

Hubungan Antara Kadar Hepsidin Dan Kadar Hemoglobin Pada Kehamilan Dengan Obesitas

Andi Sri Ratnaningsih¹, Isharyah Sunarno¹, Fatmawati Madya¹, Firdaus Hamid², Trika Irianta¹, Susiawaty¹

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Korepondensi: Andi Sri Ratnaningsih, andisriobgin@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Untuk menilai kadar hepsidin dan kadar hemoglobin menggunakan sampel darah dan selanjutnya dianalisis dengan metode ELISA.

Metode: Penelitian ini merupakan kohort prospektif pada perempuan hamil dengan obesitas dan pembanding non obesitas pada trimester pertama dan kedua di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Pendidikan Jejaring pada periode Januari - Agustus 2022.

Hasil: Penelitian dilakukan terhadap 44 sampel yang terdiri dari 22 sampel kelompok ibu hamil dengan obesitas dan 22 sampel ibu hamil dengan IMT normal. Pada pasien obesitas tidak didapatkan korelasi antara kadar hepsidin dengan kadar hemoglobin di trimester pertama dengan nilai $p=0.097$ sedangkan pada trimester kedua terdapat korelasi dengan nilai $p=0.028$. Pada pasien non obesitas tidak didapatkan korelasi antara kadar hepsidin dengan kadar hemoglobin nilai $p=0.489$ di trimester pertama dan nilai $p=0.906$ di trimester kedua.

Kesimpulan: Peningkatan kadar Hepsidin dan anemia dapat ditemukan pada wanita obese yang sedang hamil, terutama pada trimester kedua.

Kata kunci: *Hepsidin*, Obesitas, Hemoglobin

The Relationship Between Hepcidin Levels And Hemoglobin Levels In Pregnancy With Obesity

Abstract

Objective: To compare hepcidin levels and hemoglobin levels using blood samples and further analyzed with ELISA method.

Methods: This study is a prospective cohort of obese pregnant women and a non-obese comparator in the first and second trimesters at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and Networking Teaching Hospitals in the period January - August 2022.

Result: The study was conducted on 44 samples consisting of 22 samples of obese pregnant women and 22 samples of pregnant women with normal BMI. In obese sample, there was no correlation between hepcidin levels and hemoglobin levels in the first trimester with a value of $p=0.097$ while in the second trimester there was a correlation with a value of $p=0.028$. In non-obese patients, there was no correlation between hepcidin levels and hemoglobin levels, $p = 0.489$ in the first trimester and $p = 0.906$ in the second trimester.

Conclusion: Increased hepcidin levels and anemia can be found in obese women in the second trimester of pregnancy.

Keywords: *Hepcidin*, Obesity, Hemoglobin

Pendahuluan

Obesitas adalah masalah paling umum dalam kebidanan yang mempengaruhi ibu dan bayinya selain anemia.¹ Suatu penelitian di Amerika Serikat pada wanita usia subur menunjukkan bahwa 24,5% wanita usia 20-44 tahun memiliki status gizi *overweight* dan 23% di antaranya obesitas.² Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi obesitas di Indonesia meningkat dari 14,8% di tahun 2013 menjadi 21,8%.³ Prevalensi obesitas dalam kehamilan telah meningkat secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir, dengan wanita Inggris dilaporkan memiliki prevalensi tertinggi di Eropa (25,2%).⁴

Obesitas selama kehamilan dikaitkan dengan hasil yang merugikan, termasuk makrosomia janin, berat badan lahir rendah, kelahiran prematur, peningkatan persalinan dengan operasi sesar, preeklamsia, dan diabetes gestasional.¹ Obesitas juga dikaitkan dengan peningkatan risiko defisiensi zat besi, yang disebabkan oleh mediator inflamasi terkait adipositas pada jalur regulasi besi. Sitokin proinflamasi Interleukin-6 (IL-6), yang sering meningkat pada obesitas, telah terbukti menginduksi ekspresi hepsidin serta memberikan efek regulasi negatif dalam pengaturan absorpsi zat besi usus dan pengeluaran zat besi oleh makrofag.⁴

Hepsidin merupakan hormon peptida yang diproduksi oleh hati sebagai master regulator homeostasis besi sistemik.⁵ Hepsidin mengikat ferroportin eksportir besi, mendorong internalisasinya dan degradasi selanjutnya.⁶ Hepsidin ditekan dalam defisiensi zat besi, memungkinkan peningkatan penyerapan zat besi dari makanan dan penambahan cadangan zat besi. Ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi kronis termasuk obesitas dengan cara menghambat pelepasan zat besi non-heme dari makrofag.^{7,8} Hepsidin adalah pengatur zat besi utama yang menyebabkan hipoferremia dan anemia penyakit kronis.⁶

