

## ARTIKEL PENELITIAN

**Perbedaan Rerata Kadar Ferritin dan Malondialdehid pada Darah Tali Pusat Neonatus Normal dan *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR)**Wilfa Muslimah Sihaloho<sup>1</sup>, Hudila Rifa Karmia<sup>2</sup>, Yusrawati<sup>3</sup>

1. Master Program of Midwifery, Faculty of Medicine, Andalas University, Indonesia

Korespondensi: Wilfa Muslimah Sihaloho; Email: muslimahwilfa@gmail.com; No.Hp: 085358338831

**Abstrak**

**Tujuan** : Untuk mengetahui perbedaan kadar ferritin dan malondialdehid pada darah tali pusat neonatus normal dan neonatus *Intrauterine growth restriction* (IUGR). **Metode** : analitik observasional dengan desain *cross sectional comparative*. Penelitian dilakukan di RSUP M.Djamil, RS Unand dan RS Hermina di kota Padang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Sampel berjumlah 60 neonatus terdiri dari 2 kelompok, yaitu neonatus normal dan neonatus *Intrauterine growth restriction* (IUGR) dengan teknik *consecutive sampling*. Pemeriksaan serum ferritin diperiksa menggunakan metode ELISA dan kadar malondialdehid diperiksa dengan metode TBARS. Analisis data menggunakan uji normalitas *Kolmogorov Smirnov* ( $p > 0,05$ ). Uji hipotesis menggunakan *t-test independen* dan *mann-whitney*. **Hasil** : rerata serum ferritin pada kelompok neonatus IUGR adalah  $110 \pm 68,12$  ng/ml dan pada neonatus normal  $150 \pm 75,72$  ng/ml. Kadar malondialdehid pada kelompok neonatus IUGR adalah 2,91 nmol/mL, dan pada neonatus normal 2,25 nmol/mL. Uji statistik didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar ferritin dan malondialdehid pada darah tali pusat neonatus normal dengan neonatus IUGR dengan nilai  $p = 0,012$  dan  $p = 0,0001$ . **Kesimpulan** : terdapat perbedaan bermakna kadar ferritin dan malondialdehid pada neonatus normal dan neonatus *Intrauterine growth restriction* (IUGR)

**Kata kunci**: ferritin, malondialdehid, *intrauterine growth restriction* (IUGR), neonatus dan darah tali pusat

**Abstract**

**Objective** : Determine the difference in the mean levels of ferritin and malondialdehyde in normal neonates' umbilical cord blood and *intrauterine growth restriction* (IUGR). **Method** : observational analytic study with a comparative cross-sectional design. This research was conducted at RSUP M.Djamil, RS Hermina, RS Unand, and the Biomedical Laboratory of Andalas University. The sample comprised 60 people, consisting of 2 groups, namely normal neonates and IUGR neonates. Sampling using a consecutive sampling method. Serum ferritin examination was examined using the ELISA method and malondialdehyde levels were examined by the TBARS method. Data analysis used the *Kolmogorov Smirnov normality test* ( $p > 0.05$ ). Hypothesis testing using independent *t-test* and *mann-whitney*. **Result** : Mean serum ferritin levels in the IUGR and normal neonates were  $110 \pm 68.12$  and  $150 \pm 75.72$ , respectively. Malondialdehyde levels in each group with a median of 2.91 and 2.25. There was a difference in the mean levels of ferritin and malondialdehyde in normal and IUGR neonates ( $p = 0.012$  and  $p = 0.001$ ). **Conclusion** : The study concluded that there was a significant difference in ferritin and malondialdehyde levels between normal neonates and *Intrauterine growth restriction* (IUGR).

**Keywords:** *ferritin; malondialdehyde; intrauterine growth restriction (IUGR); neonates and umbilical cord blood*

## PENDAHULUAN

*Intrauterine Growth Restriction* (IUGR) didefinisikan sebagai kegagalan pertumbuhan janin untuk mencapai pertumbuhan potensialnya dikarenakan faktor genetik maupun lingkungan.<sup>1</sup> *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR) adalah kondisi klinis yang menunjukkan bahwa neonatus lahir dengan gambaran klinis malnutrisi dan gangguan pertumbuhan intrauterine.<sup>2</sup> Prevalensi angka kejadian IUGR secara global mencapai 24% dari bayi baru lahir dan menyumbang sekitar 30 juta bayi yang lahir setiap tahun.<sup>3</sup> Asia menyumbang sekitar 75% angka kejadian IUGR.<sup>4</sup> Afrika dan Amerika Latin masing-masing berkontribusi terhadap 20% dan 5% kasus IUGR.<sup>2</sup> Indonesia menduduki peringkat keempat tertinggi kejadian IUGR di ASEAN.<sup>5</sup> Pencatatan angka IUGR tidak dilakukan di Indonesia, angka tersebut dipublikasikan dengan angka kejadian Berat Badan Lahir Rendah (BBLR), karena IUGR dapat menyebabkan kejadian BBLR.

