

PROFIL ANEMIA DAN PENANDA INFLAMASI SEBAGAI DETEKSI DINI PENYAKIT PENYERTA PADA ANAK-ANAK *STUNTING* DI BAWAH UMUR DUA TAHUN DI KABUPATEN SUKABUMI

ANEMIA PROFILE AND INFLAMMATORY MARKERS AS EARLY DETECTION OF COMORBIDITIES IN STUNTED CHILDREN UNDER TWO YEARS OLD (BADUTA) IN SUKABUMI REGENCY

Ryan B. Ristandi, Luhung Budiailmawan, dan Leni Lismayanti
UPTD Laboratorium Kesehatan Provinsi Jawa Barat, Jl. Sederhana no 1-5, Bandung, 40161
ryan_b_ristandi@yahoo.com

(naskah masuk 3 Februari 2025, naskah direvisi 18 Mei 2025, naskah diterima 2 Juni 2025)

ABSTRACT

Stunting is one of the chronic malnutrition problems among children under two years of age (Baduta). The Indonesian government has made various efforts to provide additional food and additional medicine but has not provided optimal results. This study aims to describe the profile of anemia and inflammatory markers in children under two years of age who experience stunting. This study is a descriptive cross-sectional study that obtained 85 stunted toddlers with various possible underlying diseases using cluster sampling and consecutive sample data collection techniques. The study was conducted at the Palabuhanratu Regional General Hospital (RSUD) Laboratory, Sukabumi Regency, with blood samples obtained from stunted children in the Palabuhanratu and Cisaat areas. Data collection by interview, anthropometric measurements, hematology and inflammatory marker examinations, iron level examinations, and ferritin levels. Research results: suspected thalassemia (20%), iron deficiency anemia (17%), chronic disease anemia (12%), suspected TB (10%), suspected intestinal inflammation (14%), suspected allergic proctocolitis (10%), suspected helminthiasis (11%), and other bacterial infections (7%). There are various causes of anemia and the quality of comorbid diseases in stunted children. Examination of anemia profiles and inflammatory markers is recommended in primary health facilities to determine the type of anemia and comorbid diseases in stunted toddlers. Hematology analysis and chemistry analysis tools need to be provided in primary health facilities.

Keywords: *Stunting, Anemia profile, Inflammatory markers*

ABSTRAK

Stunting adalah salah satu masalah kekurangan gizi kronik di kalangan anak-anak umur di bawah dua tahun (Baduta). Pemerintah Indonesia telah melakukan berbagai upaya pemberian makanan tambahan dan obat tambahan, tetapi belum memberikan hasil yang optimal. Penelitian ini bertujuan untuk menguraikan profil anemia dan penanda inflamasi pada anak di bawah dua tahun yang mengalami *stunting*. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross-sectional*, didapatkan 85 anak baduta *stunting* dengan berbagai kemungkinan penyakit yang mendasarinya dengan teknik pengambilan data *cluster sample* dan *consecutive sample*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Palabuhanratu Kabupaten Sukabumi dengan sampel darah yang diperoleh dari anak-anak *stunting* di wilayah Palabuhanratu dan Cisaat. Pengumpulan data dengan cara wawancara, pengukuran antropometri, pemeriksaan hematologi dan penanda inflamasi, pemeriksaan kadar zat besi, serta kadar ferritin. Hasil penelitian: dugaan *Thalassemia* (20%), anemia defisiensi zat besi (17%), anemia penyakit kronis (12%), dugaan TB (10%), dugaan *Inflammatory Bowel Diseases* (14%), dugaan *proctocolitis allergy* (10%), dugaan Helminthiasis (11%), dan infeksi bakteri lainnya (7%). Terdapat berbagai macam penyebab anemia dan kecurigaan penyakit penyerta pada anak *stunting*. Pemeriksaan profil anemia dan penanda inflamasi dianjurkan di fasilitas kesehatan primer untuk menentukan jenis anemia dan penyakit komorbid pada baduta *stunting*. Alat *hematology analyzer* dan *kimia analyzer* perlu disediakan di fasilitas kesehatan primer.

Kata Kunci: *Stunting, Profil anemia, Penanda*

PENDAHULUAN

Malnutrisi masih menjadi masalah signifikan bagi bayi dan anak di bawah lima tahun di

seluruh dunia. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2020 menunjukkan bahwa 5,7% balita di dunia mengalami kelebihan berat badan, 6,7% kekurangan berat badan

dan malnutrisi berat, serta 22,2% atau 149,2 juta anak mengalami *stunting* (malnutrisi kronis). Prevalensi *stunting* secara global tergolong tinggi, yaitu antara 20% - <30%. Berdasarkan Global Hunger Index (GHI) 2023, Indonesia berada di peringkat 77 dari 125 negara dengan skor kelaparan 17,6 (sedang). Indikator yang termasuk dalam GHI adalah prevalensi wasting dan *stunting* pada anak-anak di bawah lima tahun.

Stunting dan anemia merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang prevalensinya tinggi di negara berkembang. *Stunting* adalah kondisi anak dengan tinggi badan yang lebih rendah dibandingkan dengan anak-anak seusianya, yang ditandai dengan tinggi badan menurut skor z tinggi badan-usia (HAZ) yang lebih dari dua deviasi standar di bawah Median Standar Pertumbuhan Anak menurut WHO. Berdasarkan Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) 2022, terjadi penurunan kasus *stunting* di Indonesia dari 24,4% pada 2021 menjadi 21,6% pada 2022. Prevalensi balita *stunting* di provinsi pada 2022 tercatat di Nusa Tenggara Barat sebesar 32,7%, Maluku Utara 26,1%, dan Jawa Barat 20,2%. Kabupaten Sukabumi menduduki peringkat kedua dengan jumlah balita *stunting* tertinggi di Jawa Barat setelah Kabupaten Sumedang, yaitu 27,5%. *Stunting* dimulai sejak dalam kandungan dan berlanjut setidaknya hingga dua tahun pertama kehidupan. Skor panjang badan-usia Z rata-rata di kalangan bayi di negara berkembang sekitar -0,5 dan terus menurun setelah kelahiran hingga mencapai -2,0 pada usia 18-24 bulan. Oleh karena itu, periode dari konsepsi hingga ulang tahun kedua seorang anak (seribu hari pertama kehidupan) dianggap sebagai jendela peluang yang paling kritis untuk intervensi. *Spurt* pertumbuhan remaja dan beberapa pemulihan pertumbuhan linear dapat terjadi antara usia dua tahun dan usia anak-anak tengah. Namun, efek selama periode ini terhadap komponen lain dari sindrom *stunting*, seperti kognisi dan fungsi kekebalan tubuh, masih belum jelas. Hal ini menekankan pentingnya intervensi pada anak-anak *stunting* selama periode antara konsepsi dan usia dua tahun.

