Artikel Review

Fetal Programming pada Gangguan Mental Emosional: Tantangan Generasi Emas 2045

Johanes C. Mose
Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung
Korespondensi: Johanes C. Mose, Email: jcmose07@yahoo.com

Pada hari-hari terakhir ini media sosial kita dibanjiri oleh banyak berita tentang pelbagai tindakan kekerasan baik verbal maupun fisik yang membuat kegaduhan dan kecemasan, baik di ruang publik antar anggota masyarakat, diruang privat instansi swasta atau pemerintah, maupun antar elit masyarakat . Fenomena ini menjurus pada pembenaran hipotesis tentang 'masyarakat kita sedang sakit'. Hal ini sejalan dengan data Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020 yang di sampaikan oleh Kementrian Kesehatan RI 2021, yaitu tentang 'Gangguan Mental Emosional'. Kelainan ini adalah suatu kondisi yang mengindikasikan seseorang mengalami perubahan psikologis yang mungkin merupakan sebuah kondisi normal, tetapi dapat juga merupakan kondisi patologis.[1]

Berdasarkan laporan hasil Riskesdas 2018 diketahui prevalensi gangguan mental emosional pada penduduk Indonesia sebesar 9,8%. Hal tersebut menunjukkan masih tingginya masalah gangguan mental emosional di Indonesia. Prevalensi tertinggi terjadi pada kelompok usia > 75 tahun sebesar 15,8% dan terendah pada usia 15 – 24 tahun sebesar 8,5%. Sedangkan menurut jenis kelamin prevalensi pada perempuan (12,1%) lebih tinggi dibanding laki-laki (7,6%). Meskipun tidak menyebabkan kematian secara langsung namun gangguan mental emosional dapat memengaruhi aktifitas sehari-hari yang berdampak terhadap menurunnya produktifitas dan kualitas SDM Indonesia.[1]

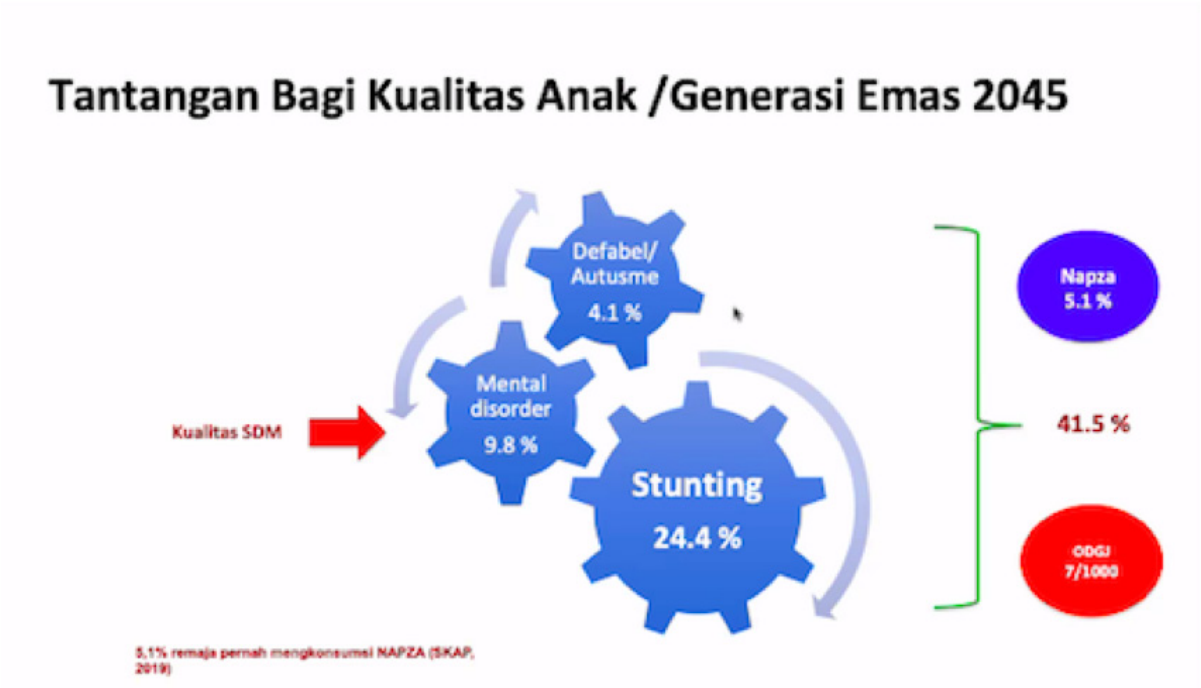
Dari sebanyak 26 provinsi yang melaporkan indikator persentase gangguan mental emosional pada penduduk di atas 15 tahun yang mendapat layanan, tertinggi dicapai Provinsi Jambi, Jawa Barat, dan DI yogyakarta masing-masing sebesar 5,17%, 4,25%, dan 4,15%.

