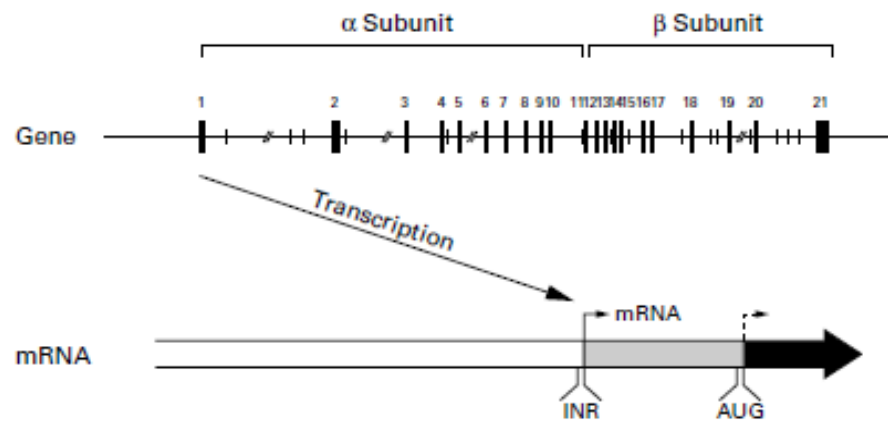
II.3.3. Reseptor IGF-1

Reseptor IGF-1 (tipe reseptor 1) adalah produk dari 1 salinan gen yang mencakup lebih dari 100 kb DNA genomik pada ujung lengan panjang kromosom 15q25-26. Gen ini terdiri dari 21 ekson (Gambar 2) dan pengaturannya menyerupai reseptor insulin yang terkait secara struktural. Gen reseptor IGF tipe 1 diekspresikan oleh hampir semua tipe jaringan dan sel selama embryogenesis. Pada hati, organ dengan ekspresi ligan IGF-1 tertinggi, reseptor mRNA IGF-1 hampir tidak dapat terdeteksi, kemungkinan yang terjadi disebabkan oleh “downregulation” dari reseptor oleh produksi lokal IGF-1. Reseptor IGF-1 tipe 1 berbentuk tetramer yang tersusun dari subunit α dan subunit β . Subunit α memiliki *binding site* untuk IGF-1 dan dihubungkan oleh ikatan disulfide (Gambar 3). Subunit β memiliki domain ekstraseluler yang pendek, domain transmembran, dan sebuah domain intraseluler. Bagian intraseluler mengandung domain tirosin kinase, yang merupakan mekanisme transduksi sinyal. Serupa dengan reseptor insulin, reseptor IGF-1

mengalami autofosforilasi ligan yang terinduksi. Reseptor IGF-1 yang teraktivasi mampu memfosforilasi tirosin lainnya yang mengandung substrat, seperti substrat reseptor insulin 1 (IRS-1), dan melanjutkan kaskade aktivasi enzim via *phosphatidylinositol-3 kinase* (P13-kinase), Grb2 (*growth factor receptor bound protein 2*), Syp (*a phosphotyrosine phosphatase*), Nck (sebuah protein onkogenik), dan Shc (*src homology domain protein*), yang terhubung dengan Grb2, mengaktifkan Raf, yang mengarah ke kaskade protein kinase termasuk Raf, *mitogen activated protein* (MAP) kinase, 5 G kinase dan lainnya (Laron Z, 2001).

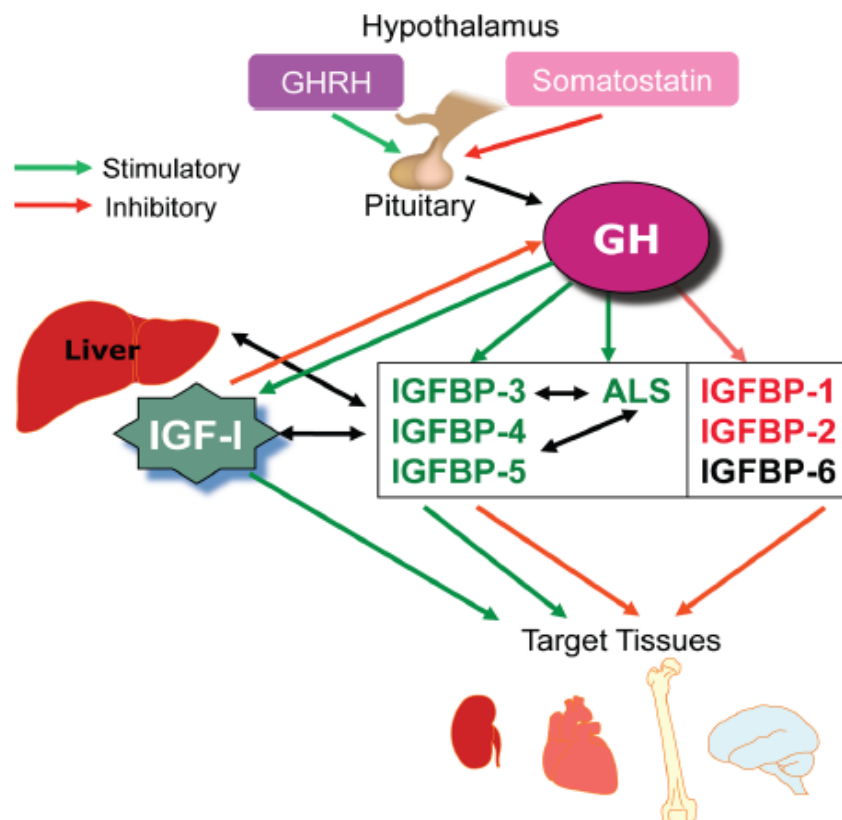


Gambar 2. Kemiripan reseptor insulin dan reseptor IGF-1. (Laron Z, 2001)



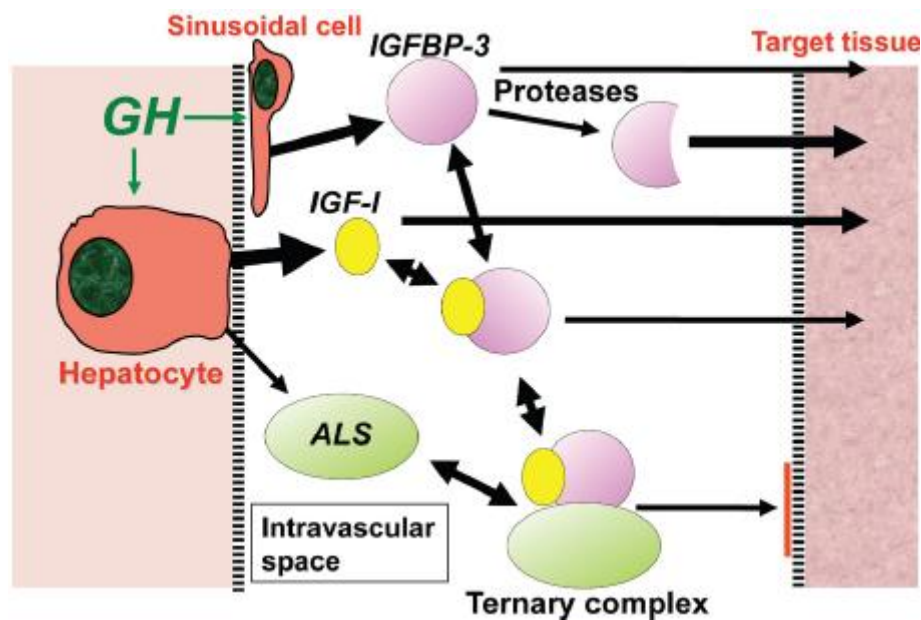
Gambar 3. Reseptor IGF-1.
(Laron Z, 2001)

II.3.4. Komponen sistem IGF-1



Gambar 4. Kompleks yang mempengaruhi
GH melalui sistem IGF-1. (Blum, et al., 2018)

Terdapat beberapa komponen yang termasuk dalam sistem IGF-1. IGF-1 sendiri merupakan sebuah protein kecil yang terdiri dari 70 asam amino dengan berat molekul 7,65 kDa, dan gen IGF-1 berlokasi pada kromosom 12q23. IGF-1 dominan dihasilkan oleh hepatosit pada sirkulasi, meskipun juga dihasilkan oleh berbagai sel tubuh. IGF-1 terikat pada IGFBP khusus pada sistem sirkulasi, dan terdapat 6 IGFBP yang telah teridentifikasi. Produksi IGFBP-1 dan IGFBP-2 di-inhibisi oleh GH, sedangkan produksi IGFBP-3, IGFBP-4 dan IGFBP-5 distimulasi oleh GH (Blum, et al., 2018).



Gambar 5. Pengaruh GH pada pembentukan IGF-1 dan IGFBP-3 pada hepar masuk ke ruang intravaskular. Interaksi IGF-1 dengan protease, IGFBP-3 dan ALS. (Blum, et al., 2018)

IGFBP-3 diproduksi oleh sel sinusoid hepar, pada *junction* ruang intravaskular. Pada sirkulasi, IGF-1 terutama terikat pada IGFBP-3, kompleks biner ini kemudian terikat pada sebuah protein besar, yaitu *acid-*

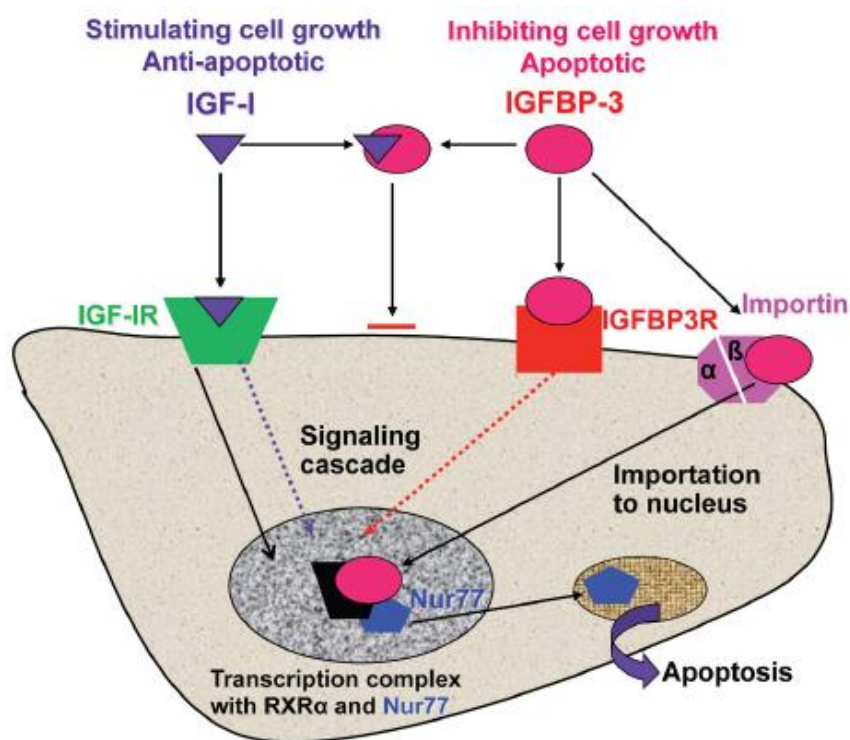
labil subunit (ALS) menjadi sebuah bentuk kompleks *ternary* (Blum, et al., 2018).

