

HUBUNGAN KADAR RESISTIN MATERNAL DAN FETAL PADA IBU OBESITAS DAN NORMAL TERHADAP ANTROPOMETRI BAYI BARU LAHIR

Siska Anggraini^{a,*}, Yusrawati^b, Mayetti^b

Magister Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
Divisi Fetomaternal Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
Bagian Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
¹siskaanggraini832@gmail.com* ²yusrawati65@med.unand.ac.id

Abstrak

Obesitas dan Status gizi berlebih mempengaruhi pertumbuhan janin. Obesitas mengalami peningkatan lemak sehingga meningkatkan beberapa adipokin salah satunya resistin. Resistin berperan dalam menjaga homeostasis glukosa dengan menginduksi resistensi insulin, antiadipogenesis dan inflamasi. Resistin ditemukan dalam tali pusar bayi sehingga resistin dapat berperan dalam pertumbuhan janin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi perbedaan kadar resistin maternal antara ibu obesitas dan berat badan normal serta hubungannya dengan antropometri bayi baru lahir. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain cross-sectional. Subjek terdiri dari 20 orang ibu obesitas dan 20 orang berat badan normal. Pengambilan sampel dilakukan dengan consecutive sampling di RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUD dr. Rasidin Padang dan RS TK III Reksodiwiry Padang, Indonesia. Sampel darah diukur dengan spektrofotometri. Statistik dianalisis dengan Uji Mann Whitney U-Test dan Uji Spearman. Median resistin maternal pada subjek obesitas dan berat badan normal adalah 1406(1024,31-1947,78)ng/L dan 1308,46 (740,16-1521,56) ng/L ($p < 0,05$). Median resistin fetal pada subjek obesitas dan berat badan normal adalah 1086,47 (820,09-2205.29)ng/L dan 1077,59 (704,65-1654,76) ng/L ($p > 0,05$). Terdapat hubungan kadar resistin maternal dengan berat badan bayi baru lahir dengan $r = -0,412$ ($p < 0,05$). Terdapat hubungan kadar resistin fetal dengan berat badan bayi baru lahir dan panjang badan bayi ($r = -0,649$, dan $r = -0,455$) ($p < 0,05$). Kadar resistin mempengaruhi penambahan berat badan janin pada kelompok obesitas dan berat badan normal.

Kata Kunci: Resistin Maternal, Resistin Fetal, Antropometri Bayi Baru Lahir, Obesitas.

Abstract

Obesity and less influence on fetal growth. Obesity results in increased body fat, which increases adipokines, including resistin. Resistin plays a role in maintaining glucose homeostasis by inducing insulin resistance, antiadipogenesis and inflammation. Resistin is found in the baby's umbilical cord so that resistin can play a role in fetal growth. The purpose of this study was to evaluate differences in maternal resistin levels between obese and normal weight mothers and their relationship to anthropometry of newborns. This research is an observational analytic study using cross-sectional design. Subjects consisted of 20 obese mothers and 20 normal weight people. Sampling was done by consecutive sampling at Dr. M. Djamil Padang, dr. Rasidin Padang and TK III Reksodiwiry Padang Hospital, Indonesia. Blood samples were measured by spectrophotometry. Statistics were analyzed using the Mann Whitney U-Test and Spearman Test. Median resistan levels in obese and normal subjects were significantly different. Median maternal resistin in obese subjects and normal weight was 1406 (1024.31-1947.78) ng / L and 1308.46 (740.16-1521.56) ng / L respectively ($p < 0.05$). Median fetal resistance in obese subjects and normal weight was 1086.47 (820.09-2205.29) ng / L and 1077.59 (704.65-1654.76) ng / L respectively ($p > 0.05$). There was a relationship between maternal insulin resistance and newborn body weight with $r = -0.412$ ($p < 0.05$). There was a correlation between fetal resistance levels with the weight of newborns and infant body length ($r = -0.694$, and $r = -0.455$) ($p < 0.05$). Resistin levels affected fetal weight gain in both the obese and normal weight groups.

Keywords: Maternal Resistin, Fetal Resistin, Neonatal Anthropometry, Obesity.

I. PENDAHULUAN

Bayi berat lahir rendah (BBLR) merupakan salah satu permasalahan dalam pertumbuhan janin. BBLR masih menjadi penyebab angka kematian bayi. Prevalensi BBLR dapat mencapai sekitar 11,2 %. Salah satu faktor penyebab BBLR adalah faktor maternal. Status gizi ibu sebelum dan selama kehamilan menentukan kondisi bayi yang akan dilahirkan. Gizi yang kurang dan gizi berlebih (obesitas) akan berdampak terhadap pertumbuhan janin. Gizi yang kurang akan menyebabkan bayi lahir rendah atau lahir cacat. Banyak penelitian melaporkan bahwa obesitas menyebabkan berat lahir rendah (Kementrian Kesehatan Indonesia, 2015; Sadler, 2012; Viengsakhone *et al.* 2010).

Obesitas mengalami peningkatan akumulasi lemak sehingga meningkatkan sekresi beberapa adipokin. Resistin merupakan suatu adipokin yang ditemukan meningkat pada obesitas. Pada manusia resistin dihasilkan oleh lemak, makrofag, plasenta, preosteoblast dan osteoblast. Resistin memiliki fungsi metabolik menjaga homeostasis glukosa melalui inflamasi, resistensi insulin dan antiadipogenesis. Resistin telah dipostulasikan berperan dalam kehamilan yang sehat, dimana dalam kadar rendah resistin berperan dalam invasi sel trofoblast, angiogenik dan meningkatkan uptake glukosa trofoblast (Simon *et al.* 2009; Un and Myung-Sook, 2015; Hehai *et al.* 2015).

Peningkatan kadar resistin mencapai 50-100 ng/mL dapat menghambat aktivitas GLUT1 melalui jalur AMPK. Ikatan AMPK dan GLUT1 berperan dalam peningkatan aktivitas *Mamalian Target Of Rapamycin* (mTOR). Berkurangnya ikatan ini dapat berujung pada berkurangnya pesinyalan asam amino yang diperantarai oleh mTOR (Buller, 2010). Asam amino merupakan substrat yang penting dalam pembentukan neurotransmitter. Neurotransmitter merupakan zat kimia pembentuk sel neuron yang membentuk otak. Selain itu, Resistin juga berperan sebagai antiadipogenik sehingga resistin berperan dalam ketersediaan bahan bakar bagi janin (Sadler, 2012; Blackburn, 2013; Avagliano *et al.* 2012).

