

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Sejarah membuktikan bahwa kemajuan suatu bangsa ditentukan oleh sumber daya manusianya (SDM) dan SDM sangat ditentukan oleh pertumbuhan dan perkembangan sejak dini. Otak manusia merupakan bagian yang paling penting dan membutuhkan relatif banyak energi yang diperoleh dari nutrisi dibanding bagian tubuh yang lain (Gultom, 2008). Fungsi otak tergantung pada banyaknya sel otak dan percabangannya, banyaknya neurotransmitter atau zat yang mengaktifkan synap (hubungan antar sel syaraf) dan kualitas myelin atau selubung sel syaraf. Kurangnya fungsi otak terjadi karena kekurangan nutrisi sejak janin. Defisiensi nutrisi yang mempengaruhi fungsi dan perkembangan otak diperkirakan dapat menggeser potensi IQ dunia ke arah negatif sampai 10 poi (Fretham, 2011)

Zat besi berperan dalam menentukan kecerdasan seorang anak sejak dari intra uterine. Sehingga muncul slogan “ *smarts babies through prenatal university*”. Zat besi berperan pada perkembangan neurokognitif dan neurobehavioral pada masa dua pertiga terakhir dari kehamilan serta adanya konsekuensi jangka panjang dari defisiensi besi pada masa perinatal. Penelitian pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa anemia defisiensi besi yang terjadi sejak dari intra uterine terkait dengan munculnya gangguan perkembangan perilaku, perubahan saraf, yang menghasilkan efek irreversible pada neurokimia dan neurobiologi janin (Estrada, 2014). Prinsip dasar proses biologi zat besi pada janin adalah bahwa penggunaan zat besi dalam tubuh diprioritaskan untuk pembentukan sel darah merah dibandingkan dengan kebutuhan untuk jaringan tubuh yang lain termasuk otak. Defisiensi besi pada otak janin akan terjadi meskipun belum timbul anemia pada janin apabila kebutuhan akan zat besi melebihi ketersediaan zat besi dalam tubuh pada wanita hamil (Lozoff, 2006).

Defisiensi besi pada umumnya terjadi pada 3 fase kehidupan dimana terjadi perkembangan otak yaitu fase kehidupan fetus, anak-anak dan remaja terutama pada perempuan. Defisiensi besi pada fetus dan neonatus terjadi

karena 4 kondisi kehamilan yaitu anemia defisiensi besi selama kehamilan, ibu hamil yang merokok, kehamilan dengan hipertensi yang menyebabkan pertumbuhan janin terhambat dan kehamilan dengan Diabetes Melitus (Georgieff 2008; Tran, 2008).

*World Health Organization* ( WHO ) menyatakan defisiensi zat besi merupakan defisiensi nutrisi yang paling banyak terjadi yang mempengaruhi 2 miliar penduduk dunia dan 50 % diantaranya adalah wanita hamil, 35-75 % terjadi pada wanita hamil di negara berkembang dan 18 % di negara maju (Lozoff, 2006; Georgieff, 2008).

Kehamilan merupakan keadaan yang meningkatkan kebutuhan ibu terhadap besi untuk memenuhi kebutuhan fetal, plasenta dan penambahan massa eritrosit selama kehamilan. Simpanan besi yang tidak cukup sebelum kehamilan dan asupan besi yang tidak adekuat selama kehamilan dapat mengakibatkan anemia defisiensi besi dalam kehamilan (Wibowo, 2006). Diagnosa anemia defisiensi besi ditegakkan berdasarkan beberapa pemeriksaan laboratorium yaitu hemoglobin < 10,2 g/dl, hematokrit < 31%, feritin serum < 12 ng/ml, soluble transferin reseptor > 6mg/dl, saturasi transferin <15% dengan gambaran hapusan darah tepi mikrositik hipokrom (Suominen, 1998; Estrada, 2014). Kadar feritin serum merupakan parameter yang paling akurat untuk menilai cadangan besi tubuh (Broek, 1998; Wibowo, 2006).