*Intrauterine growth restriction* (IUGR) menggambarkan komplikasi dari kehamilan dimana terjadi penurunan pertumbuhan janin secara patologis.<sup>4</sup> Penyebab terjadinya IUGR disebabkan oleh faktor maternal, plasenta, janin atau genetic.<sup>5</sup> Penyebab paling umum dari IUGR adalah defisiensi substrat asupan nutrisi ibu hamil dan suplai oksigen ke janin.<sup>6</sup> Malnutrisi ibu hamil dianggap sebagai salah satu faktor utama pemicu stres oksidatif baik disebabkan oleh kurangnya asupan makronutrien maupun mikronutrien.<sup>7</sup> Salah satu asupan mikronutrien yang mempengaruhi perkembangan janin adalah zat besi. Anemia defisiensi besi dapat meningkatkan kejadian stres oksidatif dan lemahnya aktivitas mekanisme antioksidan

yang akan berdampak pada pertumbuhan janin.<sup>8</sup>

Anemia defisiensi besi termasuk salah satu faktor risiko predisposisi untuk retardasi pertumbuhan intrauterin (IUGR) yang meningkatkan kemungkinan hasil neonatal yang buruk dan kematian perinatal.<sup>3</sup> Defisiensi besi dan hipoksia selama periode antenatal dan neonatus, dapat menyebabkan efek toksik pada otak yang sedang berkembang dan mempengaruhi morfologi dendritik, sehingga menghambat komunikasi antar neuron melalui sinapsis. Besi dapat secara langsung dan tidak langsung mengubah pensinyalan mTOR. Gangguan kadar zat besi dapat menyebabkan ketidakseimbangan aktivitas TOR yang dapat memicu defisit perkembangan saraf dan mengganggu perkembangan hipokampus normal. Aktivitas jalur pensinyalan mTOR mengatur banyak aspek pertumbuhan semua sel dengan mengintegrasikan stimulasi faktor pertumbuhan dan ketersediaan nutrisi dengan ketersediaan energi dan oksigen. Aktivitas mTOR juga penting untuk pematangan oligodendrosit dan pembentukan mielin pada neuron. Defisiensi besi dapat mengakibatkan pembatasan mTOR sehingga mengurangi ketersediaan energi dan meningkatkan stres oksidatif sehingga dapat mengganggu pertumbuhan janin<sup>9-10</sup>. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Akkurt bayi dengan *intrauterine growth restriction* (IUGR) memiliki ferritin yang lebih rendah yakni dengan rata-rata 151 ng/mL daripada bayi appropriate for gestational age (AGA) dengan rata-rata 166,4 ng/mL.<sup>11</sup>

Kehamilan merupakan kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap stres oksidatif, dikarenakan terjadi peningkatan

kebutuhan oksigen, peningkatan aktivitas mitokondria plasenta, produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan penurunan kekuatan antioksidan.<sup>12</sup> Stres oksidatif ditandai dengan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif di luar kapasitas mekanisme pertahanan antioksidan.<sup>13</sup> Tingkat stres oksidatif ibu dapat ditransfer ke janin melalui plasenta. Penentuan malondialdehid (MDA) dalam plasma darah atau jaringan adalah salah satu metode yang efektif untuk memprediksi tingkat stres oksidatif.<sup>14</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Chandra (2016) yang menyatakan kadar malondialdehid pada darah tali pusat neonatus IUGR ditemukan dua kali lipat daripada neonatus normal ( $p < 0,001$ ).<sup>15</sup>

Belum ditemukan penelitian mengenai perbedaan rerata kadar malondialdehid dan ferritin antara bayi lahir normal dengan *intrauterine growth restriction*.

## METODE

### Rancangan dan Sampel

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional comparative*. Penelitian dilakukan di RSUP M.Djamil, RS Unand dan RS Hermina di kota Padang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan november 2021-November 2022. Sampel berjumlah 60 neonatus terdiri dari 2 kelompok, yaitu neonatus normal dan neonatus *Intrauterine growth restriction* (IUGR) dengan teknik *consecutive sampling*. Pemeriksaan serum ferritin diperiksa menggunakan metode ELISA dan kadar malondialdehid diperiksa dengan metode TBARS.