Anak-anak di bawah usia dua tahun sangat rentan terhadap anemia dan *stunting*. Jika kedua penyakit ini terjadi bersamaan, maka akan menjadi beban ganda bagi individu dan negara. Anak-anak ini cenderung tumbuh menjadi dewasa dengan status gizi buruk, yang dapat menghambat pertumbuhan ekonomi Indonesia sekitar 8%, yang

disebabkan langsung oleh penurunan produktivitas, rendahnya pendidikan, dan pengetahuan yang tidak memadai. *Stunting* merupakan salah satu target dari tujuan pembangunan berkelanjutan (SDGs) untuk menurunkan angka *stunting* hingga 40% pada 2025.

Pemeriksaan laboratorium hematologi, serum zat besi, dan ferritin sangat penting untuk skrining dan membedakan anemia pada anak-anak *stunting*. Tes Indeks Mentzer (MI) ($MCV/RBC < 13$) dan Indeks Shine dan Lal ($[MCV \times MCV \times MCH/100] < 1530$) dapat digunakan untuk deteksi dini pembawa β -thalassemia. Indeks Shine & Lal (SLI) berguna untuk skrining dini pembawa β -thalassemia. Indeks ini mengonfirmasi mutasi pada CD-26 (c.79G > A) dan IVS1nt5 (c.92 + 5 G > C), yang merupakan mutasi umum di Bandung, Indonesia. Indeks Mentzer menunjukkan sensitivitas 98,7% dan spesifisitas 82,3% untuk skrining dini thalassemia (Maskoen et al, 2019; Pratiwi et al, 2022)

Rasio Neutrofil/Limfosit (NLR) dan Rasio Trombosit/Limfosit (PLR) dianggap sebagai penanda inflamasi. Inflamasi merupakan faktor kritis yang sebelumnya telah dikaitkan dengan kaskade malnutrisi-inflamasi-aterosklerosis dan sindrom kalsifikasi. Peningkatan trombosit, neutrofil, dan penurunan jumlah limfosit merupakan beberapa kelainan hematologi pada anak-anak yang didiagnosis dengan malnutrisi akut berat. Status BMI juga mempengaruhi jumlah sel darah, khususnya jumlah limfosit, neutrofil, dan trombosit. Selain itu, (Domnicu et al, 2023) melaporkan bahwa $NLR > 1,43$ menunjukkan infeksi bakteri pada anak-anak di bawah lima tahun yang mengalami malnutrisi, dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 69%.

PLR dipercaya lebih baik dalam memprediksi hasil klinis individu dengan inflamasi sistemik dibandingkan dengan hitungan sel darah lainnya seperti trombosit atau limfosit. Derajat hiperkortisolemia akibat stres dengan pelepasan trombosit sekunder ke dalam aliran darah dan limfopenia transien dapat menyebabkan peningkatan level PLR dalam sejumlah besar penyakit proinflamasi dan *prothrombotic*. Kaskade patogenetik non-spesifik, termasuk peningkatan PLR, dapat diatasi dengan destruksi trombosit yang intensif atau konsumsi pada situs inflamasi dan trombosis, sehingga diperlukan pemeriksaan semua hitungan sel darah dan berbagai penanda inflamasi serta serologis.

Volume Trombosit Rata-rata (MPV) meningkat pada berbagai penyakit kronis, seperti keganasan dan inflamasi. Permukaan trombosit mengekspresikan reseptor IgE; oleh karena itu, beberapa penyakit alergi menyebabkan peningkatan nilai MPV. Trombosit diaktifkan oleh alergen, sehingga melepaskan mediator seperti *Platelet Factor 4*, β -thromboglobulin, RANTES, dan tromboksan. Penelitian yang dilakukan oleh Aratisma Makalesi menunjukkan peningkatan MPV yang signifikan pada anak-anak dengan proktokolitis alergi dengan nilai rata-rata $9,07 \pm 0,78$ ($p < 0,001$).

Interaksi inang-patogen pada TB sangat kompleks, memunculkan berbagai mekanisme imun bawaan dan adaptif. Penelitian awal pada tahun 1920-an pada kelinci dan anak-anak menunjukkan adanya hubungan antara penyakit TB dengan peningkatan jumlah monosit dan penurunan jumlah limfosit, yang mengarah pada peningkatan rasio monosit-ke-limfosit (MLR). (Kissling *et al*, 2023). melaporkan bahwa nilai MLR $>0,44$ pada anak-anak cenderung mengalami tuberkulosis (TB) dengan sensitivitas 92% dan spesifisitas 32%. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Cursi *et al*, 2023). menyatakan bahwa nilai Neutrofil/Limfosit + Rasio Monosit (NMLR) $> 1,2$ pada anak-anak menunjukkan kecenderungan infeksi TB dengan sensitivitas 63% dan spesifisitas 76% (AUC: 0,72). Sementara itu, MLR $> 0,2$ pada anak-anak menunjukkan kecenderungan infeksi TB dengan sensitivitas 56% dan spesifisitas 82% (AUC: 0,71).

Pemerintah Indonesia, Pemerintah Provinsi Jawa Barat, termasuk Pemerintah Kabupaten Sukabumi, tengah menangani masalah *stunting* melalui berbagai program (pemberian makanan, susu, dan obat-obatan), namun belum memberikan hasil yang optimal karena pemberian makanan tambahan, susu, dan obat-obatan tersebut diberikan secara umum dan tidak mempertimbangkan penyakit penyerta yang sedang diderita seperti jenis anemia, talasemia, alergi susu, TBC, dan penyakit lainnya yang sangat berhubungan dengan intervensi yang bisa lebih sesuai dengan kondisi masing-masing individu penderita *stunting*. Bahkan dapat berakibat jauh lebih buruk apabila tidak sesuai dengan kondisi tersebut, misal penderita talasemia diberikan tablet Fe dalam kondisi berlebihan akan menyebabkan penumpukan tablet Fe pada penderita talasemia yang akan memperburuk kondisi pasien tersebut.