Obesitas dapat memicu kondisi peradangan kronis tingkat rendah dan terkait dengan berlebihnya hepsidin yang berfungsi dalam homeostasis besi.⁹ Sebuah studi di Meksiko melaporkan perempuan obesitas memiliki kadar hepsidin yang lebih tinggi dan risiko defisiensi besi dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan perempuan non-obesitas.¹⁰ Perubahan kadar hepsidin selama kehamilan terjadi karena perubahan pergantian zat besi dan / atau keadaan inflamasi. Selama kehamilan yang sehat, hepsidin berkurang, memungkinkan transfer zat besi ke janin.¹¹

Pada kehamilan normal, hepsidin dipertahankan dalam jumlah minimum untuk memaksimalkan transfer zat besi ke janin. Namun pada kehamilan berisiko tinggi terutama

yang terkait dengan inflamasi seperti obesitas dan preeklampsia, kadar hepsidin dilaporkan lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal. Pada perempuan obesitas, kadar hepsidin di trimester kedua kehamilan lebih tinggi dibandingkan kontrol dengan berat badan normal. Temuan ini akibat faktor inflamasi yang merupakan salah satu regulator utama produksi hepsidin.¹² Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas.

Metode

Desain penelitian kohort prospektif dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Jejaring Pendidikan dan Laboratorium NECHRI Universitas Hasanuddin Makassar pada bulan Januari 2022 sampai September 2022. Seluruh prosedur penelitian telah ditinjau dan disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (No. 489/UN4.6.4.5.31/PP36/2022). Seluruh partisipan pada studi ini telah dipastikan bersedia mengikuti seluruh pemeriksaan sesuai petunjuk dan menandatangani persetujuan setelah memperoleh penjelasan.

Penelitian ini dilakukan terhadap ibu hamil trimester I dan trimester II yang memenuhi persyaratan yang ditentukan. Kriteria inklusi pada studi ini yaitu usia ≥ 18 tahun, primigravida dan multigravida, kehamilan tunggal, kehamilan dengan IMT Normal dan Obesitas, dan ibu hamil dengan anemia. Kehamilan gemeli, kehamilan tunggal dengan komplikasi (misal hipertensi, diabetes, dan preeklamsia), serta mengundurkan diri atau tidak mengikuti prosedur penelitian secara lengkap akan dieksklusi sebagai sampel pada studi ini. Pasien yang tidak bersedia diperiksa dan diambil darahnya, serta pasien yang mengalami abortus akan dikategorikan sebagai kriteria *drop out*.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* sesuai syarat yang telah ditentukan. Besar sampel yang diperlukan menggunakan rumus penentuan sampel untuk desain studi kohort prospektif. Data penelitian terdahulu berupa proporsi anemia pada kelompok kehamilan dengan obesitas sebesar 50% dan proporsi anemia pada kelompok kehamilan dengan tanpa obesitas sebesar 18% dimasukkan ke dalam penghitungan rumus. Selain itu, nilai kemaknaan sebesar 0,05 dan *power* sebesar 80% ditetapkan pada studi ini hingga akhirnya besar sampel minimal yang diperlukan adalah minimal 22 orang untuk masing-masing kelompok.

Dua variabel utama pada studi ini adalah kadar haemoglobin dan hepsidin. Hemoglobin yang diperiksa diukur dan dinyatakan dalam angka bersatuan gr/dL. Hepsidin diukur dari serum atau plasma darah pasien dengan metode ELISA serta dikategorikan menjadi dua, yaitu normal (0,079-49,4 ng/mL) dan tinggi (> 49,4 ng/mL).

Setelah melakukan pencatatan data demografis dan klinis dari sampel, dilakukan penentuan obesitas pada ibu hamil dengan menggunakan rumus indeks massa tubuh (kg/m^2). Setelah itu dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan kadar hemoglobin dan kadar hepsidin. Kadar hemoglobin ibu hamil diperiksa dengan metode Cyanmethemoglobin untuk mengetahui status anemianya. Pemeriksaan dilakukan pada trimester I (usia kehamilan 11-14 minggu) kemudian dilakukan lagi pada trimester II (usia kehamilan 24-28 minggu). Kadar hepsidin diukur dengan metode ELISA pada trimester I kemudian dilakukan lagi pada trimester II untuk setiap sampel. *Follow up* dilakukan untuk memastikan kunjungan ulang pasien pada trimester II dengan kontak melalui telepon.

