

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anemia pada bayi prematur

##### 2.1.1 Definisi

Anemia adalah keadaan konsentrasi hemoglobin yang berada dibawah rentang normal yang sesuai dengan umur dan jenis kelamin.<sup>1</sup> Neonatal anemia adalah konsentrasi hemoglobin atau hematokrit yang terdapat di bawah rata-rata umur post natal dan merupakan salah satu masalah utama pada BBL terutama pada kasus bayi berat lahir rendah (BBLR ) dan BBLSR yang berada di NICU. Nilai normal hematologi pada bayi lahir prematur adalah sebagai berikut.

**Tabel 2.** Nilai normal hematologi pada bayi prematur<sup>1</sup>

	24-25 mngg	26-27 mngg	28-29 mngg	30-31 mngg
Hb (g/dL)	19.4 ± 1,5	19,0 ± 2,5	19,3 ± 1,8	19,1 ± 2,1
Hematokrit	0,63 ± 0,04	0,62 ± 0,08	0,60 ± 0,07	0,60 ± 0,08
MCV(fl)	135 ± 0,02	132 ± 14,4	131 ± 13,5	127 ± 12,7
Retikulosit (x 10 <sup>9</sup> /L)	279 ± 23	454 ± 15	347 ± 12	27 ± 10
Trombosit (x 10 <sup>9</sup> /L)	150-450	150-450	150-450	150-450

Sumber: Oski FA

Berbeda dengan anemia pada umumnya, interpretasi abnormalitas hematologi pada neonatus dibuat berdasarkan interaksi genetik, penyakit bawaan dan faktor maternal dengan gangguan pada eritrosit fetus. Untuk menilai apakah

kadar Hb/Ht pada neonatus sudah cukup rendah hingga dapat disebut anemia, harus diperhatikan juga kondisi berat lahir, usia gestasi dan usia kronologis neonatus tersebut. Juga perlu mempertimbangkan spesifikasi eritropoesis neonatal, kondisi klinik dan risiko juga manfaat yang tersedia pada masing-masing pilihan pengobatan. Nilai rujukan kadar Hb pada beberapa kepustakaan hanya dicantumkan berdasarkan usia gestasi untuk hari pertama saja. Sedangkan pada kepustakaan lainnya menyebutkan bahwa rentang rujukan kadar Hb bayi prematur dengan hanya mempertimbangkan usia kronologisnya saja.<sup>9</sup>

Istilah anemia pada bayi prematur sebenarnya merupakan keadaan anemia postnatal yang ditemukan pada bayi prematur dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu dengan hitung jumlah retikulosit yang kurang dari normal dan konsentrasi eritropoietin (EPO) yang juga kurang dari normal. Bayi lahir prematur dengan berat 1200-2500 gram mencapai titik nadir lebih awal (5-10 minggu dibandingkan 6-12 minggu) dan memiliki tingkat Hb (8-10 g/dL dibandingkan 9.5-11 g/dL) beserta hematokrit ( 28% dibandingkan 30%) lebih rendah dibandingkan nilai yang diperoleh bayi cukup bulan (BCB). Bayi prematur dengan berat lahir yang rendah (<1200 gram) menunjukkan tingkat keparahan anemia yang lebih tinggi dengan pencapaian titik nadir dalam 4-8 minggu, tingkat Hb 6.5-9 g/dL dan hematokrit sebesar 21%.<sup>2</sup>

Oleh karena itu, perlu ditekankan perbedaan antara istilah anemia pada bayi prematur dan anemia fisiologi yang terjadi pada neonatal biasa. Terdapat penurunan jelas pada konsentrasi Hb yang biasanya terjadi pada BBLSR dan diasosiasikan terhadap tanda klinis abnormal yang membutuhkan transfusi

eritrosit allogenik. Anemia pada bayi prematur terutama dikarakterisasikan oleh penurunan EPO endogen, penurunan rentang hidup eritrosit, hiporegeneratif pada sumsum tulang dan gambaran eritrosit normositik dan normokromik.<sup>5,10</sup>

Pada banyak kasus, anemia pada bayi prematur dapat menghilang dengan sendirinya setelah 3 hingga 6 bulan paska kelahiran. Namun, tindakan medis tetap perlu dilakukan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang mungkin terjadi.

### **2.1.2 Epidemiologi**

Risiko anemia pada bayi prematur berbanding terbalik dengan kematangan umur gestasional dan berat lahir. Nyaris separuh dari bayi dengan umur gestasi kurang dari 32 minggu mengalami anemia pada bayi prematur.<sup>5</sup> Di Amerika Serikat, diperkirakan 10.000 bayi dilahirkan secara prematur dengan 600 bayi diantaranya termasuk golongan BBLSR. Nyaris 90% dari BBLSR ini akan mendapatkan setidaknya satu kali transfusi eritrosit. Dalam data yang terdapat di University of Iowa Hospitals & Clinic, nilai rata-rata selama tahun 2000 hingga 2005 mengenai transfuse eritrosit yang diberikan pada setiap BBLSR adalah 5.4 per bayi dibandingkan terhadap 1.1 per bayi untuk bayi prematur dengan berat lahir yang lebih besar (1001 - 1500 gram).<sup>11</sup>

Testosteron dipercaya memiliki sedikit peran yang bertanggung jawab terhadap tingkat hemoglobin yang sedikit lebih tinggi pada bayi laki-laki saat lahir namun efek ini tidak memiliki pengaruh signifikan dalam menurunkan risiko terhadap anemia pada bayi prematur.<sup>5</sup>

Di Indonesia, data mengenai angka kejadian anemia pada bayi prematur masih belum tersedia.

