

KARYA AKHIR

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

***ASSOCIATION OF CORD BLOOD SERUM ZINC LEVELS WITH
INTRAUTERINE GROWTH STATUS IN ATERM NEONATES***

**KHARISMA ANDI AKHMAD
C105 181 009**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

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

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

KHARISMA ANDI AKHMAD

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

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

Disusun dan diajukan oleh:

KHARISMA ANDI AKHMAD
NIM: C105181009

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 Februari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pendamping,

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

Ketua Program Studi,

Zah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 198212 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,

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



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kharisma Andi Akhmad

Nomor Mahasiswa : C105 18 1 009

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, 18 Mei 2024

Yang menyatakan,



Kharisma Andi Akhmad



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

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

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

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

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

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas diannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada entrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu hatan Anak, Universitas Hasanuddin.



2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Hj. St. Saleha**, ayahanda **Alm. Andi Akhmad**, serta ibunda mertua saya **Hj. Hafni Ismail** dan ayahanda mertua saya **Alm. H. Agar Jaya** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Istri tercinta saya **dr. Siti Aisyah Permatasari** dan anak kesayangan saya **Andi Shanum Kayla Azzahra** dan **Andi Ahmad Shaqil Atharrazka** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **Zulfikat Andi Akhmad, S.T** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya selama menjalani proses Pendidikan.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama *Angkatan Juli 2018* : **dr. Zulfi Hidayat, Sp.A**, **dr. Nursyamsuddin Mogana, Sp.A**, **dr. Dian Angraeni Hafid, Sp.A**, **dr. A. Utari Dwi Rahayu, Sp.A**, **dr. Utari Prasetyaningrum, Sp.A**, **dr. Min Ayatina, Sp.A**, **dr. Abdi Dwiyanto, Sp.A**, **dr. Nurfajrin Utami, Sp.A**, dan **dr. Gracia, Sp.A** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis alani pendidikan.

Ja pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang membantu menyelesaikan karya akhir ini.



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

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

Makassar, April 2024

Kharisma Andi Akhmad



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

KHARISMA ANDI AKHMAD. *Hubungan Kadar Zinc Serum dengan Status Pertumbuhan Intrauterin pada Bayi Cukup Bulan* (dibimbing oleh Ema Alasiry dan A. Dwi Bahagia Febriani).

Pertumbuhan janin terhambat adalah suatu kondisi yang terjadi karena berbagai penyebab dan merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas janin dan neonatal. Zinc adalah mineral yang dikenal penting untuk banyak fungsi biologis. Kekurangan zinc selama kehamilan memiliki efek buruk pada janin, termasuk masalah dengan pembatasan pertumbuhan intrauterin. Metode penelitian yang digunakan ialah *cross-sectional* untuk menganalisis hubungan antara kadar zinc serum darah tali pusat dan status pertumbuhan intrauterin bayi cukup bulan. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Ibu dan Anak St. Khadijah dan Rumah Sakit Ibu dan Anak Fatimah, Makassar, Indonesia dari bulan April 2023 - Desember 2023. Sebanyak 90 sampel ditempatkan ke dalam dua kategori, yaitu 54 sampel dengan *small for gestational age* (SGA) dan 36 sampel dengan *appropriate for gestational age* (AGA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar zinc serum darah umbilikal yang signifikan dengan status pertumbuhan intrauterin, $p\text{-value} < 0.001$ ($p < 0,04$). Tingkat median zinc pada kelompok SGA adalah $46,99 \mu\text{g/dL}$ dengan kisaran $29,07\text{-}57,25 \mu\text{g/dL}$ dan tingkat median zinc pada kelompok AGA adalah $52,84 \mu\text{g/dL}$ dengan kisaran $39,11\text{-}64,44 \mu\text{g/dL}$. Dapat disimpulkan bahwa bayi cukup bulan dengan SGA cenderung memiliki kadar zinc serum darah umbilikal yang lebih rendah daripada bayi cukup bulan dengan AGA. Kedua bayi cukup bulan dengan SGA dan AGA cenderung memiliki kadar zinc serum darah umbilical yang lebih rendah daripada nilai normal. Suplementasi zinc rutin saat lahir harus dipertimbangkan pada neonatus terutama di SGA untuk mengurangi efek yang tidak diinginkan dari kekurangan zinc.

Kata kunci: bayi cukup bulan, zinc, serum darah tali pusat, kecil masa kehamilan



ABSTRACT

KHARISMA ANDI AKHMAD. *Association of Cord Blood Serum Zinc Level with Intrauterine Growth Status in Aterm Neonates* (supervised by Ema Alasiry and A. Dwi Bahagia Febriani)

Intrauterine growth restriction is a condition that occurs due to the various causes and is an important cause of the fetal and neonatal morbidity and mortality. Zinc is an essential mineral known to be important for many biological functions. The zinc deficiency during pregnancy has the adverse effects on the fetal including the problems with the intrauterine growth restriction. This cross-sectional study was used to analyze the relationship between the umbilical cord blood serum zinc levels and the intrauterine growth status of the term babies. This study was conducted in Khadijah Mother-Child Hospital and Fatimah Mother- Child Hospital, Makassar, Indonesia, from April to December 2023. In this study, 90 samples were placed into the two categories: 54 samples with the Small for Gestational Age (SGA) and 36 samples with the Appropriate for Gestational Age (AGA). The research result indicates that there is the significant difference in the umbilical blood serum zinc level with the intrauterine growth status, p-value <0.001 ($p <0.04$). The median zinc level in the SGA group is $46.99 \mu\text{g/dL}$ with the range of $29.07\text{-}57.25 \mu\text{g/dL}$, and the median zinc level in the AGA group is $52.84 \mu\text{g/dL}$ with the range of $39.11\text{-}64.44 \mu\text{g/dL}$. The research shows that the term babies with SGA tend to have the lower umbilical blood serum zinc levels than the term babies with AGA. Both term babies with SGA and AGA tend to have the umbilical blood serum zinc levels that are lower than the normal values. Routine zinc supplementation at birth should be considered in the neonates especially in SGA to reduce the untoward effects of the zinc deficiency.

Keywords: Term babies, zinc, umbilical blood serum, Small for Gestational Age



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah.....	5
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1. Tujuan Umum	5
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Hipotesis Penelitian	6
I.5. Manfaat Penelitian	6
I.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu	6
I.5.2 Manfaat untuk aplikasi	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
II.1. Bayi Cukup Bulan.....	7
II.1.1 Definisi dan Klasifikasi.....	7
II.1.2 Epidemiologi	8
II.1.3 Penyebab Bayi Prematur.....	8
II.1.4 Menentukan Usia Gestasi Bayi Baru Lahir.....	10
II.1.5 Kurva Pertumbuhan Intrauterin.....	12
II.1.6 Pertumbuhan Intrauterin.....	13
i Pusat	18
k.....	19
.1 Struktur dan Fungsi Zink	19
.2 Prevalensi Defisiensi Zink	21
.3 Metabolisme Zink	21



II.3.4	Peranan Zink dalam Pertumbuhan	24
II.3.4.1	Peran Zink dalam Replikasi DNA.....	25
II.3.4.2	Peran Zink dalam sintesis pada sel yang dikultur	30
II.3.4.3	Zink dan Signal Transduksi Mitogen	31
II.3.5	Pengukuran Kadar Zink pada Bayi Baru Lahir.....	32
II.4	Hubungan Kadar Zink Serum dengan Status pertumbuhan Intrauterin pada Bayi Cukup Bulan	34
II.5	Kerangka Teori	38
BAB III KERANGKA KONSEP.....		39
BAB IV METODE PENELITIAN		40
IV.1	Desain Penelitian	40
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	40
IV.3	Populasi Penelitian	40
IV.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	40
IV.5	Perkiraan Besar Sampel	40
IV.6	Kriteria Inklusi, Kriteria Eksklusi dan Kriteria Drop Out.....	41
IV.6.1	Kriteria Inklusi	41
IV.6.2	Kriteria Eksklusi.....	41
IV.7	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	41
IV.8	Cara Kerja.....	42
IV.8.1	Alokasi Subjek	42
IV.8.2	Alur Penelitian.....	43
IV.8.3	Cara Penelitian (Pengukuran dan Intervensi).....	44
IV.8.3.1	Pencatatan Data Sampel	44
IV.8.3.2	Prosedur Pemeriksaan Bayi Baru Lahir.....	44
IV.8.3.3	Prosedur Pemeriksaan Kadar Zink Serum.....	44



IV.9	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	44
IV.9.1	Identifikasi Variabel.....	44
IV.9.2	Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran	45
IV.9.3	Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya	45
IV.10	Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	45
IV.10.1	Definisi operasional.....	45
IV.10.2	Kriteria Objektif	46
IV.11	Pengolahan dan Analisis Data.....	47
IV.11.1	Analisis Univariat.....	47
IV.11.2	Analisis Bivariat	47
BAB V	HASIL PENELITIAN	50
V.1.	Jumlah Sampel.....	50
V.2.	Karakteristik Subjek.....	51
V.3.	Evaluasi Kadar Zink Serum.....	52
BAB VI	PEMBAHASAN	53
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	60
VII.1.	Kesimpulan	60
VII.2.	Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	66



DAFTAR TABEL

Tabel 1	Alat Diagnostik Untuk Diagnosis Defisiensi Zink.....	33
Tabel 2.	Subyek penelitian berdasarkan pertumbuhan intrauterin .	51
Tabel 3.	Perbandingan kadar zink serum dan status pertumbuhan intrauterin	52



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Kriteria Fisik Untuk Maturitas.....	11
Gambar 2	Kriteria Neuromuskular Untuk Maturitas.....	11
Gambar 3	Skor Intrepetasi Untuk Maturitas.....	12
Gambar 4	Kurva Lubhenco.....	13
Gambar 5	Pengaturan Pertumbuhan Janin.....	15
Gambar 6	Peran Zink Dalam Menstabilkan Struktur Kuaterner Protein..	20
Gambar 7	Absorpsi Zink Dalam Tubuh.....	23
Gambar 8	Aksi Zink Pada Pertumbuhan Tulang Longitudinal.....	26
Gambar 9	Efek Defisiensi Zink Pada Proses Metabolisme Yang Berkaitan Dengan Pertumbuhan.....	27
Gambar 10	Efek Defisiensi Zink Pada Growth Hormone (GH)- <i>insulin-like growth factor factor-I (IGF-I) Axis</i> Pada Tikus.....	30
Gambar 11	<i>Insulin-like growth factor</i> yang berhubungan dengan kaskade pensinyalan intraseluler, yang memediasi proliferasi sel.....	31



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Rekomendasi Persetujuan Etik	66
Lampiran 2	Izin Penelitian	67



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR SINGKATAN

AGA	: <i>Appropriate for Gestational Age</i>
ALS	: <i>Acid-Labile Subunit</i>
BMK	: Besar Masa Kehamilan
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
BCB	: Bayi Cukup Bulan
BKB	: Bayi Kurang Bulan
Ca ²⁺	: Ion Kalsium
CAMPK	: <i>Calmodulin Aktivasi Protein Kinase-2</i>
Cd	: Cadmium
Cdc25C	: <i>Cell Division Cycle 25C</i>
cdk1	: <i>Cyclin-dependent kinase 1</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
cGMP	: <i>cyclic guanosine monophosphate</i>
CRH	: <i>Corticotrophin Releasing Hormone</i>
dB	: <i>desibel</i>
DDR1	: <i>Discoidin Domain Receptor 1</i>
EGF-R	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
GLUT3	: <i>Glucose Transporter 3</i>
DTPA	: <i>Diethylene Triamine Pentaacetic Acid</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DMT1	: <i>Divalent Metal Transporter 1</i>
DTPA	: <i>Diethylene Triamine Pentaacetic Acid</i>
Grb-2	: <i>Growth Factor Receptor Bound Protein 2</i>
GH-V	: <i>Growth Hormone-Variant</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GHR	: <i>Growth Hormone Receptor</i>
GHBP	: <i>Growth Hormone Binding Protein</i>
HCG	: <i>Hormon Chorionic Gonadotropin</i>
HHS-R	: <i>Hepatic Heavy Metal ion Stimulated-Receptor</i>
HPA	: <i>Hypothalamic Pituitary Adrenal</i>
	Hari Pertama Haid Terakhir
	<i>Hormone Placenta Lactogen</i>
	<i>Insulin Growth Factor</i>
	<i>Insulin Growth Factor-1</i>