Sebagian besar IGF-1 bersirkulasi dalam bentuk kompleks *ternary*, dan hanya <1% dari serum total IGF-1 yang bersirkulasi sebagai hormon bebas. Kompleks *ternary* berukuran 150 kDa menstabilkan IGF-1, memperpanjang waktu paruhnya dalam sirkulasi dan mengatur availabilitas IGF-1 terhadap jaringan target. Dengan demikian, kompleks *ternary* memiliki peran penting dalam menjalankan fungsi endokrin dari IGF-1 (Ahmed SF, Farquharson C, 2010).

Kompleks *ternary* ini menginaktivasi IGF-1 dan IGFBP-3 dan memperpanjang waktu paruhnya di sirkulasi. Ketika IGF-1 berikatan dengan IGFBP-3, menjadikannya bentuk tidak aktif. Namun, dapat dilepaskan melalui *chemical equilibrium* atau proteolisis pada jaringan perifer, dan IGF-1 bebas kemudian terikat pada reseptor permukaan sel untuk merangsang kaskade sinyal didalam sel. IGFBP-3 dapat juga bertindak sebagai sebuah hormon, terikat baik pada sebuah reseptor spesifik atau pada *importin-beta* pada permukaan sel, yang kemudian bertranslokasi pada nukleus di mana ia berinteraksi dengan reseptor retinoid X dan reseptor nuklear 77 membentuk sebuah kompleks yang mengatur transkripsi dan menginduksi apoptosis (Blum, et al., 2018).

Secara umum, IGF-1 menstimulasi proliferasi sel, diferensiasi dan kerja spesifik seluler serta menginhibisi apoptosis. Sebaliknya, IGFBP-3 menginhibisi proliferasi sel dan menstimulasi apoptosis. Ikatan IGFBP-3

ke IGF-1 menetralisasi efek kedua komponen tersebut. Secara keseluruhan, tampak bahwa keseimbangan IGF-1 dan IGFBP-3 penting untuk mengarahkan efek spesifik terhadap jaringan dari kedua komponen ini, baik untuk proliferasi ataupun apoptosis (Blum, et al., 2011).



Gambar 6. Aksi IGF-1 dan IGFBP-3 dalam mengatur transkripsi gen dan mengontrol apoptosis. (Blum, et al., 2018)

II.3.5. Aksis GH/IGF-1

Pertumbuhan tulang longitudinal merupakan hasil dari proliferasi kondrosit dan diferensiasi lanjutan lempeng epifisis dari tulang panjang. Pertumbuhan ini diatur oleh faktor genetik dan hormonal, faktor pertumbuhan, lingkungan dan nutrisi. Kesemuanya ini berkontribusi dalam

penetapan tinggi badan seseorang (Van der Eerden, BCJ., Karperien M, Wit JT., 2003).

Tulang merupakan jaringan konektif dinamis yang menjalankan proses pembaharuan dan resorpsi. Sel-sel utama yang memediasi proses ini yaitu sel osteoprogenitor yang berperan dalam mempertahankan populasi osteoblas, osteoblas yang mensintesis matriks tulang, dan osteosit yang mempengaruhi struktur tulang dan berespon terhadap beban mekanik serta osteoklas yang menjalankan fungsi resorpsi tulang (Ahmed & Farquharson, 2010)

Awalnya, para peneliti mengajukan hipotesis somatomedin, yang menjelaskan bahwa efek GH pada tulang dan jaringan lain tidak secara langsung tapi dimediasi oleh IGF (*Insulin-like growth factor* atau somatomedin). Secara spesifik, GH (*growth hormone*) yang berasal dari hipofisis menginduksi hepar untuk menghasilkan somatomedin, yang pada gilirannya mendukung pertumbuhan tulang. Namun demikian, pada awal tahun 1980, diketahui bahwa injeksi GH secara langsung pada lempeng epifisis tulang tibia ternyata mampu menstimulasi pertumbuhan epifisis unilateral, sedangkan injeksi GH dengan dosis yang sama secara sistemik tidaklah efektif. Dengan demikian, hipotesis somatomedin direvisi untuk menjelaskan bahwa efek GH pada tulang (dan jaringan lainnya) dimediasi oleh IGF yang diproduksi oleh hepar dan disekresikan ke sirkulasi (melalui mekanisme endokrin) dan oleh IGF yang diproduksi lokal dari jaringan (parakrin/autokrin). Percobaan *in vitro* menguji efek GH pada tingkat sel

yang menunjukkan bahwa diferensiasi sel dirangsang oleh GH sedangkan IGF-1 mendorong ekspansi klonal, sehingga melahirkan “dual effector theory of GH action”, yaitu GH memiliki efek terhadap pertumbuhan tulang baik secara dependen maupun independen terhadap IGF-1. GH dan IGF-1 memiliki efek yang berbeda namun saling tumpang tindih pada pertumbuhan dan ukuran tulang. Hubungan antara GH-IGF dan efek sistemiknya dikenal dengan aksis somatotropik (juga dikenal dengan aksis GH/IGF) (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

Aksis somatotropik (aksis GH/IGF) mengatur massa tubuh dan tulang, lemak tubuh, serta metabolisme karbohidrat dan lemak. Aksis ini terdiri dari sirkuit hormonal yang mengatur pertumbuhan somatik. Termasuk didalamnya *growth hormone-releasing hormone* (GHRH) hipotalamus dan reseptornya, GH yang disekresi oleh hipofisis, IGF, *IGF-binding proteins* (IGFBP), and *the acid-labile subunit* (ALS). Termasuk juga somatostatin hipotalamus, yaitu inhibitor sekresi GH, dan ghrelin yang merupakan stimulator sekresi GH yang berasal dari usus. Begitupun reseptor IGF-1 (IGF1R), reseptor GH (GHR) dan juga mediator *Janus kinase 2* (JAK2), *Signal Transducer and Activator of Transcription 5* (STAT 5) dan supresor sinyal sitokin 1-3 (SOCS1-3) (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

Pelepasan GH dari hormon hipofisis anterior diatur oleh GHRH dan somatostatin. GHRH terikat pada reseptornya dan mestimulasi sintesis GH dengan meningkatkan transkripsi gen GH dan pelepasan GH. (Wei &

Gregory, 2004). Setelah terikat pada reseptornya, GHRH hipotalamus menstimulasi hipofisis untuk menghasilkan GH secara *pulsatile* (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018). Karakteristik pola *pulsatile* pada sekresi GH mencerminkan interaksi dari dua peptida pengatur hipotalamus, yakni GHRH dan somatostatin (juga dikenal sebagai *somatotropin release-inhibiting factor*, atau SRIF) (Cooke, et. al., 2011). GH hipofisis merupakan regulator utama IGF-1 yang diproduksi oleh hepar, yang ditransportasikan via sirkulasi ke jaringan perifer di mana ia menjalankan aksinya melalui mekanisme endokrin (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018). Somatostatin merupakan inhibitor pelepasan GH yang berespon terhadap konsentrasi tinggi dari GH dan memediasi umpan balik negatif dengan memblokir stimulasi GHRH. Somatostatin mengurangi tingkat di mana somatotrof memberikan respon terhadap pulsatilitas GHRH dan dapat mengurangi frekuensi dari GH ini. GH bekerja pada reseptornya (GHR) yang diekspresikan sejak masa janin dan terdiri dari domain ekstraseluler, transmembran dan sitoplasmik. Ekspresi GHR diatur oleh promotor V3 pada masa janin dan oleh promotor V1 dan V4 pada masa postnatal yang bekerja pada kondrosit dan lempeng pertumbuhan. Kerja dari GH dimediasi oleh sistem IGF-1 (Wei & Gregory, 2004).

IGF-1 diproduksi selama masa kehidupan dan produksinya paling banyak pada saat pubertas. Produksi IGF-1 distimulasi oleh GH namun disupresi oleh keadaan malnutrisi, insensitivitas GH, defisiensi reseptor GH, kegagalan jalur sinyal reseptor GH, yaitu SHP2 dan STAT5b (Wei &

Gregory, 2004). IGF-1 terikat oleh IGBP (*IGF-binding proteins*) di serum. Terdapat enam IGFBP yang telah diidentifikasi yang menampilkan ekspresi spesifik serum dan jaringan. IGFBP meningkatkan waktu paruh IGF dan membawa IGF ini ke jaringan ekstrahepatik. Namun, beberapa bukti menunjukkan bahwa IGFBP juga memiliki efek independen terhadap IGF pada tulang dan jaringan sekitar. Pada serum, sekitar 75% IGF-1 berikatan dengan IGFBP-3 atau IGFBP-5 dan ALS dalam bentuk kompleks *ternary* yang selanjutnya meningkatkan waktu paruh IGF-1 (hingga 16 jam). Sekitar 20% IGF-1 berikatan dengan IGFBP dalam bentuk kompleks biner di serum, dan sekitar 5% IGF-1 bersirkulasi dalam bentuk bebas dengan waktu paruh yang singkat, hanya sekitar 10 menit (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

IGF-1 bekerja dengan mekanisme parakrin dengan cara terikat pada reseptor spesifik IGF-1 yaitu reseptor tirosin kinase, yang banyak terdapat pada berbagai besar jenis sel, terutama otot, tulang dan kartilago. Sinyal ditransduksi melalui mekanisme intraseluler via AKT (atau protein kinase B), sebuah famili protein yang berperan pada sinyal seluler mamalia yang menstimulasi pertumbuhan dan pembelahan sel dan mencegah apoptosis (Wei & Gregory, 2004).