### 2.1.3 Etiologi

Beberapa faktor endogen (fisiologis) dan eksogen (non fisiologis) berkontribusi terhadap kejadian anemia pada bayi prematur. Faktor-faktor fisiologis yang berkontribusi adalah sebagai berikut:<sup>2,11</sup>

- Tingkat EPO Plasma yang rendah

Tingkat EPO plasma rendah adalah respon terhadap anemia yang diakibatkan oleh berkurangnya produksi EPO dan katabolisme EPO yang dipercepat. Mekanisme yang bertanggung jawab terhadap pengurangan output EPO pada bayi prematur hingga saat ini baru diketahui sebagian. Ketika proses transisi fetus dari lingkungan intrauterin yang hipooksia menuju lingkungan yang kaya akan oksigen, terjadi *downregulasi* pada produksi EPO. Transisi ini terjadi pada 3-4 bulan pertama paska lahir.

- Sensor titik pasang oksigen yang rendah (*liver -to kidney switch*)

Pada proses transisi tersebut juga terjadi pengalihan situs primer produksi EPO dari hati ke ginjal. Oleh karena itu, pada bayi prematur, situs primer produksi masih berada di hati alih-alih ginjal. Waktu pengalihan dari hati ke ginjal tersebut telah ditentukan saat peristiwa konsepsi dan tidak dipercepat saat kelahiran prematur. Hal ini merupakan kontributor penting terhadap kejadian anemia pada bayi prematur karena hati lebih kurang sensitif dari ginjal terhadap

hipoksia jaringan yang merupakan rangsangan untuk memproduksi EPO. Penurunan paska lahir pada produksi EPO menyebabkan penurunan sebesar 20% pada sel progenitor eritroid di sumsum tulang. Volume distribusi dan *EPO clearance* juga tinggi pada neonatus relatif terhadap dewasa. Hal ini juga dapat berkontribusi untuk mengurangi konsentrasinya di sirkulasi.

- Rentang hidup eritrosit yang pendek

Rentang waktu hidup eritrosit yang bersirkulasi di aliran darah pada neonatal lebih pendek dibanding eritrosit dewasa, yaitu hanya satu setengah hingga dua pertiganya. Se-sel dari bayi prematur mungkin hanya mampu bertahan hingga 35-50 hari saja. Hal ini sebabkan karena beberapa perbedaan perkembangan pada karakteristik metabolik dan sifat membrannya yang biasanya multiaktorial. Di antaranya termasuk pengurangan level *adenosine triphosphate* (ATP) intraselular, carnitine dan aktivitas enzim; peningkatan kerentanan terhadap peroksidasi lemak dan peningkatan kerentanan membran sel terhadap fragmentasi.<sup>5</sup>

- Pertumbuhan badan yang cepat

Pertumbuhan tubuh ekstrauterin yang sangat cepat dan tinggi selama bulan-bulan pertama kehidupan menyebabkan produksi eritrosit oleh sumsum tulang pada neonatal harus meningkat untuk memenuhi kebutuhan energi yang dibutuhkan.

Sebagai tambahan terhadap faktor fisiologis, faktor non fisiologis berkontribusi dalam pengembangan kejadian lanjutan anemia. Faktor-faktor ini memperburuk anemia pada bayi prematur dengan secara tajam mempercepat tingkat dan keparahan pengurangan Hb pada kondisi paska lahir. Sebagai hasilnya, faktor-faktor ini seringkali memiliki peran yang lebih besar terhadap pengembangan anemia secara klinis. Faktor-faktor non fisiologis yang berpengaruh tersebut adalah: <sup>2,11</sup>

- Flebotomi yang berlebih,

Beberapa bukti kuat menunjukkan bahwa kehilangan darah karena tindakan flebotomi terutama berperan dalam mengembangkan anemia ke tingkat lanjut dan terhadap jumlah transfusi eritrosit yang dibutuhkan oleh BBLR yang sangat sakit. Tata laksana perinatologi modern mengharuskan neonatal keadaan gawat agar dimonitor secara ketat dengan berbagai penilaian laboratorium seperti gas darah, elektrolit, hitung jumlah dan kultur. Bayi lahir prematur dengan berat badan kecil termasuk yang paling gawat dan membutuhkan pengambilan darah sampel yang paling sering sehingga kelompok inilah yang paling menderita kehilangan eritrosit secara proporsional yang paling besar karena volume sirkulasi eritrosit nya paling sedikit. Sebelumnya, volume rata-rata darah yang diambil tiap sampel berada pada kisaran 0.8-3.1 mL/kg per hari selama minggu-minggu pertama kehidupan bayi prematur yang membutuhkan perawatan intensif.

- Inadekuatnya intake nutrisi

Seperti yang telah disebutkan, pada bulan-bulan pertama kehidupan terjadi tingkat pertumbuhan yang amat pesat dan cepat sehingga dibutuhkan intake energi yang lebih besar. Kekurangan intake nutrisi yang cukup, terutama besi, dapat menjadi faktor risiko terjadinya anemia.

- Infeksi, Inflamasi

Infeksi dan inflamasi yang terjadi meningkatkan kebutuhan energi menjadi lebih tinggi serta meningkatkan risiko terjadinya perdarahan internal yang menyebabkan pengembangan kejadian anemia.

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Semua neonatus, baik pada BCB maupun bayi prematur, mengalami penurunan sirkulasi eritrosit selama 8 hingga 10 minggu setelah kelahiran dan juga terdapat penurunan konsentrasi Hb secara gradual dan progresif. Pada BCB, titik nadir hemoglobin jarang turun di bawah 10g/dL pada umur 10 hingga 12 minggu. Oleh karena itu, penurunan level hemoglobin pada BCB ditoleransi dengan baik dan tidak memerlukan terapi. Anemia ini sering disebut dengan istilah "anemia fisiologis neonatal". Kondisi fisiologis tersebut terjadi karena beberapa faktor. Faktor utamanya dipercayai karena peningkatan oksigenasi jaringan akibat proses transisi dari ketergantungannya terhadap plasenta kepada ketergantungan terhadap paru-paru untuk pertukaran oksigen.<sup>2,12</sup>