IGF1R	: <i>Insulin Growth Factor-1 Receptor</i>
IGF2R	: <i>Insulin Growth Factor-2 Receptor</i>
IGF-2	: <i>Insulin Growth Factor-2</i>
IGFBP-1	: <i>Insulin Growth Factor Binding Protein -1</i>
IGFBP-4	: <i>Insulin Growth Factor Binding Protein -4</i>
IGFBP-5	: <i>Insulin Growth Factor Binding Protein -5</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IRS 1/2	: <i>Insulin Receptor Sub Unit 1 atau 2</i>
IRA	: <i>Insulin Receptor A</i>
IRB	: <i>Insulin Receptor B</i>
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Retardation</i>
KMK	: <i>Kecil Masa Kehamilan</i>
LGA	: <i>Large for Gestational Age</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MMP	: <i>Matrix Metaloproteinase</i>
mTOR	: <i>mammalian target of rapamycin</i>
MTs	: <i>Metalothioneins</i>
MTF-1	: <i>Metal Response Element-Binding Transcription Factor-1</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NF-B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NICU	: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NK cel	: <i>Natural Killer Cell</i>
NMDA	: <i>N-methyl D-aspartate</i>
NICU	: <i>Neonatalogi Intensive Care Unit</i>
PAPP-A	: <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein A</i>
PDE	: <i>Fosfodiesterase</i>
PGH	: <i>Placenta Growth Hormone</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PMA	: <i>Phorbol myristate acetate</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>
PTP	: <i>Protein Tirosin Fosfatase</i>
	: <i>P70S6 kinase</i>
	: <i>Ribonucleic acid</i>
	: <i>Reactive Oxygen Species</i>



Shc	: <i>Src homology 2 domain-containing transforming protein</i>
SLC	: <i>Solute-Linked Carrier</i>
SLC2A3	: <i>Solute Carrier Family 2 Member 3</i>
SGA	: <i>Small for Gestational Age</i>
SMK	: <i>Sesuai Masa Kehamilan</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNFR	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TF	: <i>Transcription Factor</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ZIP	: <i>Zrt-/Irt-like proteins (zinc importer)</i>
Zn ²⁺	: <i>Ion Zink</i>
ZnT	: <i>Zn Transporter</i>
Zrt	: <i>Zinc transporter proteins</i>



BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Periode neonatal merupakan periode perubahan fisiologis paling dramatis yang terjadi selama hidup manusia. Saat sistem pernapasan dan kardiovaskular berubah segera saat lahir sedangkan sistem organ lain berkembang perlahan seiring waktu hingga transisi dari fisiologi intrauterin ke maturasi selesai. Masa transisi bayi baru lahir merupakan masa kritis bagi manusia untuk beradaptasi dengan kehidupan di luar kandungan (Doherty et al., 2022). Periode intrauterin termasuk periode sensitif karena masalah yang timbul selama periode intrauterin, dapat bersifat permanen dan tidak dapat diubah. Gangguan pertumbuhan pada periode intrauterin tidak hanya meningkatkan morbiditas dan mortalitas bayi baru lahir, namun juga berdampak jangka panjang ketika dewasa. Bayi yang mengalami gangguan pertumbuhan intrauterin dapat bermanifestasi sebagai bayi dengan status pertumbuhan kecil masa kehamilan (KMK) pada saat lahir (Kaijser M, et al.2008). *Intrauterine growth restriction* (IUGR) suatu kondisi yang terjadi karena berbagai sebab dan merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas janin dan neonatal (Sharma et al., 2016).

Insiden IUGR enam kali lebih tinggi di negara berkembang jika dibandingkan dengan negara maju, dan insiden ini bisa lebih tinggi lagi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Insidensi IUGR berbeda antar negara, populasi, dan ras meningkat dengan menurunnya usia kehamilan. Sejumlah besar bayi IUGR terlihat di benua Asia, yang menyumbang sekitar 75% dari semua bayi yang terdampak IUGR. Di negara-negara benua Asia, insiden tertinggi untuk berat badan lahir rendah (KMK) terlihat dalam urutan menurun di negara-negara berikut: India, Pakistan, Sri Lanka, Kamboja, Vietnam dan Filipina, Thailand, dan Republik Rakyat Tiongkok (RRC) (Sharma et al., 2016).



Analisis *Child Health Epidemiology Reference Group* (CHERG) menunjukkan bayi dengan status pertumbuhan IUGR dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian neonatal dan setelah masa neonatal (1,83 kasus untuk kematian neonatal, dan 1,90 kasus untuk kematian bayi) dibandingkan bayi dengan status pertumbuhan intrauterin SMK (Lee et al., 2017). Bayi cukup bulan (BCB) dengan KMK juga mempunyai 20 kali lebih mungkin mengalami komplikasi dan meninggal dibandingkan dengan bayi dengan berat badan normal. Bayi KMK berisiko mengalami defisit kognitif, keterlambatan motorik, cerebral palsy, dan masalah perilaku dan psikologis lainnya (Basel et al., 2020).

Bayi dengan status pertumbuhan IUGR dapat disebabkan oleh kekurangan nutrisi di dalam kandungan. Nutrisi pada pertumbuhan intrauterin sangat penting untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin. Kebutuhan nutrisi ibu hamil meningkat tidak hanya makronutrien tetapi juga mikronutrien. Mikronutrien, vitamin dan mineral yang dapat didapat dari makanan sangat penting untuk aktivitas biologis. Status mikronutrien sangat bervariasi selama kehamilan dan disetiap populasi. Wanita di negara berpenghasilan rendah sering memasuki kehamilan dengan kekurangan gizi dan kebutuhan nutrisi pada kehamilan dapat memperburuk defisiensi mikronutrien dengan konsekuensi pertumbuhan pada janin (Gernand et al., 2016).

Beberapa tahun terakhir, zink sebagai mikronutrien penting dalam kehidupan menjadi perhatian. Secara global, prevalensi defisiensi zink adalah 31% (4% hingga 73%). Prevalensi tertinggi didapatkan di Asia Tenggara dan Selatan yaitu 34%-73% (Marlia et al., 2015). Wanita hamil dan anak usia < 5 tahun adalah kelompok berisiko tertinggi untuk kekurangan zink (Bailey et al., 2015). Diperkirakan 82% wanita hamil di seluruh dunia memiliki asupan zink lebih rendah dari asupan makanan yang

rekomendasikan, dan ini diperkirakan hampir 100% terjadi di negara-negara berkembang (Yu et al., 2016).



Defisiensi zink merupakan salah satu defisiensi mikronutrien yang lazim di seluruh dunia. Namun, implementasi program pencegahan dan pengendalian defisiensi zink masih jarang dilakukan karena kurangnya data tentang defisiensi zink pada populasi berisiko tinggi. Beberapa penelitian di Indonesia mengamati bahwa wanita hamil dan ibu menyusui rentan terhadap defisiensi zink. Sampai saat ini, Indonesia belum mempunyai data yang berskala luas mengenai defisiensi Zink. Studi berskala kecil (1997–1999) di Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Lombok memperlihatkan prevalensi defisiensi Zink pada bayi berkisar 6%–30% (Agustian et al., 2009).

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

Zink adalah mineral esensial yang dikenal penting untuk banyak fungsi biologis termasuk sintesis protein, pembelahan sel, dan metabolisme asam nukleat (Darnton-Hill et al., 2013). Kekurangan zink selama kehamilan memiliki efek buruk pada ibu dan janin termasuk masalah hambatan pertumbuhan intrauterin (Kumera et al., 2015)

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

(Darnton-Hill et al., 2013).

Zink adalah kofaktor beberapa reaksi enzimatik, termasuk sintesis asam nukleat dan protein, transportasi oksigen dan fosforilasi oksidatif



sehingga defisiensi zink dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan. Zink tidak hanya mempengaruhi aktivitas *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) tetapi juga *Insulin Growth Factor-2* (IGF-2) yang berperan sebagai hormon pertumbuhan janin (Yang et al., 2017). Pada tikus ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa IGF-1 dan IGF-2, serta protein pengikatnya dan reseptornya, adalah pengatur utama pertumbuhan janin (Finken et al., 2018). Pada bayi yang lahir KMK terjadi penurunan ekspresi IGF-1 dan aktivitas IGFBP-1 (*Insulin Growth Factor Binding Protein -1*). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan positif antara kadar IGF-1 serum darah tali pusat dengan berat lahir dan penurunan konsentrasi IGF-1 serum pada bayi dengan gangguan pertumbuhan intrauterin (Akram et al., 2011). Status pertumbuhan IUGR dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui hubungan status pertumbuhan intrauterin dengan kadar zink serum darah tali pusat pada bayi cukup bulan.

Bayi dengan defisiensi zink juga berisiko tinggi untuk mengalami gangguan pertumbuhan sehingga meningkatkan risiko 2,8 kali mengalami KMK yang disebabkan suplai zink ibu ke janin. Dalam penelitian menemukan bahwa kadar zink serum ibu dari bayi baru lahir KMK rendah secara signifikan dan defisiensi ini berkorelasi dengan defisiensi zink pada masa neonatus. Pada studi oleh Ashraf dkk, di mana mereka menemukan zink serum yang lebih rendah pada ibu neonatus KMK dibandingkan dengan zink serum pada ibu neonatus SMK. Mereka juga menunjukkan bahwa kadar zink berkorelasi positif dengan berat badan lahir dan bayi KMK memiliki kadar zink yang lebih rendah, yang mungkin merupakan faktor independen yang mempengaruhi berat badan lahir (Ashraf et al., 2005). Kekurangan zink selama masa pertumbuhan intrauterin, tidak hanya menyebabkan kegagalan pertumbuhan intrauterin, juga dapat berdampak an pertumbuhan pascanatal, apabila status zink yang rendah : hingga kehidupan pascanatal (Macdonald et al, 2000).



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

I. 2. Rumusan Masalah

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

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

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar zink serum (darah tali pusat) dengan status pertumbuhan intrauterin pada BCB



Tujuan Khusus

Mengukur kadar zink serum (darah tali pusat) BCB, KMK.

2. Mengukur kadar zink serum (darah tali pusat) BCB, SMK.
3. Membandingkan kadar zink serum (darah tali pusat) BCB SMK dan kadar zink serum (darah tali pusat) BCB KMK.

I.4 Hipotesis Penelitian

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

I.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu

1. Memberikan informasi ilmiah tentang status pertumbuhan intrauterin pada bayi cukup bulan
2. Untuk memberikan konfirmasi ilmiah tentang peranan zink dalam pertumbuhan dan perkembangan intrauterin pada bayi cukup bulan.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjut suplementasi zink pada ibu hamil untuk mendukung pertumbuhan intrauterin janin.

