

Rini_Serum_Leptin_Placenta_buku_Referensi.pdf

by

Submission date: 12-Apr-2023 10:25PM (UTC-0700)

Submission ID: 2063234138

File name: Rini_Serum_Leptin_Placenta_buku_Referensi.pdf (1.18M)

Word count: 27768

Character count: 172456



Serum Leptin Placenta:
Menilik Perbedaan Kadar
pada **Berat Bayi Baru Lahir**
dari **Ibu Obesitas**

Rini Febrianti, S.S.T., M.Keb

2

SERUM LEPTIN PLACENTA:

Menilik Perbedaan Kadar pada Berat Bayi
Baru Lahir dari Ibu Obesitas

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

2

SERUM LEPTIN PLACENTA:

Menilik Perbedaan Kadar pada Berat Bayi
Baru Lahir dari Ibu Obesitas

Rini Febrianti, S.S.T., M.Keb.



**SERUM LEPTIN PLACENTA: MENILIK PERBEDAAN KADAR PADA BERAT BAYI
BARU LAHIR DARI IBU OBESITAS**

Rini Febrianti

Editor :
Zakiyatur Rosidah

11
Desain Cover :
Rulie Gunadi

Sumber :
www.unsplash.com

Tata Letak :
Zulita Andan Sari

Proofreader :
Meyta Lanjarwati

Ukuran :
xii, 116 hlm, Uk: 17,5x25 cm

ISBN :
978-623-02-4787-3

Cetakan Pertama :
Juni 2022

Hak Cipta 2022, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

Copyright © 2022 by Deepublish Publisher
All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang.
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT DEEPUBLISH
(Grup Penerbitan CV BUDI UTAMA)

Anggota IKAPI (076/DIY/2012)

Jl.Rajawali, G. Elang 6, No 3, Drono, Sardonoharjo, Ngaglik, Sleman

Jl.Kaliurang Km.9,3 – Yogyakarta 55581

Telp/Faks: (0274) 4533427

Website: www.deepublish.co.id

www.penerbitdeepublish.com

E-mail: cs@deepublish.co.id

KATA PENGANTAR PENERBIT

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas rahmat dan karuniaNya, Penerbit Deepublish dapat menerbitkan buku dengan judul ***Serum Leptin Placenta: Menilik Perbedaan Kadar pada Berat Bayi Baru Lahir dari Ibu Obesitas.***

Dalam rangka mencerdaskan dan memuliakan umat manusia dengan penyediaan serta pemanfaatan ilmu pengetahuan dan teknologi untuk menciptakan industri *processing* berbasis sumber daya alam (SDA) Indonesia, Penerbit Deepublish menerbitkan ***Serum Leptin Placenta: Menilik Perbedaan Kadar pada Berat Bayi Baru Lahir dari Ibu Obesitas*** yang diharapkan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan bagi para pembaca.

1 Buku ini menyajikan referensi berbasis hasil riset mengenai perbedaan yang signifikan rerata kadar serum leptin placenta antara BBLR dari ibu obesitas dan bayi berat badan lahir normal.

Harapan kami, dengan menggunakan buku ***Serum Leptin Placenta: Menilik Perbedaan Kadar pada Berat Bayi Baru Lahir dari Ibu Obesitas*** ini, pembaca dapat mencapai tujuan, serta mampu mengembangkan pola pikir yang kreatif, inovatif dan mandiri.

Kami mengucapkan terima kasih kepada penulis buku, Rini Febrianti, S.S.T., M.Keb., yang telah memberikan perhatian, kepercayaan, dan kontribusi demi kesempurnaan buku ini. Semoga buku ini bermanfaat bagi Sasaran yang dituju khususnya, serta dapat mencerdaskan, memuliakan umat manusia dan pemanfaatan ilmu pengetahuan dan teknologi di Tanah Air pada umumnya.

Wassalamu'alaikum, Wr. Wb

Hormat Kami,
Penerbit Deepublish

PRAKATA PENULIS

14
Alhamdulillahirabbil'aalamiin. Puji syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah Swt. atas berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku dengan judul ***Serum Leptin Placenta: Menilik Perbedaan Kadar pada Berat Bayi Baru Lahir dari Ibu Obesitas*** ini.

Selama penulisan buku ini, banyak bantuan dan dukungan yang penulis terima dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang turut berkontribusi dalam suksesnya penulisan dan penerbitan buku ini. Semoga Allah Swt. melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini. Penulis berharap semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu dan pelayanan kebidanan.

Padang, Januari 2017

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR PENERBIT	v
PRAKATA PENULIS.....	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II LEPTIN	8
A. Definisi.....	8
B. Struktur leptin.....	8
C. Biologi Leptin	9
D. Fungsi Biologis Leptin pada Ibu dan Janin.....	9
E. Reseptor Leptin	10
F. Kadar Serum leptin	13
G. Metabolisme Leptin	14
H. Leptin dan Obesitas	16
I. Leptin dan Kehamilan	16
J. Leptin dalam <i>Placenta</i>	19
K. Resistensi Leptin pada Kehamilan	21
BAB III PLACENTA.....	22
A. Pertumbuhan <i>Placenta</i>	22
B. Hormon <i>Placenta</i>	23
BAB IV BAYI BARU LAHIR.....	24
A. Ciri-Ciri Bayi Baru Lahir Normal.....	24
B. Antropometri Bayi Baru Lahir	24
C. Bayi Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)	27
BAB V OBESITAS PADA IBU.....	32
A. Penentuan Status Gizi pada Ibu	33
B. Indeks Massa Tubuh (IMT) Ibu.....	34

BAB VI	HUBUNGAN KADAR SERUM LEPTIN PLACENTA DENGAN BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR.....	38
BAB VII	HUBUNGAN IBU HAMIL OBESITAS DENGAN BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR.....	40
BAB VIII	KERANGKA TEORETIS.....	42
BAB IX	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	47
A.	Kerangka Konsep	47
B.	Hipotesis	47
BAB X	TINDAK LANJUT	48
A.	Desain	48
B.	Tempat dan Waktu Pelaksanaan	48
C.	Populasi dan Sampel	48
D.	Variabel	51
E.	Definisi Operasional Variabel	51
F.	Alat, Bahan, dan Instrumen	52
G.	Cara Kerja	54
H.	Cara Pemeriksaan Kadar Serum Leptin <i>Placenta</i>	56
I.	Alur Penelitian	57
J.	Etika Penelitian	57
K.	Pengolahan dan Analisis Data	58
BAB XI	TEMUAN DAN HASIL	60
A.	Data Penelitian.....	60
B.	Uji Normalitas.....	60
C.	Analisis Univariat.....	60
D.	Analisis Bivariat.....	64
BAB XII	PEMBAHASAN KADAR SERUM LEPTIN PLACENTA TERHADAP BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR DARI IBU OBESITAS.....	66
A.	Kadar Leptin Serum <i>Placenta</i>	66
B.	Rerata Berat Badan Lahir Bayi BBLR dan Berat Badan Lahir Normal.....	69
C.	Rerata Panjang Badan BBLR dan Bayi Berat Badan Lahir Normal.....	72
D.	Rerata Indeks Ponderal BBLR dan Bayi Berat Badan Lahir Normal.....	73

E.	Rerata Penambahan Berat Badan Ibu dalam Masa Kehamilan	74
F.	Perbedaan Rerata Kadar Serum Leptin <i>Placenta</i> Ibu Obesitas yang Melahirkan BBLR dan Berat Badan Bayi Lahir Normal.....	75
BAB XIII PENUTUP.....		80
DAFTAR PUSTAKA.....		81
PROFIL PENULIS.....		112

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ekspresi leptin dan reseptor pada janin dan jaringan 53 <i>placenta</i>	11
Tabel 2. Kisaran pertambahan berat total yang dianjurkan untuk wanita hamil dengan janin tunggal berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebelum hamil	34
Tabel 3. Pembagian Kenaikan Berat Badan Ibu Selama Hamil	37
Tabel 4. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan pendidikan dan pekerjaan	60
Tabel 5. Faktor risiko yang memengaruhi berat badan lahir bayi	61
Tabel 6. Karakteristik Antropometri Bayi Baru Lahir	63
Tabel 7. Perbedaan Rerata Kadar Serum Leptin <i>Placenta</i> Subjek Penelitian	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Leptin	8
Gambar 2. Reseptor Leptin	11
Gambar 3. Skema ilustrasi sekresi dan aksi leptin	12
Gambar 4. Metabolisme leptin	14
Gambar 5. Pengajuan resistensi leptin di tingkat pusat dan placenta (OB-Rb; reseptor sinyal membran leptin terikat, OB-re reseptor leptin terlarut)	18
Gambar 6. Reseptor leptin <i>placenta</i>	19
Gambar 7. Hubungan tinggi fundus uteri terhadap usia kehamilan dan berat badan janin.....	31
Gambar 8. Kerangka Konsep Perbedaan kadar serum leptin <i>placenta</i> terhadap berat badan bayi baru lahir.....	42
Gambar 9. Kerangka konsep perbedaan kadar serum leptin <i>placenta</i> terhadap berat badan bayi baru lahir	47
Gambar 10. Alur Penelitian	57
Gambar 11. Distribusi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin bayi.....	61
Gambar 12. Karakteristik responden berdasarkan panjang badan bayi.....	63
Gambar 13. Karakteristik responden berdasarkan indeks ponderal.....	64
Gambar 14. Rerata kadar serum leptin <i>placenta</i> pada BBLR dan Berat badan bayi lahir normal	65

DAFTAR SINGKATAN

AGRP	<i>Agouti Related Protein</i>
AKB	Angka Kematian Bayi
AKN	Angka Kematian Neonatal
BBLR	Berat Badan Lahir Rendah
BBL	Berat Badan Lahir Lebih
DMG	<i>Diabetes Mellitus Gestasional</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
GNRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormon</i>
HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IL 6	Interleukin 6
IL 11	Interleukin 11
IUGR	<i>Intrauterine Growth Retardation</i>
IOM	<i>Institut of Medicine</i>
JAKSTAT	<i>Janus Kinase Signal and Activator of Transcription</i>
Lep	Leptin
MSH	<i>Melano Stimulating Hormon</i>
NPY	<i>Neuropeptida Y</i>
Ob	<i>Obese</i>
OB-R	Ob Reseptor
POMC	<i>Proopiomelanocortin</i>
PEB	Pre Eklamsi Berat
PE	Preeklamsi
PMA	<i>Phorbol Miristat Asetat</i>
SNAT	<i>System a Sodium Dependent Neural Amino Acid Transport</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelia Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

Kesehatan anak termasuk masalah yang penting dalam bidang kesehatan. Adapun salah satu indikator yang mencirikan derajat kesehatan anak adalah berat badan bayi baru lahir (Soetjiningsih, Gde Ranuh, 2014). Berat badan bayi yang baru lahir merupakan problem yang mesti diperhatikan sebab hal ini berisiko menyebabkan morbiditas pada anak. Problem berat badan lahir bayi yang terjadi di Indonesia adalah Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) dan Berat Badan Lahir Lebih (Kementerian kesehatan Indonesia, 2014).

57 World Health Organization (WHO) (2011) menjelaskan terdapat 15-20% bayi di dunia mengalami BBLR atau sekira 20,6 juta kelahiran dalam satu tahun. Hal itu menyumbang sekitar 60-80% kematian neonatal. Sementara WHO (2013) juga menunjukkan bahwa Angka Kematian Bayi (AKB) dan Angka Kematian Neonatal (AKN) di dunia masih cukup tinggi, yakni AKB sebesar 37 per 1000 kelahiran hidup dan AKN sebesar 22 per 1000 kelahiran hidup. Sedangkan berdasarkan Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, angka kematian bayi dan anak sejumlah 32 kematian per 1.000 kelahiran hidup dan kematian balita sebanyak 40 kematian per 1.000 kelahiran hidup.

Hambatan pertumbuhan janin hingga kini masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal. Salah satu penyebab angka kematian bayi adalah Berat Badan Lahir Rendah (BBLR). Kementerian Kesehatan Indonesia (2015) mengungkapkan bahwa prevalensi bayi dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) sebesar 11,2%.

Di Sumatera Barat, BBLR pada tahun 2014 mencapai 2066 kasus dari 93472 bayi lahir hidup, yang terdiri dari 1034 orang jenis kelamin laki-laki dan 1032 perempuan, serta bayi yang meninggal karena BBLR sebesar 689 kasus. Di kota Padang, pada tahun 2014 bayi lahir hidup sebanyak 17.033 orang, 1,74% bayi dinyatakan BBLR atau sebesar 297 orang, yakni 132 bayi laki-laki dan 165 bayi perempuan. Jumlah ini meningkat dari tahun sebelumnya. Pasalnya, pada tahun 2013, BBLR sebesar 1% (Kementerian

6
Kesehatan Indonesia, 2015; Dinkes Sumbar, 2014 & Dinas Kesehatan Kota Padang, 2013; Dinas kesehatan kota Padang, 2015).

Terdapat beberapa faktor yang menjadi penyebab terjadinya bayi berat badan lahir rendah, termasuk kondisi ibu sebelum dan selama kehamilan yang bisa menentukan kondisi bayi yang dilahirkan, salah satunya disebabkan oleh faktor ibu hamil, seperti gizi yang kurang ketika hamil. Pasalnya, faktor gizi lebih (obesitas) dalam kehamilan bisa berakibat buruk terhadap janin. Penentuan status gizi yang baik dengan cara mengukur berat badan ibu sebelum hamil dan mengukur kenaikan berat badan selama kehamilan. Bukti-bukti menyebutkan bahwa kekurangan gizi sebelum dan selama kehamilan bisa mengakibatkan berat lahir rendah dan lahir cacat (Sadler, 2009; Viengsakhone, Yoshida, Or-Rashid *et al.*, 2010). Ibu hamil dengan obesitas mengalami hipertropi jaringan adiposa sehingga memengaruhi sekresi adipokin. Leptin *placenta* merupakan salah satu adipokin yang disekresikan oleh jaringan adiposa dan mengalami resistensi leptin pada keadaan obesitas (Elddhad, Lansen, 2012; Forhead, Fawden, 2009).

Berat lahir rendah bisa memberikan efek jangka pendek pada hambatan pertumbuhan janin dan meningkatkan risiko kematian pada perinatal yang sering disebabkan oleh asfiksia saat lahir, aspirasi mekonium, hipotermia dan hipoglikemia. Janin dengan *intrauterin Growth Restriction (IUGR)* berisiko mengalami gangguan perkembangan kognitif dan neurologik pada masa kanak-kanak. Efek jangka panjang pada bayi dengan gangguan pertumbuhan janin terhambat mempunyai risiko tiga hingga sepuluh kali lipat dibanding bayi dengan berat badan lahir normal untuk terjadinya berbagai macam penyakit, seperti hipertensi, resistensi insulin dan gangguan metabolisme kolesterol (Franco, Goldani, Karmo *et al.*, 2010).

Barker (2004) mengungkapkan bahwa terjadi *fetal origin of disease* sindrom metabolik dan terganggunya fungsi kardiovaskuler pada dewasa sudah diprogram dari suatu kondisi fetal nutrisi yang jelek pada masa *intrauterin*, atau secara genetik mengalami gangguan perkembangan *intrauterin*. Efek perkembangan janin yang memengaruhi kehidupan *ekstrauterin* biasa disebut dengan *fetal programming* (Cunningham, Leveno, Bloom *et al.*, 2014).

Beberapa hormon diamini mempunyai peran regulasi pada pertumbuhan janin (Elhddad and Lashen, 2012). Leptin merupakan

glikoprotein (Henson, Castracane, 2006) diproduksi, terlebih oleh jaringan lemak putih. Hormon yang mengatur nafsu makan ini juga terdapat pada jaringan *placenta*, cairan *amnion*, serum ibu, dan darah tali pusat saat lahir (Franco, Goldani, Carmo *et al.*, 2010).

Leptin yang berasal dari *placenta* berperan penting dalam pengendalian dan fungsi pertumbuhan *placenta*, dan pertumbuhan janin sebagai konsekuensinya. Studi in-vitro juga menunjukkan bahwa leptin meregulasi produksi *nitric oxide* dan lipolisis pada kehamilan cukup bulan. Oleh karena itu, konsekuensinya pada aliran darah *placenta* dan transfer asam lemak bebas untuk janin. Selain itu, leptin juga menstimulasi aktivitas transpor asam amino, yakni sistem dalam fragmen vili *placenta* pada kehamilan cukup bulan (Gonzales, Simon, Caballero *et al.*, 2000).

Leptin berkontribusi terhadap regulasi pertumbuhan janin, lemak tubuh, nafsu makan, dan memainkan peran dalam hasil akhir kehamilan. Perempuan dengan kehamilan normal menunjukkan peningkatan kadar leptin selama kehamilan, terutama pada kehamilan trimester II (Gisaru, Eitan, Aigur *et al.*, 2003). Sementara itu, kadar leptin menurun dengan cepat pada periode 24 jam postpartum (Elhddad, Lansen 2012; Tessier, Ferraro, Gruslin *et al.*, 2013).

Sintesis, penyimpanan, dan pelepasan leptin oleh *placenta* merupakan proses yang terjadi selama kehamilan. Studi observasional membuktikan bahwa kadar leptin yang abnormal memengaruhi beberapa tahap patologis kehamilan dan dihubungkan dengan perubahan pertumbuhan janin (Karamizadeh, Saki, Kashef *et al.*, 2008, Costa, 2015).

Fungsi leptin di jaringan perifer sebagai faktor parakrin/atau autokrin mampu memodifikasi sensitivitas insulin, metabolisme jaringan, respons stres dan fungsi reproduksi. Berbagai fungsi leptin pada reproduksi merupakan proses pengaturan kontrol seperti transportasi nutrisi *placenta*, angiogenesis *placenta*, mitogenesis trofoblas, dan modulasi sistem kekebalan. Hal tersebut merupakan suatu hal yang penting bagi perkembangan janin dan fungsi *placenta* yang memadai (Tessier, Ferraro Gruslin, 2013; Maymo, Perez-Perez, Gambino *et al.*, 2011).

Resistensi leptin terjadi pada obesitas maternal dalam kehamilan dan hiperglikemia dihubungkan dengan peningkatan risiko komplikasi kehamilan. Massa lemak yang berlebihan berpotensi untuk memengaruhi produksi dan sekresi jaringan adiposa protein yang bersumber dari adipokine. Adipokine leptin terlibat dalam regulasi berbagai aspek

homeostasis metabolisme ibu. Selain itu, leptin terbukti menjadi penting untuk *placental* dari ibu ke janin dalam proses pertumbuhan dan suplai nutrisi. Resistensi leptin yang terjadi pada ibu obesitas *ialah* gangguan kapasitas *signaling* leptin yang muncul sebagai faktor risiko *potensial yang menyebabkan terjadinya komplikasi dalam kehamilan dan pada berat badan dari bayi yang dilahirkan* (Tessier, Ferraro, Gruslin 2013; Upadhyay, Bicha, Sherpa *et al.*, 2011).

Beberapa penelitian mengenai leptin serum maternal terhadap berat badan bayi lahir dari ibu preeklamsia dan hamil normal menunjukkan bahwa kadar leptin serum maternal pada wanita dengan preeklamsia mempunyai nilai *mean* 1608.1725±6.69579 ng/mL, dengan nilai terkecil 1600.05 ng/mL dan nilai terbesar 1623.63 ng/mL. Berat badan bayi lahir lebih besar daripada usia kehamilan (Habibah, Yusrawati, Machmud, 2014).

86
Obesitas merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, bahkan WHO (2013) mengungkapkan bahwa obesitas merupakan suatu epidemi global yang menjadi masalah kesehatan dan harus segera ditangani. Prevalensi berat badan lebih dan obesitas meningkat sangat tajam di kawasan Asia Pasifik (Gruslin, Vrijer, Roone *et al.*, 2013).

Prevalensi obesitas sangat tinggi dan Indonesia berada pada peringkat ke-10 tertinggi di dunia (WHO, 2013). Berdasarkan hasil Riset kesehatan Indonesia (RISKESDAS) tahun 2013, prevalensi obesitas pada wanita dewasa (> 18 tahun) 32,9% mengalami peningkatan sebanyak 18,1% dari tahun 2007 (13,9%). Pada usia tersebut, wanita berada dalam kelompok wanita usia subur, yang kemungkinan terjadinya hamil dan melahirkan sehingga meningkatkan risiko obesitas pada anak (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2014). Prevalensi obesitas di Sumatera Barat pada tahun 2013 sebanyak 13.46%, dan di Kota Padang pada tahun 2014 sebanyak 22% pada wanita berusia > 15 tahun.

Olson (2010) mengungkapkan bahwa ibu dengan obesitas mempunyai bayi dengan obesitas 29% lebih besar ketimbang ibu *underweight* yang mempunyai kelahiran bayi dengan berat badan lahir *overweight* sebesar 6%. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sativa (2011) mengungkapkan bahwa ibu dengan obesitas terdapat 12,4% yang mempunyai kelahiran perinatal bayi dengan berat badan lahir rendah. Sementara, ibu yang mempunyai indeks massa tubuh *underweight* lebih besar juga mempunyai kelahiran berat badan lahir bayi rendah yakni 50% (Olson, CM., Margaret M.D., Stacy JC., Myla SS., 2010).

Kontribusi leptin dari jaringan adiposa dan *placenta*, di mana tingkat serum leptin lebih tinggi pada ibu hamil dengan obesitas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) ketimbang wanita tidak hamil dengan berat badan normal ($\text{BMI} < 26 \text{ kg/m}^2$). Ibu hamil dengan obesitas berisiko melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah dan makrosomia (Misra, Straughen, Trudeau *et al.*, 2010).

59

Kadar serum leptin maternal lebih tinggi pada bayi dengan berat badan lahir normal dibandingkan dengan kadar leptin serum maternal pada bayi IUGR. Peningkatan kadar serum leptin maternal mengakibatkan terjadinya peningkatan pada berat badan bayi baru lahir (Sari, Yusrawati, Rasyid, 2015; Alhaidari, Tuma, Jassim *et al.*, 2011).

Banyaknya peran reseptor leptin dalam perkembangan janin, khususnya pada tulang dan tulang rawan, telah mengarahkan usulan penelitian bahwa leptin terlibat dalam kontrol pertumbuhan janin. Menurut Forhead & Fowden (2009), pada bayi cukup bulan, konsentrasi leptin tali pusat berkorelasi dengan berat *placenta* dan dengan sejumlah indeks pertumbuhan janin, termasuk berat badan dan panjang, lingkar kepala, indeks ponderal, penimbunan lemak, kadar mineral, dan kepadatan tulang.

Studi menyatakan bahwa ibu hamil dengan obesitas terjadi resistensi leptin dalam kehamilan yang muncul pada resistensi leptin di tingkat *placenta*. Ekspresi berpotensi mengubah jalur penting yang terlibat dalam pertumbuhan *feto-placenta* dalam transfer asam amino dan pertumbuhan janin *intrauterin*. Obesitas dapat membuat hiperleptinemia dan resistensi leptin *placenta*. Ekspresi bentuk panjang reseptor leptin di sinsiotrofoblast rendah pada wanita dengan obesitas, penurunan disebabkan karena adanya resistensi leptin *placenta* yang bisa menyebabkan menurunnya transpor asam amino berkurang ke *placenta* sehingga terjadi BBLR (M-Raveey, E-Quladsahebmadarek, N-Rashtchizadeh, *et al.*, 2007).

Mahayana (2015) mengungkapkan bahwa faktor risiko penyebab BBLR dari faktor ibu bersumber dari penyakit ibu yang mencakup hipertensi kronis, preeklamsia, diabetes, infeksi sebanyak 41,7%, usia ibu yang berisiko < 20 dan > 35 tahun adalah 29,2%, serta status sosial ekonomi rendah sebesar 52,8%. Berdasarkan faktor janin bayi BBLR yang mempunyai faktor risiko persentase kecil juga terdapat pada faktor kelahiran kembar sebesar 23,6% dan kelainan kongenital sebesar 2,8%. Sementara itu, risiko faktor lingkungan tempat tinggal cukup tinggi yakni

dengan persentase 11,1% (Mahayana, SAS, Chundrayetti, E., Yulistini. 2015).

Jaringan adiposa dan *placenta* adalah organ endokrin yang mampu mengekspresikan dan menyekresi leptin. Pada ibu hamil, obesitas terjadi karena kelebihan jaringan adiposa sehingga pola ekspresi terjadi perubahan dalam konsentrasi leptin. Obesitas pada ibu berhubungan dengan disregulasi lanjut dari adiposa dan jaringan *placenta* yang mengekspresikan leptin mengakibatkan disfungsi *placenta* dalam menghasilkan leptin (Maymo, Perez, Gambino *et al.*, 2011)

Hasil riset yang berkaitan dengan kadar leptin *placenta* terhadap pertumbuhan janin intrauterin (Gisaru-Granovski, Eitan, Aigur *et al* 2013), membuktikan bahwa darah tali pusat dengan peningkatan kadar serum leptin *placenta* meningkat pada ibu hamil obesitas. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Z-Karamikazeh, S-Saki, Kashef *et al*) (2008) yang tidak menemukan hubungan antara obesitas pada ibu hamil dengan peningkatan kadar serum leptin *placenta*.

Selain itu, juga terdapat hasil survei yang penulis laksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Rasidin, Padang yang mengungkapkan bahwa kejadian BBLR yang dilahirkan dari ibu obesitas pada tahun 2015 sebanyak 23% dari 120 kasus BBLR dari 950 persalinan (7,91%) serta Rumah Sakit (RS) Tingkat III Reksodiwiry, Padang sebanyak 38 kasus BBLR yang lahir dari ibu obesitas dari 94 Kasus BBLR dari 780 persalinan. Data ini disarikan berdasarkan data rekam medik RSUD Rasidin, Padang dan data rekam medik RS Reksodiwiry, Padang pada tahun 2015.

Berdasarkan beberapa perbedaan dan data empiris yang telah diuraikan tersebut, penulis memandang perlu untuk melakukan riset menyol Perbedaan Kadar Serum Leptin *Placenta* terhadap Berat Badan Bayi baru lahir dari Ibu Obesitas di Kota Padang Tahun 2016 yang output-nya tertuang secara lengkap dalam buku ini.

Adapun inti dari buku berbasis riset ini secara umum berisi tentang hasil analisis perbedaan kadar Serum Leptin *Placenta* pada ibu Obesitas yang melahirkan bayi berat badan lahir rendah (BBLR) dan berat badan lahir normal.

Sementara, secara khusus buku ini menunjukkan dengan rinci rerata kadar serum leptin *placenta*, berat badan, panjang badan, indeks ponderal antara bayi baru lahir BBLR dan berat lahir normal. Selain itu, juga mengungkapkan rerata pertambahan berat badan ibu hamil obesitas

1

selama hamil, dan perbedaan rerata kadar serum leptin *placenta* pada bayi berat badan lahir rendah (BBLR) dan bayi berat lahir normal.

Buku ini diharapkan bisa memberikan wawasan dan pemahaman tambahan mengenai peranan leptin *placenta* pada ibu hamil Obesitas terhadap pertumbuhan janin dalam kandungan. Bagi pelayanan kesehatan, buku ini diharapkan bisa memberikan informasi dan masukan dalam upaya promotif dan preventif mengenai pemantauan kenaikan berat badan ibu selama hamil dan pemeriksaan leptin serum *placenta* sebagai alternatif pemeriksaan faktor risiko gangguan pertumbuhan janin. Pun, buku ini memberikan informasi dan masukan untuk pengembangan riset selanjutnya yang berkenaan dengan leptin serum *placenta* dan pertumbuhan janin.

BAB II

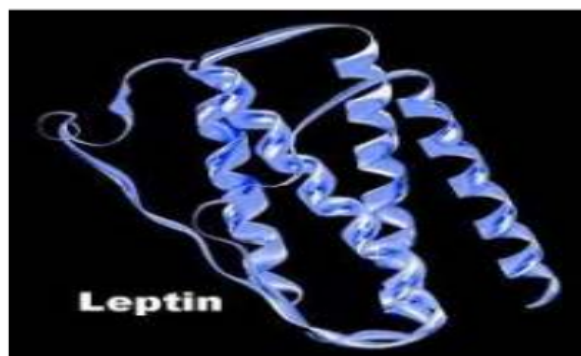
LEPTIN

A. Definisi

Leptin berasal dari bahasa Yunani "*leptos*", artinya kurus (Costa, 2015; Henson, Castracane, *et al.*, 2009). Leptin didefinisikan sebagai hormon peptida yang terdiri dari 146 protein asam amino yang diproduksi, terutama oleh sel lemak, yang menjadi kunci pengaturan rasa kenyang dan massa tubuh. Kadar leptin disinyalir mencerminkan jumlah penyimpanan energi dan status gizi (Tessier, Ferraro, Gruslin, 2013; Bouret, 2013).

B. Struktur leptin

Leptin mempunyai kesamaan dengan rantai panjang berbentuk helik dari kelompok sitokin seperti pada interleukin-6 (IL-6) dan IL-11 (Jannsson, Greenwood, Johansson, *et al.*, 2003).



Gambar 1. Struktur Leptin
(Jannsson, Greenwood, Johansson, *et al.*, 2003).

Leptin berperan penting dalam metabolisme dengan mengurangi sekresi insuli, melalui aksi pada reseptor hipotalamus untuk mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi (Murphy, Roger, Giles *et al.*, 2006).

C. Biologi Leptin

Leptin pertama kali ditemukan oleh Jeffrey M. Friedman pada tahun 1994 dan timnya di Universitas Rockefeller melalui penelitiannya pada tikus, yakni *Ob (lep) gene* (*OB=Obese* dan *lep = leptin*). Leptin dihasilkan oleh jaringan lemak yang berinteraksi dengan enam jenis reseptornya. Reseptor ini ada pada sejumlah inti nukleus di hipotalamus tempat leptin bekerja. Ikatan leptin dengan nukleus ini akan memberikan tanda ke otak bahwa tubuh telah cukup untuk makan, sehingga membuat rasa kenyang (Mesiano, 2012; Jansson, Greenwood, Johansson *et al.*, 2003).

Leptin merupakan salah satu hormon yang disekresi oleh adiposit dalam jaringan adiposa tubuh. Leptin bisa mengatur adipositas melalui stimulasi terhadap rasa kenyang di sistem saraf pusat dan pengaturan pengeluaran energi (Guyton, 2007; Greenstein dan Wood, 2010).

Serum leptin ibu meningkat nyaris tiga kali lipat pada kehamilan dan berkorelasi dengan bertambahnya usia kehamilan. Hormon leptin dan reseptornya di *placenta*, amnion, korion, dan pembuluh darah umbilikal menunjukkan peran yang sangat penting dalam kehamilan. Oleh karenanya, leptin bisa dinilai pada jaringan tersebut (Henson & Castracane, 2006).

D. Fungsi Biologis Leptin pada Ibu dan Janin

Idealnya, wanita hamil harus mempertahankan keseimbangan energi positif untuk menopang kebutuhan energi demi perkembangan janin. Oleh karena itu, tidak mungkin peningkatan konsentrasi leptin bisa memengaruhi individu untuk mengurangi asupan makanannya sejalan dengan perkembangan kehamilannya. Dari sudut pandang pragmatis, diharapkan peningkatan kadar leptin dalam masa kehamilan tidak disertai efek sentral klasik dalam pengaturan dari asupan makan (Health, 2007; Heffner, Danny 2005; Ashwort, Hogar, Thomas *et al.*, 2000)

Biar bagaimanapun, peningkatan pada nilai plasma sebelum kehamilan mengesankan bahwa leptin mungkin dibutuhkan untuk peranan yang berbeda dari regulasi hipotalamus guna menekan nafsu makan. Hal ini berbeda dengan penurunan berat badan yang dicapai melalui kelaparan. Penurunan berat badan dilakukan dengan memberikan leptin terbatas pada jaringan adiposa dan tidak melibatkan massa yang kurus (Henson, Castracane, Trudeau, 2006)

Pada pertengahan lanjut usia kehamilan, penambahan lemak menunjukkan bahwa kebutuhan kalori utama dari janin mesti disokong

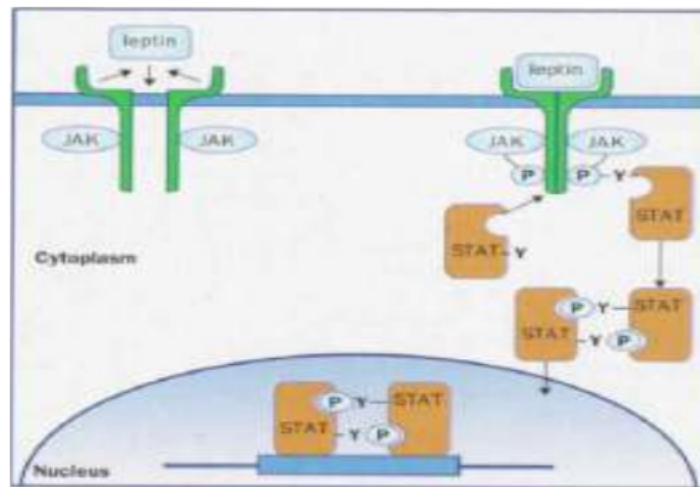
dengan asupan nutrisi maternal yang adekuat. Oleh karena itu, fungsi dari peningkatan kadar leptin maternal salah satunya untuk meningkatkan mobilisasi dari penyimpanan lemak maternal untuk mengontrol ketersediaannya. Selain itu, juga untuk mendukung transfer *transplacenta* zat lemak. Kadar leptin yang tinggi bisa menunjukkan keadaan resistan leptin yang sejalan dengan keadaan obesitas di mana peningkatan kadar leptin tidak berhasil mengatur homeostasis energi (Haugen, Brantsaeter, Winkvist *et al.*, 2014).

