

## **Sindrom Metabolik: Komplikasi Pertumbuhan Janin Intrauterin yang Terhambat**

Adhi Pribadi,\* Johanes C. Mose

Divisi Kedokteran Fetomaternal Dept Obstetri dan Ginekologi  
RSUP dr. Hasan Sadikin/FK UNPAD

### **Abstrak**

Perkembangan manusia intrauterin berkorelasi dengan penyakit yang timbul pada periode dewasa. Hipotesis perkembangan menyatakan bahwa risiko suatu penyakit dalam jangka panjang secara inisial diinduksi respons adaptasi janin. Respons termasuk perubahan metabolisme dan hormon, yang mungkin berpengaruh terhadap pertumbuhan organ. Penelitian epidemiologi menunjukkan BBLR dan PJT berhubungan dengan penyakit jantung, Stroke, DM tipe 2, obesitas, Sindrom Metabolik, dan osteoporosis. Periode perikonsepsi merupakan masa yang sensitif terhadap perubahan dan defisiensi nutrisi. Memori isyarat lingkungan terekam sejak konsepsi sampai persalinan oleh janin dan diturunkan pada generasi berikutnya. Hal ini meningkatkan dugaan bahwa penyakit metabolik diturunkan berbasis epigenetik dan tidak murni berbasis multigenik.

**Kata Kunci:** intrauterin, perkembangan, PJT, sindrom metabolik

## **Metabolic Syndrome: Complication of Intra Uterine Growth Restriction**

### **Abstract**

Adult period diseases correlate with intrauterine development. Hypothesis development notes that the risk in latter life is induced by intrauterine fetal adaptive responses. The responses include: mal-development of metabolism and hormone that can influence alter fetal organs development. Result of epidemiology study stated that IUGR has significant correlation with cardiac disease, stroke attack, Diabetes Mellitus type 2, obesity, metabolic syndrome, and osteoporosis. Periconception period is a sensitive period of change and nutrition deficiency. Environment memory has been recorded by the fetus since conception until fetal delivery and has consequences to be transferred to the offspring. This increases the assumption that metabolic diseases signal have epigenetic memory base and not merely multigenic base.

**Kay Words:** intrauterine, development, IUGR, metabolic syndrome

\*AP: Penulis Koresponden; E-mail: priana1001@gmail.com

## Pendahuluan

Lamanya periode laten antara pencetus lingkungan dan mulainya awitan penyakit telah banyak diketahui terutama pada penyakit kanker. Perkembangan saat ini memperlihatkan korelasi antara awal kehidupan manusia dalam uterus dengan timbulnya penyakit pada periode dewasa. Data epidemiologi, klinis dan berbagai data penelitian, menunjukkan bahwa periode awal kehidupan berperan penting dan mempengaruhi kehidupan selanjutnya terutama yang berhubungan dengan penyakit kronis.<sup>1</sup>

## Kelenturan Perkembangan

Proses tersebut disebabkan oleh suatu mekanisme adaptasi yang dikenal sebagai kelenturan perkembangan (*developmental plasticity*). Secara definisi istilah tersebut berarti kemampuan organisme untuk tetap berkembang semampunya sesuai lingkungan yang mempengaruhinya. Secara singkat dapat dikatakan hal tersebut adalah perkembangan janin yang fleksibel menyesuaikan dengan jumlah sumber nutrisi yang terbatas.<sup>1</sup>

Hipotesis tentang perkembangan menyatakan bahwa risiko suatu penyakit dalam jangka panjang pada awalnya diinduksi melalui respons adaptasi janin atau bayi terhadap isyarat yang disampaikan ibu tentang kesehatan atau kondisi fisiknya. Respons janin atau perinatal termasuk perubahan metabolisme, produksi hormon, sensitifitas jaringan terhadap hormon, yang mungkin berpengaruh terhadap pertumbuhan berbagai organ. Hal tersebut dapat memicu perubahan persisten fungsi suatu organ dari segi metabolisme maupun fisiologi.<sup>2</sup>

Hubungan antara nutrisi prenatal dengan penyakit metabolik pada periode selanjutnya diibaratkan berbentuk huruf "U", yaitu risikonya meningkat bila terjadi kekurangan atau nutrisi berlebihan, sementara pada kondisi normal kemunculan

penyakit pada periode selanjutnya relatif rendah.<sup>3,4</sup> Bayi yang mendapat susu formula mendapat kenaikan berat badan yang cepat pada periode infan bila dibandingkan yang mendapat ASI, namun berisiko lebih tinggi untuk mendapatkan obesitas pada kehidupan selanjutnya.<sup>5</sup>