ALS (*Acid Labile Subunit*) merupakan komponen dari kompleks IGF-1/IGFBP-3/ALS berukuran 150 kDa yang disekresikan oleh hepatosit dibawah regulasi GH. ALS berperan dalam mempertahankan jumlah IGF-

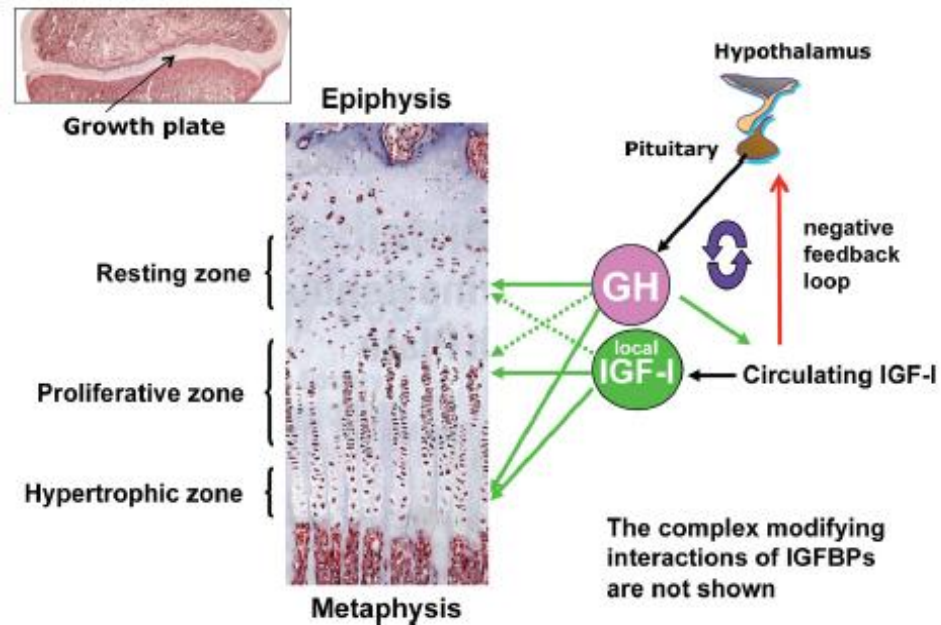
1 sirkulasi dan konsentrasi normal IGF-1 dan IGFBP-3 (Wei & Gregory, 2004).

Pelepasan IGF-1 dari protein pengikatnya, yang dekat dengan IGF1R pada jaringan atau serum terjadi melalui aktivasi protease spesifik. *Pregnancy-associated plasma protein-A* (PAPP-A) dan *prostate-specific antigen* (PSA) merupakan protease yang pada saat terikat pada IGFBP mengubah afinitas pengikatnya dan membebaskan IGF. Pada jaringan, beberapa protease, termasuk kalikrein (*serine proteases*), *cathepsins* (*cysteine proteases*) atau *matrix metalloproteinases* (*MMP*, Zn^{2+} -binding *endopeptidase*) telah terbukti berperan penting dalam remodeling jaringan dan pemulihan luka dengan cara memotong IGFBP untuk melepaskan IGF (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

II.3.6. Kerja GH dan IGF-1 pada pertumbuhan linear

Hipotesis somatomedin menyatakan bahwa GH tidak memiliki efek langsung dalam menginduksi pertumbuhan tulang, namun melalui perantara IGF-1, yang kemudian dikenal dengan somatomedin-C. Namun, “hipotesis dual-efektor” pada tahun 1985 menyatakan bahwa GH dapat bekerja langsung untuk diferensiasi sel. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa IGF diekspresikan pada berbagai jaringan dan GH mengatur IGF-1 yang diproduksi secara lokal, yang kemudian bertindak melalui mekanisme autokrin/parakrin. Dengan demikian, kompleks GH-IGF saling terkait mekanisme kerjanya baik secara langsung dan tidak langsung pada lempeng epifisis. (Blum, et al., 2018).

II.3.7. Fisiologi lempeng epifisis



Gambar 7. Diferensiasi, proliferasi, hipertrofi kondrosit dan ossifikasi lempeng epifisis. (Blum, et al., 2018)

Pertumbuhan tulang diregulasi oleh sinyal jaringan yang kompleks. Baik GH dan IGF-1 mengambil peran pada jaringan ini dan mampu mendorong proliferasi dan diferensiasi kondrosit. Lempeng pertumbuhan kartilago terdiri dari 3 lapisan utama, yaitu zona germinal (*resting zone*), zona proliferaatif, dan zona hipertrofik, setiap lapisan dipisahkan oleh tingkat proliferasi dan diferensiasi. Pada *resting zone* atau zona germinal, GH bekerja untuk menginduksi kondrosit, yang bekerja seperti *stem cell* untuk berdiferensiasi dan berproliferasi. IGF-1 bekerja lebih dominan pada zona proliferaatif dan hipertrofik untuk lebih lanjut menginduksi diferensiasi

dan dan mengkalsifikasi matriks sekitarnya yang kemudian meningkatkan tinggi badan (Blum, et al., 2018).

II.3.8. Perbedaan peran IGF-1 sistemik dan IGF-1 lokal

Pada hewan coba tanpa gen *IGFALS* dapat menghambat pertumbuhan linear yang mengindikasikan bahwa serum IGF-1 penting untuk memelihara pertumbuhan tulang (tidak hanya IGF-1 yang diproduksi lokal pada jaringan) dan juga defisiensi ALS pada anak berhubungan dengan retardasi pertumbuhan. Tikus dengan defisiensi spesifik IGF-1 di hati juga mengalami peningkatan serum GH, yang berperan untuk mempertahankan pertumbuhan postnatal. Dengan demikian, GH dan IGF-1 bekerja secara sinergis di mana keduanya terlibat pada pembentukan dan remodeling tulang, untuk mempengaruhi pertumbuhan longitudinal dan kekuatan tulang (Blum, et al., 2018).

Masih belum jelas seberapa besar kontribusi IGF-1 lokal pada pertumbuhan longitudinal. Pada penelitian yang dilakukan pada tikus tanpa IGF-1 di hepar menunjukkan penurunan dimensi linear sebesar 30% pada kondrosit hipertrofi terminal, menunjukkan peran IGF-1 pada regulasi hipertrofi kondrosit namun tidak di zona proliferasi. Dari penemuan ini, Le Roith dkk mengajukan sebuah mekanisme kerja dari IGF-1, yang dikontrol oleh GH, yang termasuk dalam proliferasi kondrosit, di mana IGF-1 bertanggung jawab untuk diferensiasi kondrosit. Namun demikian, masih terdapat perbedaan pendapat mengenai lokalisasi IGF-1 pada lempeng epifisis. mRNA IGF-1 dan IGF-2 telah ditunjukkan berada pada daerah

zona hipertrofik pada tikus, namun mRNA keduanya berada di lempeng epifisis pada fetus sapi sebesar 5-32 kali lipat dibandingkan di zona hipertrofik. Pada penelitian lain, mRNA IGF-1 berada pada zona proliferasi pada lempeng epifisis tikus. Akhirnya, pada tikus, dideteksi keberadaan IGF-1 di semua zona lempeng epifisis, dengan kadar ekspresi tertinggi berada pada daerah proliferasi dan prehipertrofik. (Van der Eerden, BCJ., Karperien M, Wit JT., 2003).

Pada tikus percobaan yang tanpa IGF-1 menunjukkan penurunan tulang kortikal namun memiliki tulang trabekular yang normal, hal ini kemungkinan disebabkan adanya kompensasi sehingga terjadi peningkatan sekresi GH atau akibat penurunan resorpsi tulang trabekular (Liu, et al. 1993). Pada tikus coba tanpa reseptor GHRH atau GHR yang tidak mensekresikan GH, menyebabkan kadar sistemik IGF-1 yang rendah (Sims et al, 2000). Mutan ini memberikan gambaran osteopenia dan penurunan tulang kortikal, namun menunjukkan tulang trabekular yang normal. Peran IGF-1 sistemik pada integritas tulang kortikal terlihat pada tikus coba dengan delesi spesifik IGF-1 pada hepar atau kombinasi dengan delesi ALS. Tikus-tikus yang mengalami penurunan serum IGF-1 ini mengalami penurunan tulang kortikal (Yakar, et al., 2009). Penelitian ini mengkonfirmasi peran sistemik IGF-1 pada integritas tulang kortikal dan peran yang sedikit pada integritas tulang trabekular. Dilain pihak, IGF-1 skeletal yang diproduksi lokal berperan signifikan pada integritas tulang trabekular. Hal ini terjadi pada tikus transgenik yang mengekspresikan