Gaspar, 1993 melaporkan kadar feritin serum darah tali pusat bayi yang dilahirkan dari ibu dengan feritin rendah <12 µg/l lebih rendah dibandingkan dengan bayi yang dilahirkan dari ibu dengan kadar feritin serum yang normal (Gaspar, 1993). Perez, 2005 melaporkan Bayi yang dilahirkan dari ibu dengan kadar feritin serum yang rendah cenderung memiliki kadar feritin serum yang rendah (Perez, 2005). Shao 2012, melaporkan terdapat hubungan yang positif antara kadar ferritin serum maternal dengan cadangan besi pada neonatus dari ibu dengan kehamilan lanjut dengan feritin rendah (Shao 2012). Mengingat tingginya prevalensi defisiensi besi pada wanita hamil, maka fetus dan neonatus sangat beresiko untuk mengalami defisiensi besi.

Bagaimana mekanisme yang mendasari hubungan antara defisiensi besi dengan penurunan kecerdasan atau kognisi? Dalam tubuh zat besi berfungsi untuk eritropoiesis, pembentukan hemoglobin dan mioglobin, transkripsi gen, reaksi enzim seluler, dan berperan dalam reaksi oksidasi-reduksi. Pada otak zat

besi berperan dalam proses dendritogenesis, synaptogenesis, neurogenesis, mielinisasi dan sintesa neurotransmitter. Semua fungsi dari zat besi tersebut penting untuk otak melakukan fungsinya, sehingga tidak mengejutkan kalau defisiensi besi dapat menyebabkan gangguan pada perilaku dan penurunan fungsi belajar dan memori (Rao, 2007; Radlowski, 2013).

Otak manusia yang berperan sebagai pusat belajar, memori dan perilaku adalah hipokampus, dimana pematangan dan perkembangan hipokampus terjadi sangat cepat dalam periode yang pendek yaitu dimulai pada akhir kehamilan sampai anak usia 2-3 tahun. Selama periode ini terjadi peningkatan absorpsi dan penggunaan zat besi untuk neurogenesis, pertumbuhan dendrit, mielinisasi, sinaptogenesis dan sintesa neurotransmitter. Meskipun neurogenesis pada hipokampus terjadi sampai dewasa, namun sebagian besar proses neurogenesis terjadi pada periode prenatal dan awal postnatal. Pada keadaan defisiensi besi akan menghambat neurogenesis di hipokampus. Keadaan defisiensi besi di hipokampus akan menyebabkan perubahan morfologi dari neuron hipokampus, yaitu bentuk dan ukuran neuron lebih kecil, jumlah percabangan neuron atau synaps berkurang (Fretham, 2011).

Brunette 2010 melaporkan pada tikus yang mengalami defisiensi besi sejak dari intra uterine ditemukan penurunan jumlah percabangan dari neuron dan diameter ukuran kepala neuron (dendrit) menjadi lebih kecil. Ukuran kepala dendrit yang kecil ini menurunkan kecepatan hantaran sinyal (Brunette, 2010). Defisiensi besi juga berdampak pada plastisitas synaps gangguan pertumbuhan dendrit, synaptogenesis dan hypomielinisasi. Zat besi penting untuk aktifnya beberapa enzim yang terlibat dalam sintesa neurotransmitter seperti tryptophan hidroksilase untuk produksi serotonin, tyrosine hidroksilase untuk sintesa norepinephrin dan dopamin. Serotonin, norepinephrin dan dopamin berperan dalam sintesa neurotrophin factor (Radlowski, 2013).

Neurotrophin factor utama yang sangat berperan dalam proses belajar, memori dan perilaku di hipokampus adalah *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Sintesa BDNF memerlukan enzim-enzim yang memerlukan zat besi untuk bekerja. Penelitian pada hewan, ditemukan defisiensi besi sejak awal kehidupan menyebabkan perubahan epigenetik yang merubah struktur dari kromatin dan ekspresi dari gen BDNF, sehingga menyebabkan penurunan diferensiasi neuron dihipokampus dan ini berhubungan dengan abnormalitas

dari perilaku dan kognisi, termasuk menurunnya kemampuan memori dan meningkatkan anxietas. Perilaku dan kognisi yang abnormal ini akan menetap sampai dewasa meskipun telah dilakukan pengobatan yang adekuat (Tran, 2008; Radlowski, 2013).

