

616.845
DHA
u e



**KADAR MALONDIALDEHID (MDA)
PADA PREEKLAMPSIA BERAT**

R.M. DENNY DHANARDONO

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2004**

HALAMAN PERSETUJUAN
UNTUK SEMINAR HASIL PENELITIAN TESIS

Judul Penelitian tesis : KADAR MALONDIALDEHID (MDA) PADA
PREEKLAMPSIA BERAT

Ruang lingkup : Obstetri Ginekologi

Pelaksana penelitian

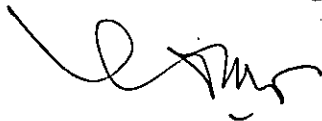
Nama : R.M. Denny Dhanardono

NIP : -

Pembimbing : dr. Anantyo Binarso M, Sp.OG(K)
dr. Syarief Thaufik Hidayat, Sp.OG

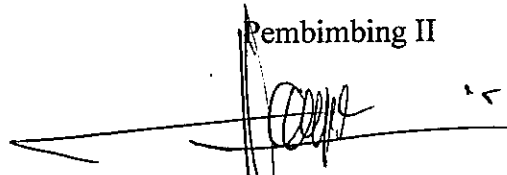
Desember 2004

Pembimbing I



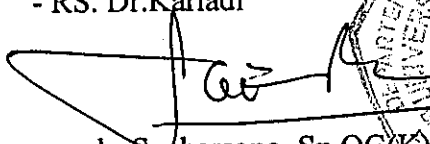
dr. Anantyo Binarso Mochtar, Sp.OG(K)
NIP : 140 080 347

Pembimbing II



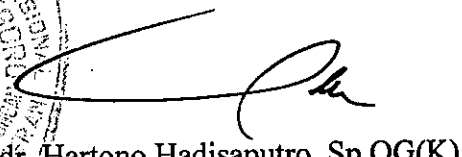
dr. Syarief Thaufik Hidayat, Sp.OG
NIP : 140 255 451

Ketua Bagian – SMF
Obstetri & Ginekologi FK UNDIP
- RS. Dr.Kariadi



dr. Soeharsono, Sp.OG(K)
NIP : 130 354 875

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri & Ginekologi FK UNDIP

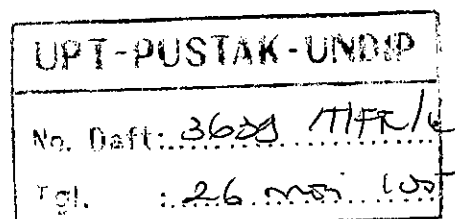


dr. Hartono Hadisaputro, Sp.OG(K)
NIP : 140 067 785

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan hidayahNya akhirnya penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Kadar Malondialdehid (MDA) pada Preeklampsia Berat”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **dr. Soeharsono, Sp.OG(K)** sebagai Ketua Bagian / SMF Obsgin FK UNDIP dan **dr. Hartono Hadisaputro, Sp.OG(K)** sebagai Ketua Program Studi PPDS I Obsgin FK UNDIP.
2. **dr. Anantyo Binarso Mochtar, Sp.OG(K)** dan **dr. Syarif Thaufik H, Sp.OG(K)** atas kesabarannya dalam membimbing penulisan tesis ini.
3. **Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG (K)** dan **dr. Hardian, MS** atas bimbingan dalam metodologi dan statistik pada penulisan tesis ini.
4. Para Guru Besar dan Staf di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP / RS. Dr Kariadi, Bagian Patologi Anatomi, Bagian Anestesiologi, Bagian IKA, Bagian Ilmu Bedah, Bagian Radiologi, Staf SMF Obsgin RSU Kodya Semarang, Staf SMF Obsgin RSU Tidar Magelang dan Staf SMF Obsgin RSU Margono Soekarjo Purwokerto atas bimbingannya selama pendidikan saya.



5. Kedua orang tua saya Bapak **R.M. Srihono, SH** dan Ibu **R. Ay. Nuniek Irawaty** yang telah membesarkan, mendidik dengan penuh perjuangan hingga saya dewasa . Bapak dan ibu mertua **Saoedji** dan **Soehartini** atas segala dorongan dan restu terhadap segala upaya saya dalam mengikuti pendidikan ini. Ketujuh saudara kandung saya yang telah meberikan dukungan moril selama saya menempuh program pendidikan spesialis ini.
6. Istri saya, **dr. Atiek Sulistyarni Anartati, MPH & TM** yang dengan sabar membantu dan memberikan semangat selama pendidikan saya. Tesis ini saya persembahkan khusus untuk istriku Atiek yang membuat saya semangat dalam mengatasi segala permasalahan selama pendidikan ini.
7. Para dokter spesialis, Dokter umum, Sejawat Residen, Bidan, Paramedis, Karyawan / wati RSU dr. Kariadi Semarang atas kerjasamanya selama ini.
8. Para pasien yang berada di poliklinik hamil dan kamar bersalin RS. Dr. Kariadi –Semarang yang telah bersedia mengikui penelitian.

Segala kritik dan saran yang disampaikan untuk tulisan ini sangat saya harapkan, karena saya sadar bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna. Saya berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat untuk pengembangan pelayanan Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Semarang, Desember 2004

R.M. Denny Dhanardono

ABSTRAK

Tujuan : Untuk mengetahui kadar malondialdehid (MDA) pada preeklampsia yang merupakan salah satu petanda adanya kerusakan endotel.

Bahan dan Cara Kerja : Rancangan penelitian ini merupakan suatu penelitian potong lintang (*cross sectional study*). Penelitian dilakukan di Kamar Bersalin dan Unit Rawat Jalan Ibu Hamil Rumah Sakit Dr Kariadi – Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Sebanyak 28 penderita preeklampsia berat dan 28 ibu hamil dengan normotensi. Dilakukan pemeriksaan umur ibu, paritas, umur kehamilan, tekanan darah, kadara MDA. Contoh darah yang diambil segera dikirim ke laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Kariadi untuk penyimpanan sementara dan diperiksa secara spektrofotometri yang panjang gelombangnya 586 dengan menggunakan *Bioxytech* MDA-586 nomor katalog 21044 di laboratorium BioTek Program Antar Universitas (PAU) Universitas Gajah Mada – Yogyakarta. Semua data dikumpulkan, ditabulasi dan dilakukan analisis statistik dengan uji t, uji Mann-Whitney, korelasi Spearman (r), kurva ROC untuk mendapatkan *cut off point*. Ditentukan tingkat kemaknaan statistik $p < 0,05$.

Hasil : Terbanyak dari kasus adalah pada umur 19 – 35 th (42,9%), paritas 0 (25%) dan umur kehamilan yang tidak berbeda diantara dua kelompok ($p=0,6$). Rerata kadar MDA pada penderita PE adalah 4,02 nmol/ml (SD=0,51). Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa rerata kadar MDA pada penderita preeklampsia adalah lebih tinggi secara bermakna dibandingkan ibu hamil normotensi ($p < 0,001$). Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi derajat kuat antara tekanan sistolik dengan kadar MDA (koefisien korelasi =0,8; ($p < 0,001$) dan nilai $r = + 0,9$. Dengan tabel ROC *cut-off-point* dari kadar MDA untuk diagnosis PEB adalah 3,14 mmol/ml dengan sensitifitas 96 % dan spesifitas 100%.

Simpulan : Kadar MDA pada penderita preeklampsia berat adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding wanita hamil normotensi. Dijumpai korelasi positif derajat baik antara kadar MDA dengan tekanan darah sistolik. Kadar MDA dapat digunakan sebagai petanda diagnostik preeklampsia berat

Kata Kunci : Hipertensi, Preeklampsia, Malondialdehid (MDA).

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata pengantar	iii
Abstrak	v
Daftar isi	vi
Daftar Tabel	viii
Daftar Gambar	ix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Permasalahan.....	2
1.3 Keaslian Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi.....	5
2.2 Faktor predisposisi	6
2.3 Etiologi dan patogenesis	7
2.3.1 Faktor genetika	7
2.3.2 Teori iskemik plasenta	8
2.3.3 Teori renin – angiotensin – aldosteron	9
2.3.4 Faktor Imunologi	10

2.3.5 Disfungsi endotel	12
2.4 Stres oksidatif.....	14
2.4.1 Radikal bebas dan mekanisme kerusakan sel	15
2.4.2 Stres oksidatif pada preeklampsia	21
2.4.3 Malondialdehid (MDA).....	24
2.5 Kerangka teori	29
2.6 Kerangka Konsep.....	30
BAB 3. HIPOTESIS.....	31
BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN	32
4.1 Rancangan penelitian.....	32
4.2 Tempat penelitian.....	32
4.3 Waktu penelitian.....	32
4.4 Subyek penelitian.....	32
4.4.1 Syarat penerimaan sampel.....	32
4.4.2 Syarat penolakan sampel.....	33
4.5 Besar sampel.....	33
4.6 Variabel penelitian	34
4.7 Proses penelitian	34
4.8 Alur penelitian.....	35
4.9 Batasan operasional.....	36
4.10 Analisis data.....	37
4.11 Etika penelitian.....	37

BAB 5.	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
	5.1 Hasil penelitian	39
	5.1.1 Karakteristik subyek penelitan	39
	5.1.2 Tekanan darah pada preklampsia dan normotensi	44
	5.1.3 Perbandingan kadar MDA pada preklampsia dan normotensi ...	44
	5.1.4 Korelasi kadar MDA dengan tekanan darah sistolik	45
	5.1.5 Kadar MDA sebagai petanda diagnostik preeklampsia	46
	5.2 Pembahasan	48
BAB 6.	SIMPULAN DAN SARAN	52
	6.1 Simpulan	52
	6.2 Saran	52
	Daftar Pustaka	54
	Lampiran	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Karakteristik penderita	43
Tabel 2 : Tekanan darah penderita	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 : Bagan sumber radikal bebas dan akibat dari perusakan oleh radikal bebas	19
Gambar 2 : Patogenesis Preeklampsia	22
Gambar 3 : Produk yang dihasilkan dari radikal bebas	27
Gambar 4 : Perbandingan kadar MDA pada penderita preeklampsia	45
Gambar 5 : Diagram sebar dan garis regresi antara tekanan sistolik dan kadar MDA pada preeklampsia	46
Gambar 6 : Kurva ROC kadar MDA sebagai penanda diagnostik	47

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Preeklampsia adalah gangguan yang terjadi pada wanita hamil yang berefek pada maternal dan fetal. Selain itu masih merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal dan perinatal sampai lima kali lipat setelah perdarahan dan infeksi^{1,2}. Di Indonesia preeklampsia-eklampsia memiliki angka insidensi 3 – 10%. Pada penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 1997-1999 didapatkan angka kejadian preeklampsia 7.6% dan eklampsia 0.15%³.