Begitupun dengan penderita alergi susu sapi bila diberikan suplemen tambahan seperti susu tidak bermanfaat. Misalnya, program pemberian makanan tambahan telah diberikan untuk meningkatkan gizi anak-anak di bawah dua tahun dengan *stunting*. Namun, kenaikan berat badan yang terjadi tidak signifikan, yang mungkin terkait dengan anemia dan penyakit penyerta. Ikatan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia (PDS PatKlin) merasa perlu melakukan pemeriksaan laboratorium pada anak *stunting* untuk mendeteksi penyakit-penyakit tersebut. Untuk mendeteksi penyakit-penyakit ini, pemeriksaan hematologi dan penanda inflamasi diperlukan untuk mendeteksi penyakit yang mendasari atau yang menyertai pada balita *stunting*. Penanda inflamasi ini harus dapat diakses di fasilitas kesehatan tingkat pertama dan menjadi dasar untuk penanganan anak-anak di bawah dua tahun dengan *stunting*. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memeriksa profil anemia dan penanda inflamasi pada anak-anak *stunting* di bawah usia dua tahun.

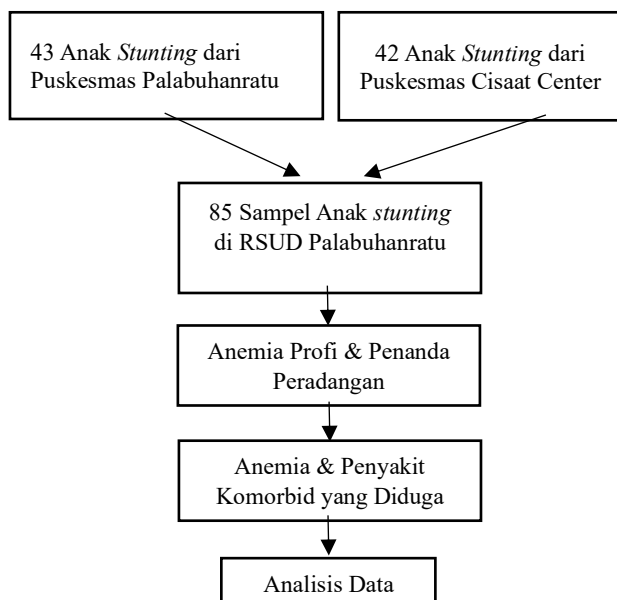
METODE

Penelitian ini merupakan studi deskriptif *cross-sectional* dengan pengumpulan data menggunakan metode *cluster* dan konsektif. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium RSUD Palabuhanratu, Kabupaten Sukabumi. Sampel diambil dari Puskesmas Palabuhanratu dan Cisaat pada periode Desember 2023 hingga Maret 2024.

Data dikumpulkan dengan metode wawancara menggunakan alat kuesioner yang mencakup informasi mengenai karakteristik anak, orang tua, pendapatan keluarga, status imunisasi, serta riwayat penyakit orang tua dan anak. Selain itu, data juga dikumpulkan melalui pengukuran *stunting*, status gizi ibu, kadar hemoglobin, kadar serum besi, kadar ferritin, NLR, PLR, dan MPV.

Peserta Studi

Peserta yang terlibat adalah anak-anak yang dipastikan mengalami *stunting*, dengan usia antara satu bulan hingga dua tahun. Besar sampel ditentukan menggunakan rumus deskriptif kategorikal. Sebanyak 85 anak *stunting* di bawah dua tahun berpartisipasi dalam studi ini. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Rumah Sakit R. Syamsudin, S.H., dengan nomor referensi 17/KEP-RS/RSUD/XII/2023.



Gambar 1. Alur Penelitian

Instrumen Studi

Ibu/pengasuh harus menandatangani persetujuan tertulis yang diinformasikan sebelum berpartisipasi dalam studi ini. Wawancara dilakukan oleh petugas kesehatan yang telah dilatih menggunakan instrumen kuesioner penelitian sebelumnya, dengan menggunakan bahasa yang dipahami oleh masyarakat setempat, dan instrumen penelitian menggunakan pertanyaan tertutup untuk meminimalkan bias. Data terkait status sosial ekonomi dan masa kanak-kanak dikumpulkan menggunakan kuesioner standar pada awal wawancara tatap muka. Elemen-elemen utama yang dikumpulkan mencakup (1) informasi anak, yaitu jenis kelamin, usia, usia kehamilan, riwayat menyusui, usia saat pemberian makanan pendamping ASI, status imunisasi, dan riwayat penyakit anak; dan (2) informasi keluarga, seperti karakteristik sosial ekonomi orang tua dan keluarga, termasuk tingkat pendidikan ibu, usia pernikahan ibu, pekerjaan ibu, status anemia ibu, pekerjaan ayah, pendapatan keluarga, dan riwayat penyakit keluarga.

Pengukuran Antropometrik

Pengukuran antropometrik untuk anak-anak yang *stunting* meliputi pengukuran berat badan dan tinggi badan anak dan orang tua. Petugas kesehatan terlatih mengukur kesehatan fisik dengan mengukur berat badan hingga angka desimal terdekat (0,1 kg) menggunakan *Endo Anthropometric Kit 10*. Tinggi badan anak yang

stunting diukur hingga milimeter terdekat menggunakan papan tinggi plastik Seca (model 213). Status gizi anak yang *stunting* berdasarkan tinggi badan menurut usia (HAZ) dinilai menggunakan standar pertumbuhan anak WHO (penilaian grafis panjang/tinggi badan menurut usia di buku Kartu Kesehatan) dan dikategorikan sebagai *stunting* ($HAZ < -2$ deviasi standar (SD)) atau regular ($HAZ \geq -2$ SD). Tinggi badan orang tua diklasifikasikan sebagai pendek dan regular, termasuk ayah (pendek [<160 cm] dan standar [≥ 160 cm]) dan ibu (pendek [<150 cm] dan standar [≥ 150 cm]). Untuk menentukan status gizi orang tua berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), yang dihitung berdasarkan berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter persegi, dan diklasifikasikan menurut kriteria WHO Asia-Pasifik, termasuk kekurangan berat badan [$<18,5$ kg/m²], normal [$18,5$ - $22,9$ kg/m²], dan kelebihan berat badan/obesitas [≥ 23 kg/m²].

Pengukuran Biokimia dan Hematologi

Penilaian biokimia (serum besi dan ferritin) digunakan untuk mengevaluasi pemeriksaan hematologi lengkap (jumlah sel darah rutin dan diferensial) guna mendiagnosis anemia. Sampel darah vena sebanyak 3 cc diambil, termasuk 1 cc dimasukkan ke dalam tabung EDTA dan 2 cc dimasukkan ke dalam tabung kimia dengan pemisah gel. Sampel diberi nomor registrasi berdasarkan nama dan nomor registrasi pada formulir laporan kasus, lalu disimpan dalam kotak pendingin dan dikirim ke laboratorium di Rumah Sakit Palabuhanratu.