Peningkatan leptin dalam kehamilan berarti meningkatnya ikatan antara rasio bebas dari leptin sirkulasi. Leptin berkenaan dengan reseptor leptin ekstraseluler (terlarut) yang dilepaskan ke dalam sirkulasi oleh peluruh membran *placenta*. Ikatan dengan isoform terlarut bisa menunda bersihan leptin dari sirkulasi, yang bisa menyebabkan puncak peningkatan pada kadar plasma maternal (Josefson, Zeis, Rademaker *et al.*, 2014).

E. Reseptor Leptin

Prinsip struktur leptin manusia menunjukkan bahwa molekul protein globular dengan struktur tersier nyaris serupa dengan sitokin heliks, yang mencakup IL-2 dan hormon pertumbuhan. Reseptor leptin yang bentuknya panjang fungsinya mirip dengan sitokin reseptor dan terdeteksi pada paru-paru manusia, ginjal, hati, otot rangka, jantung, *placenta*, limpa timus, prostat, testis, ovarium, usus kecil, dan usus besar (Houseknecht, Baile, Marchal *et al.*, 1998). Reseptor leptin yang ditemukan di berbagai jaringan menguatkan pernyataan bahwa leptin penting bagi pertumbuhan dan perkembangan (Laird, Quinton, Anstie *et al.*, 2008).

Konsentrasi hormon leptin serum meningkat masa kehamilan. Peningkatan terjadi pada trimester pertama, yakni sebelum terjadi peningkatan signifikan pada berat badan akibat kehamilan, menyiratkan bahwa terdapat faktor lain selain peningkatan adipositas mengatur kadar leptin (Henson & Castracane, 2006).



Gambar 2. Reseptor Leptin
(Henson, Castracane, 2006)

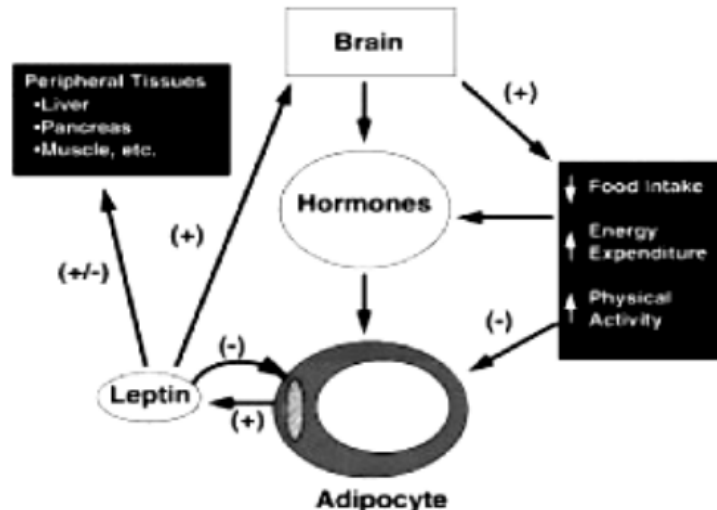
Sirkulasi leptin mengikat reseptor di koroid plexus dan disinyalir masuk ke otak melalui proses sawar otak. Hal ini berperan melalui reseptor hipotalamus dan mempunyai efek penekanan pada neuropeptida Y dan ekspresi sekresi oleh neuron dalam nukleus arkuata. Selain dari efek pada asupan makanan, leptin bisa berfungsi untuk merangsang sistem saraf simpatik dan hormon pada sistem reproduksi. Variabel terpenting yang bisa menentukan kadar sirkulasi leptin ialah massa lemak tubuh. Pada kondisi dengan pola makan teratur, leptin merepresentasikan proporsi jaringan adiposa. Pengaturan produksi leptin melibatkan umpan balik negatif dari jaringan lemak putih melalui sistem saraf simpatik di mana transkripsi gen *ob* ditekan lewat aktivasi SS3-adrenoseptor (Maymo, Perez-Perez, Gambino *et al.*, 2011).

Tabel 1. Ekspresi leptin dan reseptor pada janin dan jaringan *placenta*

Species	Leptin		Leptin receptor		References
	Protein	mRNA	Protein	mRNA	
Human	Placenta	Placenta	Placenta	Placenta	Hassink <i>et al.</i> 1997
	Adipose tissue	Adipose tissue	Oesophagus	Adipose tissue	Hoggard <i>et al.</i> 1997
	Stomach	Stomach	Stomach	Anterior pituitary	Shimon <i>et al.</i> 1998
			Small and large intestine	Stomach	Lea <i>et al.</i> 2000
				Small intestine	Lepercq <i>et al.</i> 2001
					Aparicio <i>et al.</i> 2005

(Sumber: Forhead & Fowden, 2009)

Isoform reseptor leptin yang terlarut bersirkulasi dalam serum berfungsi sebagai protein pengikat.



Gambar 3. Skema ilustrasi sekresi dan aksi leptin
(Henson, Castracane, 2009)

16

Leptin merupakan hormon peptida yang dilepaskan dari sel-sel lemak (adiposit). Jika jumlah jaringan lemak meningkat, maka adiposit akan menghasilkan leptin yang lebih banyak lagi, yang kemudian hendak dilepaskan ke dalam darah. Lalu, leptin bersirkulasi ke otak, dan selanjutnya menembus sawar otak lewat difusi terfasilitasi dan menempati reseptor leptin pada berbagai tempat di hipotalamus, khususnya neuron POMC (Proopiomelanocortin) di nukleus arkuatus dan neuron di nukleus paraventricular (Guyton & Hall, 2007).

Stimulasi reseptor leptin di nukleus hipotalamus tersebut akan memulai berbagai peristiwa yang fungsinya mengurangi penyimpanan lemak, yang mencakup: 1) penurunan produksi zat perangsang nafsu makan seperti NPY (*neuropeptida Y*) dan AGRP (*agouti-related protein*); 2) aktivasi neuron POMC yang menimbulkan pelepasan α -MSH dan aktivasi reseptor melanokortin; 3) peningkatan produksi zat di hipotalamus seperti *corticotropin releasing hormone*, yang akan mengurangi asupan makanan; 4) peningkatan aktivitas saraf simpatis (melalui jaras saraf dari hipotalamus ke pusat vasomotor), yang akan meningkatkan kecepatan metabolisme dan pengeluaran energi, dan 5) penurunan sekresi insulin

dari sel beta pankreas, yang akan mengurangi simpanan energi (Guyton & Hall, 2007).

Leptin mengatur asupan makanan, dan berperan memengaruhi sensitivitas insulin. Pada individu yang mempunyai berat badan normal, leptin bertindak di hipotalamus untuk mengurangi nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi guna mempertahankan depot adiposa pada tingkat optimal (Henson, Castracane, 2006).

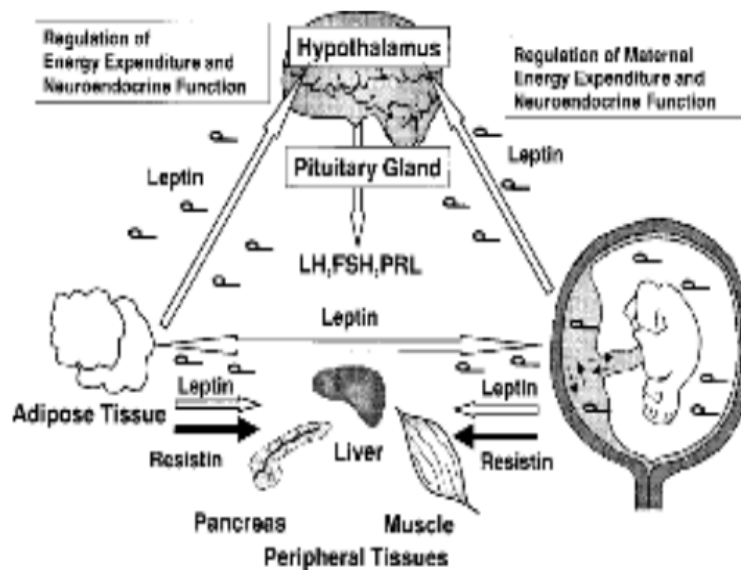
Kadar insulin dan glukosa yang meningkat setelah makan merangsang sekresi leptin. Kemudian, leptin meningkatkan sensitivitas insulin, tetapi juga menekan sekresi insulin dari pankreas. Pada penderita obesitas, umpan balik antara berat badan dan leptin tidak berfungsi karena obesitas menyebabkan resistensi leptin. Selama kehamilan, konsentrasi leptin cenderung meningkat dan selama dua trimester pertama, peningkatan tersebut berkorelasi dengan naiknya berat badan selama kehamilan (Vatten, Nilsen, Odegard, *et al.*, 2015).

F. Kadar Serum leptin

Misra, Straughen, dan Trudeau (2013) mengemukakan bahwa kadar leptin plasma normal sekitar 1-10 ng/ml atau sekira 0,06-0,6 nM. Efek yang bisa terjadi pada sebagian besar penelitian in-vitro baru akan mempunyai efek pada leptin dengan kadar lebih dari normal, sehingga hasil pemeriksaan leptin ini harus dinilai dengan penuh kehati-hatian (Henson, Castracane, 2006).

Ambang kadar leptin serum *placenta* ibu hamil ialah berkisar 20-33 ng/mL (Misra, Straughen, Trudeau, 2013). Tingkat kadar serum leptin *placenta* pada umbilikalis 12,9 ng/mL, dan pada arteri 9,8 ng/mL (Tessier, Ferraro & Gruslin. 2013). Jika terdapat kadar leptin yang di atas ambang ini, maka peningkatan kadar serum tidak mengakibatkan peningkatan yang sesuai pada kadar leptin di serebro spinalis. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya resistensi leptin dan obesitas (Maheswari, Stofberg, Bhattacharya *et al.*, 2007).

G. Metabolisme Leptin



Gambar 4. Metabolisme leptin
(Guyton & Hall, 2007)

16

Leptin adalah hormon peptida yang dihasilkan oleh jaringan lemak dan memiliki efek fisiologi yang banyak. Ada dua faktor yang bisa meningkatkan maupun menurunkan konsentrasi hormon dalam darah. *Pertama*, kecepatan hormon disekresikan ke dalam darah. *Kedua*, kecepatan hormon dikeluarkan dari darah (*metabolic clearance rate*) atau bisa juga didefinisikan dengan jumlah milimeter plasma yang dibersihkan dari hormon per menit.

Rumus yang digunakan untuk memperoleh angka tersebut dengan cara menghitung kecepatan hilangnya hormon dalam darah per menit dibagi dengan konsentrasi hormon dalam tiap milimeter plasma (Guyton & Hall, 2007).

Leptin dibersihkan dari plasma dengan beberapa cara. *Pertama*, di metabolisme oleh jaringan. *Kedua*, berikatan dengan jaringan. *Ketiga*, diekskresikan di ginjal. Leptin didegradasi pada sel target dengan proses enzimatis yang menghasilkan kompleks hormon reseptor pada membran sel (Guyton & Hall, 2007).

Leptin merupakan adipokinase yang diproduksi dan disekresikan oleh jaringan adiposa putih dan *placenta*. Endokrin pada leptin di sistem

saraf pusat berfungsi untuk menjaga homeostasis seluruh energi tubuh. Hal ini dicapai leptin dengan berperan sebagai peptida sinyal kenyang yang menekan jalur neuropeptida Y dari pusat regulasi nafsu makan di hipotalamus. Selain itu, hal ini juga mengurangi penyimpanan energi dan meningkatkan mobilisasi energi di bagian perifer sebagai upaya untuk mencapai keseimbangan energi. Gen delesi dari leptin dan/atau protein reseptor leptin mengakibatkan penyimpangan penekanan nafsu makan postprandial sehingga terjadi kelaparan yang menetap (melemahkan rasa kenyang), makan berlebihan (*hyperphagia*), obesitas dan pada akhirnya menjadi berat karena ketidakseimbangan antara pengeluaran kalori dan konsumsi yang berlebihan (Tessier, Ferraro, 2013).

Jaringan atau sel target leptin mengandung satu atau lebih reseptor isoform leptin yang dihasilkan dengan cara menyambung varians dari OB-R (reseptor leptin). Reseptor panjang leptin (OB-Rb) termasuk membran terikat dan bertanggung jawab sebagai pemberi sinyal pada sel melalui jalur sinyal *Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT)* (Tessier, Ferraro, 2013; Toro, Maymo, Ibarbalz *et al.*, 2014).

Leptin diidentifikasi sebagai sinyal kenyang perifer dengan sitokin heliks yang melintasi sawar darah otak dan sinyal ke hipotalamus yang berperan untuk mengatur pengeluaran energi dan nafsu makan. Meskipun awalnya leptin dianggap berasal dari jaringan adiposa sebagai sumber utamanya, akan tetapi leptin sekarang juga lebih dikenal sebab diproduksi di banyak jaringan. Leptin beredar dalam plasma terikat dengan mengikat sejumlah protein, seperti salah satu dari super famili immunoglobulin anggota Siglec-6 dan bentuk reseptor leptin terlarut. Meskipun terdapat beberapa bukti bahwa protein ini mengatur bioavailabilitas leptin, akan tetapi peran protein yang mengikat ini masih belum jelas. Penelitian lanjutan telah mengungkapkan bahwa sebenarnya leptin itu muncul dalam banyak jaringan dan mempunyai banyak fungsi termasuk peran langsung dalam reproduksi (Henson, Castracane 2006; Bouret, 2013).

Leptin berperan permisif dan signifikan dalam mengatur fisiologis beberapa sumbu neuroendokrin, seperti hipotalamus-hipofisis – gonad-thyroid, *growth hormon*, dan kelenjar adrenal (Bouret, 2013), akan tetapi terdapat bukti bahwa konsentrasi leptin yang berlebihan berefek negatif pada reproduksi (Sheerwood, 2012).

H. Leptin dan Obesitas

Obesitas berkaitan dengan meningkatnya sirkulasi konsentrasi (Haugen, Brantsaeter, Winkvist, *et al* 2014). Peningkatan leptin tersebut berkorelasi dengan BMI dan massa lemak (Khoushabi, Saraswati, 2010). Kadar leptin serum pada obesitas yang meningkat dikarenakan terjadi hilangnya kapasitas *signaling* ke pusat rasa kenyang yang dimungkinkan terjadi karena resistensi leptin. Tinggi kadar leptin bebas, leptin terikat (terikat dengan Obere) dan Obere di sekresikan dari subkutan jaringan adiposa dari obesitas (Tessier, Ferraro, 2013). Obere yang bersumber dari jaringan adiposa harus bisa mencapai sirkulasi sejak tingkat yang lebih rendah dari OBE Re dalam serum ibu obesitas (Toro, Maymo, Perez-Perez *et al.*, 2014).

I. Leptin dan Kehamilan

Pada sistem reproduksi, leptin mengoordinasikan status massa tubuh dengan fungsi reproduksi. Lazimnya, leptin bertugas sebagai faktor permisif dalam reproduksi, denyutan hipotalamus tidak menyekresi GnRH kecuali jika kadar leptin telah mencapai nilai ambang batas. semacam inilah mekanisme yang memastikan bahwa simpanan energi cukup untuk *men-support* kehamilan (Savvidou, Sotiriadis, Kaihura *et al.*, 2008).

Placenta menjadi sumber utama leptin selama kehamilan. Sebagian besar leptin yang diproduksi oleh *placenta* disekresikan ke sirkulasi ibu. Konsekuensinya, kadar leptin akan meningkat selama kehamilan. Pada trimester pertama, kadar leptin plasma ibu dua kali lipat dari wanita tidak hamil dan senantiasa meningkat selama trimester kedua dan ketiga (Franco, Goldani, Caarmo *et al.*, 2010; Tsai, Davis, Bryant *et al.*, 2015).

Konsentrasi leptin meningkat di awal kehamilan seiring dengan peningkatan estrogen dan berkorelasi dengan hCG. Jaringan adiposa janin menghasilkan leptin, meskipun penurunan kadar leptin pada neonatal pasca kelahiran bisa menunjukkan peran *placenta* sebagai kontributor penting untuk konsentrasi leptin pada janin. Kehadiran transkrip mRNA leptin dalam sinsiotrofoblas *placenta* mulanya mengarah pada anggapan meningkatnya kadar leptin maternal bersumber dari perkembangan kehamilan (Henson & Castracane, 2006).

Pada trimester kedua dan ketiga, leptin ditemukan pada korion dan amnion. Proporsi leptin *placenta* yang ditujukan ke janin tidak pasti, dan perannya dalam perkembangan janin tidak diketahui. Kadar leptin

menurun ke kadar seperti sebelum hamil dalam kurun waktu 24 jam pasca melahirkan (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013; Elhddad & Lashen, 2012; Hanigaya, Nagashima, Naki, *et al.*, 2014).

Kehamilan menyebabkan terjadinya hyperleptinemia dan resistensi leptin, yang bisa memengaruhi perilaku makan, rasa kenyang, aktivitas metabolisme (Tessier, Ferraro, 2013), nafsu makan, regulasi metabolisme lemak dalam tubuh, termoregulasi, dan keseimbangan energi dilakukan melalui beberapa jalur hipotalamus (Bouret, 2013).

Leptin merupakan lipolitik dan mendukung mobilisasi asam lemak dari jaringan lemak. Berdasarkan aksi di hipotalamus, leptin bisa mengatur kenyang dan pengeluaran energi ibu selama fase kehamilan. Hal ini juga berperan pada hati, pankreas, dan otot untuk mengurangi sensitivitas insulin dan memobilisasi glukosa. Oleh karena itu, leptin *placenta* sepertinya menjadi hormon lain pada *placenta* yang berperan untuk memodulasi metabolisme ibu dan pembagian pasokan energi bagi janin (Henson, Castracane, 2015).

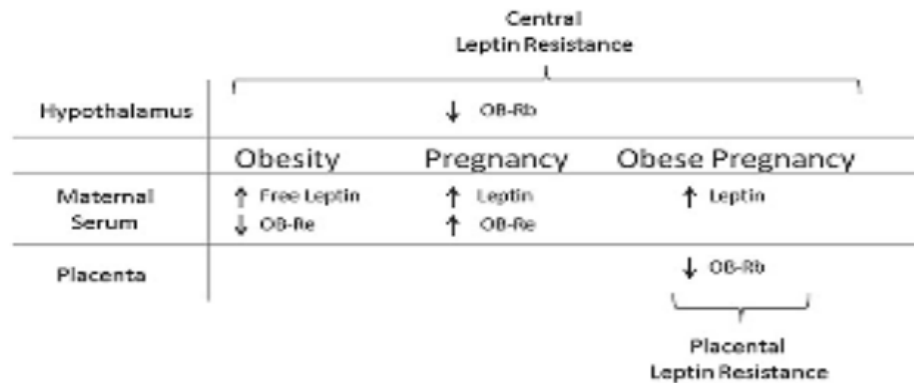
Placenta mengekspresikan reseptor leptin dan karena hal itulah leptin bisa bertindak dengan parakrin untuk memodulasi fungsi *placenta*. Leptin menginduksi produksi hCG dalam sel trofoblas. Menurut Costa (2015), leptin juga disinyalir meningkatkan pertumbuhan *placenta* dengan menambah mitogenesis, penyerapan asam amino, dan sintesis matriks ekstraseluler.

Leptin berfungsi sebagai parakrin dan autokrin yang mampu memodifikasi sensitivitas insulin, metabolisme jaringan, dan respons stres dari fungsi reproduksi leptin. Kontrol regulasi dari proses transportasi nutrisi pada *placenta*, *placenta* angiogenesis, trofoblas mitogenesi, dan immunomodulasi, berperan penting dalam pertumbuhan janin dan perkembangan fungsi *placenta* yang memadai (Maymo, Perez-Perez, Gambino, *et al.*, 2011).

Peran leptin dalam transportasi nutrisi janin terbukti dalam pertukaran makronutrien, khususnya transpor asam amino. Dalam eksplan jangka panjang pada kehamilan yang sehat, leptin mampu meningkatkan aktivitas SNAT tergantung natrium transport (*system a sodium dependent neutral amino acid transport*). Hal tersebut telah menunjukkan peranan leptin sebagai mediator pengiriman asam amino ke janin melalui *placenta*. Pentingnya SNAT dalam regulasi pertumbuhan janin terbukti dengan baik. Pada komplikasi kehamilan dengan pertumbuhan janin terhambat,

penurunan aktivitas SNAT pada sinsiotrofoblas bersumber dari membran mikrovilus yang dapat menyebabkan penurunan transpor asam amino maternal ke janin.

(Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013; Hanigaya, Nagashima, Naki, *et al* 2014).



Gambar 5. Pengajuan resistensi leptin di tingkat pusat dan placenta (OB-Rb; reseptor sinyal membran leptin terikat, OB-re reseptor leptin terlarut)
(Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013)

Ibu dengan obesitas terjadi penurunan kegiatan SNAT dan terkait dengan peningkatan leptin. Obesitas pada ibu menyebabkan resistensi leptin *placenta* yang berpotensi menurunkan asam amino ke janin sehingga terjadi gangguan pertumbuhan janin. Hal tersebut bisa mengakibatkan berat badan lahir bayi rendah (Murphy, Roger, Giles, *et al.*, 2006; Mc Donal, Han, Mulla, *et al.*, 2010).

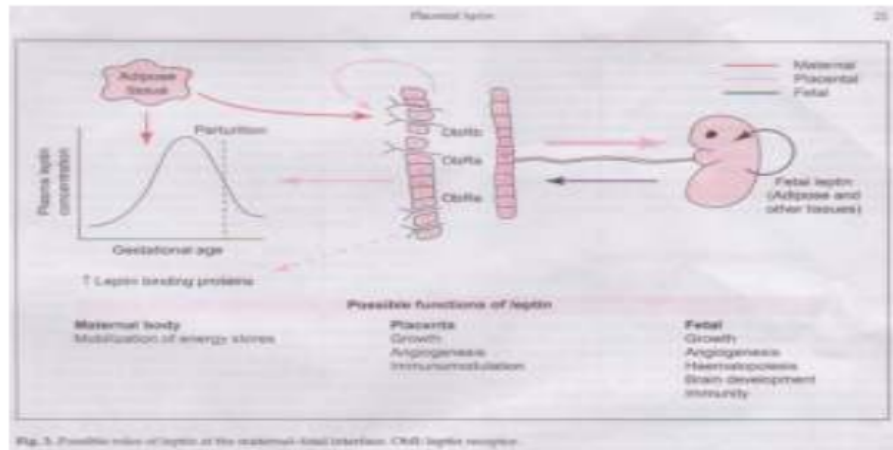
Leptin berperan untuk mengatur angiogenesis dan pembuluh darah sel-sel otot polos. Pada sel endotel vena umbilikalis manusia, leptin melalui pengikatan membran terikat OBeRb pada sel endotel menginduksi fosforilasi pertumbuhan endotel vaskuler faktor 2 (*VEGF-R2*). Diaktifkan sinyal *VEGF-R2* melalui MAPK p38 DAN Akt (alpha-serin dan treonin protein kinase) jalur untuk menginduksi proliferasi, motilitas, dan angiogenesis (Mise, Sagawa, Matsumoko, *et al.*, 2015).

Leptin juga menghambat pertumbuhan otot polos pembuluh darah arteri manusia. Mesiano (2012) menuturkan, hal ini terjadi melalui *regulasi Down* dari Obere, dalam perkembangan *placenta* pada proses angiogenesis yang bersumber dari vaskularisasi *placenta* (Mesiano, 2012).

Leptin mempunyai efek mitogenik, mampu menghambat apoptosis dan mempromosikan proliferasi. Toro, Maymo, Ibarlbas, *et al.*, (2014)

mengungkapkan bahwa leptin diinduksi oleh sintesis protein melalui jalur MAPK dan P13K. Peran Imunomodulator dari leptin diawali dari jaringan adiposa, di mana leptin bertindak faktor proinflamasi pada monosit dan limfosit dengan menginduksi Th1 tipe sitokin (Hassink, De Lancey, Sheslow, *et al.*, 2016).

J. Leptin dalam *Placenta*



Gambar 6. Reseptor leptin *placenta*
(Maymo, Perez-Perez, Gambino, *et al.*, 2011).

Produksi leptin *placenta* diatur oleh kontrol hormonal. Salah satu hormonal *gonadotropin chorionic* (HCG) yang disekresi oleh sinsiotrofoblas berfungsi untuk mengatur respons leptin *placenta*. HCG meningkat dengan cepat pada awal kehamilan. Adapun puncaknya terjadi pada trimester pertama (Maymo, Perez-Perez, Gambino, *et al.*, 2011).

Placenta adalah sumber utama leptin. *Placenta* leptin mRNA dan protein manusia ke sinsiotrofoblas (menghadap sirkulasi ibu) dan vili sel endotel vaskuler (menghadap sirkulasi janin) (Mise, Sagawa, Matsumoko, *et al.*, 2015). *Placenta* melakukan penyeimbangan sintesis antara leptin maternal-fetal. Efek stimulasi leptin pada produksi oksida nitrat dan katabolisme lipid pada *placenta* manusia (Jansson, Greenwood, Johanson, *et al.*, 2003).

Leptin pada jaringan *placenta* manusia dihasilkan oleh *placenta*, dan *placenta* dihasilkan oleh jaringan adiposa. Leptin *placenta* berkontribusi untuk meningkatkan konsentrasi leptin ibu selama akhir kehamilan ketika

itu cenderung mempunyai peran endokrin yang mengatur keseimbangan energi ibu. Leptin *placenta* mungkin mempunyai angiogenik dan imunomodulator yang memengaruhi *placenta* secara autokrin atau parakrin. Hal ini juga memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin dengan mengikat reseptor leptin dalam organ janin (Mesiano 2012; Savvidou, Sotiriadis, Kaihura, *et al.*, 2008).

Isi leptin dari *placenta* manusia diatur oleh sejumlah faktor, termasuknya forskolin dan *Phorbol Miristat Asetat* (PMA) (Mise, Sagawa, Matsumako, *et al.*, 2015). Forskolin merangsang ekspresi leptin dalam *placenta*, akan tetapi menghambat ekspresinya dalam jaringan adiposa. Selain itu, hormon ibu yang berubah selama kehamilan (misalnya hormon progesteron dan kortisol) yang memengaruhi produksi leptin dari jaringan adiposa (Mesiano, 2012) juga bisa mengatur produksi *placenta* (Mise, Sagawa, Matsumoko, *et al.*, 2015). Terdapat korelasi positif antara konsentrasi leptin dan kedua estradiol, lokalisasi leptin reseptor pada manusia dan pada *placenta* tikus, janin dan jaringan ibu membuktikan bahwa leptin mungkin mempunyai aktivitas baik autokrin maupun parakrin. Hal ini menunjukkan bahwa leptin dari *placenta* berkontribusi untuk meningkatkan sirkulasi maternal pada manusia (Maymo, Perez-Perez, Gambino, *et al.*, 2011).

Kegiatan parakrin pada ibu selama kehamilan ialah terjadi peningkatan konsentrasi leptin untuk nilai maksimal pada trimester kedua, dan lebih tinggi pada trimester ketiga. Adapun konsentrasi leptin menurun 24 jam pascakelahiran (Senaris, Garcia, Caballero, Casabiell, *et al.*, 1997).

Kegiatan autokrin pada *placenta* meningkatkan konsentrasi leptin dalam darah tali pusat yang berkorelasi dengan ukuran *placenta* (Savvidou, Sotiriadis, Kaihura, *et al.*, 2008), menunjukkan mekanisme di mana *placenta* bisa mengatur pertumbuhannya sendiri. Mekanisme yang terjadi ini tidak diketahui, akan tetapi terdapat kemungkinan bahwa leptin merangsang angiogenesis *placenta* (Tessier, Ferraro, Gruslin, *et al.*, 2013). Meskipun belum mampu mendeteksi leptin yang reseptor pada sel endotel di bagian *placenta* manusia, leptin mungkin menunjukkan peran angiogenik secara tidak langsung melalui stimulasi faktor angiogenik lain, seperti melalui pembuluh darah faktor pertumbuhan endotel (VEGF) atau *placenta* yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan.

Leptin *placenta* bisa berfungsi sebagai faktor antiinflamasi karena melawan proinflamasi sitokin seperti TNF α . Leptin *placenta* ialah faktor

pertumbuhan bagi janin yang melibatkan angiogenesis (Toro, Maymo, Ibarbalz, *et al.*, 2014).

Konsentrasi leptin *placenta* dalam darah tali pusat ketika lahir dan berat badan bayi terdapat korelasi positif (Josefson, Zeis, Rademarker, *et al.*, 2014). Akibatnya, leptin telah berperan penting dan menjadi faktor pertumbuhan baru dalam pengembangan intrauterin dan neonatal (Laird, Quinton, Blakemor, *et al.*, 2008).

K. Resistensi Leptin pada Kehamilan

Resistensi leptin sentral bisa berperan sebagai mekanisme kompensasi untuk memenuhi energi janin yang sedang berkembang. Hal ini dibutuhkan oleh ibu seperti resistensi insulin pada akhir kehamilan. Kenaikan berat badan pada ibu hamil obesitas menunjukkan terjadinya resistensi leptin pada *placenta* (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013). Pada ibu hamil obesitas juga terjadi resistensi insulin yang diakibatkan oleh peningkatan jaringan adiposa sehingga menyebabkan resistensi leptin *placenta* dan memengaruhi pertumbuhan janin *feto-placenta* (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013).

BAB III

PLACENTA

Dalam kehidupan *intrauterin*, janin bergantung pada *placenta* dalam fungsi paru-paru, hati, dan ginjal. *Placenta* menghubungkan ibu dan janin melalui interaksi secara tidak langsung dengan darah ibu yang mengalir ke dalam ruang intervillus dari pembuluh *uteroplacenta*. Darah ibu membasahi sinsitiotrofoblas bagian luar supaya bisa dilangsungkan pertukaran gas dan nutrien dari darah kapiler janin dalam jaringan penyambung di inti vilus. Ada sistem parakrin yang menghubungkan ibu dengan janin melalui hubungan anatomis dan biokimia antara *chorion leave* janin dan *desidua parietalis* ibu yang letaknya sebelah (Mesiano 2012; Murphy, Roger, Giles, *et al.*, 2006).

A. Pertumbuhan *Placenta*

Dalam trimester pertama, pertumbuhan *placenta* terjadi lebih cepat ketimbang pertumbuhan janin. Saat aterm, berat *placenta* kurang lebih seperenam berat janin. Diameter rerata *placenta* saat aterm ialah 185 mm dan ketebalan reratanya berkisar 23 mm, dengan volume 497 ml dan berat 508 gr. Ada berbagai varian bentuk *placenta* dan beberapa insersi tali pusat (Cunningham, Leveno, Bloom, *et al.*, 2014).

Jika ditilik dari permukaan maternal, jumlah area yang sedikit meninggi, yang dinamakan lobus berjumlah 10-38. Lobus ini dipisahkan secara tidak sempurna oleh celah dengan kedalaman yang bervariasi. Celah terletak di atas septum *placenta*, dan terbentuk dari pelipatan lempeng basal. Sepanjang kehamilan, jumlah lobus *placenta* tidak berubah. Sedangkan, tiap lobus terus bertambah walaupun kurang aktif pada minggu-minggu terakhir (Cunningham, Leveno, Bloom, *et al.*, 2014).