### Analisa Data

Analisa data menggunakan uji normalitas *shapiro wilk*. Uji hipotesis menggunakan *t test independen* dan *mann whitney*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Perbedaan Kadar Ferritin Antara Neonatus Normal dan IUGR

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa rerata kadar ferritin pada janin normal yaitu  $150 \pm 75,72$  ng/ml lebih tinggi dibandingkan dengan rerata kadar ferritin pada janin IUGR yaitu  $110 \pm 68,12$  ng/ml. Uji statistik menunjukkan nilai  $p < 0,05$ , menunjukkan bahwa rerata kadar ferritin pada neonatus normal lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan neonatus IUGR.

Tabel 1. Perbedaan Kadar Ferritin pada Neonatus Normal dan IUGR

Kelompok Responden	N	Kadar Malondialdehid (nMol/ml)	P value
		Median (Min-Max)	
Janin IUGR	30	2,91 (2,35-4,06)	0,0001
Janin Normal	30	2,25 (1,19-2,92)	

Besi intraseluler yang terkandung dalam ferritin memainkan peran transportasi penting dalam metabolisme sel. Besi ekstraseluler diambil oleh sel, diangkut ke mitokondria, di mana ia berfungsi sebagai kofaktor penting untuk fungsi enzim, reaksi reduksi oksidasi, produksi energi, sintesis dan perbaikan DNA, dan proses seluler lainnya.<sup>16</sup>

Zat besi sangat penting untuk berfungsinya semua sel. Kecukupan zat besi sangat penting untuk pengiriman oksigen ke unit ibu-plasenta-janin untuk mendukung peningkatan kebutuhan konsumsi oksigen kehamilan. Di luar pengiriman oksigen, zat besi dalam

sitokrom mengkatalisis pembentukan ATP untuk perkembangan struktural organ janin. Kebutuhan zat besi selama kehamilan meningkat seiring dengan meningkatnya volume darah ibu dan pertumbuhan perkembangan janin.<sup>17</sup>

Besi merupakan mikronutrien penting untuk pengembangan fungsi sistem saraf pusat (SSP). Besi sangat penting untuk SSP yang berfungsi untuk proses diferensiasi, mielinisasi, sinaptogenesis, gliogenesis, neurogenesis dan sintesis neurotransmitter. Zat besi dibutuhkan untuk SSP untuk memproduksi neurotopin dan reseptornya yakni sinyal BDNF, sinyal mTOR, insulin growth factor (IGFs) I dan II yang mengirim sinyal ke plasenta untuk mengatur nutrisi, hipoksia dan stres oksidatif sehingga menginduksi pertumbuhan janin. Kurangnya kadar zat besi akan menurunkan produksi insulin growth factor merupakan molekul yang mengontrol proliferasi sel, diferensiasi, dan proses kelangsungan hidup, mengaktifkan jalur pensinyalan untuk memodulasi transkripsi gen, dan mempromosikan transduksi sinyal ekstraseluler. IGF I adalah hormon penting yang menyediakan asam amino dan kebutuhan glukosa janin melalui plasenta. IGF II akan berkontribusi untuk menginduksi generasi dan diferensiasi sel-sel baru yang berdampak pada pertumbuhan dan perkembangan janin.<sup>18</sup>

### Perbedaan Kadar Malondialdehid pada Neonatus Normal dan IUGR

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa median kadar malondialdehid pada janin IUGR yaitu 2,91 nmol/L lebih tinggi dibandingkan dengan median kadar malondialdehid pada janin normal yaitu 2,25 nmol/L. Uji statistik menunjukkan nilai  $p < 0,05$ , menunjukkan bahwa kadar malondialdehid pada

neonatus IUGR lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan neonatus normal.

Stres oksidatif memainkan peran kunci dalam patofisiologi gangguan terkait plasenta, terutama IUGR. Penurunan sistem pertahanan radikal bebas membuat lipid, protein dan DNA rentan terhadap kerusakan oksidatif. Peningkatan stres oksidatif menyebabkan putusannya untai DNA, meningkatkan peroksida lipid dan agregasi trombosit yang mengakibatkan sirkulasi plasenta abnormal dan oksigenasi darah umbilikalis sehingga berakhir pada kerusakan sel dan hambatan pertumbuhan janin. Sumbu hormon pertumbuhan (GH)/insulin-like growth factor (IGF) dipengaruhi secara signifikan oleh IUGR (Pembatasan Pertumbuhan Intrauterin) dan perubahan ini dapat menyebabkan pemrograman patologis permanen. Insufisiensi utero-plasenta, penurunan suplai oksigen dan nutrisi ke janin dan kematian sel trofoblas yang diinduksi stres oksidatif adalah beberapa gangguan terkait dengan IUGR.<sup>19</sup>

Tabel 2. Perbedaan Kadar Malondialdehid pada Neonatus Normal dan IUGR

Kelompok Responden	N	Kadar Malondialdehid (nMol/ml)	P value
		Median (Min-Max)	
Janin IUGR	30	2,91 (2,35-4,06)	0,0001
Janin Normal	30	2,25 (1,19-2,92)	