Pemeriksaan hematologi dilakukan menggunakan analisator hematologi Mindray BC5380. Pemeriksaan serum besi dilakukan pada analisator kimia Mindray BC-240, dan pemeriksaan ferritin dilakukan menggunakan instrumen *Mindray Enzyme Chemiluminescent Immunoassay* (ECLIA) CL-900i. Pemeriksaan jumlah sel darah diferensial dari BC 5380 mengukur penanda inflamasi. Pemeriksaan Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) dilakukan secara manual dengan membagi jumlah neutrofil (/mm³) dengan jumlah absolut limfosit (/mm³). $NLR > 1,43$ menunjukkan kemungkinan infeksi bakteri. Pemeriksaan Rasio Platelet-Limfosit (PLR) dilakukan secara manual dengan membagi jumlah platelet (/mm³) dengan jumlah absolut limfosit (/mm³). $PLR > 103$ menunjukkan kemungkinan penyakit radang usus (IBD). Tes MLR dilakukan secara manual dengan membagi

jumlah monosit (/mm³) dengan jumlah absolut limfosit (/mm³). MLR lebih besar dari 0,44 pada anak-anak menunjukkan kecenderungan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Tes NMLR dilakukan secara manual dengan membagi jumlah neutrofil (/mm³) dengan jumlah absolut limfosit (/mm³) ditambah jumlah monosit (/mm³). NMLR lebih besar dari 1,2 pada anak-anak menunjukkan kecenderungan terhadap penyakit TB. MPV diperoleh dari pengukuran menggunakan analisator hematologi. Nilai > 9,07 pada anak-anak menunjukkan kemungkinan adanya alergi protein makanan yang menyebabkan proktokolitis alergi.

Diagnosis Diferential Anemia Mikrositosis

Penanda laboratorium untuk membedakan anemia mikrositik dari anemia normositik

meliputi penggunaan volume korpuskuler rata-rata (MCV < 74 fL) dan hemoglobin korpuskuler rata-rata (MCH < 27 pg) sebagai patokan, yang menunjukkan anemia mikrositik. Ferritin menunjukkan penyimpanan besi dalam jaringan, dan pasien dengan defisiensi besi cenderung memiliki kadar serum besi rendah (< 22 µg/dl) disertai kadar ferritin rendah (<6 ng/ml). Di sisi lain, pasien dengan penyakit kronis atau infeksi biasanya menunjukkan kadar besi rendah atau normal (22-136 µg/dl) dan kadar ferritin tinggi (>24 ng/ml). Pasien thalassemia umumnya memiliki kadar besi rata-rata hingga tinggi dengan kadar ferritin yang tinggi. Tabel 1 menunjukkan tes laboratorium dalam diagnosis diferensial mikrositosis.

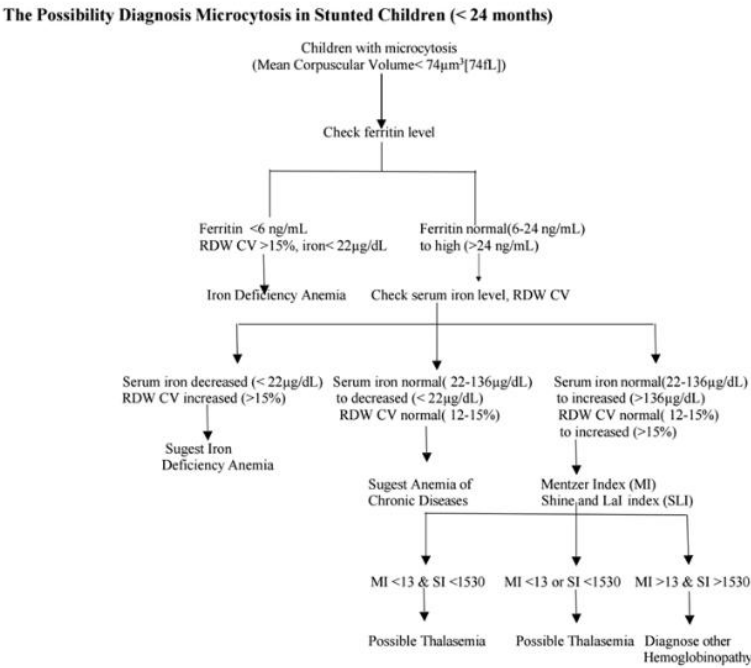
Tabel 1. Pemeriksaan Laboratorium dalam Diagnosis Diferensial Mikrositosis

Tes	Diagnosis yang Disarankan			
	Anemia defisiensi besi	Talasemia	Anemia pada penyakit kronis	Anemia sideroblastik
Tingkat ferritin serum	Menurun	Meningkat	Normal ke meningkat	Normal ke meningkat
Lebar distribusi sel darah merah (RDW)	Meningkat	Normal ke meningkat	Normal	Meningkat
Tingkat zat besi serum	menurun	Normal ke meningkat	Normal ke menurun	Normal ke meningkat
Total kapasitas pengikatan zat besi	Meningkat	Normal	Sedikit menurun	Normal
Saturasi transferin	menurun	Normal ke meningkat	Normal hingga sedikit meningkat	Normal ke meningkat

Adapted with permission from Vranken MF, 2010

Indeks Mentzer (MI) (MCV/RBC < 13) dan indeks Shine dan Lal ([MCV × MCV × MCH/100] < 1530) digunakan dalam skrining untuk thalassemia, khususnya untuk mendeteksi pembawa sifat β-thalassemia. Namun, sifat β-thalassemia kemungkinan lebih prevalen di Indonesia.

Studi ini mungkin mengabaikan pembawa sifat β-thalassemia tertentu. Selain itu, individu juga bisa menunjukkan anemia defisiensi besi bersamaan dengan thalassemia. Gambar 2 menunjukkan algoritma yang diusulkan untuk menentukan penyebab dasar mikrositosis pada anak-anak yang *stunting*.