Baru-baru ini ekspresi gen resistin juga ditemukan pada sel preosteoblas dan osteoblas. Resistin berperan dalam pengembangan kerangka dengan mengendalikan diferensiasi preosteoblas³³. Resistin dianggap sebagai faktor negatif untuk massa tulang dengan meningkatkan jumlah osteoklas dan mengaktifkan promotor NF- κ B. Resistin mampu menginduksi TNF- α , dimana TNF- α merupakan sitokin yang dikenal sebagai aktivator dan inhibitor osteoklastogenesis (Avagliano *et al.* 2012; Fitter *et al.* 2016; Fatouhikia *et al.* 2016). Resistin ditemukan dalam tali pusar bayi sehingga resistin dapat berperan dalam pertumbuhan janin. Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti tertarik untuk meneliti perbedaan kadar resistin maternal dan fetal antara ibu obesitas dan berat badan normal serta hubungannya dengan antropometri bayi baru lahir.

II. LANDASAN TEORI

A. Resistin Maternal

Kehamilan ditandai dengan terjadinya resistensi insulin pada akhir kehamilan. Penurunan sensitivitas insulin merupakan perubahan fisiologis selama kehamilan guna memenuhi kebutuhan janin selama dalam kandungan. Neureldeen *et al.* 2014 menemukan bahwa kadar resistin dalam kehamilan normal berada pada range 0,70-22,34 ng/mL. Resistin sebagai faktor antiadipogenik yang dapat menginduksi resistensi insulin telah dianggap berperan dalam kehamilan. Pada akhir kehamilan massa WAT meningkat dan sensitivitas insulin menurun. Resistin ditemukan dalam kehamilan normal dan meningkat seiring dengan usia gestasi. Ekspresi resistin pada WAT dipengaruhi oleh *Human Chorionic Gonadotropin* (HCG). Pemberian injeksi Human Chorionic Gonadotropin (HCG) pada tikus tidak hamil meningkatkan ekspresi resistin pada WAT (Megia *et al.* 2008).

Ekspresi gen resistin ditemukan dalam plasenta manusia. Resistin telah dipostulasikan berperan dalam mengatur metabolisme energi dalam kehamilan. Pada kehamilan yang sehat, resistin meningkatkan GLUT1 di plasenta. Sehingga resistin ikut berperan dalam homeostasis glukosa dalam

kehamilan yang sehat. Resistin dalam konsentrasi tinggi ditemukan dalam sampel tali pusar bayi. Penemuan ini menunjukkan peran potensial resistin mengendalikan homeostasis energi janin dan mempengaruhi pengendapan jaringan adiposa dalam kehidupan intrauteri. *Phorbol Myristate Asetat* (PMA) meningkatkan resistin pada plasenta dan jaringan adiposa. PMA merupakan aktivator (Protein Kinase C) PKC. Progesteron, estrogen dan dexametason menurunkan resistin di plasenta. Insulin menurunkan resistin di plasenta (Briana and Punchener, 2009).

Resistin mampu meningkatkan invasi sel trofoblast dan angiogenik. Resistin meningkatkan sintesis protein dan ekspresi mRNA *Matrix Metalloproteinase* (MMP-2) dan secara signifikan mengurangi *Tissue Inhibitor Metalloproteinase 1* (TIMP-1) dan TIMP-2. Efek resistin pada sistem angiogenesis in vitro untuk sel endotel (HUVEC) mampu memodulasi sekresi faktor angiogenik, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Resistin menginduksi VEGF sehingga berperan dalam angiogenesis (Norwood, 2013; Briana and Punchener 2009; Simon et al. 2009).

B. Resistin Fetal

Mamalian Target Of Rapamycin (mTOR) berperan sebagai sensor nutrisi pada plasenta. Aktivitas mTOR pada plasenta berkorelasi positif untuk pertumbuhan janin dalam model hewan dan pada manusia. Ibu obesitas hamil baik pada model hewan dan manusia dikaitkan dengan tingginya kadar insulin disirkulasi yang dapat mengaktifkan mTOR. Pada kultur sel trofoblas (PHTs) insulin menstimulasi penyerapan asam amino yang dimediasi oleh mTOR. Karena obesitas merupakan suatu kondisi meningkatnya ketersediaan nutrisi, maka kemungkinan obesitas ikut mengaktifkan sinyal mTOR plasenta (Laptante and Sabatini, 2012; Duran and Hall, 2012).

Pada wanita obesitas juga terjadi peningkatan faktor inflamasi di sirkulasi. seperti interleukin (IL)-6 yang merangsang penyerapan asam amino di PHTs. Sinyal inflamasi juga dapat mengaktifkan aktivitas pensinyalan mTOR. Aktivasi jalur inflamasi

oleh tumor nekrosis faktor alpha meningkatkan aktivitas sinyal mTOR. Beberapa pengamatan menunjukkan bahwa obesitas ibu berhubungan dengan peradangan plasenta, terbukti dengan meningkatnya infiltrasi makrofag pada jaringan plasenta (Jones et al, 2009; Challier et al. 2008; Dung-Fang et al. 2007).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa resistin tidak hanya ditemukan pada jaringan adiposa. Simon (2009) menemukan ekspresi gen resistin dalam jaringan trofoblas dari pada vili chorionic. Sehingga resistin mungkin di ekskresikan oleh plasenta ke dalam sirkulasi ibu. Kadar resistin serum antara wanita tidak hamil dan wanita hamil trimester kedua dan ketiga serupa, tetapi secara signifikan lebih tinggi pada trimester ketiga. Di samping itu, ekspresi gen resistin di jaringan adiposa wanita tidak hamil agak lemah dan tidak berbeda dari jaringan adiposa ibu hamil aterm. Berdasarkan hal tersebut resistin dianggap sebagai penyebab utama peningkatan resistensi insulin selama kehamilan (Jyh et al. 2007; Simon et al. 2009).