Faktor-faktor yang mengatur pertumbuhan janin juga mengatur pertumbuhan *placenta*. Dengan demikian, pekerjaan metabolik *placenta* ini menyesuaikan kemampuan pertumbuhan janin, bukan sebaliknya. Malnutrisi janin biasanya timbul, baik dari kekurangan pasokan dari ibu karena beberapa kelainan vaskular *placenta*, maupun dari kekurangan gizi

pada ibu, hormonal, dan pengurangan transportasi nutrisi *placenta*. Sifat, waktu, dan durasi defisit nutrisi untuk menjelaskan derajat yang berbeda dari hambatan pertumbuhan dalam kandungan dinyatakan sebagai bentuk yang berbeda dari malnutrisi janin. Penurunan berat lahir menjadi kurang dari 2.500 gram tersebut disebabkan oleh beberapa faktor sehingga menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan dari *placenta* (Ashworth, Hoggard, Mercer, *et al.*, 2000).

B. Hormon Placenta

Placenta manusia menyintesis sebagian besar hormon peptida dan protein. Leptin merupakan hormon peptida lain dalam *placenta*. Dalam keadaan normal, hormon ini disekresi oleh adiposit. Leptin berfungsi sebagai hormon anti obesitas yang menurunkan asupan makanan lewat reseptornya di hipotalamus. Leptin di sintesis di sinsiotrofoblas (Henson, Castracane *et al.*, 2006). Perbandingan kontribusi leptin yang dihasilkan dari jaringan adiposa ibu di bandingkan *placenta* belum diketahui secara pasti. Kadar leptin dalam serum ibu jauh lebih tinggi ketimbang kadar leptin dalam serum perempuan yang tidak hamil. Kadar leptin dalam serum janin berbanding positif dengan berat lahir dan mungkin berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan janin. Leptin juga dapat menghambat terjadinya apoptosis dan meningkatkan proliferasi (Cunningham, Leveno, Bloom, *et al.*, 2014).

Leptin yang dihasilkan oleh *placenta* manusia mempunyai ukuran sama yang dihasilkan oleh jaringan adiposa. Namun, ekspresi leptin *placenta* manusia yang muncul diatur oleh penambah hulu-*placenta* spesifik. Leptin *placenta* berkontribusi untuk meningkatkan konsentrasi leptin maternal selama akhir fase kehamilan. Leptin *placenta* mempunyai angiogenik dan imunomodulator yang bisa memengaruhi *placenta* secara autokrin atau parakrin.

BAB IV

BAYI BARU LAHIR

19

A. Ciri-Ciri Bayi Baru Lahir Normal

Bayi baru lahir atau disebut juga dengan neonatus didefinisikan sebagai individu yang sedang bertumbuh dan baru saja mengalami trauma kelahiran dan harus bisa menyesuaikan diri dari kehidupan *intrauterin* ke kehidupan *ekstrauterin*. Bayi baru lahir normal merupakan bayi yang lahir pada usia kehamilan 37-42 minggu, berat badannya 2.500-4.000 gram, dan lahir langsung menangis (Sadler, 2009; Soetjiningsih, Gde Ranuh, 2014).

Adapun ciri-ciri bayi lahir normal (Kosim, Yunanto, Dewi, *et al.*, 2012), antara lain memiliki berat badan 2.500-4000 gram, masa gestasi cukup bulan yaitu 37-42 minggu, panjang badan 48-52 cm, lingkaran dada 30-38 cm, lingkaran kepala 33-37 cm, frekuensi jantung 120-160 x/menit, pernapasan $\pm 40-60$ x/menit, kulit kemerah-merahan, pgar skor 7-10, dan tidak terdapat kelainan kongenital (cacat bawaan) yang berat.

19

B. Antropometri Bayi Baru Lahir

Pengukuran antropometri neonatus merupakan alat klinis yang penting untuk diagnosis abnormal kecil atau besar neonatus (Lausman, Kingdom, 2013). Antropometri merupakan studi tentang pengukuran tubuh manusia mengenai dimensi tulang, otot, dan jaringan lemak (Soetjiningsih, Gde Rahuh, 2014). Definisi lain mengungkapkan bahwa antropometri merupakan alat yang murah dan nyaman untuk evaluasi dan diagnosis malnutrisi janin, prediksi komposisi tubuh, dan status gizi bayi (Palchevska, Krstevska, Shukarova, *et al.*, 2012). Ukuran antropometri kerap digunakan untuk bayi baru lahir antara lain berat badan, panjang badan, dan lingkaran kepala (Pamorey, Wells, O'Challaghan, *et al.*, 2015).

1. Berat Badan

Berat lahir merupakan indikator yang penting dan reliabel mengenai kelangsungan hidup neonatus dan bayi, baik ditinjau dari segi pertumbuhan fisik maupun perkembangan mentalnya. Berat lahir juga bisa digunakan sebagai indikator umum untuk mengetahui status kesehatan,

gizi dan sosial ekonomi dari negara maju dan negara berkembang, dalam hal ini berat lahir yang tidak seimbang, baik kurang maupun berlebih bisa menyebabkan komplikasi bagi ibu dan bayinya (Sadler, 2009). Faktor antropometri ibu berupa tinggi badan, berat badan, IMT, dan LILA mempunyai hubungan yang positif dengan berat badan bayi baru lahir (Soetjiningsih, Gde-Ranuh, 2014)

Berat lahir merupakan berat pertama bayi baru lahir yang didapatkan segera pasca melahirkan. Berat badan menjadi salah satu indikator kesehatan bayi baru lahir. Berat lahir merupakan berat yang ditimbang dalam 1 jam pertama pasca lahir. Adapun pengukuran dilakukan di tempat fasilitas seperti rumah sakit, puskesmas, dan polindes. Sedangkan, bayi yang lahir di rumah, pengukuran berat badan dapat dilakukan dalam waktu 24 jam (Kosim, Yunanto, Dewi, *et al.*, 2012).

Seyogianya menimbang berat badan bayi harus dilakukan segera setelah lahir karena penurunan berat badan bisa terjadi sangat cepat, normalnya neonatus kehilangan berat badan sekitar 10% berat badan lahir pada hari ke-3 sampai ke-4 karena hilangnya cairan ekstraseluler dan mekonium yang banyak serta terbatasnya asupan cairan, khususnya pada bayi yang memperoleh ASI, berat badan biasanya kembali setelah hari ke-10 (Soetjiningsih, Gde Ranuh, 2014).

Klasifikasi berat badan bayi baru lahir bisa dibedakan atas: 1) berat badan lahir lebih merupakan bayi yang dilahirkan dengan berat badan lahir lebih > 4000 gram; 2) berat badan lahir normal merupakan bayi yang dilahirkan dengan berat badan lahir $\geq 2.500\text{--}4000$ gram dengan usia kehamilan 37-42 minggu; dan 3) bayi dengan BBLR merupakan bayi yang dilahirkan dengan berat badan lahir berkisar 1500–2.500 gram tanpa memandang usia kehamilan dahulu, atau disebut dengan bayi prematur.

Pada tahun 1961, WHO mengumumkan, semua bayi dengan berat badan kurang dari 2.500 gram disebut *Low Birth Weight Infants*. Bayi dengan berat badan sangat rendah (BBLSR) berkisar 1000–1500 gram, dan bayi dengan berat lahir ekstrem rendah (BBLER) yaitu < 1000 gram (Cunningham, Levono, Bloom, 2014; Kosim, Yunanto, Dewi, *et al.*, 2012).

2. Panjang Badan

Panjang badan bayi dari kepala hingga tumit juga harus diukur. Hal ini tidak dilakukan secara rutin dan sulit untuk diukur secara akurat. Panjang badan diukur dalam dua tahap yakni dengan pita ukur yang

tidak lentur, dari ujung atas kepala ke ujung bawah spinal dan dari ujung bawah spinal sampai ke tumit (WHO, 2013). Perlu bantuan asisten untuk membantu meluruskan kaki. Selain itu, bisa juga digunakan alat ukur khusus yang terkalibrasi sehingga bisa memberikan hasil pengukuran yang lebih akurat. Caranya, kepala dan kaki harus bersentuhan langsung dengan alat ukur tersebut dan kaki benar-benar dalam keadaan lurus (Kosim, Yunanto, Dewi, *et al.*, 2012; Dewey, Begum, 2010). Sementara itu, Kementerian kesehatan Indonesia (2014) mengungkapkan bahwa panjang lahir normal antara 48-52 cm.

Dewey, dan Begum. (2012) menganjurkan, pengukuran dengan berdasarkan pada rekomendasi dari *The Joint Working Party on child Health* (Hall & Elliman, 2002), bahwa garis dasar pengukuran panjang badan masih penting untuk pengkajian pertumbuhan dan kesehatan bayi di masa mendatang. Pengukuran menggunakan pita pengukur dari puncak kepala hingga ke telapak kaki, terbukti jauh dari reliabel. Berbagai studi menunjukkan bahwa bidan akan mendapatkan hasil yang baik jika menggunakan alat ukur panjang telentang yang lebih akurat seperti "*roll up matt*".

48

3. Lingkar Kepala

Pengukuran lingkar kepala digunakan sebagai salah satu parameter untuk menilai pertumbuhan otak. Penilaian ini bisa mendeteksi secara dini jika terjadi pertumbuhan otak mengecil yang abnormal (mikrosefali) yang bisa mengakibatkan retardasi mental atau pertumbuhan otak membesar yang abnormal (volume kepala meningkat) karena penyumbatan pada aliran cairan serebrospinali. Pengukuran lingkar kepala merupakan indikator volume otak bayi (WHO, 2013).

Lingkar kepala pada saat lahir lazimnya lebih kecil, karena proses *molding* yang normal terjadi pada persalinan pervaginam biasanya pada hari kedua atau ketiga ukuran tengkorak sudah kembali normal (Soetjiningsih, Gde Ranuh, 2014) Kemenkes (2013) menuturkan, lingkar kepala normal berkisar 33-37 cm.

4. Indeks Ponderal

Indeks Ponderal Rohrer pada bayi baru lahir (berat lahir x100/ panjang badan³) digunakan sebagai indikator status pertumbuhan janin, khususnya digunakan untuk menilai retardasi pertumbuhan *intrauterine*

asimetris. Indeks Ponderal rendah mempunyai morbiditas neonatal yang lebih tinggi dan terdapat beberapa pedoman yang spesifik dalam pertumbuhan janin terhambat guna mengontrol beberapa komplikasi yang kerap muncul seperti hipoglikemi (Soetjiningsih, Gde Rahun, 2014). Rumus untuk menentukan indeks ponderal adalah:

$$\text{Ponderal Indeks} = \left[\frac{\text{Berat badan (gram)} \times 100}{\text{Panjang badan (cm)}^3} \right]$$

Indeks ponderal digunakan untuk mengidentifikasi bayi dengan massa jaringan lemak di bawah normal untuk tahap perkembangan skeletal. Indeks ini tidak tergantung pada jenis kelamin, ras, urutan kelahiran dan hingga batas usia kehamilan tertentu. Sadler (2009) mengungkapkan, indeks Ponderal rendah atau IUGR (*intrauterine Growth Restriction*) proporsional mempunyai morbiditas neonatal yang lebih tinggi, terutama hipoglikemia, asfiksia perinatal, hipotermia, gawat janin, dan sindrom aspirasi mekonium pada kelompok IUGR proporsional (Sadler, 2009).

3

C. Bayi Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)

Bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) merupakan neonatus dengan berat badan lahir kurang dari 2.500 gram (sampai 2.499) gram.

1. Klasifikasi BBLR

Menurut harapan hidup, BBLR dikelompokkan sebagai berikut:

- a. Bayi berat lahir rendah (BBLR), berat lahir 1.500–2.500 gram.
- b. Bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR), berat lahir 1.000-1.500 gram.
- c. Bayi dengan berat ekstrem rendah (BBLER), berat lahir kurang dari 1.000 gram.

Sedangkan, menurut masa gestasi dikelompokkan dalam beberapa hal sebagai berikut:

- a. Prematur murni 8
Masa gestasi kurang 37 minggu dan berat badan sesuai dengan berat badan untuk masa gestasi berat atau biasa disebut neonatus kurang bulan sesuai masa kehamilan.
- b. Dismatur
Bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari berat badan seharusnya untuk masa gestasi. Bayi mengalami retardasi

pertumbuhan *intrauterin Growth Retardation* (IUGR) dan merupakan bayi yang kecil untuk masa kehamilan.

2. Etiologi

24

Adapun faktor yang menjadi penyebab BBLR (Nahum, 2014) antara lain:

a. Faktor ibu

- 1) Penyakit ibu
- 2) Paritas
- 3) Usia
- 4) Jumlah anak yang dilahirkan
- 5) Jarak kelahiran
- 6) Keadaan gizi ibu
- 7) Genetik
- 8) Riwayat obstetri
- 9) Teratogen

b. Faktor *placenta*

- 1) Berat *placenta* berkurang atau berongga (hidramnion)
- 2) Plasentitis vilus (bakteri, virus dan parasit)
- 3) Infark
- 4) Tumor (korioangioma, mola hidatidosa)
- 5) *Placenta previa*
- 6) *Solusio placenta*

c. Faktor janin

- 1) Kromosom abnormal (*trisonomi autosomal*)
- 2) Infeksi congenital (*TORCH*)
- 3) Jenis kelamin
- 4) Kembar
- 5) Malformasi

d. Faktor lingkungan

- 1) Sosial ekonomi
- 2) Tempat Tinggal ibu
- 3) Stres
- 4) Tingkat pendidikan ibu

3. Tanda Bayi BBLR

Menurut Soetjiningsih dan Ranuh (2014), bayi BBLR memiliki tanda-tanda sebagai berikut:

- a. Umur kehamilan sama atau kurang dari 37 minggu.
- b. Berat badan sama atau kurang dari 2.500 gram.
- c. Panjang badan sama atau kurang dari 46 cm, lingkar kepala sama dengan atau kurang dari 33 cm, lingkar dada sama dengan atau kurang dari 30 cm.
- d. Rambut lanugo masih banyak.
- e. Jaringan lemak subkutan tipis atau kurang.
- f. Tulang rawan daun telinga belum sempurna pertumbuhannya, sehingga seolah-olah tidak teraba tulang rawan daun telinga.
- g. Tumit mengkilap, telapak kaki halus.
- h. Genetalia belum sempurna, labia minora belum tertutup oleh labia mayora, klitoris menonjol (pada bayi perempuan). Testis belum turun ke dalam skrotum, pigmentasi dan rugae pada skrotum kurang (pada bayi laki-laki).
- i. Tonus otot lemah, sehingga bayi kurang aktif dan lemah gerakannya.
- j. Fungsi syaraf yang belum matang, mengakibatkan reflex hisap, menelan dan batuk masih lemah.
- k. Jaringan kelenjar mammae masih kurang karena pertumbuhan otot jaringan lemak masih kurang.
- l. Verniks kaseosa tidak ada atau sedikit.

4. Patofisiologi terjadinya BBLR

BBLR merupakan bayi baru lahir yang mengalami keadaan berat badan kurang dari normal. Hal ini bisa terjadi karena dari faktor ibu dan janin, ibu yang mempunyai kelainan organ dan sistem peredaran darah akan mengakibatkan sirkulasi darah dari ibu ke janin terganggu sehingga pasokan nutrisi, volume darah dan cairan dari ibu ke janin akan sangat minim. Hal ini nantinya berdampak terhambatnya pertumbuhan janin dalam rahim ibu, sehingga berat badan bayi yang lahir kurang (Nahum, 2014).

Faktor janin juga sangat memengaruhi terjadinya berat badan bayi lahir rendah. Jika terjadi gangguan pada fungsi *placenta*, liquor amni, tali pusat, dan fungsi organ tubuh pada janin mengakibatkan penerimaan terhadap kebutuhan yang didapatkan dari ibu tidak optimal. Selain itu,

58

hal tersebut juga mengakibatkan pertumbuhan dan perkembangan organ menjadi terhambat sehingga bayi lahir dengan berat badan rendah. Bayi-bayi yang lahir pada usia kehamilan preterm juga akan lahir dengan berat badan lahir rendah (Kosim, Yunanto, Dewi, *et al.*, 2012).

5. Diagnosa BBLR

24

Soetjiningsih dan Ranuh (2014) mengungkapkan, cara menegakkan diagnosis BBLR adalah dengan mengukur berat bayi lahir dalam jangka waktu satu jam pasca lahir, bisa diketahui dengan dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, yaitu:

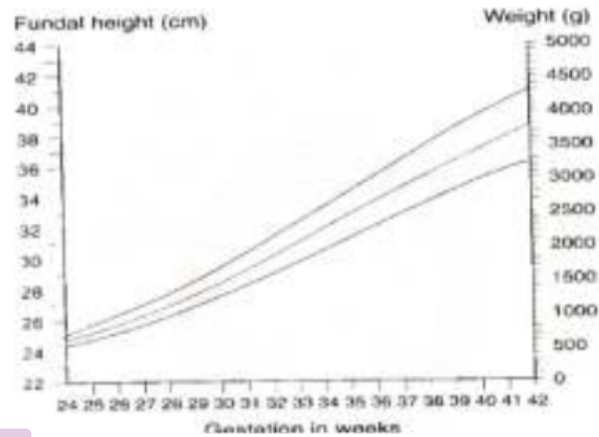
a. Anamnesis

Adapun terdapat riwayat yang harus ditanyakan pada ibu dalam anamnesis untuk menegakkan proses pencarian etiologi dan faktor-faktor yang memengaruhi terjadinya BBLR, yaitu:

- 1) Umur ibu
- 2) Riwayat hari pertama haid terakhir
- 3) Riwayat persalinan sebelumnya
- 4) Paritas, jarak kelahiran sebelumnya
- 5) Kenaikan berat badan selama hamil
- 6) Obat-obatan yang diminum selama hamil

b. Pemeriksaan tafsiran berat badan janin dalam kandungan

- 1) Penafsiran berat badan janin dengan palpasi abdomen
- 2) Penentuan berat badan janin dengan rumus Johnson Thousack
Pengukuran Tinggi Fundus Uteri (TFU) dilakukan dengan mengukur jarak antara tepi atas symfisis pubis hingga puncak uteri dengan mengikuti lengkung uterus menggunakan pita pengukur, dan pemeriksaan lebih dalam terhadap penurunan bagian terendah (Mc Donald, 2011). Berdasarkan penurunan kepala janin, rumus tersebut dibagi tiga, yaitu:
 - a) Berat janin = (tinggi fundus uteri-13) x 155, jika kepala janin masih *floating*.
 - b) Berat janin = (tinggi fundus uteri - 12) x 155, jika kepala janin sudah memasuki pintu atas panggul/H II
 - c) Berat janin = (tinggi fundus uteri - 11) x 155, jika kepala janin sudah melawati H III



21

Gambar 7. Hubungan tinggi fundus uteri terhadap usia kehamilan dan berat badan janin.

21

c. Penentuan berat badan janin dengan ultrasonografi (USG)

Penentuan berat badan janin dengan USG dilakukan dengan beberapa parameter, seperti; *Biparietal Diameter (BPD)*, *Femur Length (FL)*, *Abdominal Circumference (AC)*, *Cross Sectional Area of Thigh (CSAT)* (Cunningham, Leveno, Bloom, *et al.*, 2014; Soetjiningsih & Ranuh, 2014).

BAB V

OBESITAS PADA IBU

22

Obesitas termasuk gangguan keseimbangan antara asupan kalori dan penggunaannya (Gruslin, Vrijer, Rooney, *et al.*, 2013). Lemak disimpan sebagai cadangan energi di jaringan adiposa berbentuk trigliserida dan jika dibutuhkan akan dilepas berbentuk asam lemak bebas supaya digunakan di seluruh tubuh yang membutuhkannya sehingga manusia bisa bertahan pada keadaan kelaparan dalam kurun waktu tertentu. Di sisi lain, adanya cadangan lemak yang berlebihan ini akan berdampak buruk bagi kesehatan (Misra, Straughen, Trudeau, 2013).

Obesitas berisiko tinggi mengakibatkan abortus, gestasional diabetes mellitus, hipertensi dalam kehamilan, gangguan pernapasan pada ibu, bayi makrosomia, *intrauterin growth restriction* (IUGR), trauma persalinan baik pada ibu maupun bayi, kelainan kongenital, fase persalinan yang lambat, tindakan operasi pervaginam, distosia bahu, persalinan dengan seksio sesaria, perdarahan post partum, thrombosis, dan infeksi (Hassink, Lancey, Sheslow, *et al.*, 2016; Mc Donal, Han, Mulla, *et al.*, 2010)

Regulasi endokrin dan komponen saraf dalam pembentukan energi dan penggunaannya memengaruhi berat badan. Regulasi dari sistem yang kompleks tersebut sangat penting karena apabila terjadi ketidakseimbangan sedikit saja antara pembentukan dan penggunaan energi maka akan sangat memengaruhi berat badan. Obesitas terjadi jika terdapat ketidakseimbangan antara asupan makanan dan aktivitas fisik. Regulasi utama terjadinya respons adaptasi tersebut ialah leptin yang merupakan *derivate hormon* adiposity yang memengaruhi otak, khususnya daerah hipotalamus terhadap nafsu makan, penggunaan energi, dan fungsi neuroendokrin (Gruslin, Vrijer, Rooney, *et al.*, 2013).

Obesitas sehubungan dengan meningkatnya kadar leptin, dan korelasi positif meningkat dengan BMI dan massa lemak sehingga kadarnya yang tinggi tersebut akan memberikan sinyal ke pusat dan terjadi resistensi leptin (Diouf, Charles, Thibaugeorges, *et al.*, 2011).

Obesitas berkaitan erat dengan peningkatan sirkulasi leptin. Obesitas mengakibatkan resistensi leptin. Peningkatan jaringan adiposa pada ibu obesitas menyebabkan terjadinya hiperleptinemia dan resistensi leptin pada *placenta* (Tessier, Ferraro, Gruslin, 2013).

Dalam obesitas, peningkatan sirkulasi reseptor leptin lebih mudah merangsang membran reseptor terikat reseptor leptin sehingga mengakibatkan desensitasi. Resistensi leptin pada obesitas karena ketidakmampuan leptin Obere melalui darah otak dan mencapai organ target (Tesier, Ferraro, Gruslin, 2013).

A. Penentuan Status Gizi pada Ibu

Penentuan status gizi yang baik dilakukan dengan cara mengukur berat badan ibu sebelum hamil serta kenaikan berat badan selama hamil. Brown (2010) mengungkapkan bahwa banyak studi yang mengungkapkan kekurangan gizi pada ibu sebelum dan selama kehamilan bisa menyebabkan berat lahir rendah dan lahir cacat.

Beberapa strategi yang bisa mengurangi kejadian berat lahir rendah, salah satunya dengan cara memastikan bahwa ibu hamil memperoleh gizi yang cukup. Metode yang kerap digunakan untuk mengetahui status gizi ialah dengan cara menghitung Indeks Massa Tubuh (IMT), yakni berat badan dibagi tinggi badan kuadrat.

Kenaikan berat badan yang optimal selama kehamilan berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) wanita sebelum hamil dan kenaikan berat badan yang tidak adekuat bisa mengindikasikan banyak masalah medis. Kenaikan berat badan merupakan tanda yang signifikan untuk menentukan status nutrisi ibu. Ibu dengan IMT rendah bisa melahirkan bayi berat lahir rendah, bahkan mengakibatkan kematian pada masa neonatal (Palchevska, krstevska, Shukarova, *et al.*, 2012).

Haugen, Brantsaeter, Winkvist, *et al.* (2014) membuktikan bahwa berat badan ibu sebelum hamil berhubungan positif dengan pertumbuhan janin dan wanita yang memiliki kenaikan berat badan yang normal akan melahirkan bayi dengan berat badan yang normal. Khoushabi & Saraswati (2010) dalam risetnya juga mengemukakan bahwa berat badan ibu selama hamil merupakan faktor utama yang berhubungan untuk komposisi tubuh bayi baru lahir, khususnya bagi wanita yang mempunyai berat badan normal sebelum hamil.

Lausman & Kingdom (2013) mengemukakan bahwa banyak faktor risiko yang bisa memicu terjadinya berat lahir rendah, salah satunya yakni

faktor dari ibu (usia, primipara, rendahnya pendidikan, status gizi ibu sebelum hamil, dan selama hamil) dan faktor IMT ibu sebelum dan selama hamil juga menunjukkan hubungan yang positif dengan berat badan bayi baru lahir. Berdasarkan penelitian Upadhyay, Bicha, Sherpa, *et al.*, (2011) memperoleh hasil bahwa ibu mempunyai IMT yang rendah, lazimnya mempunyai risiko melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah untuk usia kehamilan yang cukup bulan, terlebih ketika jumlah kenaikan berat badan kehamilan ibu adalah < 10 kg.

Brown (2010) mengutarakan bahwa kenaikan berat badan dalam kehamilan yang sesuai dengan anjuran dari Institute of Medicine (IOM) akan menghasilkan yang terbaik untuk ibu dan bayi. Jika berat badan ibu sebelum hamil termasuknya kurang, maka berat badan ketika hamil harus naik antara 12,5-18 kg. Untuk berat badan ibu yang normal sebelum hamil seyogianya berat badan bertambah 11,5-16 kg, untuk ibu yang mempunyai berat badan berlebih ketika sebelum hamil dianjurkan naik 7-11,5 kg, ibu dengan berat badan obesitas sebelum kehamilan dianjurkan selama kehamilan berat badannya naik 5-9 kg (Brown, 2010).

B. Indeks Massa Tubuh (IMT) Ibu

Indeks Massa Tubuh merupakan nilai perhitungan antara berat badan dibagi dengan tinggi badan kuadrat yang dipengaruhi oleh etnisitas dan genetik bisa digunakan untuk mengukur adipositas dan keseimbangan energi (Gruslin, Vrijer, Rooney, *et al.*, 2013).

Pada tahun 1990, Institute of Medicine merekomendasikan pertambahan berat badan 11,5-16 kg untuk wanita dengan IMT sebelum hamil normal. Berdasarkan IMT, pertambahan berat yang dianjurkan adalah sebelum hamil (Yu, Han, Sun, *et al.*, 2013).

Tabel 2. Kisaran pertambahan berat total yang dianjurkan untuk wanita hamil dengan janin tunggal berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebelum hamil

Kategori Berat terhadap tinggi		Penambahan berat total yang dianjurkan
Kategori	IMT	Kg
<i>Underweight</i>	$< 18,5$	12,5-18
<i>Normal weight</i>	18,5- 25	11,5-16
<i>Overweight</i>	25- 30	7- 11,5
<i>Obesitas</i>	>30	5-9

(Yu, Han, Sun, *et al.*, 2013).

27

Menurut rekomendasi dari Institute of Medicine (IOM) para wanita yang kekurangan berat badan sebelum kehamilan harus mendapatkan lebih banyak penambahan berat badan selama kehamilan. Bagi wanita yang memiliki berat badan lebih sebelum hamil, maka selama kehamilan berat badan tidak boleh lebih. Hal ini sesuai dengan yang telah direkomendasikan

Dalam beberapa riset, hubungan antara berat badan kehamilan yang sesuai dengan rekomendasi dari Institute of Medicine (IOM) berkorelasi dengan berat lahir. Mereka mengungkapkan bahwa berat badan kehamilan di bawah kisaran direkomendasikan dihubungkan dengan BBLR dan kelahiran prematur, dan berat badan di atas kisaran direkomendasikan dikaitkan dengan berat lahir lebih dari 4000 g atau makrosomia dan persalinan dengan tindakan caesar (Yu, Han, Sun, *et al.*, 2013).

Sebelum hamil, ibu dengan IMT normal menjanjikan hasil yang lebih baik untuk kehamilan dan hasil kelahiran bayi. Ibu hamil dengan berat badan yang kurang atau tidak memadai dapat mengakibatkan bayi lahir dengan berat badan lahir rendah dan meningkatkan kematian perinatal. Di samping itu, kenaikan berat badan ibu lebih juga berdampak pada hasil janin yang buruk (Ay, Kruithof, Bakker, *et al.*, 2009). Indeks massa tubuh *overweight* bisa merugikan kehamilan dan bayi. IMT *overweight* berisiko menjadi obesitas dan menimbulkan berbagai dampak, seperti pre-eklampsia, eklampsia, induksi persalinan, makrosomia, operasi Caesar, dan perdarahan postpartum (Shahla, *et al.*, 2012). Dalam dua studi terpisah mengungkapkan bahwa wanita yang obesitas berisiko tinggi untuk pre-eklampsia (Maheswari, Stofberg, Bhattacharya, 2007; Zilfira, Yusrawati, Bachtiar, 2013).

Guna meningkatkan kesehatan pada ibu dan anak, wanita tidak sekadar harus berada dalam kisaran IMT yang normal. Pasalnya, ketika hamil, kenaikan berat badan harus mengikuti rentang yang telah direkomendasikan oleh IOM (Diouf, Charles, Thiebaugeorges, *et al.*, 2011). Berat badan ibu hamil harus memadai dan senantiasa bertambah sesuai dengan umur kehamilan. Pasalnya, berat badan yang bertambah dengan normal akan menghasilkan berat anak yang normal pula. Penelitian Gruslin, Vrijer, Rooney, *et al.* (2013) menyatakan bahwa total kenaikan berat badan ibu yang memadai berdasarkan rekomendasi IOM menghasilkan hasil dan berat lahir yang jauh lebih baik pada bayi.

Berat badan lahir merupakan faktor penentu yang penting bagi kesejahteraan bayi. Beberapa faktor seperti genetik ibu, sosial budaya,

demografi, faktor perilaku, IMT, berat badan kehamilan, dan sebagainya berkontribusi memengaruhi berat lahir. Asupan gizi dan berat badan selama kehamilan menjadi dua faktor utama yang berpengaruh pada kesehatan ibu dan bayi baru lahir (Upadhyay, Bicha, Sherpa, *et al.*, 2011).

Menurut hasil riset yang dilakukan oleh Misra & Trudeau (2013) bahwa ibu dengan IMT yang rendah akan melahirkan bayi berat lahir rendah sehingga mengakibatkan kematian pada masa neonatal. Pun sebaliknya, ibu dengan indeks massa tubuh normal, akan melahirkan bayi dengan berat normal. Sehubungan dengan hasil penelitian Viengsakhone, Yoshida, or-Rashid, *et al.*, (2010) mengungkapkan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh yang berlebihan berisiko melahirkan secara caesar.

Berat badan ibu sebelum hamil dan kenaikan berat badan selama hamil kurang (*underweight*) atau lebih (obesitas) dari normal memicu kehamilan menjadi berisiko. Keduanya akan berisiko melahirkan bayi BBLR. Bayi dengan BBLR bisa mengganggu perkembangan kecerdasan dan kesehatan fisiknya. Sedangkan berat badan ibu obesitas berisiko mengalami perdarahan atau bisa menjadi indikasi awal terjadinya keracunan kehamilan seperti preeklamsia atau diabetes. Awalnya *overweight*, kemudian tensi naik, kaki membengkak, ginjal bermasalah, dan akhirnya keracunan kehamilan yang berdampak terhadap berat badan lahir rendah pada bayi yang dilahirkan (Tessier, Ferraro, Gruslin, 2013).

Penelitian Yazdani, Nasab, Bouzari, *et al* (2012) mengutarakan bahwa IMT ibu *overweight* dan obesitas dengan kenaikan berat badan yang berlebih selama hamil akan berdampak buruk untuk bayi sehingga bisa mengakibatkan komplikasi pada ibu. Wanita dengan IMT obesitas berisiko tinggi terhadap kehamilan, seperti keguguran, persalinan operatif, preeklamsia, thromboemboli, kematian perinatal, BBLR, makrosomia, dan IUGR (Yu, Han, Zhu, *et al.*, 2013).

Ibu yang abnormal IMT berimbas pada ibu dan janin yang dikandung. Pasalnya, pada ibu obesitas juga bisa meningkatkan risiko komplikasi hipertensi, diabetes gestasional, caesar, perdarahan postpartum, janin makrosomia, dan berat badan lahir rendah pada bayi baru lahir. Sementara itu, ibu kurus berisiko melahirkan bayi prematur (Callaway, Prins, Chang *et al.*, 2006).

