

Anemia Defisiensi Besi pada Ibu Hamil dan *Stunting*

Ida B. E. Utama, Lydia P. Hilman*

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Seiring dengan masa kehamilan, akan terjadi peningkatan volume darah yang sudah dimulai sejak trimester pertama. Di dalam volume darah, termasuk di antaranya adalah konsentrasi hemoglobin dan hematokrit, yang berkurang pada saat kehamilan sebagai efek dari peningkatan volume darah. Keadaan ini akan menyebabkan ibu hamil mengalami anemia. Defisiensi besi merupakan penyebab terbanyak terjadinya anemia pada ibu hamil dikarenakan kebutuhan akan zat besi semakin bertambah pada masa kehamilan. Anemia pada masa maternal akan menyebabkan kondisi hipoksia pada *fetal hepatic*, sehingga sintesis protein hepatik akan terhambat. Secara *in vitro*, kondisi oksigen rendah akan menghambat aksi dari IGF-1 (*insulin-like growth factors*), terutama IGFBP-1 (*insulin like- growth factors binding protein*) terfosforilasi. IGF-1 merupakan suatu *growth promoting factor* dalam proses pertumbuhan dan bekerja sebagai mediator untuk GH (*growth hormone*), yang berfungsi untuk meningkatkan pertumbuhan linear. Hal ini akan mendasari awal terjadinya *stunting* pada anak.

Kata kunci: Anemia defisiensi besi, *insulin-like growth factors*, *growth hormone*, pertumbuhan linier

Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women and *Stunting*

Abstract

Increase in blood volume starts from the first trimester of the pregnancy. In pregnancy, hematocrit and hemoglobin concentration will decline that caused anemia in pregnancy as an effect of the increasing blood volume. Iron deficiency is the most common cause of anemia in pregnancy resulted from the rising demand. Anemia in pregnancy will cause fetal hepatic hypoxia that slows down protein synthetic in liver. Low oxygen level in pregnancy inhibit the phosphorylation of IGF-I (*insulin-like growth factors*) especially IGFBP-1 (*insulin like-growth factors binding protein*). IGF-1 is a growth promoting factor that increases linear fetal growth. Inhibition of IGF-1 is the underlying factor of *stunting* in children.

Key words: Iron deficiency anemia, *insulin-like growth factor*, *growth hormone*, linear growth

*IBEU: Penulis koresponden; Email: ibe707@yahoo.com

Pendahuluan

Anemia yang terjadi saat kehamilan merupakan salah satu masalah besar yang banyak terjadi di negara berkembang, termasuk Indonesia. Menurut World Health Organization (WHO) anemia pada ibu hamil adalah jika kadar hemoglobin ≤ 11 g/dl.¹ Anemia diderita oleh hampir setengah ibu hamil di dunia, 52% di negara berkembang dan 23% di negara maju. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi anemia pada ibu hamil di Indonesia sebesar 37,1%.^{1,2} Defisiensi besi merupakan salah satu penyebab terbanyak anemia pada ibu hamil. Anemia pada ibu hamil berhubungan dengan terjadinya komplikasi pada masa *antenatal* dan *postnatal*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dalal dan Patel³ semakin berat derajat anemia pada ibu hamil semakin besar pengaruhnya pada panjang badan anak saat lahir, yang diduga disebabkan *chronic placental insufficiency*. Menurut Sweet *et al.*, defisiensi besi pada masa maternal berhubungan dengan menurunnya fungsi sintesis protein hepatik. dikutip dari Dalal dan Patel.³ Gangguan yang terjadi pada fungsi hepatik menyebabkan gangguan fungsi IGFs yakni hormon yang berperan penting dalam pertumbuhan linear.⁴ *Stunting* adalah gangguan pertumbuhan linier pada balita yang menggambarkan status gizi kurang yang bersifat kronik pada masa pertumbuhan dan perkembangan sejak awal kehidupan. Ditandai dengan nilai z-score yakni tinggi badan menurut umur (TB/U) menunjukkan angka dibawah -2 standar deviasi (SD).^{5,6}

Proses *stunting* dapat terjadi pada berbagai siklus kehidupan anak yang dimulai sejak kehidupan intrauterin dan berlangsung setidaknya selama 2 tahun pertama kehidupan.⁴ Banyak faktor yang mempengaruhi *stunting*, diantaranya ialah panjang badan lahir dan kurangnya pemenuhan zat gizi pada masa

kehamilan.⁷

Oleh karena itu, studi literatur ini bermaksud untuk membahas lebih dalam mengenai hubungan anemia pada ibu hamil dengan panjang badan lahir.