Pada preeklampsia dan eklampsia akan terjadi perubahan – perubahan anatomi dan fisiologi pada berbagai organ seperti sistem hemodinamik, ginjal, retina dan kimia darah. Berbagai macam aspek biokimia sangat erat hubungannya dengan preeklampsia. Kondisi nutrisi yang baik sebelum hamil memegang peranan yang penting dalam mencegah terjadinya preeklampsia. Diantara parameter biokimia yang turut berpengaruh adalah kadar malondialdehid (MDA) yang merupakan produk kerusakan oksidatif^{1,4}.

Konsep terbaru tentang preeklampsia difokuskan pada disfungsi endotel pembuluh darah sebagai faktor yang terlibat pada patogenesis preeklampsia. Keterlibatan radikal bebas pada preeklampsia mungkin berhubungan dengan disfungsi endotel. Efek metabolisme lipid peroksidase menyebabkan

ketidakseimbangan produksi prostasiklin dan tromboksan yang ditandai dengan gangguan tekanan darah dan proses koagulasi³.

Pada beberapa penelitian didapatkan kadar lipid yang lebih tinggi pada preeklampsia dibandingkan pada kehamilan normal. Kenaikan kadar lipid dapat menaikkan kerentanan asam lemak terhadap kerusakan yang disebabkan proses peroksidasi oleh radikal bebas yang ditandai dengan kenaikan MDA. Beberapa peneliti melaporkan adanya kenaikan MDA dan hasil produksi lipid peroksidase yang lain pada preeklampsia. Adanya hiperlipidemia juga dapat menaikkan lipid peroksidase lewat mekanisme stres oksidasi pada preeklampsia^{4,5}.

Stres oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan pertahanan antioksidan, sehingga mengakibatkan kerusakan molekul-molekul seperti lemak, protein dan asam nukleat. Lipoprotein atau membran secara khusus akan mengalami proses peroksidasi lemak sehingga akan meningkatkan berbagai produk seperti aldehid rantai pendek (malondialdehida atau 4-hidroksinonenal), alkana dan alkena, diena terkonjugasi dan berbagai macam hidroksida dan hidroperoksida⁶.

1.2 Permasalahan penelitian

Bagaimana kadar malondialdehid (MDA) pada preeklampsia dibandingkan pada ibu hamil dengan normotensi ?

1.3 Keaslian penelitian

Telah banyak dilaporkan penelitian mengenai penelitian tentang pengukuran kadar malondialdehid pada preeklampsia diantaranya adalah:

- Di bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas diteliti kadar malondialdehid pasien preeklampsia dengan ibu hamil normal yang disampaikan pada KOGI XII di Jogja tahun 2003 dengan jumlah sampel sebanyak 36 dan metode *cross sectional study* dengan hasil kadar rerata MDA pada preeklampsia (1.56 ± 0.69) dan hamil normal (1.02 ± 0.43) bermakna dengan nilai $p = 0.008$ ⁷.
- Di Vanderbilt University Nashville Tennessee USA telah dilakukan penelitian kadar MDA pada jaringan plasenta dengan jumlah 17 kasus dan 25 kontrol. Metode yang digunakan adalah *cross sectional study* dan hasil kadar MDA plasenta pada preeklampsia ($6.0 \pm 1.2 \mu\text{mol/mg}$) secara signifikan lebih tinggi dibanding dengan hamil normotensi ($2.2 \pm 0.4 \mu\text{mol/mg}$) dengan nilai $p < 0.01$ ⁴.
- Di bagian Biokimia Gazi University Ankara Turkey diteliti kadar MDA pada ibu hamil normal, preeklampsia dan eklampsia dengan jumlah sampel kontrol sebanyak 31 dan kasus sebanyak 65 terdiri dari 40 preeklampsia dan 25 eklampsia. Kadar MDA plasma lebih tinggi pada preeklampsia ($4.4 \pm 1.7 \text{ nmol/ml}$) dan eklampsia ($5.8 \pm 1.9 \text{ nmol/ml}$) dibandingkan dengan kelompok kontrol ($3.3 \pm 1.3 \text{ nmol/ml}$) ⁵.

1.4 Tujuan penelitian

Untuk mengetahui kadar malondialdehid (MDA) pada preeklampsia yang merupakan salah satu petanda adanya kerusakan endotel.

1.5 Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan gambaran kadar MDA pada preeklampsia dan hamil dengan normotensi yang dapat digunakan sebagai salah satu indikator kerusakan oksidatif sehingga dapat memberikan pengelolaan dini yang lebih baik pada preeklampsia berat yang akhirnya dapat menurunkan angka kematian ibu dan bayi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Preeklampsia merupakan sindroma penurunan perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel yang spesifik pada kehamilan¹. Klasifikasi gangguan hipertensi pada kehamilan yang direkomendasikan oleh *National Institutes of Health (NIH) Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* menyatakan kriteria diagnosis untuk preeklampsia adalah keadaan hipertensi dalam kehamilan yang didiagnosis setelah umur kehamilan 20 minggu dan disertai dengan proteinuria. Pada preeklampsia proteinuri merupakan tanda yang sangat penting^{8,9}.

Disebut hipertensi yaitu bila kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan kenaikan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg atau tekanan sistolik ≥ 160 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 105 mmHg atau tekanan sistolik ≥ 140 mmHg. Tekanan darah diastolik penting sebagai indikator dalam pengelolaan preeklampsia oleh karena tekanan diastolik mengukur tahanan perifer dan tidak tergantung keadaan emosional pasien.

Disebut proteinuria bila terdapat protein dalam urin dengan kadar ≥ 300 mg dalam 24 jam atau ≥ 1 gram/ liter dalam 2 kali pengambilan urine secara acak atau dengan pemeriksaan semikuantitatif 2+ pada pengambilan urine secara acak.

Edema sekarang tidak lagi menjadi tanda yang sah untuk menegakkan preeklampsia, karena edema biasa dijumpai pada wanita hamil. Sepertiga wanita

hamil timbul edema pada usia kehamilan 38 minggu dan tidak ada korelasi statistik antara edema dan hipertensi^{8,9}.

Eklampsia adalah bila pada wanita dengan kriteria klinis preeklampsia, timbul kejang yang bukan disebabkan penyakit neurologis lainnya seperti epilepsi.

Preeklampsia dibagi menjadi preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. Preeklampsia ringan adalah preeklampsia dengan tekanan darah sistolik 140 - < 160 mmHg atau tekanan darah diastolik 90 - < 110 mmHg.

Diagnosis preeklampsia berat bila didapatkan salah satu gejala berikut^{8,9} :

- Tekanan darah sistolik \geq 160 mmHg dan tekanan darah diastolik \geq 120 mmHg.
- Proteinuria \geq 5 gr/ 24 jam atau \geq 4+
- Oliguria yaitu produksi urine < 500 ml per 24 jam yang disertai kenaikan kadar kreatinin plasma.
- Gangguan visus dan serebral.
- Nyeri epigastrium atau nyeri kuadran kanan atas abdomen.
- Edema paru dan sianosis.
- Pertumbuhan janin terhambat.
- Adanya sindroma HELLP (*Hemolysis; Elevated liver enzymes; Low platelet*).

2.2 Faktor predisposisi

Wanita hamil cenderung dan mudah mengalami preeklampsia bila mempunyai faktor-faktor predisposisi seperti : (1) Primigravida, (2) Hiperplasentosis seperti mola hidatidosa, kehamilan ganda, diabetes melitus, hidrops fetalis, dan bayi besar,

(3) Umur yang ekstrim, (4) Riwayat preeklampsia-eklampsia pada kehamilan sebelumnya, (5) Riwayat dalam keluarga pernah preeklampsia / eklampsia, (6) Penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum kehamilan, (7) Obesitas⁸⁻¹⁰.

2.3 Etiologi dan patogenesis

Pada preeklampsia patogenesis dan patofisiologi serta perubahan-perubahan patologi fungsi organ-organ telah banyak dibicarakan, namun belum ada yang memuaskan. Oleh karena banyaknya teori yang diajukan untuk mencari etiologi dan patofisiologi maka oleh Chesley (1978) penyakit ini disebut dengan *the disease of theories*⁸.

2.3.1 Faktor genetika

Sutherland dkk serta Chesley dan Cooper melaporkan peningkatan angka kejadian preeklampsia pada wanita yang dilahirkan pada ibu penderita preeklampsia. Preeklampsia dan eklampsia mempunyai kecenderungan menurun (hereditas). Banyak pendapat yang mengemukakan mekanisme terjadinya preeklampsia berdasarkan genetik. Kilpatrick dan kawan-kawan (1992) melaporkan hubungan antara histokompatibilitas *Human Leucocyte Antigen* (HLA-DRA) dan *protein-uric hypertension*. Hoff dan kawan-kawan (1992) menyimpulkan bahwa respon humoral ibu secara langsung melawan imunoglobulin anti-HLA-DRA janin yang dapat mempengaruhi berkembangnya hipertensi dalam kehamilan. Cooper dan Liston meneliti kemungkinan kecenderungan preeklampsia tergantung pada satu gen resesif^{8,9}.

Penelitian yang terakhir menghubungkan antara kejadian preeklampsia dengan Trisomi 13. Walaupun faktor genetik nampaknya berperan pada preeklampsia tetapi belum dapat diterangkan secara jelas manifestasinya pada penyakit ini ^{8,10,11}.