Orang Dengan Gangguan Jiwa (ODGJ) adalah orang yang didiagnosis oleh psikiater, dokter, psikolog klinis sebagai penderita Skizofrenia atau Psikosis Akut dan harus mendapat layanan dan penanganan di fasilitas pelayanan kesehatan (Puskesmas, Klinik, RSU dengan Layanan Keswa, RSJ). Berdasarkan laporan dari dinas kesehatan tahun 2020, persentase ODGJ yang mendapat layanan sebesar 58,9%. Dari 16 provinsi yang melaporkan, capaian tertinggi terdapat di Kep. Bangka Belitung sebesar 98% dan Sulawesi Tengah sebesar 97,6%. Sedangkan provinsi terendah yaitu Jawa Barat sebesar 37,6%. Dari sebanyak 26 provinsi yang melaporkan indikator persentase gangguan depresi pada penduduk di atas 15 tahun yang mendapat layanan, tertinggi dicapai Provinsi Aceh, Sumatera Barat, dan Lampung masing-masing sebesar 9,51%, 8,43%, dan 7,85%. Kelainan ini sangat berhubungan bahkan merupakan kelanjutan dari kejadian stunting yang saat ini menjadi masalah besar di bidang kesehatan di Negara kita. Prevalensi balita yang stunted saat ini tercatat sebesar 24,4% (berkisar antara 10,9 – 37,4%).(Gambar 1)[1,2]

Oleh sebab itu BKKBN (Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional) menempatkan Gangguan Mental Emosional (9,8%) menjadi salah satu dari 'Tiga Besar" (41,5%) 'Tantangan bagi Kualitas Anak/ Generasi Emas 2045', bersamaan dengan masalah Stunting (24,4%), dan Defable/ Autism (4,1%); selain masalah penyalahguna Napza (5,1%) dan ODGJ (0,7%).
Inilah yang menjadi masalah utama bidang kesehatan yang dipilih untuk menjadi target stratejik BKKBN untuk diatasi dalam mempersiapkan 'Generasi Emas 2045".(Gambar 2).[2]



Gambar 1 Prevalensi Balita Stunted.[1,2]



Gambar 2 Tantangan Bagi Kualitas Anak/ Generasi Emas 2045.[2]

Fetal Programming pada Gangguan Mental Emosional

Seorang epidemiologist Inggris, Dr. David J. Barker pada tahun 1988 memperkenalkan konsep yang sangat terkenal, yaitu ***"the womb may be more important than the home."*** Konsep ini memperlihatkan hubungan yang sangat erat antara berat lahir bayi dengan penyakit dimasa dewasa seperti hipertensi, kelainan metabolik, dan penyakit jantung iskemik. Hipotesis Barker ini dikenal sebagai '*Thrifty Phenotype"* (fenotipe hemat) telah diikuti oleh ratusan penelitian dan

publikasi yang berfokus pada *fetal and developmental origin of adult disease (DOA).* Malnutrisi ibu selama kehamilan bersamaan dengan faktor yang lain akan menyebabkan gangguan pada *fetal programming* yang berakibat pada gangguan pertumbuhan janin (PJT) dan lahirnya bayi dengan berat yang kurang dari 2500 gram (BBLR).[3] Apabila malnutrisi ini terus berlangsung selama masa batita (bawa tiga tahun) maka akan berakibat dengan kejadian stunting.