Setelah kelahiran, ketergantungan berpindah dari plasenta menuju paru-paru. Terdapat peningkatan yang tiba-tiba dan mendadak pada tekanan oksigen yang terjadi saat Hb di arteri tersaturasi penuh terhadap oksigen. Sebaliknya, penurunan bersifat lebih tajam (titik nadir pada minggu 4-6) dan konsentrasi hemoglobin turun bahkan lebih rendah pada bayi yang dilahirkan secara prematur-hingga mencapai nilai 8 g/dL pada bayi dengan berat lahir 1 hingga 1,5 kg dan 7g/dL pada bayi dengan berat lahir di bawah 1 kg. Akibatnya, karena penurunan konsentrasi hemoglobin yang banyak terjadi di BBLSR itu sering dihubungkan dengan gejala klinis dan kebutuhan terhadap transfusi eritrosit allogenik. Oleh karena itu, anemia pada bayi prematur dapat dianggap sebagai proses yang patologis yang berbahaya.<sup>11,12</sup>

Faktor fisiologis banyak berperan pada proses patogenesis anemia pada bayi prematur. Karena BBLSR dilahirkan sebelum trimester ketiga dari gestasi, sebagian besar dari besi yang dimiliki diambil dari ibu dan sangat berperan dalam eritropoiesis fetalintrauterin. Pertumbuhan badan ekstrauterin terjadi sangat cepat saat bulan-bulan pertama kehidupan dan produksi eritrosit di sumsum tulang neonatus pun harus meningkat. Telah diterima secara luas bahwa rentang hidup eritrosit neonatal di dalam sirkulasi lebih pendek daripada eritrosit dewasa oleh karena beberapa perbedaan perkembangan pada proses metabolik dan karakteristik membran di eritrosit neonatal apabila dibandingkan dengan eritrosit dewasa. Pada dewasa sehat, ukuran tubuh stabil sehingga volume darah lebih konstan.<sup>11</sup>



Terdapat penemuan bahwa intake protein yang inadkuat juga memegang peranan penting dalam kejadian anemia pada bayi prematur. Hal ini didokumentasikan pada penelitian dimana BLSR yang ditangani dengan atau tanpa r-HuEPO, walaupun suplementasi protein tampak memberikan kesan yang lebih penting pada bayi dengan r-HuEPO daripada yang tidak diberi r-HuEPO. Roönnholm dan Siimes merupakan yang pertama kali menunjukkan bahwa penurunan normal paska lahir pada tingkat Hb dapat diatenuasi hingga 1.0 sampai 1.5 g/dL (0.62 hingga 0.93 mmol/L) pada BLSR yang menerima 3.5 to 3.6 g/kg protein per hari dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima 1.8 hingga 1.9 g/kg per hari. Kesimpulan yang dapat diambil adalah bahwa intake protein yang lebih rendah bersifat inadkuat untuk produksi eritrosit dan EPO yang optimal.<sup>12</sup>

## **2.1.5 Diagnosis**

### **2.1.5.1 Manifestasi klinis**

Banyak manifestasi klinis yang ditemukan disebabkan karena anemia pada bayi prematur namun kebanyakan tidak bersifat spesifik maupun diagnostik. Gejala tersebut termasuk sebagai berikut:<sup>5</sup>

- Buruknya kenaikan berat badan walaupun *intake* kalori yang adekuat
- Gejala kardiorespratori termasuk takikardia, takipneu dan bising jantung
- Pengurangan aktivitas, lethargi dan sulitnya pemberian makan secara oral

- Kenaikan episode apneu , bradikardia dan periodik napas yang memburuk ketika mekanisme kompensasi mengalami kegagalan
- Metabolik asidemia - Peningkatan asam laktat yang terjadi secara sekunder akibat peningkatan metabolisme anaerob seluler sebagai respon terhadap keadaan jaringan yang hipoksia

Peningkatan jumlah hitung retikulosit yang terjadi pada anemia pada bayi prematur merupakan indikator pertama bahwa kejadian anemia mendekati fase resolusi.<sup>13</sup>

#### **2.1.6 Penatalaksanaan**

- **Transfusi *Packed Red Cells (PRC)***

Hingga saat ini terapi pilihan utama pada bayi prematur yang mengalami anemia adalah tranfusi PRC.<sup>9,11,12</sup>Bayi prematur merupakan salah satu populasi pasien terbanyak yang mendapatkan transfusi. Kebutuhan transfusi ini makin meningkat seiring frekuensi tingkat flebotomi yang dilakukan dan seringnya terjadi pada minggu pertama kehidupan bayi. <sup>9, 14</sup>

Petunjuk tatalaksana transfusi PRC kepada bayi prematur masih kontroversial dan dilakukan dengan cara yang bermacam-macam. Kurangnya pendekatan universal ini disebabkan oleh masih terbatasnya pemahaman akan biologi molekuler dan seluler dari proses eritropoiesis selama periode perinatal dan tidak lengkapnya pengetahuan mengenai respon proses fisiologi yang terjadi saat transisi dari lingkungan fetus.

Secara umum, transfusi PRC diberikan untuk menjaga tingkat hemoglobin darah atau hematokrit. Terapi ini diyakini bekerja optimal untuk setiap kondisi klinik bayi.<sup>11</sup> Kebanyakan transfusi yang diberikan berbentuk volume kecil (10-20mL/kg berat badan) dengan level hematokrit sekitar 55 hingga 60 persen.<sup>15</sup>

- **Pemberian Eritropoeitin Rekombinan**

Pemberian terapi ini didasari dari terjadinya rendahnya level EPO plasma dan sel progenitor ERITROSITY yang responsif pada bayi prematur. Tidak cukupnya kuantitas EPO plasma merupakan penyebab utama terjadinya anemia maka amat logis bila diperkirakan bahwa r-HuEPO dapat mengoreksi defisiensi EPO dan secara efektif menangani anemia pada bayi prematur. Namun, secara umum, penggunaan r-HuEPO masih tidak secara luas dipakai karena efikasinya tidak lengkap. Walaupun begitu, klon progenitor erithroid dari neonatus berespon secara baik pada r-HuEPO invitro. Selain itu, r-HuEPO dan besi secara efektif menstimulasi erithropoiesis in vivo sebagaimana yang ditunjukkan pada hasil laboratorium yaitu meningkatnya jumlah retikulosit. Sayangnya, penggunaan terapi r-HuEPO masih belum dapat menggantikan peran transfusi RBC. Walaupun begitu, beberapa laporan menyebutkan bahwa r-HuEPO berhasil menjaga tingkat hematokrit lebih dari 30% tanpa diperlukan transfusi PRC.<sup>15</sup>

### 2.1.7 Tindakan Prevensi

Karena sedikitnya manfaat dari pemberian terapi EPO dan kemungkinan meningkatnya risiko kejadian retinopati prematuritas, pemberian EPO tidak begitu dianjurkan.