2.3.2 Teori iskemik plasenta

Berbagai bukti eksperimental dari pemeriksaan histopatologis menunjukkan bahwa menurunnya perfusi tropoblastik merupakan perubahan patofisiologi yang paling dini terjadi dan konsisten pada preeklampsia. Bahkan timbulnya preeklampsia pada kehamilan abdominal dan mola menunjukkan bahwa faktor uterus dan janin tidak dibutuhkan dalam mekanisme tersebut. Sejak dini penderita memperlihatkan perubahan morfologis di uterus sebagai berikut ^{8,12} :

1. Arteri spiralis yang menjamin perfusi ruang intervulus di plasenta gagal mengalami perubahan morfologi yang layaknya terjadi dalam kehamilan normal seperti meningkatnya diameter vaskuler sekurang- kurangnya 4 kali serta menghilangnya komponen muskuler dan elastik vaskuler. Pada kehamilan normal perubahan morfologi vaskuler tersebut meluas melampaui jaringan desidua dan memasuki lapisan miometrium.
2. Vaskuler mengalami oklusi fibrinoid dan invasi *foam cell*. Gambaran histopatologik ini amat mirip dengan yang nampak pada proses penolakan *allograft* yang disebut *atherosis*. Pada akhir trimester I kehamilan nullipara

didapatkan *atherosis* yang meliputi 1/10 daerah implantasi plasenta.

Perubahan di atas menyebabkan terjadinya penurunan perfusi trofoblastik.

Pada preeklampsia proses plasentasi tersebut tidak berjalan sebagaimana mestinya oleh karena disebabkan 2 hal yaitu : pertama, tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel-sel trofoblas. Kedua, pada arteri spiralis yang mengalami invasi, terjadi tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap kedua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spiralis yang berada dalam miometrium tetap mempunyai dinding muskulo-elastik yang reaktif yang berarti masih terdapat resistensi vaskuler. Disamping itu juga terjadi atherosclerosis akut pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteri bertambah kecil atau bahkan mengalami obliterasi^{8,10,12}.

Teori tentang bagaimana sel-sel trofoblas gagal mengadakan invasi arteri spiralis sampai saat ini belum diketahui dengan jelas, walaupun akhir-akhir ini faktor imunologi diduga memegang peranan penting¹². Selanjutnya iskemia plasenta yang terjadi pada preeklampsia menyebabkan transport elektron dalam mitokondria berkurang, sehingga kebocoran elektron dari rantai respirasi meningkat, bereaksi dengan sisa molekul oksigen membentuk radikal bebas¹³.

2.3.3 Teori renin – angiotensin – aldosteron

Sistem renin – angiotensin – aldosteron (SRAA) mempunyai peran penting dalam pengendalian tonus vaskuler dan tekanan darah. Pada sistem ini angiotensin disekresi oleh hati dan dibantu oleh renin untuk memproduksi angiotensin I. Angiotensin I

inaktif kemudian dikonversi menjadi angiotensin II yang aktif secara biologis oleh *angiotensin converting enzyme* yang terikat pada endotel vaskuler. Angiotensin II yang beredar dalam darah akan berinteraksi dengan reseptor spesifik untuk merangsang kontraksi otot polos, menstimulir produksi aldosteron dan menyebabkan retensi natrium, mempercepat pelepasan norepinefrin dan menghambat pengambilan kembali norepinefrin oleh nervus terminalis simpatis, serta menambah reaktivitas otot polos vaskuler terhadap norepinefrin⁸.

2.3.4 Faktor Immunologi

Konsep ini menjelaskan peran antibodi IgG dan IgM dalam kerusakan sel endotel. Ekspresi berbagai macam antigen pada sel endotel vaskuler mengakibatkan jaringan tersebut menjadi target imunologik yang penting. Ikatan antibodi IgG dan IgM dengan sel endotel vaskuler yang terbentuk meningkatkan aktifitas destruksi jaringan itu sendiri. Mekanisme tersebut diatas tampak dalam studi invitro yang menggunakan ELISA dan pengecatan immunoflorescent dimana ikatan kompleks antibodi IgG, IgM dan sel endotel vena umbilikal is janin yang terbentuk dalam *primary culture* lebih tinggi pada pemberian serum penderita preeklampsia dibandingkan serum kehamilan normal (kontrol)^{12,14,15}.

Pada penelitian yang lain peran IgG tertentu (antibodi phospholipid) dikaitkan dengan kasus-kasus wanita dengan riwayat kehamilan yang buruk (abortus berulang, kematian janin dalam rahim) dan preeklampsia. Antibodi phospholipid termasuk sirkulasi immunoglobulin yang beredar dalam sirkulasi darah serta memmpengaruhi

sel endotel vaskuler. Aktifitas ini terbukti dalam suatu percobaan invitro. Sediaan fraksi IgG hasil ekstraksi dari plasma penderita sindroma antibodi antiphospholipid yang kemudian diinkubasikan pada persemaian plasenta akan mengungkapkan beberapa hipotesa^{14,15}: (1) Antibodi phospholipid mempengaruhi sel endotel sel vaskuler sehingga terjadi peningkatan tromboksan. (2) Antibodi phospholipid nampak aktif pada permukaan plasenta (*pars maternalis*). Bahkan dengan *immunoflourescent* terlihat antibodi tersebut berikatan dengan jaringan desidua. (3) Antibodi ini merupakan IgG *transferable factor* yaitu kemampuan menyebabkan perubahan – perubahan katrakteristik tetap nampak bila dipindahkan / transfer ke jaringan lain yang normal.

Hipoksia menyebabkan produksi berlebihan dari *placental tumor necrosis faktor* (TNF). Pelepasan sitokin ini ke dalam peredaran maternal oleh plasenta yang mengalami hipoksia akan mengakibatkan disfungsi endotel pada pasien preeklampsia. Kemudian dapat terjadi efek trauma yang lebih luas oleh TNF dengan cara peningkatan pelepasan asam lemak bebas yang akan mengalami inflamasi. Asam lemak tak jenuh dan TNF bersama-sama akan memperberat stres oksidatif dan disfungsi endotel in vitro. Akibat dari adanya stimulasi TNF pada produksi lokal mitokondria dan netrofil selanjutnya akan terjadi vasospasme plasenta. Pada manusia dan binatang, peningkatan produksi TNF oleh jaringan adiposa dapat dilihat pada obesitas, resistensi insulin, dan hipertrigliseridemia. Sitokin ini akan menurunkan aktivitas lipoprotein lipase, meningkatkan lipolisis jaringan adiposa, dan merupakan mediator resistensi insulin. Secara hipotetis, peningkatan produksi TNF oleh plasenta

dan/atau jaringan adiposa maternal bisa berperan dalam resistensi hormon insulin, dislipidemia, dan stres oksidatif pada preeklampsia¹⁶.

2.3.5 Disfungsi endotel

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perubahan patofisiologik yang terjadi pada penderita preeklampsia bukan akibat sekunder dari peningkatan tekanan darah. Demikian halnya keadaan perinatal tidak berhubungan dengan derajat kenaikan tekanan darah. Hal ini terbukti dengan adanya^{12,17}: (1) Gambaran hipoperfusi pada multi organ yang ditemukan sewaktu nekropsis pada wanita yang meninggal karena preeklampsia. (2) Perubahan morfologi spesifik di ginjal pada wanita preeklampsia tidak dijumpai didalam bentuk/jenis penyakit hipertensi lainnya. (3) Perubahan patofisiologik seperti aktivasi koagulasi, meningkatnya sensitifitas terhadap vasopresor, menurunnya volume plasma darah dan abnormalitas fungsi tubuli proksimal ginjal semua ini mendahului gejala peningkatan tekanan darah.

Disfungsi dan kerusakan sel endotel diduga memegang peranan penting terjadinya proses diatas. Secara normal permukaan sel endotel tidak dapat menimbulkan suatu koagulasi dan agregasi platelet. Kerusakan sel endotel ini juga menyebabkan perubahan respon kontraktilitas otot polos pembuluh darah melalui produksi protasiklin yang menurun walaupun demikian masih banyak pertanyaan mengenai patofisiologi pada kondisi tersebut¹².

Dengan pemeriksaan histologik, pada lapisan endotel pembuluh darah dari wanita dengan preeklampsia menunjukkan perubahan. Hal ini juga terlihat pada arteri

pembuluh darah tali pusat. Penyebab kerusakan ini tidak jelas. Dengan teknik kultur sel endotel vena umbilikalis / tali pusat dalam studi preeklampsia menyebabkan dapat dikembangkan konsep baru tentang perubahan patogenesis dari preeklampsia secara invitro ¹².

Banyak bukti yang menunjukkan adanya disfungsi endotel pada preeklampsia. Bukti adanya kerusakan sel-sel endotel dibuktikan dengan berkurangnya substansi tertentu yang disekresikan oleh plasenta yaitu faktor-faktor vasodilator seperti NO, PGI₂, dan *endotel derived relaxing factor* (EDRF). Sedangkan plasenta memproduksi faktor-faktor vasokonstriksi seperti endotelin, tromboksan (TXA₂), angiotensin II dan *endotel derived contracting factor* (EDCF) ^{10,12,18}. Peroksidasi lipid juga mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel, sehingga tingginya kadar lipid peroksida dalam darah maupun jaringan plasenta penderita preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal merupakan petunjuk terjadinya kerusakan endotel ¹². Berkurangnya zat-zat yang bersifat vasodilator dan sebaliknya meningkatnya zat-zat yang mempunyai sifat vasokonstriksi mengakibatkan terjadinya hipertensi yang merupakan manifestasi utama preeklampsia. Teori ini berkaitan erat dengan faktor imunologi dimana hipotesis yang ada, yaitu bahwa gangguan imunologis menyebabkan implantasi plasenta yang abnormal yang menyebabkan turunnya perfusi plasenta. Perfusi yang abnormal tersebut menstimulasi produksi zat-zat yang mengaktifasi atau merusak sel-sel endotel ¹⁸. Teori disfungsi endotel juga berkaitan erat dengan teori stres oksidatif yang akhir-akhir ini diduga merupakan salah satu mekanisme penting penyebab terjadinya disfungsi endotel ¹².

