

## DISERTASI

**PERAN SUPLEMENTASI ZINK (Zn) IBU HAMIL REMAJA PENDEK TERHADAP  
PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN BAYI USIA 0-6 BULAN, KADAR  
SERUM *TRANSFORMING GROWTH FACTOR*  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) DAN *BRAIN  
DERIVERED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF)**

***THE ROLE OF ZINC (Zn) OF STUNTED ADOLESCENT PREGNANCY MOTHERS  
ON GROWTH AND DEVELOPMENT OF INFANT 0-6 MONTHS, LEVEL OF  
TRANSFORMING GROWTH FACTOR  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) SERUM AND *BRAIN  
DERIVERED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) SERUM***



**WAHYUNINGSIH  
C013191013**

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**DISERTASI**

**PERAN SUPLEMENTASI ZINK (ZN) PADA IBU HAMIL REMAJA PENDEK  
KELUARGA PRA SEJAHTERA TERHADAP PERTUMBUHAN DAN  
PERKEMBANGAN BAYI USIA 0-6 BULAN, KADAR SERUM  
TRANSFORMING GROWTH FACTOR B1 (TGF B1) DAN BRAIN  
DERIVED NEUROTHROPIC FACTOR (BDNF)**

**THE ROLE OF ZINC (Zn) OF STUNTED ADOLESCENT PREGNANCY  
MOTHERS ON GROWTH AND DEVELOPMENT OF INFANT 0-6 MONTHS,  
LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) SERUM AND  
BRAIN DERIVED NEUROTROPIC FACTOR (BDNF) SERUM**

Disusun dan diajukan  
Oleh

**Wahyuningsih**  
C013191013

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 28 Juli 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui  
Promotor

**dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK(K)**  
Nip. 19700821 199903 1 001

Co. Promotor

**Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K)**  
Nip. 19700718 199803 2 001

Co. Promotor

**Dr. Kadek Ayu Erika, S.Kep.Ns, M.Kes**  
Nip. 19771020 200312 2 001

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

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

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

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



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297

EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wahyuningsih  
NIM : C013191013  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**Peran Suplementasi Zink pada Bayi Ibu Hamil Remaja Pendek terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Bayi 0-6 Bulan, Kadar serum *Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1)* dan *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)***

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

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

Makassar, 14 Juli 2022

Yang menyatakan,



Wahyuningsih

## PRAKATA

Segala puji bagi Allah Subhanahu Wata'ala yang senantiasa melimpahkan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini yang berjudul "Peran Zink (Zn) Pada Ibu Hamil Remaja Pendek Terhadap Pertumbuhan Dan Perkembangan dengan mengukur Kadar Serum TGF  $\beta$ 1 dan BDNF". Shalawat dan salam senantiasa penulis panjatkan kepada Rasulullah Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wasallam beserta keluarga dan sahabat sahabatnya serta para pengikutnya.

Dalam proses penyusunan hasil penelitian ini, penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan keterbatasan dan kemampuan penulis. Namun berkat do'a, bimbingan, arahan dan motivasi dari berbagai pihak sehingga penulis mampu menyelesaikan disertasi ini. Harapan penulis semoga disertasi yang diajukan dapat diterima dan diberi kritikan, masukan yang mendukung sehingga penelitian penulis dapat berjalan dan bermanfaat.

Melalui kesempatan ini pula peneliti menyampaikan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. Haerani Rasyid, Sp. PD. KGH., Sp. GK.,M.Kes** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
3. **dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K)**, selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

4. **dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K), Dr.dr. Aidah Juliaty A.Baso, Sp.A (K), dan Dr. Kadek Ayu Erika S.Kep.,Ns.,M.Kes** selaku team pembimbing yang senantiasa memberikan masukan serta arahan kepada peneliti.
5. Penguji Eksternal peneliti, **Dr. Rian Adi Pamungkas, M.Ns, PH. Ns** yang telah memberikan masukan kepada peneliti.
6. Dewan penguji **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.SDc, Sp. GK (K), Prof. Dr. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok, Dr. dr. Martira Maddepungeng, Sp.A (K), dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS**, yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan kepada peneliti.
7. Seluruh Dosen pengajar S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah banyak memberikan bekal ilmu kepada mahasiswa S3 Kedokteran khususnya kepada peneliti sendiri, semoga ilmunya menjadi amal Jariah. Aamiin
8. Staf dan pengelola S3 Ilmu Kedokteran Unversitas Hasanuddin, Bapak Akmal, Bapak Abd. Muin dan Bapak Rahmat yang senantiasa memberikan bantuan kepada peneliti.
9. Suami tercinta, kedua orang tua dan seluruh keluarga serta sahabat peneliti yang telah banyak memberikan dukungan dan bantuannya selama proses pendidikan ini.
10. Teman-teman seperjuangan angkatan 2019, terima kasih atas solidaritas, motivasi dan doanya, semoga kita semua bisa menyelesaikan proses ini dengan lancar dan mendapatkan ilmu yang berkah.

Tiada hentinya peneliti memanjatkan doa kepada Allah SWT, semoga seluruh bantuan dan doa teruntuk peneliti mendapat balasan pahala yang berlipat ganda dan semoga menjadi amal jariyah.

Disertasi yang di susun masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu peneliti menerima kritk dan saran membangun demi perbaikan Disertasi ini. Semoga niat untuk belajar, dan menyebarkan ilmu mendapat jalan yang di Ridhai Allah swt.

Makassar, 28 Juli 2022

Penulis

Wahyuningsih

## ABSTRAK

**WAHYUNINGSIH.** *Peran Suplementasi Zink (Zn) pada Ibu Hamil Remaja Pendek Keluarga Prasejahtera terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Bayi Usia 0-6 Bulan. Kadar Serum Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) dan Brain Derived Neutrophic Factor (BDNF)* (dibimbing oleh : Agussalim Bukhari, Aidah Juliaty A Baso, dan Kadek Ayu Erika).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui peran suplementasi zink pada ibu hamil remaja pendek keluarga prasejahtera terhadap pencegahan stunting dengan fokus kajian pada tumbuhan dan perkembangan bayi usia 0-6 bulan, kadar serum *transforming growth factor  $\beta$ 1* (TGF  $\beta$ 1) dan *brain derived neutrophic factor* (BDNF).

Penelitian ini menggunakan rancangan percobaan semu. Sampel penelitian adalah bayi berusia 0-6 bulan dari ibu hamil normal dengan usia kehamilan 22-26 minggu, TB < 150 cm, umur <19 tahun, penghasilan keluarga, Rp2.500.000,00 yang ditentukan dengan teknik penyampelan total. Proses penentuan jumlah sampel secara statistik dihitung dengan menggunakan aplikasi *G. Power*. Sampel yang dianalisis sebanyak 60 sampel (30 intervensi dan 30 kontrol).

Hasil analisis statistik diperoleh kadar *transforming growth factor  $\beta$ 1* (TGF  $\beta$ 1) pada kedua kelompok mengalami peningkatan setelah intervensi berdasarkan BB/U dengan nilai signifikansi  $p=0.001$  dan didapatkan perbedaan rerata pertumbuhan bayi berdasarkan PB/U dengan nilai signifikansi  $p<0.001$ . Hal tersebut bermakna pada bayi yang diberikan suplementasi Zink dan ditemukan hubungan positif pemberian suplementasi Zink pada Ibu bayi remaja pendek keluarga prasejahtera terhadap kadar Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) dengan panjang bayi 0-6 bulan. secara statistik kadar BDNF tidak menunjukkan nilai signifikan. Begitu pun dengan hasil DDST pada bayi 0-6 bulan menunjukkan rata-rata hasil *screening* perkembangan berada dalam hasil interpretasi normal. diharapkan salah satu langkah preventif melalui pemberian suplementasi zink kepada ibu hamil, khususnya ibu hamil remaja pendek dapat membantu meningkatkan status gizi ibu hamil dan mencegah kelahiran bayi berat lahir rendah (BBLR) yang berujung pada stunting.

Kata kunci : zink, ibu hamil pendek, pertumbuhan dan perkembangan, TGF  $\beta$ 1, BDNF



## ABSTRACT

**WAHYUNINGSIH.** *The Role of Zinc (Zn) Supplementation on the Pregnant Women of Short Adolescent of Pre-Prosperous Family on the Development of Infants aged 0-6 Month, Serum Levels of Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* (supervised by Agussalim Bukhari, Aidah Juliaty A. Baso, Kadek Ayu Erika)

The aim of this study is to determine the role of zinc supplementation in pregnant women with short adolescents from underprivilege families in preventing stunting by focusing on the growth and development of infants aged 0-6 months, serum level transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1), and brain derived neurotrophic Factor (BDNF).

This study used a quasi-experimental design. The samples were infants aged 0-6 months from normal pregnant women with gestational aged 22-26 weeks, TB <150 cm, aged <19 years, family income Rp. 2.500.000 by means of total sampling. The process of determining the number of samples was statistically calculated using G. Power application. The samples analyzed consisted of 60 samples (30 interventions and 30 controls).

The results of statistical analysis show that the level of transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) in both groups increases after the intervention based on BW/U with a significance value of  $p < 0.001$  and there is a difference in the mean growth with a significance value of  $p < 0.001$  which is significant at infants who are given zinc supplementation. It is found that there is a positive relationship between giving zinc supplementation to mothers of short adolescent infants from underprivileged families on the levels of transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) and a baby's length of 0-6 months. Statistically, BDNF levels do not show a significant value as well as the results of DDST in infants aged 0-6 months showing the average developmental screening results were in the normal interpretation results. It is hoped that one of the preventive measures is to provide zinc supplementation for pregnant women, especially pregnant women of short adolescents in order to help them improve the nutritional status of pregnant women and prevent the birth of babies with low birth weight (LBW) which leads to stunting.

Keywords: zinc, short pregnant women, growth and development, TGF  $\beta$ 1, BDNF





## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	10
C. Tujuan Penelitian .....	11
D. Manfaat Penelitian .....	11
E. Ruang Lingkup Penelitian.....	12
F. Nilai Kebaharuan .....	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan tentang Zink .....	14
B. Tinjauan tentang Tumbuh Kembang Anak.....	35
C. Tinjauan Umum tentang Ibu Hamil Pendek .....	50
D. Tinjauan Umum tentang Air Susu Ibu .....	53
E. Tinjauan Umum tentang TGF $\beta$ .....	56

F.	Tinjauan Umum <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF).....	62
G.	Kerangka Teori .....	67
H.	Kerangka Konsep .....	68
I.	Hipotesis Penelitian .....	69

### BAB III METODE PENELITIAN

A.	Desain Penelitian.....	70
B.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	71
C.	Populasi dan Sampel.....	72
D.	Definisi Operasional.....	74
E.	Instrumen Penelitian.....	77
F.	Prosedur Penelitian .....	78
G.	Pengolahan dan Analisis Data.....	94
H.	Alur Penelitian.....	96
I.	Etika Penelitian .....	97

### BAB IV

A.	Hasil.....	98
B.	Pembahasan .....	109

### BAB V

A.	Kesimpulan.....	162
B.	Saran.....	164

### DAFTAR PUSTAKA

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tahap Perkembangan Otak.....	39
Gambar 2.2 Pengaruh Gizi Ibu terhadap Tumbuh Kembang.....	51

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1	99
Gambaran karakteristik responden pada kelompok .....	
Intervensi dan kontrol .....	99
Tabel 4.2	100
Analisis Perbedaan BB/U 0-6 Bulan Berdasarkan.....	
Nilai z Score Pada Kelompok Kontrol dan Intervensi.....	
Tabel 4.3	101
Analisis Perbedaan PB/U 0-6 Bulan Berdasarkan.....	
Nilai z Score Pada Kelompok Kontrol dan Intervensi.....	
Tabel 4.4	101
Analisis Perbedaan Perkembangan Bayi.....	
Berdasarkan Pemeriksaan DDST II.....	
Pada Kelompok Intervensi Dan Kelompok Kontrol.....	101
Tabel 4.5	103
Analisis Perbedaan Kadar (TGF $\beta$ 1).....	
Pada Kelompok Intervensi Dan Kelompok Kontrol.....	103
Tabel 4.6	104
Analisis Perbedaan Kadar (BDNF).....	
Pada Kelompok Intervensi Dan Kelompok Kontrol.....	104
Tabel 4.7	105
Analisis Perbedaan Kadar TGF $\beta$ 1 Dan BDNF.....	
Pada Dua Kelompok Berpasangan.....	105
Table 4.8	106
Analisis Korelasi TGF $\beta$ 1 dan BDNF.....	
Terhadap Pertumbuhan BDNF terhadap Perkembangan..	106
Pada Kelompok Intervensi Dan Kelompok Kontrol.....	
Tabel 4.9	107
Analisis Perbedaan Rata-Rata Kadar BDNF.....	
Terhadap (DDST II) Aspek Motorik Kasar.....	107
Pada Kelompok Kontrol dan Intervensi.....	
Tabel 4.10	108
Analisis Perbedaan Rata-Rata Kadar BDNF.....	
Terhadap (DDST II) Aspek Motorik Kasar.....	
Penilaian Advance dan Normal.....	108

# BAB I PENDAHULUAN

## A. Latar Belakang

Masalah kesehatan anak akibat malnutrisi dan infeksi kronik belakangan ini menjadi pusat perhatian di seluruh dunia. Dampak dari malnutrisi dan infeksi kronik menjadi masalah pada status gizi dan tumbuh kembang anak. Hal ini yang menjadi faktor utama kejadian stunting diseluruh dunia baik di Negara maju maupun Negara berkembang dengan berbagai faktor yang berbeda-beda pada anak-anak dengan usia kurang dari 5 tahun, sehingga hal tersebut menjadi persoalan global yang cukup serius dan butuh penanganan yang menyeluruh dan komprehensif karena dampak dari stunting akibat malnutrisi mampu mempengaruhi banyak aspek dalam kesehatan anak hingga dewasa. (Ibrahim *et al.*, 2017)

Salah satu indikator keberhasilan pembangunan kesehatan adalah balita terbebas dari stunting. Penyebab stunting yaitu kekurangan zat gizi makro maupun mikro dan penyakit infeksi kronis. Zat gizi mikro seperti zink mempunyai peran pada pertumbuhan yaitu mempengaruhi hormon-hormon yang berperan dalam pertumbuhan tulang. (Hesty Dwi Septiawahyuni, 2019). Malnutrisi yang berkepanjangan atau bersifat kronik menyebabkan keadaan gizi buruk, hal ini disebabkan oleh defisiensi nutrisi yang terjadi sejak seribu hari pertama kehidupan anak sehingga berakibat pada gagal tumbuh pada saat anak dewasa. (Probosiwi, Huriyati and Ismail, 2017)

Indonesia merupakan negara dengan prevalensi gizi kurang pada balita cukup tinggi saat ini menduduki peringkat kelima di dunia dengan

kasus stunting terbanyak, lebih dari sepertiga anak di bawah lima tahun memiliki tinggi badan di bawah rata-rata. Sedangkan prevalensi stunting nasional mencapai 37,2% yang mengalami peningkatan dari di 2010 (35,6%) dan 2017 (36,8%) yang berarti telah terjadi pertumbuhan yang tidak maksimal pada 8 juta anak Indonesia. (Probosiwi, Huriyati and Ismail, 2017).

Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS, 2018), melaporkan total bayi yang lahir dengan bayi berat lahir rendah (BBLR) sebanyak 6.2% dan stunting 30.8%. Sedangkan angka BBLR di Provinsi Sulawesi Barat sebanyak 1.176 bayi BBLR atau sekitar 6.0% dan 32.8% mengalami stunting dari 25.613 bayi yang lahir. Alasan tingginya angka kejadian stunting pada anak usia 1-3 tahun belum jelas. Namun, diasumsikan bahwa ini mungkin disebabkan pernikahan dini, status ekonomi rendah, hasil dari diet yang buruk (rendah energi dan nutrisi mikro) selama kehamilan serta diikuti oleh penyapihan lebih awal dengan kualitas buruk, sehingga menyebabkan berat bayi lahir rendah dan prevalensi stunting meningkat lebih dari dua kali lipat. (Mostert *et al.*, 2005).