Perubahan Hematologis pada Ibu Hamil

Pada saat hamil, akan terjadi peningkatan volume darah yang dimulai sejak trimester pertama. Peningkatan volume darah tersebut merupakan hasil peningkatan plasma dan eritrosit. Peningkatan volume darah ini memiliki beberapa fungsi, diantaranya adalah memenuhi kebutuhan metabolik yang meningkat akibat uterus yang membesar, menyediakan gizi untuk janin, dan melindungi ibu dari efek merugikan saat kehilangan darah pada saat melahirkan. Volume darah ibu akan meningkat pesat pada trimester kedua, dan konsentrasi hemoglobin dan hematokrit, sedikit berkurang pada saat kehamilan sebagai efek peningkatan volume darah atau hipervolemia. Penurunan konsentrasi hemoglobin tersebut disebut anemia delusional. Puncak terjadi pada trimester kedua kehamilan. Penurunan kadar hemoglobin sebesar 1-2g/dL pada akhir trimester kedua dan mulai stabil ketika trimester ketiga saat volume plasma maternal mulai berkurang.⁸ Saat hamil, kebutuhan akan zat besi makin bertambah. Pada setiap 1000 mg zat besi yang dibutuhkan saat kehamilan, sekitar 300 mg zat besi akan dikirim secara aktif ke janin dan plasenta. Kebutuhan zat besi yang bertambah diakibatkan oleh peningkatan eritropoiesis.

Hubungan Anemia dengan Pertumbuhan Intrauterin

Kadar Hemoglobin yang rendah menyebabkan menurunnya oksigen yang dibawa oleh darah. Plasenta berfungsi mempertahankan homeostasis janin dengan melakukan berbagai fungsi

fisiologis. Fungsi utama plasenta adalah sebagai respirasi, ekskresi dan produksi hormon sehingga terjadi pertukaran antara ibu dan janin. Pasokan darah ibu terbentuk pada akhir trimester pertama dan darah ibu memasuki plasenta melalui arteri spiral, yang mengantarkan darah langsung ke ruang intervili. Di sisi janin, darah dengan saturasi oksigen rendah dan konsentrasi nutrisi rendah memasuki plasenta melalui dua arteri umbilical, yang bercabang dan akhirnya membentuk jaringan kapiler di villi terminal yang mengambang bebas dalam darah ibu dari ruang intervillous.^{9,10}

Salah satu gangguan pada plasenta yang mengakibatkan kegagalan fungsi plasenta adalah insufisiensi plasenta, yaitu suatu keadaan yang terjadi pada masa kehamilan saat plasenta mengalami gangguan atau hambatan sehingga janin dalam kandungan tidak mendapat cukup oksigen dan nutrisi, yang salah satunya disebabkan oleh anemia pada masa maternal, sehingga janin akan mengalami gangguan pertumbuhan. Telah ada bukti yang mengatakan bahwa nutrisi maternal mempengaruhi transport plasenta dan perkembangan janin dengan mengatur tingkat metabolisme hormon seperti insulin, IGF-I, dan leptin. Hormon tersebut berfungsi mengatur transport nutrisi plasenta. Hipoksia juga dapat menurunkan regulasi transport asam amino plasenta. Sebagai tambahan telah diteliti kemungkinan (*mammalian target of rapamycin*) mTOR sebagai sebuah *signaling system*. mTOR adalah suatu *serine/threonine* protein kinase yang berfungsi sebagai sensor nutrisi intraselular untuk mengontrol sintesis protein, pertumbuhan sel melalui pengaturan translasi dan transkripsi, serta metabolisme. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mTOR mengintegrasikan input dari banyak jalur *upstream* meliputi insulin, faktor pertumbuhan (misalnya IGF-I dan IGF-II), mitogen, downstream dan jalur

transduksi sinyal paralel untuk meregulasi beberapa aspek fisiologis selular.^{10,11,12}