2.4 Stres oksidatif

Stres oksidatif disebut sebagai keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara prooksidan dengan anti oksidan. Ada beberapa jenis mekanisme proteksi endogen terhadap radikal bebas ini, yaitu ¹⁹ :

1) Mekanisme enzimatik

Contoh enzim antioksidan ini adalah

- a. sitokrom oksidase pada mitokondria. Sistem sitokrom oksidase mitokondria mengkonsumsi hampir seluruh oksigen yang terdapat dalam sel, sehingga mencegah 95 % hingga 99% molekul oksigen dari pembentukan metabolit toksik.
- b. Superoksida dismutase (SOD). Enzim ini mengkatalisa dismutasi radikal bebas anion superoksida menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen, sehingga tidak tersedia anion superoksida yang dapat bereaksi dengan hidrogen peroksida untuk membentuk radikal hidroksil.
- c. Enzim katalase. Enzim ini mengkatalisa perubahan hidrogen peroksida yang toksik menjadi H₂O, sehingga mencegah pembentukan sekunder zat antara yang toksik seperti radikal hidroksil.
- d. Glutation piroksidase. Enzim ini bekerja mengoksidasi glutation menjadi glutation disulfida, dan pada saat yang bersamaan, karena adanya reaksi redoks, terjadi perubahan hidroperoksida menjadi H₂O dan alkohol.

2) Mekanisme antioksidan non enzimatik

Antioksidan nonenzimatik ada yang larut dalam lemak adapula yang larut dalam air, Beta karoten dan vitamin E adalah antioksidan yang larut dalam lemak sedangkan asam askorbat, asam urat dan glutathion larut dalam air. Antioksidan non enzimatik bekerja langsung berikatan dengan radikal bebas sehingga mengurangi reaktifitasnya.

2.4.1 Radikal bebas dan mekanisme perusakan sel

Radikal bebas adalah setiap unsur yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan di orbit terluarnya. Radikal bebas ini dapat bermuatan positif, negatif atau netral. Unsur radikal dapat merupakan bagian dari struktur yang lebih besar dan immobile, namun dapat juga merupakan unsur berukuran kecil yang dapat berdifusi di dalam sel sebagai radikal bebas. Radikal bebas bersifat sangat reaktif dan cenderung untuk bereaksi dengan molekul lain untuk mencari pasangan elektronnya sehingga bentuk yang lebih stabil^{19,20}. Radikal derivat dari oksigen seperti superoksida (O_2^-), hidroksil (OH^\cdot), merupakan radikal bebas yang terpenting dan terlibat dalam timbulnya penyakit⁶.

Radikal oksigen bebas ini harus didetoksifikasi oleh mekanisme proteksi endogen untuk mencegah terjadinya kerusakan sel. Proses-proses metabolisme yang secara endogen merupakan sumber pembentukan radikal bebas diantaranya adalah ¹⁶ :

1. Reaksi fosforilase oksidatif pada pembentukan ATP di mitokondria. Dalam reaksi fosforilase oksidatif, enzim sitokrom oksidase mitokondria mereduksi oksigen molekuler dengan menambahkan 4 elektron, dengan hasil akhir terbentuknya air dan ATP tanpa terjadi pembentukan zat antara radikal bebas oksigen yang toksik. Namun secara normal dalam reaksi ini sekitar 1-5% oksigen "keluar" dari jalur reaksi ini dan mengalami reduksi *univalent*. Reduksi 1 elektron dari molekul oksigen ini membentuk radikal superoksida (O_2^-), yang harus didetoksifikasi oleh mekanisme proteksi biokimia endogen untuk mencegah kerusakan sel.
2. Beberapa jenis enzim oksidase, misalnya xantin oksidase dan aldehid oksidase dapat membentuk zat oksidan yang reaktif.
3. Metabolisme asam arakhidonat oleh enzim siklooksigenase untuk membentuk prostaglandin dan oleh enzim lipooksigenase untuk membentuk leukotrien menyebabkan pembentukan zat-zat antara berbentuk peroksi maupun radikal hidroksi.
4. Sistem oksidase NADPH-dependen di permukaan membran neutrofil adalah sumber pembentukan radikal superoksida yang sangat efisien. Enzim ini biasanya bersifat dorman, namun jika teraktivasi misalnya oleh bakteri,

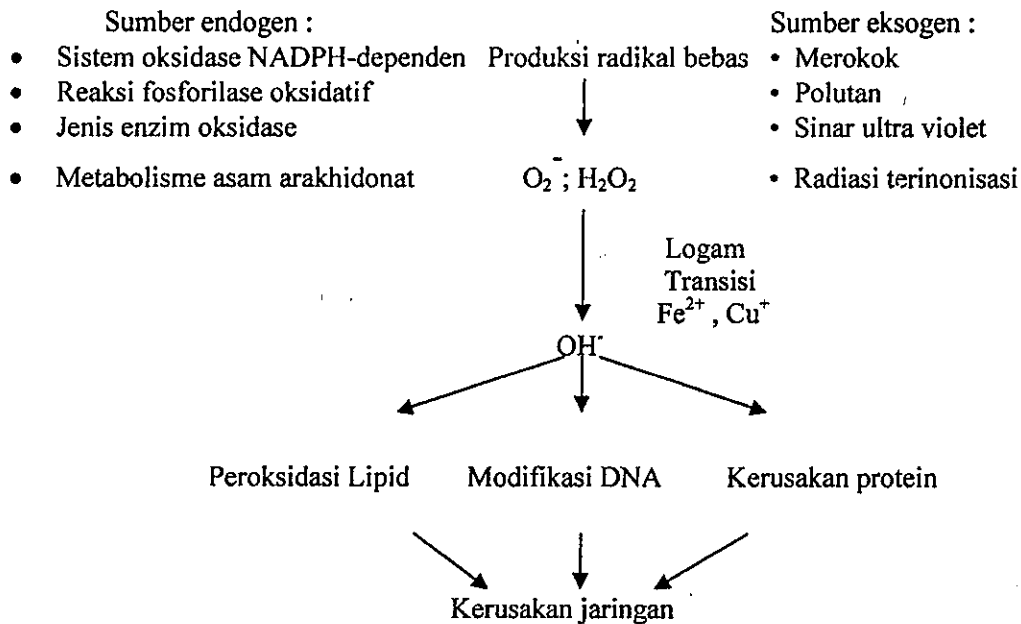
mitogen atau sitokin, enzim ini akan mengkatalisa reaksi reduksi mendadak dari oksigen menjadi hidrogen peroksida dan anion superoksida. Reaksi ini disebut fenomena ledakan respirasi karena menggunakan lebih dari 90% konsumsi oksigen neutrofil yang teraktivasi tersebut. Pembentukan anion superoksida ini adalah salah satu mekanisme utama penghancuran mikroorganisme oleh fagosit. Selain superoksida sendiri bersifat toksik, sifat toksik dari reaksi ini terutama terjadi melalui pembentukan asam hipoklorik (HOCl) dari hidrogen peroksida dan ion klorida, HOCl dan kloramin yang merupakan hasil reaksinya dengan amin endogen adalah zat oksidan yang sangat kuat, dan menyebabkan toksisitas neutrofil. Kloramin juga mengaktifkan elastase, protease dan toksin bakteri serta jaringan dari neutrofil. Reaksi ini terjadi di permukaan membran sel dan karena itu menyebarkan oksidan-oksidan toksik ini ke lingkungan terdekat sel.

Radikal bebas dihasilkan selama proses fisiologis normal, namun pelepasannya meningkat pada keadaan iskemia, keadaan reperfusi, dan saat terjadi reaksi imun.

Selain sumber-sumber endogen, sumber eksogen pembentukan radikal bebas adalah radiasi ionisasi, merokok, dan polusi udara ¹⁶.

Superoksida dihasilkan dari penambahan elektron pada oksigen. Dalam tubuh terdapat beberapa mekanisme yang menghasilkan O_2^- diantaranya : (1) beberapa molekul seperti adrenalin, nukleotida flavin, senyawa thiol dan glukosa dapat teroksidasi dengan adanya oksigen sehingga akan terbentuk O_2^- dan reaksi akan

dipercepat dengan adanya logam transisi seperti besi (Fe) atau tembaga (Cu). (2) dalam mitokondria terdapat proses berantai transpor elektron dimana terjadi reduksi oksigen menjadi air yang pada prosesnya akan terjadi radikal bebas. Bila terjadi kebocoran membran mitokondria maka radikal bebas ini akan masuk ke dalam matrik mitokondria yang akhirnya akan membentuk O_2^- . (3) adanya aktivitas enzim seperti sitokrom p450 oksidase dalam hepar dan enzim-enzim yang terlibat pada pembentukan hormon adrenal, akan menyebabkan kebocoran beberapa elektron ke sekitar sitoplasma dan mengakibatkan terbentuknya O_2^- . (4) produksi O_2^- secara terus-menerus oleh endotelin vaskular untuk menetralkan nitrit oksida dan (5) produksi O_2^- dari sel fagositosis pada saat peningkatan respirasi¹⁹.

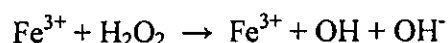


Gambar 1. Bagan sumber radikal bebas dan akibat dari kerusakan oleh radikal bebas ²¹.

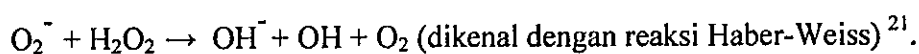
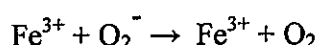
Setiap sistem biologis yang membentuk O_2^- akan membentuk juga hidrogen peroksida (H_2O_2) sebagai hasil reaksi dismutasi. Beberapa reaksi enzim yang melibatkan glikolat oksidase dan D-amino oksidase juga dapat membentuk hidrogen peroksida secara langsung. Hidrogen peroksida bukanlah radikal bebas namun tergolong dalam spesies *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan zat oksidatif lemah yang secara langsung merusak protein dan enzim yang berisi grup thiol reaktif. Kemampuan lain yang merusak adalah kemudahan ROS untuk menembus membran sel secara bebas dibanding radikal superoksida ^{12,20,21}.