Status gizi balita dapat diukur berdasarkan antropometri seperti, berat badan (BB) dan tinggi badan (TB/PB) sebagai salah satu indikator kesehatan yang dinilai dalam MDGS 2015, sehingga melalui pengukuran awal ini kita berharap dapat menilai lebih dini status gizi anak agar diharapkan dapat segera diberikan intervensi untuk mencegah dan memutus segala bentuk malnutrisi, termasuk mencapai target internasional

2025 untuk penurunan *stunting* dan *wasting* pada balita. (Sholikah, Rustiana and Yuniastuti, 2017)

Oleh karena itu, gizi merupakan faktor utama dalam menunjang tumbuh kembang anak yang dapat memberikan dampak terhadap perkembangan otak dan juga berpengaruh pada kognitif maupun sosial anak (Black *et al.*, 2013). Status gizi balita merupakan hal penting yang harus diketahui oleh setiap orang tua. Perlunya perhatian lebih terhadap tumbuh kembang anak di usia balita didasarkan fakta bahwa kurang gizi pada masa emas ini bersifat *irreversible* (tidak dapat pulih) (Sholikah, Rustiana and Yuniastuti, 2017).

Hal ini diperkirakan sebagian disebabkan oleh efek buruk malnutrisi pada mielinisasi dan perkembangan otak dalam dua tahun pertama kehidupan dengan berbagai pembuktian bahwa *stunting* berhubungan negatif dengan hasil kognitif dan pendidikan pada anak-anak di Negara berpenghasilan rendah (Duggal and Petri, 2018). Oleh karena itu, sangat penting memastikan nutrisi yang adekuat bagi ibu hamil (Kominiarek and Rajan, 2016). Karena nutrisi yang tidak adekuat menyebabkan retardasi pertumbuhan intrauterine akibat dari pemenuhan gizi yang tidak terpenuhi untuk menunjang tumbuh kembang selama awal kehidupan yang dapat berlanjut pada kehidupan selanjutnya (Probosiwi, Huriyati and Ismail, 2017)

Menurut Unicef (2019) selama hamil dan menyusui kebutuhan nutrisi meningkat pesat, dan hampir setengah ibu hamil (49%) mengalami masalah yang berkaitan dengan nutrisi. Ibu dengan pemenuhan nutrisi yang tidak adekuat dapat menghadapi masalah kesehatan yang serius bagi

dirinya, sedangkan bagi janin yang dikandungnya tidak akan mencapai pertumbuhan dan perkembangan yang optimal. Terlebih lagi bagi ibu hamil yang mengalami kekurangan berat badan, atau tinggi badan kurang dari 150 cm, selama kehamilan tentunya membutuhkan status gizi yang lebih baik lagi untuk pertumbuhan janin sehingga tidak terjadi kelahiran bayi dengan berat badan lahir rendah dan *stunting*. (Black *et al.*, 2013).

Beberapa faktor lain yang menjadi penentu gizi ibu sesuai data Unicef Indonesia (2019) yang dikemukakan pada Kerangka Aksi Gizi Ibu Indonesia, menunjukkan bahwa sekitar 9% wanita Indonesia menikah sebelum usia 18 tahun. 1 dari 10 perempuan telah menjadi ibu atau sedang hamil di rentang usia 15 hingga 19 tahun, perempuan di daerah pedesaan dan berasal dari keluarga miskin umumnya menikah dan memiliki anak lebih dini, sehingga mereka ini dapat menghadapi risiko komplikasi selama kehamilan dan risiko melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah dan *stunting*. (Hayward, 2011)

Pada tahun 2018, 1 dari 9 anak perempuan menikah di Indonesia. Perempuan umur 20-24 tahun yang menikah sebelum berusia 18 tahun di tahun 2018 diperkirakan mencapai sekitar 1.220.900 dan angka ini menempatkan Indonesia pada 10 negara dengan angka absolut perkawinan anak tertinggi di dunia. Analisis data perkawinan anak melihat perempuan umur 20-24 tahun yang menikah sebelum mereka berusia 15 dan 18 tahun pada Oktober 2019, Pemerintah Indonesia mensahkan Undang-Undang nomor 16 tahun 2019 yang merupakan perubahan atas UU nomor 1 tahun 1974 tentang Perkawinan. Di tahun 2018, 11,21 persen



perempuan 20-24 tahun menikah sebelum mereka berumur 18 tahun. Pada 20 provinsi prevalensi perkawinan anak masih ada di atas rata-rata nasional. Provinsi dengan prevalensi perkawinan anak tertinggi adalah Sulawesi Barat, Sulawesi Tengah dan Sulawesi Tenggara. Ada lebih dari 1 juta anak perempuan yang menikah pada usia remaja. Perkawinan anak berhubungan dengan berbagai faktor yang dapat bersifat struktural maupun yang berasal dari komunitas, keluarga, maupun kapasitas individual. Temuan dari Susenas dan studi literatur memperlihatkan bahwa anak yang lebih rentan terhadap perkawinan anak adalah anak perempuan, anak yang tinggal di keluarga miskin, di perdesaan, dan memiliki pendidikan rendah.

Hasil riset menemukan bahwa bayi pendek tumbuh menjadi dewasa yang pendek (*stunting*), dan ibu yang pendek cenderung melahirkan anak *stunting*. Berdasarkan hasil survey awal di Puskesmas Kota Kabupaten Mamuju didapatkan 316 ibu hamil pada tahun 2019 dan terdapat 51 ibu dengan tinggi badan <150 cm, bahkan beberapa diantaranya memiliki tinggi badan yang sangat pendek (<145 cm).

Di Indonesia, defisiensi zink merupakan salah satu masalah gizi pada balita disamping kurang energi protein serta kekurangan zat gizi yang lain seperti vitamin A, zat besi, zink dan iodium. Di antara semua nutrisi mikronutrient, zink adalah yang terbaru memiliki berbagai peran dalam tubuh yang sangat penting dalam pertumbuhan dan perkembangan, kekurangan zink menyebabkan retardasi pertumbuhan, meskipun sejumlah besar zink ada di beberapa jaringan (maksimum terdapat di prostat, diikuti oleh tulang, hati, otot, ginjal dan kemudian oleh adrenal, otak, testis, limpa

dan paru-paru) pertukaran zink di antara jaringan tersebut terbatas, sehingga pasokan zink untuk pertumbuhan jaringan dan perbaikan tergantung pada pasokan eksternal yang berkelanjutan. (Mittal, 2016)

Peran zink juga tidak kalah penting pada proses laktasi. Zink merupakan modulator kunci dari biologi glandula mammae dan sangat penting untuk keberhasilan laktasi. Zink mengatur transkripsi gen, perkembangan sel-sel dan *apoptosis*, yang penting dalam mengatur pembaruan laktosit. Pengembangan sel alveolar dan diferensiasi fungsional menjadikan sel mensekresi ASI yang diatur oleh zink. Zink penting untuk aktivitas struktural, katalitik dan pengaturan untuk sintesis dan mensekresi ASI. Upaya dalam perbaikan gizi pada bayi usia 0-6 bulan dapat dilakukan melalui perbaikan gizi ibunya. Maka ibu menyusui harus mempunyai status gizi baik sehingga dapat menghasilkan ASI yang optimal dan dapat memenuhi kebutuhan gizi bayi. Zink sangat *essential* bagi bayi karena bayi baru lahir tidak membawa cadangan makanan yang cukup bagi tubuhnya (Lee and Kelleher, 2016).

Air susu ibu (ASI) eksklusif membantu mencegah kejadian malnutrisi pada anak usia 0-24 bulan sehingga (ASI) dapat mencegah terjadinya stunting atau gagal tumbuh. Air susu ibu juga menghasilkan *Transforming Growth Factor Beta* (TGF  $\beta$ ) yang akan menyeimbangkan pro inflamasi dan anti inflamasi sehingga usus dapat berfungsi secara normal. Keluarga TGF  $\beta$ 1 memainkan peran penting dalam kondrogenesis selama perkembangan kerangka embrionik. (Permadi *et al.*, 2016).

Tulang pada manusia mulai tumbuh sejak masa embrio dan terus menerus berlangsung hingga tersusun lengkap pada usia kehamilan 3 bulan. Hormon pertumbuhan mengatur kerja osteoblas dan osteoklas, osteoblas bekerja dengan memicu proses pertumbuhan tulang, sedangkan osteoklas bekerja menghambat proses tersebut. Mekanisme ini terjadi untuk menghasilkan proses pembentukan tulang yang benar-benar seimbang. *Transforming Growth Factor  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) terlibat dalam pembentukan dan pengaturan osteoblas dan fungsi osteoklas. (Graham *et al.*, 1992)

TGF- $\beta$ 1 banyak ditemukan di matriks tulang dan aktif selama pembentukan tulang. TGF- $\beta$ 1 adalah regulator penting pada perkembangan, proliferasi sel, diferensiasi, motilitas, apoptosis, penentuan nasib sel, penyembuhan luka, induksi mesoderm, transisi epitel ke mesenkim dan pembentukan tulang. Peradangan pada tahun pertama kehidupan dan gangguan hormon pertumbuhan IGF-1 berkaitan dengan terjadinya *stunting* pada bayi. Konsentrasi IGF-1 sensitif terhadap perubahan status gizi akut dan kronis. Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa pensinyalan reseptor IGF-I mengendalikan respons TGF- $\beta$ 1. (M. G. Lee and Bin, 2019)

Zink merupakan nutrisi penting bagi manusia di semua tahap kehidupan, yang kebutuhannya meningkat selama masa kehamilan dan menyusui. Zink berperan dalam proses pertumbuhan, perkembangan dan diferensiasi, yang berinteraksi dengan metabolisme protein secara umum, karbohidrat, dan lemak (Black *et al.*, 2013).

Selain berperan dalam proses pertumbuhan berperan pula dalam perkembangan, zink berperan pada penyusunan dan migrasi neuron (sel syaraf) bersamaan dengan pembentukan neuronal synapsis. Zink melepaskan neurotransmitter asam aminobutyric yang mempengaruhi rangsangan saraf. Neurotransmitter asam aminobutyric memiliki peran dalam pertumbuhan serta diferensiasi sel syaraf. Defisiensi zink dapat mengganggu pembentukan jalur saraf dan neurotransmisi, sehingga secara tidak langsung mempengaruhi perkembangan seperti perkembangan kognitif, perkembangan motorik kasar dan halus serta perkembangan sosial. (Hesty Dwi Septiawahyuni, 2019)

Zink sebagian besar ada di SSP, disimpan dalam vesikula sinaptik di beberapa terminal saraf glutamatergic, dan dilepaskan secara sinaptik saat aktivitas saraf. Zink mempengaruhi proses saraf serta pensinyalan BDNF. Logam, melalui aktivasi MMP, mempromosikan pembelahan pro-BDNF menjadi mBDNF. Zink juga memodulasi pensinyalan BDNF tanpa mempengaruhi aktivitas MMP. Aktivitas ini dicapai dengan transaktivasi langsung TrkB, yaitu reseptor BDNF yang berafinitas tinggi. (Frazzini, Granzotto, Bom, *et al.*, 2018)

Faktor neurotropic yang diturunkan dari otak (BDNF) memainkan peranan penting dalam berbagai proses saraf selama perkembangan hewan dan manusia. Awalnya BDNF penting untuk neurogenesis, kelangsungan hidup neuron, dan pematangan normal jalur perkembangan saraf. BDNF tidak hanya penting untuk pertumbuhan dendritik dan

plastisitas sinaptik, tetapi juga untuk konsolidasi memory jangka panjang. (Frazzini, Granzotto, Bom, *et al.*, 2018)

BDNF juga ditemukan di endometrium dan myometrium. BDNF juga mempengaruhi Berat Badan Lahir Bayi melalui peningkatan sel trofoblas selama periode post implantasi. BDNF ini ditemukan dalam jumlah banyak pada blastokis yang berperan dalam implantasi dan pertumbuhan plasenta. Sebagaimana kita ketahui bahwa plasenta merupakan organ pusat sementara yang dirancang secara unik untuk membawa nutrisi, gas, antibody, hormon dan faktor pertumbuhan juga produk sisa antara ibu dan janin. (Ardiani, Defrin and Yetti, 2019)

Berdasarkan hal tersebut diatas, diharapkan peran zink terhadap sintesa TGF  $\beta$ 1 dan BDNF ini efektif dalam pencegahan stunting akibat kekurangan zat gizi mikro (zink) yang berperan penting dalam proses tumbuh kembang anak dimulai sejak 1000 hari pertama kehidupan. Oleh karena itu, problem gizi yang dampaknya berkaitan erat terhadap pertumbuhan dan perkembangan anak, diharapkan selalu ada terobosan baru yang sifatnya inovatif, dengan intervensi yang mudah, dan terjangkau sehingga persoalan gizi, dan penyakit infeksi sebagai penyebab utama stunting dapat dicegah dan ditekan prevalensinya. Karena stunting telah menjadi persoalan global yang cukup serius, maka perlunya kajian yang mendalam dan menyeluruh sehingga anak-anak bisa tumbuh dan berkembang secara optimal sebagai generasi emas dan penerus bangsa yang punya kualitas serta daya kompetitif yang baik.

## B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan masalah bahwa dalam proses pertumbuhan dan perkembangan dibutuhkan asupan makronutrient serta mikronutrient penting yang dibutuhkan oleh tubuh sejak masa awal kehamilan yaitu pada masa terjadinya konsepsi sampai anak berusia 2 tahun. Mikronutrient yang paling penting salah satunya adalah zink. Zink ini sangat penting dalam menunjang pertumbuhan serta perkembangan anak. Oleh karena itu, pemberian suplemen zink yang diberikan sejak masa kehamilan hingga menyusui mampu mengoptimalkan unsur-unsur yang berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan seperti TGF  $\beta$ 1 yang berperan dalam proses pertumbuhan tulang, selain itu juga mempunyai peran penting terhadap sekresi kelenjar Air Susu Ibu (ASI) yang sangat penting dalam proses menyusui, kemudian BDNF sebagai faktor neurotropik yang berfungsi terhadap mielinisasi otak yang berhubungan positif terhadap fungsi kognitif dan motorik pada tahap perkembangan anak. Sehingga peran zink ini apakah dapat mempengaruhi kadar serum TGF  $\beta$ 1 dan BDNF yang diberikan pada ibu hamil remaja pendek serta efeknya terhadap pertumbuhan dan perkembangan bayi usia 0-6 bulan?

## **C. Tujuan penelitian**

### **1. Tujuan umum**

Mengetahui peran Zink (*Zn*) pada ibu hamil remaja pendek keluarga Pra Sejahtera terhadap kadar serum TGF  $\beta$ 1, kadar serum BDNF, pertumbuhan dan perkembangan bayi umur 0-6 bulan.

### **2. Tujuan khusus**

- a. Mengetahui peran Zink (*Zn*) terhadap pertumbuhan dan perkembangan bayi usia 0-6 bulan
- b. Mengetahui perbedaan kadar serum TGF  $\beta$ 1 pada bayi ibu remaja pendek yang diberikan intervensi zink sejak kehamilan trimester III sampai usia 3 bulan menyusui dengan ibu remaja pendek dengan intervensi zink selama kehamilan trimester III saja.
- c. Mengetahui perbedaan kadar serum BDNF pada bayi ibu remaja pendek yang diberikan intervensi zink sejak kehamilan trimester III sampai 3 bulan menyusui dengan ibu remaja pendek dengan intervensi zink selama kehamilan trimester III saja.

## **D. Manfaat penelitian**

### **1. Bidang akademik**

Memberikan kontribusi pengetahuan dan informasi ilmiah mengenai peran zink pada bayi ibu hamil remaja pendek keluarga pra sejahtera terhadap pertumbuhan dan perkembangan bayi, kadar serum TGF  $\beta$ 1 dan kadar serum BDNF sebagai biomarker pertumbuhan dan perkembangan.

## **2. Manfaat praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi:

- a. Tambahan tatalaksana perawatan bayi ibu hamil dan menyusui secara umum dan ibu hamil remaja pendek dan menyusui keluarga pra sejahtera secara khususnya sebagai profilaksis pencegahan defisiensi zink (*Zn*) pada bayi usia 0-6 bulan.
- b. Pengukuran pertumbuhan dan perkembangan melalui screening dan deteksi dini sebagai upaya langkah preventif terhadap kegagalan tumbuh kembang yang bisa berlanjut hingga dewasa jika berlangsung dalam waktu lama akibat stunting pada 1000 hari pertama kehidupan.

### **E. Ruang lingkup penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk menguji dan memberikan bukti empiris tentang peran Zink (*Zn*) pada bayi ibu hamil remaja pendek dan menyusui keluarga pra sejahtera, menganalisa perbedaan kadar serum TGF  $\beta$ 1 dan kadar serum BDNF terhadap tumbuh kembang pada bayi usia 0-6 bulan setelah diberikan intervensi.