Berikut merupakan strategi pencegahan anemia pada bayi prematur:<sup>10,13</sup>

- Mengurangi kehilangan darah akibat flebotomi  
Anemia iatrogenik akibat berulangnya pengambilan darah untuk keperluan laboratorium sangat sering terjadi pada bayi prematur. Pada minggu-minggu awal paska kelahiran ketika kesakitan kardiorespiratori pada puncaknya, tindakan ini makin intens sehingga kehilangan darah akibat flebotomi secara tipikal merupakan kontributor paling penting bagi kejadian anemia pada bayi prematur dan sebab utama dibutuhkannya transfusi.<sup>9,11,14</sup> Strategi untuk mengurangi kehilangan darah akibat flebotomi termasuk *microsampling*, *batching blood labs*, pengambilan sampel dari darah tali pusar untuk pemeriksaan laboratorium segera (misal *crossmatch*, golongan darah), hanya melaksanakan prosedur pemeriksaan yang benar-benar dibutuhkan, secara hati-hati memonitor kehilangan darah akibat flebotomi dan penggunaan alat tes darah yang dioperasikan secara *bedside* atau *point of care*. Masing-masing dapat menurunkan rata-rata volume tranfusi hingga sebanyak 43% dan 46% pada bayi dengan berat lahir kurang dari 1 kg. Penggunaan *in line umbilical arthery catheter analyser* juga

secara signifikan mengurangi jumlah eritrosit yang diambil apabila dibandingkan dengan bayi yang diperiksa dengan metode laboratorium reguler pada minggu pertama kehidupan. Namun, strategi ini sangat bergantung pada alat-alat yang canggih dan terbatas pada kondisi ekonomi sehingga hanya dapat dilakukan pada fasilitas kesehatan yang sudah sangat maju.<sup>10,11</sup>

- Meningkatkan transfusi plasenta

Metode utama untuk meningkatkan transfusi plasenta ialah dengan menunda penjepitan tali pusar dan *umbilical cord milking*. Perbedaan utama antara keduanya terdapat pada mekanisme perpindahan darah ke bayi. Penundaan penjepitan tali pusar merupakan mekanisme transfer pasif volume darah tambahan pada laju yang rendah, seringnya diakibatkan oleh kontraksi rahim sedangkan *Umbilical Cord Milking* (UCM) merupakan transfer aktif volume darah tambahan yang terjadi pada laju cepat dan waktu yang singkat.<sup>10</sup>

- Penundaan penjepitan tali pusar

*American College of Obstetrician and Gynecologists* merekomendasikan 30 hingga 60 detik penundaan dalam penjepitan tali pusar pada semua kelahiran prematur karena manfaatnya, diantaranya peningkatan volume darah, penurunan kebutuhan transfusi dan penurunan insidensi IVH pada bayi

prematuur. Hal ini juga dianjurkan oleh *European Consensus Guideline on Resuscitation of the Preterm Infant*.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa praktik ini dapat menyebabkan resusitasi yang terlambat dan kehilangan panas pada bayi dengan berat lahir lebih rendah atau umur gestasi yang lebih singkat. Namun, sudah diketahui secara luas bahwa bayi yang memerlukan resusitasi juga memerlukan transfusi plasenta lebih tinggi dari bayi lahir sehat. Walaupun begitu, penggunaan rutin UCM pada BLSR tidak dianjurkan karena kekhawatiran mengenai keamanannya karena cepatnya perubahan volume darah dapat berakibat buruk kepada bayi tersebut<sup>10</sup>

- *Umbilical cord milking*

Merupakan terapi alternatif selain penundaan penjepitan tali pusar, dimana pelaksanaannya yaitu tali pusar yang belum dijepit diremas dan darah didorong ke arah bayi beberapa kali sebelum akhirnya dijepit.<sup>10</sup>

### **2.1.8 Dampak anemia pada bayi prematur terhadap pertumbuhan**

Pertumbuhan selama bulan-bulan kehidupan pertama paska kelahiran terjadi sangat cepat, baik pertumbuhan otak maupun tubuh, membutuhkan pasokan energi dan metabolisme yang relatif tinggi. Metabolisme energi selular bergantung pada oksigen.<sup>16</sup> Hampir semua bayi yang lahir pada keadaan prematur mengalami fase tumbuh kejar untuk mengompensasi ketinggalan dalam

pertumbuhan. Keadaan anemia yang terjadi pada bayi prematur lebih lanjut mengurangi metabolisme energi yang bergantung pada oksigen yg sangat dibutuhkan pada masa kritis ini sehingga kemungkinan terjadinya defisit energi sangat besar. Lebih lanjut defisit energi ini dapat mengakibatkan gangguan pada kemampuan kognitif dan kecacatan pada pertumbuhan linear. Salah satu bentuk kecacatan yang dapat terjadi adalah retinopati prematuritas yang banyak dihubungkan dengan defisit pertumbuhan lingkaran kepala paska kelahiran<sup>17</sup>

Efek dari gangguan yang terjadi pada masa ini juga sesuai dengan hipotesis Barker yang menyatakan bahwa faktor lingkungan selama masa kehidupan prenatal dan postnatal memiliki efek yang esensial pada *programming* sinyal intraselular, interaksi sel ke sel dan jalur metabolik.<sup>18</sup>