Radikal hidroksil merupakan mediator terakhir dari hampir semua radikal bebas dalam menginduksi kerusakan sel ²². Hampir semua radikal bebas yang

disebutkan di atas akan membentuk formasi radikal hidroksil untuk mencapai efek patologisnya. Alasan untuk hal ini adalah bahwa radikal hidroksil akan bereaksi lebih stabil dengan hampir semua molekul yang ditemukan dalam tubuh seperti gula, asam amino, lemak dan nukleotida. Pembentukan radikal hidroksil terpenting adalah dekomposisi O_2^- dan H_2O_2 dengan bantuan logam transisi. Logam transisi dalam perannya untuk menimbulkan penyakit yang terpenting adalah besi dan tembaga oleh karena kedua logam tersebut berperan pada pembentukan radikal hidroksil²¹. Hidrogen peroksida dapat bereaksi dengan besi untuk membentuk radikal hidroksil seperti digambarkan pertama kali oleh Fenton pada tahun 1849 dengan persamaan :



Dalam tubuh dimana juga terdapat radikal superoksida, reaksi bersamaan antara hidrogen peroksida dan superoksida dapat saja terjadi, namun hasil akhirnya tidak ada. Tetapi dengan adanya ion logam transisi reaksi dapat berjalan dengan cepat :



Selain faktor endogen pembentukan radikal bebas juga dapat terbentuk oleh karena faktor lingkungan seperti sinar ultraviolet dapat membentuk ROS pada kulit,

polutan, merokok, xenobiotik, dan radiasi ionisasi. Skema pembentukan radikal bebas dapat dilihat pada gambar 1¹⁹.

Radikal bebas dapat merusak semua komponen biokimia sel, terutama lipid, protein dan asam nukleat adalah target utama yang penting. Karena sangat reaktif, radikal bebas pada umumnya bereaksi dengan struktur pertama yang dijumpai, yang paling sering adalah komponen lipid membran sel atau organel. Terjadinya reaksi lipid peroksidasi yang dimediasi oleh radikal ini merupakan contoh reaksi berantai yang klasik. Sebuah radikal hidroksil dan molekul oksigen yang bereaksi dengan asam lemak tak jenuh, selain dapat merusak struktur dan atau integritas fungsional asam lemak tersebut juga membentuk banyak radikal asam lemak peroksi yang kemudian akan bereaksi dengan lipid, protein atau asam nukleat yang lain, yang berarti memulai kaskade transfer elektron dengan akibat terjadinya oksidasi dan kerusakan substansi tersebut. Kerusakan sel yang diakibatkan oleh lipid peroksidasi di membran sel dapat berupa peningkatan permeabilitas membran hingga lisis sel. Protein, secara struktural dan enzimatik juga rentan terhadap denaturasi yang dimediasi oleh radikal bebas, metabolit oksigen toksik dapat juga secara langsung menyerang asam nukleat, yang menyebabkan hidroksilasi, *cross-linking* atau terpotongnya rantai DNA yang berakibat kematian sel atau mutasi²³.

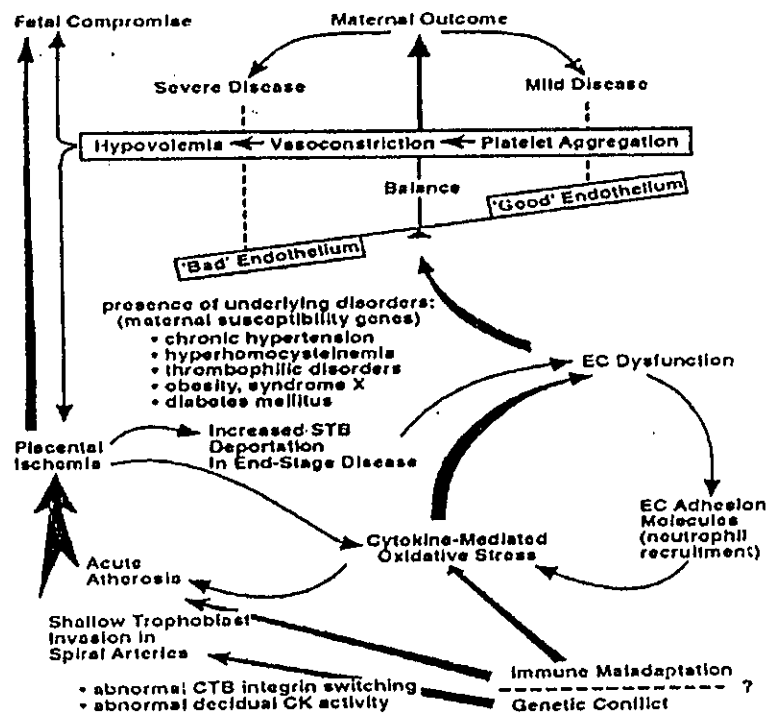
2.4.2 Stres oksidatif pada preeklampsia

Salah satu keterlibatan stres oksidatif pada preeklampsia yaitu melalui mekanisme terjadinya hipertensi pada preeklampsia, dimana sel endotel mengatur tonus otot

polos vaskuler dengan memproduksi faktor relaksasi seperti PGI₂, NO, EDRF dan faktor kontraksi seperti angiotensin II, TXA₂, endotelin dan EDCF. Proses pembentukan radikal bebas menyebabkan kerusakan sel endotel. Proses ini berakibat turunnya zat-zat yang bersifat vasodilator seperti NO dan PGI₂ dan sebaliknya memacu produksi TXA₂ sehingga kepekaan terhadap vasopresor meningkat, akibatnya terjadi hipertensi menyeluruh^{8,13}.

Kadar lipid peroksida pada kehamilan normal meningkat dibandingkan pada keadaan tidak hamil ini menunjukkan bahwa pada kehamilan normal terjadi keadaan stres oksidatif. Pada preeklampsia terjadi kenaikan kadar lipid peroksida yang lebih tinggi, serta berhubungan dengan kenaikan tekanan darah. Kadar MDA yang merupakan metabolit lipid peroksida lebih tinggi pada penderita eklampsia dan preeklampsia dibandingkan wanita hamil dengan tensi normal¹⁹. Kadar lipid peroksida dan aktifitas glutathion peroksidase lebih tinggi pada penderita preeklampsia dibandingkan kehamilan normotensif²⁴. Leukosit yang teraktivasi karena keadaan maladaptasi imun merupakan sumber utama radikal bebas oksigen pada preeklampsia. Di samping itu leukosit yang teraktivasi ini memproduksi beberapa sitokin yang dapat mengkonversi xantin dehidrogenase sel endotel menjadi xantin oksidase, yang juga menyebabkan pelepasan radikal bebas oksigen dari endotel. Keadaan maladaptasi imunologik dan iskemia di alas plasenta pada preeklampsia menyebabkan pembentukan lipid peroksidase di plasenta, yang merupakan sumber lain lipid peroksidase yang beredar di sirkulasi. Lipid peroksidase menstimulasi prostaglandin H tetapi menghambat sintase prostasiklin, karena itu peningkatan kadar

lipid peroksidase pada preeklampsia menyebabkan peningkatan produksi TXA2 dibandingkan produksi prostasiklin. Lipid peroksidase Juga mengubah permeabilitas kapiler terhadap protein, dan karena itu mungkin terlibat dalam menimbulkan edema dan proteinuria. Lipid peroksidase memicu trombosis dengan meningkatkan pembentukan trombin dan pelepasan enzim penghambat aktivator plasminogen endothelial-1 dan pada saat yang bersamaan menurunkan pelepasan antitrombin dan aktivator plasminogen jaringan endotel ²⁴. Lipid peroksida dapat menyebabkan kerusakan pada endotel, yang kemudian diikuti timbulnya reaksi inflamasi akut berupa peningkatan TNF α , IL-1, IL6, IL-8, IL-10 dan fibronektin. Beberapa penelitian menyatakan bahwa kadar serum TNF α pada kehamilan dengan preeklampsia lebih tinggi (4,5 pg/ml dengan range 0,48-20,0) dibanding kehamilan normal (3,45 pg/ml dengan range 0,4-51,6) serta mendapatkan bahwa kadar IL-6 dan TNF α secara signifikan lebih tinggi pada pasien preeklampsia dibandingkan pada kehamilan normal ²⁵. Peneliti lain menemukan perbedaan bermakna antara kadar fibronektin penderita preeklampsia yang lebih tinggi (770 ± 225 g/ml) dari pada kehamilan normal (292 ± 87 g/ml) ²⁶. Skema terbentuknya radikal bebas oksigen dan perannya dalam patogenesis preeklampsia dapat dilihat dalam skema di bawah ini ²⁴.



Gambar 2. Patogenesis preeklampsia²⁴.

Pada preeklampsia lipid peroksidase akan meningkat dan berhubungan dengan meningkatnya tekanan darah^{5,18}. Lipid peroksidase memacu terbentuknya prostaglandin H sintase dan menghambat terbentuknya prostasiklin sintase²⁴.

2.4.3 Malondialdehid (MDA)

Peroksida lipid, derivat dari asam lemak poliunsaturasi, bersifat tidak stabil dan mengalami dekomposisi untuk membentuk sebuah kompleks seri senyawa termasuk senyawa karbonil reaktif. Senyawa karbonil reaktif yang paling banyak terjadi adalah

MDA, yang biasanya digunakan sebagai petanda biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif^{27,28}.