1.5.2 Manfaat untuk aplikasi

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi tentang manfaat mikronutrien zink pada ibu hamil dalam mendukung pertumbuhan intrauterin janin
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi tentang mikronutrien zink pada bayi cukup bulan di *Neonatalogi Intensive Care Unit (NICU)*.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi bagi orang tua tentang pentingnya mikronutrien zink pada bayi < membantu pertumbuhan dan perkembangannya.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Bayi Cukup Bulan

II.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Kelahiran cukup bulan didefinisikan sebagai antara 37 dan 42 minggu dan digunakan untuk menggambarkan waktu yang optimal untuk luaran yang baik bagi ibu dan bayi. *International Classification of Diseases* mendefinisikan kehamilan cukup bulan sebagai persalinan dari 37 minggu lengkap hingga kurang dari 42 minggu lengkap (259–293 hari) masa kehamilan (Quinn et al., 2016).

Sub-kategori kehamilan cukup bulan dapat dibagi menjadi: (Quinn et al., 2016)

1. Early aterm (usia kehamilan 37 minggu hingga usia kehamilan 38 minggu)
2. Full term (usia kehamilan 39 minggu hingga usia kehamilan 40 minggu)
3. Late term (41 minggu kehamilan sampai 41 minggu kehamilan)
4. Post term (usia kehamilan 42 minggu dan seterusnya).

Selain itu aterm dapat dikategorikan berdasarkan berat badan yakni sesuai masa kehamilan dan kecil masa kehamilan. Berat lahir bayi adalah berat badan pertama yang dicatat setelah lahir, idealnya diukur dalam jam-jam pertama setelah lahir, sebelum terjadi penurunan berat badan pascakelahiran yang signifikan. Berat lahir rendah (BBLR) didefinisikan sebagai berat lahir kurang dari 2500 g (hingga dan termasuk 2499 g), menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Istilah berat badan lahir rendah (BBLR) mengacu pada berat absolut <2500 g tanpa memandang masa kehamilan. Kecil untuk usia kehamilan (KMK) mengacu pada bayi lahir yang berat lahirnya kurang dari persentil ke-10 untuk usia kehamilan (Cutland et al., 2017).



II.1.2 Epidemiologi

Secara global, diperkirakan 15-20% dari semua kelahiran, atau >20 juta bayi baru lahir setiap tahunnya merupakan bayi dengan berat badan lahir rendah. Negara berpenghasilan rendah dan menengah bertanggung jawab atas kejadian BBLR yang tidak proporsional; lebih dari 95% bayi BBLR dunia lahir di negara berpenghasilan rendah. Ada variasi global dan regional yang mencolok dalam tingkat BBLR pada negara maju dan berkembang. Diperkirakan 6% bayi lahir dengan BBLR di Asia Timur dan Pasifik, 13% di Afrika Sub-Sahara, dan hingga 28% di Asia Selatan serta hingga setengah dari semua bayi BBLR lahir di Asia Selatan. Daerah berpenghasilan tinggi melaporkan tingkat BBLR yang lebih rendah, termasuk 6,9% dari Inggris. Yang memprihatinkan adalah perkiraan kenaikan angka BBLR di beberapa negara berpendapatan menengah seperti Oman, dimana angka BBLR naik dari 4% pada tahun 1980 menjadi 8,1% pada tahun 2000 (Cutland et al., 2017).

Di negara berkembang, BBLR merupakan penentu utama mortalitas dan morbiditas perinatal. Di seluruh dunia kematian neonatal adalah 20 kali lebih mungkin untuk bayi BBLR dibandingkan dengan bayi yang lebih berat dari 2.5kg. Diperkirakan bahwa 72% bayi BBLR di negara berkembang lahir di Asia. Di Pakistan dilaporkan prevalensi BBLR yakni 12- 25% (Khan et al., 2016).

II.1.3 Penyebab Bayi Prematur

Berat lahir rendah dan KMK merupakan luaran dari kelahiran prematur (PTB, usia kehamilan pendek <37 minggu selesai), IUGR, atau keduanya (Cutland et al., 2017). Sebagian besar bayi KMK mengalami retardasi pertumbuhan intrauterin (IUGR = *Intra Uterine Growth* tion) dan sebagian kecil adalah bayi sehat yang secara sional kecil. Kira-kira sepertiga dari BBLR termasuk KMK. si pertumbuhan intrauterin erat hubungannya dengan



terganggunya sirkulasi dan insufisiensi plasenta sehingga pertumbuhan dan perkembangan janin terganggu. Umumnya KMK disebabkan oleh gangguan suplai makanan pada janin dan juga berhubungan dengan keadaan umum dan status gizi ibu (Gomella, 2004).

IUGR (*Intrauterine Growth Restriction*) dikaitkan dengan kondisi medis yang mengganggu sirkulasi dan efisiensi plasenta, dengan perkembangan atau pertumbuhan janin, atau dikaitkan dengan kesehatan dan nutrisi ibu. Banyak faktor yang dapat terjadi pada keduanya yaitu bayi prematur ataupun IUGR yang menyebabkan bayi bert lahir rendah. IUGR dikaitkan dengan penurunan produksi insulin atau aksi insulin (atau *insulin-like growth factor*) pada tingkat reseptor. Bayi dengan gangguan pada reseptor *insulin-like growth factor*, hipoplasia pankreas, atau diabetes neonatal dapat menyebabkan IUGR. Mutasi genetik yang mempengaruhi mekanisme pengenalan glukosa oleh sel pulau pankreas yang mengakibatkan penurunan pelepasan insulin (kehilangan fungsi gen glukokinase mendeteksi glukosa) dapat menyebabkan IUGR (Kliegmen et al, 2016).

IUGR dapat menjadi respons normal janin terhadap suplai nutrisi atau oksigen yang tidak adekuat. Oleh karena itu, masalah utamanya bukan pada IUGR tetapi lebih pada risiko malnutrisi dan hipoksia janin yang sedang berlangsung. Demikian pula beberapa kelahiran prematur menandakan terjadinya gangguan pada lingkungan intrauterine (Kliegmen et al, 2016).

IUGR dapat diklasifikasikan IUGR simetris, di mana seluruh tubuh bayi lebih kecil secara proporsional dan IUGR asimetris yang biasanya menggambarkan bayi yang tumbuh dalam kondisi malnutrisi. Tubuh berusaha untuk memusatkan aliran darah ke organ vital, seperti otak dan jantung. Bersamaan dengan itu, organ lain seperti hati, otot, dan lemak akan berkurang. Kepala bayi akan tampak berukuran normal, sedangkan perutnya lebih kecil karena bentuk hati yang kecil, lengan dan kaki akan lebih kurus akibat hilangnya massa otot, serta kulit tipis akibat



hilangnya jaringan lemak. IUGR simetris sering memiliki onset yang lebih awal dan dikaitkan dengan penyakit yang serius yang mempengaruhi jumlah sel janin, seperti gangguan pada kromosom, genetik, malformasi, teratogenik, dan hipertensi maternal. Pengetahuan tentang hal ini penting untuk menilai usia kehamilan dengan cermat pada bayi yang dicurigai memiliki IUGR simetris. IUGR asimetris terjadi pada masa-masa akhir kehamilan, menunjukkan perlambatan kecepatan gelombang doppler pembuluh karotis, dan yang dikaitkan dengan suplai nutrisi yang buruk pada ibu dan gambaran onset lambat dari gangguan vaskular maternal (Kliegmen et al, 2016).

II.1.4. Menentukan Usia Gestasi Bayi Baru Lahir

Tanda-tanda fisik dapat berguna dalam memperkirakan usia kehamilan saat lahir. Umumnya digunakan, sistem penilaian Ballard dengan keakuratan hingga ± 2 minggu (Gambar 1-3). Seorang bayi harus dianggap berada pada risiko tinggi untuk mortalitas atau morbiditas jika ada perbedaan antara estimasi berdasarkan usia kehamilan dengan pemeriksaan fisik, perkiraan tanggal menstruasi terakhir ibunya, dan evaluasi ultrasonografi janin (Kliegmen et al, 2016).



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

Gambar 1. Kriteria fisik untuk maturitas. Grafik Ballard Baru yang yang dilengkapi skor bayi yang sangat prematur dan telah disempurnakan meningkatkan akurasi pada bayi yang lebih dewasa. (Dari Ballard et al.,: Skor New Ballard, diperluas hingga mencakup sangat bayi prematur, J Pediatr 119: 417-423, 1991.)

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

Gambar 2. Kriteria neuromuskular untuk maturitas. Grafik Ballard Baru yang yang dilengkapi skor bayi yang sangat prematur dan telah disempurnakan meningkatkan akurasi pada bayi yang lebih dewasa. Dari Ballard et al.,: Skor New Ballard, diperluas hingga mencakup sangat bayi r, J Pediatr 119: 417-423, 1991)



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

Gambar 3. Skor interpretasi untuk maturitas. Grafik Ballard Baru yang dilengkapi skor bayi yang sangat prematur dan telah disempurnakan meningkatkan akurasi pada bayi yang lebih dewasa. Dari Ballard et al.: Skor New Ballard, diperluas hingga mencakup sangat bayi prematur, J Pediatr 119: 417–423, 1991.

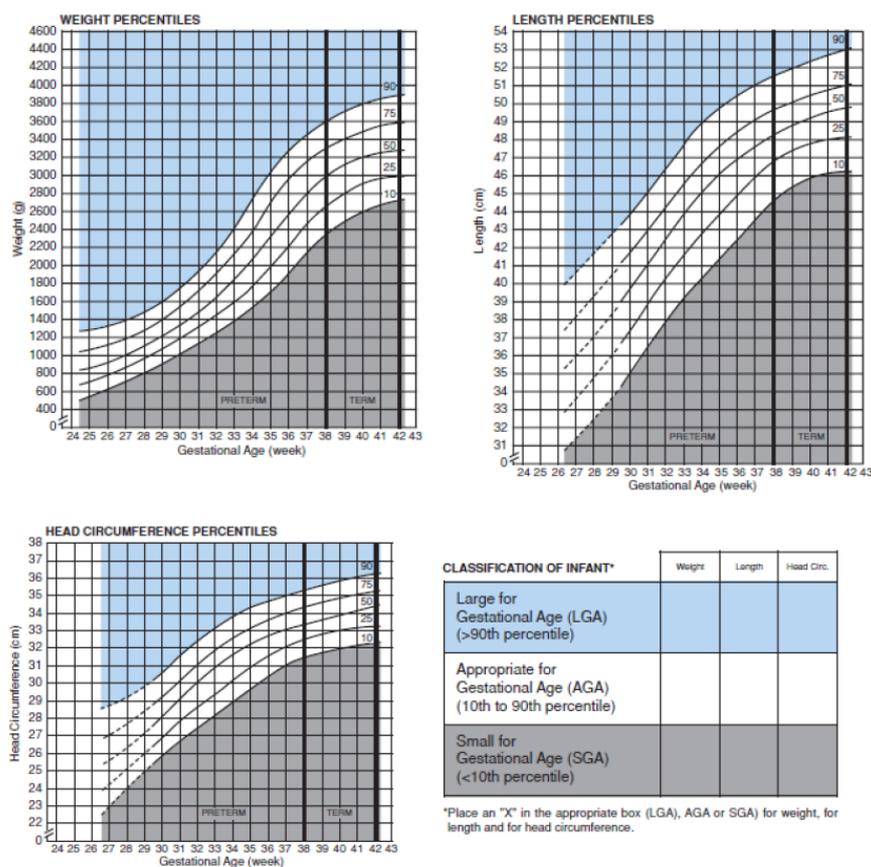
II.1.5. Kurva Pertumbuhan Intrauterin

Pertumbuhan intrauterin dapat dinilai dengan menggunakan kurva pertumbuhan intrauterin menurut Lubchenco. Pertumbuhan intrauterin dapat diklasifikasikan dengan menilai usia gestasi dan menyesuaikan dengan berat lahir, kemudian dipetakan dalam kurva pertumbuhan intrauterin yang telah distandarisasi. Kurva ini membagi kategori bayi atas *small for gestational age (SGA)*, *appropriate for gestational age (AGA)*, dan *large for gestational age (LGA)*. Kurva ini berdasarkan ukuran bayi saat lahir, bukan pertumbuhan fetal. Cara memetakan bayi menjadi SGA, AGA, atau LGA, adalah dengan menentukan titik usia gestasi dengan berat badan, panjang badan, dan lingkaran kepala (Battaglia et al, 1967).



semua kurva pertumbuhan standar disusun berdasarkan riwayat lahir bayi yang dilahirkan pada minggu-minggu kelahiran tertentu. persen nilai terbawah dari tiap minggu kehamilan mewakili nilai-

nilai yang berada sama dengan atau di bawah persentil ke-10 digolongkan *small for gestational age (SGA)* atau KMK (Kecil Masa Kehamilan), sedangkan bayi yang memiliki berat lahir pada atau diatas persentil ke-90 digolongkan *large for gestational age (LGA)* atau BMK (Besar Masa Kehamilan), dan *Appropriate for gestational age (AGA)* atau Sesuai masa kehamilan (SMK) bila berat lahir berada antara persentil 10 dan persentil 90 (Battaglia et al, 1967).