Pada beberapa individu, kekurangan nutrisi pada periode awal kehidupan dapat diimbangi oleh hal lain, yaitu dengan mempercepat pertumbuhan pada periode berikutnya. Teori *life-history* memprediksi bahwa kompensasi perubahan tersebut akan mengorbankan suatu proses tertentu, misalnya berkurangnya masa hidup karena berubahnya tujuan penggunaan nutrisi untuk perbaikan suatu organ menjadi untuk pertumbuhan. Hal itu menjelaskan mengapa seorang anak lahir dengan kategori berat badan lahir rendah dapat mengalami pertumbuhan berlebihan sehingga masuk dalam kategori obesitas.<sup>6,7</sup>

Observasi epidemiologi menunjukkan bahwa bayi berat badan lahir rendah (BBLR) dan pertumbuhan terhambat selama masa infan berhubungan dengan penyakit jantung koroner, serangan *stroke*, diabetes mellitus tipe 2, obesitas, sindrom metabolik, dan osteoporosis pada kehidupan dewasa.<sup>3,5,8</sup> Ibu memperkenalkan informasi mengenai lingkungan seperti status nutrisi melalui plasenta pada janin, atau melalui laktasi pada bayi baru lahir. Pertumbuhan janin sangat dipengaruhi oleh ukuran tubuh ibu seperti: tinggi badan pendek, usia terlalu muda atau terlalu tua, kehamilan pertama, kehamilan multipel, ketidak seimbangan diet atau ibu yang sangat kurus atau berat badan berlebihan. Semua kondisi buruk tersebut mempengaruhi nutrisi yang di transfer dari ibu ke janin, meskipun tidak disertai adanya penyakit lain.<sup>9</sup>

## Pengaruh Fisiologi, Selular dan Molekular Terhadap Kelenturan Perkembangan

Pada hewan coba tampak bahwa nutrisi yang tidak seimbang dapat diinduksi

oleh diet maternal yang kurang, diet ketat protein atau terpapar glukokortikoid (tanpa perubahan pada diet). Pada hewan coba tikus, terdapat perubahan perkembangan beberapa organ bila diberi diet rendah protein selama periode preimplantasi. Jika kehamilan terus berlangsung dan mencapai aterm, bayi yang dilahirkan dapat lahir dengan berat lahir rendah, hipertensi pada masa dewasa dan berat badan berlebihan pada masa pascasalin (*obese infant*). Luaran tersebut mungkin merupakan efek langsung pengaruh lingkungan terhadap sel telur saat dibuahi. Periode perikonsepsi merupakan masa yang sensitif terhadap perubahan, dan beberapa defisiensi nutrisi berefek pada perkembangan selanjutnya seperti defisiensi asam folat, vitamin B<sub>12</sub>, dan metionin.<sup>10</sup>

Pada organ ginjal ketidak seimbangan nutrisi maternal dapat mengakibatkan deviasi rasio optimal antara massa tubuh dengan jumlah nefron. Kekurangan jumlah nefron berisiko mengakibatkan perubahan fungsi renal dan memicu hipertensi pada masa selanjutnya dan berpotensi terjadi gagal fungsi ginjal yang dapat menyebabkan kematian pada usia muda. Stres karena ketidakseimbangan nutrisi pada hewan coba tikus, mengurangi produksi hormon pankreas selama organo-genesis, dan meningkatkan apoptosis sel beta yang mengakibatkan hiperglikemia dan ketidak teraturan sekresi insulin pada masa dewasa.<sup>2</sup> Selain gangguan pada jumlah nefron, organ lain yang terganggu adalah otot jantung. Pada tikus yang menderita hipoksia dapat mempunyai anak dengan jumlah sel otot jantung lebih sedikit dan mempunyai kecenderungan mudah terjadi infark bila terjadi iskemia.<sup>5</sup>

### **Kelenturan Perkembangan Intrauterin dan Penyakit dalam Kehidupan Selanjutnya**

Kekurangan sumber nutrisi intra-uterin tidak selamanya harus segera diantisipasi oleh janin. Kekurangan nutrisi ringan

tidak berpengaruh terhadap penambahan berat badan, dan janin tidak harus segera merespons perubahan tersebut. Tetapi hal itu menyebabkan berkembangnya modifikasi fenotipik untuk menyesuaikan agar kondisi tetap baik pada saat aterm dengan mengatur fisiologi tubuh agar lebih tahan terhadap perubahan lingkungan pada masa kehidupan selanjutnya.