Analisis statistik dilakukan menggunakan program SPSS versi 25 for windows (IBM, US). Data dengan skala numeric dinyatakan dalam rerata \pm standar deviasi, sedangkan data dengan

skala ordinal atau kategorikal dinyatakan dalam persentase. Untuk membandingkan dua variabel yang berskala kategorial (nominal) antara dua kelompok atau lebih yang tidak berpasangan menggunakan uji X^2 (*Chi square*) atau *Fisher Exact test*. Dalam hal ini menentukan kemaknaan hubungan antara karakteristik subjek penelitian dengan obesitas. Untuk membandingkan dua variabel yang berskala numerik antara dua kelompok atau lebih yang tidak berpasangan menggunakan uji *Mann whitney U* jika sebaran data terdistribusi tidak normal atau *Independent T* jika sebaran data terdistribusi normal. Dalam hal ini menentukan kemaknaan hubungan antara kadar hepsidin dan hemoglobin dengan obesitas. Nilai p di bawah 0,05 dianggap signifikan pada studi ini.

Hasil

Pada studi ini, seluruh sampel berjumlah 44 pasien dianalisis. Tidak ada sampel yang dieksklusi atau *drop out*. **Tabel 1** menunjukkan karakteristik demografi sampel. Mayoritas pasien pada kedua kelompok berada pada rentang usia 20-35 tahun tanpa perbedaan yang bermakna. Selain itu, pada kedua kelompok, mayoritas sampel bekerja, memiliki pendidikan > 9 tahun, berpenghasilan rendah, berstatus primi atau multipara, dan pernah mendapatkan suplementasi zat besi selama kehamilan. Kedua kelompok memiliki karakteristik demografik yang serupa.

Tabel 2 menunjukkan perbedaan kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada trimester pertama dan kedua antara obesitas dan non obesitas. Pada trimester I, kadar hepsidin pada kelompok obesitas cenderung lebih tinggi daripada kelompok non obesitas ($p=0,052$). Selanjutnya pada trimester II, kadar hepsidin signifikan lebih tinggi pada kelompok obesitas dibandingkan kelompok non obesitas ($p=0,005$). Adapun kadar haemoglobin pada kelompok obesitas memiliki kecenderungan lebih rendah dibandingkan kelompok non obesitas pada

trimester I ($p=0,057$). Kadar haemoglobin ini signifikan lebih rendah pada kelompok obesitas dibandingkan kelompok non obesitas pada trimester II ($p=0,045$).

Tabel 1. Karakteristik Demografik Sampel Penelitian

Variabel	Status gizi		Total n (%)	Nilai p
	Obesitas n (%)	Non obesitas n (%)		
Umur				
<20 tahun	1 (4.5%)	2 (9.1%)	3 (6.8%)	0.717*
20-35 tahun	19 (86.4%)	19 (86.4%)	38 (86.4%)	
>35 tahun	2 (9.1%)	1 (4.5%)	3 (6.8%)	
Pekerjaan				
Bekerja	14 (63.6%)	13 (59.1%)	27 (61.4%)	1.000*
Tidak bekerja	8 (36.4%)	9 (40.9%)	17 (38.6%)	
Pendidikan				
≤9 tahun	3 (13.6%)	0 (0%)	3 (6.8%)	0.233**
>9 tahun	19 (86.4%)	22 (100%)	41 (93.2%)	
Penghasilan				
Rendah	16 (72.7%)	17 (77.3%)	33 (75%)	1,000*
Tinggi	6 (27.3%)	5 (22.7%)	11 (25%)	
Paritas				
Primipara	8 (36.4%)	12 (54.5%)	20 (45.5%)	0.449*
Multipara	12 (54.5%)	8 (36.4%)	20 (45.5%)	
Grande multipara	2 (9.1%)	2 (9.1%)	4 (9%)	
Suplementasi zat besi				
Ya	15 (68.2%)	18 (81.8%)	33 (75%)	0.486*
Tidak	7 (31.8%)	4 (18.4%)	11 (25%)	

Chi Square test*, *Fisher Exact*

Tabel 2. Perbedaan kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada trimester pertama dan kedua antara obesitas dan non obesitas