### **F. Nilai Kebaharuan (Novelty)**

1. Belum ada penelitian sebelumnya terhadap bayi ibu hamil remaja pendek, diberikan intervensi zink sebagai upaya pencegahan stunting sejak 1000 hari pertama kehidupan.
2. *Transforming Growth Factor  $\beta$ 1* (TGF  $\beta$ 1) merupakan biomarker yang baru untuk stunting begitupula dengan *Brain Derived Neurotrophin Factor* (BDNF) sejauh ini belum pernah diteliti dalam kaitannya terhadap perkembangan anak stunting. Studi literature lebih banyak



menghubungkan TGF  $\beta$ 1 terhadap kejadian osteoporosis, proses penyembuhan luka dan imunologi. Begitupula dengan BDNF, beberapa studi literature melihat gangguan perkembangan otak anak lebih kepada gangguan hiperaktif, gangguan mood, gangguan mental dan berat badan bayi namun belum ada penelitian secara komprehensif melihat hubungan kadar BDNF terhadap stunting.

3. Penelitian ini dapat digunakan secara berkelanjutan terhadap intervensi pencegahan stunting selama masa kehamilan dilanjutkan menyusui.
4. TGF  $\beta$ 1 dan BDNF dapat menjadi biomarker baru untuk studi selanjutnya dalam menentukan dan mengukur pertumbuhan dan perkembangan pada anak yang mengalami stunting.
5. Problem gizi yang dampaknya berkaitan erat terhadap pertumbuhan dan perkembangan anak, zink dapat menjadi intervensi yang mudah, dan terjangkau sehingga persoalan gizi yang mengakibatkan stunting bisa dicegah.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan tentang Zink

##### 1. Defenisi dan Fungsi Biologis Zink

Zink (Zn) adalah mineral penting, kofaktor (lebih dari 300) enzim dan faktor transkripsi yang sangat penting diperlukan oleh tubuh. Zink juga dapat bertindak sebagai pengirim pesan kedua di jalur pensinyalan intraseluler. Kadar Zink dalam tubuh dan sel diatur secara homeostatis dan relatif lebih tinggi di otak, kelenjar adrenal, dan pankreas dibandingkan dengan organ lain. (Nam *et al.*, 2017). Ion zink merupakan komponen struktural yang penting, terdiri dari lebih dari 1000 protein termasuk enzim antioksidan, metalloenzymes, faktor pengikat dan transporter zink, yang diperlukan untuk berbagai proses biologis termasuk metabolisme karbohidrat dan protein, sintesis DNA dan RNA, serta regulasi hormon (Wilson *et al.*, 2016).

Zink adalah salah satu ion logam yang paling umum di otak dan berpartisipasi dalam regulasi neurogenesis, migrasi saraf, dan diferensiasi, sehingga membentuk perkembangan kognitif dan menjaga fungsi otak yang sehat. (Vela *et al.*, 2015). Sebagian besar ada di SSP, disimpan dalam vesikula sinaptik di beberapa terminal saraf glutamatergic, dan dilepaskan secara sinaptik saat aktivitas saraf sehingga mempengaruhi proses saraf serta pensinyalan BDNF. (Frazzini, Granzotto, Bomba, *et al.*, 2018).

Di otak, zink berlimpah di amigdala, batang otak, korteks, hipokampus, dan bola olfaktorius. Di dalam neuron, sebagian besar zink terikat pada protein pengikat logam intraseluler, dan keduanya terletak di vesikel sinaptik. Terutama di hipokampus, zink hadir di vesikula sinapsis serta di serat berlumut (Nam *et al.*, 2017). Zink (Zn) adalah unsur paling melimpah kedua di tubuh manusia. Sebagai mineral esensial, zink diperlukan untuk berbagai proses metabolisme termasuk regulasi protein yang terlibat dalam sintesis DNA dan protein, mitosis dan pembelahan sel dan peran katalitik (Kelleher, Seo and Lopez, 2009).

Zink (Zn) adalah salah satu trace-mineral atau mineral mikro yang penting untuk semua bentuk kehidupan, termasuk tanaman, hewan, dan mikroorganisme (D.A Iiona, 2019). Simbol kimia untuk zink adalah *Zn*.

Zink (Zn) penting selama periode kritis perkembangan prenatal dan postnatal serta selama neurogenesis hipokampus dewasa karena perannya dalam proliferasi sel dan diferensiasi. Zink adalah modulator pleiotropik dari aktivitas saraf dan otak. Gangguan zink intraneuronal memicu proses neurotoksik dan mempengaruhi fungsi saraf (Frazzini, Granzotto, Bomba, *et al.*, 2018). Lebih lanjut, kekurangan zink adalah penyebab gangguan perkembangan otak yang dapat menyebabkan keterbelakangan intelektual. (Nam *et al.*, 2017)

Zink (Zn) merupakan mineral yang tidak bisa di produksi oleh tubuh, tetapi karena perannya yang penting sehingga disarankan untuk mengonsumsi makanan yang mengandung zink secara rutin, dengan konsumsi harian yang direkomendasikan adalah 15 mg untuk orang

dewasa. Kadar zink serum yang terkandung pada manusia sekitar 15  $\mu\text{M}$  atau 100  $\mu\text{g} / \text{dL}$  (75-125  $\mu\text{g} / \text{dL}$ ), dimana dalam darah, zink akan terikat oleh albumin dan  $\alpha 2$ -macroglobulin, yang mengurangi jumlah zink bebas dalam serum hingga kurang dari 1 nM (O'Connor *et al.*, 2020).

Kecukupan gizi yang dianjurkan untuk dapat mencegah kekurangan zink, yaitu 2-6 mg untuk anak-anak dan 8-13 mg untuk remaja dan dewasa (Septiyeni *et al.*, 2018). Sumber zink yang sangat baik adalah daging merah (terutama jeroan) dan makanan laut (terutama tiram dan moluska). Angka kecukupan zink dalam sehari bervariasi dimana bayi membutuhkan 3-5 mg, anak-anak 8-10 mg, remaja dan dewasa maupun pria dan wanita 15 mg, Ibu hamil  $\pm 5$  mg dan ibu menyusui  $\pm 10$  mg.

Kebutuhan zink bervariasi selama siklus hidup, dan kebutuhan puncak bertepatan dengan tumbuhnya pertumbuhan masa kanak-kanak dan remaja, kehamilan, dan menyusui. Atas dasar studi yang dilakukan terutama pada hewan percobaan, diasumsikan bahwa penyesuaian homeostatik meningkatkan penyerapan zink dan mungkin mengurangi ekskresi feses endogen selama periode peningkatan kebutuhan. (King, 2002)

Rata-rata manusia dewasa memiliki kandungan zink berkisar 1,5 - 2,5 g (total), dan pria memiliki kandungan zink yang lebih tinggi dibandingkan wanita. Zink terdapat di semua organ, jaringan, cairan, sekresi tubuh, dan sebagian besar zink tersebut berada dalam tulang dan tidak dapat digunakan untuk metabolisme. Konsentrasi zink tertinggi terdapat dalam jaringan penutup/*integument* (termasuk kulit, rambut,

kuku), dalam retina dan dalam organ reproduksi pria. Konsentrasi yang lebih terdapat dalam hampir semua sel pada tubuh. (Linder Maria C., 2010).

Pada manusia dengan berat badan 70 kg, zink adalah logam keenam yang paling melimpah (2,3 g), setelah kalsium (1 kg), kalium (140 g), natrium (100 g), magnesium (19 g), dan besi (4,2 g) dan lebih banyak daripada rubidium (0,68 g), strontium (0,32 g), dan logam sisa lainnya (O'Connor *et al.*, 2020). Seperti halnya dengan besi dan tembaga, konsentrasi zink plasma/serum mendekati 1 µg/ml (100 µg/dl). Darah secara keseluruhan (*whole blood*) mengandung zink sekitar 10 kali lebih tinggi karena adanya anhidrase karbonik dalam sel darah merah (Linder Maria C., 2010).

Ketika kandungan total zink tubuh berkurang, defisiensi zink di semua jaringan tidak sama. Kadar zink pada otot rangka, kulit, dan jantung dipertahankan, sedangkan di tulang, hati, testis, dan plasma menurun. Dan sampai saat ini belum diketahui hal apa yang memberikan sinyal pada suatu jaringan untuk melepaskan ataupun mempertahankan zink. Tetapi salah satu jaringan yang memiliki cadangan zink pasif adalah tulang karena walaupun terjadi pergantian normal dari jaringan tulang tetap masih akan didapatkan zink didalamnya. Cadangan zink pasif ini bahkan lebih penting dalam pertumbuhan individu, karena pergantian tulang lebih aktif. (Hotz and Brown, 2004b).

Kekurangan zink selama kehamilan menyebabkan gangguan spesifik pada keturunannya (Vela *et al.*, 2015) namun konsumsi zink

yang terus-menerus dalam jumlah sekitar 40 mg (<40 mg pada beberapa orang) dapat mengakibatkan kekurangan tembaga. Asupan zink untuk kadar tertinggi yang ditoleransi adalah 40 mg per hari berdasarkan interaksinya dengan tembaga (Gropper, *et al.*, 2009; Hardinsyah & Supariasa, 2014).

## **2. Manfaat Zink Bagi Manusia**

Banyaknya fungsi biologis yang dimiliki oleh zink, menyebabkan zink dapat mempengaruhi beberapa fungsi fisiologis dan metabolisme seperti pertumbuhan fisik, kompetensi imun, fungsi reproduksi, dan perkembangan perilaku neuro. Ketika jumlah zink pada makanan tidak mampu mencukupi kebutuhan manusia untuk mendukung berjalannya fungsi fisiologis dan metabolisme ini, maka akan muncul kelainan biokimia dan tanda-tanda klinis. Bukti mengenai efek status zink pada fungsi fisiologis telah diturunkan dari tiga jenis studi pada subjek manusia: (1) evaluasi individu dengan acrodermatitis enteropathica; (2) studi hubungan antara penanda status zink dan fungsi spesifik; dan (3) uji intervensi klinis atau berbasis komunitas. Dalam beberapa kasus, penelitian pada hewan percobaan juga memberikan wawasan tentang konsekuensi fungsional dari defisiensi zink.

### **a. Fungsi Kekebalan Tubuh dan Risiko Infeksi**

Homeostasis zink sangat penting untuk fungsi dari sistem kekebalan tubuh. Kekurangan serta kelebihan zink mengakibatkan gangguan parah dalam jumlah dan aktivitas sel imun, yang bisa mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Zink

memengaruhi fungsi kekebalan nonspesifik dan spesifik pada berbagai tingkatan. Beberapa efek zink pada fungsi kekebalan dimediasi melalui pelepasan glukokortikoid, penurunan aktivitas timin, dan kemungkinan sifat antioksidan. Pada fungsi kekebalan nonspesifik, zink mempengaruhi integritas penghalang epitel, dan fungsi neutrofil, sel *natural killer*, monosit, dan makrofag, sedangkan pada fungsi kekebalan spesifik, terjadi penurunan fungsi limfosit, seperti halnya perubahan dalam keseimbangan sel T-helper (TH1 dan TH2) dan produksi sitokin. (Maywald, Wessels and Rink, 2017)

Zink adalah elemen penting untuk struktur dan fungsi metabolisme. Kekurangan zink menurunkan berat tulang dan memperlambat pertumbuhan metabolisme tulang. Kekurangan zink menyebabkan perlambatan pertumbuhan tulang, perkembangan, dan pemeliharaan kesehatan tulang. Zink memiliki efek stimulasi pada pembentukan tulang dan mineralisasi *in vivo* dan *in vitro*. Telah dibuktikan bahwa zink bertindak untuk meningkatkan pembentukan tulang dan mineralisasi, menurunkan resorpsi tulang dan merangsang aktivitas alkaline phosphatase (ALP), baik dalam kultur organ calvaral dan kultur sel osteoblas. (Seo, Cho, Kim, Kwun, *et al.*, 2010)

Saat ini, ion Zn ( $Zn^{2+}$ ) telah dilaporkan bertindak sebagai pembawa pesan kedua pengaturan sinyal transduksi intraseluler dalam berbagai jenis sel. Konsentrasi Zn relatif tinggi di tulang dan tulang rawan, dan defisiensi Zn memperlambat pertumbuhan

kerangka dan menurunkan massa tulang, hal ini menunjukkan bahwa homeostasis Zn penting untuk perkembangan dan pemeliharaan kerangka. Selama masa dewasa, massa tulang dipertahankan oleh aktivitas osteoblas dan osteoklas yang digabungkan. (Park *et al.*, 2018)

Dalam proses fisiologis ini, tulang tua diserap oleh osteoklas dan kemudian digantikan oleh tulang baru yang dibentuk oleh osteoblas. Beberapa studi *in vitro* menggambarkan bahwa Zn merangsang pembentukan tulang yang dimediasi oleh osteoblas dan menghambat resorpsi tulang yang dimediasi oleh osteoklas, sehingga secara positif mengatur massa tulang. Homeostasis Zn dikontrol secara ketat oleh dua keluarga utama transporter Zn: SLC39s / ZIPs dan SLC30s / ZnTs. Transporter ZIP mendorong masuknya Zn dari cairan ekstraseluler atau vesikel intraseluler ke dalam sitoplasma, sedangkan transporter ZnT mendorong aliran Zn dari sel atau masuk ke vesikel intraseluler dari sitosol. (O'Connor *et al.*, 2020)

ZIP14 dan ZnT10 telah diidentifikasi pada mamalia. Selain itu, dua transporter yaitu ZIP13 dan ZnT5 mengatur diferensiasi dan fungsi osteoblas. ZIP13 diekspresikan dalam osteoblas, menurunkan massa tulang dan laju pembentukan tulang. Znt5 menunjukkan penurunan massa tulang dan laju pembentukan tulang, dan aktivitas alkali fosfatase dan mineralisasi berkurang pada Znt5 Osteoblas. Transporter membran plasma Zn, ZIP1 secara negatif mengatur



fungsi osteoklas. ZIP14 / Slc39a14 melokalisasi ke membran sel dan mendorong masuknya Zn ke dalam sel. Telah dilaporkan bahwa ZIP14 diekspresikan di mana-mana dan mengangkut logam lain, seperti mangan (Mn), besi (Fe), dan kadmium (Cd). (Seo, Cho, Kim, Kwun, *et al.*, 2010)

Zip14 dilaporkan menunjukkan beberapa fenotipe, termasuk kerdil, osteopenia, homeostasis glukosa yang berubah, peradangan kronis tingkat rendah, dan peningkatan lemak tubuh. Dalam jaringan rangka, ZIP14 diekspresikan dalam kondrosit lempeng pertumbuhan, yang mengatur diferensiasi. Fungsi ZIP14 sebagai pengangkut Zn karena Zn penting untuk perkembangan kerangka dan menjaga homeostasis. (Sasaki *et al.*, 2018)

Dua keluarga terdiri dari dua lusin anggota pada manusia terdiri dari set protein pengangkut zink khusus. Yang pertama adalah 14 anggota Zrt, keluarga Irt-like protein (ZIP), yang secara luas terlibat dalam impor seng sitosolik. Yang lainnya adalah keluarga protein pengangkut seng (ZnT), yang terdiri dari 10 anggota. Protein ZnT bertanggung jawab untuk mengeluarkan Zn sitosol dari sel atau ke dalam kompartemen intraseluler. Mengeluarkan Zink dari sel adalah fungsi dari ZnT1 yang diekspresikan di mana-mana. Protein ini sangat penting untuk fungsi seluler normal, kehilangannya menghasilkan non viabilitas embrio. (Maret, 2017)

ZIP5, terlibat dalam pengangkutan zink kembali ke enterosit, dari mana dapat diangkut ke lumen usus. Di dalam darah, seng diikat oleh

protein seperti albumin dan 2-makroglobulin, dan didistribusikan ke seluruh organ dan jaringan tubuh. Sebagian besar (~90%) dari 2-3 g zink dalam tubuh berada di tulang dan otot rangka. Jumlah yang lebih kecil ditemukan di organ seperti kulit, hati, dan otak. Ekskresi zink dari tubuh dimediasi oleh sekresi gastrointestinal, peluruhan sel-sel mukosa dan kulit, dan sekresi ginjal (Kambe et al., 2015).