Selain malnutrisi selama kehamilan, pelbagai faktor seperti stres, kesedihan/ kehilangan anggota keluarga dekat, perceraian, dsb akan mengaktifkan poros HPA (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal)* ibu, sistem imun, hormonal dan fungsi plasenta yang kemudian akan mengganggu program pertumbuhan janin (*fetal programming)* dengan dilahirkannya bayi BBLR yang akan disertai dengan pelbagai derajat gangguan mental emosional dikemudian hari, seperti ASD (*Autism Spectrum Disorders),* ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorders),* MAD (*Mood and Anxiety Disorders)* termasuk depresi dan kecemasan; sampai pada keadaan Skisofrenia. [4,5,6]

Lebih lanjut dijelaskan bahwa skizofrenia merupakan gangguan neurodevelopmental yang berat yang berakibat pada penurunan fungsi dan daya ingat seseorang yang bisa diakibatkan oleh, selain malnutrisi dalam kehamilan yang menyebabkan gangguan program epigenomik, juga stres dalam kehamilan yang meningkatkan protein inflamasi seperti interleukin-8 dan *tumor necrosis factor* (TNF). Infeksi toksoplasma gondii, klamidia, herpes simplex, polio, rubella dan virus varicella-zoster dalam kehamilan juga berhubungan dengan kejadian skizofrenia di kemudian hari.[5]

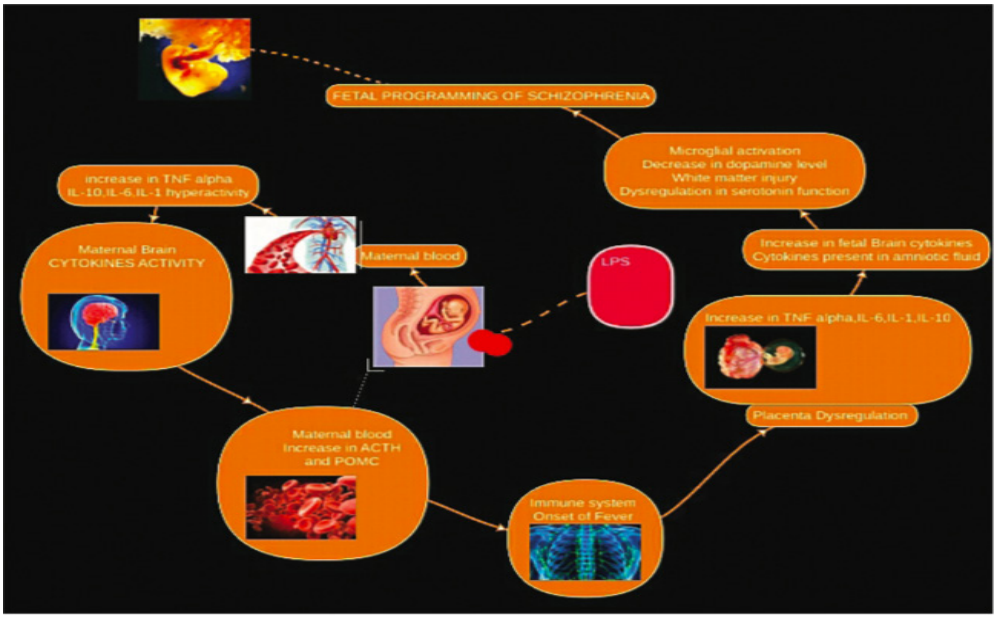
Penyuntikan Lipopolisakharida (LPS) bakteri gram negatif pada tikus hamil akan meningkatkan inflamasi yang ditandai dengan peningkatan protein inflamasi seperti TNF alfa, IL-10, IL-6 dan IL-1 yang disertai dengan peningkatan aktivitas sitokin otak. Peningkatan aktivitas sitokin ini akan disertai dengan gangguan kognitif dan daya ingat. Hal ini berlanjut dengan pengaktivan sistem imun tikus hamil tsb yang ditandai oleh demam dan gangguan fungsi plasenta serta ditemukannya sitokin dalam cairan amnion dan otak janin. Kejadian ini akan diikuti oleh aktivasi mikroglia, penurunan dopamine, injuri substansi putih dan gangguan regulasi fungsi serotonin. Rentetan peristiwa ini merupakan rantai *fetal programming* yang berujung pada kejadian skizofrenia di kemudian hari.(Gambar 3).[5]