Variabel		Status Gizi		Nilai P
		Obesitas (Mean (SD))	Non obesitas (Mean (SD))	
Kadar Hepsidin (ng/ml)	Trimester I	4.54 (1.31)	3.85 (0.93)	0.052*
	Trimester II	9.85 (9.35)	3.96 (1.06)	0.005*
Kadar hemoglobin (gr/dL)	Trimester I	11.74 (0.85)	12.19 (0.65)	0.057*
	Trimester II	10.83 (1.11)	11.35 (0.86)	0.045*

*Uji T independen

Tabel 3 menunjukkan hasil uji korelasi kadar hepsidin dan kadar Hemoglobin pada pasien obesitas dan non obesitas pada trimester pertama dan kedua. Tidak didapatkan korelasi antara kadar hepsidin dengan kadar hemoglobin pada pasien obesitas pada trimester pertama ($p=0.097$). Sebaliknya, pada trimester kedua, terdapat korelasi negatif yang sedang antara kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada pasien obesitas ($r=-0,468$, $p=0.028$). Pada pasien non obesitas, tidak terdapat korelasi antara kadar hepsidin dan hemoglobin, baik pada trimester I maupun trimester II.

Tabel 3. Korelasi antara kadar hepsidin dengan kadar hemoglobin pada pasien obesitas dan non obesitas pada trimester pertama dan kedua

Periode		Korelasi	Nilai p
Obesitas	Trimester I	-0.363	0.097
	Trimester II	-0.468	0.028
Non obesitas	Trimester I	-0.156	0.489
	Trimester II	0.027	0.906

Uji korelasi *Spearman Rank*

Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada kehamilan dengan obesitas. Kajian hubungan tersebut dilakukan dengan membandingkan kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada perempuan dengan kehamilan dengan obesitas (kasus) dan non obesitas (kontrol). Berdasarkan korelasi kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada trimester I dan II antara kelompok obesitas dan non obesitas, terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok pada trimester I dan trimester II

Hepcidin merupakan sebuah peptida asam amino 25 yang terdapat dalam serum dan urin manusia yang bertindak sebagai pengatur utama metabolisme besi dengan mengikat ferroportin pengangkut besi yang mengakibatkan internalisasi dan degradasi lisosom. Secara umum, ekspresi hepcidin diregulasi oleh simpanan besi, inflamasi dan stres endoplasma, dan diregulasi ke bawah oleh anemia, hipoksia, dan stres oksidatif. Hepcidin diakui sebagai biomarker untuk keadaan inflamasi sistemik karena upregulasi oleh sitokin inflamasi. Hepcidin terutama diekspresikan di hati tetapi beberapa penelitian telah melaporkan ekspresinya di jaringan adiposa subkutan dan visceral; meskipun pada tingkat yang jauh lebih rendah. Ada korelasi erat antara ekspresi gen hepcidin di jaringan adiposa subkutan dan IMT yang meningkatkan kemungkinan bahwa jaringan adiposa dapat berkontribusi secara signifikan terhadap kumpulan hepcidin keseluruhan pada pasien obesitas. Temuan hubungan positif yang signifikan antara penanda inflamasi seperti IL-6 dan protein C-reaktif dan tingkat ekspresi gen hepcidin jaringan adiposa yang menunjukkan bahwa ekspresi gen hepcidin ekstrahepatik tampaknya lebih sensitif terhadap inflamasi.¹³

Selama kehamilan, volume darah total meningkat sekitar 1,5 liter, terutama untuk mensuplai kebutuhan pembuluh darah baru dan untuk mengkompensasi kehilangan darah. Dari jumlah tersebut, sekitar satu liter darah terkandung di dalam rahim dan di plasenta. Oleh karena itu, peningkatan volume darah lebih terlihat pada kehamilan kembar dan pada keadaan defisiensi besi. Ekspansi volume plasma terjadi 10-15% pada usia kehamilan 6-12 minggu. Selama kehamilan, aktivitas renin plasma cenderung meningkat dan kadar peptida natriuretik atrium cenderung menurun. Hal ini menunjukkan bahwa, pada keadaan hamil, peningkatan volume plasma merupakan respons terhadap sistem vaskular yang kurang terisi akibat vasodilatasi sistemik dan peningkatan kapasitas vaskular, daripada ekspansi volume darah aktual, yang

akan menghasilkan profil hormonal yang berlawanan (yaitu, rendahnya volume darah) renin plasma dan peningkatan kadar peptida natriuretik atrium).¹⁴

Massa sel darah merah (didorong oleh peningkatan produksi eritropoietin ibu) juga meningkat, tetapi relatif lebih sedikit, dibandingkan dengan peningkatan volume plasma dengan luaran penurunan konsentrasi hemoglobin. Penurunan hemoglobin biasanya sebesar 1-2 g/dL pada akhir trimester kedua dan stabil setelahnya pada trimester ketiga jika terjadi penurunan volume plasma ibu (karena peningkatan kadar peptida natriuretik atrium).