#### **b. Pertumbuhan dan Perkembangan**

Diantara semua nutrisi mikro, zink adalah yang terbaru ditemukan yang memiliki peran yang sangat penting dalam pertumbuhan dan perkembangan (Mittal, 2016). Selain itu zink juga memiliki peran ganda dalam replikasi DNA, transkripsi RNA, fungsi endokrin, dan jalur metabolisme, yang dapat membuat zink mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan. Meskipun mekanisme utama mengapa zink mempengaruhi pertumbuhan belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa literatur menunjukkan bahwa defisiensi zink membatasi pertumbuhan dan perkembangan. Sebagai komponen struktural faktor transkripsi, zink memiliki peran kunci dalam regulasi ekspresi gen dan terlibat dalam transduksi sinyal dan transmisi neuron, sehingga banyak proses seluler membutuhkan zink termasuk proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis dan integritas membran seluler. Zink sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan normal, untuk respon imun, dan untuk fungsi kognitif. (Ackland and Michalczyk, 2016)

### **c. Zink dan Nafsu Makan**

Kekurangan zink juga telah dikaitkan dengan pengurangan nafsu makan yang dapat berkontribusi pada defisiensi nutrisi lain. Penurunan asupan makanan akibat dari defisiensi zink pada model hewan, dan gejala anoreksia akibat defisiensi zink pada manusia. Uji coba suplementasi zink yang terkontrol di antara anak-anak di Amerika Serikat pada daerah yang berpenghasilan rendah dengan kasus defisiensi zink ringan menghasilkan peningkatan asupan makanan (137% asupan energi kelompok kontrol) setelah satu tahun penggunaan suplemen zink (~4,2 mg zink/hari). Mekanisme yang menghubungkan status zink dengan kontrol nafsu makan belum dapat dipahami dengan baik, dan hubungannya belum jelas apakah pengurangan nafsu makan mendahului keterlambatan pertumbuhan atau sebaliknya. Meskipun demikian, efek status zink pada pertumbuhan dan nafsu makan mungkin terkait secara integral dan kedua hasil kemungkinan akan diperbaiki secara bersamaan melalui peningkatan asupan zink (Hotz and Brown, 2004)

### **d. Mencegah Bayi Berat Lahir Rendah**

Zink termasuk salah satu nutrisi mikro yang penting untuk fungsi tubuh yang optimal. Berdasarkan AKG (Angka Kecukupan Gizi) bahwa jumlah asupan harian dari nutrisi yang dianggap mencukupi untuk memenuhi persyaratan individu sehat yang berusia di atas 6 bulan yaitu 97.5%. AKG untuk zink berbeda tiap negara, berkisar 1,5-2 mg/hari untuk usia 0-6 bulan, 3-8 mg/hari untuk usia 7-

12 bulan dan 4-9 mg/hari untuk usia 1-3 tahun dan bayi prematur adalah 0,4 hingga 0,5 mg / kg / hari. AKG untuk bayi lebih besar daripada orang dewasa, hal ini terkait dengan permintaan zink pada bayi yang sedang tumbuh. Dalam sebuah penelitian dengan berat badan sangat rendah, bayi prematur di Kanada, telah dilaporkan terjadi peningkatan yang signifikan dalam pertumbuhan, tetapi hanya pada bayi perempuan yang diberi zink. (Ackland and Michalczyk, 2016)

**e. Peran Zink Selama Laktasi**

Selama laktasi, penyerapan zink dalam makanan meningkat untuk memenuhi peningkatan permintaan metabolisme laktasi (Donangelo and King, 2012). Selain itu, sejumlah besar zink didistribusikan kembali dari simpanan zink sistemik (sebagian besar dari tulang) ke kelenjar susu, untuk memenuhi kebutuhan seluler kelenjar susu menyusui yang terutama berfungsi untuk mengangkut, mensintesis dan mensekresi 600- 800 mL ASI setiap hari untuk bayi. Selain itu, kelenjar susu mengeluarkan ~ 1-3 mg zink per hari ke dalam ASI. Ini menjelaskan kapasitas luar biasa kelenjar susu untuk pengangkutan Zn ke kelenjar susu dan menjadi susu. Menariknya, konsentrasi Zn susu sekitar 10 kali lebih tinggi (~2 mg/mL) daripada konsentrasi besi atau tembaga susu (~0,2 mg/mL), yang menjadikan ASI cairan biologis tertinggi kedua dengan konsentrasi Zn tinggi. Oleh karena itu, kelenjar susu mengembangkan jaringan transporter Zn yang efektif dan mekanisme yang sangat terspesialisasi untuk

secara ketat mengatur jumlah substansial transfer Zn selama menyusui. (McCormick *et al.*, 2015)

Zink berperan sebagai faktor gizi penting dalam air susu ibu untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi yang optimal yang berkaitan dengan regulasi dalam mempertahankan epitel mamma yang terdiferensiasi dan memproduksi dan mengeluarkan komponen susu spesifik selama laktasi. Peran fungsional untuk zink sebagai modulator kunci dalam diferensiasi MEC (***Mammary Gland Epitel Cell***), dan fungsi sekresi, selama laktasi, yang menunjukkan bahwa zink tidak hanya penting untuk kebutuhan nutrisi bayi yang menyusui, tetapi juga memainkan peran mendasar pada ibu untuk regulasi optimal pengembangan kelenjar susu dan fungsi untuk memastikan kesehatan payudara dan laktasi yang berhasil.

Dalam proses perkembangan struktur alveolar dan diferensiasi kelenjar susu memerlukan kombinasi hormon dan faktor pertumbuhan yang memulai kaskade jalur pensinyalan yang menjadi kunci untuk proses ini. Prolaktin (PRL) adalah hormon laktogenik utama yang disintesis dari kelenjar hipofisis yang mengatur diferensiasi kelenjar susu, produksi susu dan mekanisme sekretori aktif selama laktasi (Chen *et al.*, 2012) dan ada efek zink yang diketahui pada regulasi PRL. Pada tingkat fisiologis, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kekurangan zink ringan pada tikus menyusui menyebabkan peningkatan PRL sistemik

(Chowanadisai, Kelleher and Lönnnerdal, 2004) dan sekresi susu dan komposisi susu (Dempsey *et al.*, 2012).

Bagaimana defisiensi zink yang ringan dapat mempengaruhi sekresi PRL tidak sepenuhnya dipahami. Namun, Neto *et al* menunjukkan bahwa pemberian zink oral pada pria dan wanita menurunkan PRL plasma dalam waktu 30 menit, yang menunjukkan bahwa zink mungkin penting untuk mengatur mekanisme sekresi PRL di kelenjar pituitari (Brandao Neto *et al*, 1989). Setelah disekresikan ke dalam sirkulasi, PRL berikatan dengan reseptor PRL prolaktin serumpunnya (PRLR) pada jaringan target. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zink mempengaruhi PRLR secara langsung, sehingga tikus yang diberi diet defisiensi zink sedikit telah mengurangi ekspresi mRNA PRLR di kelenjar pituitari (Chowanadisai, Kelleher and Lönnnerdal, 2004). Ini mungkin hasil dari mekanisme umpan balik negatif dalam menanggapi peningkatan PRL sistemik, yang dengan sendirinya dapat mempengaruhi produksi hilir atau sekresi PRL, seperti yang telah terlihat pada pasien hiperprolaktinemia.

MEC memproduksi dan mengeluarkan campuran kompleks dari faktor nutrisi dan non-nutrisi ke dalam susu menggunakan setidaknya lima proses sekretori utama: eksositosis, transcytosis, sekresi globulin lipid, transportasi membran apikal dan jalur paracellular (Shennan and Peaker, 2000). Dalam setiap proses ini, ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa zink sangat penting

untuk berbagai kegiatan struktural, katalitik dan peraturan yang diperlukan untuk sintesis susu, dan untuk pengaturan mesin sekretori.

Selama menyusui, kelenjar susu harus mengangkut Zn dalam jumlah besar dari sirkulasi ibu dan melintasi membran apikal MEC ke dalam susu. Jumlah transfer Zn ke kelenjar susu dan susu adalah dua kali jumlah Zn harian yang diangkut melintasi plasenta ke janin selama trimester ketiga kehamilan (King, 2002).

**f. Kesehatan Ibu dan Masa Kehamilan**

Faktor ibu memainkan peran penting dalam mempengaruhi kesehatan generasi berikutnya. Sekitar 82% dari semua wanita hamil di seluruh dunia diperkirakan kekurangan zink. Studi yang dilakukan oleh Hurley dan Keen pada 1980-an telah menunjukkan kontribusi defisiensi zink pada ibu yang memberikan dampak buruk pada generasi berikutnya. Defisiensi zink selama kehamilan memiliki efek pada sistem kekebalan janin dan mengurangi ukuran timus dan limpa dan merusak fungsi limfosit dan neutrofil bayi. Faktor ibu termasuk usia dan BMI dapat mempengaruhi generasi berikutnya melalui mekanisme epigenetik dimana metilasi DNA merupakan proses utama. Defisiensi suplementasi zink dapat memberikan dampak yang negatif pada janin antara lain retardasi pertumbuhan intrauterine, berat badan lahir rendah, perkembangan neurobehavioral yang buruk, dan peningkatan morbiditas neonatal.

Sedangkan pada ibu hamil sendiri dapat terjadi persalinan preterm dan hipertensi dalam kehamilan. (Ackland and Michalczyk, 2016)

#### **g. Bayi dan Anak-anak**

Kekurangan zink merupakan kondisi umum di negara-negara dengan gizi buruk yang akan mempengaruhi bayi dan anak kecil. Karena bayi sangat rentan terhadap efek buruk defisiensi zink, kekurangan zink merupakan penyebab kematian lebih dari setengah juta bayi dan anak di bawah usia 5 tahun, per tahun. WHO memperkirakan bahwa 800.000 kematian per tahun disebabkan oleh kekurangan zink dan bahwa 50% di antaranya adalah bayi di bawah usia 5 tahun. Kekurangan zink berkontribusi pada beban global penyakit menular melalui pengurangan fungsi kekebalan tubuh. Kekurangan zink pada anak-anak berusia kurang dari 5 tahun meningkatkan kejadian penyakit diare sebesar 1,28, pneumonia sebesar 1,52 dan malaria sebesar 1,56. Berdasarkan data ini, defisiensi zink diperkirakan menyebabkan 176.000 kematian akibat diare, 406.000 kematian akibat pneumonia, dan 207.000 kematian akibat malaria. (Ackland and Michalczyk, 2016)

### **3. Dampak Kekurangan Zink (Zn)**

Seseorang yang tidak mengonsumsi zink yang cukup dapat menyebabkan:

- a. Pertumbuhan badan tidak sempurna (kerdil)
- b. Gangguan dan keterlambatan pertumbuhan kematangan seksual.
- c. Pencernaan terganggu, gangguan fungsi pankreas,



gangguan pembentukan kilomikron dan kerusakan permukaan saluran cerna.

- d. Kekurangan zink mengganggu pusat system saraf dan fungsi otak.
- e. Kekurangan zink mengganggu metabolisme dalam hal kekurangan vitamin A, gangguan kelenjar tiroid, gangguan nafsu makan, serta memperlambat penyembuhan luka.

Hasil temuan menunjukkan bahwa empat dari lima wanita hamil di seluruh dunia memiliki konsentrasi zink yang tidak memadai. Ibu dengan status zink yang rendah telah dikaitkan dengan bayi berat lahir rendah dan bayi lahir premature (Black *et al.*, 2013). Ibu-ibu pekerja dengan kadar zink rendah juga lebih banyak mengalami komplikasi dibanding ibu dengan kadar zink normal. Suplementasi zink efektif membantu wanita hamil yang memiliki status gizi rendah (Zahiri Sorouri, Sadeghi and Pourmarzi, 2016).

Pada ibu hamil sendiri kekurangan zink akan menyebabkan komplikasi pada saat persalinan, perdarahan, infeksi, serta kemungkinan pertolongan persalinan dengan bantuan peralatan (Rathi *et al.*, 2017). Kekurangan zink akan menyebabkan menurunnya kekebalan tubuh, meningkatnya angka morbiditas akibat penyakit infeksi, dan gangguan perkembangan baik motorik maupun kognitif. Selain itu, kekurangan zink sering menyertai komplikasi kehamilan dan persalinan (Zahiri Sorouri, Sadeghi and Pourmarzi, 2016).

Kekurangan zink yang berat pada ibu hamil dapat mengakibatkan aborsi spontan dan kelainan bawaan, sedangkan kekurangan zink sedang akan menyebabkan terjadinya bayi berat lahir rendah (BBLR), *intra uterine*

*growth retardation (IUGR)* dan kelahiran prematur (Tamura *et al.*, 2000). Kebutuhan zink pada bayi untuk pertumbuhan sekitar 175 ug/kg/hari pada bulan-bulan pertama, dan akan menurun pada usia 9-12 bulan. Pada keadaan kurang gizi atau keadaan infeksi, kebutuhan zink akan meningkat sekitar 10-20 mg/hari. Kegagalan untuk mengantisipasi kebutuhan zink akan menyebabkan gangguan pada pertumbuhan dan bayi rentan terhadap infeksi. (Uwiringiyimana *et al.*, 2019)

#### **4. Konsumsi, Metabolisme dan Eksresi Zink**

Absorpsi zink terjadi dibagian atas duodenum, zink dari makanan diangkut oleh albumin dan transferin masuk kedalam aliran darah menuju ke hati. kelebihan zink dalam hati disimpan dalam bentuk metalotionein dan sisanya dibawah ke pankreas dan jaringan lain, didalam pankreas zink digunakan untuk membuat enzyme pencernaan yang dikeluarkan kedalam saluran cerna pada waktu malam (Widhyari, 2012).

Dengan demikian saluran cerna menerima zink dari 2 sumber yaitu dari makanan dan dari cairan pencernaan dari pankreas. Sirkulasi zink dari saluran cerna dan kembali ke pankreas dinamakan sirkulasi *enteropankreatik*. Absorpsi zink diatur oleh metalotionien yang disintesis didalam dinding saluran cerna. Bila konsumsi tinggi, didalam sel dinding saluran cerna, sebagian akan diubah menjadi methalotionien sebagai simpanan sehingga absorpsi berkurang. Bentuk simpanan ini akan dibuang bersama dengan sel-sel di dinding usus halus yang umurnya adalah 2-5 hari (Brandão-Neto *et al.*, 1995)

Zink diyakini dibebaskan dari makanan selama proses pencernaan, kemungkinan besar oleh protease dan nuklease di lambung dan usus kecil. Penyerapan zink dalam usus bervariasi dari 15-40%. Zink dapat diserap oleh protein khusus dalam sel usus yang disebut *metalotionein*. Protein ini adalah protein yang sama dengan yang dapat mengikat tembaga. Zink ditahan oleh *metalotionein* sampai diperlukan dalam darah. Jika tidak diperlukan, zink dapat dikeluarkan melalui feses. Metalotionein juga mengikat zink di hati sampai zink diperlukan. Zink diangkut oleh transferin transporter besi (Salgueiro *et al.*, 2002). Tempat utama penyerapan zink dalam sistem pencernaan adalah usus kecil bagian proksimal, khususnya jejunum. Namun kontribusi relatif setiap segmen usus kecil (duodenum, jejunum, dan ileum) terhadap keseluruhan penyerapan zink belum terungkap (Taneja *et al.*, 2009).

Zink diserap ke dalam eritrosit melalui proses *carrier-mediated*. Perubahan absorpsi dan ekskresi pada saluran gastrointestinal merupakan mekanisme utama homeostatik zink, asupan zink yang rendah, zink diserap lebih efisien daripada asupan yang lebih tinggi. Selain ekskresi melalui pankreas dan empedu, zink hilang melalui/sebagai bagian dari keringat, rambut, kulit, dan urin. Laktasi menyebabkan kehilangan tambahan zink demikian juga pemindahannya ke dalam fetus selama hamil. (Linder Maria C. 2010)

Regulasi metabolisme zink secara homeostatik tercapai melalui keseimbangan penyerapan dan sekresi endogen cadangan yang melibatkan mekanisme adaptif yang diprogram oleh asupan zink.