Gambar 2. Algoritma yang disarankan untuk Mendiagnosis Penyebab Mikrositosis pada Anak Stunting (<24 Bulan)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak delapan puluh lima anak *stunting* di bawah usia dua tahun berpartisipasi dalam studi ini dari Desember 2023 hingga Maret 2024. Berdasarkan hasil, usia median anak-anak tersebut adalah 18 bulan, dengan rentang usia antara 1 hingga 24 bulan. Data

terkait status sosial ekonomi dan masa kanak-kanak dikumpulkan menggunakan kuesioner standar pada tahap awal selama wawancara tatap muka. Sampel darah diambil untuk uji hematologi dan biokimia. Karakteristik klinis, maternal, dan sosial ekonomi anak-anak yang *stunting* ditunjukkan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Klinis, Maternal, dan Sosioekonomi Anak-anak yang Mengalami Stunting

Variabel	n=85
Usia Anak Stunting (Bulan)	
Median (IQR)	18 (13-22)
Min – Max	1-24
Jenis Kelamin, n (%)	
Laki-laki	33 (39)
Perempuan	52 (61)
Tinggi Badan Ayah, n (%)	
Pendek	27 (32)
Normal	58 (68)
Tinggi Badan Ibu, n (%)	
Pendek	24 (28)
Normal	61 (72)
Indeks Massa Tubuh Ibu, n (%)	
Kurus	4 (4.7)
Normal	79 (92)
kelebihan berat badan	2 (3.3)
Pendidikan Ibu, n (%)	

Variabel	n=85
Sekolah Dasar	27 (32)
Sekolah Menengah Pertama	26 (31)
Sekolah Menengah Atas	26 (31)
Perguruan Tinggi	6 (6)
Usia ibu saat menikah, n (%)	
<17 Tahun	6 (6)
17-20 Tahun	25 (29)
21-30 Tahun	54 (65)
Usia Kehamilan Saat Melahirkan, n (%)	
Prematuree	73 (85.8)
Jangka waktu penuh	11 (13)
Pasca-jangka waktu	1 (1.2)
Anemia pada Ibu Hamil, n (%)	
Anemia	12 (14)
Tidak Anemia	73 (86)
Pekerjaan Ayah, n (%)	
Buruh	56 (65.8)
Nelayan	3 (3.5)
Petani	1 (1.3)
	25 (29.4)
Pendapatan keluarga tiap bulan, n (%)	
<1 Juta	49 (58)
1-5 Juta	35 (41)
5-10 Juta	1 (1)
Riwayat penyakit dalam keluarga, n (%)	
Riwayat penyakit TBC	4 (4.7)
TB aktif	96 (95.3)
HIV	-
Variable	n=85
Hepatitis	-
Riwayat pada anak-anak yang mengalami <i>stunting</i>, n (%)	
ASI Eksklusif	
Ya	61 (72)
Tidak	24 (28)
Memberikan Makanan Tambahan	
<6 Bulan	15 (18)
≥6 Bulan	70 (67)
Imunisasi lengkap	48 (56)
Riwayat penyakit TBC	12 (14)
Riwayat penyakit HIV	-
Riwayat Penyakit Hepatitis	-

Berdasarkan Tabel 2 komposisi jenis kelamin menunjukkan bahwa 39% peserta adalah laki-laki dan 61% perempuan. Tinggi badan (TB) baik ayah maupun ibu menunjukkan bahwa mayoritas memiliki tinggi badan standar, dengan persentase masing-masing 68% dan 72%. Sebagian besar peserta juga memiliki IMT normal (92%), dan tingkat pendidikan ibu

mayoritas adalah tingkat pendidikan dasar (30,5%). Sebagian besar ibu menikah pada usia antara 21 hingga 30 tahun (65%), dan mayoritas menjalani kehamilan cukup bulan (85,8%). Sekitar 14% ibu memiliki riwayat anemia selama kehamilan. Mengenai pendapatan keluarga, sebagian besar peserta memiliki pendapatan kurang dari 1 juta (58%)

atau 1-5 juta (41%). Ada riwayat penyakit dalam keluarga, terutama TBC, pada 4,7% keluarga. Mengenai riwayat anak balita, mayoritas menerima ASI eksklusif (72%),

imunisasi lengkap (56%), dan riwayat penyakit TBC (14%). Karakteristik hasil tes hematologi, indeks hematologi, dan profil besi ditunjukkan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik Hasil Pemeriksaan Hematologi, Indeks Hematologi, dan Profil Zat Besi pada Anak *Stunting*

Variabel	n=210
Hematology Analyzer, n (%)	
Hb (g/dL)	
<11	32 (38)
≥11	53 (62)
MCV (fL)	
<74	59 (69)
≥74	26 (31)
MCH (pg)	
<27	38 (45)
≥27	47 (55)
NLR	
>2.04	7 (3.3)
≤2.04	78 (96.7)
PLR	
>103	40 (19)
≤103	170 (81)
MLR	
>0.44	16 (7.6)
≤0.44	194 (92.4)
NMLR	
>1.19	9 (10)
≤1.19	77 (90)
MPV (fL)	
>9	13 (15)
≤9	72 (85)
RDW-CV (%)	
<15	44 (52)
≥15	41 (33)
Haematology Index, n (%)	
Mentzer	
<13	17 (20)
≥13	68 (80)
Shine & Lal	
<1530	49 (58)
≥1530	36 (42)
Iron Profile, n(%)	
Iron Serum (ug/dL)	
< 22	23 (27)
22-136	61 (72)
>136	1 (1)
Ferritin (ng/mL)	
< 6	23 (27)
6-22	18 (21)
> 22	44 (52)

Berdasarkan Tabel 3 di atas, menunjukkan bahwa 32 (38%) anak *stunting* memiliki Hb < 11 g/dL, yang mengindikasikan anemia. Volume korpuskuler (MCV) pada 59 (69%) anak memiliki nilai < 74 fL, sementara 38 (45%) memiliki hemoglobin korpuskuler rata-rata (MCH) < 27 pg. Ini menunjukkan bahwa sebagian besar anak *stunting* memiliki eritrosit mikrositik, yang mungkin disebabkan oleh anemia defisiensi besi atau thalassemia. Koefisien Variasi Distribusi Sel Darah Merah (RDW CV) pada 41 (48%) anak *stunting* menunjukkan RDW CV > 15%, yang menunjukkan karakteristik sel darah merah anisositosis, yang kemungkinan disebabkan oleh anemia defisiensi besi atau thalassemia.

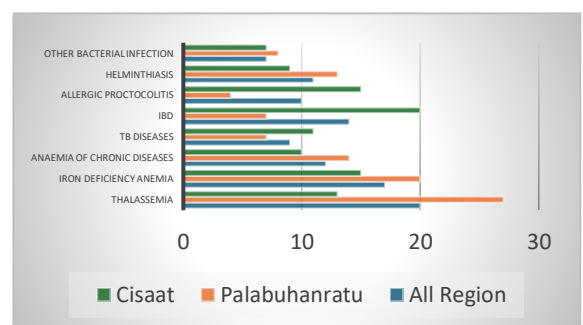
Tabel 3 menunjukkan bahwa rata-rata kadar serum besi adalah 61 (72%), dan mayoritas ferritin di atas 22 ng/mL sebanyak sekitar 44 (52%), yang mengindikasikan normoferemia dengan hiperferritinemia, yang mungkin disebabkan oleh anemia karena penyakit kronis atau thalassemia. Sekitar 49 (86%) anak *stunting* memiliki indeks Shine dan Lai < 1530, sementara 17 (20%) memiliki Indeks Mentzer (MI) < 13, yang kemungkinan menunjukkan thalassemia. Perbedaan antara MI dan Indeks Shine dan Lai terletak pada sensitivitas dan spesifisitasnya dalam mendiagnosis thalassemia. MI menunjukkan sensitivitas 98,7% dan spesifisitas 82,3%, sementara Indeks Shine dan Lai memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 10%.