Brown (2010) menunjukkan tabel kenaikan berat badan ibu selama hamil sebagai berikut:

Tabel 3. Pembagian Kenaikan Berat Badan Ibu Selama Hamil

Pembagian kenaikan berat badan	Angka rata-rata kenaikan berat badan
Bayi	3,75 kg
Placenta	0,75 kg
Cairan ketuban	1 kg
Pembesaran rahim	1 kg
Jaringan payudara ibu	1 kg
Volume darah ibu	2 kg
Cairan dalam jaringan ibu	2 kg
Cadangan lemak ibu	3,5 kg
Rata - rata jumlah	15 kg pertambahan berat badan seluruhnya

(Brown, 2010)

Pada ibu hamil, terjadi penambahan cairan intra dan ekstraseluler secara bertahap. Jmlah keseluruhan perubahan volume darah hingga kelahiran bayi, penambahannya mencapai 1/3 dari volume yang seharusnya. Darah menjadi encer, serum albumin, konsentrasi Hb dan zat-zat lain menurun, sehingga ibu sangat mudah mengalami anemia. Yazdani, Yosofniyapasha, Nasab, *et al.* (2012) mengungkapkan bahwa tinggi badan, berat badan, tinggi fundus, dan kadar hemoglobin ibu hamil secara signifikan berkorelasi positif dengan berat lahir.

Cairan lebih banyak dikeluarkan lewat ginjal sebagai air seni sebelum pertengahan kehamilan. Namun, keadaan ini berkurang pada akhir kehamilan. Jumlah cairan tubuh bertambah akan tetapi sekresi yang dikeluarkan tubuh berkurang pada bulan-bulan akhir kehamilan, sehingga sering mengalami pembengkakan.

BAB VI

4 HUBUNGAN KADAR SERUM LEPTIN PLACENTA DENGAN BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR

Placenta merupakan sumber utama leptin selama kehamilan. Sebagian besar leptin yang diproduksi oleh *placenta* disekresikan dalam sirkulasi ibu. Konsekuensinya, kadar leptin akan meningkat selama kehamilan. Pada trimester pertama, kadar leptin plasma ibu menjadi dua kali lipat dari wanita tidak hamil dan meningkat terus. Pada trimester kedua dan ketiga, leptin ditemukan pada korion dan amnion. Proporsi leptin *placenta* yang ditujukan ke janin tidak pasti, dan perannya dalam perkembangan janin tidak diketahui. Kadar leptin menurun ke kadar seperti sebelum hamil dalam kurun waktu 24 jam pasca melahirkan (Elhddad, Lashen, 2012; Franco-Sena, Goldai, Carmo, *et al.*, 2010).

Leptin pada jaringan *placenta* manusia dihasilkan oleh *placenta*, dan dihasilkan oleh jaringan adiposa. Leptin *placenta* berperan untuk meningkatkan konsentrasi leptin ibu selama akhir kehamilan dan cenderung mempunyai peran endokrin yang mengatur keseimbangan energi ibu (Z-Karamikazeh, S-Saki, Kashef, *et al.*, 2008). Leptin *placenta* mungkin mempunyai angiogenik dan imunomodulator yang memengaruhi *placenta* secara autokrin atau parakrin. Hal ini juga memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin dengan mengikat reseptor leptin dalam organ janin (Franco-Sena, Goldai, Carmo, *et al.*, 2010).

Isi leptin dari *placenta* manusia diatur oleh beberapa faktor, termasuk forskolin dan *Phorbol Miristat Asetat* (PMA) (Mise, Sagawa, Matsumoko, *et al.*, 2015). Forskolin merangsang ekspresi leptin dalam *placenta* akan tetapi menghambat ekspresinya dalam jaringan adiposa. Selain itu, hormon ibu yang berubah selama kehamilan, seperti hormon progesteron dan kortisol memengaruhi produksi leptin dari jaringan adiposa (Alhaidari, Tuma, Jasim *et al* 2011), dan bisa mengatur produksi *placenta*. Hal ini karena terdapat korelasi positif antara konsentrasi leptin

dan kedua estradiol, lokalisasi leptin dan reseptor pada *placenta* manusia dan tikus (Joguet, Lenger, Tobone, *et al* 1999).

Leptin di bagian perifer berfungsi sebagai parakrin atau faktor autokrin yang mampu memodifikasi sensitivitas insulin, metabolisme jaringan, respons stres, dan fungsi reproduksi. Fungsi reproduksi leptin di antaranya mengontrol proses regulasi seperti transportasi nutrisi *placenta*, angiogenesis *placenta*, mitogenesis trofoblas, immunomodulasi, dan semua peristiwa penting bagi perkembangan janin dan fungsi *placenta* yang adekuat (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013).

Kegiatan autokrin pada *placenta* meningkatkan konsentrasi leptin dalam darah tali pusat yang berkorelasi dengan ukuran *placenta* (Savidou, Sotiriadis, Kaihura, *et al.*, 2008), menunjukkan mekanisme di mana *placenta* bisa mengatur pertumbuhannya sendiri. Mekanisme yang terjadi ini tidak diketahui, akan tetapi terdapat kemungkinan bahwa leptin merangsang angiogenesis *placenta* seperti yang dilaporkan dalam primary budaya sel endotel manusia (Tessier, Ferraro, Gruslin, *et al.*, 2013). Meskipun belum mampu mendeteksi leptin yang reseptor pada sel endotel di bagian *placenta* manusia, leptin mungkin menunjukkan peran angiogenik secara tidak langsung melalui stimulasi faktor angiogenik lain, seperti melalui pembuluh darah faktor pertumbuhan endotel (VEGF) atau *placenta* yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan.

Terdapat korelasi positif antara konsentrasi leptin *placenta* dalam darah tali pusat pada saat lahir dengan berat badan bayi dan bobot *placenta* (Kyriakakou, Malamitsi, Margeli *et al.*, 2008). Akibatnya, leptin merupakan faktor penting dalam pertumbuhan baru pada pengembangan intrauterin dan neonatal (Vatten, Nilsen, Odegard *et al.*, 2015). Konsentrasi leptin yang lebih tinggi di vena ketimbang darah arteri umbilikal (Maymo, Gambino, Calvo *et al* 2011) menunjukkan bahwa leptin *placenta* penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin. Hal itu berkontribusi terhadap berat badan bayi baru lahir.

Placenta manusia menyintesis sebagian besar hormon peptida dan protein. Leptin merupakan hormon peptida lain dalam *placenta*. Dalam keadaan normal, hormon ini disekresi oleh adiposit. Leptin berfungsi sebagai hormon anti obesitas yang menurunkan asupan makanan lewat reseptornya di hipotalamus. Leptin di sintesis di sinsi trofoblas (Henson, Castracane *et al.*, 2006). Perbandingan kontribusi leptin yang dihasilkan dari jaringan adiposa ibu dengan *placenta* belum diketahui secara pasti.

BAB VII

HUBUNGAN IBU HAMIL OBESITAS DENGAN BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR

9
Obesitas merupakan keadaan gangguan keseimbangan antara asupan kalori dan penggunaannya (Tsai, Davis, Bryant, *et al.*, 2015). Obesitas berkaitan erat dengan peningkatan sirkulasi konsentrasi leptin (Tessier, Ferraro, 2013). Peningkatan ini berkorelasi dengan BMI dan massa lemak (Upadhyah, Bicha, Sherpa, *et al.*, 2011). Meningkatnya kadar leptin serum pada obesitas terjadi karena hilangnya kapasitas *signaling* ke pusat rasa kenyang yang mungkin terjadi karena resistensi leptin. Tingginya kadar leptin bebas membuat leptin terikat (terikat dengan Obere) dan Obere di sekresikan dari subkutan jaringan adiposa dari obesitas (Mise, Sagawa, Matsumoko, *et al.*, 2015). Obere dari jaringan adiposa harus mampu mencapai sirkulasi sejak tingkat yang lebih rendah dari Obere dalam serum ibu Obesitas (Misra, Trudeau, 2010).

Obesitas berkaitan erat dengan peningkatan sirkulasi leptin. Obesitas mengakibatkan resistensi leptin. Peningkatan jaringan adiposa pada ibu obesitas menyebabkan terjadinya hiperleptinemia dan resistensi leptin pada *placenta* (Tessier, Ferraro, Gruslin, 2013). Ekspresi bentuk panjang reseptor leptin di sinsiotrofoblas secara individu lebih rendah pada wanita obesitas, dengan analogi resistensi leptin di pusat otak pada wanita obesitas tidak hamil. Penurunan ini terjadi karena resistensi leptin *placenta* natrium menurun transpor asam amino berkurang ke *placenta* yang mengakibatkan terjadinya berat badan lahir rendah.

Dalam obesitas, peningkatan sirkulasi reseptor leptin lebih mudah merangsang membran reseptor terikat reseptor leptin sehingga mengakibatkan desensitasi. Resistensi leptin pada obesitas karena ketidakmampuan leptin Obere melalui darah otak dan mencapai organ target (Tessier, Ferraro, Gruslin, 2013).

Ibu hamil dengan obesitas dapat merugikan kehamilan dan bayi. Obesitas dan menimbulkan berbagai dampak, seperti preeklampsia, eklampsia, induksi persalinan, makrosomia, operasi Caesar, dan perdarahan postpartum (Shahla, *et al.*, 2012). Dalam dua studi terpisah mengungkapkan bahwa wanita yang obesitas berisiko tinggi untuk preeklampsia (Maheswari, Stofberg, Bhattacharya, 2007; Zilfira, Yusrawati, Bachtiar, 2013).

Terdapat beberapa studi mengenai kadar leptin *placenta* terhadap pertumbuhan janin intrauterin. Health (2007) melaporkan bahwa darah tali pusat dengan peningkatan kadar serum leptin *placenta* pada ibu hamil obesitas mengalami peningkatan. Studi yang berbeda menyatakan tidak menemukan hubungan antara obesitas pada ibu hamil dengan peningkatan kadar serum leptin *placenta* (Z-Karamikazeh, S, Saki, Monazah, *et al.*, 2007).

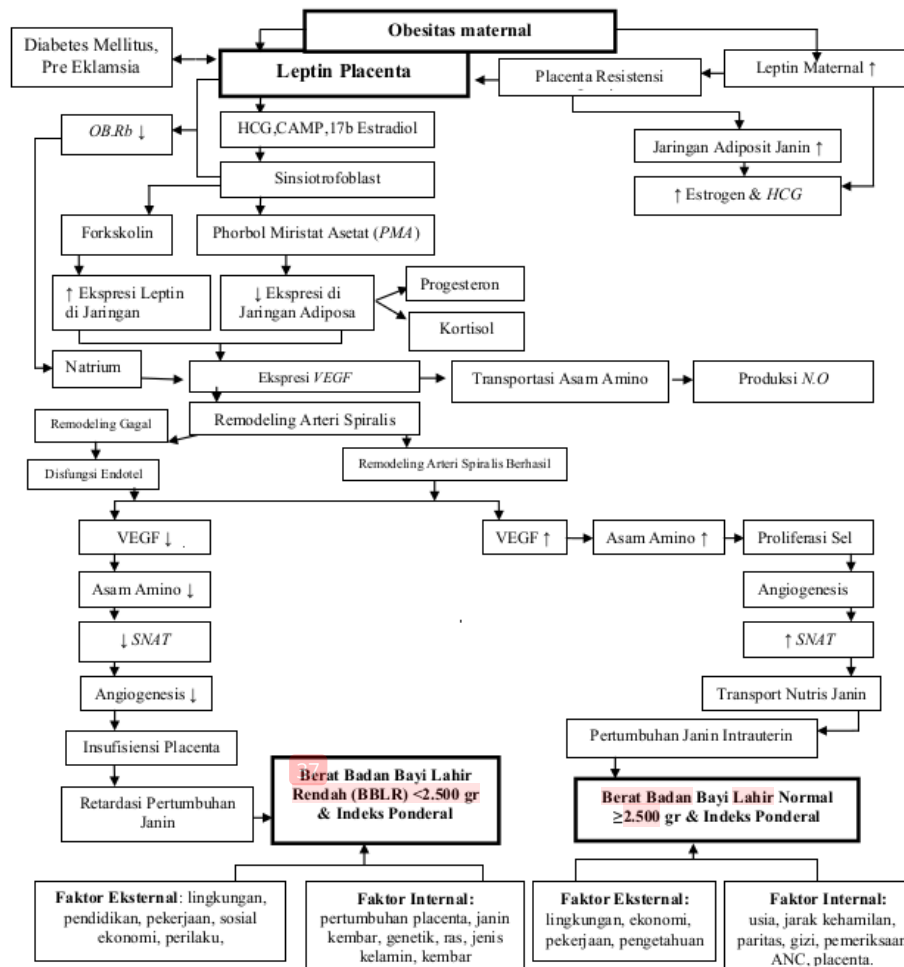
Ibu hamil obesitas bisa mengakibatkan bayi lahir dengan BBLR sehingga mengganggu perkembangan kecerdasan dan kesehatan fisiknya. Sedangkan, ibu lebih berisiko mengalami perdarahan atau merupakan indikasi awal terjadinya keracunan kehamilan seperti preeklampsia atau diabetes. Obesitas pada ibu hamil akan berisiko mengalami tensi naik, kaki membengkak, ginjal bermasalah, dan akhirnya keracunan kehamilan yang berdampak terhadap berat badan lahir rendah pada bayi yang dilahirkan (Murphy, Roger, Clifton, *et al.*, 2006).

IMT ibu *overweight* dan obesitas dengan kenaikan berat badan yang berlebih selama hamil akan berdampak buruk untuk bayi sehingga bisa mengakibatkan komplikasi pada ibu. Wanita dengan IMT obesitas berisiko tinggi terhadap kehamilan, seperti keguguran, persalinan operatif, preeklampsia, thromboemboli, kematian perinatal, BBLR, makrosomia, dan IUGR (Maheswari, Stofberg, Bhattacharya *et al.*, 2007).

Berat badan lahir merupakan faktor penentu yang penting bagi kesejahteraan bayi. Beberapa faktor seperti genetik ibu, sosial budaya, demografi, faktor perilaku, IMT, berat badan kehamilan, dan sebagainya berkontribusi memengaruhi berat lahir. Asupan gizi dan berat badan selama kehamilan menjadi dua faktor utama yang berpengaruh pada kesehatan ibu dan bayi baru lahir (Upadhyay, Bicha, Sherpa, *et al.*, 2011).

BAB VIII

KERANGKA TEORETIS



Gambar 8. Kerangka Teori Perbedaan kadar serum leptin *placenta* terhadap berat badan bayi baru lahir.

 : Diteliti
 : Tidak diteliti

Penjelasan Kerangka Teoretis

Status gizi ibu merupakan salah satu faktor ibu dalam masa kehamilan. Ibu dengan obesitas sebelum kehamilan akan memengaruhi perkembangan janin dalam kandungan yang bisa berakibat terjadinya bayi dengan berat badan lahir rendah dan berat badan lebih. Salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya perbedaan pada berat badan lahir bayi adalah karena faktor hormon yang ada pada jaringan adiposa dan *placenta* manusia. Ibu dengan obesitas menyebabkan terjadinya resistensi leptin (Callaway, Prins, Chang *et al.*, 2006).

Leptin merupakan hormon peptida yang terdiri dari 146 protein asam amino yang diproduksi, khususnya oleh sel lemak, kadar leptin dianggap mencerminkan jumlah penyimpanan energi dan status gizi (Alhaidari, Tuma & Jassim, 2011; Mise, Sagawa, Matsumoko, *et al.* 2015; Luo, Nury, Delvin, *et al.*, 2013).

Leptin merupakan adipokinase yang diproduksi dan disekresikan oleh jaringan adiposa putih dan *placenta*. *Placenta* mengekspresikan reseptor leptin karena leptin bisa bertindak dengan parakrin untuk memodulasi fungsi *placenta*. Leptin menginduksi produksi hCG dalam sel trofoblas, meningkatkan pertumbuhan *placenta* dengan menambah mitogenesis, penyerapan asam amino, dan sintesis matriks ekstraseluler, serta memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin dengan mengikat reseptor leptin dalam organ janin (Costa 2015; Henson, Castracane, 2006).

Jaringan atau sel target leptin mengandung satu atau lebih reseptor isoform leptin yang dihasilkan dengan cara menyambung varians dari OB-R (reseptor leptin). Reseptor panjang leptin (OB-Rb) termasuk membran terikat dan bertanggung jawab sebagai pemberi sinyal pada sel melalui jalur sinyal *Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT)* (Tessier, Ferraro, 2013; Toro, Maymo, Ibarbalz *et al.*, 2014).

Leptin di bagian perifer berfungsi sebagai parakrin atau faktor autokrin yang mampu memodifikasi sensitivitas insulin, metabolisme jaringan, respons stres, dan fungsi reproduksi. Fungsi reproduksi leptin di antaranya mengontrol proses regulasi seperti transportasi nutrisi *placenta*, angiogenesis *placenta*, mitogenesis trofoblas, imunomodulasi, dan semua peristiwa penting bagi perkembangan janin dan fungsi *placenta* yang adekuat (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013).

Konsentrasi leptin meningkat di awal kehamilan seiring dengan peningkatan estrogen dan berkorelasi dengan hCG. Jaringan adiposa janin menghasilkan leptin, meskipun penurunan kadar leptin pada neonatal pasca kelahiran bisa menunjukkan peran *placenta* sebagai kontributor penting untuk konsentrasi leptin pada janin. Kehadiran transkrip mRNA leptin dalam sinsiotrofoblas *placenta* mulanya mengarah pada anggapan meningkatnya kadar leptin maternal bersumber dari perkembangan kehamilan (Henson & Castracane, 2006).

Pada trimester kedua dan ketiga, leptin ditemukan pada korion dan amnion. Proporsi leptin *placenta* yang ditujukan ke janin tidak pasti, dan perannya dalam perkembangan janin tidak diketahui. Kadar leptin menurun ke kadar seperti sebelum hamil dalam kurun waktu 24 jam pasca melahirkan (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013; Elhddad & Lashen, 2012; Hanigaya, Nagashima, Naki, *et al.*, 2014).

Leptin pada Jaringan *placenta* manusia dihasilkan oleh *placenta*. Leptin *placenta* kontribusi untuk peningkatan konsentrasi leptin ibu selama akhir kehamilan ketika itu cenderung memiliki peran endokrin yang mengatur keseimbangan energi ibu.

Isi leptin dari *placenta* manusia diatur oleh hormon HCG, CAMP, 17 β estradiol, termasuknya forskolin dan phorbol miristat asetat (PMA) (Hassink, De Lancey, Sheslow, *et al.*, 2016). Di sinsiotrofoblas forskolin merangsang ekspresi leptin dalam *placenta* namun menghambat ekspresinya dalam adiposa jaringan. Selain itu, hormon ibu yang berubah selama kehamilan, seperti hormon progesteron dan kortisol memengaruhi produksi leptin dari jaringan adiposa bisa mengatur produksi *placenta* (Misra, Trudeau, 2010). Aktivasi CAMP, estrogen, HCG, sitokin merupakan induser sintesis leptin *placenta* di sinsiotrofoblas (Tessier & Ferraro, 2013). Ekspresi bentuk panjang reseptor leptin di sinsiotrofoblas secara signifikan lebih rendah pada wanita obesitas. Dengan analogi resistensi leptin di pusat otak pada wanita obesitas tidak hamil. Penurunan disebabkan oleh karena resistensi leptin *placenta* oleh natrium menurun sesuai dengan transpor asam amino (Jansson, Greenwood, Johanson, *et al.*, 2003).

Kegiatan autokrin pada *placenta* meningkatkan konsentrasi leptin dalam darah tali pusat yang berkorelasi dengan ukuran *placenta* (Savvidou, Sotiriadis, Kaihura, *et al.*, 2008), menunjukkan mekanisme di mana *placenta* bisa mengatur pertumbuhannya sendiri. Mekanisme yang terjadi ini tidak diketahui, akan tetapi terdapat kemungkinan bahwa

leptin merangsang angiogenesis *placenta* (Tessier, Ferraro, Gruslin, *et al.*, 2013). Meskipun belum mampu mendeteksi leptin yang reseptor pada sel endotel di bagian *placenta* manusia, leptin mungkin menunjukkan peran angiogenik secara tidak langsung melalui stimulasi faktor angiogenik lain, seperti melalui pembuluh darah faktor pertumbuhan endotel (VEGF) atau *placenta* yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan.

OB-Rb yang menurun menyebabkan natrium mengekspresikan VEGF sebagai transpor asam amino di *placenta* sehingga memengaruhi pertumbuhan janin. Ekspresi VEGF menurun³ disebabkan karena *remodeling* arteri spiral gagal dan menyebabkan disfungsi endotel dan penurunan suplai asam amino ke *placenta* manusia. Hal ini berdampak pada SNAT yang menurun sehingga memengaruhi angiogenesis dan menjadi penyebab terjadinya insufisiensi *placenta*, lalu terjadi retardasi pertumbuhan janin, sehingga bayi yang dilahirkan dengan berat badan lahir rendah.

14 Berat badan lahir bayi BBLR dan berat badan lahir normal dipengaruhi oleh faktor eksternal dan faktor internal. Faktor internal yang memengaruhi BBLR antara lain pertumbuhan *placenta*, janin kembar, genetik, ras, jenis kelamin. Adapun faktor eksternal yang memengaruhi antara lain lingkungan, pendidikan, pekerjaan, sosial ekonomi, dan perilaku kesehatan. Faktor internal yang memengaruhi berat badan bayi lahir normal antara lain usia, jarak kehamilan, paritas, gizi, pemeriksaan ANC, dan *placenta*. Sedangkan faktor eksternalnya antara lain lingkungan sosial ekonomi, pekerjaan, dan pengetahuan ibu (Soetjiningsih, Gde Ranuh, 2014).

Peran leptin dalam transportasi nutrisi janin terbukti dalam pertukaran makronutrien, khususnya transpor asam amino. Dalam eksplan jangka panjang pada kehamilan yang sehat, leptin mampu meningkatkan aktivitas SNAT tergantung natrium transport (*system a sodium dependent neutral amino acid transport*). Hal tersebut telah menunjukkan peranan leptin sebagai mediator pengiriman asam amino ke janin melalui *placenta*. Pentingnya SNAT dalam regulasi pertumbuhan janin terbukti dengan baik. Pada komplikasi kehamilan dengan pertumbuhan janin terhambat, penurunan aktivitas SNAT pada sinsiotrofoblas bersumber dari membran mikrovilus yang dapat menyebabkan penurunan transpor asam amino maternal ke janin melalui *placenta*. Pentingnya SNAT dalam regulasi pertumbuhan janin telah terbukti dengan baik. Pada komplikasi kehamilan

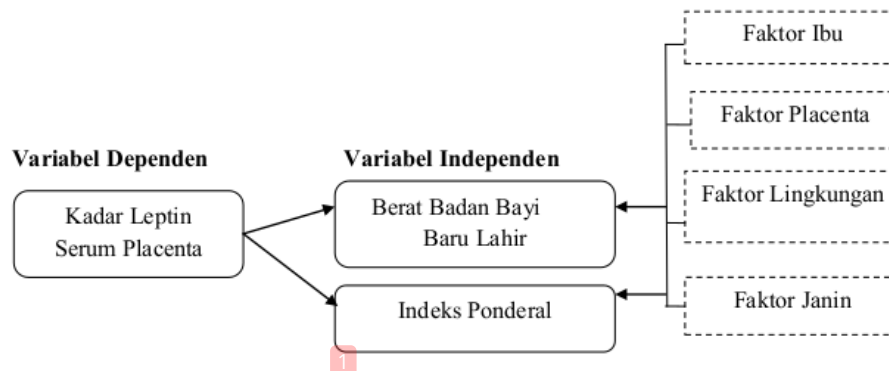
dengan pertumbuhan janin terhambat, penurunan aktivitas SNAT pada sinsitiotrofoblas berasal dari membran mikrovilus yang mengakibatkan penurunan transportasi asam amino maternal ke janin yang berakibat penurunan angiogenesis sehingga terjadi insufisiensi *placenta*. Hal itu menyebabkan terjadinya retardasi pertumbuhan janin, sehingga terjadi berat badan lahir rendah pada bayi baru lahir (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013).

Korelasi positif antara konsentrasi leptin *placenta* dalam darah tali pusat pada saat lahir dengan berat badan lahir bayi (Vatten Nilsen, Odegard, *et al.*, 2015) mengakibatkan leptin menjadi faktor penting dalam pertumbuhan baru pada pengembangan intrauterin dan neonatal (Murphy, Roger, Smith, *et al.*, 2006). Konsentrasi leptin yang lebih tinggi di vena dibandingkan dengan darah arteri umbilikalis (Z-Karamikazeh, S-Saki, Kashef, *et al.*, 2008) menunjukkan bahwa leptin *placenta* penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin.

BAB IX

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

A. Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka konsep perbedaan kadar serum leptin *placenta* terhadap berat badan bayi baru lahir

Keterangan

□ Diteliti

□ □ □ Tidak diteliti

B. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan rerata kadar leptin serum *placenta* antara BBLR dengan bayi berat badan lahir normal dari ibu obesitas.
2. Terdapat perbedaan indeks ponderal antara BBLR dengan bayi berat badan lahir normal dari ibu obesitas.

BAB X

TINDAK LANJUT

A. Desain

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan menggunakan pendekatan *cross-sectional comparative* untuk menilik perbedaan kadar leptin serum *placenta* terhadap berat badan bayi baru lahir dari ibu obesitas yang dilakukan secara bersamaan dalam satu waktu.

B. Tempat dan Waktu Pelaksanaan

Penelitian ini dilakukan di beberapa tempat yakni Rumah Sakit Dr. Reksodiwirjo Padang, RS Bhayangkara Padang, RSUD Dr Rasidin Padang,, serta di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang untuk pemeriksaan kadar Serum leptin *placenta*. Adapun penelitian dilaksanakan pada bulan September 2015-Januari 2017.

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini ialah seluruh ibu hamil obesitas dengan IMT sebelum hamil $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sesuai dengan buku KIA ibu, dalam masa inpartu yang akan bersalin dan melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah $< 2.500 \text{ gram}$ dan berat badan lahir normal $> 2.500 \text{ gram}$ di kamar bersalin Rumah Sakit Dr. Reksodiwirjo Padang, RS Bhayangkara Padang, dan RSUD Dr Rasidin Padang.

70

2. Sampel

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Adapun kriteria inklusinya antara lain: 1) Ibu Obesitas yang melahirkan bayi Berat Badan Lahir Rendah ($< 2.500 \text{ gram}$); 2) Ibu Obesitas yang melahirkan bayi berat lahir normal ($> 2.500 \text{ gram}$); 3) Ibu inpartu; 4) Kehamilan tunggal; 5) Usia kehamilan aterm (37 sampai 42 minggu); dan 6) Bersedia menjadi subyek penelitian dan menandatangani surat persetujuan menjadi responden.

Sementara itu, kriteria eksklusi adalah ibu dengan kelainan seperti berikut: 1) Ibu dengan diabetes mellitus; 2) Ibu melahirkan bayi dengan malformasi kongenital; 3) *Placenta* previa; 4) Kehamilan ganda; dan 5) Ibu hamil dengan kematian janin dalam rahim.

3. Besar Sampel

Jumlah sampel diambil dengan menggunakan rumus uji hipotesis terhadap rerata dua populasi (Dahlan. M.S, 2010; Sastroasmoro, 2002).

$$n1 = n2 = 2 \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta) \times S}{(X_1 - X_2)} \right\}^2$$

7

Keterangan:

n = Jumlah sampel yang dicari

Z α = Kesalahan tipe I (α) sebesar 5% = 1,96

Z β = Kesalahan tipe II (β) sebesar 5% = 1,645

X₁-X₂ = Selisih minimal rerata yang dianggap bermakna dengan melihat selisih rerata antara 2 kelompok penelitian yaitu kelompok BBLR dan normal = 5,65 – 2,8 ng/ml = 2,85 (Asnafi, 2011)

S = Standar deviasi gabungan
Simpangan baku kedua kelompok diperoleh berdasarkan perhitungan sebagai berikut (Dahlan, 2010)

$$(Sg)^2 = \left[\frac{s_1^2 \times (n_1 - 1) + s_2^2 \times (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2} \right]$$

Keterangan:

S_{gab} = Simpangan baku gabungan

S1 = Simpangan baku kelompok 1 (BBLR = 2,9) (Asnafi, 2011)

n1 = Besar sampel kelompok 1 (37)

S2 = Simpangan baku kelompok 2 (Normal = 4) (Asnafi, 2011)

n2 = Besar sampel kelompok 2 (40)

$$(Sg)^2 = \left[\frac{2,9^2 \times (37 - 1) + 4^2 \times (40 - 1)}{37 + 40 - 2} \right]$$

$$Sg^2 = \left[\frac{302,7 + 312}{75} \right]$$

$$Sg = \sqrt{8,2} = 2,8$$

Jadi perhitungan sampel adalah:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta \times S)^2}{X_1 - X_2} \right]$$

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(1,96 + 1,1645)2,8}{2,85} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 24,5 = 25$$

Untuk mengantisipasi subjek yang *droup out* maka dilakukan perhitungan (Dahlan, M.S, 2010).

$$n = \frac{n}{(1 - f)} \quad n = \frac{25}{(1 - 0,1)} \quad n = 23,9 \quad (3)$$

42

keterangan:

n : Besar sampel yang dihitung

f : Perkiraan proposi *droup out* = 10% = 0,1 (Ketetapan)

Pada penelitian ini jumlah sampel yang diambil $25 + 3 = 28$ sampel pada setiap kelompoknya.

7

Alhasil, jumlah total sampel dalam penelitian ini adalah 56 sampel (terdiri dari dua kelompok penelitian) dengan pengambilan sampel yang dilakukan dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*.

4. Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian diambil dengan menggunakan metode pengambilan *consecutive sampling* (Sastroasmoro, 2002) yakni setiap bayi baru lahir dengan berat badan normal dan bayi lahir dengan berat badan lahir rendah yang lahir dari ibu obesitas di RS Dr. Reksodiwirjo Padang, RS Bhayangkara Padang, dan RSUD Dr Rasidin Padang. Pada subjek penelitian (SP) dilakukan *informed consent* kepada orang tua bayi (ibu) menyoal maksud penelitian, cara penelitian, langkah penelitian, manfaat penelitian, hak dan kewajiban SP, dan risiko sebagai SP. Setelah pasien memahami

informasi yang disampaikan, pasien yang bersedia sebagai SP diminta memberikan persetujuan tertulis.

D. Variabel

Dalam penelitian ini yang menjadi variabel independent adalah kadar leptin serum *placenta*, dan variabel dependennya berupa berat badan bayi baru lahir & indeks ponderal.

E. Definisi Operasional Variabel

1. Kadar leptin serum *placenta*

Definisi : Kadar leptin serum *placenta* merupakan kadar serum leptin pada *placenta* bayi baru lahir dengan usia kehamilan aterm (37 – 42 minggu) di ukur dengan mengambil darah pada umbilicus sebanyak 1 ml dan di ambil serumnya.

Cara Ukur : Metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays* (ELISA)

Alat Ukur : Spectrophotometer & *Human Leptin ELISA kit*

Hasil Ukur : Hasil pengukuran dalam satuan ng/mL

Skala Ukur : Rasio

2. Berat Lahir Bayi

Definisi : Berat lahir bayi yang segera diukur 1 jam setelah bayi lahir tanpa menggunakan pakaian.

Definisi Berat Badan lahir rendah: berat badan lahir bayi < 2.500 gram.

Definisi Berat Badan lahir normal: berat badan bayi lahir $\geq$ 2.500 gram.

Cara Ukur : Menimbang berat badan bayi baru Lahir

Alat Ukur : Timbangan bayi

Hasil Ukur : Hasil Penimbangan dalam satuan gram, yakni BBLR jika berat badan bayi < 2.500 gram Berat badan lahir bayi normal jika > 2.500 gram

Skala Ukur : Rasio

4

3. Panjang Badan Lahir

Definisi : Panjang badan bayi yang diukur dari kepala sampai tumit bayi dalam posisi telentang pada meja datar.

Cara Ukur : Mengukur panjang badan bayi

Alat Ukur : Papan pengukur panjang badan bayi

Hasil Ukur : Panjang badan dalam sentimeter

Skala Ukur : Rasio

4. Indeks Ponderal

Definisi : Perbandingan ukuran berat badan bayi (gram) dengan Panjang badan bayi (cm) dikalikan 3.