Pada kehamilan sendiri terdapat tiga fase imunologi yang berbeda. Pada saat awal implantasi dan plasentasi di trimester pertama sampai dengan awal trimester kedua didapatkan respon inflamasi yang kuat di mana merupakan fase pro-inflamasi. Fase ini ditandai dengan peningkatan sitokin Th1 seperti IL-6, IL-8 dan TNF α . Blastocyst akan masuk menembus epitel untuk berimplantasi, terjadi kerusakan jaringan yang diikuti dengan masuknya trofoblast menembus otot polos vaskuler dan endotel pada pembuluh darah maternal agar nantinya suplai darah plasenta-fetus selalu adekuat. Fase imunologi kedua merupakan waktu di mana terjadi pertumbuhan dan perkembangan janin, dan merupakan fase anti-inflamasi. Fase ini akhirnya diikuti fase terakhir di mana janin sudah berkembang sempurna dan siap untuk dilahirkan. Pada persalinan terdapat keadaan di mana sel-sel imun masuk ke dalam miometrium dan menimbulkan proses inflamasi kembali. Lingkungan yang pro-inflamasi ini menghasilkan kontraksi uterus, ekspulsi dan rejeksi dari plasenta.¹⁵

Hepsidin pada perempuan hamil lebih rendah daripada perempuan sehat yang tidak hamil dan kadar hepsidin menurun seiring dengan kemajuan kehamilan, dengan kadar hepsidin terendah diamati pada trimester ketiga. Peningkatan kebutuhan zat besi janin pada trimester ketiga mungkin bertanggung jawab atas penurunan hepsidin ibu yang diamati, karena kebutuhan zat

besi janin paling besar pada trimester ketiga. Sinyal yang menekan hepsidin ibu selama kehamilan tidak diketahui. Pengatur produksi hepsidin khusus kehamilan mungkin ada, atau hepsidin dapat ditekan sebagai respons terhadap penurunan kadar zat besi ibu selama kehamilan.¹² Mekanisme penekanan hepsidin ibu pada kehamilan tidak diketahui, tetapi regulasi hepsidin oleh rangsangan yang diketahui (yaitu, zat besi, aktivitas eritropoietik, dan peradangan) tampaknya dipertahankan selama kehamilan. Peningkatan hepsidin ibu yang tidak tepat selama kehamilan dapat mengganggu ketersediaan zat besi untuk transfer plasenta dan mengganggu efektifitas dari suplementasi zat besi.¹⁶

Besi mengatur homeostasis hepsidin. Peningkatan kadar zat besi dalam plasma dan penyimpanan zat besi merangsang produksi hepsidin, yang menghambat penyerapan zat besi dari makanan dan penyimpanan lebih lanjut. Produksi hepsidin ditekan dalam kasus kekurangan zat besi; loop umpan balik antara besi dan hepsidin harus memastikan konsentrasi fisiologis yang tepat dari besi dalam plasma. Produksi hepsidin juga diatur oleh proses eritropoietik, yang aktivitas intinya ditandai dengan konsumsi zat besi yang tinggi. Dalam hal ini, supresi hepsidin menyebabkan zat besi yang disimpan dilepaskan oleh hepatosit dan makrofag sementara penyerapan zat besi di usus meningkat. Kondisi ini melibatkan suplementasi zat besi dari aktivitas sintesis hemoglobin. Hepsidin meningkat selama inflamasi dan/atau infeksi. Hal ini dapat menyebabkan disregulasi besi dengan hipoferremia dan anemia yang berhubungan dengan penyakit inflamasi.¹⁷

Obesitas merupakan kondisi medis yang paling umum pada perempuan usia reproduksi. Obesitas selama kehamilan memiliki konsekuensi jangka pendek dan jangka panjang yang merugikan bagi ibu dan anak. Prevalensi obesitas mulai meningkat pada dekade terakhir abad ke-20 di negara maju. Dari tahun 1999 hingga 2010, obesitas meningkat dari 28,4% menjadi