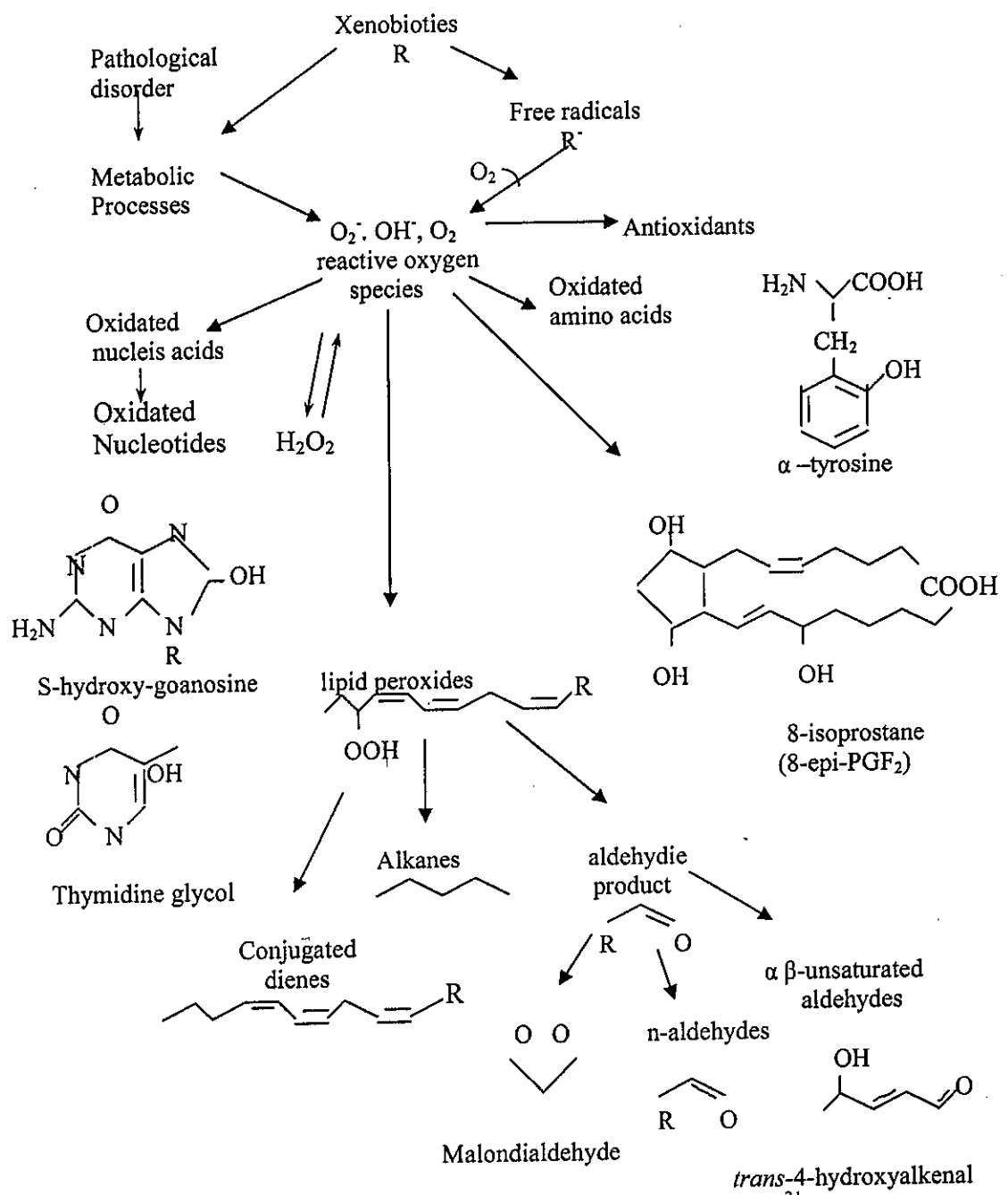
MDA merupakan salah satu *biomarker* yang disebabkan radikal bebas. *Biomarker* adalah petanda yang harus merefleksikan perubahan pada sistem biologis yang terkait dengan paparan, efek dari *xenobiotics* atau faktor dan material toksik lainnya. Biasanya *biomarker* dibagi kedalam tiga tipe^{27,28}: (1) *biomarker* paparan, (2) *biomarker* efek dan (3) *biomarker* kerentanan (*susceptibility*). *Biomarker* efek lebih menitikberatkan pada pemeriksaan efek kimiawi pada stadium awal atau lanjut pada sistem fisiologis, organ atau organisme.

Ada 3 kelompok *biomarker* sebagai petanda adanya kerusakan yang diinduksi radikal bebas *in vivo* yaitu: (1) produk lipid peroksidasi dibagi lagi kedalam: (a) biomarker volatil diukur pada ekshalasi udara pernafasan, seperti etana dan pentana, (b) isoprostan, seperti 8-isoprostan dan (c) produk aldehida, seperti n-aldehida, MDA. (2) produk hidroksilasi DNA, seperti 8-hidroksi-2-deoksiguanosin (8-OH-dG) dan (3) produk hidroksilasi protein, seperti asam amino teroksidasi²⁷.

Pembentukan radikal bebas akan mengakibatkan terbentuknya berbagai macam peristiwa dan produk yang berbeda sebagai hasil reaksi dengan makromolekul yang ada dalam sel. Serangan radikal hidroksil pada nukleotida dalam DNA akan mengakibatkan kerusakan DNA. Beberapa nukleotida yang teroksidasi seperti 8-OH-dG, telah teridentifikasi dalam urin sejak tahun 1988. Reaksi radikal bebas dengan membran seluler akan mengakibatkan pembentukan lipid hidroperoksida yang akan terdegradasi menjadi berbagai produk. Salah satunya adalah alkana yang akan

dibuang bersamaan dengan ekshalasi udara. Dua produk utama yaitu etana dan pentana yang secara intensif diteliti sebagai indikator adanya lipid peroksidasi pada manusia dan hewan. Produk lainnya adalah aldehida, n-alkenil dan 4-hidroksialkenil

29,30

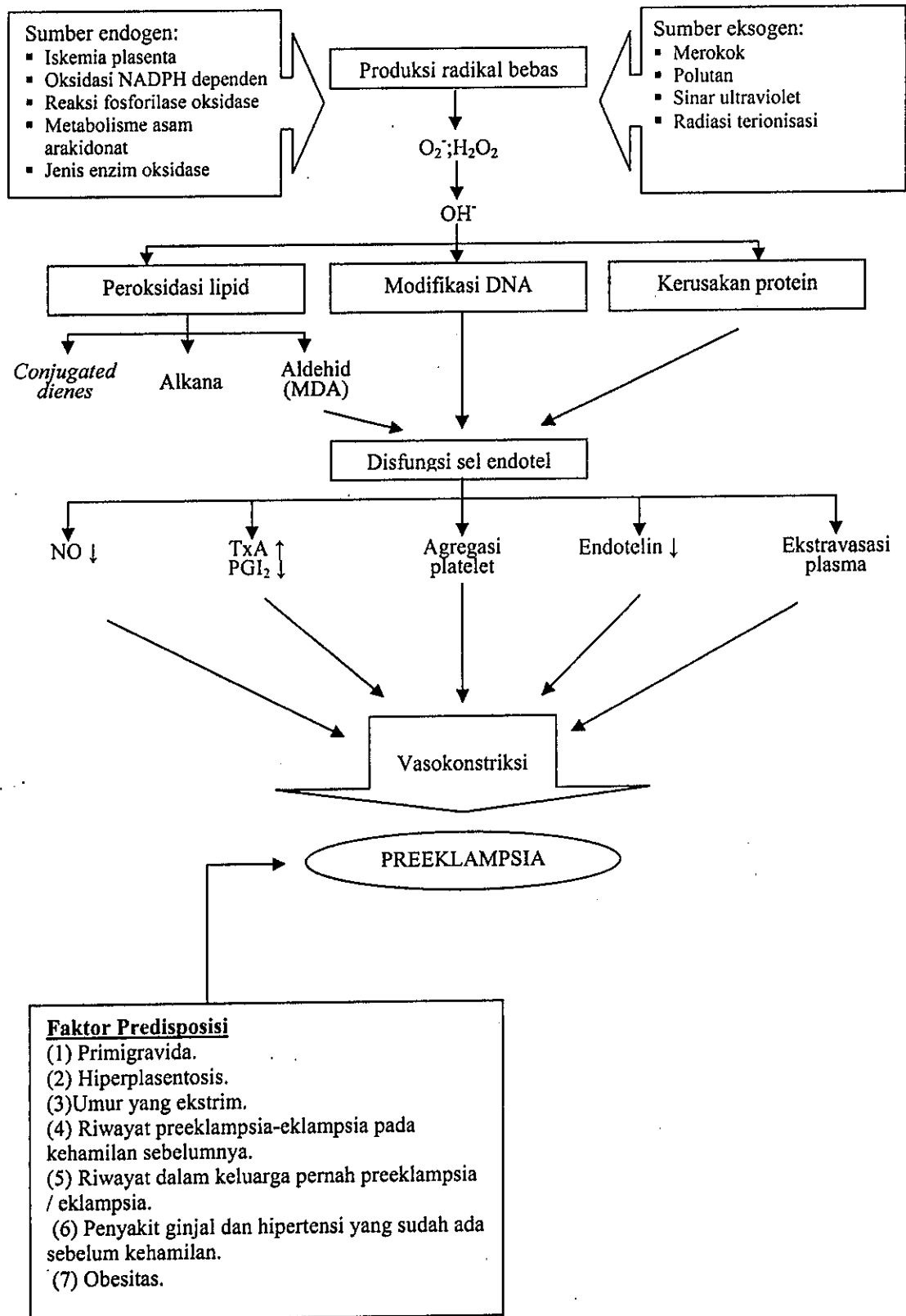


Gambar 3. Produk yang dihasilkan dari radikal bebas³¹.

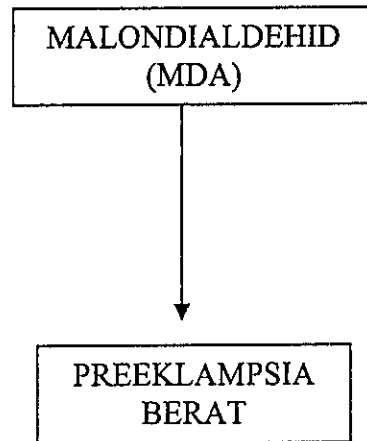
Kadar malondialdehid diukur dengan menggunakan spektrofotometri. Kadar MDA dapat diperiksa baik di dalam plasma, jaringan maupun urin. Kadar MDA pada orang normal kurang dari 1.03 nmol/ml dan 2 kali diatas nilai tersebut adalah patologis⁷.

MDA meningkat kadarnya pada preeklampsia dan berkorelasi dengan derajat beratnya preeklampsia. Juga ternyata terdapat korelasi kuat antara tekanan darah dengan kadar MDA tersebut^{30,32}.