Kondisi buruk intrauterin memicu janin untuk beradaptasi, mempersiapkan diri bila kondisi tersebut terjadi pula pada pascasalin. Bila ternyata lingkungan pascasalin buruk (misalnya keluarga dengan konsumsi kalori rendah) maka adaptasi yang telah dipersiapkan intrauterin yaitu kurangnya masa otot dan penumpukan lemak pada viseral akan bermanfaat untuk masa neonatal. Tetapi bila kondisi pasca salin lebih baik bayi akan lebih mudah terkena penyakit pada masa kehidupan selanjutnya karena terjadi defisit jumlah sel pada organ tertentu. Sementara itu penumpukan lemak di viseral memicu obesitas, resistensi insulin dan sindrom metabolik.<sup>5</sup>

### **Teori Pengaruh Lingkungan Terhadap Penyakit Metabolik**

Memori isyarat dari lingkungan tidak terbatas hanya pada saat proses gestasi, tetapi informasi tentang kondisi nutrisi intrauterin tersebut terekam sejak konsepsi sampai persalinan oleh janin atau neonatus, dan akan terus diturunkan lagi pada generasi selanjutnya. Mekanisme informasi tentang lingkungan intrauterin antar generasi ini mungkin bermanfaat untuk generasi selanjutnya untuk proses adaptasi, meskipun belum tentu mengalami kondisi yang sama.<sup>5</sup>

Teori di atas secara epidemiologi telah dibuktikan pada penderita diabetes melitus yaitu status nutrisi seorang laki-laki (F<sub>0</sub>) berpengaruh terhadap kejadian diabetes pada turunan kedua (F<sub>2</sub>). Pengaruh lingkungan selama kehamilan F<sub>0</sub> dapat

saja ditransfer secara non-epigenetik pada turunan wanita  $F_1$ . Efek perubahan tersebut meliputi ukuran atau respons vaskular organ reproduksi, kondisi maternal, atau komposisi tubuh. Hal itu meningkatkan kemungkinan bahwa kelompok penyakit metabolik yang diturunkan berbasis pada epigenetik dan tidak murni berbasis multigenik. Pada kehidupan manusia terdapat kontribusi keluarga untuk munculnya kelainan tersebut dari hal-hal yang diajarkan atau kebiasaan sehari-hari, misalnya kebiasaan pola makan yang diajarkan atau diperlihatkan orang tua pada anak-anaknya.<sup>10</sup>

Bukti penelitian menunjukkan ada hubungan antara periode pembentukan dan pertumbuhan sepanjang hidup dengan munculnya penyakit pada periode berikutnya. Terdapat dua hal utama yang harus menjadi perhatian. Pertama perhatian yang lebih banyak harus dilakukan pada periode perkembangan suatu individu mulai dari masa perikonsepsi, kehamilan dan neonatal serta peletakan dasar-dasar pola hidup sehat dalam keluarga. Kedua, setiap pendekatan perawatan kesehatan harus mempunyai perspektif individual tergantung riwayat kehidupannya. Hal itu sesuai dengan anjuran WHO untuk memperhatikan pengaruh nutrisi dan diet terhadap kemungkinan munculnya penyakit kronis dikemudian hari. Hal tersebut penting untuk perkembangan janin yang sehat.<sup>5</sup>

Saat ini keadaan pertumbuhan janin terhambat (PJT) merupakan komplikasi kehamilan yang relatif sulit penanganannya, dengan memperbaiki luaran janin maka kualitas hidup individu tersebut di masa depan diharapkan terbebas dari penyakit kronis.

## Penutup

Kondisi janin selama masa kehamilan berpengaruh terhadap kehidupan selanjutnya. Kondisi tersebut berpengaruh misalnya

terhadap munculnya aksitas atau respons terhadap insulin.

## Daftar Pustaka

1. Bateson P, Barker D, Clutton BT, Deb D, D'Udine B, Foley RA *et al.* Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004; 430: 419-21.
2. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*. 2004; 56: 311-7.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *William Obstetrics*. 23<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw Hill, 2010.
4. Hovi P, Anderson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O *et al.* Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2053-63.
5. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life condition on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 61-73.
6. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP *et al.* Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004; 350: 865-75.
7. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adult. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1802-9.
8. Resnik RR, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. Dalam Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine principles and practice* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2009.h 635-50.
9. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constrain of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004; 9: 419-25.
10. Jablonka E, Oborny B, Molnar I, Kisdi E, Hofbauer J, Czarzn T. Adaptive advantage of phenotypic memory in changing environments. *Philos Trans Roy Soc London B Biol Sci*. 1995; 350: 133-41.