34,0% pada perempuan usia reproduksi (20-39 tahun) di Amerika Serikat.¹ Usia yang lebih tua dikaitkan dengan peningkatan prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas. Peningkatan paritas, perubahan hormonal, dan gaya hidup yang kurang aktif dapat menyebabkan obesitas pada perempuan yang lebih tua. Selain itu, berat badan yang dipertahankan selama kehamilan seringkali sulit untuk diturunkan oleh Perempuan yang lebih tua, bahkan untuk perempuan gemuk, berkontribusi terhadap peningkatan IMT dari waktu ke waktu.¹⁸

Obesitas merupakan akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu pemeliharaan keadaan kesehatan yang optimal. Obesitas adalah suatu keadaan dimana terjadi penimbunan jaringan lemak subkutan dan/atau abdomen yang berlebihan. Jaringan adiposa terutama dikhususkan untuk menyimpan energi dan muncul sebagai jaringan aktif dalam pengaturan proses fisiologis dan patologis, termasuk kekebalan dan inflamasi. Jaringan adiposa memproduksi dan melepaskan berbagai adipokin (leptin, adiponektin, resistin, dan visfatin), serta sitokin pro dan anti inflamasi (*tumor necrosis factor- α* , IL-4, IL-6, dan lainnya). Kelebihan makronutrien di jaringan adiposa merangsang mereka untuk melepaskan mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor* dan IL-6, dan mengurangi produksi adiponektin, predisposisi keadaan pro-inflamasi dan stres oksidatif. Peningkatan kadar IL-6 merangsang hati untuk mensintesis dan mensekresi protein C-reaktif. Sitokin pro-inflamasi yang diekspresikan secara berlebihan pada obesitas dianggap sebagai penghubung antara obesitas dan inflamasi.¹⁹

Mengenai pengaruh obesitas pada homeostasis zat besi yang diatur oleh hepsidin, temuan penelitian kami mendukung gagasan bahwa obesitas mendorong peningkatan regulasi hepsidin, yang telah digambarkan sebagai mekanisme kunci untuk menginduksi berkurangnya ketersediaan zat besi dan bahwa selama kehamilan, obesitas mengubah status gizi zat besi

menyerupai “obesitas hypoferremia”. Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan untuk intervensi kejadian anemia pada kehamilan dengan mengontrol kenaikan berat badan agar tidak menjadi obesitas.

Hubungan antara obesitas dan penyakit inflamasi mungkin disebabkan oleh mediator inflamasi terkait adipositas tentang jalur regulasi zat besi. Sitokin proinflamasi IL-6, seringkali meningkat pada obesitas, terbukti dengan induksi ekspresi hepsidin, negatif regulator usus absorpsi besi, pengeluaran zat besi makrofag dan mobilisasi cadangan zat besi hati. Pada perempuan tidak hamil yang gemuk, regulasi hepsidin meningkat. Selama kehamilan yang sehat, hepsidin berkurang sehingga memungkinkan peningkatan transfer zat besi ke janin. Oleh karena itu, obesitas pada kehamilan dapat menyebabkan kelebihan hepsidin dan penurunan transfer zat besi ke janin. Hubungan antara ibu yang obesitas, inflamasi, dan status besi belum diperiksa secara ekstensif, dengan hasil yang bervariasi.^{20,21}

Obesitas dikaitkan dengan perubahan imunitas, inflamasi kronis tingkat rendah di mana ada peningkatan sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi. Namun, tidak jelas bagaimana obesitas justru memicu inflamasi. Beberapa hipotesis telah diajukan. Satu hipotesis adalah bahwa kelebihan nutrisi dalam adiposit menginduksi stres intraseluler, mengakibatkan aktivasi kaskade inflamasi. Nutrisi yang berlebihan dapat menyebabkan akumulasi protein yang salah dalam retikulum endoplasma (ER), yang mengaktifkan jalur *unfolded protein response* (UPR). Jalur UPR pada dasarnya bergantung pada tiga sensor ER utama yakni faktor inisiasi eukariotik seperti PKR 2 α kinase (PERK), *inositol-requiring enzyme 1* (IRE-1), dan *activating transcription factor 6* (ATF-6). Sensor yang diaktifkan ini dapat meningkatkan aktivitas C-Jun *amino-terminal kinase* (JNK) dan inhibitor I κ B (IKK- β), serine-

phosphorylation of insulin-receptor substrate protein 1 (IRS-1), dan *nuclear factor B* (NFkB), yang mengarah pada peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi.²²