Cara Ukur : Menggunakan Rumus

$$Ponderal Indeks = \left[\frac{Berat badan (gram) \times 100}{Panjang badan (cm)^3} \right]$$

85
Alat Ukur : Alat pengukur panjang badan bayi dan berat badan bayi
Hasil Ukur : Hasil pengukuran dalam satuan gr/cm³
Skala Ukur : Rasio

5. Obesitas pada Ibu

Definisi : Nilai perhitungan antara berat badan sebelum hamil dibagi Tinggi badan kuadrat

Cara Ukur : Berat badan sebelum hamil lihat buku KIA atau tanyakan pada ibu, ukur tinggi ibu dan cari katagori IMT ibu, kemudian timbang berat badan ibu inpartu sebelum melahirkan, kurangi dengan berat badan ibu sebelum hamil, untuk mencari jumlah kenaikan berat badan ibu selama hamil.

Alat Ukur : Timbangan dewasa

Hasil Ukur : Kg/m² (Obesitas IMT > 30 kg/m²)

Skala Ukur : Rasio

F. Alat, Bahan, dan Instrumen

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian adalah sebagai berikut:

1. Rekam medis penelitian dan ATK
2. Spuit & tabung sampel darah
3. Sarung tangan
4. Tabung *sentrifuge* (*vacutainer with gel cloth activator*) khusus untuk serum
5. Rak tabung.
6. Alat untuk *sentrifuge*.
7. Pipet penghisap serum (*micropipete*) dan ujungnya (*blue tip*).

8. Cup serum.
9. *Box ice* (suhu maksimal 4°C).
10. Lemari pendingin (suhu -80°C: di laboratorium).
11. Human leptin *ELISA Kit*

Sedangkan bahan-bahannya antara lain:

1. Sampel serum darah leptin *placenta*
2. *Anti-leptin monoclonal antibody coated microwell plate-break apartwells*
3. *Monoclonal anti-leptin-biotin conjugate*
4. *Streptavidin-HRP conjugate concentrate*
5. *Leptin calibrators*
6. *Control, wash buffer concentrate*
7. *Assay buffer*
8. *TMB substrate*
9. *Stopping solution*
10. *Precision pipette*
11. *Diposible pipette tips*
12. *Distilled or deionized water*
13. *Microplate washer dan microplate reader.*

Instrumen penelitian yang dilakukan melalui tahap-tahap berikut ini:

1. Instrumen penelitian berupa format pengumpulan data sebagai panduan dalam melakukan wawancara tentang biodata ibu, usia kehamilan, riwayat kehamilan sebelumnya dan riwayat kehamilan sekarang, serta penyakit yang dialami oleh ibu.
2. Pengukuran berat badan bayi baru lahir dilakukan dengan menggunakan yang telah di tera oleh Dinas Perindustrian dan Perdagangan UPTD Balai Metrologi, Provinsi Sumatera Barat.
3. Panjang badan diukur menggunakan papan pengukur panjang badan bayi dilakukan oleh dua orang. Pengukur pertama memosisikan bayi supaya lurus di papan pengukur sehingga kepala bayi menyentuh papan penahan kepala dalam posisi bidang datar *Frankfort*. Sedangkan pengukur kedua menahan supaya lutut dan tumit bayi secara datar menempel dengan papan penahan kaki. Pengukuran dicatat dengan ketelitian sampai 0,1 cm (Soetjiningsih, Ranuh 2014).

4. Indeks ponderal diukur dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Ponderal Indeks} = \left[\frac{\text{Berat badan (gram)} \times 100}{\text{Panjang badan (cm)}^3} \right]$$

G. Cara Kerja

1. Sebelum melakukan penelitian, peneliti mengikuti seminar kaji etik penelitian kedokteran dan kesehatan pada panitia etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
2. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan kelayakan etik dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Kemudian, mengajukan permohonan melaksanakan penelitian di Kamar bersalin RS Reksodiwirjo Padang, RS Bhayangkara Padang, dan RSUD Dr Rasidin Padang.
3. Penelitian dilakukan bekerja sama dengan bagian instalasi laboratorium RSUD Dr Rasidin Padang dan kamar bersalin, bagian instalasi laboratorium RS Reksodiwiryo Padang dan ruang bersalin, instalasi laboratorium RS Bhayangkara padang dan ruang bersalin. Dan bagian laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
4. Subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dalam menentukan kriteria eksklusi subyek berdasarkan hasil diagnosis dokter pada catatan medis ibu. Jika memenuhi syarat sebagai sampel, kemudian diberikan penjelasan oleh peneliti mengenai penelitian yang akan dilakukan dan menyatakan persetujuan untuk ikut turut serta dalam penelitian ini dengan menandatangani lembar persetujuan yang sudah dibaca dan dipahami sebelumnya (*informed consent*).
5. Pengambilan Serum Leptin *Placenta*
 - a. Pengambilan sampel darah umbilikal sebanyak 1 ml ketika pemotongan tali pusat untuk pemeriksaan kadar serum leptin *placenta*. Hal ini diambil oleh petugas yang berada di tempat penelitian (perawat/bidan) yang sedang bertugas kala itu.
 - b. Darah yang didapatkan segera dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge (vacutainer)* dengan cara gagang spuit dibiarkan mengeluarkan darah dengan sendirinya dari tabung spuit.

- c. Darah yang sudah ada di dalam tabung *sentrifuge* (*vacutainer*) dimasukkan ke dalam *cool box* atau kulkas (tidak di *freezer*), didiamkan dengan posisi tetap selama 45-60 menit dan segera dibawa ke laboratorium Universitas Andalas untuk dilakukan *sentrifuge*.
- d. Kemudian, darah di-*sentrifuge* dengan kecepatan 2000-3000 rotasi per menit (rpm) selama 10-15 menit.
- e. Lalu, pengambilan serum dari hasil *sentrifuge* dilakukan dengan menggunakan pipet penghisap serum (*mikropipet*) dan serum yang didapatkan dimasukkan ke dalam *cup* serum yang sudah diberi kode sesuai identitas responden.
- f. sampel serum kemudian segera dikirim ke laboratorium biomedik (Pukul 08.00-16.00 WIB) untuk disimpan di dalam lemari pendingin bersuhu -80°C. Serum yang disimpan pada suhu -80°C nantinya akan bertahan selama 6 bulan sebelum dilakukan pengukuran kadar leptin serum *placenta*. Jika sampel didapatkan pada malam hari, maka akan disimpan dahulu di dalam lemari pendingin rumah, yakni di *freezer* dengan suhu -20 °C pada suhu -20 °C akan bertahan selama ≤ 1 bulan dan paginya sampel dibawa dengan *cool box* dengan suhu 4 °C atau tahan selama 24 jam ke laboratorium biomedik.
- g. Setelah semua sampel terpenuhi, kemudian diukur sesuai dengan petunjuk penggunaan *Human Leptin ELISA Kit* di laboratorium biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
6. Berat badan diukur dengan menggunakan timbangan berat badan bayi. Bayi ditimbang segera pasca kelahiran dalam keadaan tanpa pakaian. Sebelum ditimbang, timbangan dikalibrasi dengan mengatur jarum timbangan ke titik nol. Berat badan dicatat dengan ketelitian 0,01 kg (Soetjiningsih, Ranuh, 2014).
7. Panjang badan diukur menggunakan papan pengukur panjang badan bayi. Pengukuran ini dicatat dengan ketelitian hingga 0,1 cm (Soetjiningsih, Ranuh, 2014).
8. Indeks ponderal diukur dengan menggunakan rumus berikut:

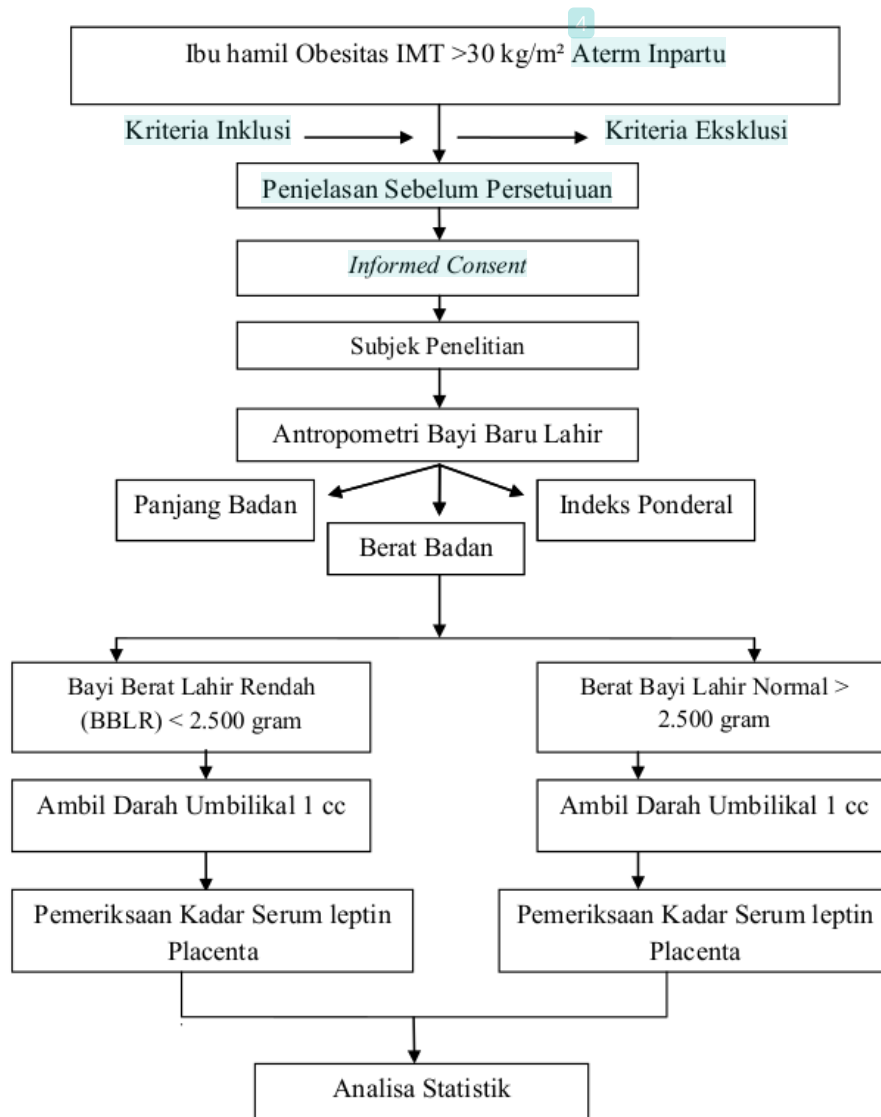
$$\text{Ponderal Indeks} = \left[\frac{\text{Berat badan (gram)} \times 100}{\text{Panjang badan (cm)}^3} \right]$$

- 1
9. Semua data hasil observasi kadar serum leptin *placenta* dan ukuran berat badan bayi baru lahir dicatat di lembar observasi data penelitian.

H. Cara Pemeriksaan Kadar Serum Leptin *Placenta*

1. Mempersiapkan semua reagen, standar kerja, dan sampel serum berdasarkan petunjuk kerja *Human Leptin Elisa Kit*.
2. Seluruh sampel dan reagen harus berada di suhu temperatur (18-25°C) sebelum digunakan.
3. Keluarkan plat dan buka plastik pelindungnya.
4. Tambahkan 100µL standar dan sampel ke masing-masing *well*. Inkubasi pada suhu ruang sambil di-*shaker* dengan kecepatan 300 rotasi per menit (rpm) selama 2 jam 30 menit.
5. Setelah selesai inkubasi, buang semua larutan dan tambahkan 300µL larutan *Wash Buffer* ke semua *well*. Inkubasi selama 1 menit, lalu buang seluruh larutan. Ulangi lagi sampai total pencucian sebanyak 4 kali. Terakhir, buang semua larutan *wash buffer* yang ada di dalam *plate* dan balikkan *plate* di atas kertas untuk mengeringkan sisa larutan *wash buffer*.
6. Setelah *plate* kering dari sisa larutan *wash buffer*, tambahkan 100µL *biotinylated antibody* ke semua *well*. Inkubasi 1 jam pada suhu ruang sambil di-*shaker* dengan kecepatan 300 rotasi per menit (rpm).
7. Buang semua larutan yang ada di dalam *plate* kemudian ulangi langkah nomor tiga.
8. Setelah *plate* kering dari sisa larutan *wash buffer*, tambahkan 100µL *streptavidin* ke semua *well*. Inkubasi selama 45 menit pada suhu ruang sambil di-*shaker* dengan kecepatan 300 rotasi per menit (rpm).
9. Buang semua larutan yang terdapat di dalam *plate*, kemudian ulangi langkah nomor tiga.
10. Setelah *plate* kering dari sisa larutan *wash buffer*, tambahkan 100µL *TMB Substrat* ke semua *well*. Inkubasi selama 45 menit pada suhu ruang sambil di-*shaker* dengan kecepatan 300 rpm. Lindungi dari cahaya.
11. Kemudian, tambahkan 50µL *stop solution* ke seluruh *well* dan baca *plate* dengan panjang gelombang 450 nm.

I. Alur Penelitian



Gambar 10. Alur Penelitian

1

J. Etika Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah memperoleh kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komisi etik penelitian. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi penelitian diberi penjelasan mengenai tujuan dan *treatment* yang akan diberikan. Setelah subjek memahaminya dan setuju, maka

diminta untuk mengisi dan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Subjek penelitian bebas untuk menolak berpartisipasi dalam penelitian jika tidak setuju. Semua biaya penelitian dan biaya lain yang timbul akibat penelitian ditanggung oleh peneliti.

K. Pengolahan dan Analisis Data

1. Pengolahan Data

Data yang telah dikumpulkan kemudian diolah dengan tahapan sebagai berikut:

a. Editing

Editing merupakan kegiatan yang dilakukan secara manual berupa pengecekan formulir identitas subjek penelitian, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Apabila ditemukan adanya kesalahan identitas dan hasil pemeriksaan lainnya, maka dilakukan pengecekan ulang pada subjek penelitian.

b. Coding

Coding merupakan kegiatan mengubah data berbentuk huruf menjadi data berbentuk bilangan. Hal ini bertujuan untuk mempermudah analisis data dan mempercepat proses input data ke dalam komputer.

c. Processing

Processing merupakan proses memasukkan data dengan komputerisasi.

d. Tabulating

Data yang telah diproses kemudian disusun dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

e. Cleaning

Cleaning atau pembersihan data merupakan satu kegiatan melakukan pengecekan kembali data yang diinput apakah terdapat kesalahan atau tidak. Hal ini bertujuan untuk memastikan data telah bersih dari kesalahan dan siap dianalisis (Dahlan M.S., 2010; Hidayat, 2007).

2. Analisis Data

a. Uji Normalitas

Uji normalitas data dilakukan dengan *Saphiro Wilk* (data < 50 Sampel).

b. Analisa Univariat

Data dianalisis secara univariat untuk melihat karakteristik penelitian dan variabel yang diteliti. Dalam penelitian ini, kadar

serum leptin *placenta* disajikan dalam data numerik berbentuk rerata dan simpangan baku. Sedangkan, untuk berat badan lahir bayi diinput ke dalam data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

c. Analisa Bivariat

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis yang dilakukan terhadap dua kelompok data dengan menggunakan uji *t* tidak berpasangan guna mengetahui perbedaan rerata kadar leptin serum *placenta* terhadap Berat Badan Bayi Lahir Rendah (BBLR) dan pada bayi berat badan lahir normal dari ibu obesitas. Seluruh data yang didapatkan diolah dengan menggunakan *software* perhitungan statistik dalam komputer (Dahlan M.S, 2010; Hidayat, 2007).

BAB XI

TEMUAN DAN HASIL

A. Data Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan dari bulan Juni-Agustus 2016 di ruang bersalin RS Tingkat III Dr. Reksodiwiryo Padang, RSUD. Dr. Rasyidin, RS Bhayangkara Padang dan Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Andalas. Penelitian dilakukan terhadap 56 responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang terbagi dalam dua kelompok, yakni 28 responden ibu hamil obesitas yang melahirkan bayi berat badan lahir normal dan 28 responden melahirkan BBLR. Pasca seluruh sampel (serum) terkumpul, pemeriksaan kadar serum leptin *placenta* kemudian dilakukan di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Andalas Padang.

B. Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan pada kadar serum leptin *placenta* ibu obesitas yang melahirkan bayi berat badan lahir normal dan BBLR menggunakan uji normalitas data metode *Shapiro Wilk* (≤ 50 sampel). Hasil uji membuktikan bahwa data berdistribusi normal ($p > 0,05$) sehingga data dinyatakan berdistribusi normal.

C. Analisis Univariat

1. Karakteristik Subjek

Distribusi subjek penelitian berdasarkan tingkat pendidikan dan pekerjaan bisa ditilik pada Tabel berikut:

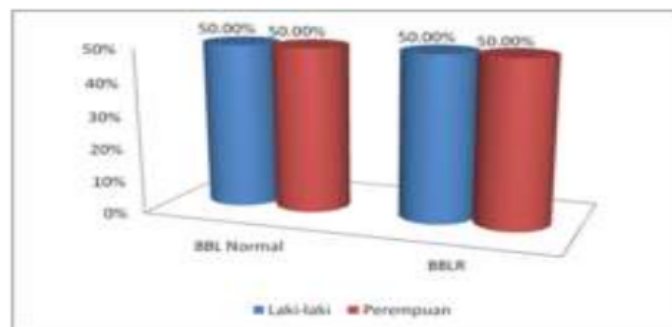
Tabel 4. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan pendidikan dan pekerjaan

Variabel	Jumlah	
	n	%
Pendidikan		
SD	2	3,6
SMP	16	28,6
SMA	27	48,2

Variabel	Jumlah	
	n	%
PT	11	19,6
Total	56	100
Status Pekerjaan		
Bekerja	13	23,2
Tidak Bekerja	43	76,8
Total	56	100

Berdasarkan data di atas diketahui bahwa responden dalam penelitian ini berlatar belakang pendidikan SMA (48,2%) dan sebagian bekerja sebagai ibu rumah tangga.

Adapun distribusi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin bayi yang dilahirkan bisa diamati pada Gambar berikut:



Gambar 11. Distribusi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin bayi

Berdasarkan Gambar 11, diketahui bahwa jumlah subjek yang melahirkan bayi laki-laki sama banyak dengan jumlah subjek yang melahirkan bayi perempuan dari kedua kelompok.

90

2. Faktor Risiko yang Memengaruhi Berat Badan Lahir Bayi

90

Tabel 5. Faktor risiko yang memengaruhi berat badan lahir bayi

Karakteristik	Berat Badan Lahir Bayi	n	Mean (x)	Standar Deviasi ($\pm$ SD)	p value
Umur ibu (tahun)	BBLR	28	28,61	5,54	0,06
	Berat lahir normal	28	31,50	5,69	

Karakteristik	Berat Badan Lahir Bayi	n	Mean (x)	Standar Deviasi ($\pm$ SD)	p value
Paritas (orang)	BBLR	28	2,29	1,27	0,08
	Berat lahir normal	28	2,21	1,22	
Usia kehamilan (minggu)	BBLR	28	38,21	1,13	0,74
	Berat lahir normal	28	38,32	1,27	
Tinggi badan ibu (cm)	BBLR	28	147	40,8	0,12
	Berat lahir normal	28	151	5,47	
Berat badan ibu sebelum hamil (kg)	BBLR	28	71,25	6,05	0,13
Pertambahan berat badan ibu selama hamil (kg)	BBLR	28	9,64	2,05	0,24
Kadar gula darah sewaktu (mg%)	BBLR	28	95,0	14,2	0,91
Indeks masa tubuh sebelum hamil (kg/m^2)	BBLR	28	32,6	2,91	0,14
	Berat lahir normal	28	32,3	1,94	

Berdasarkan Tabel tersebut dapat diperoleh hasil bahwa ibu hamil obesitas melahirkan bayi berat badan lahir normal mempunyai rerata usia yang lebih tua daripada kelompok ibu hamil obesitas yang melahirkan BBLR. Tidak tampak perbedaan yang berarti usia kehamilan ibu pada kedua kelompok. Rerata paritas ibu hamil yang melahirkan BBLR lebih tinggi ketimbang ibu yang melahirkan bayi lahir normal.

Rerata tinggi badan ibu obesitas yang melahirkan BBLR lebih rendah dari ibu yang melahirkan bayi berat badan lahir normal. Rerata kadar gula darah pada Ibu yang melahirkan BBLR sedikit lebih tinggi ketimbang ibu yang melahirkan bayi berat lahir normal. Sementara itu, rerata pertambahan berat badan ibu ketika hamil lebih tinggi daripada ibu yang melahirkan bayi berat badan lahir normal, yakni pada ibu yang melahirkan BBLR.

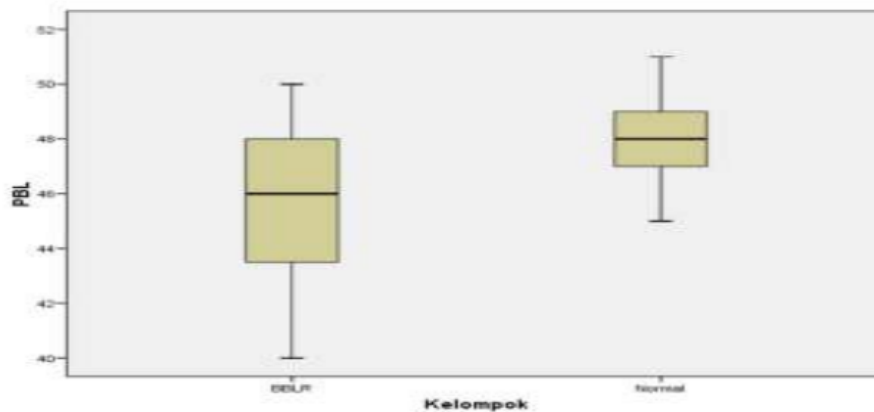
3. Antropometri Bayi Baru Lahir

Hasil pengukuran rerata antropometri bayi baru lahir meliputi berat badan, panjang badan, dan indeks ponderal bisa ditilik pada Tabel 6.

Tabel 6. Karakteristik Antropometri Bayi Baru Lahir

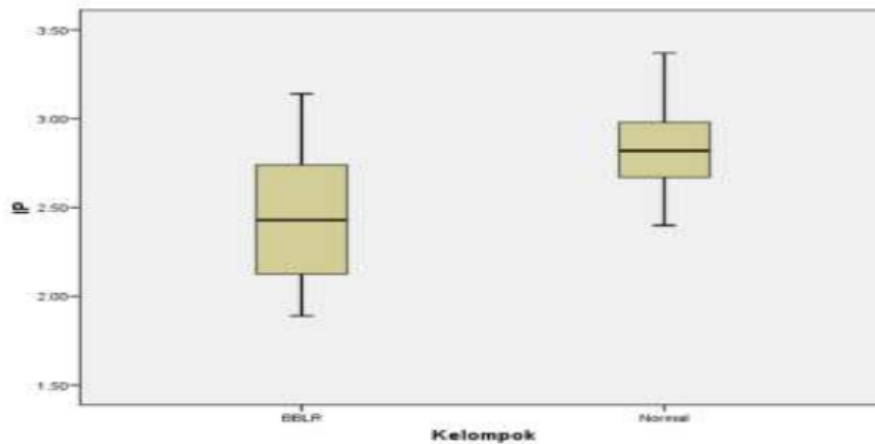
Variabel	n	Mean±SD	Min	Max
Berat Badan Lahir (gr)	56	2755± 461.192	1900	3500
Panjang Badan Lahir (cm)	56	46.98± 2.35481	40	51
Indeks Ponderal (gr/cm ³)	56	2.647± 0.36041	1.89	3.37

Berdasarkan tersebut, tampak bahwa rerata berat badan, panjang badan dan indeks ponderal bayi baru lahir adalah 2755 gram, 46 cm dan 2.6 gr/cm³.



Gambar 12. Karakteristik responden berdasarkan panjang badan bayi

Berdasarkan Gambar 12 mengenai nilai statistik dari karakteristik sampel berdasarkan panjang badan bayi baru lahir diperoleh panjang badan terendah 40 cm dan tertinggi 51 cm. Pada kelompok BBLR, panjang badan bayi baru lahir terendah 40 cm dan tertinggi 49 cm, sedangkan panjang badan bayi baru lahir dari kelompok bayi berat badan lahir normal terendah 45 cm dan tertinggi 51 cm.



Gambar 13. Karakteristik responden berdasarkan indeks ponderal

Berdasarkan Gambar tersebut tampak bahwa nilai indeks ponderal pada bayi baru lahir dari kedua kelompok nilai terendah yakni 1.89 gr/cm^3 dan indeks ponderal tertinggi yakni 3.37 gr/cm^3 . Pada kelompok BBLR, nilai indeks ponderal terendah 1.89 gr/cm^3 dan tertinggi 3.10 gr/cm^3 . Sementara itu, pada kelompok bayi berat lahir normal terendah 2.40 gr/cm^3 dan tertinggi 3.37 gr/cm^3 .

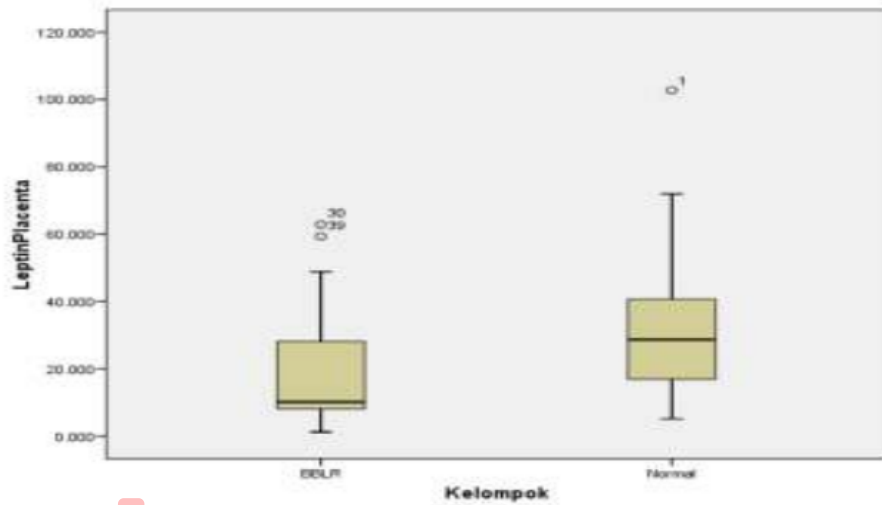
D. Analisis Bivariat

Perbedaan rerata kadar serum leptin *placenta* subjek penelitian bisa ditilik pada Tabel 7 berikut ini:

Tabel 7. Perbedaan Rerata Kadar Serum Leptin *Placenta* Subjek Penelitian

Variabel			Mean±SD	Beda Rerata	CI 95%	p value
Kadar Leptin Serum <i>Placenta</i>						
	BBLR	28	18,47±16,52	13,53	2,80-24,26	0,014
	BBLN	28	32,00±22,99			

Berdasarkan tabel tersebut tampak adanya perbedaan rerata kadar serum leptin *placenta* antara BBLR dengan bayi berat badan lahir normal dan nilai $p = 0,014$ ($p \text{ value} < 0,05$).



Gambar 14. Rerata kadar serum leptin *placenta* pada BBLR dan Berat badan bayi lahir normal

Dari gambar mengenai nilai statistik kadar serum leptin *placenta* pada bayi baru lahir dari kedua kelompok tersebut, diperoleh nilai ekstrem kadar serum leptin *placenta* pada BBLR dan bayi berat badan lahir normal. Nilai ekstrem ini dilambangkan dengan gambaran titik ($^{\circ}$). Nilai ekstrem yang diperoleh ialah pada sampel nomor 1 bayi berat badan lahir normal dan sampel nomor 30 dan 39 pada BBLR.

BAB XII

PEMBAHASAN KADAR SERUM LEPTIN PLACENTA TERHADAP BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR DARI IBU OBESITAS

A. Kadar Leptin Serum Placenta

Hasil penelitian diperoleh bahwa kadar serum leptin *placenta* pada kelompok berat badan lahir normal dari ibu obesitas lebih tinggi yakni $32,00 \pm 22,99$ ng/ml dan $18,47 \pm 16,52$ ng/ml pada BBLR.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Misra, Straughen, dan Trudeau (2013) mengemukakan kadar leptin *placenta* meningkat sejalan dengan bertambahnya usia kehamilan dan berat badan bayi yang dilahirkan dari ibu obesitas, ambang kadar leptin serum *placenta* ibu hamil obesitas 20-33 ng/ml pada bayi berat badan lahir normal dan 12,9-18 ng/ml pada BBLR (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013). Jika ditemukan kadar leptin di atas ambang, maka peningkatan kadar serum tidak menimbulkan peningkatan yang sesuai pada kadar leptin di serebro spinalis. Hal tersebut yang menyebabkan terjadinya resistensi leptin dan obesitas (Bouret, 2013).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Karamizadeh, Saki, Kashef, *et al.*, (2008) bahwa leptin berkadar 14.1 ± 6.9 ng/ml dan 22.7 ± 14.2 ng/ml. ada korelasi positif antara kadar leptin *placenta* dan berat badan bayi lahir. Usia kehamilan dalam sampel penelitian ini sama yakni usia kehamilan aterm dan dari ibu hamil obesitas dengan IMT $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ merupakan usia reproduktif antara 25-35 tahun.

Kadar leptin serum *placenta* lebih tinggi daripada penelitian yang dilakukan oleh Callaway, Prins, Chang, *et al.*, (2006) yang membuktikan bahwa kadar leptin serum *placenta* 11,5 ng/ml. Perbedaan pada usia kehamilan responden bisa menyebabkan penelitian ini berbeda. Sedangkan, sampel darah tali pusat yang diambil pada usia kehamilan yang lebih dari 37 minggu. Hal ini menandakan antara konsentrasi leptin *placenta* dalam

darah tali pusat pada saat lahir dan berat badan bayi berkorelasi positif (Eldhad, Lashen, 2012).

Sintesis, penyimpanan, dan pelepasan leptin oleh *placenta* merupakan proses yang terjadi selama kehamilan. Studi observasional membuktikan bahwa kadar leptin yang abnormal memengaruhi beberapa tahap patologis kehamilan dan dihubungkan dengan perubahan pertumbuhan janin intrauterin. Pada trimester kedua dan ketiga, leptin ditemukan pada korion dan amnion. Proporsi leptin *placenta* yang ditujukan ke janin tidak pasti, dan perannya dalam perkembangan janin tidak diketahui. Kadar leptin menurun ke kadar seperti sebelum hamil dalam kurun waktu 24 jam pasca melahirkan (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013; Elhddad & Lashen, 2012; Hanigaya, Nagashima, Naki, *et al.*, 2014).

Placenta mengekspresikan reseptor leptin dan karena hal itulah leptin bisa bertindak dengan parakrin untuk memodulasi fungsi *placenta*. Leptin menginduksi produksi hCG dalam sel trofoblas. Leptin juga disinyalir meningkatkan pertumbuhan *placenta* dengan menambah mitogenesis, penyerapan asam amino, dan sintesis matriks ekstraseluler (Kayisli & Taylor, 2009).

Leptin cenderung mempunyai sifat faktor pertumbuhan potensial yang berpengaruh pada pertumbuhan janin. Leptin *placenta* berperan penting dalam regulasi pertumbuhan janin. Kegunaan klinis pemeriksaan leptin *placenta* pada ibu obesitas dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi kehamilan. Massa lemak yang berlebihan dan umum untuk wanita gemuk, berpotensi untuk memengaruhi produksi dan sekresi jaringan asal adiposa protein yang disebut adipokine.

Adipokine leptin terlibat dalam regulasi berbagai aspek homeostasis metabolisme ibu. Selain itu, leptin telah terbukti penting untuk *placentasi* antara ibu dan janin. Hal tersebut merupakan proses yang mengatur pertumbuhan dan perkembangan. Dalam tahap akhir kehamilan yang sehat, resistensi leptin pusat terjadi untuk meningkatkan ketersediaan nutrisi bagi janin. Gangguan kapasitas *signaling* leptin berhubungan dengan obesitas yang muncul sebagai faktor risiko potensial menyebabkan komplikasi kehamilan.

Ibu hamil dengan obesitas memungkinkan terjadinya hiperleptinemia yang dapat merugikan kehamilan dan bayi. Ibu hamil dengan obesitas dapat merugikan kehamilan dan bayi. Obesitas dan menimbulkan berbagai dampak, seperti preeklamsia, eklamsia, induksi persalinan, makrosomia,

operasi Caesar, dan perdarahan postpartum (Shahla, *et al.*, 2012). Dalam dua studi terpisah mengungkapkan bahwa wanita yang obesitas berisiko tinggi untuk preeklamsia (Maheswari, Stofberg, Bhattacharya, 2007; Zilfira, Yusrawati, Bachtiar, 2013).