Resistin memiliki dua peran metabolik sehingga resistin dianggap berperan dalam homeostasis pertumbuhan janin. Resistin melalui hambatan terhadap IRS1 dapat menginduksi resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah ibu tinggi. Dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah ibu membuat glukosa banyak ditransfer ke tubuh janin. Glukosa merupakan sumber energi yang penting untuk pertumbuhan janin. Penemuan ini juga didukung oleh temuan bahwa resistin dalam trofoblast dapat meningkatkan aktivitas GLUT1 pada trofoblast. Resistin memiliki aksi yang berlawanan dengan insulin dan IGF1. IGF1 merupakan faktor yang berperan terhadap pertumbuhan janin. Pertumbuhan tulang sering dikaitkan oleh faktor IGF1, aktivitas densitas tulang serta jenis kolagen tipe I (Simmon et al. 2009; Graciolli, 2013).

Resistin berperan penting dalam pengembangan kerangka dengan mengendalikan diferensiasi preosteoblast. Resistin secara luas diekspresikan pada miosit, hepatosit, adiposit, MSC, preosteoklas dan osteoblas tetapi resistin

memiliki ekspresi yang jauh lebih tinggi pada sumsum tulang belakang (Liu, *et al.* 2013). Resistin memiliki efek yang kuat terhadap osteoklastogenesis dengan meningkatkan jumlah osteoklas dan mengaktifkan promotor NF- κ B. Sehingga, resistin merupakan faktor negatif untuk masa tulang yang konsisten dengan studi bahwa konsentrasi serum resistin berkorelasi negatif dengan BMD tubuh pria china dan wanita menopause serta tulang belakang lumbar BMD pada pria dewasa (Liu *et al.* 2013).

Resistin dapat menginduksi beberapa sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 di PBMC serta TNF- α dan IL-12 di makrofag. TNF- α merupakan sitokin yang dikenal sebagai inhibitor dan aktivator osteoklastogenesis. Remodelling tulang diatur oleh beberapa sel seperti osteoklas (OC), OB dan osteosit (Ots). Jumlah dan aktivitas OC dan OB ditentukan oleh banyak faktor seperti hormon. Sitokin dan molekul pesinyal. Diantara faktor – faktor ini TNF- α ditemukan memiliki efek besar pada kedua sel pengatur tulang (Avagliano *et al.* 2012; Fitter *et al.* 2016).

Aktivasi NF- κ B oleh TNF- α menurunkan ekspresi Runx2 yang dimediasi oleh BMP2 sehingga menghambat diferensiasi osteoblas. Runx2 adalah faktor kunci transkripsi dalam diferensiasi osteoblas dan diatur oleh beberapa jalur termasuk jalur NF- κ B dan MAPK. Aktivasi Runx2 pada sel prekursor osteogenik menginduksi ekspresi penanda osteoblastik spesifik seperti ALP, COL1A1 dan OCN selama diferensiasi dan pematangan osteoblas. Umpan balik positif antara *Bone Morphogenic Protein-2* (BMP-2) dan Runx diaktifkan oleh *LIM Mineralization Protein-1* (LMP-1) memiliki peran penting selama proses osteogenik. Efek regulasi LMP-1 terjadi pada tingkat transkripsi dengan meningkatkan aktivitas promotor BMP-2. Pengaktifan promotor BMP-2 berujung pada peningkatan aktivitas Runx2 yang merupakan anggota keluarga domain Runt dan memainkan peran penting dalam diferensiasi dan pematangan osteogenik (Hehai *et al.* 2015).

Efek penghambatan TNF- α terjadi pada titik dijalar diferensiasi distal ke IGF-1, BMP-6 atau ekspresi LMP-1 pada pasien

osteoporosis paskamenopause. IGF-1 merupakan protein yang berperan dalam mempromosikan diferensiasi trofoblas. TNF- α secara potensial menurunkan ekspresi mRNA IGF-1. LMP-1 merupakan protein yang berperan dalam mempromosikan ekspresi IGF1 sehingga meningkatkan sekresi ligan IGF1 (Hehai *et al.* 2015).

Resistin memodulasi penyerapan glukosa melalui GLUT1 dan ekspresi protein dalam plasenta. Resistin memodulasi penggunaan glukosa pada trofoblast. Efek dari resistin pada transport glukosa yang signifikan dan berkaitan dengan konsentrasi sitokin. Resistin pada trofoblast normal ditemukan mencapai pada konsentrasi (10 ng/ml) meningkatkan penyerapan glukosa, sedangkan konsentrasi yang lebih tinggi pada obesitas (50-100 ng/ml) secara signifikan mengganggu penyerapan glukosa trofoblast. Kenaikan atau penurunan penyerapan glukosa, bersama-sama dengan perubahan ekspresi GLUT1 menunjukkan bahwa tindakan resistin pada transportasi glukosa melalui transporter ini. Resistin menyebabkan aktivasi dari kedua jalur ERK1 dan 2 pada trofoblast. ERK1 dan 2 merangsang sintesis GLUT1 sehingga meningkatkan penyerapan glukosa pada plasenta. Tingkat resistin yang tinggi (50-100 ng/ml) tampaknya mengganggu GLUT1 dan penyerapan glukosa (Buller *et al.* 2010; Simon *et al.* 2009).

Resistin mempengaruhi peningkatan infiltrasi makrofag melalui faktor sirkulasi yang dihasilkan resistin seperti cell adhesion dan *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP). MCP-1 yang diinduksi resistin mengakibatkan peningkatan makrofag, resistensi insulin dan steatosis hepatis pada obesitas. Peningkatan resistin mengaktifkan disfungsi endotel. MCP dan cell adhesion yang dihasilkan resistin di sirkulasi berkombinasi dengan *Vascular Endothelial Growth Hormone* (VEGF) yang mengasikkan disfungsi endotel dan penurunan asam amino ke plasenta manusia, sehingga SNA β menurun yang mempengaruhi angiogenesis menyebabkan terjadinya insufisiensi plasenta dan menyebabkan hambatan pertumbuhan janin (Hyeong and Ahima, 2013).

Buller (2010) menemukan mekanisme baru antara keterkaitan MAPK, GLUT1 dan mTOR. MAPK merupakan jalur yang mengaktifasi mTOR. Terganggunya jalur MAPK akan mengakibatkan terganggunya aktivitas mTOR. Jalur mTOR bertanggung jawab mengintegrasikan masukan sejumlah jalur sinyal seluler untuk mempertahankan pertumbuhan dan proliferasi sel. GLUT 1 merupakan fasilitator penting dari penyerapan glukosa di sebagian besar mamalia. AMPK mengakibatkan fosforilasi GSK-3 dengan TSC1 dan TSC2 yang selanjutnya meningkatkan aktivitas mTOR dalam meregulasi GLUT1. Peningkatan ekspresi GLUT1 menyebabkan peningkatan interaksi antara Rheb dan GAPDH. Peningkatan Rheb dan GAPDH merupakan pengikat mTOR dalam fosforilasi S6K phosphoritasi 4EBP1 dalam sintesis protein.