Hipotesis kedua menunjukkan bahwa kelebihan adiposit dengan lemak sangat meningkatkan infiltrasi makrofag. Proses ini dapat menyebabkan diferensiasi dan aktivasi sel T sitotoksik berikutnya, yang memulai dan menyebarkan kaskade inflamasi. Hipotesis ketiga menunjukkan bahwa ketika jaringan adiposa membesar, jaringan menjadi relatif hipoksia. Hipoksia dalam jaringan adiposa dapat mengaktifkan jalur inflamasi. Hipotesis terakhir adalah bahwa adiposit yang kelebihan beban dapat secara langsung mengaktifkan sensor patogen imun yang menyebabkan inflamasi kronis.²²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Dao dkk, pada pasien dengan obesitas dan normal yang diukur IMT dengan batas 30 kg/m² pada saat sebelum hamil kemudian pada saat hamil dilakukan pengukuran hepsidin. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa serum hepsidin lebih rendah pada pasien tanpa obesitas dibandingkan dengan obesitas dengan analisis statistik didapatkan hubungan yang bermakna.²³ Pada penelitian yang dilakukan oleh Flores-Quijano dkk, pada pasien dengan obesitas dan normal yang diukur IMT dengan batas 25 hingga 30 kg/m² pada saat sebelum hamil kemudian pada saat hamil dilakukan pengukuran hepsidin. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa serum hepsidin pada pasien tanpa obesitas dibandingkan dengan obesitas dengan analisis statistik tidak didapatkan hubungan yang bermakna tetapi dengan bertambahnya usia kehamilan dan dilakukan pengukuran ulang didapatkan hubungan antara kadar hepsidin dengan obesitas pada kehamilan.²⁰ Dari penelitian diatas dapat dilihat bahwa obesitas dapat mempengaruhi kadar hepsidin dan pada penelitian ini menunjukkan hasil bermakna antara kadar hepsidin dengan status gizi pada trimester II kehamilan yang sesuai dengan penjelasan teori diatas. Sedangkan

berbeda Pada penelitian yang dilakukan oleh Jones *et al.*, pada pasien dengan obesitas dan normal yang diukur IMT dengan batas 25 kg/m² pada saat sebelum hamil kemudian pada saat hamil dilakukan pengukuran hepsidin. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa serum hepsidin pada pasien tanpa obesitas dibandingkan dengan obesitas dengan analisis statistik tidak didapatkan hubungan yang bermakna.²⁴

Pada penelitian ini, pada perempuan hamil dengan obesitas mempunyai nilai hepsidin yang lebih tinggi dan kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan pada perempuan hamil dengan non obesitas terutama pada trimester II kehamilan, dalam keadaan ini derajat inflamasi, paparan lebih besar, dan proses yang sudah berlangsung lama untuk memicu pelepasan hepsidin. Sebaliknya, pada kehamilan dengan obesitas pada trimester I belum terlalu berat dan lama untuk memicu pelepasan hepsidin. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa meskipun pada kehamilan dengan obesitas sudah terjadi inflamasi, tetapi intensitas rangsangan dan lama pemaparan inflamasi belum cukup untuk merangsang pelepasan hepsidin oleh sel hati.

Patofisiologi yang mendasari penelitian ini adalah bahwa jika terjadi rangsangan terhadap sel hati oleh mediator inflamasi seperti IL-6 yang dilepaskan karena proses inflamasi akibat obesitas maka akan terjadi peningkatan kadar hepsidin. Induksi hepsidin oleh IL-6 dimediasi oleh STAT3 yang akan menginduksi pembentukan hepsidin. Selain itu, jaringan adiposit juga dapat mengekspresikan hepsidin.

Kelebihan dari penelitian ini dengan metode kohort prospektif sehingga dapat memberikan informasi baru mengenai efek obesitas terhadap kadar hepsidin dan hemoglobin pada kehamilan dan bertujuan mengurangi risiko terkait obesitas pada kehamilan. Hasil kami dapat

memulai perencanaan dan melakukan penelitian kuat untuk memverifikasi hubungan potensial antara hepsidin dan hasil kehamilan yang merugikan.

Kelemahan dari penelitian ini adalah tidak mengukur sitokin proinflamasi *acute phase protein* yang meningkat pada obesitas seperti IL-6, *C-Reactive Protein* (CRP). Pada penelitian ini tidak dilakukan eksklusi terhadap pasien hamil dengan status infeksi kronis, keganasan dan penyakit autoimun serta konsumsi zat besi pada sebagian pasien yang dapat mempengaruhi kadar hepsidin.