Terdapat beberapa studi mengenai kadar leptin *placenta* terhadap pertumbuhan janin intrauterin. Health (2007) melaporkan bahwa darah tali pusat dengan peningkatan kadar serum leptin *placenta* pada ibu hamil obesitas mengalami peningkatan. Studi yang berbeda menyatakan tidak menemukan hubungan antara obesitas pada ibu hamil dengan peningkatan kadar serum leptin *placenta* (Z-Karamikazeh, S,Saki, Monazah, *et al.*, 2007).

Hasil penelitian yang dilakukan Martini *et al.* (2016) diketahui bahwa kadar leptin *placenta* pada ibu hamil dengan berat badan normal ($19,7 \pm 17,9 \mu\text{g/L}$) lebih rendah ketimbang ibu dengan berat badan *overweight* ($32,7 \pm 19,6 \mu\text{g/L}$) dan obesitas ($62,3 \pm 69 \mu\text{g/L}$). Peningkatan kadar leptin pada bayi baru lahir dengan normal dan obesitas disebabkan karena kadar mRNA leptin dan protein dalam jaringan adiposa dan plasma berkorelasi positif dengan lemak tubuh dan ukuran adipositas. Alhasil, ibu hamil dengan obesitas mempunyai kadar mRNA leptin dan protein lebih tinggi jika dibandingkan dengan orang yang kurus. Misalnya, pada wanita normal yang tidak hamil leptin menurun selama puasa, keluar dari proporsi menuju penurunan dari lemak tubuh. Sebaliknya, mRNA leptin dan protein meningkat beberapa jam setelah makan. Efek dari nutrisi dimediasi setidaknya sebagian oleh insulin, seperti yang terlihat oleh stimulasi langsung pada sintesis dan pelepasan leptin ketika adiposit dipelihara dengan adanya insulin. Pada manusia dan hewan pengerat, peningkatan leptin postprandial mengikuti sekresi puncak insulin. Pun sebaliknya, defisiensi insulin berakibat pada pengurangan secara cepat kadar protein dan mRNA leptin.

Namun hasil penelitian Linda *et al.* (2015) diketahui bahwa rerata kadar leptin *placenta* pada berat badan lahir rendah yakni 25,9 ng/mL. Sementara itu, berat badan lahir normal 24,4 ng/mL dan *overweight* yaitu 20,2 ng/mL. Peningkatan kadar leptin *placenta* pada bayi dengan berat badan lahir rendah bisa berkaitan dengan keparahan dari penyakit yang dialami oleh ibu, salah satunya karena preeklamsia. Karena kebanyakan dari leptin dilepaskan oleh *placenta* dan dibawa ke dalam sirkulasi maternal.

Beberapa studi mengungkapkan bahwa ibu hamil dengan obesitas terjadi resistensi leptin dalam kehamilan yang muncul pada resistensi leptin di tingkat *placenta*, ekspresi berpotensi mengubah jalur penting yang terlibat dalam pertumbuhan *fetoplacenta* dalam transfer asam amino dan pertumbuhan janin intrauterin. Obesitas menyebabkan hiperleptinemia dan resistensi leptin *placenta*. Ekspresi bentuk panjang reseptor leptin di sinsiotrofoblast rendah pada wanita dengan obesitas, penurunan disebabkan karena resistensi leptin *placenta* yang menyebabkan menurunnya transpor asam amino berkurang ke *placenta* sehingga menyebabkan terjadinya BBLR (M-Raveey, E-Quladsahebmadarek, N,-Rashtchizadeh, *et al*, 2007). Oleh karena itu, kadar leptin serum *placenta* bisa menjadi faktor untuk memprediksi gangguan pertumbuhan janin dan risiko preeklamsia pada ibu obesitas (Tessier, Ferraro, Gruslin, *et al* 2013).

B. Rerata Berat Badan Lahir Bayi BBLR dan Berat Badan Lahir Normal

Rerata berat badan bayi baru lahir BBLR adalah 2337.50 ± 164.21 gram pada bayi berat badan lahir normal 3173.21 ± 210.15 gram. Berat badan bayi terendah yakni 1900 gram dan tertinggi 3500 gram. Dalam penelitian ini sebanyak 28 orang (50%) bayi yang dilahirkan mempunyai berat badan kurang dari 2.500 gram (BBLR). Angka ini menunjukkan kejadian yang tinggi kejadian BBLR di Indonesia 11,2%, Provinsi Sumatera Barat 6%. dan Kota Padang 1,74%.

Penelitian ini senada dengan yang dilakukan oleh Dian F, Yusrawati (2015) bahwa rerata berat badan lahir bayi responden adalah $3158 \pm 480,4$ gram. Karamizadeh, Saki, Kashef, *et al* (2008) dalam hasil penelitiannya tertuang rerata berat badan lahir 3064 ± 450 gram.

Soetjiningsih, Gde-Ranuh, (2014) mengungkapkan bahwa berat badan lahir normal adalah bayi yang dilahirkan dengan berat badan lahir $\geq 2.500-4000$ gram pada usia kehamilan 37-42 minggu. Ibu dengan IMT obesitas sebelum kehamilan telah terbukti meningkatkan risiko hasil neonatal yang merugikan, misalnya kelahiran prematur, BBLR, makrosomia, anomali kongenital, asfiksia, kematian neonatal, hipoglikemia, dan hiperbilirubinemia.

Gangguan gizi pada awal kehidupan akan memengaruhi kualitas kehidupan berikutnya. Berat lahir bayi merupakan prediktor penting kelangsungan hidup perinatal dan neonatal. Berat lahir bayi digunakan

sebagai salah satu indikator untuk memprediksi pertumbuhan dan ketahanan hidup bayi. Penurunan berat badan lahir rendah merupakan bentuk kontribusi pentingnya untuk mengurangi tingkat kematian anak (Institute of Medicine, 2009). Berat badan bayi merupakan faktor penentu sangat penting bagi kesejahteraan bayi. Beberapa faktor seperti genetik ibu, sosial budaya, demografi, faktor perilaku, IMT, berat badan selama kehamilan, dan sebagainya, berkontribusi memengaruhi berat lahir. Asupan gizi dan berat badan selama kehamilan merupakan dua faktor penting yang memengaruhi kesehatan ibu dan bayi. Berat badan bayi baru lahir dipengaruhi oleh kondisi ibu sebelum kehamilan. Status gizi ibu yang tidak baik tidak bisa diandalkan untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan massa tubuh.

Bayi dengan berat badan lahir rendah memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menderita penyakit kardiovaskuler dan diabetes mellitus tipe 2 (Vatten, Nilsen, Odegard, *et al.*, 2015). Lebih dari 95% terjadi di negara berkembang, terjadinya BBLR disebabkan oleh banyak faktor yang memengaruhi di antaranya adalah faktor ibu, faktor janin, faktor *placenta*, dan faktor lingkungan yang memengaruhi berat badan lahir bayi.

Selain ras dan etnis, jenis kelamin bayi juga bisa memengaruhi berat badan bayi. Penelitian yang dilakukan oleh Chellakoty, Vangsgraad, Larsen, *et al.*, (2014) mengungkapkan 62% bayi yang dilahirkan berjenis kelamin laki-laki, berbeda dengan penelitian ini karena jenis kelamin bayi yang lahir dalam penelitian ini bayi laki-laki sama banyak dengan bayi perempuan dari kedua kelompok. Ketika memasuki usia kehamilan 38 minggu, janin laki-laki akan mempunyai berat badan 150 gram lebih besar dibandingkan janin perempuan (Haram, Softeland, Bukowski, 2013).

Gen maternal berpengaruh secara spesifik terhadap pertumbuhan janin. Tinggi badan ibu bisa menggambarkan kapasitas uterus dan potensi pertumbuhan, sehingga bisa menjadi salah satu determinan ukuran janin. (Murphy, Roger, Smith *et al.*, 2006). Penelitian yang dilakukan oleh Villiar, Ismail, Ohuma, *et al.*, (2014) membuktikan bahwa bayi yang dilahirkan oleh ibu yang mempunyai tinggi badan 170 cm dan berat 75 kg akan lebih berat 750 gram dibandingkan bayi yang dilahirkan oleh ibu dengan tinggi badan 150 cm dan berat 40 kg, ibu yang pendek berisiko besar untuk melahirkan bayi BBLR.

Pertambahan berat badan maternal selama kehamilan merupakan gabungan komponen dari beberapa komponen yang mencakup hasil

konsepsi, perubahan anatomi dan fisiologi maternal mengenai kehamilan dan perubahan cadangan lemak maternal (Josefson, Zeis, Rademaker, *et al.*, 2014). Ibu yang mempunyai IMT ≥ 30 kg/m² direkomendasikan mendapatkan kenaikan berat badan sebesar 5-9 kg dalam masa kehamilan. Pada penelitian ini, ditemukan ibu hamil obesitas yang melahirkan BBLR dengan rentang kenaikan berat badan 7-30 kg. Hal ini disinyalir penyebab terjadinya BBLR.

Hasil penelitian ini lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan Misra, Straughen, Trudeau, *et al.*, (2013) di Amerika yang memperoleh rerata berat badan bayi lahir dari ibu dengan IMT ≥ 25 kg/m² dengan 3524 ± 463.2 kg. Perbedaan hasil penelitian ini disinyalir karena berbedanya karakteristik berat badan ibu sebelum hamil, usia ibu, paritas, etnis, tinggi badan ibu, dan Indeks Massa Tubuh ibu. Misra, Sheri, Jennifer *et al* 2013 memperoleh nilai masing-masing usia > 30 tahun (59,4%), Multiparitas (70,6%), IMT > 25 kg/m². Sedangkan, pada penelitian ini diperoleh usia ibu pada rentang usia 20-35 tahun (83,9%), multiparitas (40%) rerata paritas di atas 2, IMT ibu ≥ 30 kg/m². Berat badan ibu sebelum hamil merupakan determinan penting untuk pertumbuhan janin (WHO, 2013). Kenaikan berat badan ibu hamil obesitas berisiko melahirkan BBLR dan makrosomia (Misra, Trudeau *et al.*, 2010).

Berat lahir rendah bisa memberikan efek jangka pendek pada hambatan pertumbuhan janin ialah peningkatan risiko kematian pada perinatal yang kerap disebabkan oleh asfiksia ketika lahir, aspirasi mekonium, hipotermia, dan hipoglikemia. Janin dengan *Intrauterin Growth Retardation (IUGR)* berisiko mengalami gangguan perkembangan kognitif dan neurologic pada masa kanak-kanak. Efek jangka panjang pada bayi dengan gangguan pertumbuhan janin terhambat mempunyai risiko tiga hingga sepuluh kali lipat dibanding bayi dengan berat badan lahir normal untuk terjadinya penyakit seperti hipertensi, resistensi insulin, dan gangguan metabolisme kolesterol (Franco, Goldani, Karmo *et al.*, 2010).

Berdasarkan analisis peneliti, sebagai upaya pencegahan terhadap *outcome* antropometri yang tidak diinginkan pada bayi baru lahir perlu dilakukan untuk menghindari terjadinya BBLR dan makrosomia. Salah satu upaya tersebut ialah mengendalikan pertambahan berat badan ibu sebelum dan selama kehamilan. Pertambahan berat badan ibu selama kehamilan disesuaikan dengan standar rekomendasi Institute of Medicine sehingga diharapkan akan menghasilkan *outcome* berat badan bayi yang

20

baik pada bayi baru lahir. Sedangkan, penambahan berat badan ibu selama kehamilan yang kurang atau melebihi standar rekomendasi akan meningkatkan risiko *outcome* berat badan bayi yang tidak diharapkan pada bayi baru lahir.

1

C. Rerata Panjang Badan BBLR dan Bayi Berat Badan Lahir Normal

Rerata panjang badan BBLR yaitu 45.79 ± 2.54 cm dan pada bayi berat badan lahir normal 48.18 ± 1.36 cm. Penelitian yang dilakukan terhadap 56 responden, 50% di antaranya melahirkan bayi dengan panjang badan normal yaitu 48-52 cm.

Hasil Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Villar, Ismail, Ohuma *et al.* (2014) di India yang membuktikan rerata panjang badan lahir bayi responden adalah $48,07 \pm 1,82$ cm.

Dalam Penelitian ini menemukan 28 bayi (50%) mempunyai panjang badan yang kurang dari 48 cm. Hasil ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan angka kejadian bayi lahir dengan panjang badan < 48 cm di Indonesia, yakni sebesar 20,2%.

Kementerian Kesehatan Indonesia (2014) mengungkapkan panjang lahir normal 48-52 cm. Anak yang terlahir pendek kelak akan tumbuh menjadi dewasa yang pendek. Ketika remaja akan terjadi penundaan maturasi tulang, yang akan memperpanjang waktu total untuk tumbuh tinggi. Kejadian *shunting* pada masa anak-anak mempunyai konsekuensi jangka panjang melalui dua jalur, yaitu menyebabkan anak tumbuh menjadi dewasa yang pendek dengan kondisi yang suboptimal sepanjang kehidupannya dan kunci penting di awal kehidupan yang menyebabkan pertumbuhan tidak normal dan dampak negatif lain yang ditimbulkan (Dewey, Begum, 2010).

Penelitian yang dilakukan Health (2007) diperoleh hasil bahwa panjang badan lahir merupakan salah satu faktor risiko menyebabkan ketika bayi beranjak jadi balita akan mengalami *stunting* pada usia 12-36 bulan dengan nilai $p = 0,000$ dan nilai $OR = 2,81$. Hal ini menunjukkan bahwa bayi yang lahir dengan panjang lahir rendah berisiko 2,8 kali mengalami *stunting* dibanding bayi dengan panjang lahir normal. Dampak dari *stunting* tidak sekadar fisik yang lebih pendek saja, akan tetapi juga pada fungsi kognitifnya.

Chellakoty, Vangsgraad, Larsen, *et al.*, (2014) di Denmark melaporkan panjang badan bayi berkisar $46,97 \pm 2,58$ cm dan dengan tinggi badan ibu

162 dan 169 cm. Sedangkan dalam penelitian ini, didapatkan rerata tinggi badan ibu 149 cm. Menurut Pameroy, Wells, Cole, *et al.*, (2015), panjang badan bayi baru lahir dipengaruhi oleh tinggi badan dan IMT maternal.

Berdasarkan analisis yang dilakukan, perbedaan karakteristik responden disinyalir menyebabkan perbedaan hasil dalam penelitian. Status kesehatan dan gizi ibu hamil sangat memengaruhi tumbuh kembang janin dan *outcome* dari kehamilan. Obesitas pada ibu sebelum hamil dengan IMT ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) akan bersinergi dengan buruknya tumbuh kembang janin, termasuknya panjang badan bayi.

D. **Rerata Indeks Ponderal BBLR dan Bayi Berat Badan Lahir Normal**

Rerata indeks Ponderal BBLR yaitu $2.4575 \pm 0.36346 \text{ gr/cm}^3$ dan pada bayi berat badan lahir normal $2.8371 \pm 0.24065 \text{ gr/cm}^3$.

Hasil penelitian ini hampir sama dengan yang dilakukan oleh Dian, F & Yusrawati (2015) bahwa rerata indeks ponderal bayi adalah $2.13 \pm 0.30 \text{ gr/cm}^3$. Villiar, Ismail, Ohuma, *et al.*, (2014) di India mendapatkan angka 3.73 gr/cm^3 .

Pada penelitian ini, seluruh bayi yang lahir dari ibu obesitas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ yang memenuhi kriteria dalam sampel penelitian melahirkan bayi BBLR $\leq 2.500 \text{ gram}$ dan berat badan lahir normal jika $\geq 2.500 \text{ gram}$ dengan usia gestasi aterm > 37 minggu. Diperoleh nilai berat badan dan panjang badan yang sangat bervariasi dan nilai indeks ponderal dihitung berdasarkan rumus yang menggambarkan proporsi tubuh bayi baru lahir.

Ay, L., Kruitrof, C.J., Bakker, (2009) menuturkan bahwa pertambahan berat janin menurut usia kehamilan memberikan keterangan yang kurang relevan terhadap proporsi berat badan bayi disesuaikan dengan panjang badan sehingga indeks ini bisa lebih menggambarkan hambatan pertumbuhan janin.

Indeks ponderal merupakan parameter pertumbuhan janin yang nilainya tidak dipengaruhi oleh ras dan jenis kelamin. Leptin merupakan suatu hormon adipokinase yang diproduksi dan disekresikan oleh jaringan adiposa putih, *placenta* dalam kehamilan. Leptin meningkatkan sensitivitas insulin, tetapi juga menekan sekresi insulin dari pankreas.⁹

Sesuai dengan hipotesis Barker (*Fetal origin of disease*) yang mengungkapkan bahwa gangguan nutrisi pada periode kritis pertumbuhan janin di dalam rahim akan menyebabkan perubahan permanen pada

struktur dan metabolisme tubuh. Perubahan ini dapat meningkatkan kerentanan terhadap hipertensi, penyakit jantung koroner, dan non insulin dependent diabetes Mellitus (NIDDM) pada masa dewasa.

Pada penelitian ini, sebagian besar kasus BBLR (50%) merupakan ibu hamil obesitas dengan usia kehamilan aterm, di mana hambatan pertumbuhan janin bisa dilihat dari proporsi tubuh yang lebih jelas berdasarkan indeks ponderal. Namun, kelemahan penelitian ini adalah tidak dilakukan suatu perbandingan pada nilai *cut-of point* mengenai indeks ponderal pada kasus pertumbuhan janin simetris dan asimetris untuk lebih melihat proporsi tubuh bayi baru lahir yang tidak dipengaruhi ras, etnik, maupun jenis kelamin.

Namun demikian, nilai batasan ponderal indeks khususnya di Indonesia belum pernah diteliti, sehingga menyulitkan untuk mengidentifikasi bayi dengan pertumbuhan janin terhambat tipe simetris ataukah asimetris. Dari literatur disebutkan bahwa indeks ponderal untuk kehamilan 28 minggu adalah 1,8 dan meningkat 0,2 setiap 4 minggu hingga pada kehamilan 40 minggu nilainya 2,4 (Cunningham, F. G, Leveno, K. J., Bloom, *et al.*, 2014).

20

E. Rerata Penambahan Berat Badan Ibu dalam Masa Kehamilan

Rerata kenaikan berat badan ibu hamil obesitas dengan indeks massa tubuh $> 30 \text{ kg/m}^2$ dalam kehamilan yang melahirkan BBLR yakni $9.64 \pm 2.05 \text{ kg/m}^2$ dan $10.71 \pm 4.404 \text{ kg/m}^2$ melahirkan bayi berat badan lahir normal. Pertambahan berat badan ibu hamil obesitas penambahan terendah yakni 7 kg dan penambahan berat badan terbanyak dari ibu obesitas adalah 30 kg selama kehamilan.

3

Misra & Trudeau (2010) mengungkapkan bahwa kenaikan berat badan ibu selama kehamilan memengaruhi pertumbuhan janin dan ukuran bayi baru lahir. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Neggers & Goldenberg (2008) ditemukan bahwa ibu hamil obesitas dengan $\text{IMT} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ telah terbukti meningkatkan risiko kelahiran prematur dan BBLR. Asupan gizi dan berat badan selama kehamilan merupakan dua faktor yang bisa memengaruhi kesehatan ibu dan bayi baru lahir (Upadhyay, Bicha, Sherpa, *et al.*, 2011).

Kenaikan berat badan sehat yang dianjurkan pada ibu hamil karena meningkatnya prevalensi obesitas yang terjadi pada ibu dalam masa usia subur. Kenaikan berat badan yang dianjurkan diharapkan bisa mencegah

komplikasi yang terjadi pada ibu dan janin. Rekomendasi kenaikan berat badan ibu hamil obesitas oleh Institute of Medicine (IOM) ibu dengan IMT $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sebelum hamil adalah 5-9 kg pertambahan berat badan selama masa kehamilan (Yu, Han, Zhu, *et al.*, 2013).

Pertambahan berat badan maternal dalam kehamilan merupakan gabungan dari beberapa komponen, yang mencakup hasil konsepsi, perubahan anatomi dan fisiologi maternal mengenai kehamilan dan perubahan cadangan lemak maternal (Gruslin, Vrijer, Rooney, *et al.*, 2013).

Hasil penelitian ini diperoleh bahwa rerata Indeks Masa Tubuh (IMT) sebelum hamil yang diambil dalam subjek penelitian ialah ibu hamil obesitas dengan IMT $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Rerata IMT obesitas dalam penelitian ini melahirkan BBLR 32.6 ± 2.91 dan 32.3 ± 1.94 pada bayi berat lahir normal. Rentang IMT ibu terendah 30 kg/m^2 dan tertinggi 40.4 kg/m^2 .

Penelitian yang dilakukan oleh Yu, Han, Zhu, *et al.* (2013) menunjukkan bahwa ibu hamil obesitas IMT $> 30 \text{ kg/m}^2$ akan mempunyai efek pada ibu dan janin yang dikandungnya. Pada ibu obesitas juga bisa meningkatkan risiko komplikasi hipertensi, diabetes gestasional, persalinan dengan caesar, perdarahan post partum, janin makrosomia, dan BBLR.

Kenaikan berat badan ibu hamil obesitas yang tidak sesuai akan memicu kehamilan berisiko. Risiko melahirkan BBLR akan mengganggu perkembangan, kecerdasan, dan kesehatan fisik bayi. Ibu dengan obesitas berisiko terjadinya keracunan kehamilan seperti preeklamsia atau diabetes mellitus (Soetjiningsih, Ranuh, 2014).

Berdasarkan analisis yang dilakukan, penyebab terjadinya kenaikan berat badan sebelum kehamilan dalam kategori obesitas melebihi nilai normal dari ibu dikarenakan terdapat beberapa faktor yang memengaruhinya, antara lain gaya hidup, pola makan, pendidikan, pekerjaan, dan pengetahuan dari ibu serta lingkungan.

F. Perbedaan Rerata Kadar Serum Leptin Placenta Ibu Obesitas yang Melahirkan BBLR dan Berat Badan Bayi Lahir Normal

Hasil penelitian membuktikan adanya perbedaan yang bermakna mengenai kadar serum leptin placenta antara BBLR dengan berat badan bayi lahir normal dengan nilai $p = 0,014$ ($p \text{ value} < 0,05$).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Elhdad & Lashen (2012) yang menunjukkan konsentrasi serum leptin placenta dari ibu obesitas yang melahirkan BBLR lebih rendah daripada ibu obesitas yang

melahirkan bayi berat badan lahir normal. Kadar leptin serum *placenta* berkorelasi positif dengan berat badan lahir bayi ($P < 0,003$).

Penelitian yang dilakukan (Toro, Maymo, Ibarbalz, *et al.*, 2014) menemukan hubungan positif konsentrasi leptin *placenta* dengan pertumbuhan janin intrauterin. Matsuda *et al.* (2007) mendapatkan konsentrasi serum leptin *placenta* berkorelasi positif $p < 0,001$ dengan usia kehamilan. Vangsgaard, Larsen, *et al.* (2014) mencatat hubungan positif antara konsentrasi serum leptin *placenta* dan berat *placenta* $p < 0,002$.

Leptin pada jaringan *placenta* manusia dihasilkan oleh *placenta*, dan *placenta* dihasilkan oleh jaringan adiposa. Leptin *placenta* berkontribusi untuk meningkatkan konsentrasi leptin ibu selama akhir kehamilan ketika itu cenderung mempunyai peran endokrin yang mengatur keseimbangan energi ibu. Leptin *placenta* mungkin mempunyai angiogenik dan imunomodulator yang memengaruhi *placenta* secara autokrin atau parakrin. Hal ini juga memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin dengan mengikat reseptor leptin dalam organ janin (Mesiano 2012; Savvidou, Sotiriadis, Kaihura, *et al.*, 2008).

Isi leptin dari *placenta* manusia diatur oleh beberapa faktor, termasuk forskolin dan *Phorbol Miristat Asetat* (PMA) (Mise, Sagawa, Matsumoko, *et al.*, 2015). Forskolin merangsang ekspresi leptin dalam *placenta* tetapi menghambat ekspresinya dalam adiposa jaringan.

Leptin di bagian perifer berfungsi sebagai parakrin atau faktor autokrin yang mampu memodifikasi sensitivitas insulin, metabolisme jaringan, respons stres, dan fungsi reproduksi. Fungsi reproduksi leptin di antaranya mengontrol proses regulasi seperti transportasi nutrisi *placenta*, angiogenesis *placenta*, mitogenesis trofoblas, imunomodulasi, dan semua peristiwa penting bagi perkembangan janin dan fungsi *placenta* yang adekuat (Tessier, Ferraro & Gruslin, 2013).

Kegiatan autokrin pada *placenta* meningkatkan konsentrasi leptin dalam darah tali pusat yang berkorelasi dengan ukuran *placenta* (Savvidou, Sotiriadis, Kaihura, *et al.*, 2008), menunjukkan mekanisme di mana *placenta* bisa mengatur pertumbuhannya sendiri. Mekanisme yang terjadi ini tidak diketahui, akan tetapi terdapat kemungkinan bahwa leptin merangsang angiogenesis *placenta* (Tessier, Ferraro, Gruslin, *et al.*, 2013). Meskipun belum mampu mendeteksi leptin yang reseptor pada sel endotel di bagian *placenta* manusia, leptin mungkin menunjukkan peran angiogenik secara tidak langsung melalui stimulasi faktor angiogenik lain,

seperti melalui pembuluh darah faktor pertumbuhan endotel (VEGF) atau *placenta* yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan.

Korelasi positif antara konsentrasi leptin *placenta* dalam darah tali pusat pada saat lahir dengan berat badan lahir bayi (Vatten Nilsen, Odegard, *et al.*, 2015) mengakibatkan leptin menjadi faktor penting dalam pertumbuhan baru pada pengembangan intrauterin dan neonatal (Murphy, Roger, Smith, *et al.*, 2006). Konsentrasi leptin yang lebih tinggi di vena dibandingkan dengan darah arteri umbilikal (Z-Karamikazeh, S-Saki, Kashef, *et al.*, 2008) menunjukkan bahwa leptin *placenta* penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin, yang berkontribusi terhadap berat badan bayi baru lahir.

Placenta manusia menyintesis sebagian besar hormon peptida dan protein. Leptin merupakan hormon peptida lain dalam *placenta*. Dalam keadaan normal, hormon ini disekresi oleh adiposit. Leptin berfungsi sebagai hormon anti obesitas yang menurunkan asupan makanan lewat reseptornya di hipotalamus. Leptin di sintesis di sinsiotrofoblas (Henson, Castracane *et al.*, 2006). Kegunaan klinisi pemeriksaan leptin serum *placenta* sebagai prediktor terjadinya gangguan awal pertumbuhan janin.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Elhddad & Lashen (2012) yang menunjukkan bahwa konsentrasi serum leptin *placenta* dari ibu obesitas yang melahirkan BBLR berbeda dengan ibu obesitas yang melahirkan bayi berat badan lahir normal. Pada BBLR 15.32 ± 12.78 ng/ml sedangkan pada bayi berat badan lahir normal 23.44 ± 14.36 ng/ml.

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang Z-Karamizadeh, Saki, Kashef, *et al.* (2008) yang mengungkapkan bahwa bayi berat badan lahir normal lebih tinggi kadar leptin serum *placenta* 22.7 ± 14.2 ng/ml daripada BBLR 14.1 ± 6.9 ng/ml.

Leptin *placenta* memiliki korelasi positif dengan berat badan lahir, dan panjang badan lahir pada bayi aterm dan preterm. Hasil analisis regresi multivariat bahwa leptin merupakan prediktor yang signifikan terhadap panjang badan pada bayi preterm dan aterm. kadar serum leptin, berat badan, panjang badan, dan indeks ponderal lebih rendah pada bayi preterm dibandingkan bayi aterm (Gisaru, Granovsky, Eitan, *et al.*, 2003).

Hasil penelitian ini menemukan dari 56 bayi terdapat 28 bayi (50%) bayi dengan berat badan < 2.500 gram atau mengalami BBLR. Dari 28 bayi yang lahir dengan BBLR ini, ditemukan 13 orang responden (46,4%) dengan kadar serum leptin *placenta* yaitu $\geq 10,0$ ng/ml mempunyai

25 berat badan lahir rendah. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh faktor *placenta*. Cacat pada sirkulasi *placenta* dan transportasi bisa memengaruhi transportasi gizi ke janin dan menyebabkan gangguan pertumbuhan janin (Forhead & Fowden, 2009). Kemungkinan penyebab bayi yang dilahirkan lebih kecil dengan kadar serum leptin *placenta* tinggi adalah faktor *placenta* ibu. *Placenta* merupakan alat penghubung antara ibu dan janin yang menjadi penyalur utama berbagai nutrisi kepada janin. Bila terjadi gangguan vaskularisasi *placenta* akan menyebabkan gangguan penyaluran nutrisi ke janin. Janin tidak bisa menerima berbagai nutrisi penting yang dibutuhkan selama masa pertumbuhan janin.

Kosim, Yunanto, Dewi, *et al.*, (2012) mengemukakan bahwa pada pertumbuhan intrauterin normal, berat badan lahir bayi berhubungan dengan luas permukaan villus *placenta*. Aliran darah uterus, juga transfer oksigen dan nutrisi *placenta* dapat berubah pada berbagai penyakit vaskular yang diderita ibu. Seperti halnya pada kasus ini, peneliti tidak mengetahui secara pasti mengenai keadaan vaskularisasi *placenta* ibu, kemungkinan adanya gangguan vaskularisasi yang menyebabkan transfer nutrisi ke janin berkurang sehingga berat badan lahir menjadi lebih kecil. Namun, pada penelitian ini tidak dilakukan observasi pada *placenta*.

Dari 56 responden ditemukan 5 (8,9%) mempunyai kadar serum leptin yang rendah (< 10 ng/ml) terdapat 5 orang bayi dengan berat badan lahir normal. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat faktor lain yang menyebabkan BBLR selain rendahnya kadar serum leptin *placenta*. Hal ini sejalan dengan yang diungkapkan oleh Franco-Sena, Goldani, Carmo, *et al.*, (2010) bahwa berat badan lahir bayi disebabkan oleh faktor ibu, faktor janin, faktor *placenta*, dan faktor lingkungan.

Pada penelitian ini hanya sebagian kecil saja dari pemeriksaan laboratorium yang dilakukan kepada ibu, seperti pemeriksaan darah gula darah. Pemeriksaan laboratorium yang lebih spesifik hanya dilakukan pada pasien tertentu yang dicurigai atau memiliki tanda dan gejala penyakit tertentu yang memerlukan penanganan lebih lanjut.

Selain itu, peneliti hanya melihat sebagian kecil saja dari faktor ibu yang memengaruhi berat badan lahir bayi seperti umur ibu, paritas, kenaikan berat badan selama kehamilan dan penyakit ibu seperti hipertensi, jantung, diabetes mellitus. Sementara, masih banyak faktor lain dari faktor ibu, janin, *placenta*, dan lingkungan yang memengaruhi berat badan lahir bayi. Keadaan inilah yang menggambarkan bahwa terdapat berbagai

variabel lain yang memengaruhi berat badan lahir sehingga diperlukan sampel yang homogen. Dengan demikian, bisa diketahui apakah kadar serum leptin *placenta* memengaruhi berat badan lahir atau variabel lain.

BAB XIII

PENUTUP

1 Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai kadar serum leptin *placenta* terhadap berat badan bayi baru lahir dari ibu obesitas, maka didapatkan beberapa konklusi. Pertama, rerata kadar serum leptin *placenta* pada bayi BBLR lebih rendah daripada bayi berat badan lahir normal. Kedua, rerata berat badan bayi baru lahir pada BBLR lebih rendah daripada bayi berat badan lahir normal. Ketiga, rerata panjang badan bayi lahir pada BBLR lebih rendah daripada bayi berat badan lahir normal. Keempat, rerata indeks ponderal pada BBLR lebih rendah daripada bayi berat badan lahir normal. Kelima, rerata pertambahan berat badan ibu hamil obesitas selama kehamilan pada BBLR lebih rendah daripada ibu yang melahirkan bayi berat badan lahir normal. Keenam, terdapat perbedaan kadar serum leptin *placenta* antara BBLR dengan bayi berat badan lahir normal yang lahir dari ibu obesitas.