Resistin mempengaruhi diferensiasi adipocyte selama perkembangan intrauteri. Peningkatan resistin pada sirkulasi janin mengganggu diferensiasi adiposit. Resistin mempengaruhi Enhancer Binding Protein α dan β (C/EBP α and C/EBP β) yang merupakan faktor transkripsi adipogenik. Resistin mengurangi sintesis tetapan lipid dengan menurunkan protein yang terlibat dalam metabolisme lipid selama preadiposit. Penurunan *Fatty acid synthase* (FAS) dan *Acetyl-CoA carboxylases 1 and 2* (ACC1 dan ACC2) yang diinduksi oleh resistin menunjukkan bahwa resistin mempengaruhi metabolisme lipid selama pematangan adiposit. Penurunan sintesis lipid mengurangi persediaan penyimpanan lemak sehingga resistin berperan terhadap ketersediaan bahan bakar bagi janin (Yoshito *et al.* 2013; Fernandez *et al.* 2010).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama penelitian sampel yang terkumpul adalah sebanyak 40 orang ibu bersalin yang terdiri dari 20 subjek kelompok obesitas dan 20 subjek kelompok berat badan normal. Tabel 1 didapatkan rata – rata berat badan bayi subjek obesitas adalah 3325 \pm 324,27 dan 3374 \pm 233,65. Hasil uji statistik dihasilkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna berat badan bayi baru lahir antara kelompok ibu obesitas dengan berat badan normal dengan $p=0,312$ ($p>0,05$).

Tabel 2 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna panjang badan bayi ($p=0,399$) dan lingkaran kepala bayi ($p=0,306$) antara kelompok ibu obesitas dengan berat badan normal. Tabel 3 menunjukkan kadar resistin kelompok obesitas adalah 1406(1024,31-1947,78) ng/L. Sedangkan kelompok berat badan normal didapatkan kadar resistin maternal adalah 1308,46(740,16-1521,56). Untuk melihat perbedaan pada dua kelompok, selanjutnya dilakukan uji Mann Whitney U-Test. Seperti yang tampak pada tabel 4, terdapat perbedaan kadar resistin maternal antara kelompok obesitas dan berat badan normal dengan nilai $p=0,021$ ($p<0,05$).

Tabel 5 menunjukkan bahwa kadar resistin fetal pada kelompok obesitas adalah 1086,59 (820,09-2205,29) ng/L dan kadar resistin kelompok berat badan normal adalah 1077,59 (704,65-1654,76) ng/L. Setelah dilakukan uji Mann Whitney U-Test ditemukan tidak terdapat perbedaan kadar resistin fetal antara kelompok obesitas dan berat badan normal dengan $p=0,79$ ($p>0,05$).

Tabel 1. Berat Badan bayi Baru Lahir Pada Obesitas Dan Normal

Variabel	Kelompok Sampel		p
	Obesitas	Normal	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Berat badan bayi	3325 \pm 324,27	3374 \pm 233,65	0,312

Tabel 2. Panjang badan dan Lingkaran kepala bayi Pada Obesitas Dan Normal

Variabel	Kelompok Sampel		p
	Obesitas	Normal	
	Median(Min - Max)	Median(Min -Max)	
Panjang badan dan bayi	49 (47-51)	49 (47-51)	0,399
Lingkaran kepala bayi	33,00(32-35)	33,00(33-35)	0,306

Tabel 3. Perbedaan Kadar Resistin Maternal Pada Ibu Obesitas dan Normal

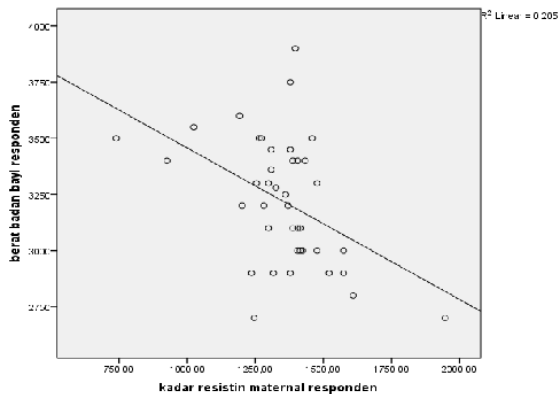
Variabel	Obesitas Median (Min-Max)	Normal Median (Min-Max)	p
Resistin serum Maternal (ng/L)	1406(1024,31-1947,78)	1308,46 (740,16-1521,56)	0,021

Tabel 4. Perbedaan Kadar Resistin Fetal Pada Ibu Obesitas Dan Normal

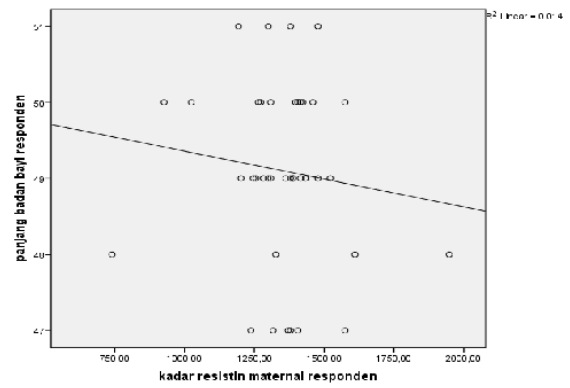
Variabel	Obesitas Median (Min-Max)	Normal Median (Min-Max)	p
Resistin serum Fetal (ng/L)	1086,47 (820,09-2205,29)	1077,59 (704,65-1654,76)	0,79

Selanjutnya dilakukan uji *Spearman* untuk menilai hubungan kadar resistin maternal dan fetal terhadap antropometri bayi baru lahir. Seperti yang tampak pada gambar 1 dimana terdapat hubungan kadar resistin maternal dengan berat badan bayi baru lahir berpola negatif dengan nilai $r=-0,412$, $p=0,008$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin menurun kadar resistin akan diikuti dengan meningkatnya berat badan bayi baru lahir. Gambar 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan kadar resistin maternal dengan panjang badan bayi baru lahir dengan nilai $p=0,665$ ($p>0,05$), $r=-0,071$. Gambar 3 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan kadar resistin maternal dengan lingkar kepala bayi baru lahir dengan nilai $p=0,236$ ($p>0,05$), $r=-0,192$.