Insulin-like growth factors (GFs ; IGF-I dan IGF II) merupakan hasil sintesis yang disekresikan oleh *fetal liver* yang dibawa ke dalam sirkulasi janin. IGFs berperan penting dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, dan metabolisme. *Insulin-like growth factors-I* (IGF-I) adalah kunci regulator pada pertumbuhan janin. Meskipun sirkulasi IGF-II lebih banyak pada masa gestasi, namun hanya sirkulasi *Insulin-like factors-I* yang berkurang pada keadaan pertumbuhan janin yang terganggu. *Insulin-like growth factors binding protein* (IGFBP-1) merupakan regulator IGF-I yang berhubungan dengan pertumbuhan sel pada keadaan katabolik, misalnya malnutrisi dan hipoksia. Jalur endokrin baru telah menjelaskan efek anemia defisiensi besi pada pertumbuhan. Anemia membebaskan kondisi hipoksia pada hepatosit. Sintesis protein hepatik akan dihambat oleh hipoksia. Secara *in vitro*, kondisi oksigen rendah menghambat aksi faktor-I (IGF-I) yang menyerupai insulin dengan meningkatkan protein pengikat IGF-I (IGFBP-1), terutama IGFBP-1 terfosforilasi, yang menghambat kerja IGF-I. Selain itu, proliferasi sel yang diinduksi oleh IGF juga dihambat dalam kondisi oksigen rendah. Transferrin (Tf) adalah protein pengikat besi sirkulasi besar. Selain fungsinya sebagai protein pembawa Fe³⁺ dalam serum, memiliki kemampuan unik untuk mengikat IGF dan untuk berinteraksi dengan IGFBP-3. Transferrin dapat menghapus proliferasi sel dan apoptosis IGFBP-3 di jalur sel yang berbeda. Di sisi lain, kompleks Fe³⁺ dan Tf dapat memfasilitasi pengangkutan IGF di dinding kapiler oleh transtosis yang dimediasi reseptor. Oleh karena itu, peningkatan Tf selama anemia defisiensi besi dapat mempengaruhi integritas sistem IGF-I yang merupakan mediator *Growth Hormone* (GH) dalam meningkatkan pertumbuhan linear.^{13,14}

Peran *Growth Hormone* dan *Insulin-like growth factors*

Growth hormone (GH) adalah suatu polipeptida dengan 191-asam amino yang disintesis dan disekresi oleh sel-sel somatotrop pada hipofisis anterior. Fungsi utama GH adalah meningkatkan pertumbuhan linier. Efek GH terutama diperantarai oleh *insulin-like growth factors*. *Growth hormone* (GH) melalui somatomedin meningkatkan sintesis protein dengan cara meningkatkan masukan asam amino dan langsung mempercepat transkripsi dan translasi messenger *ribonucleic acid* (mRNA). Selain itu GH juga cenderung untuk menurunkan katabolisme protein dengan mobilisasi lemak sebagai sumber energi. Pengaruh penghematan terhadap protein ini adalah mekanisme yang paling penting sehingga GH dapat meningkatkan pertumbuhan. Sekresi GH diperantarai oleh dua hormon hipotalamus yaitu *growth hormone releasing hormone* (GHRH) dan *growth hormone inhibiting hormone* (GHIH). Reseptor GH terdapat pada kondrosit dan osteoblast, hepatosit, adiposit dan fibroblast. Kekurangan GH akan menyebabkan penimbunan lemak subkutis. Pada kerangka tubuh GH akan menyebabkan perubahan massa tulang dan pematangan tulang, dengan penambahan panjang tulang maka tinggi tubuh akan bertambah. Kekurangan GH menyebabkan berkurangnya mineral tulang, isi, lebar serta maturasi tulang.¹⁵