Stres dalam kehamilan akan menyebabkan terganggunya enzim 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 yang berfungsi untuk mengubah kortison kedalam bentuk metabolit yang pasif melalui metilasi DNA di plasenta dan otak janin.[5]

Gangguan sistem imun ibu hamil, berupa MIA (*Maternal Immune Activation)* juga dilaporkan sebagai faktor risiko terjadinya gangguan jiwa dan neurologis dikemudian hari. Pelbagai penyebab terjadinya MIA adalah hipoferemia ibu dan anemia, GDM, maternal stress dalam kehamilan, disbiosis microbiota ibu, trauma psikologis peripubertal, dan penggunaan kronis narkoba pada remaja. Sebaliknya faktor yang menghambat MIA adalah kadar normal vitamin D, Fe, Zinc, kholin, omega-3, anti inflamasi dan anti oksidan ibu selama kehamilan.[6]

Infeksi maternal juga akan mengaktifkan MIA yang mengakibatkan terjadinya peningkatan CXC motif kemokin-10 di otak janin sehingga akan terjadi penurunan kadar VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factors)* otak janin dan BFGF (*Basic Fibroblast Growth Factors*). Mekanisme ini juga terjadi pada preeklamsi, oleh karena CXCL-10 merupakan mediator kunci pada preeklamsi.[5]

Bordeleau dkk merangkum hubungan antara diet/ nutrisi selama kehamilan dengan kejadian gangguan neurodevelopmental melalui mekanisme '*genetic programming, neuro-inflammation,* dan *Gut-microbiome endotoxicity'* seperti terlihat pada gambar 4.[7]



Gambar 3 Peran Infeksi Bakteri Gram Negative pada *Fetal Programming* Skizofrenia.[5]