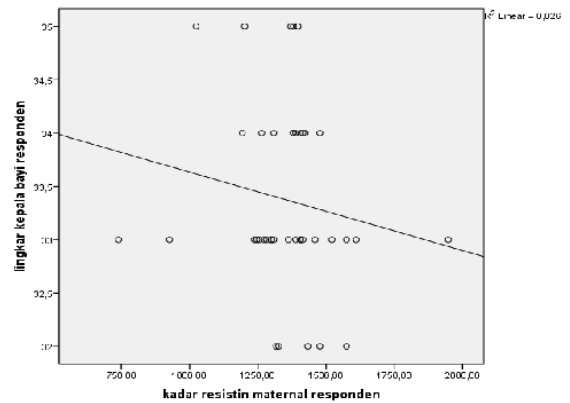
Gambar 1. Hubungan Kadar Resistin Maternal dengan Berat Bayi Baru Lahir



Gambar 2. Hubungan Kadar Resistin Maternal dengan Panjang Badan Bayi Baru Lahir

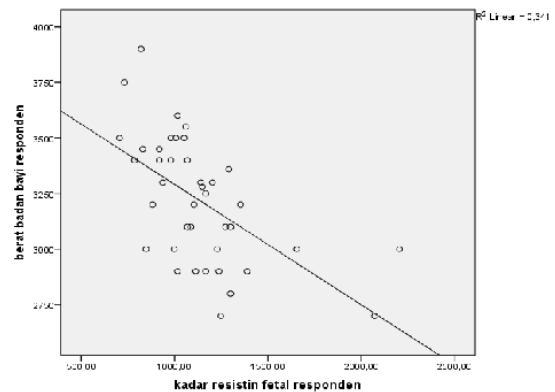


Gambar 3. Hubungan Kadar Resistin Maternal dengan Lingkar Kepala Bayi Baru Lahir

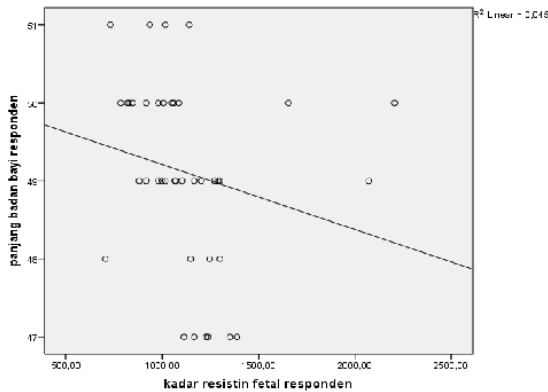


Hasil uji *Spearman* untuk menilai hubungan kadar resistin fetal terhadap antropometri bayi baru lahir didapatkan bahwa terdapat hubungan kadar resistin fetal dengan berat badan bayi baru lahir dan panjang badan bayi baru lahir yang ditunjukkan oleh gambar 4 dan gambar 5 ($p=0,000$ ($p<0,05$), $r=-0,649$) dan ($p=0,003$ ($p<0,05$), $r=-0,455$). Gambar 6 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan kadar resistin fetal dengan lingkar kepala bayi baru lahir dengan nilai $p=0,814$ ($p>0,05$), $r=0,03$.

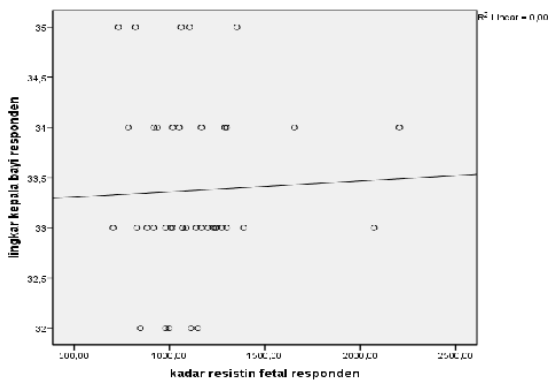
Gambar 4. Hubungan Kadar Resistin Fetal dengan Berat Bayi Baru Lahir



Gambar 5. Hubungan Kadar Resistin Maternal dengan Panjang Badan Bayi Baru Lahir



Gambar 6. Hubungan Kadar Resistin Fetal dengan Lingkaran Kepala Bayi Baru Lahir



Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa median kadar resistin pada kelompok ibu obesitas lebih tinggi dibanding dengan kelompok ibu berat badan normal. Analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar resistin maternal antara ibu obesitas dengan berat badan normal dengan nilai $p=0,021$ ($<0,05$).

Hasil penelitian ini sejalan dengan Hyeong and Ahima, 2013 yang menemukan bahwa kadar resistin ditemukan lebih tinggi pada obesitas dibandingkan non obesitas dan memiliki koelasi positif dengan area indeks massa tubuh (IMT) dan area lemak viseral. Resistin merupakan suatu adipokin yang pertama kali ditemukan pada sel lemak¹⁵. Resistin pada kehamilan normal ditemukan dengan range kadar pada 0,70-22,34ng/mL²³. Penelitian yang berbeda ditemukan oleh Jyh *et al* (2007) menemukan kadar resistin plasma lebih tinggi pada wanita hamil dibandingkan tidak hamil.

Pada penelitian ini peneliti menemukan adanya perbedaan kadar resistin serum

maternal antara obesitas dan berat badan normal. Perbedaan dengan penelitian sebelumnya disebabkan oleh perbedaan dalam karakteristik sampel dan metode penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Marfianti (2006) menemukan bahwa kadar resistin lebih tinggi pada pasien obesitas dengan resistensi insulin dibandingkan obesitas tanpa resistensi insulin yang dilakukan dengan penilaian indeks HOMA-IR. Obesitas beresiko mengalami resistensi insulin karena meningkatnya faktor inflamasi di tubuh. Resistin meningkatkan inflamasi dengan menginduksi beberapa sitokin pro inflamasi seperti TNF- α yang dapat menghambat IRS1 sehingga mengganggu GLUT4 dalam uptake glukosa ke sel yang berujung pada resistensi insulin (Karatas et al. 2014; Benomar et al. 2013).