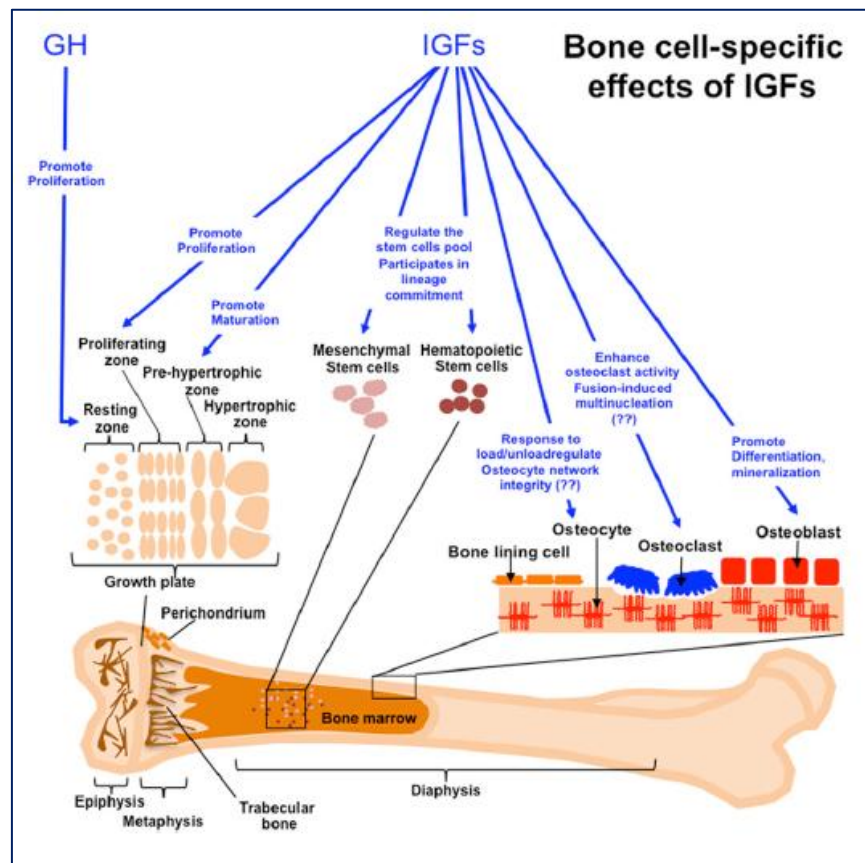
IGF-1 pada osteoblas namun tidak memiliki reseptor IGF-1, yang memberikan gambaran penurunan jumlah dan fungsi osteoblas, menyebabkan penurunan pembentukan dan volume tulang trabekular. (Zhao et al. 2000, Zhang et al. 2002) Sehingga dapat disimpulkan bahwa IGF-1 sistemik mempertahankan struktur tulang kortikal, sedangkan IGF-1 skeletal berperan dalam pertahanan struktur tulang trabekular (Ahmed & Farquharson, 2010).

Penelitian kinetik sel menggunakan tikus yang telah dilakukan hipofisektomi (sehingga mengurangi kadar sistemik GH dan IGF-1) menunjukkan bahwa IGF-1 mengatur semua fase diferensiasi kondrosit pada lempeng pertumbuhan termasuk prekursor kondrosit pada zona germinal. Ekspresi IGF-1 juga dibuktikan pada lempeng pertumbuhan epifisis di zona hipertrofik dan regulasi lokal yang dilakukan oleh IGF-1 telah terbukti menambah keadaan hipertrofi pada kondrosit (Racine, Serrat, 2020).

II.3.9. Efek spesifik IGF-1 terhadap sel tulang

Pembentukan tulang merupakan proses multiseluler di mana terjadi pertumbuhan linear dan aposisional tulang serta tercapainya puncak densitas mineralisasi tulang. Pertumbuhan tulang linear diatur oleh lempeng epifisis kondrosit, sementara pertumbuhan aposisional diregulasi oleh osteoprogenitor pada permukaan periosteum atau endokortikal tulang. Fungsi utama pada resorpsi tulang adalah mempertahankan kerangka yang kompeten secara mekanis dan memelihara homeostasis

mineral. Pembentukan dan remodeling tulang memiliki beberapa fase dan terjadi interaksi antara osteoblast, osteoklas dan osteosit. Fase pertama memerlukan konversi permukaan tulang germinal kedalam permukaan remodeling. Selama fase ini, progenitor osteoklas mononuklear diangkut ke permukaan. *Marrow stromal cells* (MSCs) dan *osteoblast-secreted receptor activator of nuclear factor kappa B* (NF- κ B) *ligand* atau RANKL menstimulasi diferensiasi osteoklas. Pada fase kedua, osteoklas menskresi asam hidroklorik dan protease asam seperti *cathepsin-K*, *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP) dan MMPs yang mendegradasi/mengabsorpsi matriks organik. Penyerapan matriks organik ini melepaskan faktor-faktor pertumbuhan diantaranya IGF, *bone morphogenic proteins* (BMPs) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Faktor-faktor pertumbuhan ini menstimulasi osteoblas untuk membentuk tulang. Fase ketiga melibatkan penarikan prekursor osteoblas ke permukaan tulang dan diferensiasi osteoblas untuk menggabungkan fase resorpsi tulang dengan fase pembentukan tulang. Fase pembentukan tulang melibatkan deposisi osteoid (dominan kolagen tipe 1) dan mineralisasinya, keduanya distimulasi oleh IGF. Pada akhir mineralisasi, osteoblas yang terperangkap dalam matriks tulang menjadi osteosit. Dalam matriks yang termineralisasi, osteosit saling kontak satu dengan yang lain melalui proses dendritik yang disebut kanalikuli. Sel-sel ini menyatukan pengaruh hormonal dan mekanis yang secara langsung mempengaruhi sifat material tulang (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).



Gambar 8. Efek spesifik IGF terhadap sel tulang.
(Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018)

Efek langsung IGF-1 terhadap pertumbuhan tulang telah diinvestigasi pada metatarsal tikus coba yang dikultur. Dibawah kendali intervensi yang ketat, IGF-1 meningkatkan proliferasi kondrosit, ukuran sel hipertrofik dan pertumbuhan linear (Scheven and Hamilton 1991, Musthaq *et al.* 2004). Bahkan, IGF-1 menghambat kematian sel terprogram (apoptosis) yang telah diketahui sebagai mekanisme penting untuk pertumbuhan dan perkembangan jaringan (Blum, et al., 2011).

II.3.9.1. Kondrosit pada lempeng pertumbuhan

Kondrosit berasal dari lapisan mesoderm dan menghasilkan matriks yang kaya akan kolagen, proteoglikan dan glikosaminoglikan. Kondrosit pada lempeng pertumbuhan mengalami proliferasi, hipertrofi dan mengontrol pertumbuhan tulang linear (tinggi badan). Lempeng pertumbuhan memiliki 3 zona, yaitu: zona germinal/ *resting zone* (mengandung progenitor kondrosit), zona proliferasi (mengandung kondrosit yang mengalami replikasi) dan zona hipertrofik (berisi kondrosit yang telah berdiferensiasi terminal yang mengalami apoptosis, memungkinkan osteoblast dan osteoklast mengalami remodeling dan mengkalsifikasi kartilago menjadi jaringan tulang pada daerah metafisis). IGF-1 diproduksi utamanya di kondrosit pada zona proliferasi dan kerjanya diregulasi oleh GH (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

Secara mekanis, setelah terikat pada tirosin kinase IGF1R pada kondrosit, IGF-1 menginduksi ekspresi kolagen Ia tipe II (Col2a1) kemungkinan melalui aktivasi faktor transkripsi SOX9/SOX5/SOX6 dan SP1 dan *aggrecan* via aktivasi jalur *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) / *phosphoinositide-dependent kinase-1* (PDK-1) / Akt (AKT). Dengan Bergeraknya kondrosit menuju diferensiasi terminal, sinyal IGF1R dihentikan (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

Pada tikus coba dengan delesi gen IGF-1 spesifik pada daerah kondrosit menggunakan Col2a1 pengendali enzim *cre rekombinase* yang diekspresikan pada zona proliferasi kondrosit. Keadaan ini menunjukkan

penurunan pertumbuhan panjang tulang, terjadi penurunan diameter tulang dan densitas massa tulang yang dikaitkan dengan penurunan produksi IGF-1 pada sel perikondrial . Tamoxifen yang menginduksi Col2a1 pengendali enzim *cre rekombinase* (Col2a1Tam-cre) digunakan untuk menghilangkan IGF1R dalam kondrosit tikus coba pada postnatal hari ke 5, menunjukkan penurunan pertumbuhan panjang tulang yang jelas, kolumna kondrosit yang tidak teratur pada lempeng pertumbuhan, keterlambatan osifikasi tulang, mineralisasi yang kurang pada usia 3 minggu. Studi lain juga menunjukkan terjadi penurunan kondrogenesis dan proliferasi kondrosit, serta peningkatan apoptosis kondrosit, menghasilkan zona hipertrofik yang lebih pendek dan berkurangnya kecepatan pertumbuhan panjang tulang (Govoni, et. al., 2007). Secara kolektif, sinyal IGF dalam perikondrium dan lempeng pertumbuhan mendorong proliferasi, ekspansi klonal, dan hipertrofi kondrosit (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

II.3.9.2. Osteoblas

Aktivitas turunan osteoprogenitor (asal stem sel mesenkim) ke osteoblas terdiri dari proliferasi, maturasi matriks dan mineralisasi matriks tulang. Secara mekanik, setelah aktivasi IGF1R pada osteoblas, IGF memulai kaskade sinyal untuk menstimulasi ekspresi *runx-related transcription factor 2* (*Runx2*) dari P13K/AKT atau *extracellular signal-regulated kinase* (ERK). *Runx2* diperlukan untuk transisi stem sel mesenkim menjadi osteoprogenitor. Turunan dari *runx2* adalah *osterix*

(*osx*) yang mengontrol nasib progenitor menjadi osteoblas matur. Osteoblas berperan terhadap produksi dan sekresi protein matriks ekstraseluler serta ekspresi gen yang terlibat dalam mineralisasi matriks ekstraseluler. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa IGF-1 dan IGF-2 memiliki efek mitogenik pada osteoblas. Aktivasi IGF1R pada preosteoblas (*in vitro*) meningkatkan ekspresi proto-onkogen, *c-fos*, dan menstimulasi sintesis kolagen tipe 1, aktivitas alkali fosfatase, dan sekresi osteokalsin, secara parsial melalui induksi *osx* (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