Kadar rata-rata BDNF dari darah tali pusat janin yang lahir berdasarkan usia kehamilan didapatkan  $884 \pm 386$  pg/ml (kehamilan 24-28 minggu),  $1421 \pm 616$  pg/ml (kehamilan 29-35 minggu) dan  $2190 \pm 357$  pg/ml (kehamilan 36-40 minggu) (Nitin, 2013). Penelitian pada hewan coba tikus dengan defisiensi besi yang dilahirkan dari induk tikus yang mengalami defisiensi besi, ditemukan penurunan kadar BDNF (Tran, 2008).

Kejadian anemia defisiensi besi pada ibu hamil yang tinggi, adanya hubungan antara kadar feritin maternal dan neonatal, dan adanya hubungan antara zat besi dengan fungsi otak yaitu defisiensi besi sejak intra uterine menyebabkan penurunan ekspresi salah satu neurotrophic otak yaitu BDNF yang akan berdampak pada gangguan fungsi memori, belajar dan perilaku anak. Maka penulis tertarik untuk mengetahui bagaimana perbedaan rerata kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) bayi baru lahir aterm antara kadar feritin maternal normal dengan rendah.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan rerata kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) antara bayi baru lahir yang dilahirkan dari ibu dengan kadar feritin normal dan kadar feritin rendah?

## **C. Tujuan Penelitian**

Mengetahui perbedaan rerata kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) antara bayi baru lahir yang dilahirkan dari ibu dengan kadar feritin normal dan kadar feritin rendah.

## **D. Kerangka Pemikiran**

Nutrisi berperan dalam menentukan kecerdasan seorang anak sejak dari intra uterine, sehingga muncul slogan “ *smart babies through prenatal university* “. Defisiensi nutrisi yang paling banyak terjadi pada ibu hamil (50%) adalah defisiensi zat besi (Lozoff, 2006, Georgieff, 2008). Kehamilan merupakan

keadaan yang meningkatkan kebutuhan ibu terhadap besi untuk memenuhi kebutuhan fetal, plasenta dan penambahan massa eritrosit selama kehamilan. Simpanan besi yang tidak cukup sebelum kehamilan dan asupan besi yang tidak adekuat selama kehamilan dapat mengakibatkan anemia defisiensi besi dalam kehamilan (Wibowo, 2006). Penilaian defisiensi besi dapat diperiksa dengan menilai kadar serum feritin yang menggambarkan cadangan besi tubuh. Anemia defisiensi besi ditemukan bila kadar feritin serum  $< 12\mu\text{g/dl}$  (Suominen, 1998; Estrada, 2014).

Milman 1991, melaporkan bayi yang dilahirkan dari ibu yang diberikan zat besi memiliki kadar feritin serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang dilahirkan dari ibu yang diberi plasebo (Milman, 1991). Gaspar, 1993 melaporkan kadar feritin serum darah tali pusat bayi yang dilahirkan dari ibu dengan feritin rendah  $<12\ \mu\text{g/l}$  lebih rendah dibandingkan dengan bayi yang dilahirkan dari ibu dengan kadar feritin serum yang normal (Gaspar, 1993). Perez, 2005 melaporkan Bayi yang dilahirkan dari ibu dengan kadar feritin serum yang rendah cenderung memiliki kadar feritin serum yang rendah (Perez, 2005). Shao 2012, melaporkan terdapat hubungan yang positif antara kadar ferritin serum maternal dengan cadangan besi pada neonatus dari ibu dengan kehamilan lanjut dengan feritin rendah (Shao 2012).