Terdapat perbedaan metode penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dimana Vernini *et al* (2016) menggunakan metode Oral Glucose Test Tolerance (OGTT) untuk menilai keadaan prediabetes yang ikut mempengaruhi peningkatan kadar resistin. Terdapat perbedaan antara pemeriksaan toleransi glukosa terganggu dan glukosa plasma dimana Berbagai penelitian menunjukkan bahwa toleransi glukosa terganggu lebih terkait dengan resistensi insulin sedang glukosa plasma puasa terganggu lebih terkait dengan defisit sekresi insulin. Resistensi insulin merupakan dasar timbulnya toleransi glukosa terganggu. Resistin dapat menginduksi resistensi insulin. Sehingga keadaan dengan resistensi insulin dapat diawali dengan meningkatnya kadar resistin plasma (Robert et al. 2011; Blackburn, 2013; Benomar et al. 2013).

Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan kadar resistin fetal antara ibu obesitas dan berat badan normal. Meskipun kadar resistin lebih tinggi ditemukan pada ibu obesitas dibandingkan ibu berat badan normal tetapi tidak mempengaruhi berat badan bayi dalam penelitian ini. Hasil penelitian yang berbeda ditemukan oleh Geum *et al* (2006) bahwa terdapat perbedaan kadar resistin serum maternal dan umbilikal dengan rerata ($21,34 \pm 1,07$ ng/ml) yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kadar resistin serum maternal ($10,13 \pm 1,12$).

Jing, *et al.* (2010) menemukan kadar resistin rendah pada sampel tali pusar bayi makrosomia dibandingkan bayi SGA dan berkorelasi positif dengan resistin maternal. Hasil penelitian yang berbeda juga dikemukakan oleh Pak Cheng *et al* (2006) bahwa kadar resistin serum pada bayi aterm lebih tinggi dari pada preterm serta didapatkan lebih tinggi dari pada serum maternal dan berkorelasi dengan resistin serum maternal.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya mungkin disebabkan oleh perbedaan metode penelitian dan karakteristik sampel dalam penelitian. Simone, *et al* (2009) menemukan bahwa dexametason dapat menurunkan kadar resistin di plasenta. Selain itu, estrogen dan progesteron diduga juga mampu mempengaruhi kadar resistin plasenta. Pemberian estrogen dan progesteron dapat menurunkan kadar resistin plasenta secara *in vitro*. Dexametason, estrogen dan progesteron merupakan golongan glukokortikoid yang berperan sebagai antiinflamasi. Ikatan glukokortikoid dengan kompleks reseptor di nukleus dapat mempengaruhi transkripsi sejumlah gen-gen target yang menyebabkan penurunan sintesis molekul-molekul proinflamasi termasuk sitokin, interleukin, molekul adhesi dan protease. Peneliti beranggapan bahwa estrogen dan progesteron yang dihasilkan oleh plasenta dapat menurunkan kadar resistin pada umbilikal. Hal ini menunjukkan adanya respon adaptif dari plasenta yang berperan sebagai sawar dalam kehamilan (Pak Cheng *et al.* 2006).

Challier, *et al* (2008) melaporkan inflamasi kronis yang meningkat pada ibu obesitas *pre gravida* mempengaruhi kehidupan *intrauteri* dengan meningkatnya akumulasi makrofag dan sitokin proinflamasi pada plasenta. Robert, *et al* (2011) menemukan bahwa meskipun akumulasi makrofag dan sitokin proinflamasi meningkat pada plasenta ibu obesitas *pre gravida* namun tidak disertai dengan peningkatan populasi sel neutrofil pada vili plasenta, dan peningkatan populasi neutrofil sebagian besar pada ruang interstisial ibu.

Pada penelitian ini peneliti menemukan adanya korelasi negatif antara kadar resistin maternal dan fetal dengan berat badan bayi baru lahir dengan nilai $p \leq 0,05$. Hasil penelitian yang sama juga ditemukan oleh Jing, *et al* (2014) bahwa kadar resistin umbilikal berkorelasi negatif dengan berat bayi baru lahir, IMT bayi dan berat plasenta pada bayi berat badan normal, makrosomia dan *Fetal Growth Restriction* (FGR).

Resistin memiliki dua peran metabolik yang utama. Resistin memiliki aksi yang berlawanan dengan insulin yang berujung pada homeostasis glukosa. Aksi ini berakhir dengan peningkatan kadar glukosa seluruhnya atau sebagian yang dimediasi oleh jalur *AMP-activated protein kinase* sehingga meningkatkan enzim glukoneogenesis di hepar, menurunkan kemampuan otot rangka (skeletal) dan jaringan adiposa untuk menangkap glukosa yang dimediasi insulin. Peran resistin yang kedua adalah antiadipogenik dan menghambat proliferasi dari 3T-L1 adiposit (Lissauer and Fanaroff, 2009; Hyeong and Ahima, 2013). Resistin berperan dalam adipogenesis. Dimana resistin dapat menghambat diferensiasi adiposit. Resistin mempengaruhi Enhancer Binding Protein α dan β (C/EBP α and C/EBP β) yang merupakan faktor transkripsi adipogenik. Resistin mengurangi sintesis tetapan lipid dengan menurunkan protein yang terlibat dalam metabolisme lipid selama *preadiposit*. Penurunan *Fatty acid synthase* (FAS) dan *Acetyl-CoA carboxylases 1 and 2* (ACC1 dan ACC2) yang diinduksi oleh resistin menunjukkan bahwa resistin mempengaruhi metabolisme lipid selama pematangan adiposit. Penurunan sintesis lipid mengurangi persediaan penyimpanan lemak sehingga resistin berperan terhadap ketersediaan bahan bakar bagi janin (Lissauer and Fanaroff, 2009; Vernini *et al.* 2016). Geum *et al* (2006) melaporkan bahwa resistin tidak hanya berperan dalam homeostasis energi tapi juga memainkan peran dalam mengontrol berat badan melalui regulasi efektif dari feedback negatif dalam adipogenesis.