Gambar 4. Kurva Lubhenco (Battaglia et al, 1967).

II.1.6. Pertumbuhan Intrauterin



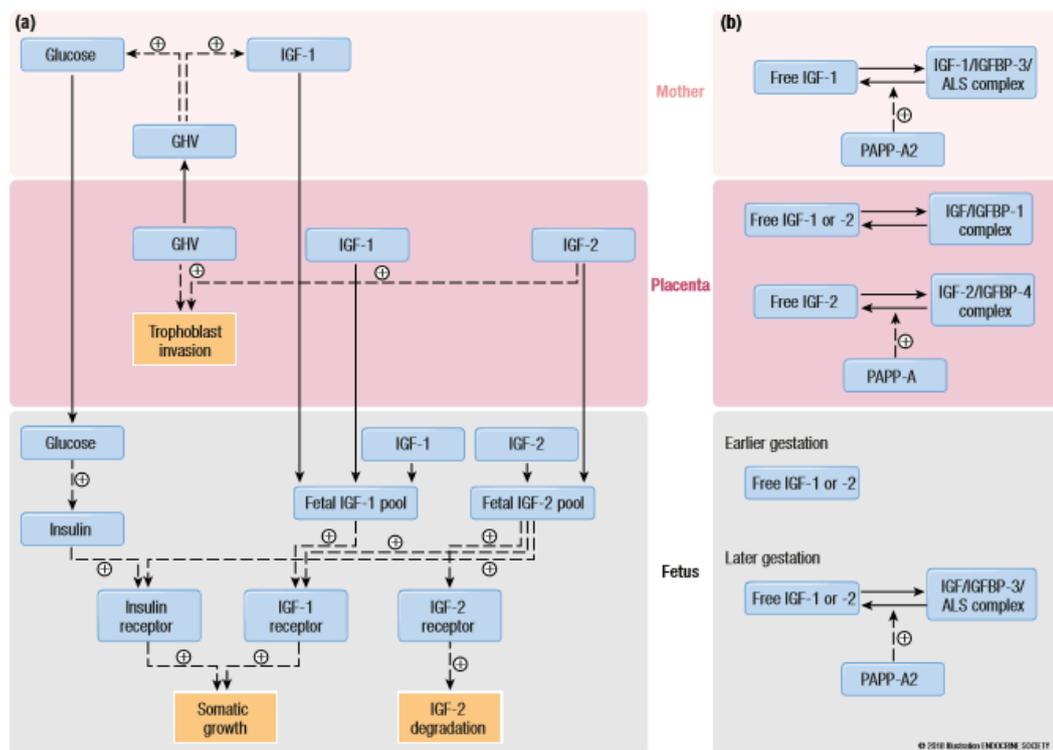
Fisiologi Pertumbuhan Intrauterin Pertumbuhan janin diatur oleh yang kompleks dari faktor ibu, plasenta, dan janin (Gambar 5). Pertengahan masa kehamilan, varian Growth Hormon yang dikendalikan oleh plasenta (GH-V) muncul dalam sirkulasi ibu. GH-V, yang

dikodekan oleh GH2 pada kromosom 17q23.3, diekspresikan dalam syncytiotrophoblast dan lapisan sitotrofoblas extravillous dari plasenta, Meskipun kadar GH-V ditemukan meningkat dalam sirkulasi ibu hingga aterm, GH yang dihasilkan hipofisis semakin menurun ke tingkat yang tidak terdeteksi. GH-V dapat meningkatkan pertumbuhan janin dengan meningkatkan ketersediaan IGF-1 ibu, dan dengan merangsang invasi trofoblas, di samping stimulasi glukoneogenesis, lipolisis, dan anabolisme dalam jaringan ibu. Ekspresi GH-V dari plasenta menurun selama kehamilan yang disertai dengan IUGR. Anak-anak yang Lahir Kecil untuk Usia gestasi bersama dengan penurunan ekspresi IGF-1 dan protein pengikat IGF (IGFBP) -1. Pada tikus ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa IGF-1 dan IGF-2, serta protein pengikatnya dan reseptornya, adalah pengatur utama pertumbuhan janin (Finken et al., 2018).

Pada manusia protein ini diekspresikan di mana-mana mulai dari perkembangan embrionik awal. Situs utama produksi IGF janin adalah hati. IGF bersirkulasi sebagai kompleks terner dengan IGFBP-3 atau IGFBP-3 dan *acid-labile subunit* (ALS). IGFBP dan ALS melindungi IGF terhadap eliminasi dini dari sirkulasi. Sebelum trimester ketiga tidak ada formasi kompleks terner (antara IGF-1, IGFBP-3, dan ALS) atau ALS yang dapat dideteksi dalam sirkulasi janin. IGF-1 dan IGF-2 juga diekspresikan oleh plasenta, dengan kelimpahan IGF-2 mRNA yang lebih tinggi dari IGF-1 pada semua usia gestasi. Selain berdampak langsung pada pertumbuhan janin, IGF-2 mungkin terlibat dalam proses seperti proliferasi sitotrofoblas dan / atau diferensiasi dan invasi trofoblas. IGF-2 juga ditemukan berinteraksi dengan IGFBP-1 yang disintesis oleh sel desidua maternal, sehingga memengaruhi ketersediaan hayati kedua IGF. CpG methylation dari promotor P₂ dari gen IGF-1 tampaknya berkontribusi pada variasi interindividual dari pertumbuhan janin dengan mengatur ekspresi dalam jaringan janin. Pengkodean gen IGF-2 (IGF2) yang terletak kromosom 11p15 adalah gen tercetak, yang diekspresikan hanya al paternal, sedangkan gen H19 yang berdekatan hanya



diekspresikan dari kromosom yang diturunkan secara maternal. H19 mengkodekan RNA nonkode yang panjang dan berisi wilayah yang dimetilasi secara berbeda yang juga merupakan *Imprinting Control Region* (ICR). Metilasi ICR, seperti halnya pada kromosom paternal, mencegah ekspresi gen H19, yang memungkinkan peningkatan gen tersedia untuk bertindak di hulu pada promotor IGF, yang mengarah pada ekspresi IGF. ICR pada kromosom ibu tidak termetilasi, menghasilkan ekspresi H19 dan menghambat ekspresi IGF2 (Finken et al., 2018).



Gambar 5. Pengaturan pertumbuhan janin. (a) GH-V yang diekspresikan dari syncytiotrophoblast merangsang invasi trofoblas. Ini juga dilepaskan ke dalam sirkulasi ibu. Dengan stimulasi lipolisis dan glukoneogenesis, GHV meningkatkan kadar glukosa ibu, yang melewati plasenta. Sekresi insulin janin meningkat sebagai respons terhadap penginderaan glukosa ibu. GHV -juga merangsang sintesis IGF-1 ibu, yang mampu melewati sawar plasenta. Plasenta menghasilkan IGF-1 dan IGF-2, yang disekresikan dalam sirkulasi janin. IGF-1 terikat terutama ke IGF-1/IGFBP-3/ALS kompleks. Tindakan IGF-2 mempromosikan pertumbuhan dimediasi melalui IGF-1 dan reseptor insulin. Ikatan IGF-2 dengan IGF2R akan meningkatkan IGF-2 untuk degradasi. IGF-2 juga dapat meningkatkan pertumbuhan janin secara tidak langsung dengan merangsang invasi trofoblast. (b) Maternal IGF-1 bersirkulasi sebagai kompleks terner dengan IGF-1/IGFBP-3/ALS kompleks.



IGFBP-3 dan ALS, mencegah IGF-1 dari eliminasi awal dari sirkulasi. PAPP-A2 melepaskan IGF-1 dari kompleks terner. Plasenta menampung banyak IGFBP, memengaruhi bioavailabilitas IGF pada janin. IGFBP-1 mengikat kedua IGF, sedangkan IGFBP-4 hanya mengikat IGF-2. PAPP-A memediasi pelepasan IGF-2 dari IGFBP-4. Selama perkembangan embrionik awal, janin tidak memiliki kompleks terner, berbeda dengan kemudian dalam kehamilan; (Dikutip dari *Finken et al., 2018. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications*) (Finken et al., 2018).

Aksi pertumbuhan yang dimediasi IGF-1 terjadi dengan ikatan IGF-1 dengan reseptor IGF-1 (IGF1R), sedangkan aksi IGF-2 terjadi melalui interaksi IGF-1 dan reseptor insulin. IGF-2 memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk IGF1R daripada reseptor insulin. IGF-2 yang mengikat IGF2R menargetkan IGF-2 untuk degradasi. IGF-2 memiliki peran penting dalam waktu yang tepat dari pematangan kondrosit dan diferensiasi sel perichondrial, serta dalam regulasi metabolisme glukosa dalam kondrosit (Finken et al., 2018).

Ketersediaan IGF juga dipengaruhi oleh ekspresi jaringan dan konsentrasi sirkulasi IGFBPs (Insulin like Growth Factor Binding Protein). Pada hewan pengerat, berkuku, manusia dan primata non-manusia, IGFBP yang paling umum dalam plasma janin dan jaringan adalah IGFBP 1 hingga 4. Ketika pertumbuhan intrauterin terhambat pada bayi manusia, konsentrasi plasma IGFBP-1 dan -2 meningkat sedangkan kadar IGFBP-3 berkurang dibandingkan dengan nilai yang ditemukan pada bayi yang tumbuh normal pada usia. Selama akhir kehamilan, ekspresi IGFBP pada janin dipengaruhi oleh kondisi nutrisi dan endokrin dalam rahim. Secara umum, kondisi ini memiliki efek yang lebih nyata pada IGFBP-1, -2 dan -4 daripada IGFBP-3 (Fowden et al., 2003).

IGFBP-4 dan protease-nya [*pregnancy-associated plasma protein-A* (PAPP-A)] diekspresikan dalam trofoblas dan sel desidua ekstravili.