Hasil pemeriksaan hematologi menunjukkan variasi yang signifikan dalam komponen darah, memberikan wawasan tentang kondisi anak *stunting*. Variasi profil besi dalam kadar serum besi dan ferritin dapat memberikan informasi tentang status gizi dan metabolisme besi. Selain itu, penanda inflamasi dari pemeriksaan hematologi memberikan wawasan tentang penyakit tertentu yang perlu dipantau oleh tenaga medis. Distribusi kemungkinan penyakit pada anak *stunting* berdasarkan pendekatan penanda inflamasi ditunjukkan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Kemungkinan Penyakit pada Anak *Stunting* Berdasarkan Pendekatan Penanda Inflamasi

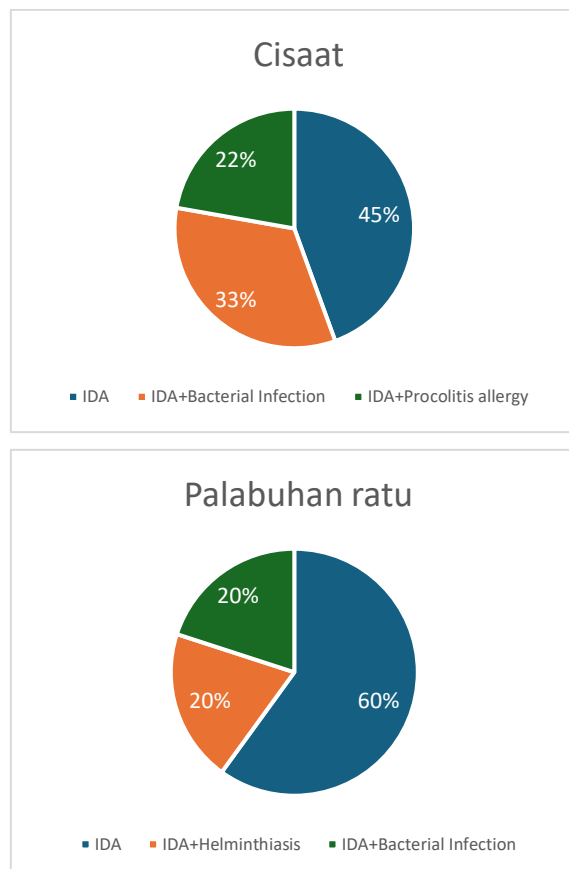
Dugaan Penyakit	Semua n (%)	Palabuhanratu n (%)	Cisaat n (%)
Talasemia	22 (20)	14 (27)	8 (13)
Anemia Defisiensi Zat Besi	19 (17)	10 (20)	9 (15)
Anemia pada Penyakit Kronis	13 (12)	7 (14)	6 (10)
Penyakit TBC	10 (9)	3 (7)	7 (11)
IBD	15 (14)	3 (7)	12 (20)
Proktokolitis Alergi	11 (10)	2 (4)	9 (15)
Penyakit Cacingan	12 (11)	6 (13)	6 (9)
Infeksi Bakteri Lainnya	8 (7)	4 (8)	4 (7)
Total kemungkinan kasus	110	49	61

Berdasarkan tabel ini, dapat disimpulkan bahwa hasil keseluruhan untuk kedua wilayah menunjukkan bahwa thalassemia merupakan penyebab anemia yang paling mungkin pada anak *stunting*, yaitu sebanyak 22 (20%), yang berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya. Thalassemia adalah penyebab penyakit yang paling mungkin di wilayah Palabuhanratu (14/27%), sementara penyakit radang usus (IBD) adalah penyebab penyakit yang paling mungkin di wilayah Cisaat (12/20%). Anemia defisiensi besi di Palabuhanratu lebih prevalen, dengan persentase 20% dibandingkan di Cisaat, yang hanya 15%. Penyakit Tuberkulosis yang dicurigai lebih banyak ditemukan di Cisaat (11%) daripada di Palabuhanratu (7%). Sedangkan helminthiasis yang dicurigai lebih prevalen di Palabuhanratu (13%) daripada di Cisaat (9%). Proporsi kemungkinan penyakit pada anak *stunting* ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Persentase Kemungkinan Penyakit pada Anak *Stunting* Usia di Bawah Dua Tahun di Kabupaten Sukabumi

Insiden anemia defisiensi besi di kedua wilayah tidak seluruhnya disebabkan oleh defisiensi besi tetapi juga disebabkan oleh penyakit lain. Anemia defisiensi besi pada anak *stunting* di Palabuhanratu sebagian besar disebabkan oleh kekurangan asupan besi (60%); sisanya disebabkan oleh dugaan infeksi bakteri (20%) dan helminthiasis (20%). Hal yang sama juga terjadi pada anemia defisiensi besi pada anak *stunting* di Cisaat, yang sebagian besar disebabkan oleh kekurangan asupan besi (45%); sisanya disebabkan oleh infeksi bakteri (33%) dan kolitis alergi (22%). Persentase anemia defisiensi besi pada anak *stunting* di bawah dua tahun di Kabupaten Sukabumi dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Persentase Anemia Defisiensi Besi pada Anak *Stunting* di Bawah Dua Tahun di Kabupaten Sukabumi

Dalam kerangka konseptual WHO, *stunting* disebabkan oleh interaksi berbagai faktor, seperti asupan gizi yang tidak memadai dan kebutuhan gizi yang meningkat. Kekurangan asupan dapat disebabkan oleh faktor sosial-ekonomi (kemiskinan),

pendidikan dan pengetahuan yang rendah mengenai praktik pemberian makan pada bayi dan balita (ASI yang cukup), cukupnya protein hewani pada makanan pendamping, pengabaian, pengaruh budaya, dan ketersediaan bahan makanan lokal. Faktor yang menyebabkan peningkatan permintaan termasuk penyakit kronis yang memerlukan makanan untuk tujuan medis tertentu. Ini termasuk penyakit jantung bawaan, kebersihan pribadi dan lingkungan yang buruk (diare kronis), serta penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi, seperti tuberkulosis, difteri, pertusis, dan campak (WHO, 2014).