Hasil penelitian menemukan bahwa tidak terdapat hubungan kadar resistin maternal dengan panjang badan bayi dan lingkar

kepala bayi baru lahir dengan $p \geq 0,05$. Resistin berperan penting dalam pengembangan kerangka dengan mengendalikan diferensiasi preosteoblast. TNF- α yang diinduksi oleh resistin dapat berperan sebagai inhibitor dan aktivator osteoklastogenesis. Selain itu, jumlah dan aktivitas sel pengatur tulang yaitu sel seperti OC dan OB salah satunya dapat dipengaruhi oleh aktivitas TNF- α . Peningkatan TNF- α menghambat diferensiasi osteoblast melalui hambatan terhadap IGF1, BMP6 dan LMP-1 pada pasien osteoporosis (Fitter et al. 2016; Avagliano et al. 2012; Fatouhikia et al. 2016).

Dalam penelitian ini peneliti tidak menemukan hubungan secara bermakna kadar resistin serum ibu dengan panjang badan bayi baru lahir. Namun, peneliti menemukan adanya hubungan kadar resistin fetal dengan panjang badan bayi baru lahir. Hal ini menunjukkan bahwa kadar resistin fetal lebih mempengaruhi terhadap panjang badan dibandingkan kadar resistin maternal. Hal ini mungkin dikarenakan adanya banyak faktor maternal yang ikut mempengaruhi penyerapan kalsium dan sintesis kolagen tipe 1. Beberapa faktor yang berperan dalam pembentukan tulang seperti genetik, beberapa hormon dan sitokin. Selain itu, Penyerapan kalsium dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti hormon PThRP, estrogen, progesteron, laktogen plasenta, IGF-1³. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat resistin ibu mungkin mencerminkan situasi perkembangan janin dalam rahim dan memiliki implikasi klinis penting untuk memprediksi berat badan lahir bayi (Huanbin et al. 2016).

Hasil penelitian menemukan bahwa tidak terdapat hubungan kadar resistin serum maternal dan kadar resistin fetal dengan lingkaran kepala bayi baru lahir. Hasil penelitian yang sama ditemukan oleh Vernini, et al (2016) menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar resistin serum maternal terhadap lingkaran kepala bayi baru lahir namun terdapat hubungan antara kadar adiponektin maternal terhadap lingkaran kepala bayi baru lahir serta indeks ponderal dengan kadar leptin. Penelitian yang sama ditemukan oleh Fatouhikia, et al (2016)

bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar resistin umbilikal dengan lingkaran kepala bayi baru lahir dengan nilai $p > 0,05$.

Adiponektin dan resistin memiliki aksi yang berlawanan. Adiponektin dapat meningkatkan sensitivitas insulin, sementara resistin meningkatkan resistensi insulin. Glukosa merupakan zat yang penting terhadap metabolisme dan pertumbuhan janin. Pertumbuhan otak berkaitan dengan aktivitas transporter glukosa, protein dan ekspresi GLUT1. Sehingga peran adiponektin dianggap lebih mempengaruhi pertumbuhan otak janin (Lissauet and Fanaroff, 2009;).

IV. KESIMPULAN

Peningkatan massa lemak (Hiperlipidemia) selama kehamilan mungkin mempengaruhi peningkatan resistin pada selama kehamilan yang berimplikasi klinis terhadap penilaian berat badan janin. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk menilai hubungan kadar resistin terhadap pertambahan berat badan selama kehamilan dengan menggunakan pendekatan *Cohort Study*. Diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan masukan bagi Dinas Kesehatan dalam pemeriksaan kadar resistin pada maternal yang berimplikasi terhadap penilaian berat badan janin.

DAFTAR PUSTAKA

- Avagliano, L. Garo, C. And Marconi, AM. (2012). *Placental Amino Acids Transport In Intrauterine Growth Restriction*. Italy: Hindawi Publishing Corporation Journal Of Pregnancy. Journal Of Pregnancy. pp. 1-6.
- Benomar, Y. Gertler, A. De Lacy, P. Crepin, D. Hamouda, HO. Roffault, L. et al. (2013). *Central Resistin Overexposure induces insuli resistance through Toll-Like 4 Receptor 4*. France: Diabetes Journal. pp. 102-144.
- Blackburn, ST. (2013). *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology : A Clinical Perspective*. Elsevier.
- Briana, DD and Punchner, M.A. (2009). *Intrauterine Growth Restriction And Adult Disease: The Role Of*

- Adipocytokines*. Greece: European Journal Of Endocrinology. pp. 337-347.
- Buller, CL. (2010). *Role Of GLUT1 In The Mammalian Target Of Rapamycin Pathway: Mechanism Of Regulation*. Dissertation. Molecular and Integrative Physiology University. Michigan.
- Challier, JC. Basu, S. Bintein, T. Hotmire, K. Minium, J. Catalano, PM. *et al.* (2008). *Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta*. Paris: NIH Public Acces. pp. 274-281.
- Cortelazzi, D. Corbetta, S. Ronzoni, S. Pelle, F. Marconi, A. Cozzi, V. *et al.* (2008). *Maternal And Foetal Resistin and adiponecin Concentrations In Normal nad Complicated Pregnancies*. Italy: Blackwell Publishing. pp. 447-453.
- Dung-Fang, L. Hsu-Ping, K. Chun-Te, C. Jung-Mao, H. Chao-Kai, C. Yongkun, W. *et al.* (2007). *IKK β Suppression of TSC1 Links Inflammation and Tumor Angiogenesis via the mTOR Pathway*. Elsevier Inc. pp. 440-455.
- Duran, RV and Hall, MN. (2012). *Regulation of TOR by small GTPases*. Switzerland: European Molecular Biology Organization. pp. 121-128.
- Farid, SD. Najati, N. Gharebaghi, MM. Haghjo, AG. Ghojzadeh M. (2012). *Resistin in Cord Blood of Small for Gestation Age and Appropriate for Gestation Age Term Neonates*. Iran: Tehran University Of Medical Science. pp 659-663.
- Lissauer T & fanaroff A. (2009). *At a Glance Neonatologi*. Erlangga. Jakarta.
- Fatouhikia, S. Pourarian, S. Javanmardi, H. Setoodehnia, Z and Saki, F. (2016). *Investigating the Association of Cord Blood Resistin and Birth Weight in Term and Preterm Neonates*. Iran: Int Journal Of Pediatrca. pp.3769-75.
- Fernandez, CM. Acro, AD. Gallardo, N. Aguado, L. Rodriguez, M. Ros, M. *et al.* (2013). *S-Resistin Inhibits Adipocyte Differentiation And Increase TNF α Expression And Secretion In 3T3-L1 Cells*. Spain: Biochimica Et Biophysica Acta pp. 1131-1141.
- Fitter, S. Matthews, M.P. Martin, SK. Jianling, X. Soo, S.O. Walkley, C.R. *et al.* (2016). *mTORC1 Plays an Important Role in Skeletal Development by Controlling Preosteoblast Differentiation*. Ustralia: American Society For Microbiology.
- Geum, JC. Sang, WY. Soon, CH. Min-Jeong, OH. Tak, K. Hai, JK. *Et al.* (2006). *Correlations between umbilical and maternal serum resistin levels and neonatal birth weight*. Korea: Acta Obstetria et Gynecologica. pp. 1051-1056.
- Gaccioli F, Lager S, Powell T, and Jansson T. (2013). *Placental Transport in Response to Altered Maternal Nutrition*. Texas: NIH Public Acces. pp. 101-115.
- Hehai, P. Xiang, L. Jianru, W. Kuibo, Z. Hao, Y. Zerni, L. (2015). *LIM Mineralization Protein-1 Enhances Bone Morphogenetic Protein-2-Mediated Osteogenesis Through Activation of ERK1/2 MAPK Pathway and Upregulation of Runx2 Transactivity*. China: Journal Of Bone And Mineral Research. pp 1523-1535.
- Huanbin, H. Liping, X. Aimei, W. Jiashi, G. Huihui, K. Yungzhong, Y. Xiaoning, Y. (2016). *Correlation of resistin expression in maternal serum and subcutaneous adipose tissue with insulin resistance in gestational diabetes mellitus*. China: Int J Clin. pp. 18721-18727.
- Hyeong, KP and Ahima, RS. (2013). *Resistin in Rodents and Humans. Revie Obesity and Metabolic syndrome*. Korea: Diabetic Metabolism Journal Seoul. pp.404-414.
- Jing, W. Li-Xin, S. Xing, D. Xin, W. Nan, W. Shu-se, W. (2010). *Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight*. Australian And New Zealand: Journal Of