Insulin-like growth factors (IGF) berperan sebagai *growth promoting factor* dalam proses pertumbuhan dan bekerja sebagai mediator untuk GH. IGF di produksi oleh berbagai jaringan tubuh, akan tetapi IGF yang beredar dalam sirkulasi terutama diproduksi oleh hepar. Untuk lebih mudah mencapai reseptor pada jaringan, IGF dalam sirkulasi berikatan dengan protein *IGF binding protein* (IGF-BP). Fungsi

IGF adalah mediator bagi GH di jaringan, sebaliknya GH merupakan regulator kadar IGF yang beredar dalam tubuh. Defisiensi GH akan menyebabkan kadar IGF dalam sirkulasi rendah, sedangkan apabila kadar GH tinggi kadar IGF juga akan meningkat.¹⁵

Proses *Stunting*

Secara fisiologis, pada *failure to thrive* (FTT) yang berakhir dengan *stunting* terjadi pengalihan energi ke arah homeostasis metabolisme. Energi yang digunakan untuk proses pertumbuhan linear dibatasi, bersamaan dengan adanya resistensi insulin relatif yang muncul pada periode kelaparan. Resistensi insulin berkontribusi atas terjadinya penambahan energi melalui proses katabolik. Ada sejumlah perubahan hormonal yang terjadi pada kondisi katabolik yaitu peningkatan GH serum dengan penurunan kadar IGF-1 dan ekspresinya. Pada anak malnutrisi dan sakit berhubungan dengan penurunan tingkat pertumbuhan, sedangkan pemulihan dan pemberian makan kembali menghasilkan pertumbuhan linear yang dipercepat, sering disebut dengan pertumbuhan “*catch up*” (kejar tumbuh). Pertumbuhan linear optimal umumnya hanya terjadi pada individu sehat dan bergizi baik. Defisit pertumbuhan yang terakumulasi selama periode tersebut hanya akan pulih sebagian jika penyakit sembuh. Secara umum, ketika kondisi yang menghambat pertumbuhan sudah diatasi, pertumbuhan linear tidak hanya menjadi normal kembali tetapi bahkan sebenarnya melebihi tingkat normal untuk usianya fenomena kejar tumbuh. *Stunting* disebabkan oleh akumulasi episode *stress* yang sudah berlangsung lama, yang kemudian tidak terimbangi oleh *catch up growth*. Hal itu mengakibatkan menurunnya pertumbuhan apabila dibandingkan dengan anak-anak yang tumbuh dalam lingkungan yang mendukung.⁴

Anak yang lahir dengan panjang badan lahir pendek memang lebih berisiko untuk tumbuh *stunting* dibanding anak yang lahir dengan panjang badan normal, tetapi selama anak tersebut mendapatkan asupan yang memadai dan terjaga kesehatannya, maka kondisi panjang badan lahir yang pendek dapat dikejar dengan pertumbuhan seiring

bertambahnya usia anak. Hal itu terlihat dari hasil penelitian yang menemukan bahwa panjang badan lahir merupakan faktor risiko *stunting* yang masih dapat diatasi. Anak dengan panjang badan lahir pendek akan tetap *stunting* sampai usia 6-12 bulan, namun dapat mencapai tinggi badan normal pada usia 3-4 tahun.¹⁶

Diagnosis

Parameter yang menunjang diagnosis *stunting*:

1. Tinggi potensi genetik (TPG)¹⁷

Rumus tinggi potensi genetic (TPG):

$$\text{Laki-laki} = \frac{((\text{Tinggi badan ibu(cm)}+13) + (\text{Tinggi badan ayah(cm)}+13)) \pm 8,5 \text{ cm}}{2}$$

$$\text{Perempuan} = \frac{(\text{Tinggi badan ayah(cm)}+13) + (\text{Tinggi badan ibu(cm)}) \pm 8,5 \text{ cm}}{2}$$

2. Laju pertumbuhan¹⁷

Tabel 1. Laju pertumbuhan anak per tahun

Tahapan Pertumbuhan	Laju Pertumbuhan per tahun
Lahir – 12 bulan	23 – 27 cm
12 bulan – 2 tahun	10 – 14 cm
2 – 3 tahun	8 cm
3 – 5 tahun	7 cm
5 tahun - pubertas	5 – 6 cm
Pubertas	Perempuan: 8 – 12 cm Laki-laki: 10 – 14 cm