Target *in vivo* dari over-ekspresi IGF-1 pada akhir diferensiasi dari osteoblas melalui promotor $Col1a1_{(3.6)}$ ($Col1a1_{(3.6)}-IGF-I^{Tg}$) meningkatkan remodeling tulang di mana terjadi peningkatan pembentukan dan resorpsi tulang. Tikus ($Col1a1_{(3.6)}-IGF-I^{Tg}$) menunjukkan penebalan tulang kalvaria, meningkatkan panjang dan diameter tulang femur, namun tidak ada perubahan pada volume tulang trabekular. Demikian juga ekspresi berlebih dari protease PAPP-A (yang melepaskan IGF-1 dan meningkatkan bioavailabilitasnya) dibawah promotor $Col1a1(2.3)$ (tikus $Col1a1_{(3.6)}-IGF-I^{Tg}$) menghasilkan pertumbuhan longitudinal dan radial dari tulang apendikular. Over-ekspresi PAPP-A dikaitkan dengan peningkatan permukaan osteoid dan kecepatan pembentukan tulang, yang mengindikasikan IGF-1 menstimulasi deposisi matriks. Demikian pula, target ekspresi IGF-1 pada akhir diferensiasi dari osteoblas menggunakan promotor osteokalsin (tikus OC-IGF-I^{Tg}) menghasilkan peningkatan

kecepatan pembentukan tulang, volume tulang trabekular, dan densitas massa tulang. Efek ini tidak dikaitkan dengan peningkatan jumlah osteoblas, melainkan peningkatan aktivitas osteoblas (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

In vivo ablasi IGF1R pada osteoprogenitor menggunakan promotor *osx* yang berasal dari Cre rekombinan (Osx-IGF-1RKO) menyebabkan gangguan lempeng pertumbuhan kondrogenesis akibat gangguan osifikasi dan pembentukan tulang trabekular. Ablasi IGF1R pada osteoblas yang terdiferensiasi menggunakan promotor osteokalsin berasal dari Cre rekombinase (tikus OC-IGF-IRKO) menyebabkan penurunan volume tulang trabekular dan penurunan yang signifikan dari mineralisasi trabekular, serta penurunan densitas massa tulang kortikal, meskipun menunjukkan jumlah osteoblas yang normal. Penelitian baru-baru ini menunjukkan peran yang signifikan dari IGF-1 pada mineralisasi tulang. Adanya hambatan sinyal IGF melalui ekspresi berlebih dari promotor osteokalsin yang berasal dari IGFBP-4 atau IGFBP-5 pada akhir diferensiasi dari osteoblas menyebabkan penurunan *turnover* dan densitas massa tulang (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

II.3.9.3. Osteoklas

Progenitor osteoklas berasal dari jalur hematopoiesis ketika penggabungan monosit-makrofag untuk membentuk sel multinuklear. Diferensiasi osteoklas diatur oleh *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) dan RANKL. M-CSF mengatur kelangsungan hidup dan

proliferasi prekursor osteoklas dan menginduksi ekspresi reseptor activator NF- κ B (RANK). Ketika teraktivasi, RANK menstimulasi ekspresi *nuclear factor-activated T cells c1* (NFATc1), pengatur utama diferensiasi osteoklas (Takayanagi et al. 2002).

Penelitian *ex vivo* menunjukkan IGF-1 meningkatkan resorpsi tulang metakarpal atau metatarsal pada janin tikus coba. Penelitian lain menunjukkan bahwa IGF-1 dan IGF-2 dapat menstimulasi resorpsi osteoklas hanya jika dikultur bersama dengan stem sel mesenkim (MSC). Penelitian ini menunjukkan bahwa IGF-1 dan IGF-2 bekerja melalui sebuah mediator yang berasal dari osteoblastik untuk menstimulasi aktivitas osteoklas. Pada tikus tanpa IGF menunjukkan penurunan jumlah progenitor osteoklas, penghambatan fusi yang menginduksi multinukleasi dan penurunan aktivitas resorpsi osteoklas (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

II.3.9.4. Osteosit

Osteosit merupakan osteoblas yang berdiferensiasi terakhir, berada dalam matriks tulang dan mengatur integritas matriks tulang dan metabolisme mineral. Peran GH dan IGF-1 pada fungsi osteosit diteliti baru-baru saja menggunakan *dentin matrix acidic phosphoprotein 1* (DMP-1) pengendali promotor enzim *Cre rekombinase* untuk menghilangkan *GHR*, *IGF1R* atau *IGF1*. Rekombinase gen GHR dalam sel yang mengekspresikan DMP-1 menghasilkan tulang yang tipis dengan penurunan area tulang kortikal pada kedua jenis kelamin tikus coba (Liu et

al, 2016a). Selain itu, DMP-1 yang memediasi penghapusan IGF-1 (DMP-1-IGF-IRKO) mengakibatkan penurunan yang signifikan area tulang kortikal dan penurunan ketebalan tulang kortikal sebesar 40-50% di sumsum tulang, mengindikasikan peningkatan resorpsi tulang endosteal pada kedua jenis kelamin (Liu, Z., Mohan, S., & Yakar S., 2016b). Pada penelitian lain, IGF-1 juga dihilangkan dalam sel yang mengekspresikan DMP-1 mengakibatkan tulang tipis dengan penurunan area tulang kortikal (Sheng et. al., 2013). Secara kolektif, inaktivasi axis IGF pada osteosit mengganggu morfologi tulang kortikal. Namun, DMP-1 pengendali promotor enzim *Cre rekombinase* juga mengekspresikan osteoblast akhir dan dilaporkan juga diekspresikan pada sel lain, yang dapat berkontribusi pada fenotip korteks yang lebih tipis (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

Menariknya, pada tikus coba dengan dihilangkannya IGF-1 pada area osteosit juga menyebabkan defek pada lempeng pertumbuhan. Meskipun tidak terlalu parah, keadaan ini menunjukkan reduksi signifikan pada panjang lempeng pertumbuhan yang dikaitkan dengan penurunan panjang zona hipertrofik. Hal ini menunjukkan peran IGF-1 pada osteosit dalam memediasi perkembangan lempeng pertumbuhan dengan menstimulasi maturasi kondrosit (Tahimic, et. al., 2013).

Osteosit memberikan respon terhadap rangsangan mekanis, yang berperan terhadap remodeling tulang. Paparan osteosit terhadap stress fisiologis akan mengaktifkan jalur sinyal Wnt melalui translokasi β -catenin

menuju nukleus. Sejumlah besar bukti menyatakan bahwa IGF-1 juga memediasi respon sel tulang terhadap rangsangan mekanis, sebab terjadi peningkatan ekspresi IGF-1 setelah stimulasi mekanik. Selain itu, tikus DMP-1-IGF-IKO menunjukkan penurunan signifikan dalam ekspresi dari gen mekano-sensitif awal *Cox2*, *Cfos* serta penurunan sinyal Wnt. Hilangnya stimulasi mekanis seperti ditemui pada kondisi tulang yang tidak digunakan atau pada kondisi *zero gravity* berhubungan dengan *osteopenia*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kondisi tersebut bergantung pada keberadaan IGF-1. Tungkai belakang yang sengaja digantung pada tikus coba akan menghalangi jalur sinyal IGF1R, diikuti penurunan jumlah progenitor osteoblas, dengan penurunan diferensiasi dan pembentukan tulang. Namun demikian, kepekaan terhadap IGF-1 dapat dipulihkan dengan *reloading*. Kondisi tulang yang tidak digunakan pada osteoblas matur yang tanpa IGF-1 juga menunjukkan hilangnya IGF1R pada osteosit, menyebabkan *osteopenia* yang tidak dapat dipulihkan dengan *reloading* (khususnya pada permukaan periosteum), yang menunjukkan bahwa sinyal IGF-1 diperlukan untuk pembentukan periosteum setelah kondisi yang tidak digunakan atau pada *zero gravity* (Yakar S, Werner H, Rosen CJ, 2018).

II.3.10. Faktor yang mempengaruhi konsentrasi serum IGF-1

Kadar IGF-1 dipengaruhi oleh umur, gender, status pubertas, status gizi, fungsi hati dan ginjal, penyakit inflamasi, etnik, polimorfisme gen, dan hormon tiroid (Clayton & Hall, 2004). Selain GH, sejumlah regulator lain

pengontrol IGF-1 yang paling poten diantaranya nutrisi dan sistem imun (Blum, W.F., Böttcher, C., Wudy, S.A., 2011).

Pengaruh gender pada pertumbuhan dan aksis GH sangat besar. Laki-laki dan perempuan memiliki rata-rata tinggi badan yang berbeda sepanjang hidup mereka, mengalami percepatan pertumbuhan yang berbeda saat pubertas, dan memiliki pola sekresi GH yang berbeda, baik pada anak-anak maupun dewasa. Secara umum, wanita memiliki tingkat sekresi GH yang lebih tinggi, yang disebabkan oleh amplitudo yang lebih tinggi dan frekuensi pola sekretori yang lebih tinggi. Dismorfisme gender yang sama ditunjukkan pula pada IGF-1. (Cohen, et al. 2002)

Fakta bahwa anak perempuan dan laki-laki prapubertas memiliki perbedaan dalam konsentrasi serum estradiol dan testosterone, kandungan steroid seks ini menyebabkan dismorfisme gender pada tingkat IGF-1. Di mana kadar estradiol pada anak perempuan prapubertas 8 kali lipat lebih tinggi dibandingkan anak laki-laki prapubertas. (Cohen, et al. 2002; Witkowska-sedek, et al. 2018)

Estrogen selain memulai percepatan pertumbuhan, ia juga merangsang pertumbuhan skelet. Oleh karena itu, perubahan terkait steroid seks pada GH dan sekresi IGF-1 dapat berdampak pada ukuran tulang dan luas penampang area tulang. Persilangan yang erat terjadi antara estrogen dan GH pada regulasi pertumbuhan dan perkembangan seperti yang dicontohkan pada masa pubertas. Stimulasi estrogen pada pertumbuhan longitudinal sangat bergantung pada GH hipofisis dan

dimediasi melalui reseptor estrogen, yaitu reseptor estrogen- α dan reseptor estrogen- β yang diekspresikan di hipofisis anterior serta hipotalamus. Korelasi positif antara kadar GH dan estrogen terlihat pada anak perempuan dan laki-laki prapubertas. Estrogen endogen pada anak prapubertas meningkatkan sensitivitas GH. (Singh D, Sanyal S, Chattopadhyay N, 2011)

Perbedaan gender ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa anak perempuan memiliki puncak *high velocity* dan peningkatan serum IGF-1 yang secara bersamaan lebih awal dibandingkan laki-laki. (Lofqvist, et al., 2001) Pada penelitian sebelumnya, yang menunjukkan dismorfisme gender mengenai kandungan steroid seks, tidak hanya setelah onset pubertas tetapi juga pada anak-anak prapubertas. (Witkowska-sedek, et al. 2018)

GH merupakan stimulator utama sekresi IGF-1 dan IGFBP-3 di hati dan kadarnya menurun pada kerusakan hati, kemudian akan kembali normal setelah pemulihan fungsi hati. Namun, GH bukan merupakan satu-satunya faktor yang mengontrol konsentrasi IGF-1 pada sirkulasi. Malnutrisi juga merupakan faktor inhibitor kuat yang menurunkan konsentrasi IGF-1, IGFBP-3 dan ALS. Malnutrisi bertindak secara parsial melalui peningkatan *fibroblast growth factor 21*, yang menekan kerja GH dan juga meningkatkan konsentrasi IGFBP-1 (Blum, et al., 2018).