Penulis menyadari bahwa buku ini barang tentu memiliki keterbatasan baik dari segi riset maupun pembahasan. Pasalnya, dalam proses riset, hanya menilik tentang rerata kadar leptin serum *placenta* sebagai faktor yang memengaruhi berat badan bayi baru lahir, tanpa menilai faktor lain dari hormon peptida dan protein yang dihasilkan oleh *placenta* dan faktor *placenta* yang memengaruhi transportasi gizi ke janin yang dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan janin, serta tidak dilakukan *cut of point* indeks ponderal untuk mengetahui gangguan pertumbuhan janin simetris dan asimetris.

1 Oleh karena itu, seyogianya untuk riset lanjutan bisa melakukan penelitian tentang faktor angiogenik (VEGF) yang memengaruhi reseptor pada endotel *placenta* yang berkenaan dengan leptin *placenta* dan faktor lain dari hormon peptide yang dihasilkan oleh *placenta* dan melakukan *cut-of point* mengenai indeks ponderal pada gangguan pertumbuhan janin. Selain itu, diharapkan pemeriksaan kadar serum leptin *placenta* bisa dijadikan *marker* pemeriksaan untuk mendiagnosis gangguan pertumbuhan janin intrauterin.

DAFTAR PUSTAKA

- Alhaidari, T.K., Tuma, W.E., Jassim, T.K. (2011). "The Effect of Leptin level in Pregnancy Complicated by Intrauterine Growth Restriction on Neonatal Outcome", in *an Iraqi Center. Al-Kindy Collection Medical Journal*, 1-13.
- Asnafi, N., Sharbatdaran, M.D., Hajian, K.M.D. (2011). "Comparison of maternal and neonatal serum leptin level in preeclampsia and normal pregnancy" *Irian Journal of Reproductive Medicine*, 9,(2), 131-134
- Ashwort, C.J., Hoggard, N., Mercer, J.G., Wallace, M., Lea, R.G. (2000). "Placenta Leptin" *Journal of Reproduction and Fertility*, 18-24
- Ay, L., Kruitroff, C.J., Bakker, R., Eap Steegers, Witteman, JCM, Moll, H.A., Hofman, A., Mackenbach, J.P., Hokken-Koelega. Acs & Jaddoe Vwv. (2009). "Maternal anthropometrics are associated with fetal size in different periods of pregnancy and at birth, The Generation R Study", *BJOG an International journal of obstetric and Gynecology*. 116, 953-963.
- Brown, L.S. (2010). "Nutrition Requirements During Pregnancy", Chapter 1 *Journal American supplement nutrition*
- Bouret, S. G. (2013). "Organizational Actions of metabolic hormones" *frontiers Endocrinology* Vol 34 (1) 18
- BPS, BKKBN & Kemenkes (2013). *Survey Demografi Kesehatan Indonesia 2012*. Jakarta.: BPS, BKKBN, Kemenkes.
- Callaway, K.L., Prins, J.B., Chang, A.M & McIntyre, H.D. (2006). "The Prevalence and Impact Of Overweight and Obesity in an Australian Obstetric Population", *Medical Journal of Australia*. 184 (2), 56-59
- Costa, M. A. (2015). "The endocrine function of human placenta an Overview" *Journal Reproductive Biomedicine*, 32, 114-43
- Cunningham, F.G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., Sheffield, J. S. (2014). *Williams Obstetrics, 24 Th Edition. Vol 1 & 2, Mc Graw Hill*
- Chellakoty M., Vangsgaard. K., Larsen, T., Larsen, J.F., Legard. J., Anderson, AM., Main KM., Shakkebaer, Jaul, A. (2014). "A Longitudinal

- study of Intrauterine Growth and the Placental growth hormon (GH) Insulin-like Growth Faktor I Axis In Maternal Circulation Association between Placental GH and Fetal Growth" *The Journal of clinical Endocrinology and metabolism*, 89 (1) 384-391.
- Dahlan, M. S. (2010). "Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam penelitian Kedokteran dan Kesehatan". Edisi 3. Salemba Medika.
- Dahlan, M. S. (2010). "Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan", Edisi 5. Salemba Medika.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Barat (2013). "Profil Kesehatan Sumatra Barat 2013"
- Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Barat. (2014). "Profil Kesehatan Sumatra Barat 2014"
- Dinas Kesehatan Kota Padang (2013). "Profil Kesehatan Kota Padang tahun 2013".
- Dinas Kesehatan Kota Padang (2015). "Profil Kesehatan Kota Padang tahun 2014".
- Diouf, I., Charles, M. A., Thiebaugeorges, O., Forhan, A., Kaminski, M. & Heude, B. (2011) "Maternal Weight Change Before Pregnancy In Relation To Birthweight And Risks Of Adverse Pregnancy Outcomes", *Europe Journal Epidemiology*, 10 789-796
- Dewey, K.G., Begum, K. (2010). Why Stunting Matters. *Alive & Thrive*.
- Elhddad A,S., Lashen, H. (2012). "Birth Weight in Relation to Fetal and Maternal Leptin and Insulin: A Systemic Review and Meta-analysis Obstetrics and Gynecology" *Research in Obstetrics and Gynecology*, 1-14
- Forhead, A.J., Fowden A.L. (2009). "The hungry fetus ? Role of Leptin as a nutritional signal before birth" *Journal Physiology* 2009 6 1145-1152.
- Franco-Sena, A.B., Goldani, M. Z., Carmo, T. D & Melendez, G. V. (2010). "Low Leptin Concentration in the First Gestational Trimester is Associated with Being Born Small for Gestational Age" *Prospective Study in Rio de Janeiro, Brazil. Neonatology formerly Biology of the Neonate*, 291-298
- Gruslin, A., Vrijer, B. D., Rooney, C., Newman, D., Smith, G., Leode, J. M., Gauded, L., Huband, L., Bell, R & Collins, V. (2013). "Obesity In Preconception And Pregnancy". *Best Start Resource Centre*.

- Gonzales, R.R., Simon, C., Caballero-Comp.P., Campo, P. C., Norman, R., Chardonens, D., Devoto, L & Bischof, P. (2000). "Leptin and reproduction. Human Reproduction Update" *European Society of Human Reproduction and Embriology*, 290-300
- Gisaru-Granovsky, S., Eitan, R., Aigur, N., Schimmel, M. S., Diamant, Y. Z & Samueloff, A. (2003). "Maternal and Umbilical Cord Serum Leptin Concentrations in Small for Gestational Age and in Appropriate for Gestational Age Neonates: A maternal, fetal, or Placental Contribution?" *Biology of Neonates*, 67-72.
- Greenstein, B. & Wood, D. F. (2010). At Glance Sistem Endokrin edisi 2 diterjemahkan oleh: Diana F Wood. Jakarta: Airlangga
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2007). "Fisiologi Kedokteran" Keseimbangan Nutrisi pada ibu hamil obesitas. Pengantar Endokrinologi, Jakarta: EGC.
- Guzeloglu-Kayisli, Kayisli, O., Kayisli, U.A., Taylor, H.S. (2009). "The Role of Growth Factors and Cytokines During Implantation: Endocrine and Paracrine Interactions" *Semin Reprod Med*, 27 (1): 62 2009
- Hassink, S.G., de Lancey, E., Sheslow, D.V., Smith-Kirwin, S.M., O'Connor, D.M., Considine, R.V., Opentanova, L., Dostal, K., Spear, M.L., Leef, K., Ash, M., Spitzer, A.P., Funnage, V.L. (2016). "Placenta Leptin an important new growth factor in intrauterine and neonatal development", *American Journal of pediatrics* 141.1098-4275.
- Habibah, R. L., Yusrawati & Machmud, R. (2014). "Perbedaan Kadar Leptin Serum Maternal Pada Kehamilan Normal Dan Preeklamsia di RSUP Dr. M. Jamil Padang" *Tesis*. Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
- Hanigaya, A., Nagashima, K., Naki, Y., Marikawa, A. (2014). "Relationship between concentration Of serum leptin and fetal growth". *Journal of clinical endokrinologi and metabolism*. Vol 82.
- Haram, K., Softeland, E & Bukowski, R. (2013). "Intrauterine Growth Restriction Effects of Physiological Fetal Growth Determinant on Diagnosis Obstetrics and Gynecology international" *Hindawi Obstetrics and Gynecology International*, 2013 1-9
- Haugen, M., Brantsæter, A. L., Winkvist, A., Lissner, L., Alexander, J., Oftedal, B., Magnus, P & Meltzer, H. M. (2014). "Associations Of Pre-Pregnancy Body Mass Index And Gestational Weight Gain With Pregnancy Outcome And Postpartum Weight" Retention: A Prospective Cohort Study, 14: 201 *Journal Pregnancy and Childbirth*.

- Health, I. J. P. (2007). Relation between serum umbilical cord and maternal leptin and Adiponectin Concentrations with Fetal Growth Parameters, 75-79.
- Heffner, L.J & Schust, D.J. (2005). "At Glance Sistem Reproduction". Edisi Ke-2. Jakarta.
- Henson, M. C & Castracane., V. D. (2006). "Leptin In Pregnancy An Update". *Journal Biology of Reproduction*, 63, 1219-1228.
- Henson, M.C., Castracane, D.V. (2009). "Reproductive Endocrinology leptin as a Reproductive Hormon". *Journal Reproductive Endokrinology. Pj Cedrece*.
- Henson.C.M., & Castracane, V. D. (2000)." Leptin in Pregnancy": An Update. *Journal Biology Of Reproduction*, 63 218-229.
- Hidayat, A. Aziz-Alimul. (2007). "Metode Penelitian Kebidanan & Teknik Analisa Data", Jakarta: Salemba Medika.
- Joquet, D., J Lenger, Tabone, M.D., Creznichow, P., Marchal, L. (1999). "Hight Serum Leptin Concentrasions During Cath Up Growth of Children Born With intrauterin Growth Retardation", *The Journal of clinical Endokrinology and Metabolism* Vol 84 no 8.
- Josefson, J.L., Zeis, D.M., Rademaker, A.W., Metzger, B.E. (2014). "Maternal Leptin Predicts Adiposity Of the Neonate" *Journal Hormon Research Paediatrici*. 81 (I), 13-19.
- Jansson, N., Greenwood, S.L., Johansson., Powell, T.L., Jansson, T. (2003). "Leptin stimulates the activity of the system A Amino Acid Transporter in Human Placental Villous Fragments" *The Journal of Clinical Endokrinology and Metabolism*, 88 (3), 1205-1211.
- Kementerian Kesehatan Indonesia tahun 2012 "Badan Pusat Statistik Survey Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI)" Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Indonesia tahun, 2014 "Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013". Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Indonesia tahun 2015 "Renstra Kesehatan Indonesia 2015-2019" Jakarta.
- Khoushabi, F & Saraswati, G. (2010). "Association Between Maternal Nutrition Status and Birth Weight of Neonates in Selected Hospitals in Mysore City" *India Pakistan Journal Of nutrition* 9 (12): 1124-1130.
- Kosim, M. S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G. I & Usman, A. (2012). "Buku Ajar Neonatologi". Edisi Pertama. IDAI. Jakarta

- Kyriakakou, M., Malamitsi-Puchner, A., Boutsikou, T., Margeli, A., Demetrios Hassiakos, Kanaka., Gantenbein, L., Papassotiriou, I., Mastorakos, G. (2008). "Leptin and Adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses neonates and their mothers" *European Journal of endocrinology*, Vol 158, 343-348.
- Houseknecht, K.L., Baile, C. A., Matteri, R.L., Spurlock, M.E., (1998). "The Biology of Leptin": A Review. *Journal of Animal Science*, 1405-1420
- Laird, S. M., Quinton, N. D., Anstie, B., Li, T.C., & Blakemore, A. I. F. (2008). "Leptin and leptin binding activity In women with recurrent miscarriage: Correlation with pregnancy outcome". *Human reproduction and embryology*, Vol 16 (9)
- Lausman, A., Kingdom, J. (2013). "Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management". *Journal Obstetry Gynecology*, 35(8), 741-748
- Lawn J., Cousens S., Zupan J., (2001) 4 Million Neonatal death: When, Where, When, Lancet: 10-8
- Luo, Z. C., Nuyt, A. M., Delvin, E., Fraser, W. D., Julien, P., Audibert, F., Girard, I., Shatenstein, B., Deal, C., Grenier, E., Garafolo, C., Levy, E. & (2013). "Maternal and fetal leptin, adiponectin levels and associations with fetal insulin sensitivity" 21, 210-216.
- M, Raveey, E, Quladsahebmadarek., N, Rashtchizadeh., Monazah, S., MB, Hosseini & N, Nejati. (2007). "Correlation between maternal and cord blood leptin and fetal growth" *African journal of biotechnology*, 6 (17), 2023-202
- Mahayana, SAS., Chundrayetti, E., Yulistini. 2015. Faktor Risiko yang Berpengaruh terhadap Kejadian Berat Badan Lahir Rendah di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas* Vol 5. No 2
- Maheshwari, A., Stofberg, L & Bhattacharya, S. (2007). "Effect of Overweight and Obesity on Assisted Reproductive Technology-A Systematic Review", *Human Reproduction up date*, vol 13 no 5 pp 433-4
- Mc Donald, SD., Zen, H., Z., Mulla, S., Lutsiv, O., Lee, T., Joseph, B. (2011). "High gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birth weight A Systematic Review and meta-analysis", *journal Obstetri gynecology* vol 33. 1223-1233.
- Maymo, J.L., Perez-Perez, A., Gambino, Y., Calvo, C.J., Sanchez-Margalet, V. & Varone, C. L. (2011). Review: "Leptin Gene Expression in the

- Placenta* – Regulation of key of Hormon in Trofoblast Proliferation and Survival. *Journal Placenta* 146-153.
- Mesiano, S. (2012). "The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendokrin development", *Journal Endocrinology of Reproduction*. Chapter 11. 249-281
- Mise, H., Sagawa, N., Matsumoko, T., Yura, S., Nanno, H., Itoh, H., Mori, T., Masuzaki, H., Hosada, K., Ogawa, Y., Nakao, K. (2015). "Augmented Placental Production of Leptin in Preeclamsia: Possible Involvement of Placental Hypoxia", *Journal of endocrinology and metabolism* Vol 83 no 9
- Misra, V. K., Straughen, J.K & Trudeau, S. (2013). "Maternal Serum Leptin During Pregnancy and Infant Birth Weight: The Influence of Maternal Overweight and Obesity". *Journal Obesity Manuscript*, 21, 1064-1069
- Murphy, V. E., Roger R, B, W., Giles, L, V & Clifton (2006). "Endocrine Regulation of Human Fetal Growth The Role of the Mother, *Placenta* and Fetus", *Endocrine review* 27 (2), 141-169
- Mc Donald, S.D., Han, Z., Mulla S, Beyene J. (2010). "Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants ". *Systematic Review and meta analyses*.
- Misra, V.K & Trudeau, S. (2010). "Influence of overweight and Obesity on Longitudinal trends in maternal serum leptin during pregnancy". *Epidemiology*, Vol 19., 416-421.
- Nahum., G. G. (2014). Esensial Update: "New international standard development for Evaluation of Newborn size", *Medscape*.
- Olson, CM., Margaret M.D., Stacy JC., Myla SS. 2010. Associations Between Mothers' and Their Children's *Journal Childhood Obesity*. 2010 Aug; 6(4): 201–207. doi: 10.1089/chi.2010.0419
- Palchevska, S., Krstevska, M., Shukarova, E., Aluloska, N., Jakimoska, M., Kocovski, D. & Kocova, M. (2012). "Comparing Preterm and Term Newborns Serum Adinopectin and Leptin Concentrations and their Correlations with Anthropometric Parameters". *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5 (3), 317-323.
- Pomorey, E., Wells, J.C.K., Cole, T.J., O'Challaghan, M. (2015). "Relationship of maternal and paternal anthropometry with neonatal body size proportions, and adiposity in an Australian cohort", *American journal of physical anthropology*, 156, 625-636.

- Sari, D.F., Yusrawati., Rasyid, R. (2015). "Hubungan Kadar Serum Leptin Maternal Dengan Antropometri Bayi baru lahir". *Tesis*. Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
- Sadler, T. W. (2009). "*Lang man's Medical Embriology 12 Edition*. Wolters Kluwer.
- Sastroasmoro, S & Ismael, S. (2002). "*Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto.
- Sativa, G. 2011. Pengaruh Indeks Massa Tubuh pada Wanita Saat Persalinan Terhadap Keluaran Maternal dan Perinatal di RSUP dr. Kariadi Periode Tahun 2010. Artikel Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Savvidou, M. D., Sotiriadis, A., Kaihura, C., H, K., Nicolaides & Sattar, N. (2008). "Circulating level of adiponectin and leptin at 23-25 weeks of pregnancy in women with impaired *placentation* and in those with established fetal growth restriction". *Clinical Science*, 115 219-224.
- Senaris, R., Garcia-Caballerro, Casabiell, X., Gallego, R., Cactro., Considine, R.V., Dieguez, C. & Casanueva (1997). "Syntesis Of Leptin in Human *Placenta*". *Journal Endocrinology*, 138 (10).
- Sistiarani C. (2008). "Faktor Maternal dan Kualitas Pelayanan Antenatal yang Berisiko terhadap Kejadian Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) Studi Pada Ibu Yang Periksa Hamil Ke Tenaga Kesehatan dan Melahirkan di RSUD Banyumas". *Thesis*. Program Pasca sarjana kesehatan masyarakat. universitas Diponegoro., hal 86.
- Sherwood, L. (2012). "*Human Physiology*" Departemen of Physiology School of Medicine West Virginia University.
- Soetjiningsih & Gde Ranuh. (2014). "*Tumbuh Kembang anak*". Edisi ke-2, Jakarta. EGC.
- Tessier, DR., Ferraro, Z. M. & Gruslin, A. (2013). "Role of Leptin in Pregnancy: Consequences of Maternal Obesity". *Journal Review Biology Placenta*", vol 34, 205-211
- Toro, A. R., Maymo, J. L., Ibarbalz, F. M., Perez, A. P., Maskin, B., Faletti, A. G., Margaret, V. S & Varone, C. L. (2014). "Leptin is an Anti-Apoptosis Effector in *Placental* Cells Involving p53 Downregulation". *Plos On*
- Tsai, P.S., Davis, J., Bryant Greenwood, G.(2015). "Systematic and *Placenta* Leptin and its Receptors in Pregnancies Assosiated With Obesity" *Journal Reproduction Sciences*, 22 (2), 189-197.

- Upadhyay,S., Bicha, RP, Sherpa, MT, Shrestha, Panta, PP. (2011). "Association between Maternal Body Mass Index And The Birth Weight Of Neonates". *Nepal Med Coll J* 13 (1), 42-45.
- Vatten, L.J., Nilsen, S.T, Odegard, R.A., Romunstad, R., Austgulen, R. (2015). "Insulin-like Growth Faktor I and Leptin in Umbilical Cord Plasma and Infants Birth Size at term", *Journal of American Academy of pediatrics* Vol 109 no 6.
- Villar, J.,Ismail, L.C., Ohuma, V.E., Altman, D.G., Lambert, A., Papa-georghiou, A.T. (2014). "International Standars for Newborn Weight, Leght, and heard circumference by Gestational Age and Sex: the Newborn Cross-Sectional Study of on the INTERGROWTH-21 st "Project 384.
- 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* 72, 51-58.
- WHO 2011.*Word Health Organization*, 2011, Optimal Feeding for low birthweight infants in low and middle – income countries: World Health Organization
- WHO 2013. *WHA Global Nutrition Targets 2025: "Low Birth Weight Policy Brief" target: 30% Reduction of Low Birth Weight" Global Targets WHO 2025*
- Yanwirasti, K. M., Nurhajati Hakim. (1997). *Pedoman penulisan proposal penelitian Tesis*. Program pasca sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
- Yazdani, S., Yosofniyapasha, Y., Nasab, B. H., Majoveri, M. H. & Bouzari, Z. (2012). "Effect of maternal body mass index on pregnancy outcome and newborn weight". *Biomeded Central journal.*, Vol 5 (34).
- Yu, Z., Han, S., Zhu, J., Sun, X., Ji, C & Gua, X. 2013. " Pre pregnancy body mass indeks in relation to infant birth weight and offspring Overweight/ Obesity: A Systematic Review meta analysis", *Plos one*, 8
- Zilfira, D., Yusrawati & Bachtiar, H. (2013). "Hubungan Fetal Adiponektin dengan hambatan pertumbuhan janin pada preeklmsia/Eklamsia". *Tesis*. Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
- Z, Karamikazeh., S, Saki., S, Kashef & F, Saki. (2008). "Comparison of Umbilical Cord and Maternal Serum, Level of IGF-1, Leptin and cortisol in appropriate for gestational age and small for gestational age neonatal". *International Journal Endocrinology Metabolism*,2, 89-94.

MASTER TABEL

[illegible]

Lampiran 2



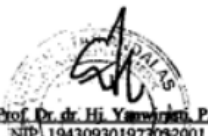
LABORATORIUM BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAND
Jln. Perintis Kemerdekaan PO.BOX 49, Padang 25127, Sumatera Barat
Telp. 082384645776/ 0811662495; e-mail: labbiomedik@gmail.com
<http://labbiomedik.blogspot.com/>



LAPORAN HASIL PENELITIAN Nomer: LB-LHP/027/2016

No. Registrasi	2016-037
Nama Peneliti	Rini Febrianti
Institusi	S2 Kebidanan
Judul Penelitian	"Perbedaan Kadar Leptin Serum Placenta Terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir Dari Ibu Obesitas di Kota Padang Tahun 2016"
Jenis Sampel	Human Serum
Paramater yang diuji	Human Leptin
Metode Uji	Elisa
AnalisaLab. Biomedik	Ira
Deskripsi Hasil	Lampiran (3 Halaman)

Mengetahui,
Ketua Lab. Biomedik FK-UNAND


Prof. Dr. dr. H. Yumarti, PA
NIP. 194309301973082001

Padang , 25 Oktober 2016
Analisa Lab. Biomedik FK-UNAND


Ira Wahyuni, S.Si



LABORATORIUM BIOKIMIA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
Di Permayo Universitas PO BOX 49, Pajajaran 16131, Gunung Batu
Telp. 021-2537022/2537023, e-mail: labbio@fkm.uin-suka.ac.id
http://labbio.fkm.uin-suka.ac.id



LABORATORY

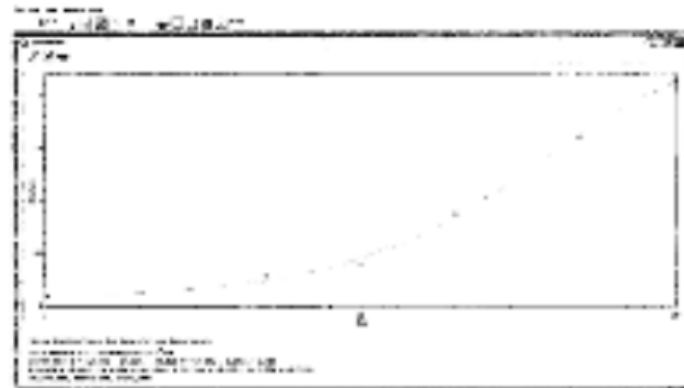
File:
FID0001
Date/Time: 20/12/2019 12:12:17
Description:
Plate ID:
Unit:
Machine Setup: endpoint single 450nm, 500nm, 550nm, 600nm, 650nm, 700nm, 750nm, 800nm, 850nm, 900nm, 950nm, 1000nm
Reader Model #: 450nm
Reader Serial #: 10000
Reader Version #: 2.42.85
Comments:
Using standard data set from the FID0001
4-Parameter Fit: $y = 0.0001x^4 + 0.0002x^3 + 0.0003x^2 + 0.0004x + 0.0005$
Coefficients: $a = 0.0001$, $b = 0.0002$, $c = 0.0003$, $d = 0.0004$, $e = 0.0005$
R1: 0.999, R2: 0.999, R3: 0.999, R4: 0.999, R5: 0.999, R6: 0.999, R7: 0.999, R8: 0.999, R9: 0.999, R10: 0.999
StdDev: 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000

Standard Report:

Std. #	Conc	Unit	Replicates	Mean	SD	CV
1	0	RL	0.478	0.478	1.000	1.000
2	1	RL	1.509	1.509	1.000	1.000
3	5	RL	1.508	1.508	1.000	1.000
4	10	RL	1.504	1.504	1.000	1.000
5	20	RL	1.501	1.501	1.000	1.000
6	50	RL	2.258	2.258	1.000	1.000
7	100	RL	3.512	3.512	1.000	1.000



LABORATORIUM HEMORRAGIA
FASILITAS KEDOKTERAN HEMORRAGIA
Jl. Pajenean Gunung Kidul PO BOX 118, Talang 29117, Sumatera Barat
Telp. 0811 8462770-144 800 0490, www.kidul.com448@gmail.com
http://www.kidul.com448@gmail.com



Data Analisis Regresi:

Sample	23	Weight	Leptin	Mean	Corr	Adj. (R-sq)
1000	84	1.112	1.112	25.195	0.99	0.99
1000	10	0.000	0.000	15.000	0.99	0.99
1100	78	1.110	1.149	20.000	0.99	0.99
1110	12	1.108	1.000	20.000	0.99	0.99
1200	84	0.000	0.120	1.100	0.99	0.99
1210	10	0.000	0.000	0.000	0.99	0.99
1300	78	1.108	1.149	20.000	0.99	0.99
1310	84	0.000	0.000	15.000	0.99	0.99
1400	12	1.109	1.109	20.000	0.99	0.99
1410	10	1.110	1.110	20.000	0.99	0.99
1500	87	0.000	0.000	15.000	0.99	0.99
1510	92	1.108	1.108	20.000	0.99	0.99
1600	87	0.000	0.000	0.000	0.99	0.99
1610	84	0.000	0.000	20.000	0.99	0.99
1700	84	0.000	0.000	0.000	0.99	0.99
1710	10	0.000	0.000	0.000	0.99	0.99
1800	87	0.000	0.000	12.000	0.99	0.99
1810	84	0.000	0.000	0.000	0.99	0.99
1900	87	0.000	0.000	0.000	0.99	0.99
1910	84	0.000	0.000	15.000	0.99	0.99
2000	10	0.000	0.000	15.000	0.99	0.99
2010	10	1.100	1.100	20.000	0.99	0.99

Final Result:

Page 4



**LABORATORIUM BUDIDAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAND**
Jl. Porsia Kairi Sibolga 72 10000, Padang 12171, Sumatera Barat
Telp. 0912-367573/31160400, e-mail: labbudkairi@gmail.com
http://labbudkairi.blogspot.co/

Lampiran 3

HASIL UJI STATISTIK

Explore

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Paritas	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
UMUR	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Usia kehamilan	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Pekerjaan ibu	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Pendidikan ibu	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Berat badan sebelum hamil	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Pertambahan berat badan ibu	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Tinggi badan ibu	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Indeks massa tubuh sebelum ibu hamil	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Kadar gula darah ibu	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Cara persalinan ibu	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Jenis kelamin bayi baru lahir	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Berat badan bayi baru lahir	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Panjang badan bayi baru lahir	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Indeks ponderal bayi baru lahir	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%
Kadar leptin serum <i>placenta</i>	56	100.0%	0	.0%	56	100.0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Paritas	Mean	46	2.25	0.166
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.92	
		Upper Bound	2.58	
	5% Trimmed Mean		2.17	
	Median		2.00	
	Variance		1.536	
	Std. Deviation		1.240	
	Minimum		1	
	Maximum		5	

			Statistic	Std. Error
	Range		4	
	Interquartile Range		2	
	Skewnes		.691	.319
	kurtosis		-.608-.608	.628
UMUR	Mean		30.05	.770
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	28.51	
		Upper Bound	31.60	
	5% Trimmed Mean		30.00	
	Median		30.00	
	Variance		33.179	
	Std. Deviation		5.760	
	Minimum		17	
	Maximum		44	
	Range		27	
	Interquartile Range		8	
	Skewness		.129	.319
	Kurtosis		-.024	.628
Usia kehamilan	Mean		38.27	.160
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	37.95	
		Upper Bound	38.59	
	5% Trimmed Mean		38.17	
	Median		38.00	
	Variance		1.436	
	Std. Deviation		1.198	
	Minimum		37	
	Maximum		42	
	Range		5	
	Interquartile Range		2	
	Skewness		.903	.319
	Kurtosis		.687	.628
Berat badan sebelum hamil	Mean		72.52	.848
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	70.82	
		Upper Bound	74.22	
	5% Trimmed Mean		72.08	
	Median		70.50	
	Variance		40.254	
	Std. Deviation		6.345	
	Minimum		64	
	Maximum		89	
	Range		25	

			Statistic	Std. Error
Pertambahan berat badan ibu	Interquartile Range		7	
	Skewness		1.247	.319
	Kurtosis		.795	.628
	Mean		10.18	.461
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	9.25	
		Upper Bound	11.10	
	5% Trimmed Mean		9.73	
	Median		9.00	
	Variance		11.895	
	Std. Deviation		3.449	
	Minimum		7	
	Maximum		30	
	Range		23	
	Interquartile Range		2	
	Skewness		3.757	.319
	Kurtosis		19.619	.628
Tinggi badan ibu	Mean		149.36	.678
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	148.00	
		Upper Bound	150.72	
	5% Trimmed Mean		149.17	
	Median		150.00	
	Variance		25.761	
	Std. Deviation		5.076	
	Minimum		140	
	Maximum		166	
	Range		26	
	Interquartile Range		7	
	Skewness		.770	.319
	Kurtosis		1.284	.628
Indeks massa tubuh sbllm ibu hamil	Mean		32.485	.3291
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	31.826	
		Upper Bound	33.145	
	5% Trimmed Mean		32.244	
	Median		31.450	
	Variance		6.067	
	Std. Deviation		2.4631	
	Minimum		30.0	
	Maximum		40.4	
	Range		10.4	

			Statistic	Std. Error
Kadar gula darah ibu	Interquartile Range		3.4	
	Skewness		1.452	.319
	Kurtosis		1.746	.628
	Mean		94.82	1.985
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	90.84	
		Upper Bound	98.80	
	5% Trimmed Mean		94.00	
	Median		91.50	
	Variance		220.586	
	Std. Deviation		14.852	
	Minimum		72	
	Maximum		137	
	Range		65	
	Interquartile Range		18	
	Skewness		.856	.319
	Kurtosis		.703	.628
Berat badan bayi baru lahir	Mean		2755.36	61.629
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2631.85	
		Upper Bound	2878.87	
	5% Trimmed Mean		2754.37	
	Median		2550.00	
	Variance		2.127E5	
	Std. Deviation		461.192	
	Minimum		1900	
	Maximum		3500	
	Range		1600	
	Interquartile Range		788	
	Skewness		.077	.319
	Kurtosis		-1.375	.628
	Mean		46.98	.315
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	46.35	
		Upper Bound	47.61	
	5% Trimmed Mean		47.11	
	Median		47.00	
	Variance		5.545	
	Std. Deviation		2.355	
	Minimum		40	
	Maximum		51	
	Range		11	
	Interquartile Range		3	
Panjang badan bayi baru lahir	Mean		46.98	.315
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	46.35	
		Upper Bound	47.61	
	5% Trimmed Mean		47.11	
	Median		47.00	
	Variance		5.545	
	Std. Deviation		2.355	
	Minimum		40	
	Maximum		51	
	Range		11	
	Interquartile Range		3	

			Statistic	Std. Error
Indeks ponderal bayi baru lahir	Skewness		-.896	.319
	Kurtosis		.530	.628
	Mean		2.648	.0482
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.551	
		Upper Bound	2.744	
	5% Trimmed Mean		2.649	
	Median		2.710	
	Variance		.130	
	Std. Deviation		.3604	
	Minimum		1.9	
	Maximum		3.4	
	Range		1.5	
	Interquartile Range		.5	
	Skewness		-.288	.319
	Kurtosis		-.483	.628
Kadar leptin serum placenta	Mean		25.241	2.8038
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	19.621	
		Upper Bound	30.860	
	5% Trimmed Mean		23.422	
	Median		19.678	
	Variance		440.246	
	Std. Deviation		20.9820	
	Minimum		1.3	
	Maximum		102.7	
	Range		101.5	
	Interquartile Range		24.9	