Defisiensi zink pada manusia dimulai dengan kehilangan zink endogen mulai dari 1,3 menjadi 4,6 mg/hari, yang berasal dari sekresi sel pankreas dan usus. (Institute of Medicine (U.S.). Panel on Micronutrients., 2001)

### **Mekanisme Enzim**

Lebih dari 300 enzim yang bergantung pada seng telah diidentifikasi di semua filum. Zink memiliki tindakan yang diakui pada metaloenzim ini karena berpartisipasi dalam tindakan struktur, katalitik, dan pengaturannya. Banyak dari enzim ini relevan dengan spesies manusia. Enzim zink mencakup semua kelas enzim dan banyak dari mereka berpartisipasi dalam berbagai proses metabolisme seperti sintesis dan/atau degradasi lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat. (Seo, Cho, Kim, Kwun, *et al.*, 2010)

Pemanfaatan asam amino dalam sintesis protein, misalnya, terganggu pada defisiensi zink. Zink diketahui hadir dalam jumlah yang cukup besar dalam inti sel, nucleolus, kromosom, ribosom, dan kelenjar sekretori. Zink terkait erat dengan struktur DNA dan RNA, sintesis dan degradasi, sehingga memainkan peran penting dalam kontrol replikasi dan transkripsi seluler. Aktivitas DNA dan RNA polimerase dapat dipengaruhi oleh defisiensi zink dalam berbagai jaringan atau kultur sel karena dianggap sebagai metaloenzim. (O'Connor *et al.*, 2020)

Somatomedin-C (SM-C) adalah hormon polipeptida, juga disebut insulin-like growth factor I (IGF-I), yang menunjukkan homologi dengan proinsulin dan disintesis di hati di bawah rangsangan hormon

pertumbuhan (GH). SM-C melakukan umpan balik negatif dengan hipotalamus dan hipofisis dan bertindak sebagai perantara dalam efek GH pada proliferasi tulang rawan dan pertumbuhan linear kerangka. SM-C merangsang sintesis DNA dan RNA, sehingga mendorong multiplikasi sel (kondrosit, fibroblas dan osteoblas), dan juga meningkatkan penggabungan sulfat ke dalam proteoglikan dan prolin dalam kolagen. Semua tindakan ini sebenarnya dimediasi oleh zink. Malnutrisi protein terkait erat dengan defisiensi zink, dan keduanya terkait erat dengan sintesis dan aktivitas SM-C. (Brandão-Neto *et al.*, 1995)

Osteocalcin adalah protein glia tulang yang disintesis oleh osteoblas dan merupakan protein nonkolagen yang paling melimpah. Protein ini dianggap sebagai penanda sensitif pembentukan tulang karena sebagian besar berikatan dengan hidroksiapati tulang. Karena metabolit ini adalah pengatur paling penting dari sintesis osteokalsin, meskipun insulin juga dapat bekerja secara sinergis. Pengukuran osteokalsin digunakan sebagai parameter biokimia tambahan untuk evaluasi defisiensi pertumbuhan. Kadar osteokalsin darah dapat dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, pertumbuhan yang cepat selama masa remaja, sekresi GH nokturnal, dan malnutrisi. (O'Connor *et al.*, 2020)

Efek zink pada reseptor GH di hati telah diselidiki sebelumnya. Zink memicu aksi GH pada sintesis SM-C, serta efek SM-C pada tulang rawan. Zink juga dapat meningkatkan pengikatan GH ke

reseptor lain seperti yang ada di jaringan adiposit. Insulin dapat berfungsi sebagai stimulator pertumbuhan, terutama pada janin. Dalam kehidupan pascanatal, hiper dan hipoinsulinisme sering dikaitkan dengan pertumbuhan yang lebih besar atau lebih kecil pada anak-anak. Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa insulin dapat merangsang fosforilasi protein, sintesis protein dan DNA dalam sel osteoblastik, termasuk kolagen, alkaline phosphatase, dan osteocalcin. Mekanisme pertumbuhan sel ini kemungkinan dimediasi oleh reseptor SM-C. (Brandão-Neto *et al.*, 1995)

## 5. Peran Zink

Analisis bioinformatika dari genom diungkapkan bahwa zink dapat mengikat 10% dari semua protein yang ditemukan dalam tubuh manusia. Temuan ini membahas pentingnya fisiologis zink dalam molekul yang terlibat dalam proses seluler, fungsi normal dari banyak enzim, faktor transkripsi, dan protein lainnya (Hara *et al.*, 2017).

Enzim zink mencakup semua kelas enzim dan banyak dari mereka berpartisipasi dalam berbagai proses metabolisme seperti sintesis dan atau degradasi lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat. Beberapa aksi zink pada tubuh meliputi ketajaman rasa dan bau yang mempengaruhi regulasi nafsu makan, konsumsi dan regulasi makanan. Berikutnya pada sintesis DNA dan RNA akan terjadi proses rangsangan replikasi dan diferensiasi sel kondrosit, osteoblas dan fibroblast, transkripsi sel yang berpuncak pada sintesis somatomedin C (hati), alkaline fosfatase, kolagen dan osteokalsin (tulang). Dan pada tindakan

mediasi hormon berfungsi mensintesis dan mensekresi hormon pertumbuhan (GH), pada hormon pertumbuhan terjadi produksi somatomedin C hepatic, selanjutnya terjadi pula aktivasi Somatomedin C dalam tulang rawan tulang. Selain itu, zink juga berinteraksi dengan hormon lain yang terkait dengan pertumbuhan tulang seperti testosteron, hormon tiroid, insulin dan vitamin D3. (Mittal, 2016)

Sejak fertilisasi hingga dewasa, manusia, akan dipengaruhi oleh sejumlah besar faktor hormonal atau faktor diferensiasi sel yang dirancang untuk memberikan perkembangan yang harmonis. Hormon-hormon ini akan mempengaruhi multiplikasi sel dan diferensiasi yang diperlukan dalam perkembangan organ, dan metabolisme tulang atau protein yang akan bertanggung jawab untuk pertumbuhan sebelum dan sesudah kelahiran. (Favier, 1992)

## **B. Tinjauan Tentang Tumbuh Kembang Anak**

Tumbuh kembang merupakan manifestasi yang kompleks dari perubahan morfologi, biokimia dan fisiologi yang terjadi sejak konsepsi sampai maturasi/dewasa. Tercapainya tumbuh kembang yang optimal tergantung pada potensi biologiknya yang merupakan hasil interaksi antara faktor genetic dan lingkungan bio-fisiko-psikososial. Proses yang unik dan hasil akhir yang berbeda-beda memberikan ciri tersendiri pada setiap anak. (Soetjiningsih, 2014)

### **1. Pertumbuhan**

Dalam Muslihatun (2011), tumbuh dapat juga diartikan sebagai bertambahnya ukuran dan jumlah sel di seluruh bagian tubuh yang

secara kuantitatif dapat diukur, seperti tinggi badan, berat badan, dan lingkaran kepala. Perkembangan adalah bertambah sempurnanya fungsi alat tubuh yang dapat dicapai melalui belajar, terdiri dari kemampuan gerak kasar dan halus, pendengaran, penglihatan, komunikasi, bicara, emosi-sosial, kemandirian, intelegensi, dan perkembangan moral. (Herlina, 2018)

Pertumbuhan dihubungkan dengan penambahan jumlah dan besar sel tubuh dan dapat dilihat dari berat badan, tinggi badan, dan lingkaran kepala. Pada dasarnya, setiap anak akan melewati proses tumbuh kembang sesuai dengan tahapan usianya, akan tetapi banyak faktor yang memengaruhi di antaranya faktor genetik dan lingkungan sejak prenatal, perinatal, dan postnatal (Usman, Sukandar and Sutisna, 2014).

Pertumbuhan merupakan suatu perubahan dalam ukuran tubuh dan merupakan sesuatu yang dapat diukur seperti tinggi badan, berat badan, lingkaran kepala yang dapat dibaca pada buku pertumbuhan. (Sanitasari, Andreswari and Purwandari, 2017)

## **2. Perkembangan**

Perkembangan adalah bertambahnya kemampuan (skill) dalam struktur dan fungsi tubuh yang lebih kompleks dalam pola yang teratur dan dapat diramalkan sebagai hasil dari proses pematangan. Perkembangan menyangkut adanya proses diferensiasi dari sel - sel tubuh, jaringan tubuh, organ dan sistem organ yang berkembang sedemikian rupa sehingga masing -masing dapat memenuhi fungsinya,



termasuk juga perkembangan emosi, intelektual dan tingkah laku sebagai hasil interaksi dengan lingkungannya. Peristiwa perkembangan dengan pertumbuhan terjadi secara sinkron sebab perkembangan itu berkaitan dengan pematangan fungsi organ/individu sedangkan pertumbuhan mempunyai dampak terhadap aspek fisik. (Diana, 2010)

Perkembangan lebih ditujukan pada kematangan fungsi alat-alat tubuh. Enam tahun pertama sangatlah penting dan merupakan tahapan pertumbuhan dan perkembangan yang cepat bagi seorang anak. Untuk itu penting memantau pertumbuhan dan perkembangan anak agar tumbuh kembangnya tidak terlambat (Sanitasari, Andreswari and Purwandari, 2017). Perkembangan disimpulkan sebagai peningkatan kemampuan fungsi organ yang dicapai melalui proses kematangan dan pembelajaran dalam pola yang teratur. Seperti, kemampuan dalam bergerak, berbicara, atau kemampuan gerak kasar, gerak halus. (Sanitasari, Andreswari and Purwandari, 2017)

### **3. Tahap Pertumbuhan Dan Perkembangan Anak**

Tumbuh kembang anak berlangsung secara teratur, saling berkaitan dan berkesinambungan dimulai sejak pembuahan sampai dewasa. Walaupun terdapat variasi, namun setiap anak akan melewati suatu pola tertentu. Tahapan tumbuh kembang anak yang terbagi menjadi dua, yaitu masa pranatal dan masa postnatal. Setiap masa tersebut memiliki ciri khas dan perbedaan dalam anatomi, fisiologi, biokimia, dan karakternya. (Windiarto and Yanto, 2018)

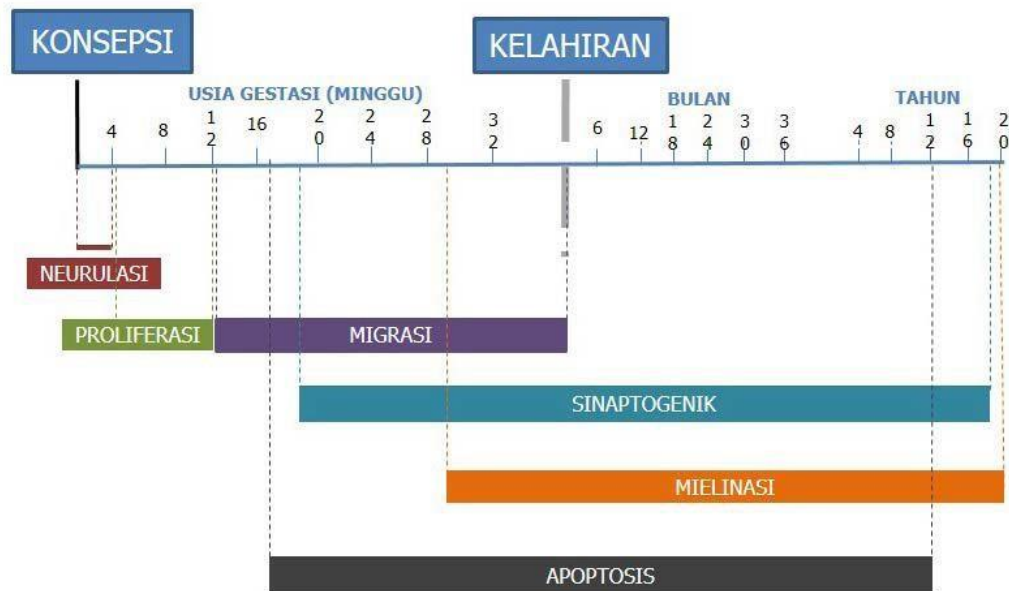
Masa pranatal adalah masa kehidupan janin di dalam kandungan. Masa ini dibagi menjadi dua periode, yaitu masa embrio dan masa fetus. Masa embrio adalah masa sejak konsepsi sampai umur kehamilan 8 minggu, sedangkan masa fetus adalah sejak umur 9 minggu sampai kelahiran. (Li *et al.*, 2019)

Masa postnatal atau masa setelah lahir terdiri dari lima periode. Periode pertama adalah masa neonatal dimana bayi berusia 0 - 28 hari dilanjutkan masa bayi yaitu sampai usia 2 tahun. Masa prasekolah adalah masa anak berusia 2 – 6 tahun. Sampai dengan masa ini, anak laki-laki dan perempuan belum terdapat perbedaan, namun ketika masuk dalam masa selanjutnya yaitu masa sekolah atau masa pubertas, perempuan berusia 6 – 10 tahun, sedangkan laki-laki berusia 8-12 tahun. Anak perempuan memasuki masa adolensensi atau masa remaja lebih awal dibanding anak laki-laki, yaitu pada usia 10 tahun dan berakhir lebih cepat pada usia 18 tahun. Anak laki-laki memulai masa pubertas pada usia 12 tahun dan berakhir pada usia 20 tahun. (Villar *et al.*, 2018)

### **Tahap Perkembangan Otak**

Perkembangan otak berlangsung secara bertahap. Tahapan ini berlangsung secara simultan, dan beberapa tahapan saling tumpang tindih. Sel-sel saraf bayi berawal dari proses neurulasi dan pembentukan proensefalon, kemudian berproliferasi dan mengalami perkembangan berupa migrasi, sinaptogenesis, apoptosis, dan mielinasi. Trimester ke-3 kehamilan merupakan masa paling kritis

dalam perkembangan otak, khususnya pada tumbuh kembang struktur substansi putih. (Sudfeld *et al.*, 2015)



Gambar 2.1 Tahap Perkembangan Otak

#### 4. Faktor - faktor yang mempengaruhi Pertumbuhan dan Perkembangan

Banyak faktor yang mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak. Secara garis besar faktor-faktor tersebut dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu faktor dalam (internal) dan faktor luar (eksternal/lingkungan). Pertumbuhan dan perkembangan merupakan hasil interaksi dua faktor tersebut. (Diana, 2010)

Faktor internal terdiri dari perbedaan ras/etnik atau bangsa, keluarga, umur, jenis kelamin, kelainan genetik, dan kelainan kromosom. Anak yang terlahir dari suatu ras tertentu, misalnya ras Eropa mempunyai ukuran tungkai yang lebih panjang daripada ras Mongol. Wanita lebih cepat dewasa dibanding laki-laki. Pada

masa pubertas wanita umumnya tumbuh lebih cepat daripada laki-laki, kemudian setelah melewati masa pubertas sebaliknya laki-laki akan tumbuh lebih cepat. Adanya suatu kelainan genetik dan kromosom dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak, seperti yang terlihat pada anak yang menderita Sindroma Down. (Chamidah Atien Nur, 2009)

Selain faktor internal, faktor eksternal/lingkungan juga mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak. Contoh faktor lingkungan yang banyak mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak adalah gizi, stimulasi, psikologis, dan sosial ekonomi. Gizi merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap proses tumbuh kembang anak. Sebelum lahir, anak tergantung pada zat gizi yang terdapat dalam darah ibu. Setelah lahir, anak tergantung pada tersedianya bahan makanan dan kemampuan saluran cerna. (Villar *et al.*, 2018)

Hasil penelitian tentang pertumbuhan anak Indonesia Sunawang (2002), menunjukkan bahwa kegagalan pertumbuhan paling gawat terjadi pada usia 6-18 bulan. Penyebab gagal tumbuh tersebut adalah keadaan gizi ibu selama hamil, pola makan bayi yang salah, dan penyakit infeksi. (Hairunis, Salimo and Dewi, 2018)

Perkembangan anak juga dipengaruhi oleh stimulasi dan psikologis. Rangsangan/stimulasi khususnya dalam keluarga, misalnya dengan penyediaan alat mainan, sosialisasi anak, keterlibatan ibu dan anggota keluarga lain akan mempengaruhi anak

dalam mencapai perkembangan yang optimal. Faktor lain yang tidak dapat dilepaskan dari pertumbuhan dan perkembangan anak adalah faktor sosial ekonomi. Kemiskinan selalu berkaitan dengan kekurangan makanan, kesehatan lingkungan yang jelek, serta kurangnya pengetahuan. (Diana, 2010)

## **5. Ciri-Ciri Tumbuh Kembang Anak**

1. Perkembangan melibatkan perubahan (*Development involves Change*)
2. Perkembangan awal lebih kritis daripada perkembangan selanjutnya
3. Perkembangan adalah hasil dari maturasi dan proses belajar
4. Pola perkembangan dapat diramalkan
5. Pola perkembangan mempunyai karakteristik yang dapat diramalkan
6. Terdapat perbedaan individu dalam perkembangan
7. Terdapat periode atau tahapan dalam pola perkembangan
8. Terdapat harapan sosial untuk setiap periode perkembangan
9. Setiap area perkembangan mempunyai potensi resiko

## **6. Gangguan Pertumbuhan Dan Perkembangan**

Dalam Kepmenkes,RI dijelaskan 54% penyebab gangguan pertumbuhan dan perkembangan bayi dan balita disebabkan oleh keadaan gizi anak yang buruk. Enam koma tujuh (6,7) juta balita (27,3% dari seluruh balita di Indonesia menderita kurang gizi akibat pemberian Jurnal Dunia Kesmas Volume 6. Nomor 4. Oktober 2017

210 ASI dan makanan pendamping ASI yang salah. Satu koma lima (1,5) juta diantaranya menderita gizi buruk). Berdasarkan pada resolusi WHA (World Health Assembly) bahwa untuk mencapai pertumbuhan, perkembangan dan kesehatan yang optimal bayi harus diberi ASI eksklusif selama 6 bulan pertama, selanjutnya untuk kecukupan nutrisi bayi harus mulai diberikan makanan pendamping ASI yang cukup dan aman dengan pemberian ASI tetap dilanjutkan sampai usia dua tahun atau lebih. (Rosmiyati, Anggraini and Susilawati, 2017)