Gangguan pertumbuhan merupakan gambaran klinis dari penyakit inflamasi kronis dan infeksi yang rekuren. Keadaan inflamasi berhubungan

dengan peningkatan beberapa sitokin. IL-6 secara khusus terlibat dalam gangguan pertumbuhan ini. De Benedetti, dkk meneliti *Juvenile Rheumatoid Arthritis* pada manusia dan tikus penelitian yang mengekspresikan peningkatan IL-6, menunjukkan bahwa IL-6 memediasi penurunan produksi IGF-1. IL-6 telah dibuktikan mampu mengaktivasi SOCS3, sebab SOCS3 merupakan regulator negatif dari jalur transduksi sinyal GH JAK2/STAT5. IL-6 juga menyebabkan penurunan kadar serum IGF-1 dengan peningkatan klirens-nya melalui penurunan kadar IGFBP-3 (Cooke, et al., 2011). Inflamasi kronis dapat mengganggu sinergitas fisiologis dari GH dan IGF-1, yang diketahui sebagai teori dual-efektor. Hal ini berdasarkan prinsip bahwa GH mengatur ekspresi IGF-1 yang diproduksi secara lokal, yang kemudian bertindak secara autokrin/parakrin. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α menghambat baik produksi IGF-1 sirkulasi yang menandai terjadinya resistensi GH hepatik, maupun kerja IGF-1 yang diproduksi secara lokal dengan penurunan proliferasi dan diferensiasi kondrosit dalam lempeng epifisis (Blum, et al., 2018). Setelah multipel trauma atau trauma berat atau post operasi, selama aktivasi masif dari sistem imun, seperti sepsis dan penyakit autoimun sistemik, kadar IGF-1 dan IGFBP-3 berkurang (Juul, 2003).

Sumber utama IGF-1 dan IGFBP-3 sirkulasi adalah hati, dan kadar serum dari peptida ini menunjukkan korelasi signifikan dengan parameter konvensional fungsi hati yang terjadi pada berbagai penyakit hati (Juul, 2003). Penyakit hati kronis pada anak dapat menyebabkan gangguan

pertumbuhan linear. Penurunan *intake* makanan, malabsorpsi lemak dan vitamin larut lemak, serta defisiensi *trace element* berkontribusi terhadap terjadinya kegagalan pertumbuhan. Pada anak-anak ini dibuktikan terjadi resistensi GH, yaitu penurunan kadar IGF-1 dan IGFBP-3 dan peningkatan sekresi GH. Kadar IGF-2 juga menurun, sementara kadar IGFBP-1 meningkat. Meskipun penurunan kadar IGF-1 disebabkan adanya kerusakan dari kapasitas sintesis peptida ini di hati, terjadi pula ekspresi penurunan GHR pada sirosis hepatitis, seperti yang terjadi pada malnutrisi. Meskipun terdapat penyediaan kalori yang adekuat, insensitivitas terhadap aksi GH tetap terjadi, hal ini menunjukkan bahwa resistensi GH pada kegagalan hati bukan hanya disebabkan kekurangan gizi (Cooke, et al., 2011).

Pada gagal ginjal kronik, serum IGF-1 menunjukkan kadar yang rendah hingga normal (Blum, et al., 2011). Efek gagal ginjal pada aksis GH-IGF-1 sangat kompleks. Terdapat bukti bahwa terjadi resistensi baik GH maupun IGF-1. Peningkatan GH terjadi akibat peningkatan lonjakan dari sekresi GH dan penurunan klirens GH di ginjal. Serum IGF-1 menunjukkan kadar yang normal pada pasien dengan gagal ginjal. Kadar IGF-1 normal dalam menghadapi peningkatan kadar GH menunjukkan terjadi resistensi GH, yang juga mengindikasikan terjadinya penurunan produksi IGF-1 hepatik. Mekanisme resistensi GH terjadi akibat penurunan ekspresi gen GHR pada hepar dan lempeng pertumbuhan. Juga terdapat bukti yang menunjukkan bahwa keadaan uremia

menyebabkan defek postreseptor pada transduksi sinyal GH melalui penurunan fosforilasi dan translokasi nuklear dari protein STAT yang diaktifkan oleh GH. Meskipun terjadi defek reseptor sinyal IGF-1 pada pasien dengan gagal ginjal, mekanisme penting terhadap penurunan IGF-1 pada gagal ginjal adalah terjadi perubahan pada kadar serum IGFBP yang menurunkan bioavailabilitas dari IGF-1. IGFBP-1, -2, -4, dan -6 meningkat. Selain itu, fragmen IGFBP-3 dengan berat molekul rendah yang menunjukkan penurunan afinitas terhadap IGF-1, terakumulasi akibat penurunan klirens ginjal. Kegagalan pertumbuhan pada sindrom nefrotik berasal dari penurunan kadar serum IGF-1 dan IGFBP3 yang disebabkan hilangnya kompleks IGF-IGFBP di urin. Juga pada pemberian glukokortikoid yang digunakan sebagai terapi jangka panjang pada penyakit ginjal dapat mengeksaserbasi retardasi pertumbuhan dengan menurunkan pelepasan GH dan menumpulkan aksi IGF-1 pada lempeng pertumbuhan (Cooke, et al., 2011).

Hipotiroid dapat menghambat pertumbuhan secara sentral dan perifer. Secara sentral hormon tiroid merangsang ekspresi gen GH hipofisis. Di perifer, hormon tiroid merangsang ekspresi IGF-1 kondrosit, merangsang langsung ossifikasi endokondral, menstimulasi diferensiasi terminal, mineralisasi dan dibutuhkan dalam invasi vaskular pada daerah resorpsi lempeng pertumbuhan (Tridjaja, 2014; Cooke, et. al., 2011). Hipotiroidisme menyebabkan kegagalan pertumbuhan dan keterlambatan

maturasi tulang, sedangkan hipertiroidisme menyebabkan percepatan pertumbuhan linear dan maturasi tulang (Cooke, et. al., 2011)

Eksposur yang berkepanjangan terhadap glukokortikoid yang berlebihan dapat mengganggu pertumbuhan. Hal ini terjadi melalui berbagai mekanisme yang bekerja melalui poros GH-IGF-1. Pengobatan glukokortikoid yang berkepanjangan akan mengurangi sekresi GH hipofisis melalui peningkatan somatostatin. Glukokortikoid juga mengganggu pertumbuhan melalui mekanisme langsung pada lempeng pertumbuhan dengan menghambat produksi IGF-1 lokal melalui supresi ekspresi GHR kondrosit dan mengganggu ekspresi reseptor IGF-1 kondrosit. Selain itu, kerja IGF-1 pada kondrosit dihambat dengan perubahan kadar IGFBP dan terganggunya sinyal intraseluler. Glukokortikoid pun dapat merangsang apoptosis pada kondrosit lempeng pertumbuhan. Efek tambahan tidak langsung pada kelebihan glukokortikoid pada pertumbuhan dapat terjadi akibat terhambatnya absorpsi dan reabsorpsi kalsium (Tridjaja, 2014; Cooke, et. al., 2011).

II.4. HUBUNGAN PERAWAKAN PENDEK DAN IGF-1

Anak dengan malnutrisi dapat mengalami kegagalan pertumbuhan dan perkembangan. Meskipun mekanisme pasti masih belum jelas, terdapat banyak bukti yang menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi IGF-1 berperan penting pada restriksi pertumbuhan melalui adanya malnutrisi. (Ban, Zhao, 2018) Penelitian terbaru menunjukkan bahwa anak yang mengalami *stunting* tidak mendapatkan asupan asam amino

esensial yang adekuat, dan memiliki asam amino di sirkulasi yang rendah. Faktor pertumbuhan seperti IGF-1 merupakan protein yang memediasi hormon pertumbuhan dan telah dilaporkan memiliki banyak efek anabolik pada otot rangka dan jaringan lainnya. Ketika *intake* protein dan asam amino esensial tidak adekuat, serum *transthyterin*, serum asam amino, serta kadar serum IGF-1 yang rendah, sehingga pada gilirannya mengganggu pertumbuhan pada anak. (Tessema, et. al., 2018)

Telah dilaporkan bahwa malnutrisi mengurangi konsentrasi IGF-1 sirkulasi secara signifikan pada tikus coba. Selain itu, beberapa penelitian observasional membuktikan bahwa anak dengan malnutrisi menunjukkan kadar serum GH yang tinggi dan produksi IGF-1 hepatik yang rendah, yang menunjukkan adanya resistensi GH. Dengan mempertimbangkan bahwa GH merupakan sebuah hormon anti-regulasi yang memobilisasi cadangan energi selama malnutrisi berlangsung. Malnutrisi menyebabkan perubahan aksis GH/IGF-1 pada multipel level termasuk penurunan ekspresi GH dan mRNA IGF-1 pada hati, mempercepat dekomposisi IGF-1 dan penurunan aktivitas biologik serum IGF-1. (Ban, Zhao, 2018)

Aksis GH/IGF-1 sangat penting untuk regulasi pertumbuhan linear pada anak. GH menstimulasi transkripsi IGF-1 di hati, menghasilkan peningkatan konsentrasi IGF-1 yang memediasi terjadinya pertumbuhan. Insufisiensi atau hilangnya IGF-1 dapat menyebabkan tampilan perawakan pendek secara klinis. Konsentrasi IGF-1 biasanya dipengaruhi oleh banyak faktor, terlepas dari pengaruh genetik dan hormonal,