IGFBP-4 memiliki afinitas tinggi untuk IGF-2 dan, oleh karena itu, ekspresi IGFBP-4 (oleh PAPP-A) diperlukan untuk pengiriman IGF-2 ke janin. PAPP-A₂ adalah metalloproteinase yang berperan dalam

pembelahan proteolitik IGFBP-3 dan IGFBP-5, yang menghasilkan peningkatan bioavailabilitas IGF-1. Mutasi PAPP_{A2} homozygot menyebabkan kegagalan pertumbuhan prenatal dan postnatal. Regulasi aksis hipotalamus hipofisis-adrenal ibu berubah secara dramatis selama kehamilan karena peningkatan CRH plasenta terutama pada trimester ketiga. CRH plasenta menstimulasi pelepasan ACTH dari hipofisis, dan ini, pada gilirannya, menstimulasi korteks adrenal untuk menghasilkan kortisol. Berbeda dengan efek penghambatan glukokortikoid pada sekresi CRH oleh hipotalamus, glukokortikoid merangsang ekspresi gen CRHd alam plasenta manusia yang dikultur. Karena respons umpan-balik fisiologis ini, kortisol ibu meningkat tajam pada masa terakhir kehamilan. Enzim barrier plasenta *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) type 2*, dengan mengkatalisis konversi kortisol menjadi kortison inert, bertindak sebagai penjaga gerbang yang melindungi janin dari paparan kortisol ibu berlebih. Ekspresi *11 β -HSD* tipe 2 menurun pada plasenta kehamilan yang dipersulit oleh IUGR atau preeklampsia. Ini disertai oleh rasio yang lebih tinggi dari kortisol terhadap kortison dalam darah tali pusat (Finken et al., 2018).

Insulin juga bertindak sebagai salah satu pengatur pertumbuhan janin, bertindak terutama pada trimester ketiga ketika kecepatan penambahan berat janin memuncak. Contoh mencolok dari tindakan peningkatan pertumbuhan insulin janin adalah makrosomia yang biasanya diamati pada bayi yang lahir dari ibu dengan diabetes yang sudah ada sebelumnya atau diabetes gestasional. Janin dari ibu penderita diabetes mengalami kenaikan berat badan berlebih sebagai akibat dari hipersekresi insulin dalam menanggapi penginderaan hiperglikemia maternal daripada peningkatan transfer nutrisi melintasi plasenta. Bahkan pada kehamilan normal, konsentrasi glukosa ibu pada trimester ketiga berkorelasi positif berat lahir bayi. Janin yang dibatasi pertumbuhannya memiliki insulin yang lebih rendah baik sebelum dan sesudah beban glukosa



dalam vena umbilikalisis, dibandingkan dengan rekan yang tidak dibatasi pertumbuhannya (Finken et al., 2018).

II.2. Tali Pusat

Tali pusat dianggap sebagai ikatan fisik dan emosional antara ibu dan janin. Struktur ini memungkinkan terjadinya transfer oksigen dan nutrisi dari sirkulasi ibu ke sirkulasi janin sekaligus membuang produk sisa dari sirkulasi janin untuk dibuang ke ibu. Tali pusat adalah kumpulan pembuluh darah yang berkembang pada tahap awal perkembangan embriologis. Tali pusat tertutup di dalam selubung tubular amnion dan terdiri dari dua pasang arteri umbilikalisis dan satu vena umbilikalisis. Selama perkembangan, arteri umbilikalisis memiliki fungsi penting dalam membawa darah terdeoksigenasi dari janin ke plasenta. Namun, setelah lahir, sebagian besar arteri umbilikalisis distal mengalami degenerasi. Sisa-sisa ini kemudian hilang, membentuk ligamen umbilikalisis medial. Pada saat yang sama, bagian proksimal setiap arteri umbilikalisis berfungsi sebagai titik percabangan bagi perkembangan arteri iliaka interna anterior. Arteri iliaka interna kemudian membentuk arteri vesikalisis superior yang mensuplai kandung kemih dan ureter serta duktus deferens dan vesikula seminalis pada pria. Tali pusat merupakan struktur penting untuk seluruh masa perkembangan karena berfungsi untuk mengikat janin ke plasenta dan dinding rahim sekaligus berfungsi sebagai jalur utama yang memungkinkan darah bersirkulasi antara janin dan plasenta (Basta et al., 2023).

Tali pusat adalah tali yang lembut dan berliku-liku dengan lapisan luar amnion yang halus. Ini meluas dari umbilikus janin ke pusat plasenta. Panjangnya berkisar antara 50 cm hingga 60 cm, dengan diameter sekitar



Tali pusat terdiri dari bahan dasar agar-agar yang disebut jeli atau substansia gelatinea funiculi umbilicalis. Ini terdiri dari polisakarida dari konjugasi asam hialuronat dan kondroitin sulfat.

Seperti disebutkan sebelumnya, tiga pembuluh darah membentuk tali pusat: dua arteri umbilikalis dan satu vena umbilikalis (Basta et al., 2023).

II.3. Zink

II.3.1. Struktur dan Fungsi Zink

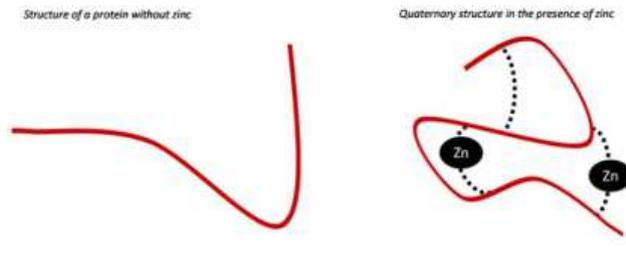
Zink merupakan mikronutrien esensial bagi manusia dan terlibat secara luas dalam metabolisme protein, lipid, asam nukleat, dan transkripsi gen. Perannya dalam tubuh manusia sangat luas dalam reproduksi, fungsi kekebalan tubuh, dan perbaikan luka. Pada tingkat mikroselular, ini memiliki efek signifikan pada fungsi normal makrofag, neutrofil, sel pembunuh alami, dan aktivitas komplemen (Maxfield et al., 2023). Zink berfungsi untuk aktivitas sejumlah protein (mis., Enzim, protein membran, protein pengatur gen, dan reseptor hormon) yang terlibat dalam sebagian besar jalur metabolisme utama. Zink berinteraksi dengan protein dalam berbagai cara: (i) dengan mempromosikan proses enzimatik; (ii) dengan menjaga stabilitas struktur kuaterner (Gambar 6) atau (iii) dengan mendukung interaksi dengan molekul lain (mis., protein, asam nukleat) (Terrin et al., 2015).

Enam kelas enzim yang berhasil diidentifikasi oleh *the International Union of Biochemistry Enzymes* yaitu, oksidoreduktase, transferase, hidrolase, lisase, isomerase dan ligase, semuanya membutuhkan zink. Selama proses enzimatik, zink dapat memiliki peran katalitik (memiliki peran langsung dalam proses katalitik), peran koaktif (dengan meningkatkan atau mengurangi fungsi katalitik) dan peran struktural (diperlukan untuk stabilitas struktur kuaterner enzim). Metallothioneins (Metallothioneins) adalah protein kaya sistein paling kaya yang mengandung zink. Protein-protein ini memiliki aktivitas antioksidan yang

dan menstabilkan membran sel. Zink juga dibutuhkan dalam sintesis protein DNA yang terlibat dalam regulasi ekspresi gen. Kortisol dan glukokortikoid dan estrogen adalah contoh protein reseptor zink



hormonal. Mereka adalah anggota keluarga multigene yang mencakup reseptor untuk hormon tiroid, asam retinoat, dan vitamin D. Domain pengikat DNA dari protein ini mengandung zink. Penghapusan elemen ini menghasilkan reseptor hormonal yang tidak mengikat DNA ketika diaktifkan oleh glukokortikoid atau estrogen (Terrin et al., 2015).



Gambar 6. Peran zink dalam menstabilkan struktur kuarterner protein. (Dikutip dari Terrin et al., 2015. *Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate*)

Karakteristik dari zink, tentu saja, adalah distribusi yang merata ke seluruh tubuh. Secara fungsional, zink berpartisipasi dalam pembelahan dan pertumbuhan sel, penyerapan elektrolit usus, transmisi saraf, respon imun, aktivitas timus, dan penglihatan. Akibatnya, banyak fungsi pada manusia dipengaruhi oleh kekurangan zink, terutama selama periode peningkatan metabolisme. Pada awal kehidupan, defisiensi zink dapat memengaruhi embriogenesis dan dapat memengaruhi durasi kehamilan. Setelah lahir, faktor utama yang terkait dengan perkembangan defisiensi zink adalah asupannya yang tidak memadai. Faktor-faktor lainnya kebutuhan fisiologis yang tinggi, kehilangan berlebihan oleh kondisi patologis, dan gangguan absorpsi. Dengan beberapa tingkat kerentanan, seperti halnya dengan banyak gizi lain, manusia tidak memiliki cadangan fungsional atau simpanan tubuh dari zink yang tersedia, kecuali neonatus yang lahir pada saat cukup bulan, yang mungkin dapat memanfaatkan zink hepatic yang terakumulasi selama seluruh periode kehamilan (Terrin

2015).



II.3.2. Prevalensi defisiensi Zink

Defisiensi zink merupakan kondisi yang sering terjadi di negara berkembang. Secara global, prevalensi defisiensi zink 31% dengan kisaran 4% hingga 73%. Prevalensi tertinggi didapatkan di Asia Tenggara dan Selatan (34%-73%) (Marlia et al., 2015).

Di negara berkembang, defisiensi Zink banyak dijumpai pada bayi dan anak yang menyebabkan retardasi pertumbuhan, bersamaan dengan tingginya angka kejadian penyakit infeksi yang berat seperti diare, pneumonia, dan malaria. 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, dan iodium. Sampai saat ini, Indonesia belum mempunyai data yang berskala luas mengenai defisiensi Zink. Studi berskala kecil (1997–1999) di Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Lombok memperlihatkan prevalensi defisiensi Zink pada bayi berkisar 6%–30% (Agustian et al., 2009).

II.3.3. Metabolisme Zink

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



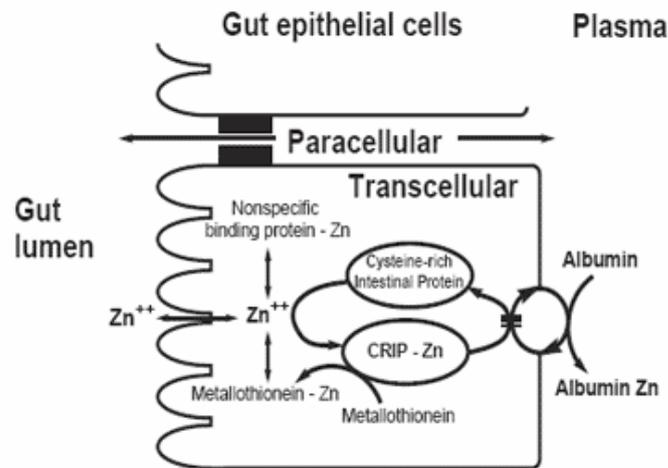
Seberapa substansi seperti asam sitrat, prostaglandin, histidin, dan diketahui berperan sebagai ligan untuk Zn sehingga dapat meningkatkan absorpsi Zn.1 Sebaliknya, fitat^{1,4,5} dan adanya penyakit

saluran cerna⁶ diketahui akan menurunkan absorpsi Zn. Faktor lain seperti usia dan kehamilan juga diduga dapat mempengaruhi absorpsi Zn. Suatu penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa absorpsi Zn menurun pada usia lanjut dan meningkat di akhir kehamilan (Nurmadilla et al., 2015).