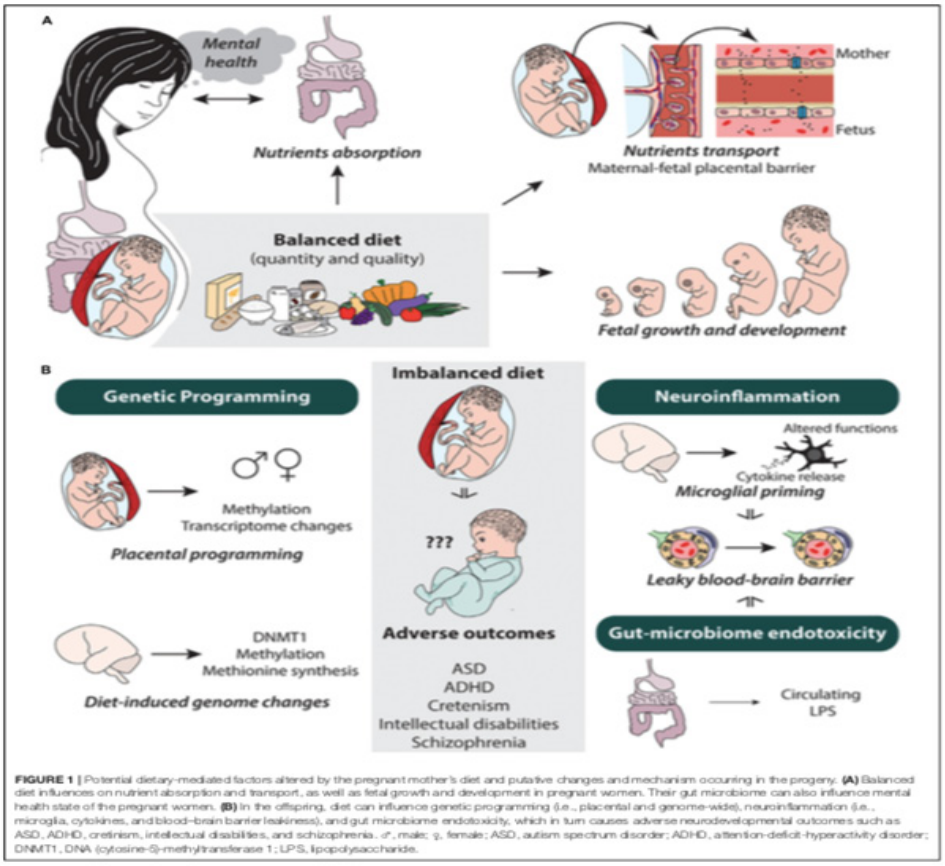


FIGURE 1 | Potential dietary-mediated factors altered by the pregnant mother's diet and putative changes and mechanism occuring in the progeny. **(A)** Balanced diet influences on nutrient absorption and transport, as well as fetal growth and development in pregnant women. Their gut microbiome can also influence mental health state of the pregnant women. **(B)** In the offspring, diet can influence genetic programming (i.e., placental and genome-wide), neuroinflammation (i.e., microglia, cytokines, and blood–brain barrier leakiness), and gut microbiome endotoxicity, which in turn causes adverse neurodevelopmental outcomes such as ASD, ADHD, cretinism, intellectual disabilities, and schizophrenia. ♂, male; ♀, female; ASD, autism spectrum disorder; ADHD, attention-deficit-hyperactivity disorder; DNMT1, DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1; LPS, lipopolysaccharide.

Gambar 4 Peran Nutrisi (A. Seimbang, dan B. Tidak Seimbang) pada Kejadian Gangguan Mental Emosional Melalui mekanisme Genetic Programming, Neuroinflamasi dan Disbiosis

Dengan mengetahui dan memahami patogenesis Gangguan Mental Emosional melalui *fetal programming* yang sangat dipengaruhi oleh keseimbangan nutrisi ibu selama hamil, faktor inflamasi, dan peran antioksidan, maka dapat dibuat rencana stratejik untuk mengatasinya dalam rangka menyongsong Generasi Emas yang berkualitas di tahun 2045.

Daftar Pustaka

1. Kementrian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2020. Kemenkes RI 2021
2. Hasto Wardoyo. Pertemuan Konsultatif HKFM dengan Kepala BKKBN. Zoom Meeting 26 Januari 2022.
3. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. BMJ. 1988; 297(6641):134–5.
4. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: Current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 February ; 17(2): 5. doi:10.1007/s11920-014-0546-9.
5. Okechukwu CE. Prenatal exposure and fetal programming of schizophrenia. Niger J Exp Clin Biosci 2019;7:41-9.
6. Urs Meyer. Neurodevelopmental resilience and susceptibility to maternal immune activation. September 04, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.08.001.
7. Bordeleau M, de Cossio LF, Chakravarty MM, Temblay ME. From maternal diet to neurodevelopmental disorders: a Story of neuroinflammation. Frontiers in Cellular Neuroscience 2021;14:1-22.