- Obstetrica And Gynecology. pp. 432-438.
- Jones, HN. Jansson, T and Powell, TL. (2009). *IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cellsthrough STAT3 and increased expression of SNAT2*. Ohio: American Physiological Society. pp. 1228-1235.
- Jyh, KN. Shali, MT. Romero, R. Kusanovic, JP. Erez, O. Gotsch, F. *et al.* (2007). *Resistin : A Hormone Which Induces Insulin Resistance Is Increased In Normal Pregnancy*. New York: Journal Perianatology Med. pp. 513-512.
- Karatas, A. Issikent, NT. Ozlu, T and Demirin, H. (2014). *Relationship of maternal serum resistin and visfatin levels with gestational diabetes mellitus*. United Kingdom: Gynecological Endocrinology. pp. 1473-0766.
- Kementrian Kesehatan Indonesia tahun 2015 “Renstra Kesehatan Indonesia 2015-2019” Jakarta.
- Laplante, M and Sabatini, D. (2012). *mTOR signaling in growth control and disease*. Canada: NIH Public Acces. pp. 274-293.
- Marfianti, E. (2006). *Perbedaan Kadar Resistin Pada Obes Dengan Resistensi Insulin Dan Obes Tanpa Resistensi Insulin*. Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia.
- Megia, A. Vandrell, J. Gutierrez, C. Sabate, M. Brosch, M. Fernandez-Real, JM. *et al.* (2008). *Insulin Sensitivity and Resistin Levels In Gestational Diabetes Mellitus And After Parturition*. European Journal Of Endocrinology. pp. 173-178.
- Norwood, AK. (2013). *Maternal Obesity Alters Fetal Development Due To Impaired Placental Function And Has Lasting Effects On Adult Offspring*. Thesis. University Of Nebraska. Nebraska.
- Noureldeen, A.F. Qusti, S.Y. And Al-seeni. M. (2014). *Serum Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin and Inflammatory Cytokines in Normal Weight and Obese Women with Normal Pregnancy and with Preeclampsia*. Life Science Journal.
- Pak-Cheng, NG. Cheuk, L. Christopher, WK. Lam, I. Chan, EW. Tai, F. *et al.* (2006). *Resistin in Preterm and Term Newborns: Relation to Anthropometry, Leptin, and Insulin*. USA: International Pediatric Research Foundation.
- Robert, K.A. Riley, S.C. Reynolds, R.M. Barr, S. Evans, M. Statham, A. *et al* (2011). *Placental Structure And Inflammation In Pregnancies Associated With Obesity*. Elsevier Journal. pp. 247-254.
- Sadler, TW. (2012). *Embriologi Kedokteran Langman*. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Simon, ND. Nicuolo, FD. Marzioni, D. Castellucci, M. Sanguinetti, M. D’lppolto, S. *et al.* (2009). *Resistin modulates glucose uptake and glucose transporter-1 (GLUT-1) expression in trophoblast cells*. Italy: Blackwell Cellular and Molecular Medicine. pp. 388-397.
- Un, JJ and Myung-Sook, C. (2015). *Obesity And Its Metabolic complications: The Role Of Adipokines And The Relationship Between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia And Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. International Journal Of Molecular Science. pp. 6184-6223.
- Vernini, JM. Moreli, JB. Antonio, R. Negrato, CA. Cunha, MV. Caldero, IM. (2016). *Maternal Adipokines And Insulin As Biomakers Of Pregnancy Complicated By Overweight And Obesity*. Brazil: Diabetology & Metabolic Syndrome. pp.1-68.
- Viengsakhone, L. Yoshida, Y. Or-Rashid, H & Sakamoto, J. (2010). “*Factors Affecting Low Birth Weight*” At Four Central Hospitals In Vientiane, Lao Pdr, Journal Nagoya med. pp. 51-58.
- Yuan, L. Cheng-Yuan, S. Shan-Shan, W. Qiu-Hua, L. Ling-Qing, Y. Er-Yuan, L. (2013). *Novel Adipokines And Bone Metabolism*.

Yoshito, I. Hiroyuki, T. Susuma, H. Kazuaki,
K and Kentaro, K. (2013). *Resistin
Affects Lipid Metabolism During*

Adipocyte Maturation Of 3T3-L1 Cells.
Japan : The FEBS Journal. pp.5884-
5895.