Di dalam sel, Zn berikatan dengan metalotionein. Metalotionein adalah protein intraseluler yang banyak mengandung sistein dan ditemukan di semua jaringan tubuh. Selain memfasilitasi penyimpanan Zn, metalotionein juga berkontribusi pada distribusi dan transfer Zn ke enzim, gene-regulatory molecules, atau akseptor protein lainnya (Nurmadilla et al., 2015).

Sebagian besar Zn diekskresikan melalui saluran cerna sementara sisanya melalui kulit, rambut, ginjal, semen, dan menstruasi. Zn yang diekskresikan lewat saluran cerna berasal dari Zn yang tidak diabsorpsi, sumber endogen, dan pengelupasan sel intestinal. Jumlah Zn yang diekskresikan bergantung pada kadar Zn dalam tubuh. Terdapat mekanisme homeostasis yang menjaga agar kadar Zn dalam tubuh stabil. Jika asupan Zn rendah, sintesis ZIP 4 akan ditingkatkan sehingga lebih banyak Zn yang dapat diabsorpsi. Pada saat yang sama, sekresi Zn endogen ke dalam lumen usus diturunkan. Sebaliknya jika asupan tinggi, maka ZIP 4 akan didegradasi dengan cepat yang disertai dengan peningkatan sekresi Zn endogen ke dalam lumen usus. Pada masa kehamilan, homeostasis Zn janin dijaga dengan meningkatkan ekspresi metalotionein hepar janin sehingga mencegah janin mengalami efek negatif defisiensi zink apabila asupan Zn ibu tidak adekuat. Sebelum hepar janin terbentuk dan berfungsi baik, fungsi hepar ini dipegang oleh plasenta (Nurmadilla et al., 2015).





Gambar 7. Absorpsi zink dalam tubuh. (Di kutip dari Hempe et al., 1992. Cysteine-Rich Intestinal Protein and Intestinal Metallothionein: An Inverse Relationship as a Conceptual Model for Zink Absorption in Rats)

Penelitian yang dilakukan oleh Dijkhuizen MA, Wieringa FT (2001) didapatkan rerata kadar zink serum neonatus sehat 11,5 – 15,0 $\mu\text{mol/L}$ (Dijkhuizen et al., 2001). Sedangkan menurut Suryani (2005) defisiensi kadar zink serum jika kadar zink serum < 65 $\mu\text{g/dl}$. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penurunan kadar zink serum adalah: (Nurmadilla et al., 2015).

- Masukan dan penyerapan yang tidak adekuat, disebabkan adanya malnutrisi, diet sintetik / terapeutik (nutrisi enteral dan parenteral, diet untuk kelainan metabolisme neonatus) interaksi nutrisi dengan obat, infeksi intestinal (bakteri, virus)
- Maldigesti dan malabsorpsi, misalnya mekanisme malabsorpsi yang imatur, acrodermatitis enteropathic
- Peningkatan ekskresi, misal status katabolik
- Peningkatan penggunaan
- Sistemik, misal stres metabolik, kegagalan organ, kerusakan jaringan

Penurunan kadar zink dapat terjadi secara cepat akibat respon fase akut demam, sebagai respon metabolik terhadap infeksi yang



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

Metabolisme zink pada neonatus dipengaruhi oleh umur dan kematangan organ pencernaan. Pada neonatus aterm kadar zink lebih tinggi dibandingkan neonatus preterm. Faktor-faktor penghambat ketersediaan zink dalam tubuh adalah serat, tembaga, besi, dan fitat, sedangkan protein histidin membantu absorpsi. Albumin dalam plasma merupakan penentu utama absorpsi zink karena dalam plasma 67 % zink berikatan dengan albumin, jadi jika ada gangguan pada keduanya akan mempengaruhi terjadinya kekurangan zink (Upadhyaya et al., 2004).

II.3.4. Peranan Zink dalam Pertumbuhan

Fungsi proses pertumbuhan terjadi melalui pembelahan sel dan membutuhkan sintesis deoxyribonucleic acid (DNA), ribonucleic acid (RNA), dan protein. Beberapa zink-dependent enzyme diketahui berperan dalam proses sintesis DNA, RNA, dan protein seperti DNA polimerase RNA polimerase, reverse transcriptase, dan faktor transkripsi IIIA. Pertumbuhan juga dipengaruhi secara hormonal oleh growth hormone (GH) dan insulin-like growth factor-I (IGF-I). GH disekresi dari kelenjar hipofisis anterior yang mengandung Zink dalam jumlah tinggi. Sekresi GH akan memicu sintesis IGF-I dan glikogen di hepar, meningkatkan sintesis protein di otot, meningkatkan lipolisis di jaringan adiposa, dan meningkatkan laju pertumbuhan tulang. IGF-I lalu berikatan dengan reseptor



IGF yang kemudian mengaktivasi insulin response substrates-1/2 (IRS-1/2). Fosforilasi IRS-1/2 akan menginisiasi mitogenactivated protein kinase yang akan menginduksi faktor transkripsi dan memicu proliferasi sel (MacDonald et al., 2002).

Zink sebagai elemen penting dalam metabolisme sel, berperan penting dalam faktor transkripsi dan terlibat dalam aktivitas banyak enzim dan fungsi seluler. Percobaan paparan sel limfosit pada suplementasi zink menunjukkan ribuan gen yang mendukung pertumbuhan tersebut. Kekurangan zink meningkatkan risiko peradangan sehingga sebaiknya diubah dengan suplementasi zink. Pemberian zink sistemik dinilai dapat meningkatkan fungsi imunitas anak. Ini memediasi metabolisme dan memberikan efek menguntungkan terhadap kesehatan dan kekebalan anak secara klinis. Oleh karena itu, strategi pemberian Zink dapat dipertimbangkan untuk mencegah terhambatnya pertumbuhan dan perbaikan gizi guna memulihkan status gizi anak (Harwijayanti et al., 2022).

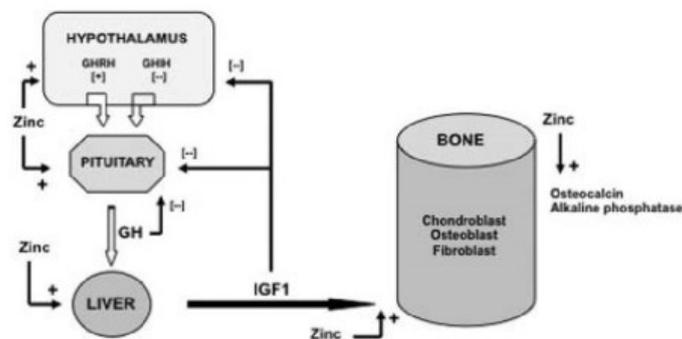
II.3.4.1. Peran Zink dalam Replikasi DNA

Lebih dari 200 enzim membutuhkan zink sebagai komponen fungsional, dan enzim ini memengaruhi sebagian besar proses metabolisme utama. Peran langsung untuk zink dalam sintesis DNA dan protein telah jelas. Zink hadir dalam inti sel, nukleolus dan kromosom, dan zink menstabilkan struktur DNA, RNA dan ribosom. Sejumlah enzim yang terkait dengan sintesis DNA dan RNA juga merupakan zink metalloenzymes, termasuk RNA polymerase transkriptase balik dan faktor transkripsi IIIA. Zink dalam enzim ini terikat erat dan membentuk berbagai struktur yang secara fungsional penting bagi enzim. Salah satu struktur adalah domain jari-jari zink di mana ion zink membentuk lingkaran antai polipeptida dengan menciptakan jembatan antara residu an histidine (MacDonald et al., 2002).



Peran zink tidak hanya pada IGF-I tetapi juga pada IGF-II dimana IGF-II berperan sebagai hormon pertumbuhan janin. Mengidentifikasi *zink finger protein 568 (ZFP568)*, anggota dari *box-zink* yang berhubungan dengan *Kruppel-associated box-zink finger protein (KRAB-ZFP)* terkait terutama dengan peran retroelemen endogen, sebagai represor langsung dari transkrip IGF-II spesifik plasenta (IGF-II-P0) pada tikus. Hilangnya ZFP568, yang menyebabkan kegagalan gastrulasi, atau mutasi situs pengikatan ZFP568 di IGF-II-P0 promotor menyebabkan aktivasi IGF-II-P0 yang tidak sesuai (Yang et al., 2017).

Pada penelitian yang efisiensi zink menurunkan konsentrasi IGF-I dan IGFBP3 yang beredar, yang meningkat setelah suplementasi zink oral, termasuk pada anak-anak yang tidak mengalami defisiensi zink. Mengenai IGF-I, zink tampaknya sangat penting untuk induksi proliferasi sel IGF-I, aktivasi reseptor tirosin kinase IGF-I, dan ekspresi gen IGF-I hepatic (Rocha et al., 2015).

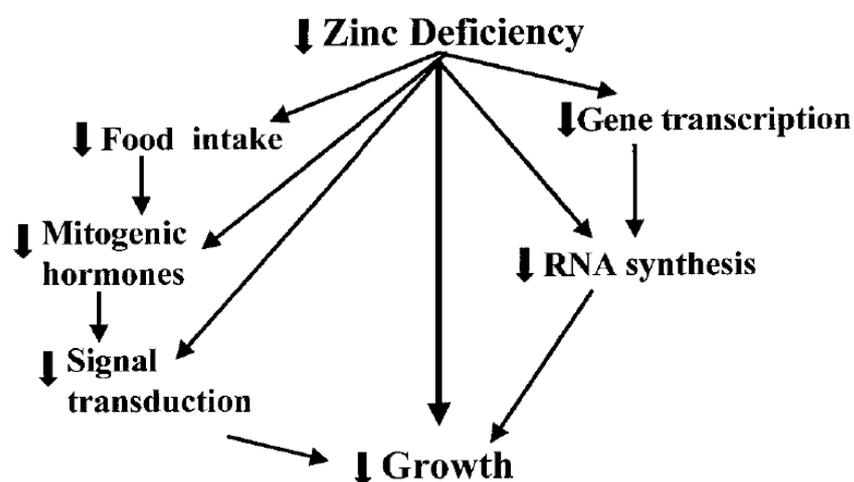


Gambar 8. Aksi zink pada pertumbuhan tulang longitudinal. Ini merangsang aksi hormon pelepas hormon pertumbuhan (GHRH), yang pada gilirannya bertindak pada sel somatotropik hipofisis, yang mensintesis dan mengeluarkan hormon pertumbuhan (GH). Hormon ini bekerja pada reseptor hati yang mengekspresikan sintesis IGF1. Tindakan biologisnya terjadi terutama di kondrosit epifisis, yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan tulang longitudinal. Jadi, zink bekerja pada semua tingkat mekanisme yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan tulang. (dari Rocha et al., 2015. *Effect of Zink Supplementation on GH, IGF1, IGFBP3, OCN, and ALP in Non-Zink-Deficient Children*)



Setelah 5 hari pertama pemberian diet defisiensi zink untuk tikus, peningkatan linear dalam penggabungan timidin ke dalam DNA diamati di

hati, limpa ginjal dan testis. Timidin kinase mengkatalisis fosforilasi deoksitimidin menjadi deoksitimidin monofosfat dalam jalur penyelamatan pirimidin. Aktivitas timidin kinase meningkat secara dramatis selama G 1 dan fase S awal dari siklus sel dan sering secara dramatis selama G1 dan fase S awal dari siklus sel dan sering secara dramatis selama G1 dan fase S awal dari siklus sel dan sering digunakan sebagai penanda proliferasi sel. Penurunan timidin kinase terjadi sebelum penurunan asupan makanan atau berat badan dan karena itu tidak terkait dengan penurunan ketersediaan nutrisi. Setelah 11 hari memberi makan diet defisiensi, total DNA lebih sedikit di hati dan ginjal dibandingkan dengan kontrol. Penjelasan untuk penurunan nyata dalam sintesis DNA diduga disebabkan oleh berkurangnya aktivitas timidin kinase. Timidin kinase bukan zink metalloenzyme, tetapi transkripsi enzim tampaknya diatur oleh ketersediaan zink. Efek defisiensi zink pada proses pertumbuhan (MacDonald et al., 2002).