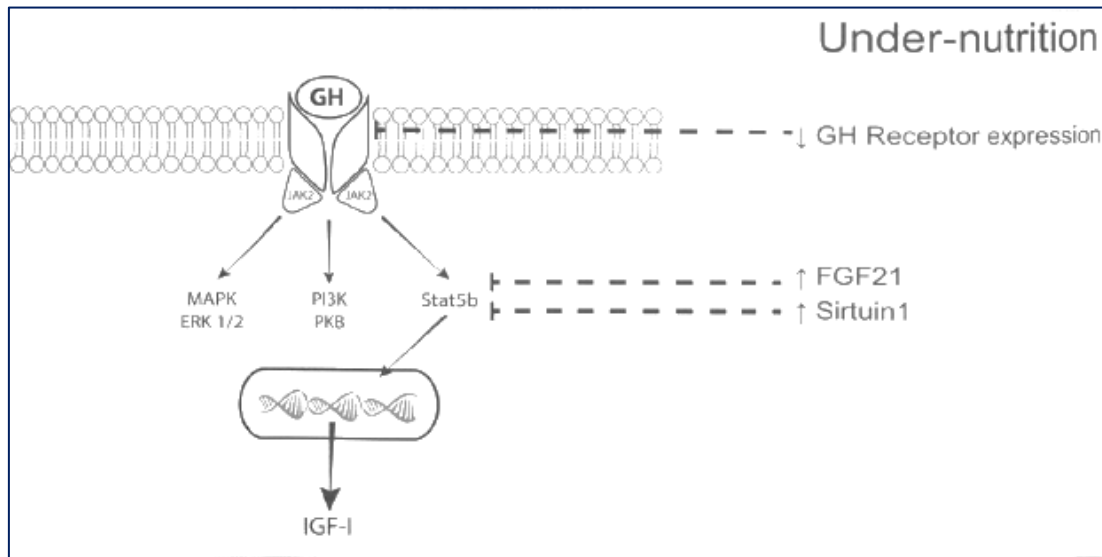
khususnya nutrisi merupakan faktor kunci untuk konsentrasi IGF-1 (Ban, Zhao, 2018).

Growth Hormone (GH) disekresikan oleh sel somatotropik dari kelenjar hipofisis anterior secara *pulsatile*. Sekresi *pulsatile* ini distimulasi oleh *Growth Hormone Relasing Hormone* (GHRH) hipotalamus, dengan mekanisme umpan balik endokrin lebih lanjut yang mengatur sistem ini. Sistem ini termasuk somatostatin, IGF-1, dan ghrelin. Status nutrisi dapat berinteraksi dengan axis GH/IGF-1 pada berbagai titik di jalur ini, baik pada tingkat sekresi hormon maupun pada tingkat sinyal postreseptor (Hawkes, Grimberg, 2015).

Reseptor *Growth Hormone* (GH) merupakan reseptor sitokin tipe 1 yang predominan diekspresikan oleh hepatosit. Pengikatan *Growth Hormone* menghasilkan rotasi salah satu monomer reseptor dimerik ini, dan domain intraseluler mengikat *Janus Kinase 2* (JAK 2) yang selanjutnya mengaktifasi beberapa jalur sinyal, terutama *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT) -1, -3, -5a, -5b. Aktivasi dari jalur sinyal intraseluler ini, terutama STAT5b menstimulasi transkripsi IGF-1 (Hawkes, Grimberg, 2015).

Gizi buruk dapat berefek pada sinyal GH pada berbagai titik di jalur ini dan menyebabkan keadaan resistensi GH. Pada hewan coba, restriksi kalori berhubungan dengan reduksi transkripsi mRNA reseptor GH sehingga menyebabkan resistensi GH. Malnutrisi dapat pula

menyebabkan resistensi GH melalui efek sinyal post-reseptor (Hawkes, Grimberg, 2015).

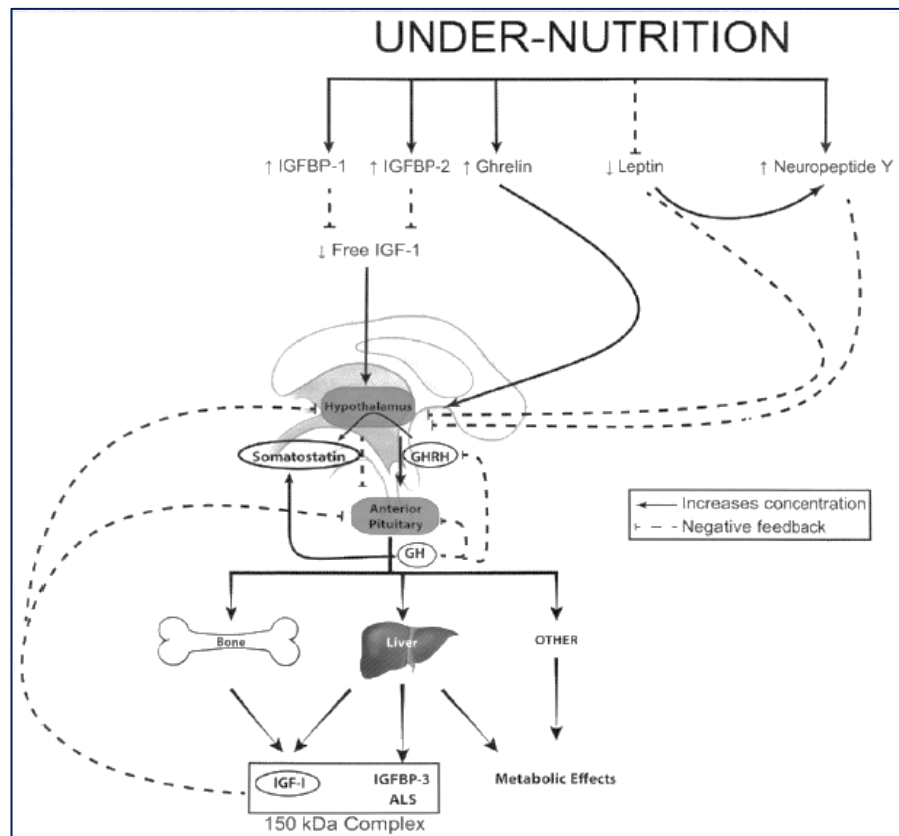


Gambar 9. Pengaruh kekurangan gizi pada sekresi *Growth Hormone* (GH). (Hawkes, Grimberg, 2015).

Resistensi GH merupakan respon adaptif, mengalihkan sumber daya energi untuk pertumbuhan yang digunakan untuk kebutuhan metabolisme yang meningkat. Kadar IGF-1 mengurangi stimulasi anabolisme, sedangkan efek dari peningkatan kadar GH (lipolisis, antagonisme insulin) dapat meningkatkan ketersediaan substrat energi. Mekanisme adaptif ini diikuti oleh perubahan serum IGFBP yang selanjutnya mengurangi aksi IGF-1 (Cooke, et. al., 2011). *Fibroblast Growth Factor* (FGF21) dihasilkan oleh adiposit dan hepatosit, dan konsentrasinya meningkat pada saat puasa. FGF21 mengurangi fosforilasi STAT5b dan meningkatkan ekspresi *Suppressor of Cytokine Signaling 2* (SOCS2), keduanya menyebabkan penurunan produksi IGF-1. FGF21

juga meningkatkan ekspresi IGFBP-1, yang selanjutnya mengurangi sinyal bioavailabilitas IGF-1. Mekanisme lain termasuk Sirtuin-1, sebuah deasetilasi yang memediasi respon metabolik pada saat puasa melalui efek yang bekerja pada metabolisme glukosa dan lipid. Sirtuin-1 juga menghambat fosforilasi tirosin STAT5, dan hal ini menerangkan mekanisme selular tambahan pada resistensi GH yang terjadi pada malnutrisi (Hawkes, Grimberg, 2015).

Selain itu, pada kekurangan gizi kronis, perubahan kadar leptin dan neuropeptida Y (NPY) dapat mengurangi sekresi GH. Leptin diproduksi oleh jaringan adiposa, dan konsentrasi leptin sirkulasi yang normal dibutuhkan untuk sekresi GH. Pada hewan coba, reduksi konsentrasi leptin menggunakan anti-serum leptin menyebabkan penurunan sekresi GH. Mekanisme interaksi ini melalui efek langsung pada reseptor leptin hipotalamus atau secara tidak langsung melalui NPY. Leptin menekan produksi NPY, sementara NPY menekan pelepasan GH. Pada keadaan malnutrisi, terdapat penurunan konsentrasi leptin dan peningkatan produksi NPY hipotalamus yang menyebabkan penurunan sekresi GH hipofisis (Hawkes, Grimberg, 2015).



Gambar 10. Nutrisi dan sinyal *Growth Hormone* intraselular. (Hawkes, Grimberg, 2015)

Meskipun asupan kalori berhubungan dengan sirkulasi IGF-1 yang rendah, faktor nutrisi selain kalori dan protein juga harus dipertimbangkan. Misalnya, defisiensi zink berhubungan dengan konsentrasi IGF-1 dan IGFBP3 yang rendah, konsentrasi IGF-1 meningkat dengan pemberian zink pada anak-anak ini. Defisiensi yodium juga berkorelasi dengan sirkulasi IGF-1 yang rendah, namun pemberian yodium malah menyebabkan konsentrasi sirkulasi IGF-1 rendah. Temuan ini kemungkinan besar terkait dengan efek penggantian yodium dalam fungsi tiroid. Kelebihan yodium dapat menekan fungsi tiroid melalui efek "Wolff-

Chaikoff", dan konsentrasi IGF-1 berkurang pada anak dengan hipotiroid (Hawkes, Grimberg, 2015).