Berdasarkan Tabel 4, di kedua wilayah, sejumlah penyakit yang dicurigai pada anak *stunting* diidentifikasi sebagai Thalassemia (20%), dan penyakit yang paling dicurigai di Palabuhanratu adalah Thalassemia (27%). Hal ini mungkin dipengaruhi oleh lokasi Indonesia yang berada di sepanjang 'Thalassemia Belt,' menjadikannya sebagai hotspot untuk hemoglobinopati. β -thalassemia dibawa oleh sekitar 3,0–10,0% dari populasi, sementara α -thalassemia dibawa oleh 2,6–11,0%. Diperkirakan sekitar 2500 bayi lahir setiap tahun dengan β -thalassemia mayor (β -TM) (Wahidiyat PA et al, 2022). Pada pasien thalassemia, gangguan endokrin terjadi, yang menyebabkan *stunting*. Transfusi darah yang sering dan terus menerus dapat menyebabkan penumpukan zat besi yang tidak sehat di hati dan kelenjar endokrin, yang berpotensi menyebabkan perkembangan gangguan endokrin. Thalassemia yang bergantung pada transfusi (TDT) berdampak signifikan pada pertumbuhan anak, berpotensi menyebabkan *stunting*, peningkatan risiko defisiensi vitamin D, dan penurunan kadar insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Penting untuk dicatat bahwa kadar IGF-1 yang rendah terkait dengan *stunting* pada anak yang menjalani transfusi darah secara rutin (Pratiwi IGAPPE et al, 2022). Thalassemia terkait dengan faktor genetik dan budaya. Wilayah Palabuhanratu memungkinkan pernikahan antara orang-orang dari desa yang sama yang merupakan pembawa sifat genetik thalassemia.

Berbeda dengan anak *stunting* di Palabuhanratu, anak *stunting* di Cisaat memiliki insiden penyakit yang paling tinggi, yaitu IBD. Hal ini mungkin disebabkan oleh penurunan ekspresi TGF- β 1 yang

berhubungan dengan kurangnya respons imun bawaan terhadap flora mikroba komensal usus, yang dapat berkontribusi pada perkembangan toleransi oral terhadap makanan (Perez-Machado et al, 2003). Sementara itu, tumor necrosis factor- α (TNF- α) memainkan peran penting dalam perkembangan IBD dengan memengaruhi penghubung ketat antara sel epitel, yang menyebabkan perubahan pada kapasitas penghalang usus. Oleh karena itu, TNF- α tampaknya terlibat dalam patogenesis AP dengan mengubah kapasitas penghalang epitelial usus. Kadar TNF- α yang tinggi merangsang produksi dan aktivasi sitokin pro-inflamasi lainnya, yang memperburuk peradangan usus. Memahami dan menangani TNF- α sangat penting dalam pengelolaan kondisi ini (Ma TY et al, 2004).

Penyakit radang usus yang dicurigai pada anak-anak disebabkan oleh faktor respons imun yang rendah, faktor genetik, dan pemicu lingkungan yang dapat disebabkan oleh infeksi virus atau bakteri. Faktor lingkungan memainkan peran penting dalam memicu IBD, terkait dengan makanan yang dikonsumsi oleh balita. Pola pengasuhan dalam pemberian nutrisi pada anak merupakan faktor yang memainkan peran vital dalam terjadinya *stunting* pada anak. Meskipun mayoritas ibu yang memiliki anak *stunting* adalah ibu rumah tangga, jika pola pengasuhan mereka dalam pemberian makanan tidak baik, hal ini akan memengaruhi kesehatan anak. Pola pengasuhan dan pemberian makanan terkait dengan kejadian *stunting*. Pola pengasuhan ibu yang baik dapat mencegah anak mengalami *stunting* (Pradana Putri&Rong JR, 2021). Sebagian besar orang tua anak *stunting* di Cisaat bekerja sebagai pekerja perusahaan, baik ayah maupun ibu. Hal ini memungkinkan orangtua memiliki pola pengasuhan yang buruk dalam memberi makan anak-anak mereka karena kurangnya waktu.

Penyakit Tuberkulosis yang dicurigai lebih banyak ditemukan di Cisaat (11%) daripada di Palabuhanratu (7%). Wilayah Cisaat merupakan daerah perkotaan dengan kepadatan penduduk yang tinggi dan kendaraan yang banyak, sehingga kondisi lingkungan yang buruk mendukung transmisi penyakit TB pada anak *stunting*. Sebaliknya, helminthiasis yang dicurigai lebih tinggi di wilayah Palabuhanratu (13%) dibandingkan dengan Cisaat (9%). Hal ini

terkait dengan pekerjaan orang tua anak *stunting*, yang sebagian besar adalah petani, sehingga anak-anak *stunting* sering bermain di ladang tanpa alas kaki, yang memudahkan terjadinya helminthiasis.

Penelitian ini memiliki empat keterbatasan signifikan: (1) pemeriksaan standar emas tidak dilakukan untuk mengonfirmasi hasil skrining menggunakan alat hematologi dan penanda inflamasi karena keterbatasan biaya. (2) Tidak ada anamnesis dan pemeriksaan fisik oleh seorang klinisi. (3) Ukuran sampel kecil karena keterbatasan waktu. (4) Tidak ada pengawasan gizi. Studi ini sangat penting untuk dipastikan dengan pemeriksaan yang lebih akurat guna mendiagnosis dan memastikan apakah infeksi yang terjadi disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* atau alergi susu, yang dapat dipastikan dengan imunoglobulin E. Begitu juga dengan kepastian thalassemia melalui elektroforesis Hb. Untuk kepastian ini, dapat dioptimalkan dengan struktur laboratorium Kesehatan Masyarakat yang saat ini dibangun di Indonesia. Begitupun pemastian thalassemia dengan elektroforesis Hb. Untuk pemastian ini dapat dioptimalkan dengan struktur laboratorium Kesehatan Masyarakat yang saat ini dibangun di Indonesia.

KESIMPULAN

Profil anemia dan penanda inflamasi pada anak *stunting* sangat penting untuk mengidentifikasi penyebab anemia dan penyakit komorbid yang ada. Memberikan suplemen besi dan makanan bergizi saja tidak cukup untuk mengobati anak *stunting*; yang lebih penting adalah menyesuaikan terapi berdasarkan penyebab spesifik anemia dan penyakit komorbidnya. Alat hematologi dan kimia sebaiknya disediakan di setiap fasilitas kesehatan primer untuk membantu memeriksa anemia, mendeteksi penyakit komorbid, dan memantau respons terhadap pengobatan. Penelitian prospektif yang lebih luas dengan melibatkan berbagai fasilitas di seluruh Indonesia dapat membantu mengidentifikasi penanda hematologi, inflamasi, dan biokimia yang terkait dengan *stunting*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Pemerintah Provinsi Jawa Barat, Dinas Kesehatan Provinsi

Jawa Barat, Badan Penelitian dan Pengembangan Jawa Barat, Dinas Kesehatan Kabupaten Sukabumi, dan Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium atas kolaborasi yang baik sehingga penelitian ini dapat selesai dan semoga dapat menjadi pertimbangan dalam kebijakan mengenai pengendalian *stunting*, terutama pada anak kurang dari 2 tahun yang dapat dilakukan skrining mulai dari puskesmas.