Pada fase kehidupan anak terdapat fase pertumbuhan dan perkembangan. Tumbuh kembang anak sangat dipengaruhi oleh kecukupan nutrisi. Kebutuhan nutrisi anak yang tidak terpenuhi menyebabkan anak akan mengalami kelainan gizi. Akibatnya, anak menjadi mudah terserang penyakit, pasif, mudah letih, lesu, mengantuk, tidak dapat menerima pelajaran dengan baik yang menyebabkan prestasinya akan berkurang. Selain itu, kekurangan gizi pada balita merupakan salah satu masalah kesehatan yang bisa berdampak pada kematian. Faktor status gizi menjadi hal penting yang harus diperhatikan untuk membantu perkembangan anak, khususnya di masa balita. (Hairunis, Salimo and Dewi, 2018)

Faktor risiko termasuk kemiskinan, malnutrisi, dan stimulasi yang tidak memadai kemungkinan besar terjadi bersamaan dan terakumulasi dari waktu ke waktu, meningkatkan risiko kematian

anak usia dini, morbiditas, perkembangan yang buruk, dan pertumbuhan. (Yousafzai *et al.*, 2014)

Menurut (Achadi,2014) bahwa dampak buruk yang dapat ditimbulkan oleh masalah gizi pada 1000 hari pertama kehidupan adalah terganggunya perkembangan otak, kecerdasan, gangguan pertumbuhan fisik, dan gangguan metabolisme dalam tubuh. Menurunnya kemampuan kognitif dan prestasi belajar, menurunnya kekebalan tubuh sehingga mudah sakit, dan resiko tinggi untuk munculnya penyakit diabetes, kegemukan, penyakit jantung dan pembuluh darah, kanker, stroke, dan disabilitas pada usia tua. Kesemuanya itu akan menurunkan kualitas sumber daya manusia Indonesia, produktifitas, dan daya saing bangsa. (Herlina, 2018)

## **7. Screening Pertumbuhan dan Perkembangan**

Penilaian pertumbuhan dan perkembangan dapat dilakukan sedini mungkin sejak anak dilahirkan. Deteksi dini merupakan upaya penjarangan yang dilaksanakan secara komprehensif untuk menemukan penyimpangan tumbuh kembang dan mengetahui serta mengenal faktor resiko pada balita, yang disebut juga anak usia dini. Melalui deteksi dini dapat diketahui penyimpangan tumbuh kembang anak secara dini, sehingga upaya pencegahan, stimulasi, penyembuhan serta pemulihan dapat diberikan dengan indikasi yang jelas pada masa-masa kritis proses tumbuh kembang. Upaya-upaya tersebut diberikan sesuai dengan umur perkembangan anak,

dengan demikian dapat tercapai kondisi tumbuh kembang yang optimal. (Chamidah Atien Nur, 2009)

Penilaian pertumbuhan dan perkembangan meliputi dua hal pokok, yaitu penilaian pertumbuhan fisik dan penilaian perkembangan. Masing-masing penilaian tersebut mempunyai parameter dan alat ukur tersendiri. Dasar utama dalam menilai pertumbuhan fisik anak adalah penilaian menggunakan alat baku (standar). Untuk menjamin ketepatan dan keakuratan penilaian harus dilakukan dengan teliti dan rinci. Pengukuran perlu dilakukan dalam kurun waktu tertentu untuk menilai kecepatan pertumbuhan. (Cahyani, Furqon and Rahayudi, 2018)

Parameter ukuran antropometrik yang dipakai dalam penilaian pertumbuhan fisik adalah tinggi badan, berat badan, lingkar kepala, lipatan kulit, lingkar lengan atas, panjang lengan, proporsi tubuh, dan panjang tungkai. Menurut Pedoman Deteksi Dini Tumbuh Kembang Balita. Penilaian pertumbuhan fisik yang dapat digunakan adalah:

- 1) Pengukuran Berat Badan (BB)

Pengukuran ini dilakukan secara teratur untuk memantau pertumbuhan dan keadaan gizi balita. Balita ditimbang setiap bulan dan dicatat dalam Kartu Menuju Sehat Balita (KMS Balita) sehingga dapat dilihat grafik pertumbuhannya dan dilakukan intervensi jika terjadi penyimpangan.



2) Pengukuran Tinggi Badan (TB)

Pengukuran tinggi badan pada anak sampai usia 2 tahun dilakukan dengan berbaring, sedangkan di atas umur 2 tahun dilakukan dengan berdiri. Hasil pengukuran setiap bulan dapat dicatat pada dalam KMS yang mempunyai grafik pertumbuhan tinggi badan.

3). Pengukuran Lingkar Kepala Anak (PLKA) PLKA adalah cara yang biasa dipakai untuk mengetahui pertumbuhan dan perkembangan otak anak. Biasanya ukuran pertumbuhan tengkorak mengikuti perkembangan otak, sehingga bila ada hambatan pada pertumbuhan tengkorak maka perkembangan otak anak juga terhambat. Pengukuran dilakukan pada diameter occipitofrontal dengan mengambil rerata 3 kali pengukuran sebagai standar.

Untuk menilai perkembangan anak banyak instrumen yang dapat digunakan. Salah satu instrument skrining yang dipakai secara internasional untuk menilai perkembangan anak adalah DDST II (*Denver Development Screening Test*) sekarang telah berganti nama menjadi Denver II. Tes Denver II merupakan alat untuk menemukan secara dini masalah penyimpangan perkembangan anak umur 0 s/d < 6 tahun. Instrumen ini merupakan revisi dari DDST yang pertama kali dipublikasikan tahun 1967 untuk tujuan yang sama. (Diana, 2010)

Pemeriksaan yang dihasilkan bukan merupakan pengganti evaluasi diagnostik, namun lebih ke arah membandingkan kemampuan perkembangan seorang anak dengan anak lain yang seumur. Tes Denver II digunakan untuk menilai tingkat perkembangan anak sesuai umurnya pada anak yang mempunyai tanda-tanda keterlambatan perkembangan maupun anak sehat. Tes Denver II bukan merupakan tes IQ dan bukan merupakan peramal kemampuan intelektual anak di masa mendatang. Tes ini tidak dibuat untuk menghasilkan diagnosis, namun lebih ke arah untuk membandingkan kemampuan perkembangan seorang anak dengan kemampuan anak lain yang seumur. (Sanitasari, Andreswari and Purwandari, 2017)

Menurut Pedoman Pemantauan Perkembangan Denver II (Subbagian Tumbuh Kembang Ilmu Kesehatan Anak RS Sardjito, 2004), formulir tes DDST II berisi 125 item yg terdiri dari 4 sektor, yaitu: personal sosial, motorik halus-adaptif, bahasa, serta motorik kasar. Sektor personal sosial meliputi komponen penilaian yang berkaitan dengan kemampuan penyesuaian diri anak di masyarakat dan kemampuan memenuhi kebutuhan pribadi anak. Sektor motorik halus-adaptif berisi kemampuan anak dalam hal koordinasi mata-tangan, memainkan dan menggunakan benda-benda kecil serta pemecahan masalah. Sektor bahasa meliputi kemampuan mendengar, mengerti, dan menggunakan bahasa. Sektor motorik kasar terdiri dari penilaian kemampuan duduk, jalan, dan gerakan-

gerakan umum otot besar. Selain keempat sektor tersebut, itu perilaku anak juga dinilai secara umum untuk memperoleh taksiran kasar bagaimana seorang anak menggunakan kemampuannya. (Diana, 2010)

## **8. Gangguan Pertumbuhan dan Perkembangan Anak**

Masalah yang sering timbul dalam pertumbuhan dan perkembangan anak meliputi gangguan pertumbuhan fisik, perkembangan motorik, bahasa, emosi, dan perilaku.

### **b. Gangguan Pertumbuhan Fisik**

Gangguan pertumbuhan fisik meliputi gangguan pertumbuhan di atas normal dan gangguan pertumbuhan di bawah normal. Pemantauan berat badan menggunakan KMS (Kartu Menuju Sehat) dapat dilakukan secara mudah untuk mengetahui pola pertumbuhan anak. Menurut Soetjiningsih (2003) bila grafik berat badan anak lebih dari 120% kemungkinan anak mengalami obesitas atau kelainan hormonal. Apabila grafik berat badan di bawah normal kemungkinan anak mengalami kurang gizi, menderita penyakit kronis, atau kelainan hormonal.

Lingkar kepala juga menjadi salah satu parameter yang penting dalam mendeteksi gangguan pertumbuhan dan perkembangan anak. Ukuran lingkar kepala menggambarkan isi kepala termasuk otak dan cairan serebrospinal. Lingkar kepala yang lebih dari normal dapat dijumpai pada anak yang menderita

hidrosefalus, megaensefali, tumor otak ataupun hanya merupakan variasi normal. Sedangkan apabila lingkaran kepala kurang dari normal dapat diduga anak menderita retardasi mental, malnutrisi kronis ataupun hanya merupakan variasi normal. (Pickett, Abrams and Selvin, 2000)

Deteksi dini gangguan penglihatan dan gangguan pendengaran juga perlu dilakukan untuk mengantisipasi terjadinya gangguan yang lebih berat. Jenis gangguan penglihatan yang dapat diderita oleh anak antara lain adalah maturitas visual yang terlambat, gangguan refraksi, juling, nistagmus, ambliopia, buta warna, dan kebutaan akibat katarak, neuritis optik, glaukoma, dan lain sebagainya. (Soetjiningsih, 2003).

#### c. Gangguan perkembangan motorik

Perkembangan motorik yang lambat dapat disebabkan oleh beberapa hal. Salah satu penyebab gangguan perkembangan motorik adalah kelainan tonus otot atau penyakit neuromuskular. Anak dengan serebral palsy dapat mengalami keterbatasan perkembangan motorik sebagai akibat spastisitas, athetosis, ataksia, atau hipotonia. Kelainan sumsum tulang belakang seperti spina bifida juga dapat menyebabkan keterlambatan perkembangan motorik.

Penyakit neuromuskular seperti muscular dystrophy memperlihatkan keterlambatan dalam kemampuan berjalan.

Namun, tidak selamanya gangguan perkembangan motorik selalu didasari adanya penyakit tersebut. Faktor lingkungan serta kepribadian anak juga dapat mempengaruhi keterlambatan dalam perkembangan motorik. Anak yang tidak mempunyai kesempatan untuk belajar seperti sering digendong atau diletakkan di baby walker dapat mengalami keterlambatan dalam mencapai kemampuan motorik.

#### d. Gangguan perkembangan bahasa

Kemampuan bahasa merupakan kombinasi seluruh system perkembangan anak. Kemampuan berbahasa melibatkan kemampuan motorik, psikologis, emosional, dan perilaku (Widyastuti, 2008). Gangguan perkembangan bahasa pada anak dapat diakibatkan berbagai faktor, yaitu adanya faktor genetik, gangguan pendengaran, intelegensia rendah, kurangnya interaksi anak dengan lingkungan, maturasi yang terlambat, dan faktor keluarga. Selain itu, gangguan bicara juga dapat disebabkan karena adanya kelainan fisik seperti bibir sumbing dan serebral palsy. Gagap juga termasuk salah satu gangguan perkembangan bahasa yang dapat disebabkan karena adanya tekanan dari orang tua agar anak bicara jelas (Soetjingsih, 2003).

#### e. Gangguan Emosi dan Perilaku

Selama tahap perkembangan, anak juga dapat mengalami berbagai gangguan yang terkait dengan psikiatri.

Kecemasan adalah salah satu gangguan yang muncul pada anak dan memerlukan suatu intervensi khusus apabila mempengaruhi interaksi sosial dan perkembangan anak. Contoh kecemasan yang dapat dialami anak adalah fobia sekolah, kecemasan berpisah, fobia sosial, dan kecemasan setelah mengalami trauma. Gangguan perkembangan pervasif pada anak meliputi autisme serta gangguan perilaku dan interaksi sosial. (Usman, Sukandar and Sutisna, 2014)

### **C. Tinjauan Umum Tentang Ibu Hamil Pendek**

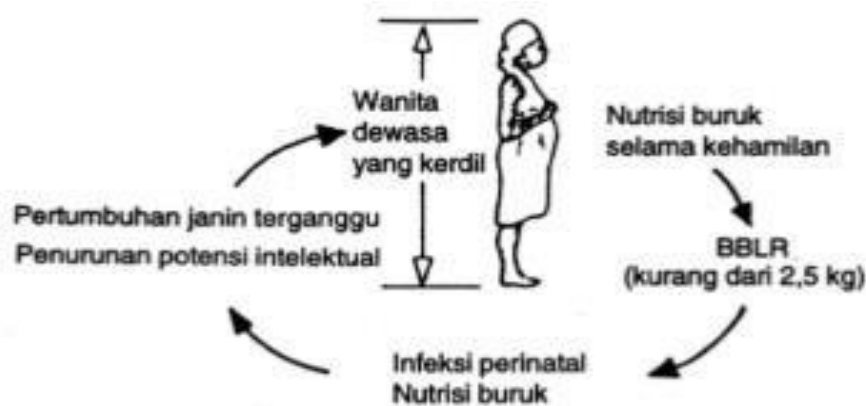
Pertumbuhan janin didalam kandungan merupakan hasil interaksi antara potensi genetik dan lingkungan intrauterine. Pada semua mamalia, perubahan anatomi dan fisiologis yang terjadi pada tubuh ibu selama kehamilan bertujuan untuk menciptakan lingkungan yang nyaman untuk pertumbuhan janin (Stewart *et al.*, 2016). Kehamilan merupakan periode penting pada pertumbuhan untuk membentuk kualitas sumber daya manusia dimasa yang akan datang (Huicho *et al.*, 2017). Pertumbuhan, perkembangan serta kesehatan anak sangat ditentukan oleh kondisi janin saat dalam kandungan (Vonaesch *et al.*, 2018).

Gizi ibu yang jelek sebelum terjadinya kehamilan maupun pada waktu hamil lebih sering menghasilkan BBLR (Uwiringiyimana *et al.*, 2019). Disamping itu dapat pula menyebabkan hambatan pertumbuhan otak janin, anemia pada bayi baru lahir. Berat badan lahir normal merupakan cerminan dan titik awal yang penting karna dapat menentukan kemampuan bayi

dalam menyesuaikan diri terhadap lingkungan hidup yang baru sehingga tumbuh kembang bayi akan berlangsung secara normal (Hill *et al.*, 2015).

Kenaikan berat badan terutama di trimester ketiga dikaitkan dengan berat bayi. Berat badan lahir bayi merupakan salah satu indikator kesehatan bayi baru lahir, sehingga bayi dengan berat badan lahir rendah (<2500 gram) atau berlebih (>4000 gram) akan lebih berisiko untuk mengalami masalah yang akan datang (Huicho *et al.*, 2017). Tinggi badan adalah salah satu indikator pertumbuhan. Tinggi badan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor internal, eksternal dan lingkungan. Postur pendek mencerminkan persisten dan efek kumulatif dari gizi buruk dan defisit lain yang sering terjadi pada beberapa generasi (Bisai, 2011).

Anak yang lahir dari ibu yang gizi kurang dan hidup di lingkungan miskin maka akan mengalami kekurangan gizi dan mudah terkena infeksi dan selanjutnya akan menghasilkan wanita dewasa yang berat dan tinggi bandannya kurang (Ebrahim GJ, 1985; Soetjiningsih, 1995). Keadaan ini merupakan lingkaran setan yang berulang dari generasi ke generasi selama kondisi tersebut tidak ditanggungi, seperti tergambar pada gambar berikut:



**Gambar 2.2:** Pengaruh gizi ibu terhadap tumbuh kembang (Ebrahim GJ, 1985; Soetjiningsih, 1995)

Siklus kegagalan pertumbuhan antargenerasi biasanya ditemukan di banyak negara berkembang dimana perempuan muda tumbuh dalam kemiskinan menjadi wanita kerdil dan lebih banyak melahirkan BBLR (Black and Heidkamp, 2018). Jika bayi yang lahir adalah bayi perempuan, akan tumbuh menjadi remaja dengan pertumbuhan terhambat (Ramakrishnan *et al.*, 1999)

Perkawinan pada masyarakat dipedesaan sering terjadi pada usia muda yaitu sekitar usia menarche, risiko untuk melahirkan BBLR sekitar dua kali lipat dalam 2 tahun setelah menarche, disamping itu akan terjadi kompetisi makanan antara janin dan ibunya sendiri yang masih dalam masa pertumbuhan dan adanya perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan, akan menyebabkan kebanyakan wanita di negara berkembang mempunyai TB yang pendek (Soetjiningsih, 1995)

Menurut UNS/SCN (2013) kegagalan pertumbuhan ditransmisikan lintas generasi melalui ibu. Tinggi badan ibu berpengaruh terhadap berat badan lahir dan panjang badan lahir bayi, Ini menunjukkan bahwa neonatal stunting mencerminkan malnutrisi yang diturunkan dari generasi ke generasi terutama pada kehamilan remaja (Martorell and Young, 2012)

Faktor yang berperan diantaranya yaitu hormon pertumbuhan dan genetik. Gangguan perkembangan, baik berasal dari faktor genetik, virus ataupun kelainan nutrisi berpengaruh kuat pada berbagai tahap perkembangan tulang (Soetjiningsih, 1995). Status sosial ekonomi yang juga berpengaruh terhadap status gizi ibu hamil baik konsumsi



makronutrient dan micronutrient, hal ini menyebabkan terdapat variasi dalam perkembangan ukuran tulang (Pickett, Abrams and Selvin, 2000).