## **2.2 Status Pertumbuhan**

Menurut Watson dan Lowery, pertumbuhan berarti kenaikan ukuran fisik secara keseluruhan maupun bagian-bagiannya. Pertumbuhan dapat diukur dalam sentimeter, kilogram. Sedangkan menurut Juan Comas, pertumbuhan adalah manifestasi objektif dari hiperplasi dan hipertrofi organisme yang terdiri dari jaringan dan ditentukan oleh ukuran badan paska kelahiran. Kenaikan pada ukuran tubuh dibatasi oleh faktor genetik dan faktor dasar lain yang telah ditentukan. Walaupun demikian, juga dipengaruhi oleh faktor eksogen lainnya seperti diet, ras, lingkungan dan lain sebagainya.<sup>19</sup>

Pemantauan status pertumbuhan merupakan pedoman pokok pada ilmu kesehatan anak.<sup>20</sup> Penilaian pertumbuhan adalah elemen pengawasan kesehatan

anak yang sangat esensial dan dapat berperan sebagai instrumen untuk mengantisipasi terjadinya kejadian kesakitan.

Pertumbuhan diinilai dengan pengukuran antropometrik. Pada bayi dan anak dapat dilakukan dengan menimbang berat badan, mengukur panjang dan lingkaran kepala anak. Penimbangan setiap bulan dilakukan secara teratur untuk usia di bawah 1 tahun. Berdasarkan kurva pertumbuhan dari NCHS, berat badan bayi meningkat dua kali lipat dari berat lahir hingga usia 6 bulan dan meningkat tiga kali lipat pada usia 12 bulan. Pengukuran berat badan sesuai umur merupakan pengukuran antropometrik yang paling sering dilakukan.<sup>21</sup>

Laju pertumbuhan merupakan kenaikan pertumbuhan dalam unit waktu. Perbandingan tinggi dan berat anak dengan bagan pertumbuhan dapat digunakan untuk menentukan apakah seorang anak masih dalam batasan normal. Pengawasan pola pertumbuhan sangat penting pada *assesment* awal faktor-faktor yang memengaruhi pertumbuhan.<sup>19</sup>

Untuk bayi cukup bulan, ukuran saat lahir menggambarkan pengaruh lingkungan uterus sedangkan ukuran umur 2 tahun berhubungan dengan pengaruh dari genetik.<sup>3</sup>

### **2.2.1 Pertumbuhan Prenatal**

Pada saat kelahiran, bayi dapat memiliki berat dan/ atau panjang yang sesuai bagi umur gestasi (Cukup Masa Kehamilan/SMK), kecil bagi umur gestasi (Kecil Masa Kehamilan/KMK) atau besar bagi umur gestasi (Besar Masa Kehamilan/BMK). Idealnya pemisahan pada KMK dapat secara baik



membedakan antara bayi yang memiliki risiko tinggi pada morbiditas dan mortalitas, perburukan pertumbuhan jangka pendek dan jangka rendah dan bayi yang memiliki risiko rendah. Walaupun demikian, pada praktiknya, terdapat berbagai macam klasifikasi yang didasarkan oleh kriteria statistik yang berubah-ubah. Neonatologist sering menggunakan 5th atau 10th percentil untuk umur gestasional karena klasifikasi ini berkaitan erat dengan permasalahan tumbuh kembang di masa depan. Di dalam populasi KMK sendiri, terdapat tiga subgrup yang dapat dibedakan yaitu bayi dengan berat tubuh rendah tapi panjang badan sesuai umur gestasi, bayi dengan panjang tubuh rendah tapi berat normal bagi umur gestasi dan bayi dengan kombinasi dari keduanya. Pola pertumbuhan dari ketiga subgrup ini berbeda dan diantaranya kelompok terakhir memiliki keluaran neurologik yang paling buruk.<sup>22,28</sup>

Sebelumnya, KMK dan IUGR (*Intrauterine Growth Retardation*) digunakan untuk mendeskripsikan keadaan yang sama namun sekarang terdapat konsensus bahwa terminologi IUGR harus dibatasi hanya untuk proses penurunan tingkat pertumbuhan intrauterin yang dideteksi (biasanya lebih disukai) dengan pengukuran ultrasound. Jika kondisi tersebut berlanjut atau cukup buruk maka dapat berakibat kelahiran bayi KMK. KMK hanya mengacu kepada kondisi saat kelahiran. Ketika pola pertumbuhan prenatal tidak diketahui, KMK dapat dianggap sebagai proksi untuk IUGR.<sup>22</sup>

Untuk mengelompokkan klasifikasi prematuritas, perkiraan umur gestasi yang dipercaya sangat dibutuhkan. Biasanya umur gestasi didapat dari

mengombinasi informasi hari terakhir menstruasi dan pemeriksaan ultrasound awal tapi kedua hal tersebut kurang dapat dipercayai.<sup>1,22</sup>

Untuk klasifikasi KMK/BMK dan SMK, data antropometrik dibandingkan dengan bagan referensi untuk umur gestasi. Idealnya, data referensi yang terbaru dari populasi yang sama atau mirip dibutuhkan. Referensi pilihan populasi juga memiliki pengaruh yang besar dalam proses pengelompokan terutama pada bayi prematur.<sup>22</sup>

### **2.2.2 Pertumbuhan postnatal**

Pada minggu-minggu pertama kehidupan, bayi lahir prematur sering mengembangkan defisit energi dan protein gabungan meskipun telah diberikan intake suplemen kalori dan protein yang dianjurkan. Bahkan dengan regimen parenteral aktif dan/atau pemberian makanan secara enteral dini, hal ini masih dapat menyebabkan kegagalan pertumbuhan postnatal yang cukup substansial. Pola pertumbuhan yang umum diawali dengan kehilangan berat badan paska lahir (paling rendah pada hari ke 4-7) dan diikuti puncak tertinggi pada kecepatan pertumbuhan menyerupai laju pertumbuhan intrauteri yang dimulai minggu kedua kehidupan. Berat badan lahir biasanya didapatkan kembali pada hari ke 8 hingga 24 kehidupan namun dapat lebih awal pada bayi dengan berat lahir yang lebih besar. Pada BBLSR biasanya, bayi memiliki berat lebih kecil dari 10th percentile pada usia gestasi minggu ke 36 dan memiliki berat rata-rata pada usia gestasi minggu ke 40. Pada studi kohort yang dilakukan berdasarkan rendahnya berat lahir, secara relatif bayi KMK memiliki efek negatif terhadap hasil pertumbuhan.<sup>22</sup>