Gambar 9. Efek defisiensi zink pada proses metabolisme yang terkait dengan pertumbuhan. (Dikutip dari Ruth S MacDonald et al., 2000. *The Role of Zinc in Growth and Cell Proliferation*)



Pada model hewan, hambatan pertumbuhan terjadi sebelum perubahan pada konsentrasi zink jaringan. Oleh karena itu,

perubahan-perubahan dalam zink metalloenzym tidak dianggap sebagai efek pembatas pertama pada pertumbuhan defisiensi zink (MacDonald et al., 2002).

Hipofisis mengandung konsentrasi zink yang lebih tinggi daripada organ lain, dan zink meningkatkan fungsi hormon hipofisis. Karena hipofisis adalah sumber GH, regulator endokrin primer untuk pertumbuhan somatik, beberapa penelitian telah menyelidiki peran GH dalam menghambat pertumbuhan karena defisiensi zink. Defisiensi zink menyebabkan kegagalan sekresi GH dari hipofisis dan konsentrasi GH yang beredar berkurang oleh defisiensi zink pada tikus (MacDonald et al., 2002).

Target utama untuk aksi GH adalah pertumbuhan tulang. Untuk menentukan apakah pertumbuhan tulang pada tikus yang defisiensi zink responsif terhadap GH, Cha dan Rojhani (1997) menanamkan pompa miniosmotik yang mengandung GH di bagian belakang dari tikus yang dihipofisektomi. GH menstimulasi pelebaran rongga tibial-epifisis pada tikus yang mendapat cukup-zink tidak pada tikus yang kekurangan zink. Pertumbuhan tulang pada tikus yang defisiensi zink terjadi resisten terhadap GH. GH menstimulasi sekresi IGF-I dari hati, dan IGF-I diperkirakan memediasi bagian dari aktivitas somatogenik GH dalam tulang. GH yang diberikan pada tikus yang kekurangan zink gagal untuk meningkatkan konsentrasi IGF-I yang beredar. Zink mempotensiasi aksi IGF-I dan meningkatkan sintesis IGF-I endogen dalam sel-sel tulang yang dikultur. Oleh karena itu, kegagalan GH untuk merangsang pertumbuhan tulang pada hewan yang mengalami defisiensi zink mungkin disebabkan oleh ketersediaan zink yang terbatas dalam sel-sel tulang, terlepas dari status IGF-I atau GH yang rendah. Hormon pertumbuhan mengandung situs pengikatan zink yang penting secara struktural dan fungsional. Pada



asi zink yang lebih besar dari mikromolar, zink mempromosikan tukan dimer GH. Konsentrasi zink yang tinggi dalam hipofisis, oleh itu, dapat memberikan pembentukan GH yang dimerisasi, yang

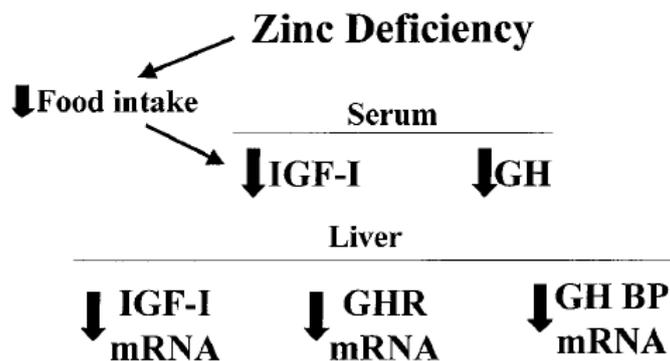
kurang rentan terhadap degradasi. GH yang berdimensi memiliki afinitas yang rendah untuk reseptor GH, sehingga adanya konsentrasi zink yang tinggi dalam sekresi hipofisis dapat mencegah hubungan GH dengan reseptor seluler proksimal hipofisis (MacDonald et al., 2002).

Penurunan konsentrasi IGF-I dalam serum tikus yang kekurangan zink tidak dikoreksi oleh diet protein tinggi, tetapi penambahan zink pada diet protein rendah meningkatkan serum IGF-I. Dengan demikian, tidak adanya zink yang cukup, konsentrasi serum IGF-I tidak dipertahankan bahkan ketika asupan energi memadai. Karena kadar serum IGF-I berkurang dengan defisiensi zink dan IGF-I meningkatkan pertumbuhan, Namun penelitian yang dilakukan Browning et al pada 1998, yang meningkatkan serum IGF-I pada tikus yang kekurangan zink didapatkan hasil bahwa mempertahankan serum IGF-I atau asupan makanan, atau keduanya, pada tikus yang defisiensi zink tidak cukup untuk memperbaiki hambatan pertumbuhan terkait dengan Hormon pertumbuhan merangsang sintesis dan sekresi IGF-I di hati melalui hubungan dengan reseptor GH di hati. Oleh karena itu, pelepasan IGF-I hepatik dapat dijelaskan oleh defek pada reseptor GH hepatik atau pensinyalan postreseptor (MacDonald et al., 2002).

Reseptor GH hepatik dan protein pengikat GH, serta IGF-I mRNA, lebih rendah pada tikus yang diberi diet defisiensi zink dibandingkan dengan tikus control. Penurunan pengikatan GH serum dan hati serta reseptor GH hati dan protein pengikat GH mRNA juga telah diamati pada tikus yang diberi diet defisiensi zink selama 30 hari. Pengikatan GH yang menurun dikaitkan dengan penurunan serum IGF-I dan mRNA IGF-I hepatik. Penurunan mRNA bukan karena penurunan transkripsi gen secara keseluruhan terkait dengan berkurangnya asupan energi, karena nilai lebih rendah dari pada yang di kontrol pasangan-makan. ini menunjukkan bahwa regulasi GH pada produksi IGF-I hepar juga pada hewan yang kekurangan zink, pada level reseptor GH.



Seperti yang telah didiskusikan sebelumnya, banyak faktor transkripsi yang mengandung *zinc finger* telah diidentifikasi; karenanya, regulasi gen spesifik dapat dipengaruhi oleh ketersediaan zink. Bukti yang ditinjau menunjukkan bahwa defisiensi zink pada tikus ditandai oleh penurunan asupan makanan, penurunan pertumbuhan, rendahnya sirkulasi GH dan IGF-I, penurunan produksi hati IGF-I, reseptor GH dan protein pengikat GH dan tidak responsif terhadap GH eksogen. Perubahan pada poros GH-IGF saja tidak dapat menjelaskan hambatan pertumbuhan yang diamati pada defisiensi zink. Oleh karena itu, zink diperlukan untuk beberapa aspek regulasi pertumbuhan pada tingkat sel yang tidak tergantung pada efek yang diamati pada sirkulasi IGF-I dan GH (MacDonald et al., 2002).



Gambar 10. Efek defisiensi zink pada *growth hormone* (GH)–*insulin-like growth factor-1* (IGF-I) axis pada tikus. GHBP, *growth hormone binding protein*; GHR, *growth hormone receptor*. (Dikutip dari MacDonald et al., 2002, *The Role of Zinc in Growth and Cell Proliferation*)

II.3.4.2. Peran zink dalam sintesis DNA pada sel yang dikultur

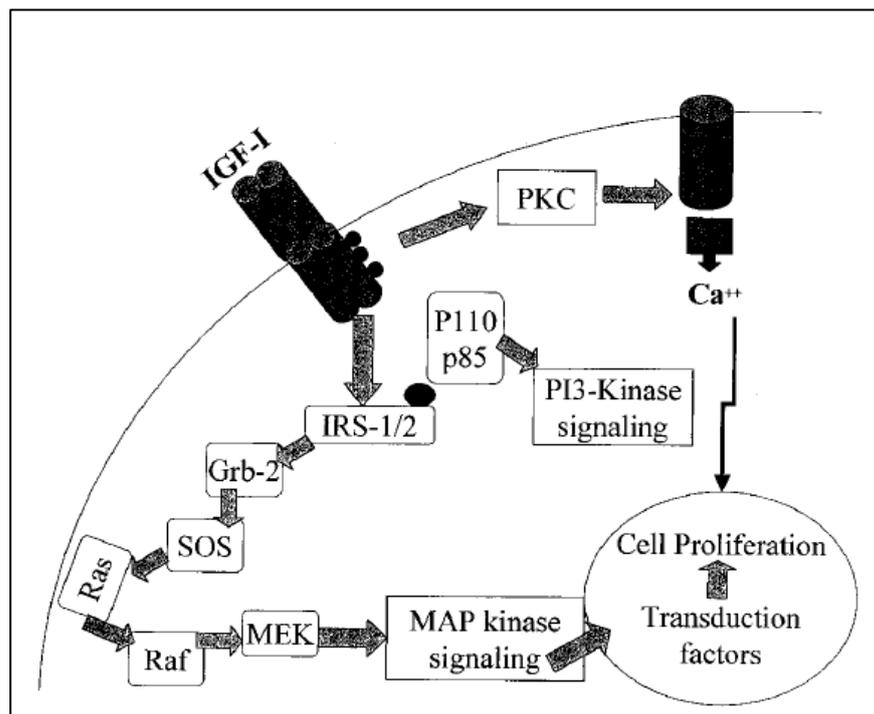
Regulasi zink sintesis DNA dalam sel yang dikultur Berdasarkan percobaan di mana waktu kebutuhan zink untuk sintesis DNA dalam sel yang dikultur diperiksa, Chesters dan Boyne (1991) berhipotesis zink diperlukan untuk akumulasi dan pemeliharaan protein yang asi masuknya sel ke dalam fase S. Ditemukan bahwa zink an antara 6 dan 13 jam setelah stimulasi sel, yang berhubungan



dengan fase G1 tahap menengah ke akhir. Aktivasi reseptor IGF-I telah diusulkan sebagai titik restriksi dari G1- transisi fase ke-S. Oleh karena itu, penjelasan alternatif untuk kebutuhan zink dalam sintesis DNA adalah bahwa zink diperlukan untuk mediasi IGF-I pada transisi fase G1 ke fase S (MacDonald et al., 2002).

II.3.4.3. Zink and signal transduksi mitogen

Mediasi pembelahan sel oleh faktor pertumbuhan membutuhkan pengikatan oleh ligan ke reseptor, yang kemudian diaktifkan jalur pensinyalan intraseluler. Reseptor IGF-I dan tirosin kinase intrinsik, yang diperkirakan memulai kaskade fosforilasi (MacDonald et al., 2002).



Gambar 11. Insulin-like growth factor yang berhubungan dengan pensinyalan intraseluler, yang memediasi proliferasi sel. (dikutip MacDonald et al., 2002. *The Role of Zink in Growth and Cell tion*)



Oleh karena itu, fosforilasi reseptor IGF-I dianggap respons paling awal terhadap pengikatan ligan. Protein sitosol pertama yang diaktivasi oleh reseptor IGF-I tirosin kinase adalah substrat respons insulin-1/2. Tirosin fosforilasi memulai tiga jalur pensinyalan berbeda: phosphoinositol-3 kinase, *mitogen-activated protein kinase* dan protein kinase C. Phosphoinositol-3 kinase terutama dianggap mempengaruhi penyerapan dan bahan bakar substrat metabolisme dalam sel, sedangkan *mitogen-activated protein kinase* dan aktivasi kinase menghasilkan asosiasi dan induksi nuklir faktor transkripsi yang mengarahkan proliferasi sel. Diduga bahwa kegagalan untuk mengaktifkan kaskade fosforilasi pada sel dalam menanggapi IGF-I mungkin terjadi pada defisiensi zink, yang akan menjelaskan penghambatan sintesis DNA disebabkan oleh defisiensi zink. Namun, hipotesis ini masih perlu dibuktikan lebih lanjut (MacDonald et al., 2002).