#### **D. Tinjauan Umum Ibu Menikah Usia Remaja**

Menurut WHO, pernikahan dini (*early married*) adalah pernikahan yang dilakukan oleh pasangan atau salah satu pasangan masih dikategorikan anak-anak atau remaja yang berusia dibawah usia 19 tahun. Menurut United Nations Children's Fund (UNICEF) menyatakan bahwa pernikahan usia dini adalah pernikahan yang dilaksanakan secara resmi atau tidak resmi yang dilakukan sebelum usia 18 tahun. (Uwizeye *et al.*, 2020)

Sedangkan pernikahan dini menurut BKKBN adalah pernikahan yang berlangsung pada umur di bawah usia reproduktif yaitu kurang dari 20 tahun pada wanita dan kurang dari 25 tahun pada pria. Pernikahan di usia dini rentan terhadap masalah kesehatan reproduksi seperti meningkatkan angka kesakitan dan kematian pada saat persalinan dan nifas, melahirkan bayi prematur dan berat bayi lahir rendah serta mudah mengalami stress. (Windiarto and Yanto, 2018)

Permasalahan kesehatan reproduksi yang dapat ditimbulkan akibat pernikahan dini yaitu pada saat kehamilan, dapat menjadi faktor penyebab terjadinya keguguran, anemia, dan keracunan kehamilan. Pada saat persalinan dan nifas, dapat menyebabkan terjadinya persalinan prematur dan mudah terjadi infeksi sedangkan dampak yang ditimbulkan pada bayi yang dilahirkan, yaitu Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dan kelainan bawaan. (Petry, Olofin, Boy, Donahue, *et al.*, 2016)

Resiko terjadinya kematian ibu dan kematian bayi pada perempuan yang menikah dibawah usia 20 tahun 50% lebih tinggi dibandingkan pada perempuan yang menikah diusia 20 tahun keatas. Dibandingkan dengan yang hamil diusia 20-30 tahun, hamil dan melahirkan dibawah 19 tahun memang jauh lebih berisiko. Di seluruh dunia, terutama negara berkembang, ada sekitar 50.000 remaja perempuan yang menikah diusia 15-19 tahun meninggal tiap tahun pada masa kehamilan atau pada saat proses persalinan. Bayi dari seorang ibu yang melahirkan dibawah usia 18 tahun 60% lebih berisiko meninggal sebelum satu tahun. Makin muda remaja perempuan mengalami kehamilan, maka makin berisiko bagi persalinan dan anak yang dikandungnya (WHO, 2013).

Faktor- faktor yang mempengaruhi pernikahan anak usia dini adalah sebagai berikut:

1. Faktor Pemudah (Predisposing Factors). Rendahnya pengetahuan terhadap dampak kesehatan reproduksi disebabkan orang tua tidak mengetahui tentang dampak tersebut. Pengetahuan tentang kesehatan reproduksi sangat penting dijelaskan kepada remaja. Dengan adanya pengetahuan tersebut sehingga remaja lebih bertanggung jawab atas perbuatannya dan berpikir untuk menunda kegiatan seksual atau tidak melakukan pernikahan dini.

Tingkat pernikahan pada anak perempuan lebih rendah pada anak perempuan yang mampu menyelesaikan pendidikan menengah atas atau lebih tinggi.

2. Faktor Pemungkin (Enabling Factors). Status ekonomi keluarga yang tidak baik (kurang mampu/ pas-pasan) untuk membiayai hidup dan sekolah adalah salah satu faktor yang menyebabkan remaja menikah diusia dini. Utang keluarga maupun kemiskinan secara langsung dibebankan orang tua pada anak perempuan yang dianggap sebagai aset untuk segera dinikahkan agar beban keluarga berkurang. Perkawinan anak dinilai sebagai strategi koping ekonomi yang mengurangi biaya membesarkan anak perempuan. Dalam pengertian ini, kemiskinan menjadi alasan utama pernikahan anak karena dirasakan manfaatnya bagi keluarga dan anak perempuannya. Di masyarakat di mana pernikahan anak lazim terjadi, ada tekanan sosial yang kuat pada keluarga untuk menyesuaikan diri. Kegagalan untuk menyesuaikan diri seringkali dapat menyebabkan ejekan, ketidaksetujuan atau rasa malu keluarga.
3. Faktor Pendorong (Reinforcing Factors). Mempunyai hubungan yang baik dengan orang tuanya, namun orang tua kurang tegas dalam memberi sanksi. Mayoritas orang tua belum memahami akan pentingnya pendidikan. Peran orang tua dalam hal memberikan informasi mengenai seksualitas atau pun kesehatan reproduksi. Perempuan masih dianggap sebagai entitas yang harus diawasi, dilindungi, dan diarahkan, sehingga pernikahan usia anak dianggap sebagai wadah yang sah bagi sebagian masyarakat untuk dilaksanakan dengan dasar melindungi harkat dan martabat anak perempuan, ada tekanan besar pada orang tua untuk menikahkan anak perempuan lebih

awal untuk menjaga kehormatan keluarga dan meminimalkan risiko aktivitas atau perilaku seksual yang tidak pantas.

Perkawinan atau pertunangan anak-anak di beberapa bagian Afrika dan Asia dinilai sebagai cara untuk mengkonsolidasikan hubungan yang kuat antara keluarga, untuk menyegel kesepakatan atas tanah atau properti lainnya, atau bahkan untuk menyelesaikan perselisihan. Pernikahan juga bisa menjadi cara untuk mempertahankan hubungan etnis atau komunitas. (Sari *et al.*, 2019)

### **E. Tinjauan Umum Tentang *Transforming Growth Factor $\beta$ 1* (TGF $\beta$ 1)**

Air susu ibu (ASI) eksklusif membantu mencegah kejadian malnutrisi pada anak usia 0-24 bulan sehingga (ASI) dapat mencegah terjadinya stunting atau gagal tumbuh. Air susu ibu juga menghasilkan Transforming Growth Factor Beta (TGF  $\beta$ ) yang akan menyeimbangkan pro inflamasi dan anti inflamasi sehingga usus dapat berfungsi secara normal. (Permadi *et al.*, 2016)

ASI adalah cairan dinamis kompleks yang mengandung berbagai macam faktor seluler dan larut yang berpotensi memberikan perlindungan kepada bayi dan memodifikasi respons biologis dengan mengubah faktor pertumbuhan *Transforming Growth Factor* (TGF). TGF  $\beta$  paling sering dikaitkan dengan efeknya pada proliferasi dan diferensiasi sel namun ia juga memiliki fungsi imunoregulasi yang kuat, baik sebagai stimulasi maupun penghambat. Peran utama TGF  $\beta$  dalam ASI dianggap

imunosupresi seperti yang ditunjukkan oleh kelangsungan hidup tikus yang baru lahir. (Hawkes, Bryan and Gibson, 2002)

Cairan dan Air Susu Ibu, saat ini tidak ada dalam formula bayi komersial. Konsentrasi TGF- $\beta$  sangat bervariasi dalam ASI ibu selama menyusui, dengan kadar TGF- $\beta$ 2 beberapa kali lipat lebih tinggi daripada kadar TGF- $\beta$ 1. Kadar TGF- $\beta$  dalam ASI dari Ibu dari Bayi Prematur Kadar TGF- $\beta$ 1 dan TGF- $\beta$ 2 menurun secara postnatal dalam sampel susu, dengan sampel kolostrum menjadi yang paling tinggi. (Frost *et al.*, 2014). Sitokin dalam ASI memainkan peran penting dalam efek menguntungkan menyusui untuk melindungi bayi dari penyakit alergi dan infeksi. Secara khusus, faktor pertumbuhan-beta yang ditularkan melalui ASI (TGF- $\beta$ ) memiliki peran potensial yang penting dalam mengembangkan sistem kekebalan mukosa pada bayi. (Kondo *et al.*, 2011)

Terdapat perubahan tingkat sirkulasi Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) serum ibu pada semua tahap kehamilan lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa normal sehat tidak hamil. Rata-rata kadar TGF  $\beta$ 1 pada kehamilan 34 minggu ( $32,5 + 3,2$  ng / mL) secara signifikan lebih rendah daripada pada kehamilan normal ( $39,2 + 9,8$  ng / mL). Perubahan diferensial dalam kadar TGF  $\beta$ 1 ini diduga merupakan faktor modulasi penting dalam etiopatogenesis pertumbuhan janin intrauterin yang abnormal. (Singh *et al.*, 2013)

Selain itu, studi tentang ekspresi TGF  $\beta$  di plasenta janin yang pertumbuhannya terhambat mempunyai pengaruh penting dalam angiogenesis fotoplasenta. Sebuah penelitian kecil menemukan TGF  $\beta$ 1

pada trimester pertama ibu memiliki kadar yang lebih tinggi pada kehamilan yang dipengaruhi oleh pertumbuhan janin terhambat (FGR). Selain itu, kadar yang diukur dalam serum dari darah tali pusat janin yang mengalami pertumbuhan terhambat (fetal growth restriction) telah dilaporkan lebih tinggi dibandingkan dengan janin yang usianya sesuai dengan usia kehamilan (appropriate-for-gestational age). (Singh *et al.*, 2013)

Setelah implantasi, trofoblas melalui berbagai tahap diferensial, termasuk proliferasi, diferensiasi, dan invasi desidua untuk mendorong perkembangan plasenta dan kehamilan. Trofoblas secara terus menerus terpapar ke cairan endometrium yang mengandung sejumlah besar sitokin, hormon dan faktor pertumbuhan yang secara tepat mengatur semua proses yang disebutkan di atas baik dalam mode otokrin maupun parakrin untuk memastikan plasentasi absolut. Anggota dari superfamili beta faktor pertumbuhan transformasi termasuk di antara sitokin yang diekspresikan oleh endometrium dan beberapa dari mereka telah ditemukan mempengaruhi perkembangan plasenta. (Adu-Gyamfi, Ding and Wang, 2020)

Didapatkan kadar TGF  $\beta$ 1 menurun secara signifikan sejak 10 minggu hingga usia kehamilan 26 minggu, dari temuan ini TGF  $\beta$  1 dapat dikatakan mempunyai peran dalam modulasi pertumbuhan janin. Ada dua kemungkinan mekanisme yang memungkinkan modulasi ini diterapkan, yang pertama adalah pengaruhnya pada proliferasi hepatosit janin, pertumbuhan hati janin pada trimester ketiga menjadi salah satu penentu

utama ukuran saat lahir. Yang kedua adalah melalui efek TGF  $\beta$  pada pembentukan pembuluh darah plasenta. (Singh *et al.*, 2013)

Faktor pertumbuhan transformasi  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) adalah keluarga sitokin homodimerik yang mengatur proliferasi dan fungsi di banyak jenis sel. (Daopin *et al.*, 1992). Keluarga TGF  $\beta$ 1 memainkan peran penting dalam kondrogenesis selama perkembangan kerangka embrionik. Penelitian yang dilakukan sebelumnya, pemberian dosis tinggi TGF-  $\beta$  1 di hidrogel dapat digunakan untuk regenerasi tulang rawan. Hidrogel kitosan-gelatin ini mengandung faktor pertumbuhan transformasi  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) digunakan untuk kondrogenesis, sehingga TGF-  $\beta$ 1 memungkinkan memiliki peran dalam mempromosikan regenerasi jaringan tulang rawan seperti hialin. (Han *et al.*, 2015)

Pelepasan transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) dari tulang autologous secara signifikan meningkatkan aktivitas proliferasi dan produksi matriks kolagen sel yang diobati dengan BCM yang kemudian mempromosikan tahap selanjutnya dari diferensiasi dan pematangan osteoblas. (Asparuhova *et al.*, 2018a). Ada banyak efek TGF  $\beta$ 1 pada fungsi sel yang tidak terkait langsung dengan tindakannya pada proliferasi atau diferensiasi. Seperti banyak faktor pertumbuhan, TGF  $\beta$ 1 merangsang glukosa dan transportasi asam amino, serta glikolisis, dalam fibroblas. Tindakan yang lebih spesifik adalah peningkatan pembentukan kolagen dan fibronektin dalam sel. (Sporn *et al.*, 1986)

Pensinyalan TGF- $\beta$ 1 adalah faktor utama dalam produksi kolagen selama perkembangan. Dua pengangkut zink, ZIP7 dan ZIP13, memainkan

peran penting dalam perkembangan dermal. Ditemukan bahwa ekspresi ZIP13, meningkat dengan mentransformasikan pengobatan (TGF- $\beta$ 1), yang menunjukkan bahwa amplifikasi ZIP13 yang dimediasi TGF- $\beta$ 1 sangat penting untuk produksi kolagen selama perkembangan dermal. (M. G. Lee and Bin, 2019)

Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- $\beta$ 1) dalam (Ghadami et al, 2000), merupakan salah satu sitokin yang tergabung dalam Transforming Growth Factor Beta superfamily. TGF- $\beta$ 1 mensekresikan protein yang berperan dalam banyak fungsi seluler, termasuk mengendalikan pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel yang dikodekan oleh gen TGF $\beta$ 1 (Ashari, 2012).

TGF- $\beta$ 1 didalam jaringan tulang memegang peranan penting pada perkembangan dan perawatan yaitu mempengaruhi metabolisme tulang dalam proses keturunan sel-sel osteoklast maupun sel-sel osteoblast dalam lingkungan tulang (Ashari, 2012). Estrogen meningkatkan sekresi TGF  $\beta$ 1 yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (growth factor) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diserap oleh sel osteoklas. (Ashari, 2012)

Transformasi faktor pertumbuhan-beta (TGF- $\beta$ ) adalah sitokin multifungsi, yang banyak aktivitas sel dan jaringannya meliputi kontrol siklus-sel, regulasi perkembangan awal, diferensiasi, pembentukan matriks ekstraseluler, hematopoiesis, angiogenesis, kemotaksis, kekebalan fungsi, dan induksi apoptosis. Penghambatan pertumbuhan dan apoptosis dimediasi oleh TGF- $\beta$ . (Schuster and Krieglstein, 2002).



Sejumlah faktor pertumbuhan diperlukan untuk implantasi yang baik. Faktor-faktor ini meliputi (1) *Leukemia Inhibiting Faktor* (LIF) yang merupakan suatu sitokin, (2) Intergrin, yang memperantai interaksi antar sel; dan (3) *Transforming Growth Faktor beta* (TGF- $\beta$ ), yang menstimulasi pembentukan sinsitium dan menghambat invasi trofoblas. (Wisana, 2012)

Efek kemotaktik yang penting pada osteoblas manusia terlihat jelas pada konsentrasi rendah TGF -  $\beta$ 1. Telah dibuktikan bahwa TGF- $\beta$ 1 meningkatkan absorpsi osteoklas, dan bahwa pembentukan tulang baru dirangsang oleh injeksi in vivo TGF- $\beta$ 1. Lebih lanjut, terungkap bahwa TGF -  $\beta$ 1 yang dilepaskan oleh osteoklas merangsang pembentukan tulang baru dan mengurangi tingkat resorpsi tulang berikutnya. Studi terbaru menunjukkan bahwa pensinyalan TGF  $\beta$ 1 juga memulai diferensiasi osteogenik. Pensinyalan TGF  $\beta$ 1 membutuhkan perekrutan reseptor TGF  $\beta$  (TGF $\beta$ R) ke silia primer. (Zhang *et al.*, 2017)

Tulang dibentuk melalui dua fase berbeda: osifikasi endokondrial, di mana model tulang rawan digantikan oleh tulang, dan osifikasi intra membran, di mana tulang dibentuk langsung dari kondensasi sel mesenkim tanpa perantara tulang rawan. Osteoblas bertanggung jawab untuk pembentukan tulang, sedangkan osteoklas adalah sel penyerap tulang.