Walaupun berat badan merupakan parameter yang paling sering digunakan pada minggu-minggu pertama ini, restriksi pertumbuhan ektrauterin pada panjang dan lingkaran kepala juga dapat ditemukan. Walaupun bayi prematur biasanya lebih ringan dan pendek daripada bayi cukup bulan, tidak ada perbedaan berarti yang dapat ditemukan pada total massa adiposa.<sup>22</sup>

### **2.2.3 Faktor-faktor yang memengaruhi pertumbuhan**

Pertumbuhan bayi merupakan kesinambungan dari pertumbuhan intrauterin. Apabila terjadi hambatan pertumbuhan intrauterin, pertumbuhan paskakelahiran dapat terjadi dalam dua cara yaitu *catch up growth* (tumbuh kejar) atau pada laju normal postnatal (tanpa *catch up growth*). Tumbuh kejar pada enam bulan pertama kehidupan berhubungan dengan periode pertumbuhan intrauterin yang buruk dan dipengaruhi oleh ketersediaan makanan postnatal. Mekanisme yang menjelaskan fenomena tumbuh kejar ini masih belum dapat diketahui namun sepertinya tidak dipengaruhi oleh hormon pertumbuhan.

Pertumbuhan prenatal dan postnatal pada 6 bulan pertama kehidupan telah diketahui berperan esensial baik pada pertumbuhan bayi (0-2 tahun) dan perkembangan lanjutannya. Walaupun demikian, penelitian mengindikasikan bahwa kenaikan berat badan yang terlalu cepat saat bayi berhubungan dengan kenaikan risiko obesitas selama masa kanak-kanak dan dewasa.<sup>23</sup>

Faktor-faktor yang memengaruhi pertumbuhan terutama pada enam bulan awal kelahiran adalah:

- Riwayat merokok

Merokok selama kehamilan dihubungkan dengan rendahnya berat lahir, pendeknya panjang tubuh dan kecilnya lingkaran kepala saat lahir. Efek ini bertahan hingga 6 bulan pertama kehidupan dengan peningkatan berat pada usia 6 bulan yang berkorelasi dengan peningkatan rokok yang dikonsumsi selama kehamilan. Hal ini terjadi karena bayi yang pertumbuhannya intrauterinnya terhambat karena riwayat ibu merokok akan cenderung untuk tumbuh lebih cepat postnatal sebagai kompensasi.<sup>24</sup>

- Lama Gestasi

Panjang waktu gestasi merupakan peran penting untuk menentukan ukuran bayi usia 6 bulan. Kelahiran yang terjadi saat usia gestasi berumur 37 hingga 42 minggu (bayi cukup bulan) memberikan kenaikan pada rata-rata berat badan yaitu sebesar 500-750 gram.<sup>24</sup>

- Status sosioekonomi

Kelas sosial juga memiliki efek pada ukuran bayi usia 6 bulan yang tidak berhubungan dengan status merokok dan praktik pemberian makanan, Efek praktik pemberian makanan akan konsisten dengan ASI untuk melindungi bayi dari kenaikan berat badan secara cepat dan berlebih pada 6 bulan pertama kehidupan.<sup>24</sup>

- Status nutrisi ibu sebelum dan selama kehamilan

*Overweight* dan *underweight* sebelum kehamilandihubungkan dengan aspek yang berbeda dalam pertumbuhan berat pada bayi.

Rendahnya peningkatan berat badan selama kehamilan juga merupakan faktor risiko yang penting.<sup>25</sup> Karena sedikitnya keberaadaan data mengenai berat badan ibu pre kehamilan dan tingginya risiko *memory recall bias*, pengukuran LiLA (Lingkar Lengan Atas) digunakan sebagai indikator mengenai status gizi selama kehamilan yang lebih akurat.<sup>26</sup>

- Ukuran maternal dan paternal

Pada tiga pengukuran antropometri pada umur 6 bulan, perawakan maternal dan paternal berpengaruh paling besar terhadap ukuran bayi. Untuk berat dan lingkar kepala, faktor maternal lebih berpengaruh dibanding paternal. Sementara untuk panjang, keduanya berpengaruh hampir sama.<sup>25</sup>

- Paritas

Pada beberapa penelitian, ditemukan bahwa paritas merupakan faktor risiko dalam menentukan status KMK pada bayi saat lahir dan juga dihubungkan dengan pengurangan pada *weight-for-age Z-score* dan *weight-for-length Z-score*.<sup>22</sup>

#### **2.2.4 Pertumbuhan pada bayi prematur**

Masa gestasi dan berat badan lahir merupakan indikator kesehatan bayi baru lahir. Namun perlu dipahami bahwa konsep bayi berat lahir rendah tidak sama dengan prematuritas. Hubungan antara umur kehamilan dan berat lahir mencerminkan kecukupan pertumbuhan uterine. Masalah lebih sering ditemui pada bayi prematur dan BBLR dibanding BCB dan bayi berat lahir normal.<sup>27</sup>

Ukuran saat lahir ditentukan oleh dua elemen penting yaitu fungsi plasenta dan lamanya kehamilan. Berat lahir rendah dikaitkan dengan variasi dari penyakit peri-dan post natal, pertumbuhan yang terlalu cepat pada janin juga dikaitkan dengan morbiditas yang signifikan pada saat neonatal dan masa berikutnya. Pencegahan terhadap pertumbuhan intrauterin yang buruk dan kelahiran yang preterm tergantung pada masalah-masalah yang telah terdeteksi melalui pemeriksaan antenatal.<sup>27</sup>