PERSETUJUAN ETIK

Penelitian ini sudah melalui persetujuan etik (*ethical approval*) yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Unit Organisasi Bersifat Khusus (UOBK) RSUD R. SYAMSUDIN, S.H pada tanggal 11 Desember 2023 dengan Nomor: 17/KEP-RS/RSUD/XII/2023.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullah A. The Double Burden of Undernutrition and Overnutrition in Developing Countries: an Update. *Curr Obes Rep*. 2015 Sep;4(3):337-49. DOI: 10.1007/s13679-015-0170-y

Addo OY, Stein AD, Fall CH, Gigante DP, Guntupalli AM, Horta BL, et al. Maternal height and child growth patterns. *J Pediatr*. 2013 Aug;163(2):549-54. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.002

Cursi L, Lancella L, Mariani F, Martino L, Leccese B, Di Giuseppe M, et al. Monocyte-to-lymphocyte, neutrophil-to-lymphocyte and neutrophil-to-monocyte plus lymphocyte ratios in children with active tuberculosis: A multicentre study. *Acta Paediatr*. 2023 Nov;112(11):2418-25. DOI: 10.1111/apa.16932

Domnicu AE, Boia ER, Mogoi M, Manea AM, Marcovici TM, Marginean O, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Can Predict Sepsis's Presence and Severity in Malnourished Infants-A Single Center Experience. *Children (Basel)*. 2023 Sep 28;10(10). DOI: 10.3390/children10101616.

Global Hunger Index 2023 [database on the Internet]. World Health Organization.

2023 [cited September 19, 2024]. Available from: <https://www.globalhungerindex.org/pdf/en/2023/Indonesia.pdf>.

Gysi S, Doulberis M, Legeret C, Kohler H. The Role of the Pediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS), Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Malnutrition Prediction of Hospitalized Children. *Children (Basel)*. 2022 Sep 13;9(9). DOI: 10.3390/children9091378.

Health IMo. Decree of The Ministry of Health of The Republic Indonesia (Number HK.01.07/MENKES/1928/2022). In: Health Mo, editor. Jakarta: Ministry of Health; 2022. p. 1-52.

Kemenkes. Pocket Book: Indonesian Nutritional Status Survey (SSGI) 2022. Jakarta: Ministry of Health of Indonesia Republic; 2022. <https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/4855/>

Kissling M, Fritschi N, Baumann P, Buettcher M, Bonhoeffer J, Naranbhai V, et al. Monocyte, Lymphocyte and Neutrophil Ratios - Easy-to-Use Biomarkers for the Diagnosis of Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Jun 1;42(6):520-7. DOI: 10.1097/INF.0000000000003901

Maskoen AM, Reniarti L, Sahiratmadja E, Sisca J, Effendi SH. Shine & Lal index as a predictor for early detection of beta-thalassemia carriers in a limited resource area in Bandung, Indonesia. *BMC Med Genet*. 2019 Aug 9;20(1):136. DOI: 10.1186/s12881-019-0868-x

Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, et al. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Mar;286(3). DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2003

Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, Karaman S, Baris Erdur C, Unsal Karkmer CS, et al. Markers of

- inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Feb 1;116(1). DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e1
- Nations U. Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. United Nations; 2017. p. 1-36. <https://sdgs.un.org/2030agenda>
- Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, et al. Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol*. 2003 Aug;33(8):2307-15. DOI: 10.1002/eji.200323308
- Pradana Putri A, Rong JR. Parenting functioning in *stunting* management: A concept analysis. *J Public Health Res*. 2021 Apr 14;10(2). DOI: 10.4081/jphr.2021.2160
- Pratiwi IGAP, Irawan R, Ugrasena IDG, Faizi M. Vitamin D, insulin-like growth factor-1, and *stunting* in children with transfusion-dependent thalassemia. *Paediatr Indones*. 2022;62:98-103. DOI: <https://doi.org/10.14238/pi62.2.2022.98-103>
- Prendergast AJ, Humphrey JH. The *stunting* syndrome in developing countries. *Paediatr Int Child Health*. 2014 Nov;34(4):250-65. DOI: 10.1179/2046905514Y.0000000158
- TNP2K. 100 Priority Districts/Cities for *Stunting* Intervention. Edisi ke-1. Jakarta: TNP2K(Poverty Reduction Acceleration Team)-Unit Komunikasi;2017. hlm. 1-38. <https://kms.kemenkopm.go.id/>
- Vehapoglu A, Ozgurhan G, Demir AD, Uzuner S, Nursoy MA, Turkmen S, et al. Haematological indices for differential diagnosis of Beta thalassemia trait and iron deficiency anaemia. *Anemia*. 2014;2014:576738. DOI: 10.1155/2014/576738.
- Zahmatkesh A, Sohoul MH, Hosseini SME, Rohani P. The role of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis and severity of inflammatory bowel disease in children. *Eur J Pediatr*. 2023 Sep;182(9):4263-70. DOI: 10.1007/s00431-023-05110-0
- Sabin FR, Sugiyama S, Kindwall JA, Cunningham RS. The role of the monocyte in tuberculosis. *B Johns Hopkins Hosp*. 1925;4:231-80.
- Van Vranken M. Evaluation of microcytosis. *Am Fam Physician*. 2010 Nov 1;82(9):1117-22. PMID: 21121557
- Wahidiyat PA, Sari TT, Rahmartani LD, Iskandar SD, Pratanata AM, Yapiy I, et al. Thalassemia in Indonesia. *Hemoglobin*. 2022 Jan;46(1):39-44. DOI: 10.1080/03630269.2021.2023565
- WHO. Global Nutrition Targets 2025: *Stunting* Policy Brief. World Health Organization (WHO); 2014. p. 1-12. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.3>
- WHO. Levels and trends in child malnutrition. In: Estimates JCM, editor. 2023 ed. Geneva: World Health Organization; 2023. p. 1-32. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073791>
- WHO. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment. In: Obesity IIAFTS, editor. Australia: Health Communications Australia; 2000. p. 17. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/206936/0957708211_eng.pdf

(halaman ini sengaja dikosongkan)