2.5 Kerangka teori



2.6 Kerangka konsep



BAB 3

HIPOTESIS

Berdasarkan pada beberapa pernyataan seperti yang telah diuraikan diatas, maka hipotesis pada penelitian ini adalah :

Kadar malondialdehyde' pada penderita preeklampsia berat lebih tinggi dari pada hamil normotensi.

BAB 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Rancangan penelitian ini merupakan suatu penelitian potong lintang (*cross sectional study*).

4.2 Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Kamar Bersalin dan Unit Rawat Jalan Ibu Hamil Rumah Sakit Dr Kariadi – Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

4.3 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan mulai juni 2004 hingga jumlah sampel terpenuhi.

4.4 Subyek penelitian

Adalah semua ibu hamil yang memeriksakan kehamilannya di Klinik Kebidanan (Klinik 145) dan ruang gawat darurat RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan ketentuan sebagai berikut :

4.4.1 Syarat penerimaan sampel :

1. Preeklampsia berat.
2. Hamil tunggal.

3. Primi gravida maupun multi gravida dengan umur kehamilan ≥ 20 minggu .
4. Kehamilan Normotensi.

4.4.2 Syarat penolakan sampel :

1. Menolak ikut penelitian.
2. Eklampsia.
3. Hipertensi kronis.

4.5 Besar sampel

Data yang diperoleh dalam penelitian ini merupakan data numerik dalam bentuk rerata/simpang baku (mean/SD), sehingga perhitungan besar sampel dilakukan berdasarkan rumus uji hipotesis terhadap rerata dua populasi, yaitu ³⁴:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z\alpha + z\beta) \times SD}{x_1 - x_2} \right]^2$$

Di dalam penelitian ini batas kemaknaan (α) ditetapkan 0,05 sehingga $z\alpha = 1,96$ dan kekuatan atau *power* statistik 80% ($z\beta = 0,842$). Dari penelitian Helfi Nofira, 2003 didapatkan SD untuk kadar MDA 0,71 nmol/ml sedangkan perbedaan klinis yang diinginkan ($x_1 - x_2$) adalah 0,54 nmol/ml. Dengan rumus diatas diperoleh $n = 56$.

4.6 Variabel penelitian

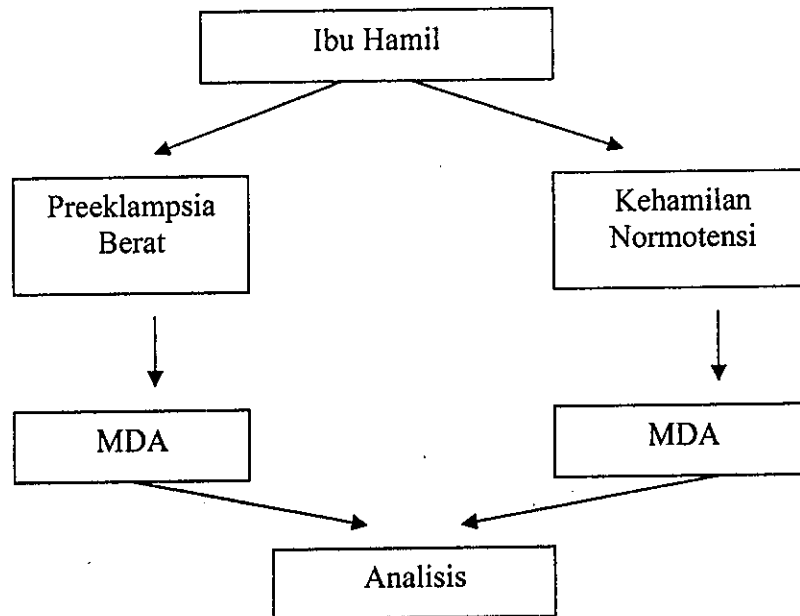
Variabel tergantung adalah preeklampsia berat dan kadar malondialdehide.

Variabel bebas adalah kehamilan normotensi.

4.7 Proses penelitian.

- Penderita yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberi penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan dan penderita menandatangani surat persetujuan jika bersedia.
- Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 5 cc dengan cara yang *legeartis*.
- Sampel darah diberi kode, selanjutnya dikirim ke laboratorium.
- Data mengenai penderita diambil sesuai dengan variabel yang diperlukan.

4.8 Alur Penelitian :



- Cara pengambilan sampel

Bahan pemeriksaan kadar malondialdehid diambil dari vena mediana cubiti (darah sewaktu) sebanyak 5 cc. Contoh darah yang diambil dengan zat anti pembekuan darah. Bila tidak segera diperiksa, contoh darah tersebut setelah dipisahkan dari bekuan darah, serumnya disimpan dalam lemari pendingin. Kadar malondialdehid dalam serum stabil selama 2 hari bila disimpan pada suhu 2°C sampai dengan 10°C dan tahan selama 7 hari bila disimpan pada suhu -20°C . Contoh darah yang diambil segera dikirim ke laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Kariadi untuk penyimpanan sementara dan diperiksa secara

spektrofotometri yang panjang gelombangnya 586 dengan menggunakan *Bioxytech* MDA-586 nomor katalog 21044 di laboratorium BioTek Program Antar Universitas (PAU) Universitas Gajah Mada – Yogyakarta.

4.9 Batasan operasional :

- **Hamil normotensi** adalah kehamilan tanpa penyulit dengan tekanan darah normal. Pengukuran tekanan darah harus dilakukan sekurang-kurangnya 2 kali dengan selang waktu 6 jam dan ibu dalam keadaan istirahat.
- **Preeklampsia** adalah hipertensi dalam kehamilan disertai dengan proteinuria dan atau edema yang terjadi pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan.
- **Preeklampsia berat** adalah preeklampsia yang disertai hipertensi dengan tekanan darah $\geq 160/110$ mmHg dalam kehamilan disertai dengan proteinuria dan atau edema yang terjadi pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan.
- **Malondialdehid (MDA)** plasma atau serum merupakan produk peroksidasi lipid yang sering digunakan untuk menilai hasil stress oksidatif. Kadar malondialdehid diperiksa dengan menggunakan spektrofotometer gelombang 586 mempunyai harga normal 1.03 ± 0.03 nmol/ml.
- Umur ibu dinyatakan dalam tahun lengkap, terhitung mulai lahir sampai ulang tahun terakhir.

- Umur kehamilan ditentukan berdasarkan haid pertama hari terakhir, dinyatakan dalam minggu.

4.10 Analisis data

Data diolah dengan SPSS versi 10, yang meliputi:

- Semua data berskala numerik dihitung nilai rerata dan simpang bakunya. Perbedaan antara variabel bebas dan tergantung yang keduanya berbentuk kategori diuji menggunakan *chi-square*.
- Untuk kadar malondialdehid dan data lain yang berskala numerik antara kedua kelompok diuji dengan *independent t test* dan uji Mann-Whitney.
- Korelasi antara kadar MDA dengan kenaikan tensimeter pasien yang merupakan data numerik dilakukan dengan membuat *scatter plot* dan dinyatakan dalam koefisien korelasi Spearman (r), dan dapat pula dihitung nilai p nya.
- Kadar MDA sebagai petanda diagnostik preeklampsia menggunakan kurva ROC dan mendapatkan *cut off point*.

4.11 Etika penelitian

- Semua subjek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian, disaksikan oleh suami dan peneliti.

- Subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian.
- Semua subjek penelitian di rahasiakan identitasnya.
- Penelitian ini tidak merugikan dan membahayakan jiwa pasien maupun janin yang dikandungnya.
- Terhadap subjek penelitian tetap lebih diutamakan pelayanan dengan selalu mengindahkan tata cara etika yang berlaku.

BAB 5

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dilakukannya penelitian kadar MDA pada preeklampsia berat di Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang dari bulan Mei 2004 sampai Oktober 2004. Diperoleh 28 kasus wanita hamil dengan Preeklampsia berat sebagai kelompok studi dan 28 kasus wanita hamil normotensi sebagai kelompok kontrol.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik subyek penelitian

a. Usia ibu.

Usia termuda pada kelompok normotensi adalah 20 tahun dan tertua adalah 40 tahun dengan rerata (SB = Simpang Baku) 30,2 (5.24) tahun sedangkan usia termuda pada kelompok preeklampsia berat adalah 21 tahun dan tertua adalah 41 tahun dengan rerata (SB) 29,61 (6.01) tahun. Rerata umur penderita preeklampsia adalah sedikit lebih muda. Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p = 0.6$) yang menunjukkan rerata usia ibu kedua kelompok adalah tidak berbeda. Rasio prevalens (RP) kejadian preeklampsia berat pada kelompok usia > 35 adalah 0.8 (95% CI=0.3 s/d 1.7), hal tersebut menunjukkan bahwa usia > 35 bersifat protektif tetapi tidak bermakna.

b. Umur kehamilan.

Rerata (SB) kelompok normotensi adalah 36,5 (2,05) minggu sedangkan rerata (SB) umur kehamilan kelompok preeklampsia adalah 36,8 (2,90) minggu. Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p = 0,6$) yang menunjukkan rerata umur kehamilan kedua kelompok adalah tidak berbeda.

c. Gravida, Paritas dan Abortus

Hasil penelitian ini kejadian preeklampsia pada primigravida adalah sama dengan pada kehamilan 2-5 yaitu $n(\%)$ sebanyak 13 (23,2), secara statistik dijumpai adanya perbedaan yang tidak bermakna pada status gravida penderita preeklampsia dengan ibu hamil normotensi ($p=0,3$) yang menunjukkan rerata kedua kelompok adalah tidak berbeda. RP kejadian preeklampsia pada gravida 2-5 dibanding primipara adalah 0,7 (95% CI= 0,4 s/d 1,1), hal tersebut menunjukkan bahwa kehamilan 2-5 bersifat protektif tetapi tidak bermakna. Pada RP gravida > 5 adalah 1,07 (95% CI 0,5 s/d 2,0), hal tersebut menunjukkan bahwa kehamilan > 5 berperan sebagai faktor risiko tetapi tidak bermakna. Secara statistik hal tersebut masih bersifat *inconclusive*.