Pada bayi prematur, penarikan diagnosis kegagalan pertumbuhan harus dihindari dengan mengurangi minggu-minggu prematuritas dari umur pasca lahir pada saat menggambarkan parameter pertumbuhan. *Adjusted age* atau umur koreksi digunakan untuk plotting parameter pertumbuhan dan menilai perkembangan, sampai umur kronologis mencapai 2 tahun.<sup>1</sup> Setelah bayi berumur lebih dari 2 tahun, bagan pertumbuhan standar dapat bagi umur kronologis dapat digunakan.<sup>27</sup> Grafik pertumbuhan khusus yang didasarkan pada masa kehamilan bukannya kronologis umur telah banyak dikembangkan untuk bayi mulai dari usia gestasi 26 minggu.<sup>3</sup> Panjang, berat dan *bone mass density* ditemukan lebih rendah pada bayi prematur dibandingkan dengan bayi cukup bulan pada 12 bulan pertama umur koreksi dengan populasi terburuk yaitu bayi prematur ekstrem.<sup>28</sup>

### **2.2.5 Tumbuh Kejar (*Catch-up Growth*)**

Tumbuh kejar dapat didefinisikan sebagai kecepatan tertinggi di atas batas normal pada statistik untuk usia dan atau kematangan selama jangka waktu tertentu setelah terjadinya periode hambatan pertumbuhan. Hambatan pertumbuhan ini biasanya terjadi sebelum umur dua tahun dan dapat disebabkan

oleh bayi lahir KMK, bayi prematur maupun terdapat masalah kesehatan cukup berat yang dapat menghambat proses pertumbuhan normal.<sup>29</sup>

Terminalogi tumbuh kejar secara lebih jauh diartikan sebagai kecepatan pertumbuhan (pertambahan berat badan, pertambahan panjang badan, pertambahan lingkar kepala) yang lebih besar daripada rata-rata usia kronologis, jenis kelamin berdasarkan rentang tinggi normal dari populasi.<sup>29</sup>

Tumbuh kejar dapat juga diartikan sebagai melewati skor SD  $1 > -2$  SDS dari populasi referensi namun pada penelitian lainnya perubahan  $1 > 0,67$  juga dapat digunakan. Mirip dengan terminologi bayi lahir KMK, nyaris 80% dari bayi lahir prematur menunjukkan tumbuh kejar pada parameter berat badan, panjang tubuh dan lingkar kepala setelah kegagalan inisiasi tumbuh pada paskalahir. Proses ini biasanya dimulai pada awal masa bulan-bulan pertama kehidupan dan diselesaikan pada 2 tahun pertama kehidupan. Walaupun demikian, subyek bayi prematur dengan tumbuh kejar yang telat dapat ditemukan sepanjang masa kanak-kanak bahkan pada masa dewasa.<sup>22</sup>

Tumbuh kejar biasanya pertama ditemukan pada pertumbuhan lingkar kepala bayi dan diikuti pertumbuhan berat badan dan panjang badan. Bayi prematur dengan riwayat IUGR dan tidak mengalami tumbuh kejar memiliki resiko lebih tinggi dalam mengalami keterlambatan perkembangan dan masalah kesehatan lainnya dibandingkan dengan bayi prematur dengan laju pertumbuhan normal. Bahkan pada masa dewasa, anak-anak yang lahir prematur dapat memiliki

bentuk tubuh yang lebih kecil dari mereka yang lahir cukup bulan. Menarche pada anak perempuan yang dilahirkan secara prematur juga terjadi lebih lambat.<sup>27</sup>

Pada bayi lahir prematur, pertumbuhan awal dan potensi genetik sebagaimana yang digambarkan pada tinggi parental berperan penting untuk tumbuh kejar pada tinggi meskipun pengaruh ini dapat berbeda pada durasi tertentu saat gestasi.

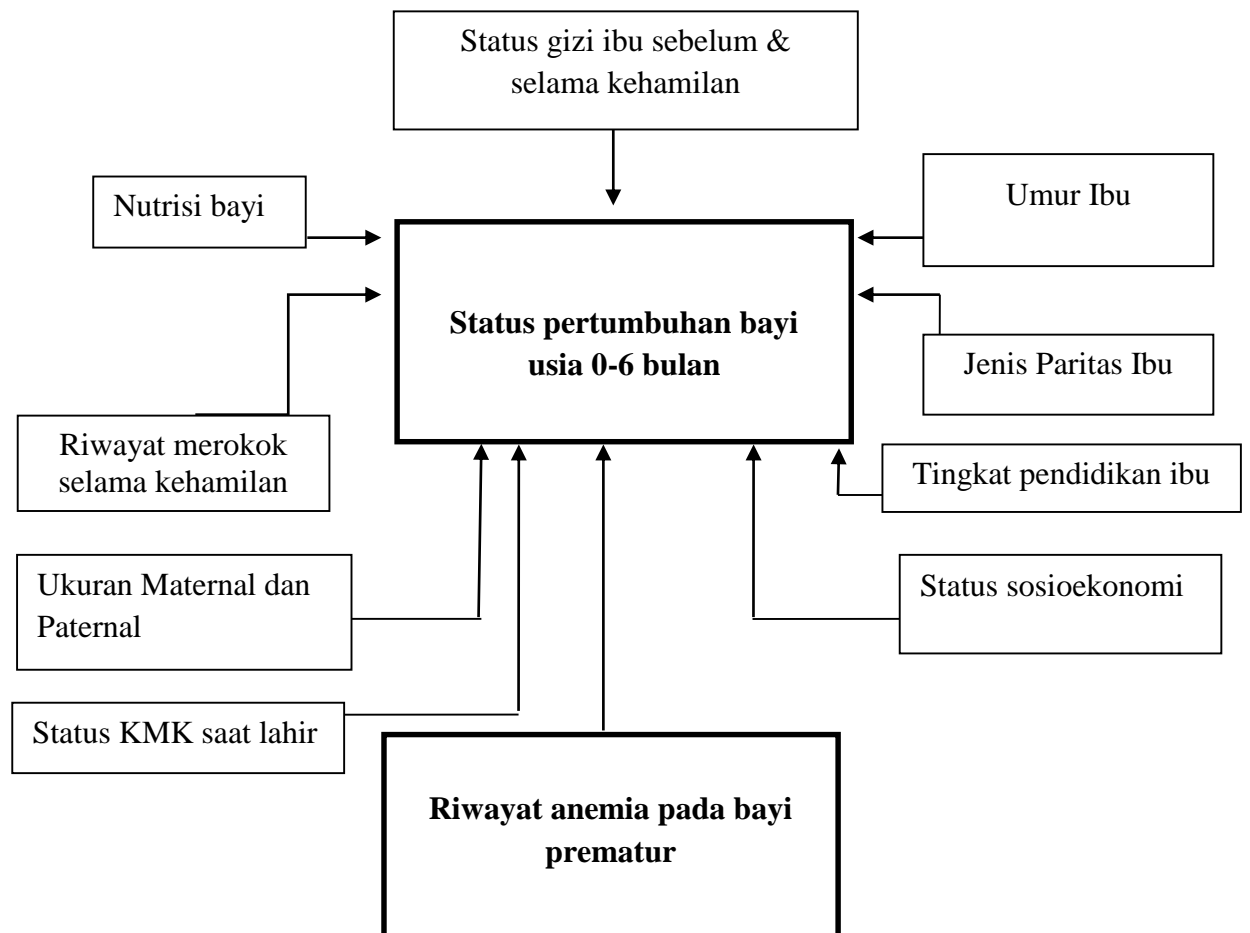
### **2.2.6 Kegagalan Pertumbuhan Postnatal**