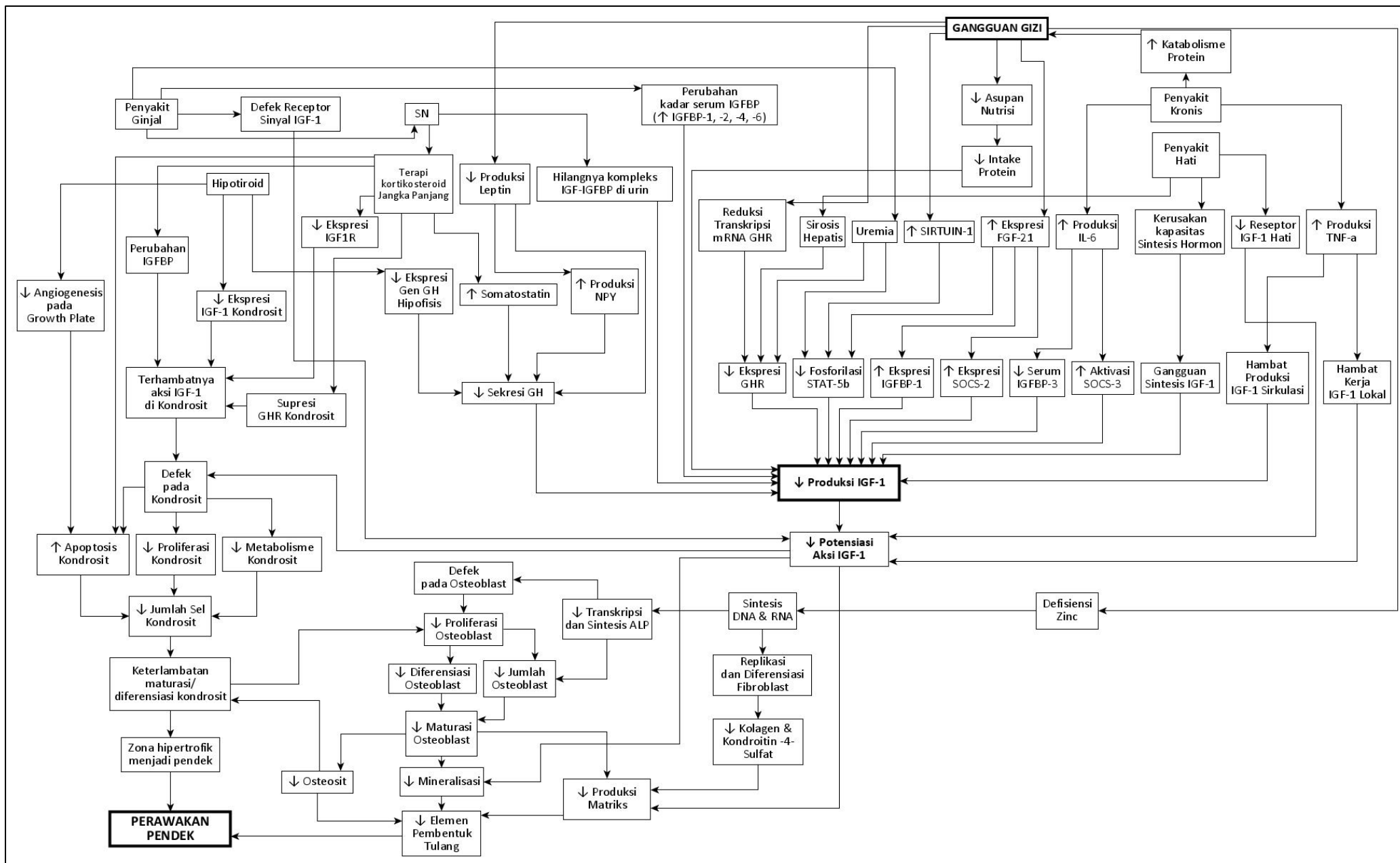
Zink berperan pada jalur transduksi intraseluler bagi beberapa hormon dan dapat mengaktivasi protein kinase C yang berperan dalam transduksi sinyal *growth hormone*. Zinc merupakan komponen penting struktur *Zn-finger* yang berfungsi sebagai domain pengikatan DNA bagi faktor transkripsi. Struktur *Zn-finger* terdiri atas sebuah atom Zn yang berikatan tetrahedris dengan cysteine dan histidine. Atom Zn mutlak diperlukan untuk pengikatan DNA. Keberadaan zink dalam protein tersebut penting untuk pengikatan tempat spesifik bagi DNA dan ekspresi gen. Zink menstabilkan pelipatan domain membentuk jari yang mampu berikatan dengan spesifik pada DNA. Reseptor inti beberapa hormon, termasuk hormon steroid dan hormon tiroid, mengandung struktur *Zn-finger*. Maka defisiensi zink dapat mengubah kerja hormonal melalui disfungsi protein *Zn-finger*. (Adriani, 2014)

Keberadaan zink yang banyak pada jaringan tulang menyatakan bahwa zat tersebut berperan dalam perkembangan sistem skeletal. Zink dapat merangsang pembentukan tulang dan mineralisasi tulang. Zink dibutuhkan untuk aktivitas enzim fosfatase alkali yang diproduksi osteoblas yang berfungsi utama dalam deposisi kalsium pada diafisis tulang. Zink meningkatkan waktu paruh aktivitas enzim fosfatase alkali dalam sel osteoblas manusia. Pemberian Zn dan vitamin D₃ meningkatkan

aktivitas fosfatase alkali dan kandungan DNA, Zn dapat menyebabkan interaksi kompleks reseptor kalsitriol dengan DNA. (Adriani, 2014)

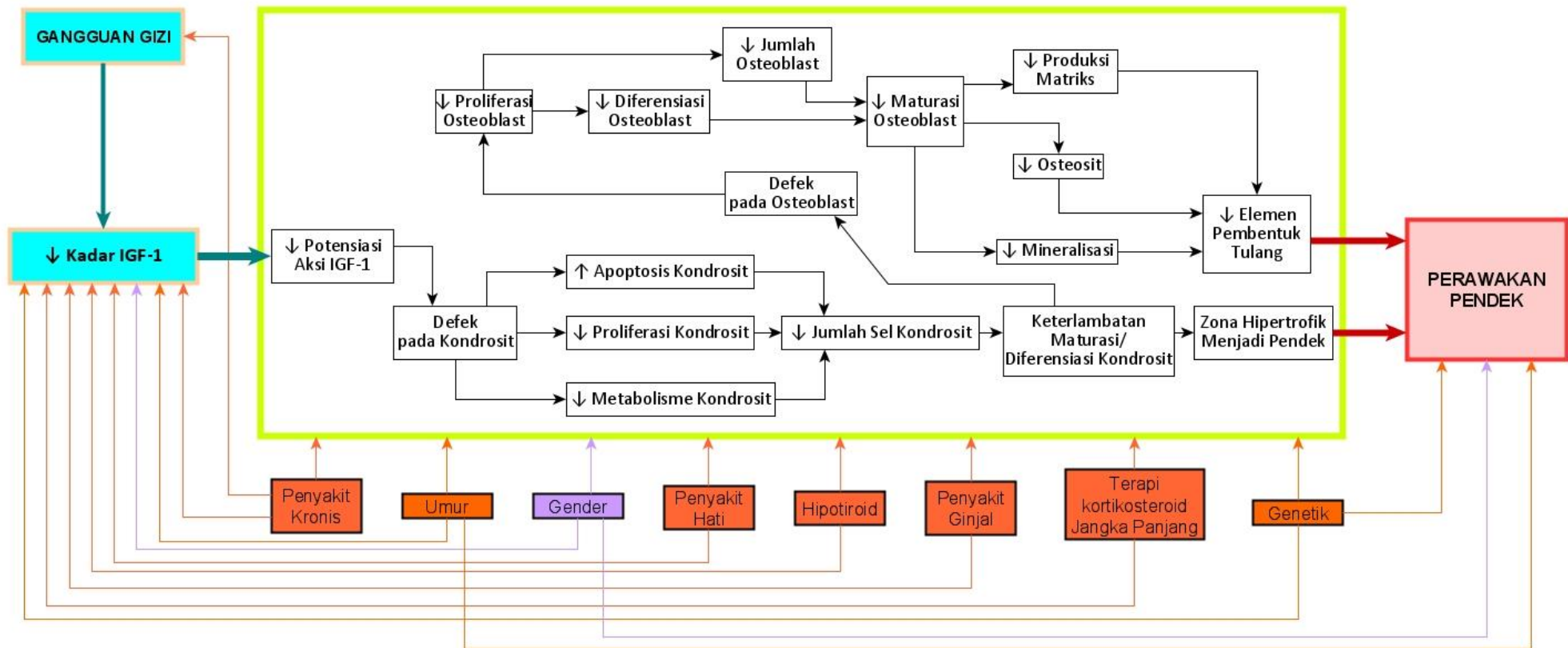
Defisiensi zink mempengaruhi metabolisme dan konsentrasi *GH*. Perubahan konsentrasi *GH* berhubungan dengan konsentrasi zink dalam darah, urine dan jaringan lain. Pada defisiensi zink, efek metabolik *GH* dihambat sehingga sintesis dan sekresi *IGF-1* berkurang. Hewan percobaan yang kekurangan zink memiliki ekspresi gen *IGF-1* hepatik yang rendah dan penurunan kadar reseptor *GH* hati dan *GHBP* (*Growth Hormone Binding Protein*) sistemik. Berkurangnya sekresi *IGF-1* menimbulkan *short stature*. (Adriani, 2004)

Sampai saat ini terdapat basis bukti yang cukup untuk mendukung kegunaan *IGF-1* sebagai *marker* status nutrisi. Meskipun terdapat referensi mengenai rentang nilai terkait usia, nilai normal pada setiap individu sangat bervariasi secara signifikan. (Livingstone, 2012).



BAB III

KERANGKA KONSEP



Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran berbagai variabel dalam menjelaskan hubungan kadar IGF-1 terhadap gangguan pertumbuhan. Keterangan gambar:

- | | | |
|--|--|---|
| Variabel bebas | Variabel moderator | → Hubungan variabel tergantung |
| Variabel tergantung | Variabel kendali | → Hubungan variabel antara |
| Variabel antara | → Hubungan variabel bebas | → Hubungan variabel moderator |
| | | → Hubungan variabel kendali |