II.3.5. Pengukuran Kadar Zink pada Bayi Baru Lahir

Pengukuran konsentrasi zink serum tetap menjadi penanda terbaik meskipun tidak sempurna untuk mengidentifikasi defisiensi zink (tabel 1). Pada bayi baru lahir yang prematur, kadar zink serum menurun dengan cepat selama bulan pertama kehidupan, sehingga terjadi pada pasca konsepsi usia 40 minggu, konsentrasi zink serum mungkin lebih rendah pada neonatus prematur. Dengan demikian, peningkatan suplementasi zink harus dipertimbangkan pada semua neonatus dengan konsentrasi zink serum yang berkurang (Terrin et al., 2015).

Kadar zink pada ibu dan pada tali pusat mempunyai korelasi dengan arah positif tetapi dengan nilai kadar zink tali pusat dengan rerata lebih tinggi. Pada penelitian Ahmed dkk, pada bayi cukup bulan kadar zink pada darah ibu lebih rendah dengan rerata 84,78 libandingkan dengan tali pusat 98,44 ugm/dl (Ahmed et al.,2021).



Dalam Pedoman Pemeriksaan Kimia Klinik nomor 1792/MENKES/SK/XII/2010 cara penyimpanan sampel untuk mempertahankan kestabilitasnya yaitu pada suhu 20° – 25°C selama 3 hari, suhu 2 °– 8°C selama 3-5 hari dan pada suhu – 20°C selama 6 bulan (Kemenkes, 2011).

Tabel 1. Alat diagnostik untuk diagnosis defisiensi zink (Terrin et al., 2015).

Sampel Biologis	Karakteristik	Keterbatasan
Serum atau plasma	Ini adalah satu-satunya indikator biokimia yang direkomendasikan oleh WHO untuk menilai status zink. Kadar bervariasi sesuai dengan asupan zink. Ini dapat digunakan untuk memprediksi respons terhadap suplementasi zink. Ini sudah tersedia sebagai penanda awal defisit parah	Zink dapat dengan mudah ditambahkan ke sampel oleh lingkungan eksposur dan penanganan sampel yang tidak tepat. Zink dilepaskan dari sel darah merah yang mengalami hemolisis ke dalam serum. Spesifik rendah (konsentrasi zink serum menurun dengan sejumlah kondisi seperti infeksi, trauma, stres, penggunaan steroid, redistribusi metabolik zink dari plasma ke jaringan, defisiensi nutrisi bersamaan). Kelaparan bisa memicu pelepasan zink dalam sirkulasi. Waktu pengambilan sampel darah memiliki efek yang signifikan pada konsentrasi zink serum (zink serum lebih tinggi dalam sampel pagi daripada di sampel sore atau malam)



Konsentrasi intraseluler (eritrosit, trombosit, leukosit)	Memberikan informasi tentang status zink dalam jangka waktu yang lebih lama (tidak tergantung pada pergantian serum).	Tidak adanya standardisasi dan nilai referensi pada neonatus Diperlukan darah dalam jumlah besar untuk pengujian Teknologi canggih berguna untuk mengisolasi sel
Metalloenzim	Respon cepat terhadap suplementasi zink	Tidak ada data tentang akurasi diagnostik pada neonatus prematur.
Rambut	Memberikan informasi tentang status zink dalam jangka waktu yang lebih lama Mudah dikumpulkan	Variabilitas dengan usia, jenis kelamin, musim, laju pertumbuhan rambut, dan warna rambut Tidak ada metode standar untuk pengumpulan, pencucian, dan analisis sampel rambut pada neonatus

II.4. Hubungan Kadar Zink Serum Dengan Status Pertumbuhan Intrauterine pada Bayi Cukup Bulan

Pertambahan zink sebagian besar pada janin terjadi setelah minggu ke-24 kehamilan. Saat kehamilan berlangsung, konsentrasi zink janin terus meningkat. Zink disimpan di hati janin, transportasi dan akumulasi zink di hati dimediasi oleh Metallothioneins. Pada trimester terakhir, ibu mentransfer hingga 1,5 mg / Kg zinc ke janin setiap hari. Transfer zink plasenta ke janin dimediasi terutama oleh mekanisme endositik. Afinitas zink pada plasenta tidak dipengaruhi dengan usia kehamilan atau dengan kadar zink plasma ibu yang rendah. Defisiensi zink pada janin hanya diamati jika terdapat zink yang parah pada ibu, karena transfer elemen ini pada plasenta merupakan proses aktif dan konsentrasi zink janin dipertahankan terus-menerus lebih tinggi dari konsentrasi ibu (Terrin et al., 2015).



Kekurangan zink memiliki efek negatif pada sistem endokrin, menyebabkan kegagalan pertumbuhan. Zink memiliki peran penting dalam berbagai aktivitas biologis termasuk pemeliharaan arsitektur & fungsi sel, dan sintesis protein, metabolisme asam nukleat, dan fungsi kekebalan dengan bertindak sebagai faktor pendamping untuk produksi lebih dari 200 enzim, mis. fosfatase, metaloproteinase, oksido-reduktase, dan transferase. Defisiensi zink ibu yang parah telah dikaitkan dengan pertumbuhan janin yang buruk, aborsi spontan, dan malformasi kongenital (misalnya anensefali). Bentuk defisiensi zink yang lebih ringan pun dapat menyebabkan BBLR, IUGR, dan persalinan prematur (Jyotsna et al., 2015).

Kekurangan zink selama kehamilan dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan pada bayi dengan mempengaruhi perkembangan sistem kekebalan tubuh. Telah ditunjukkan untuk mengatur aktivitas IGF-I dalam pembentukan osteoblas dan dengan demikian secara khusus mengatur pertumbuhan tulang. Banyak enzim dan hormon pertumbuhan, yang berperan penting dalam pertumbuhan pascakelahiran, membutuhkan zink selama kehamilan, mis. alkaline phosphatase plasenta yang merangsang sintesis DNA dan proliferasi sel pada kehamilan (Jyotsna et al., 2015).

Wanita hamil sangat rentan terhadap defisiensi zink, terutama di negara berkembang. Risiko tinggi defisiensi berasal dari kombinasi tiga faktor utama (Terrin et al., 2015):

1. Simpanan tubuh yang rendah karena berkurangnya waktu untuk transfer plasenta zink
2. Asupan yang tidak mencukupi
3. Peningkatan kehilangan endogen.



Terdapat hubungan antara konsentrasi zink serum ibu dan konsentrasi elemen dalam darah pusat, tinggi badan dan massa tubuh. Defisiensi meningkatkan risiko defisiensi zink pada wanita hamil (Magina et al., 2005). Pada keadaan malnutrisi sering diiringi

dengan kondisi hypoalbuminemia. Hipoalbuminemia menyebabkan penurunan konsentrasi seng darah karena seng terutama berikatan dengan albumin dan diangkut dalam darah (Katayama et al., 2018)

Penyerapan zink pada usus tidak diatur oleh status zink, sebaliknya, diserap sebagai persentase asupan. Namun, pada bayi cukup bulan, penyerapan zink membaik dengan penurunan konsentrasi serum zink dan penyimpanan zinc dimobilisasi, memungkinkan bayi untuk menghindari defisiensi klinis. Kandungan zink dalam ASI sangat bervariasi (0,7 hingga 1,6 mg / L) dan menurun seiring waktu sedangkan kolostrum mengandung 8-12 mg / L, ASI pada tujuh hari kehidupan neonatal mengandung 3–6 mg / L zink. Kehilangan zink endogen melalui feses diperkirakan berkisar antara 50 -150 mcg / kg per hari. Saluran gastrointestinal adalah tempat utama hilangnya zink, akibatnya sekresi zink endogen ke dalam lumen dan ekskresi selanjutnya dalam tinja. Zink yang diekskresikan dalam feses dapat diserap kembali dan digunakan kembali oleh tubuh. Namun, jumlah zink yang diserap kembali juga dapat dipengaruhi oleh terjadinya kondisi patologis seperti diare dan steatorrhea. Ekskresi urin zink tinggi pada neonatus yang sangat prematur (35 mcg / kg per hari) dibandingkan dengan aterm bayi. Dengan tidak adanya suplementasi yang memadai, konsentrasi zink serum menurun dengan cepat selama bulan-bulan pertama kehidupan (Terrin et al., 2015).

Selama kehamilan, zink memainkan peran penting dalam embriogenesis yang baik. Pemindahan zink ke janin terutama bergantung pada status zink ibu yang memadai. Dengan demikian, bayi prematur berisiko tinggi mengalami defisiensi karena transfer zink yang terbatas dari ibu ke janin. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyarankan kebutuhan zink standar selama kehamilan dari 1,1 hingga 2,0 mg/hari,

n, kebutuhan meningkat pada tahap akhir kehamilan hingga 3 mg/hari. Zink disimpan di hati sebagai protein pengikat zink (metallothionein), untuk memenuhi kebutuhan janin dan melindungi janin



dari defisiensi zink selama periode segera setelah melahirkan. Pada tahap awal kehamilan, zink diperlukan untuk multiplikasi dan diferensiasi sel serta pembentukan organ janin. Kekurangannya, terutama pada kehamilan lanjut, berdampak buruk pada replikasi saraf normal, migrasi, sinaptogenesis, dan ekspresi gen. Defisiensi zink selama kehamilan mengganggu perkembangan siklus sel, migrasi sel, pensinyalan intraseluler, dan fungsi normal enzim zink yang menyebabkan kerusakan kromosom dan oksidatif (Iqbal et al., 2021).

Sebanyak 12 uji coba intervensi secara acak dan terkontrol dari zink tambahan dan hasil kehamilan telah dilaporkan. Dari 12 uji coba, 6 tidak menemukan efek intervensi zink pada hasil kehamilan. Dua penelitian melaporkan bahwa suplemen zink meningkatkan pertumbuhan janin secara signifikan. Kedua studi tersebut dilakukan pada populasi yang kemungkinan mengalami deplesi zink ibu. Dalam studi yang dilakukan di India, berat lahir neonatus dari wanita dalam kelompok plasebo rata-rata hanya 2,6 Kg. Neonatus dari ibu yang mendapat suplemen zink 0,3–0,8 Kg lebih banyak, tergantung pada lamanya waktu pemberian zink tambahan. Jika suplemen zink dimulai pada trimester pertama, efek pada berat lahir lebih besar jika dimulai pada trimester ketiga (Khadem et al., 2012).

Rwebembera dkk, melaporkan bahwa ibu dengan kadar zink rendah mempunyai resiko 2,6 kali lebih mungkin memiliki bayi BBLR dibandingkan ibu dengan kadar zink normal, dan bayi baru lahir dengan kadar zink rendah mempunyai resiko 2,8 kali menjadi BBLR. Sebuah penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa lebih banyak bayi lahir dengan berat badan normal yang dilahirkan oleh ibu yang menerima suplemen zink daripada ibu yang tidak menerima suplemen zink selama

an. Penelitian lain baru-baru ini menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam kadar zink tali pusat antara bayi berat lahir rendah dan normal (Jyotsna et al., 2015).



II.5 Kerangka Teori