Situasi non fisiologis dari kelahiran prematur membuat sulit untuk menyediakan referensi pertumbuhan post natal yang sesuai untuk membedakan kegagalan pertumbuhan postnatal dari pertumbuhan yang memang normal untuk kelompok spesifik ini. Referensi pertumbuhan yang terpisah telah banyak disarankan namun secara umum masih sering digunakan bagan berat badan, panjang badan dan lingkar kepala yang didasarkan umur gestasi.

Kegagalan pertumbuhan postnatal didefinisikan sebagai berat di bawah 10th centile pada usia gestasi koreksi 36 minggu atau sebagai pengurangan skor-z pada  $1 > 2$  antara kelahiran dan usia gestasi koreksi 36 minggu.<sup>22</sup>

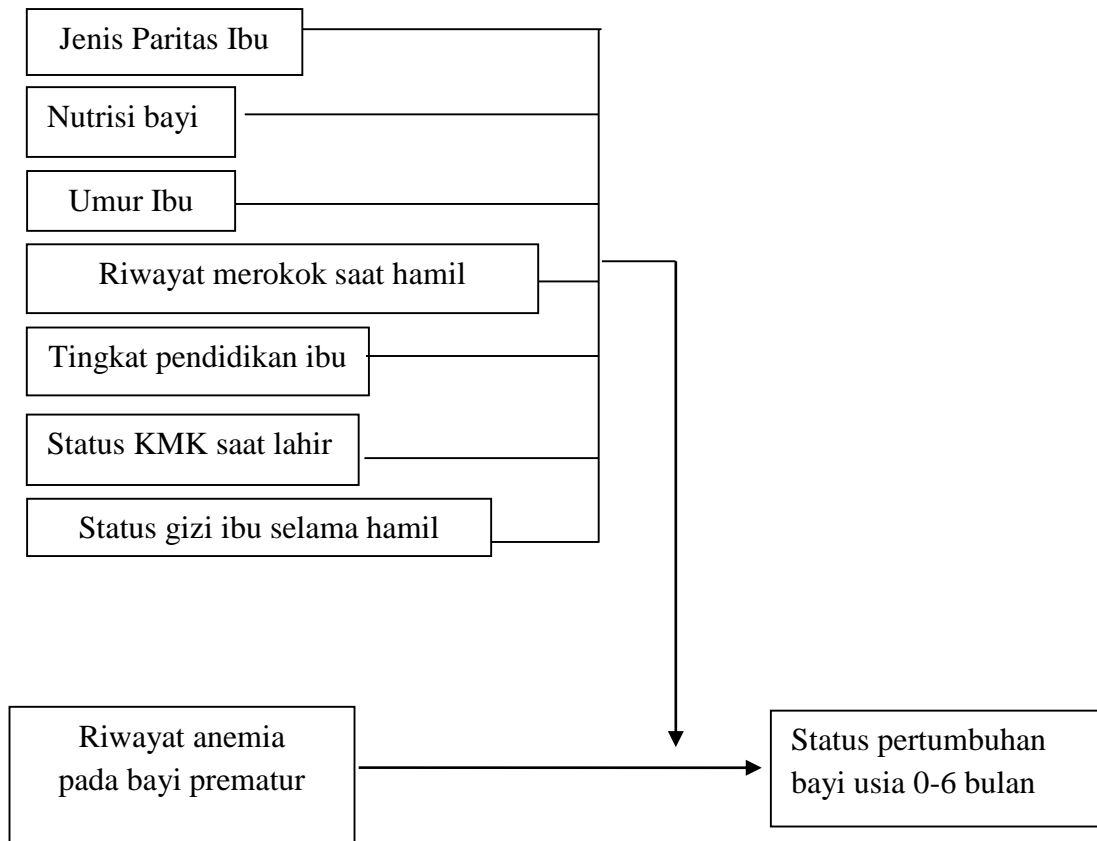


### 2.3 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori

## 2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

Pada penelitian ini, status pertumbuhan pada bayi prematur berperan sebagai variabel terikat dan riwayat anemia sebagai variabel bebas. Variabel perancu adalah jenis paritas ibu, nutrisi bayi, umur ibu, riwayat merokok selama hamil, tingkat pendidikan ibu, status KMK saat lahir, status gizi ibu selama hamil.

## 2.5 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kejadian anemia pada bayi prematur dengan status pertumbuhan bayi.