Pada akhirnya dapat disimpulkan bahwa perempuan hamil dengan obesitas mempunyai nilai hepsidin yang lebih tinggi dan kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan pada perempuan hamil non obesitas terutama pada trimester II kehamilan.

Conflict of Interest

Tidak ada potensi konflik kepentingan yang dilaporkan penulis

Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai penilaian terhadap indeks massa tubuh (IMT), pengukuran kadar hepsidin dan kadar hemoglobin pada saat ibu belum hamil. Selain itu, penelitian dalam jangka panjang untuk hasil luaran bayi pada kehamilan obesitas dan non obesitas perlu dipertimbangkan. Eksplorasi faktor-faktor lainnya yang dapat mempengaruhi kadar hepsidin dan hemoglobin juga diperlukan untuk memastikan hubungan antara kedua parameter tersebut.

Ucapan Terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada staf bagian obstetri dan ginekologi FK Universitas Hasanuddin dan RSUP Wahidin Sudirousodo beserta jejaringnya yang telah membantu memberikan variabel pengobatan dan pemantauan.

Daftar Pustaka

1. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;j1.
2. Vahratian A. Prevalence of Overweight and Obesity among Women of Childbearing Age. *Matern Child Health J*. 2009 Mar;13(2):268–73.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018.
4. Flynn A, Begum S, White S, Dalrymple K, Gill C, Alwan N, et al. Relationships between Maternal Obesity and Maternal and Neonatal Iron Status. *Nutrients*. 2018 Jul 30;10(8):1000.
5. Ganz T. Hepsidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011 Apr 28;117(17):4425–33.
6. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepsidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*. 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.
7. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased Adipose Tissue Expression of Hepsidin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006 Sep;131(3):788–96.
8. Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem*. 2017 Aug;292(31):12735–43.
9. Tussing-Humphreys L, Pustacioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepsidin. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Mar;112(3):391–400.

10. Cepeda-Lopez AC, Aeberli I, Zimmermann MB. Does Obesity Increase Risk for Iron Deficiency? A Review of the Literature and the Potential Mechanisms. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010 Oct 1;80(45):263–70.
11. Kulik-Rechberger B, Kościeszka A, Szponar E, Domosud J. Hepsidin and iron status in pregnant women and full-term newborns in first days of life. *Pol Gynaecol.* 2016;87(04):288–92.
12. Koenig M, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepsidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients.* 2014 Aug 4;6(8):3062–83.
13. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, Ghabril M, Saxena R, Bell LN, et al. Serum hepsidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity.* 2014 Mar;22(3):836–41.
14. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012 Sep;28(3):144–6.
15. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci Lond Engl 1979.* 2012 Jan;122(2):43–52.
16. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106:1567S-1574S.
17. D'Angelo G. Role of hepsidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013;48(1):10.
18. Mosha D, Paulo HA, Mwanyika-Sando M, Mboya IB, Madzorera I, Leyna GH, et al. Risk factors for overweight and obesity among women of reproductive age in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Nutr.* 2021 Dec;7(1):37.

19. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;4:851–63.
20. Flores-Quijano ME, Vega-Sánchez R, Tolentino-Dolores MC, López-Alarcón MG, Flores-Urrutia MC, López-Olvera AD, et al. Obesity Is Associated with Changes in Iron Nutrition Status and Its Homeostatic Regulation in Pregnancy. *Nutrients*. 2019 Mar 23;11(3):693.
21. Abioye AI, Aboud S, Premji Z, Etheredge AJ, Gunaratna NS, Sudfeld CR, et al. Hemoglobin and hepsidin have good validity and utility for diagnosing iron deficiency anemia among pregnant women. *Eur J Clin Nutr*. 2020 May;74(5):708–19.
22. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16(3):143.
23. Dao MC, Sen S, Iyer C, Klebenov D, Meydani SN. Obesity during pregnancy and fetal iron status: is Hepsidin the link? *J Perinatol*. 2013 Mar;33(3):177–81.
24. Jones AD, Shi Z, Lambrecht NJ, Jiang Y, Wang J, Burmeister M, et al. Maternal Overweight and Obesity during Pregnancy Are Associated with Neonatal, but Not Maternal, Hepsidin Concentrations. *J Nutr*. 2021 Aug;151(8):2296–304.