Defisiensi besi berhubungan dengan penurunan kecerdasan atau kognisi. Zat besi penting untuk otak dapat melakukan fungsinya. Daerah otak yang berperan sebagai pusat memori, belajar dan perilaku adalah hipokampus. Peranan zat besi di Hipokampus yaitu dalam proses dendritogenesis, synaptogenesis, neurogenesis, mielinisasi, sintesa neurotransmitter dan neurotrophic factor untuk pertumbuhan dan perkembangan otak sejak dari intra uterine. Neurotrophic factor utama di hipokampus yang berperan dalam proses belajar, memori dan perilaku adalah *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). BDNF merupakan family dari growth factor yang berperan penting dalam Susunan Syaraf Pusat (SSP) dan berguna sebagai modulator fungsi synap, plastisitas sel neuron, memodulasi pertumbuhan oligodendrosit, pembentukan myelin, dendritogenesis, menguatkan transmisi synaps glutamatergic dan melemahkan sinyal inhibitori GABA yang berperan dalam aktivitas neuron di hipokampus. Molekul BDNF ini merupakan faktor yang penting dalam fungsi belajar dan memori (Rao, 2007; Radlowski, 2013).

Zat besi penting untuk aktifnya enzim-enzim yang berperan dalam sintesa neurotransmitter seperti serotonin, norepinephrin dan dopamin yang penting untuk sintesa BDNF. Penelitian pada hewan, ditemukan defisiensi besi sejak awal kehidupan menyebabkan perubahan epigenetik yang merubah struktur dari kromatin dan ekspresi dari gen BDNF, sehingga menyebabkan penurunan diferensiasi neuron dihipokampus dan ini berhubungan dengan abnormalitas dari perilaku dan kognisi, termasuk menurunnya kemampuan memori dan meningkatkan anxietas (Radlowski, 2013).

Defisiensi besi sejak dari akhir kehamilan akan memberikan dampak langsung dan tidak langsung pada hipokampus janin. Dampak langsung yaitu terhadap metabolisme neuron, aktivasi HIF 1a, dan ekspresi gen. Dampak tidak langsung yaitu penurunan BDNF, mTOR dan kemampuan mitokondria. Kedua dampak ini juga saling mempengaruhi. Defisit akut dari zat besi yang terjadi mulai dari akhir kehamilan, persalinan, nifas sampai anak usia 1 tahun akan menyebabkan gangguan struktur neuron, elektrofisiologi neuron, dan perilaku. Apabila defisit besi ini persisten sampai dewasa akan terjadi gangguan struktur neuron, elektrofisiologi neuron dan gangguan proses belajar dan memori (Fretham, 2011; Estrada 2014)

Tran 2008 melakukan percobaan pada tikus, ditemukan adanya penurunan kadar BDNF pada neonatus tikus yang mengalami defisiensi besi sejak intra uterine. Penurunan ekspresi BDNF ini dihubungkan dengan gangguan diferensiasi neuron pada beberapa area di otak yang berhubungan dengan abnormalitas dari perilaku dan kognisi. Pentingnya perubahan ini akan menetap hingga dewasa, ini menunjukkan pentingnya homeostasis besi sejak dari awal pembentukan dan perkembangan otak yaitu sejak kehamilan (Tran, 2008).

## **E. Hipotesis Penelitian**

Terdapat perbedaan rerata kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) antara bayi baru lahir yang dilahirkan dari ibu dengan kadar feritin normal dan kadar feritin rendah.

## **F. Manfaat Penelitian**

1. Untuk keilmuan

Menambah wawasan keilmuan tentang perbedaan rerata kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) bayi baru lahir aterm antara kadar feritin maternal normal (feritin  $\geq 12$  ng/ml) dan rendah (feritin  $< 12$  ng/ml).

2. Untuk pelayanan

Sebagai bahan acuan atau referensi untuk meningkatkan pelayanan obstetri pada poliklinik RSUP. Dr. M Djamil Padang sehubungan dengan hasil penelitian mengenai perbedaan rerata kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) bayi baru lahir aterm antarakadar feritin normal (feritin  $\geq 12$  ng/ml) dengan kadar feritin maternal rendah (feritin  $< 12$  ng/ml), mengingat besarnya dampak anemia defisiensi besi pada ibu hamil terhadap janin yang dapat menurunkan kualitas sumber daya manusia di Indonesia.

3. Untuk penelitian

Menggugah minat para peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya mengenai seberapa besar pengaruh kadar feritin maternal terhadap kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) neonatal.