Pencegahan

Masa 1000 hari pertama kehidupan (HPK), yang bermula sejak saat konsepsi hingga anak berusia 2 tahun, merupakan masa paling kritis untuk memperbaiki perkembangan fisik dan kognitif anak. Status gizi ibu hamil dan ibu menyusui, status kesehatan dan asupan gizi yang baik merupakan faktor penting untuk pertumbuhan dan perkembangan fisik dan kognitif anak, menurunkan risiko kesakitan

pada bayi dan ibu. Ibu hamil dengan status gizi kurang akan menyebabkan gangguan pertumbuhan janin, yang merupakan penyebab utama terjadinya bayi pendek (*stunting*).¹⁸

Penutup

Anemia pada ibu hamil memiliki dampak yang bermakna terhadap pertumbuhan linear anak saat lahir. Keadaan hipoksia yang disebabkan oleh anemia defisiensi besi

akan berakibat pada gangguan hasil sintesis hati janin yang berfungsi mensekresikan hormone IGFs yang merupakan regulator penting pada pertumbuhan janin. Bayi dengan panjang badan lahir rendah lebih berisiko mengalami *stunting*. Oleh karena itu, perlu diperhatikan masa gizi selama 1000 HPK untuk mencegah terjadinya *stunting*.

Daftar Pustaka

1. Setiawan A, Lipoeto N. Hubungan kadar hemoglobin ibu hamil trimester III dengan Berat Bayi Lahir di Kota Pariaman. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2013; 2(1):34-7.
2. Kementerian Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas): Anemia pada ibu hamil. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013
3. Dalal E, Patel S. The effect of maternal anaemia on anthropometric and haematological profile of neonates. *Internat J Sci Res*. 2013; 3(2):105-6
4. Batubara J, Pulungan A. *Buku Ajar Endokrinologi Anak*, Edisi 2. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.
5. Kartika E, Susila T. Correlation between iron and zinc adequacy level with stunting incidence in children aged 6-23 months. *Amerta Nutr*. 2017; 1:361-8.
6. Ni'mah K, Rahayu S. Faktor yang berhubungan dengan kejadian stunting pada balita. *Media Gizi Indonesia*. 2015; 10(1):13-9.
7. Kusuma E, Nuryanto. Faktor risiko kejadian stunting pada anak usia 2-3 tahun. *J Nutri Coll*. 2013; 2(4): 523-30
8. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, editors. *William obstetrics and gynecology*. 23rd Ed. New York: The Mc-Graw Hill Companies; 2010.
9. Maureen MA, Anat GG. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood* 2017; 129(8): 940-9
10. Thomas J, Theresa P. Role of the plasenta in fetal programming: underlying mechanism and potential interventional approach. *Biochemical society*. 2007; 113:1-13
11. Gupta MB. The role and regulation of IGFBP-1 phosphorylation in fetal growth restriction. *J Cell Commun Signal*. 2015; 9(2): 111–23.
12. Eugene D, Gerald J. Placental endocrinology. *Dalam Encyclopedia of reproduction*. 2018; 2: 491-501
13. Ashraf T, Vincenzo C. Anemia and Growth. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18(1): S1-S5.
14. Ashraf TS, Vincenzo DS. Growth and growth hormone – insulin like growth factor –I (GH-IGF0I) axis in chronic anemia. *Acta Biomed*. 2017; 88 (1): 101-11
15. Dini L, Hakimi. Pertumbuhan fisik anak obesitas. *Sari Pediatri*. 2003; 5(3): 99-102.
16. Kartika E, Susila T. Correlation between iron and zinc adequacy level with stunting incidence in children aged 6-23 months. *Amerta Nutr*. 2017; 1: 361-8.
17. Craig B, Caitlyn R. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Acad of Physicians*. 2015; 92(1): 43-50.
18. Rahmawati W, Wirawan NN, Wilujeng CS, Fadhilah E, Nugroho FA, Habibie IY, *et al*. Gambaran masalah gizi pada 1000 HPK di Kota dan Kabupaten Malang, Indonesia. *Indonesian J Human Nutri*. 2016; 3(1):20-31.