HASIL UJI STATISTIK

93

1. Uji Normalitas

Tests of Normality

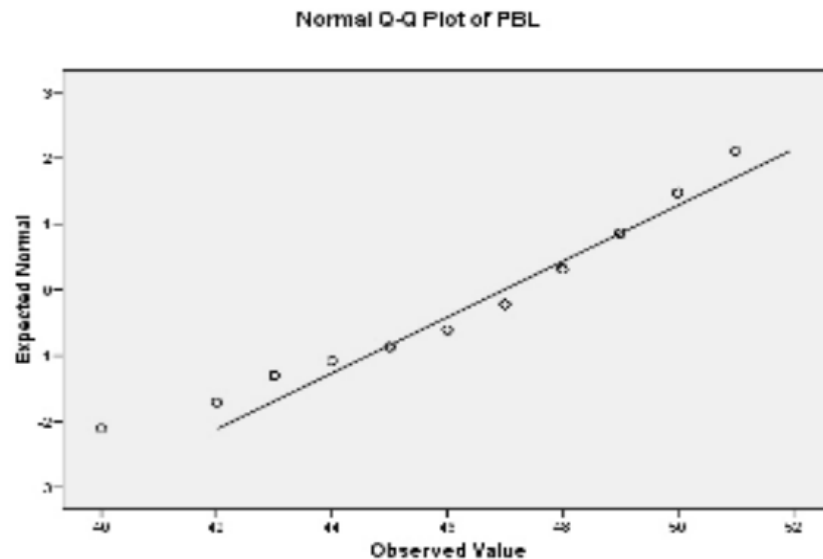
	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BBLNormal						
Leptin	.162	28	.057	.889	28	.056
BBL	.133	28	.200(*)	.936	28	.089
IP	.144	28	.145	.967	28	.505

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TambahBB	.279	28	.000	.634	28	.060
PB	.159	28	.067	.952	28	.218
GDS	.143	28	.148	.938	28	.098
Umur	.116	28	.200(*)	.975	28	.714
BBSebelum	.180	28	.021	.897	28	.010
BBLR						
Leptin	.229	28	.061	.813	28	.051
BBL	.255	28	.057	.859	28	.061
IP	.111	28	.200(*)	.951	28	.213
TambahBB	.217	28	.052	.884	28	.055
PB	.148	28	.121	.958	28	.308
GDS	.132	28	.200(*)	.940	28	.110
Umur	.100	28	.200(*)	.987	28	.975
BBSebelum	.216	28	.002	.797	28	.000

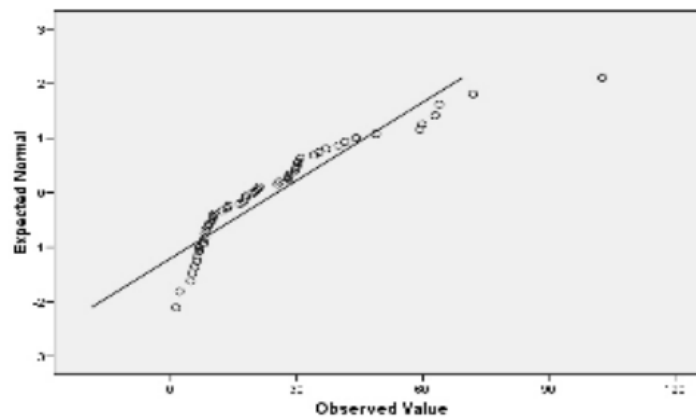
* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

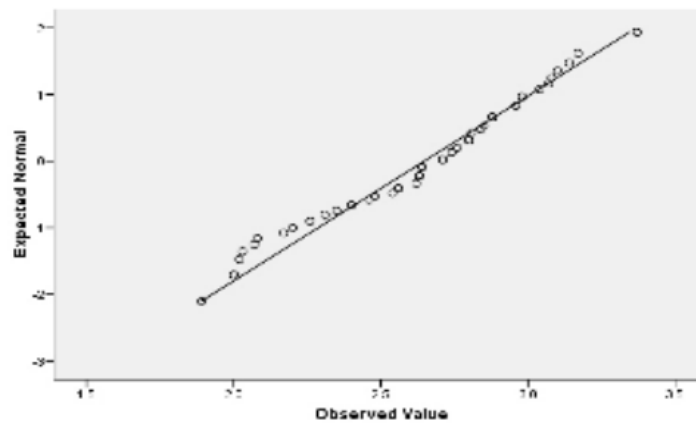
Diagram Scater Plot (Panjang badan, Leptin *Placenta*, Indeks Ponderal bayi baru lahir)



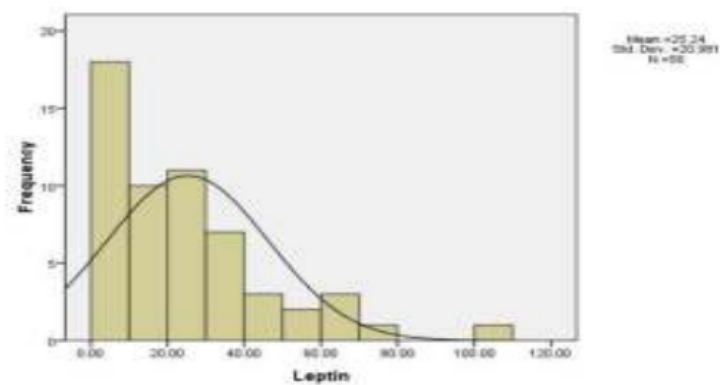
Normal Q-Q Plot of LeptinPlacenta

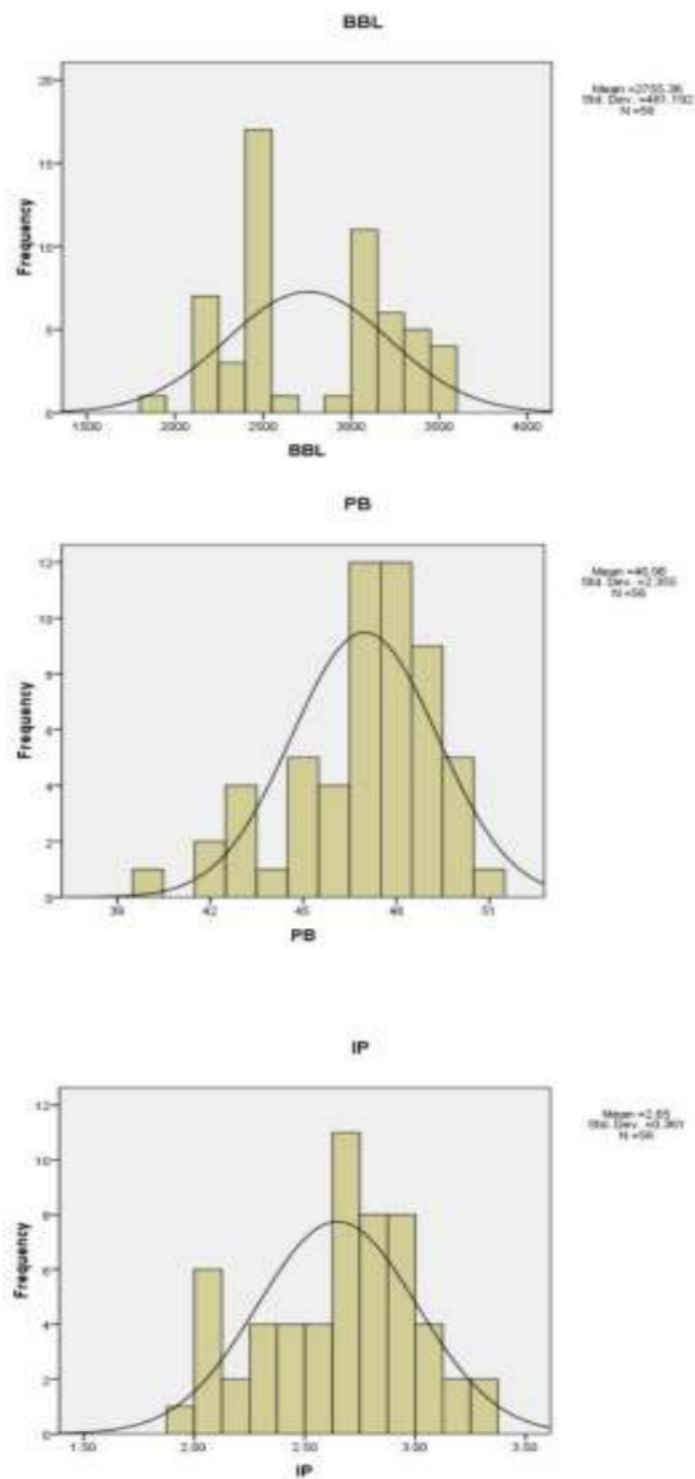


Normal Q-Q Plot of IP



Leptin





2. Analisis Univariat

a. Perbedaan Rerata Berat Badan Lahir Bayi, Panjang Badan, Indeks Ponderal, Pertambahan Berat Badan Ibu Hamil

Group Statistics

Group Statistics					
KelBBL		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BBL	BBL Normal	28	3173.21	210.151	39.715
	BBLR	28	2337.50	164.218	31.034
PB	BBL Normal	28	48.18	1.362	.257
	BBLR	28	45.79	2.544	.481
IP	BBL Normal	28	2.8371	.24065	.04548
	BBLR	28	2.4575	.36346	.06869
TambahBB	BBL Normal	28	10.71	4.404	.832
	BBLR	28	9.64	2.059	.389

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.						Lower	Upper
BBL	.770	.384	16.581	54	.000	835.714	50.402	734.664	936.765
			16.581	51.018	.000	835.714	50.402	734.528	936.900
PB	11.613	.001	4.388	54	.000	2.393	.545	1.300	3.486
			4.388	41.310	.000	2.393	.545	1.292	3.494
IP	8.588	.005	4.609	54	.000	.37964	.08238	.21449	.54480
			4.609	46.856	.000	.37964	.08238	.21391	.54538
Tambah BB	2.252	.139	1.166	54	.249	1.071	.919	-.771	2.913
			1.166	38.261	.251	1.071	.919	-.788	2.931

b. Gambaran Jenis Kelamin Anak pada Bayi dengan Berat Badan Lahir Normal dan BBLR

Crosstab

			KelBBL		Total
			BBL Normal	BBLR	
Kelamin	Laki-laki	Count	12	12	24
		% within Kelamin	50.0%	50.0%	100.0%
	Perempuan	Count	16	16	32
		% within Kelamin	50.0%	50.0%	100.0%
Total	Count		28	28	56
	% within Kelamin		50.0%	50.0%	100.0%

18

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000(b)	1	1.000		
Continuity Correction(a)	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test				1.000	.606
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	56				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.00.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kelamin (Laki-laki/Perempuan)	1.000	.347	2.882
For cohort KelBBL = BBL Normal	1.000	.589	1.698
For cohort KelBBL = BBLR	1.000	.589	1.698
N of Valid Cases	56		

c. Gambaran Umur Ibu dengan Berat Badan Lahir Normal dan BBLR

Kel Umur * KelBBL Crosstabulation

			KelBBL		Total
			BBL Normal	BBLR	
KelUmur < 20	Count	19	0	1	1
	% within KelUmur		.0%	100.0%	100.0%
20-35	Count		22	23	45
	% within KelUmur		48.9%	51.1%	100.0%
35-40	Count		6	4	10
	% within KelUmur		60.0%	40.0%	100.0%
Total	Count		28	28	56
	% within KelUmur		50.0%	50.0%	100.0%

21

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.422(a)	2	.491
Likelihood Ratio	1.811	2	.404
Linear-by-Linear Association	.925	1	.336
N of Valid Cases	56		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

d. Gambaran Pendidikan Ibu pada Bayi dengan Berat Badan Lahir Normal dan BBLR

Crosstab

			KelBBL		Total
			BBL Normal	BBLR	
Didik Tamat SD	Count		0	2	2
	% within Didik		.0%	100.0%	100.0%
Tamat SMP	Count		9	7	16
	% within Didik		56.3%	43.8%	100.0%

		KelBBL		Total
		BBL Normal	BBLR	
Tamat SMA	Count	14	13	27
	% within Didik	51.9%	48.1%	100.0%
Tamat PT	Count	6	5	11
	% within Didik	45.5%	54.5%	100.0%
Total	Count	28	28	56
	% within Didik	50.0%	50.0%	100.0%

32
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.378(a)	3	.498
Likelihood Ratio	3.151	3	.369
Linear-by-Linear Association	.029	1	.864
N of Valid Cases	56		

91
a. 2 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

e. Pekerjaan Ibu pada Bayi dengan Berat Badan Lahir Normal dan BBLR

Crosstab

			KelBBL		Total
			BBL Normal	BBLR	
Kerja	Tidak Bekerja	Count	20	23	43
		% within Kerja	46.5%	53.5%	100.0%
	Bekerja	Count	8	5	13
		% within Kerja	61.5%	38.5%	100.0%
Total		Count	28	28	56
		% within Kerja	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.902(b)	1	.342		
Continuity Correction(a)	.401	1	.527		
Likelihood Ratio	.908	1	.341		
Fisher's Exact Test				.528	.264
Linear-by-Linear Association	.886	1	.347		
N of Valid Cases	56				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.50.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
	Lower	Upper	Lower
Odds Ratio for Kerja (Tidak Bekerja/ Bekerja)	.543	.153	1.931
For cohort KelBBL = BBL Normal	.756	.442	1.292
For cohort KelBBL = BBLR	1.391	.662	2.920
N of Valid Cases	56		

f. Paritas Ibu dengan Berat Badan Lahir Normal dan BBLR
Crosstab

			Kel BBL		Total
			BBL Normal	BBLR	
Paritas Primipara	Count		9	10	19
	% within Kerja		47.3%	52.6%	100.0%
Multipara 2-3	Count		15	12	27
	% within Kerja		55.6%	44.4%	100.0%
Grande Multipara ≥4	Count		4	6	10

		Kel BBL		Total
		BBL Normal	BBLR	
Total	% within Kerja	40%	60%	100.0%
	Count	28	28	56
	% within Kerja	50.0%	50.0%	100.0%

8

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.786 ^a	2	.675
Likelihood Ratio	.789	2	.674
Linear-by-Linear Association	.036	1	.850
N of Valid Cases	56		

67
a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.00.

3. Analisis Bivariat**a. Hubungan Kadar Leptin *Placenta* dengan Berat Badan Lahir Normal dan BBLR****Group Statistics**

KelBBL		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Leptin Pasenta	BBL Normal	28	32.0075	22.99006	4.34471
	BBLR	28	18.4711	16.52781	3.12346

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Leptin	1.443	.235	2.530	54	.014	13.53639	5.35094	2.80840	24.26438
			2.530	49.026	.015	13.53639	5.35094	2.78342	24.28937

b. Hubungan Kadar Leptin *Placenta* dengan Panjang Badan Bayi Baru Lahir

Correlations

		Leptin <i>Placenta</i>	PBL
Leptin <i>Placenta</i>	Pearson Correlation	1	.023
	Sig. (2-tailed)		.866
	N	56	56
PBL	Pearson Correlation	.023	1
	Sig. (2-tailed)	.866	
	N	56	56

c. Hubungan Kadar Leptin *Placenta* dengan Indeks Ponderal

Correlations

		Leptin <i>Placenta</i>	IP
Leptin <i>Placenta</i>	Pearson Correlation	1	.232
	Sig. (2-tailed)		.085
	N	56	56
IP	Pearson Correlation	.232	1
	Sig. (2-tailed)	.085	
	N	56	56

Lampiran 4



PROFIL PENULIS



Rini Febrianti, S.S.T., M.Keb., mengawali jenjang pendidikan dari seorang perawat kesehatan dari tamatan sekolah Perawat Kesehatan (SPK), melanjutkan pendidikan ke DIII kebidanan, D-IV Bidan Pendidik dan melanjutkan S2 Ilmu Kebidanan, dan sekarang sedang menempuh studi Doctoral di FKM universitas Indonesia, bekerja sebagai dosen kebidanan di sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) mulai pada tahun 2011. Selain sebagai staf pengajar, penulis juga aktif dalam penelitian di kementerian kesehatan dan kementerian tenaga kerja.

A. Publikasi

Judul	Tahun	Keterangan
"Faktor Determinan Vaksinasi Human Papiloma Virus (HPV) di Provinsi DKI Jakarta	2020	Hibah RISTEK BRAIN
<i>Cancer Cases in Hospitals of West Sumatera 2017-2019</i>	2020	Publish Internasional
Kunjungan Pasien Penyakit Cardiovaskuler Pada Puskesmas di Indonesia: Analisis Data Sistem Informasi Penyakit Tidak Menular 2015-2017	2020	Publish Nasional Terakreditasi
Gambaran Pendidikan dan Usia Ibu Hamil Terhadap Kunjungan Kehamilan K4 di Puskesmas Talang Bakung Kota Jambi	2020	Publish OJS
Faktor- Faktor Yang Mempengaruhi Wanita Usia Subur Terhadap Pemeriksaan Pap Smear di Poliklinik Kebidanan Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Manap Kota Jambi	2019	Publish OJS

77	Judul	Tahun	Keterangan
	Burden Of Cervical Cancer In Indonesia : <i>Findings From The Global Burden Of Disease Study 1990 - 2017</i>	2019	Publish Kongres Internasional
	<i>Program Of Cervical And Breast Cancer Screaning In West Sumatera, Indonesia</i> 2018	2019	Kongres Internasional
	Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Pengisian Partograf Secara Lengkap Oleh Bidan Praktek Mandiri di Wilayah Kerja Puskesmas Lubuk Begalung Padang Tahun 2019	2019	Publish OJS
	Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Pengisian Partograf Secara Lengkap Oleh Bidan Praktek Mandiri di Wilayah Kerja Puskesmas Lubuk Begalung Padang Tahun 2019	2018	Publish OJS
	Faktor - Faktor Risiko Yang Mempengaruhi Kejadian Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) di RSUP DR. M. Djamil Padang Tahun 2019	2018	Publish OJS
	Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Penggunaan IUD Post Placenta	2018	Publish OJS
	Perbedaan Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Gizi dan Status Ekonomi dengan Status Gizi Anak Balita di RW 01 Kelurahan Batung Taba Kecamatan Lubuk Begalung Kota Padang	2009	OJS
	Perbedaan Kadar Leptin Serum Placenta Terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir dari Ibu Obesitas Di Kota Padang	2017	Nasional

B. Daftar Seminar

No	Judul Kegiatan	Pelaksana	Waktu
1	Peran bidan dalam mencegah Stunting dalam masa pandemi covid-19	Universitas Baiturahmah	2020
2	Sehat dan produktif menuju new normal melalui pengendalian covid-19	Poltekes kemenkes Malang	2020
3	Peranan orang tua dalam menjaga stabilitas keluarga pada kondisi Pandemi (Aspek keuangan & Psikologi)	STikes mercu Bakti Padang	2020

No	Judul Kegiatan	Pelaksana	Waktu
4	Indonesia <i>Midwifery Education towards Global : indonesia-Japan Collaboration.</i>	Poltekes Kemenkes Pontianak	2020
5	Cegah stunting dan gizi buruk pada bayi dan balita masa Pandemi Covid-19	Poltekes Kemenkes Kendari	2020
6	Strategi PTS agar sustainable menghadapi era new normal	Aptisi Wilayah X Universitas Dinamika Bangsa	2020
7	<i>Conducting A Meta -Analysis research: An introduction"</i>	Ehsan Institute	2020
8	Strategi Membangun budaya mutu menuju kampus merdeka di era pandemi covid-19	Universitas Baiturahmah Padang	2020
9	Peran bidan dalam mempersiapkan pelayanan maternal neonatal pada massa pandemi covid-19 di Era New Normal	Poltekes Kemenkes Jambi	2020
10	Peran Bidan dalam meningkatkan kesejahteraan keluarga pada masa pandemi covid-19 melalui pemberdayaan perempuan	Poltekes Kemenkes Kupang	2020
11	Penyusunan Proposal Hibah Simlitabmas	Universitas Dharma wacan	2020
12	Sertifikasi Kompetensi dan <i>The Future of Profesional Accountant</i>	Politeknik Jambi	2020
13	<i>Continuity of midwifery care (COMC)</i> sebagai upaya optimalisasi kesejahteraan ibu dan bayi pada masa pandemi Covid-19	Poltekes Kemenkes Jakarta III	2020
14	Peran perguruan Tinggi Kesehatan Meningkatkan Kesiapan Masyarakat menuju new normal Indonesia	Poltekes kemenkes Jambi III	2020
15	Antisipasi <i>baby boom</i> pada masa pandemi covid-19	IBI Provinsi Jambi	2020
16	<i>How ToPrepare Your Manuscrip</i>	<i>Elsevier research Academy</i>	2020

No	Judul Kegiatan	Pelaksana	Waktu
17	Bimbingan teknis pengembangan kurikulum berorientasi kerangka kualifikasi nasional Indonesia (KKNI) dalam rangka implementasi SN DIKTI Pada era Industri	RISTEKDIKTI Wilayah X	8-8-2019
18	Pelatihan Item <i>Development, Item Review & Item Bank Administrator</i>	STikes Mercu Bakti	19-20 Maret 2012
19	Peran Tenaga Kesehatan dalam Pengendalian & Pencegahan Penyakit Menular DBD-Malaria	IBI Provinsi Palembang	29 September 2019
20	Peran Spsifik Bidan Dalam 1000 HPK	Morinaga Padang	1 September 2019
21	Pelatihan Penyusunan Kemampuan penulisan jurnal bagi dosen di lingkungan kopertis wilayah X tahun 2017	KEMENRISTEK DIKTI	5 Oktober 2017
22	<i>Celebrating life from the beginning of life</i>	Universitas Andalas	8 Oktober 2016
23	FIT Fetomaternal ke 15	Fit Fetomaternal	15 Maret 2014
24	How to write in indonesia language and how to read in english scientific paper	Universitas Andalas	27-28 April 2015
25	Mini USG Dasar <i>Obstetri-Ginecology</i> bagi dokter dilayanan Primer	Universitas Andalas	12 September 2015
26	<i>Early Life</i> Nutrisi dalam 1000 HPK	Universitas Andalas	26 September 2014
27	Penanggulangan anemia defisiensi besi seputar peri konsepsi, masa kehamilan, nifas dan menyusui	Universitas Andalas	7 September 2013
28	<i>Balancing of Mind, body and Soul for Midwifery</i>	STIKes Indonesia Maju	3 Juni 2012
29	<i>Good Teaching for Midwife</i>	STIKes Indonesia Maju	3 Juni 2012

C. Workshop

Judul Kegiatan	Pelaksana	Waktu Kegiatan
<i>Workshop Item Development</i> di Jurusan Kebidanan	AIPKIND	6 Januari 2014
<i>Of The 4 TH International Symposium on health and Research and 14 TH National Congress of Indonesia Public Health Association "Scientific Data and Politics in health Development"</i>	<i>Ministry Of Health Republic Of Indonesia</i>	28-30 November 2019
Pelatih di tempat kerja Koordinator pemagangan di Perusahaan	Kementerian Tenaga Kerja	6 Desember 2019
Pengelola Pelatihan pemagangan (Mentor) di Perusahaan	Kementerian Tenaga Kerja	22 September 2019

Serum Leptin Placenta: Menilik Perbedaan Kadar pada **Berat Bayi Baru Lahir** dari **Ibu Obesitas**

Hambatan pertumbuhan janin merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatal, yaitu Berat Badan Lahir Rendah (BBLR). Insiden BBLR di Indonesia cukup tinggi, yakni dengan persentase 11,2%. Leptin merupakan hormon yang mengatur nafsu makan. Leptin placenta memiliki fungsi pertumbuhan placenta dan pertumbuhan janin. Resistensi leptin pada ibu obesitas merupakan faktor risiko potensial yang menyebabkan terjadinya komplikasi dalam kehamilan dan berat bayi yang dilahirkan. Buku ini menyajikan referensi berbasis hasil riset mengenai perbedaan yang signifikan rerata kadar serum leptin placenta antara BBLR dari ibu obesitas dan bayi berat badan lahir normal. Diharapkan buku ini bisa menjadi sumber rujukan dan memperkaya khazanah ilmu pengetahuan di bidang kesehatan, terkhusus lagi di dunia kebidanan.

Penerbit Deepublish (CV BUDI UTAMA)
Jl. Kalurang Km 9.3 Yogyakarta 55581
Telp/Fax : (0274) 4533427
Anggota IKAPI (036/D/Y/2012)
✉ info@deepublish.co.id
📞 Penerbit Deepublish
📧 deepublish@deepublish.co.id
🌐 www.penerbitdeepublish.com



Kategori : Perinatologi

ISBN 978-603-02-4787-3



9 786230 247873

ORIGINALITY REPORT

38%

SIMILARITY INDEX

37%

INTERNET SOURCES

14%

PUBLICATIONS

14%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

scholar.unand.ac.id

Internet Source

13%

2

penerbitdeepublish.com

Internet Source

4%

3

www.scribd.com

Internet Source

2%

4

ecampus.poltekkes-medan.ac.id

Internet Source

2%

5

repository.ubharajaya.ac.id

Internet Source

1%

6

core.ac.uk

Internet Source

1%

7

jurnal.fk.unand.ac.id

Internet Source

1%

8

eprints.poltekkesjogja.ac.id

Internet Source

1%

9

vibdoc.com

Internet Source

1%

10

repository.unand.ac.id

Internet Source

1%

11	lp2m.undana.ac.id Internet Source	<1 %
12	digilib.umpalopo.ac.id:8080 Internet Source	<1 %
13	id.123dok.com Internet Source	<1 %
14	adoc.pub Internet Source	<1 %
15	digilibadmin.unismuh.ac.id Internet Source	<1 %
16	idoc.pub Internet Source	<1 %
17	docplayer.info Internet Source	<1 %
18	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	<1 %
19	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
20	es.scribd.com Internet Source	<1 %
21	repository.usu.ac.id Internet Source	<1 %
22	bidankarwati.blogspot.com Internet Source	<1 %
23	Submitted to Universitas Nasional Student Paper	<1 %

24	edoc.pub Internet Source	<1 %
25	repo.unand.ac.id Internet Source	<1 %
26	repository.helvetia.ac.id Internet Source	<1 %
27	eprints.unmerbaya.ac.id Internet Source	<1 %
28	archive.org Internet Source	<1 %
29	inajog.com Internet Source	<1 %
30	jurnalangka.fk.unand.ac.id Internet Source	<1 %
31	pt.scribd.com Internet Source	<1 %
32	fr.scribd.com Internet Source	<1 %
33	digilib.esaunggul.ac.id Internet Source	<1 %
34	ejr.stikesmuhkudus.ac.id Internet Source	<1 %
35	repository.unair.ac.id Internet Source	<1 %
36	digilib.unisayogya.ac.id Internet Source	<1 %

37	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	<1 %
38	repository.itekes-bali.ac.id Internet Source	<1 %
39	Submitted to University College London Student Paper	<1 %
40	eprints.umpo.ac.id Internet Source	<1 %
41	lib.ui.ac.id Internet Source	<1 %
42	Submitted to Keimyung University Student Paper	<1 %
43	ejournal.almaata.ac.id Internet Source	<1 %
44	repository.poltekkes-kdi.ac.id Internet Source	<1 %
45	ec.europa.eu Internet Source	<1 %
46	Submitted to Staffordshire University Student Paper	<1 %
47	Submitted to Universitas Respati Indonesia Student Paper	<1 %
48	repo.poltekkes-palangkaraya.ac.id Internet Source	<1 %
49	www.researchgate.net Internet Source	

<1 %

50

digital_collect.lib.buu.ac.th

Internet Source

<1 %

51

www.stikesmajapahit.ac.id

Internet Source

<1 %

52

Submitted to Universitas Prima Indonesia

Student Paper

<1 %

53

lib.unnes.ac.id

Internet Source

<1 %

54

Submitted to Kingston University

Student Paper

<1 %

55

repository.digilib.poltekkesaceh.ac.id

Internet Source

<1 %

56

repository.stikes-yogyakarta.ac.id

Internet Source

<1 %

57

"KORELASI KADAR INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I (IGF-I) SERUM MATERNAL DENGAN ANTROPOMETRI BAYI BARU LAHIR", 'STIKES Muhammadiyah Kudus'

Internet Source

<1 %

58

penguin77.blogspot.com

Internet Source

<1 %

59

repo.poltekkes-medan.ac.id

Internet Source

<1 %

60

Submitted to Heriot-Watt University

Student Paper

<1 %

61 dspace.cuni.cz
Internet Source

<1 %

62 www.catatanperawat.id
Internet Source

<1 %

63 repo-dosen.ulm.ac.id
Internet Source

<1 %

64 repositori.unsil.ac.id
Internet Source

<1 %

65 docplayer.com.br
Internet Source

<1 %

66 Submitted to Laureate Higher Education
Group
Student Paper

<1 %

67 Submitted to University of the Sunshine
Coast
Student Paper

<1 %

68 econ.appstate.edu
Internet Source

<1 %

69 perpustakaan.poltekkes-malang.ac.id
Internet Source

<1 %

70 staff.universitaspahlawan.ac.id
Internet Source

<1 %

71 Rizka Amalia, Azizah Nurdin, Jelita Inayah
Sari, Andi Irhamnia Sakinah. "HUBUNGAN

<1 %

LINGKAR LENGAN ATAS IBU HAMIL
TERHADAP ANTROPOMETRI BAYI BARU
LAHIR DI RUMAH SAKIT IBU DAN ANAK
ANANDA KOTA MAKASSAR", JURNAL
KEDOKTERAN, 2020

Publication

72	Submitted to Universitas Jenderal Achmad Yani Student Paper	<1 %
73	Submitted to University of Luton Student Paper	<1 %
74	yaniedu.blogspot.com Internet Source	<1 %
75	Submitted to University of Leicester Student Paper	<1 %
76	poltekkes-mataram.ac.id Internet Source	<1 %
77	download.atlantis-press.com Internet Source	<1 %
78	elibrary.almaata.ac.id Internet Source	<1 %
79	repository.stikesdrsoebandi.ac.id Internet Source	<1 %
80	repository.ub.ac.id Internet Source	<1 %
81	text-id.123dok.com Internet Source	<1 %

82	chodi-sud.com Internet Source	<1 %
83	ejournal-balitbang.kkp.go.id Internet Source	<1 %
84	ir.lib.uth.gr Internet Source	<1 %
85	repository.uinjkt.ac.id Internet Source	<1 %
86	Submitted to Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang Student Paper	<1 %
87	Submitted to University of Newcastle Student Paper	<1 %
88	doczz.net Internet Source	<1 %
89	pascasarjana.unpam.ac.id Internet Source	<1 %
90	repository.untar.ac.id Internet Source	<1 %
91	www.ao-academy.com Internet Source	<1 %
92	Submitted to Mansoura University Student Paper	<1 %
93	digilib.uin-suka.ac.id Internet Source	<1 %

94

Internet Source

<1 %

95

masrizalnet.blogspot.com

Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches < 17 words

Exclude bibliography Off

Rini_Serum_Leptin_Placenta_buku_Referensi.pdf

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

PAGE 20

PAGE 21

PAGE 22

PAGE 23

PAGE 24

PAGE 25

PAGE 26

PAGE 27

PAGE 28

PAGE 29

PAGE 30

PAGE 31

PAGE 32

PAGE 33

PAGE 34

PAGE 35

PAGE 36

PAGE 37

PAGE 38

PAGE 39

PAGE 40

PAGE 41

PAGE 42

PAGE 43

PAGE 44

PAGE 45

PAGE 46

PAGE 47

PAGE 48

PAGE 49

PAGE 50

PAGE 51

PAGE 52

PAGE 53

PAGE 54

PAGE 55

PAGE 56

PAGE 57

PAGE 58

PAGE 59

PAGE 60

PAGE 61

PAGE 62

PAGE 63

PAGE 64

PAGE 65

PAGE 66

PAGE 67

PAGE 68

PAGE 69

PAGE 70

PAGE 71

PAGE 72

PAGE 73

PAGE 74

PAGE 75

PAGE 76

PAGE 77

PAGE 78

PAGE 79

PAGE 80

PAGE 81

PAGE 82

PAGE 83

PAGE 84

PAGE 85

PAGE 86

PAGE 87

PAGE 88

PAGE 89

PAGE 90

PAGE 91

PAGE 92

PAGE 93

PAGE 94

PAGE 95

PAGE 96

PAGE 97

PAGE 98

PAGE 99

PAGE 100

PAGE 101

PAGE 102

PAGE 103

PAGE 104

PAGE 105

PAGE 106

PAGE 107

PAGE 108

PAGE 109

PAGE 110

PAGE 111

PAGE 112

PAGE 113

PAGE 114

PAGE 115

PAGE 116

PAGE 117

PAGE 118

PAGE 119

PAGE 120

PAGE 121

PAGE 122

PAGE 123

PAGE 124

PAGE 125

PAGE 126

PAGE 127

PAGE 128

PAGE 129

PAGE 130