Peningkatan stres oksidatif menginduksi serangkaian mekanisme transduksi sinyal yang akhirnya mengakibatkan terjadinya apoptosis dan berbagai perubahan patofisiologis di plasenta yang mengarah kepada terjadinya IUGR. Namun, jika kapasitas untuk mensintesis antioksidan baru tidak cukup

untuk menetralkan kelebihan jumlah ROS, stres oksidatif menghasilkan kerusakan DNA dan protein dan peroksidasi lipid. Kerusakan protein dihasilkan dari oksidasi yang menyebabkan lipatan abnormal pada retikulum endoplasma atau hilangnya fungsi enzim/reseptor. DNA rentan terhadap kerusakan oksidatif oleh kerusakan untai dan ikatan silang yang mengganggu pelipatan kromatin, transkripsi, dan perbaikan DNA. Peroksidasi lipid mempengaruhi fungsi sel dengan hilangnya fluiditas membran sel. Semua efek ini dapat menyebabkan kerusakan sel dan kematian sel.<sup>20</sup>

## SIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna kadar ferritin dan malondialdehid pada neonatus normal dan neonatus *Intrauterine growth restriction* (IUGR). Kadar rerata serum ferritin pada kelompok neonatus IUGR

adalah  $110 \pm 68,12$  ng/ml, dan pada neonatus normal  $150 \pm 75,72$  ng/ml. Kadar malondialdehid pada kelompok neonatus IUGR adalah 2,91 nmol/mL, dan pada neonatus normal 2,25 nmol/mL. Uji statistik didapatkan kadar ferritin dan malondialdehid pada darah tali pusat neonatus normal dengan neonatus IUGR dengan nilai  $p = 0,012$  dan  $p = 0,001$ .

## DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada dukungan finansial pada penelitian ini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada kontribusi pihak lain selain penulis yang telah disebutkan.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Priante E, Verlato G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V, et al. Intrauterine growth restriction: New insight from the metabolomic approach. *Metabolites*. 2019;9(11).
2. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(2):403–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>
3. Ganju DS. Maternal anaemia, intra uterine growth restriction and neonatal outcomes. *Int J Clin Obstet Gynaecol*. 2020;4(4):152–5.
4. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: Pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(FEB).
5. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:CMPed.S40070.
6. Armengaud JB, Zydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2021;99:168–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.10.005>

7. Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, Lopez de Pablo AL, González MC, Arribas SM. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. *Front Physiol.* 2018;9:602.
8. Rak K, Łoźna K, Styczyńska M, Bobak Ł, Bronkowska M. Oxidative stress at birth is associated with the concentration of iron and copper in maternal serum. *Nutrients.* 2021;13(5).
9. Bakoyiannis I, Gkioka E, Daskalopoulou A, Korou LM, Perrea D, Pergialiotis V. An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency. *Rev Neurosci.* 2015;26(4):479–88.
10. Fretham SJB, Carlson ES, Georgieff MK. Neuronal-specific iron deficiency dysregulates mammalian target of rapamycin signaling during hippocampal development in nonanemic genetic mouse Models1,2. *J Nutr.* 2013;143(3):260–6.
11. Akkurt MO, Akkurt I, Altay M, Coskun B, Erkaya S, Sezik M. Maternal serum ferritin as a clinical tool at 34–36 weeks' gestation for distinguishing subgroups of fetal growth restriction. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(4):452–6.
12. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology [Internet]. Vol. 69, *Placenta.* Elsevier Ltd; 2018. 153–161 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>
13. Mannaerts D, Faes E, Cos P, Briedé JJ, Gyselaers W, Cornette J, et al. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function. *PLoS One.* 2018;13(9):1–14.
14. Khoubnasab Jafari M, Ansarin K, Jouyban A. Comments on “use of malondialdehyde as a biomarker for assesing oxidative stress in different disease pathologies: A review.” *Iran J Public Health.* 2015;44(5):714–5.
15. Chandra N, Mehndiratta M, Banerjee BD, Guleria K, Tripathi AK. Idiopathic fetal growth restriction: repercussion of modulation in oxidative Stress. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(1):30–7.
16. DePalma RG, Hayes VW, O’Leary TJ. Optimal serum ferritin level range: Iron status measure and inflammatory biomarker. *Metallomics.* 2021;13(6):mfab030.
17. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):516–24.
18. Morales González E, Contreras I, Estrada JA. Effect of iron deficiency on the expression of insulin-like growth factor-II and its receptor in neuronal and glial cells. *Neurol (English Ed [Internet].* 2014;29(7):408–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2013.10.017>
19. Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: Preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10122.
20. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology

[Internet]. Vol. 69, Placenta. Elsevier Ltd; 2018. 153–161 p. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>.