TGF- $\beta$  pertama kali mentransmisikan sinyal melintasi membran plasma melalui pembentukan kompleks heteromerik reseptor serin / treonin kinase tipe I dan tipe II spesifik. Reseptor tipe I difosforilasi mengikuti aktivasi reseptor tipe II tertentu. Reseptor tipe I yang teraktivasi memulai pensinyalan intraseluler melalui fosforilasi protein Smad tertentu, R-Smads.

R-Smads yang teraktivasi membentuk kompleks dengan co-Smad dan Smad4 dan kemudian ditranslokasi ke dalam nukleus untuk mengarahkan respon transkripsi. Sel T regulator (Treg) memainkan peran penting dalam regulasi kekebalan. Untuk fungsi kekebalan yang tepat, juga 26 elemen seperti zink, dan sitokin anti-inflamasi termasuk faktor pertumbuhan transformasi beta1 (TGF- $\beta$ 1) dan interleukin (IL)-10 sangat diperlukan. Oleh karena itu, pengaruh TGF- $\beta$ 1, IL 28 dan suplementasi zink pada diferensiasi sel Treg dapat diselidiki. (Martina, Steffen K. Meurer, 2016)

#### **F. Tinjauan Umum *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)**

*Brain Derived Neurotrophin Factor* (BDNF) adalah protein yang berlimpah di otak dan saraf perifer, yang mempengaruhi perkembangan saraf, pertumbuhan dan kelangsungan hidup. (BDNF) adalah suatu neurotrophin yang berperan dalam perkembangan sinaps, plastisitas sinaps dan fungsi kognitif. Pada masa perkembangan otak, BDNF mempunyai peranan meregulasi cell survival dan kematian sel yang terprogram (apoptosis). BDNF berperan pada fungsi fisiologis SSP dan perkembangan maturasi korteks dan plastisitas sinaps. Kadar BDNF yang beredar dalam sirkulasi saat istirahat dan selama latihan 70-80% berasal dari otak. (Ardiani, Defrin and Yetti, 2019)

Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) adalah neurotrophin yang penting untuk perkembangan saraf dan kelangsungan hidup, plastisitas sinaptik, dan fungsi kognitif. BDNF adalah protein yang disekresikan untuk kelangsungan hidup dan pengaturan kabel pusat dan sistem saraf tepi. BDNF disintesis sebagai prekursor (pro-BDNF) dan

dibelah oleh protease untuk menghasilkan bentuk matang dan aktif C-terminal. Ekspresi, sekresi, dan aktivitas BDNF bergantung pada aktivitas saraf. BDNF melindungi saraf di hipokampus, terutama melawan kerusakan iskemik, mencegah akumulasi dan peningkatan peroksida enzim antioksidan. (Travaglia and La Mendola, 2017)

Faktor neurotrofik yang diturunkan dari otak neurotropin (BDNF) secara kritis memodulasi plastisitas Sistem Saraf Pusat (SSP) dengan spektrum aktivitas yang luas yang menyebar dari diferensiasi saraf dan kelangsungan hidup hingga sinaptogenesis dan plastisitas sinaptik. BDNF disintesis sebagai pra-pro-BDNF, bentuk prekursor, dibelah menjadi pro-BDNF dilepaskan di ruang ekstraseluler, dan kemudian dibelah menjadi mitranya yang matang (mBDNF) oleh protease ekstraseluler seperti plasmin atau metaloproteinase (MMPs), seperti MMP-2 dan mBDNF dan reseptor pilihannya TrkB memainkan peran penting dalam modifikasi morfologi duri terkait plastisitas. Regulasi morfologi tulang belakang mewakili dasar fisik dari proses pembelajaran dan memori, sebuah fenomena yang didefinisikan sebagai plastisitas struktural. (Frazzini, Granzotto, Bomba, *et al.*, 2018)

BDNF, melalui reseptornya TrkB, mempengaruhi diferensiasi, morfologis perkembangan neuron, serta konektivitas sinaptiknya. BDNF terlibat dalam plastisitas sinaptik dan memiliki peran dalam jangka panjang, yang merupakan penguatan sinaptik persisten, secara luas dianggap sebagai salah satu mekanisme seluler utama yang mendasari pembelajaran dan Memori. Menariknya, ada tumpang tindih yang signifikan

antara area otak yang ditandai dengan ion logam dengan area di mana BDNF menggunakan aktivitas biologisnya. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa ion logam, terutama seng, dapat memodulasi aktivitas BDNF. (Travaglia and La Mendola, 2017)

*Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) merupakan salah satu protein yang dibutuhkan untuk pertumbuhan neuron. Selama itu, Masa perkembangan BDNF berperan dalam pertumbuhan saraf, diferensiasi, perbaikan, dan kelangsungan hidup sel saraf. Pada penelitian dari kelompok tertentu menemukan bahwa BDNF juga memiliki peran penting selama implantasi periode perkembangan plasenta dan perkembangan pertumbuhan janin. BDNF dikenal memiliki peran penting mengatur angiogenesis yang diperlukan untuk perkembangan plasenta. Karena peran ini, defisiensi BDNF akan menyebabkan gangguan pertumbuhan plasenta yang pada akhirnya akan menyebabkan gangguan pertumbuhan janin atau hambatan pertumbuhan intrauterin (IUGR). (Ardiani, Defrin and Yetti, 2019)

BDNF memberikan peristiwa pensinyalan cepat yang mengatur plastisitas sinaptik. Misalnya, menginduksi fosforilasi sinapsin dan dengan demikian meningkatkan pelepasan glutamat dan GABA. BDNF juga dapat meningkatkan masuknya ion melalui reseptor N-metil-D-aspartat dan kemudian kekuatan sinaptik. Dengan demikian, BDNF mampu mengatur plastisitas sinaptik dan temuan terbaru menunjukkan bahwa gangguan mood akan dikaitkan dengan perubahan dalam pemrosesan informasi dalam jaringan saraf. Sebagian besar BDNF netral disekresikan dalam

bentuk pro (proBDNF) yang kemudian diubah menjadi bentuk dewasa (mBDNF) oleh pembelahan en-doproteolitik. (Grande *et al.*, 2010)

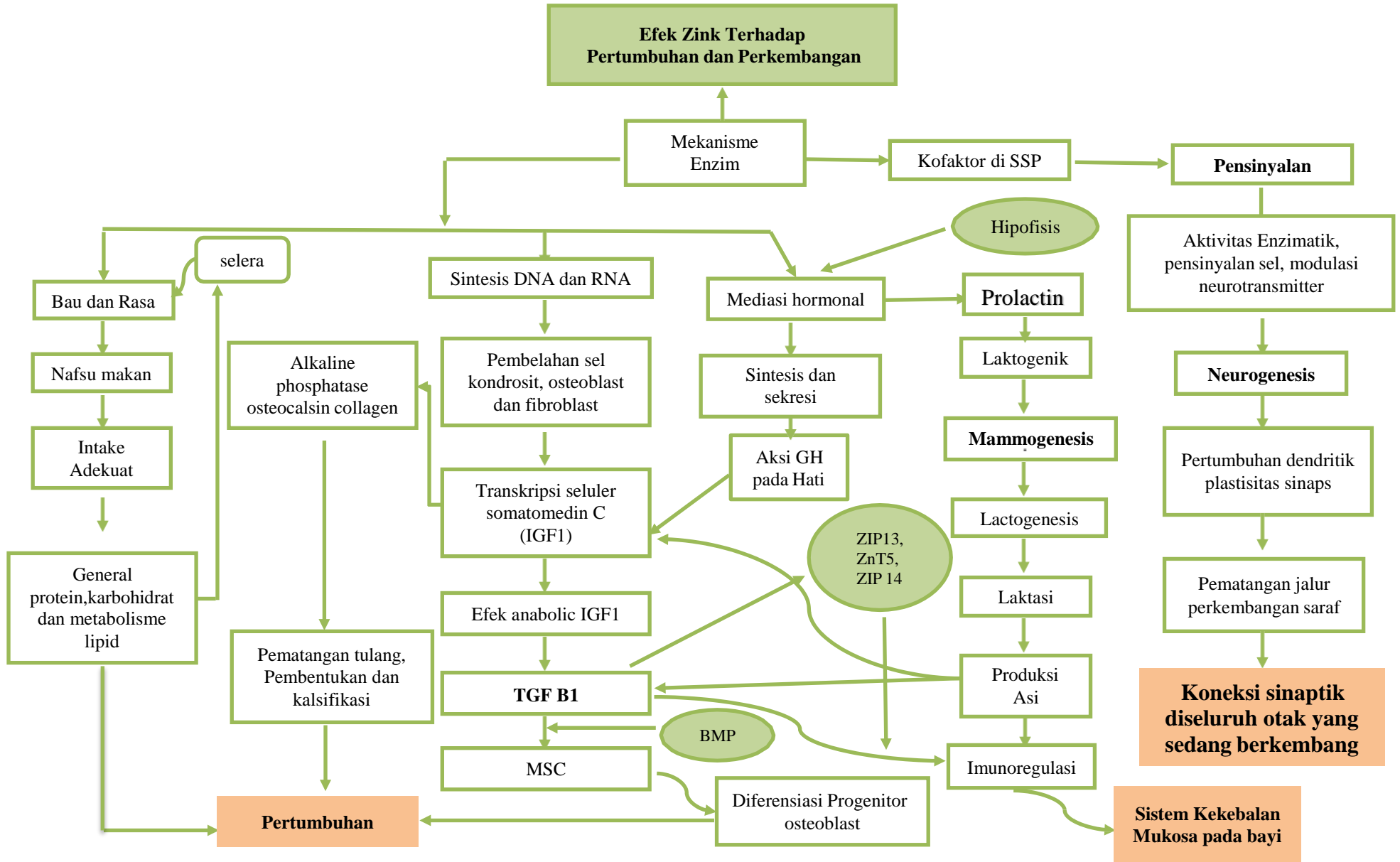
Zink di sistem saraf pusat, selain melakukan struktural, kofaktor, dan pengaturan fungsi, juga terkonsentrasi di vesikula sinaptik. Zink vesikuler ditemukan di sumsum tulang belakang dan otak kecil. Sebagian besar dari zink vesikuler ditemukan dalam neuron glutamatergic meskipun tidak semua neuron glutamatergic mengandung zink, namun glutamatergic berperan penting dalam neurotransmisi dalam plastisitas. (Nakashima and Dyck, 2009)

Jejak logam zink adalah biofaktor yang memainkan peran penting dalam sistem saraf pusat sepanjang umur dari perkembangan otak neonatal awal hingga pemeliharaan fungsi otak pada orang dewasa. Pada tingkat molekuler, zink mengatur ekspresi gen melalui aktivitas faktor transkripsi dan bertanggung jawab atas aktivitas lusinan enzim kunci dalam metabolisme saraf. Pada tingkat sel, zink adalah modulator aktivitas sinaptik dan plastisitas neuronal baik dalam perkembangan maupun dewasa. (Dingin *et al.*, 2012)

Plastisitas saraf menggambarkan keserbagunaan konektivitas dan sirkuit saraf yang direspons oleh sistem saraf dan beradaptasi dengan perubahan kondisi tubuh dan lingkungan. Di antara gen yang terlibat dalam modulasi aktivitas neuron, faktor neurotropik (NTFs), khususnya keluarga neurotrophin dari sinyal protein, memainkan peran penting dalam perkembangan otak dan di masa dewasa memodulasi pertumbuhan dan pemodelan aksonal dan dendritik, membran reseptor, pelepasan

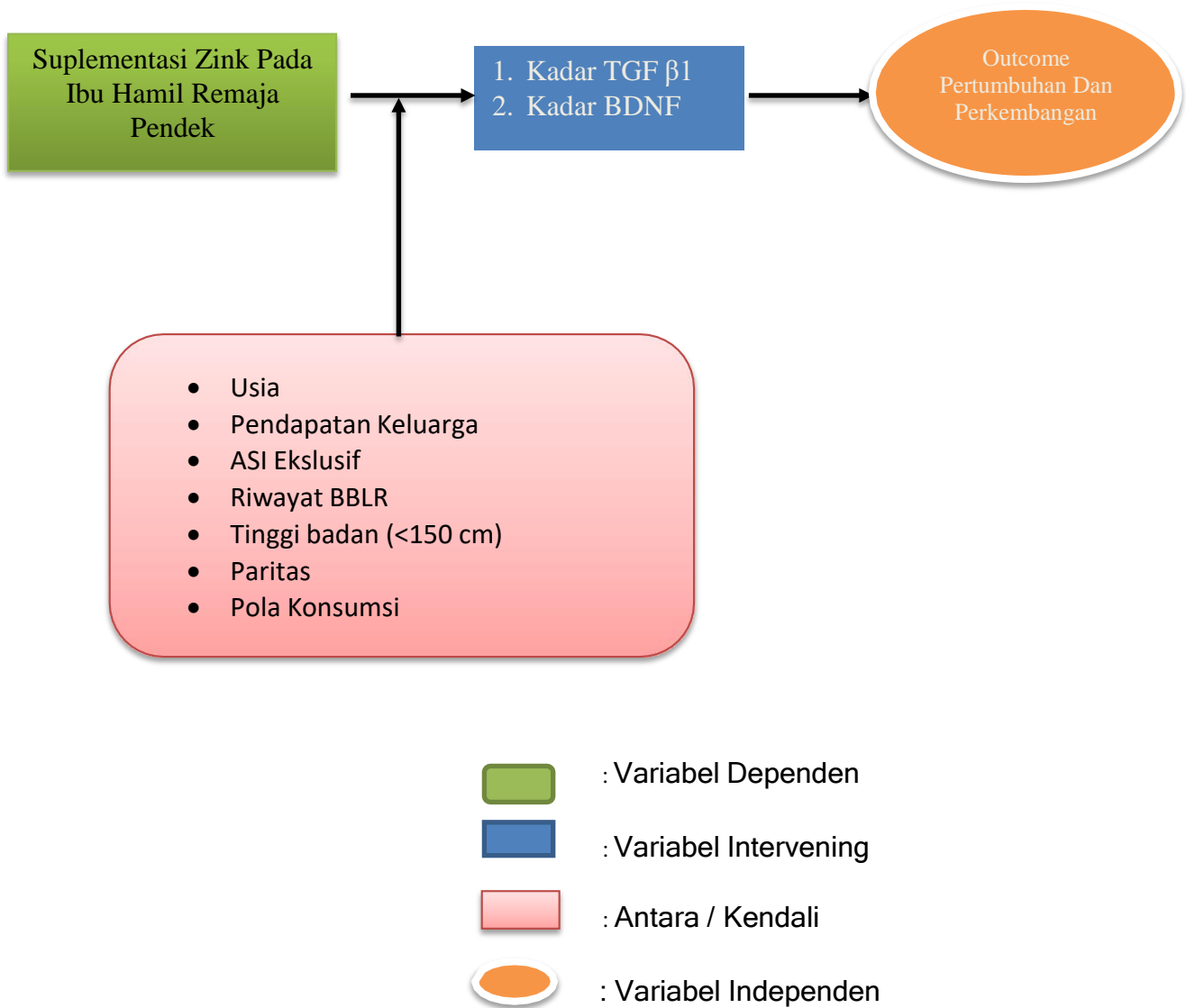
neurotransmitter, dan pembentukan dan fungsi sinaps. Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) serta faktor pertumbuhan saraf (NGF) adalah neurotrofin yang paling banyak dipelajari dan memiliki karakter terbaik dari sistem saraf pusat (SSP), di mana mereka terlibat dalam perkembangan dan pemeliharaan fungsi fisiologis otak. (Sangiovanni, Brivio, Agli, *et al.*, 2017)

## Kerangka Teori



Bagan 2.1. Kerangka Teori (Brandao-Neto *et al.*, 1995 & Daud 2007) (Sriraman, 2017) (Pillay and Davis, 2018)

### G. Kerangka Konsep



Bagan 2.2. Kerangka Konsep



## H. Hipotesis Penelitian

- a. Ada peran zink terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan bayi ibu remaja pendek dan kek usia 0-6 Bulan
- b. Ada perbedaan kadar serum TGF  $\beta$ 1 pada bayi ibu remaja pendek yang diberikan suplemen zink sejak kehamilan trimester III sampai 3 bulan menyusui dengan bayi ibu remaja pendek yang hanya diberikan pada saat kehamilan trimester III saja.
- c. Ada perbedaan kadar serum BDNF Bayi ibu hamil remaja pendek yang diberikan suplemen zink sejak kehamilan trimester III sampai 3 bulan menyusui dengan bayi ibu remaja pendek yang hanya diberikan pada saat kehamilan trimester III saja.