Paritas pada kelompok normotensi $n(\%)$ yaitu pada paritas 1 - 5 adalah 15(26,8) kasus diikuti paritas 0 sebanyak 13(23,2) kasus. Pada kelompok preeklampsia $n(\%)$ paritas hampir merata pada paritas rendah. Pada paritas 0 sebanyak 14(25,0) kasus dan paritas 1-5 sebanyak 13(23,2) kasus sedangkan pada paritas > 5 hanya 1(1,8) kasus. Hal yang sama juga

dijumpai pada paritas dimana tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,6$) yang menunjukkan rerata kedua kelompok adalah tidak berbeda. Rasio prevalens (RP) kejadian preeklampsia pada paritas 1-5 dibanding paritas 0 adalah 0,9 (95% CI= 0,5 s/d 1,5), hal tersebut menunjukkan bahwa paritas 1-5 bersifat protektif tetapi tidak bermakna. Sedangkan RP paritas > 5 adalah 1,9 (95% CI= 1,3 s/d 2,8). Hal ini menunjukkan bahwa paritas > 5 adalah faktor risiko terjadinya preeklampsia berat tetapi tidak bermakna. Secara statistik hal tersebut masih bersifat *inconclusive*

Kejadian abortus pada ibu hamil normotensi adalah lebih tinggi dibanding penderita preeklampsia n(%) yaitu 6(10,7) dan 2(3,6) kasus. Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p=0,1$) yang menunjukkan rerata kedua kelompok adalah tidak berbeda. RP untuk adanya riwayat abortus (abortus ≥ 1 X) adalah 0,5 (95% CI= 0,1 s/d 1,6). Hal tersebut menunjukkan bahwa abortus bersifat protektif tetapi tidak bermakna. Secara statistik hal tersebut masih bersifat *inconclusive*.

d. Pekerjaan.

Persentase pekerjaan pada kelompok preeklampsia berat terbanyak sebagai ibu rumah tangga n (%) sejumlah 24 (42,9) diikuti swasta 3 (5,3) dan pegawai negeri 1 (1,8). Sedangkan pada kelompok normotensi terbanyak sebagai ibu rumah tangga 21 orang (37,5%) diikuti swasta 5 orang (8,9%) dan pegawai negeri 2 orang (3,6%). Secara statistik terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p = 0,55$). Dapat dikatakan bahwa pekerjaan pada kedua kelompok adalah tidak berbeda.

e. Pendidikan.

Latar belakang pendidikan pada kelompok preeklampsia berat terbanyak adalah pendidikan dasar (SD sampai SLTP) n (%) sejumlah 15 (26,8) diikuti pendidikan menengah (SLTA) sebanyak 12 (13,4) dan pendidikan tinggi 1(1,8). Sedangkan pada kelompok normotensi berlatar belakang pendidikan SD sampai SLTP 11(11,6) diikuti pendidikan SLTA 15 (26,8) dan pendidikan tinggi 2(3,6). Secara statistik terdapat perbedaan tidak bermakna ($p = 0,727$). Dapat dikatakan bahwa latar belakang pendidikan pada kedua kelompok adalah tidak berbeda.

Karakteristik penderita preeklampsia dan ibu hamil normotensi ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik penderita preeklampsia (n=28) dan ibu hamil normotensi (n=28)

Variabel	Diagnosis				p	Rasio Prevalens (RP)
	Preeklampsia (n=28)		Normotensi (n=28)			
Umur; rerata (SB)	29.6	(6.01)	30.2	(5.24)	0.6*	
Kategori umur; n (%)						
• ≤ 18 tahun	0	(0.0)	0	(0.0)		
• 19-35 tahun	24	(42.9)	22	(39.3)	0.5 [†]	0.8(0.3-1.7)
• > 35 tahun	4	(7.1)	6	(10.7)	0.6*	
Umur kehamilan; rerata (SB)	36.8	(2.90)	36.5	(2.05)		
Gravida; n(%)						
• 1	13	(23.2)	8	(14.3)		0.7(0.4-1.1)
• 2-5	13	(23.2)	19	(33.9)	0.3 [†]	1.07(0.5-2.0)
• > 5	2	(3.6)	1	(1.8)		
Paritas; n(%)						
• 0	14	(25.0)	13	(23.2)		
• 1-5	13	(23.2)	15	(26.8)	0.6 [†]	0.9(0.5-1.5)
• > 5	1	(1.8)	0	(0.0)		1.9(1.3-2.8)
Abortus; n(%)						
• 0	26	(46.4)	22	(39.3)		
• ≥ 1 X	2	(3.6)	6	(10.7)	0.1 [†]	0.5(0.1-1.6)
Pekerjaan : n (%)						
- ibu rumah tangga	24	(42.9)	21	(37,5)		
- swasta	3	(5.3)	2	(3,6)	0.55 [†]	
- PNS	1	(1.8)	5	(8,9)		
Pendidikan : n (%)						
- dasar (SD – SLTP)	15	(26.8)	11	(11,6)		
- menengah (SLTA)	12	(13.4)	15	(26,8)		
- tinggi (PT)	1	(1.8)	2	(3,6)	0.73 [†]	

* Uji Mann-Whitney

[†] Uji χ^2

5.1.2 Tekanan darah preeklampsia dan normotensi

Perbandingan tekanan darah penderita preeklampsia dengan ibu hamil normotensi ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Tekanan darah penderita preeklampsia (n=28) dan ibu hamil normotensi (n=28)

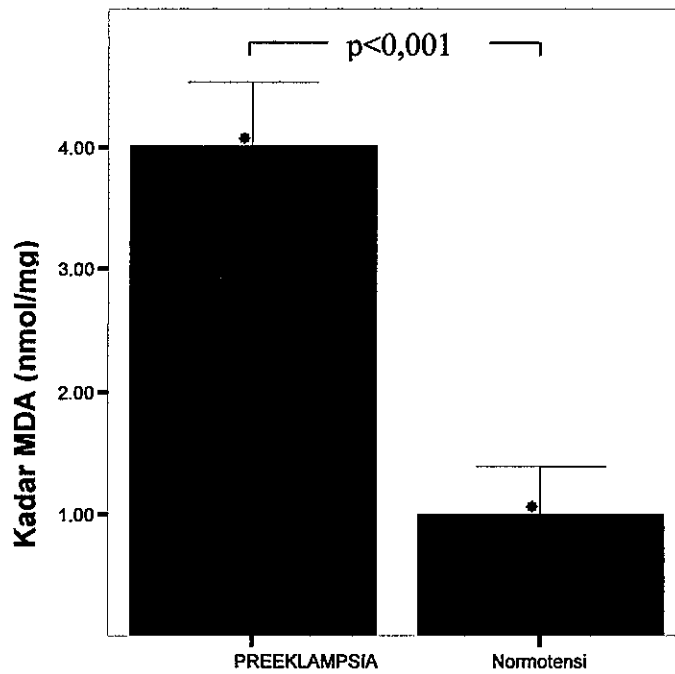
Tekanan darah	Diagnosis				p
	Preeklampsia		Normotensi		
	Rerata	(SB)	Rerata	(SB)	
• Sistolik	175.0	(10.00)	112.5	(8.44)	< 0.001
• Diastolik	95.4	(12.90)	73.2	(8.63)	< 0.001

Pada tabel rerata tekanan sistolik pada penderita preeklampsia adalah 175.0 mmHg (SD= 10.00) dengan tekanan diastolik 95.4 mmHg (SD= 12.90) adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding rerata tekanan sistolik ($p < 0,001$) dan tekanan diastolik ($p < 0,001$) ibu normotensi.

5.1.3 Perbandingan kadar MDA pada preeklampsia dengan normotensi

Rerata kadar MDA pada penderita preeklampsia adalah 4,02 nmol/ml (SB=0,51) dengan nilai median 4,08 nmol/ml, sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 1,0 nmol/ml (SB=0,38) dengan nilai median 0,92 nmol/ml. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa rerata kadar MDA pada penderita preeklampsia adalah lebih tinggi secara bermakna dibandingkan ibu hamil normotensi ($p < 0,001$).

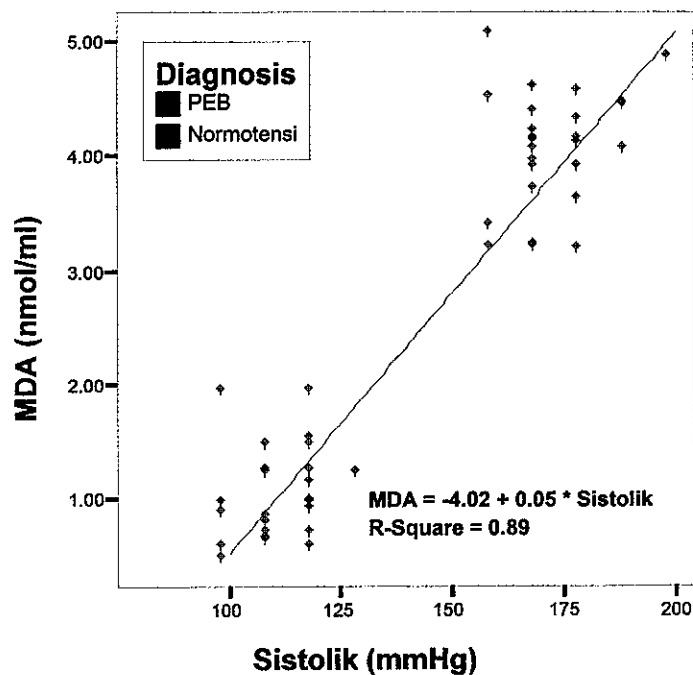
Perbandingan antara kadar MDA pada penderita preeklampsia dengan ibu hamil normotensi ditampilkan pada gambar 4.



Gambar 4. Perbandingan kadar MDA pada penderita preeklampsia (n=28) dengan ibu hamil normotensi (n=28)

5.1.4 Korelasi antara kadar MDA dengan tekanan darah sistolik

Berdasarkan hasil pada butir 5.3. dimana pada penderita preeklampsia dijumpai peningkatan kadar MDA yang bermakna dibanding ibu hamil normotensi, maka diperkirakan kenaikan kadar MDA mempunyai berhubungan dengan peningkatan tekanan darah. Hubungan antara kadar MDA dengan tekanan sistolik ditampilkan pada gambar 5.

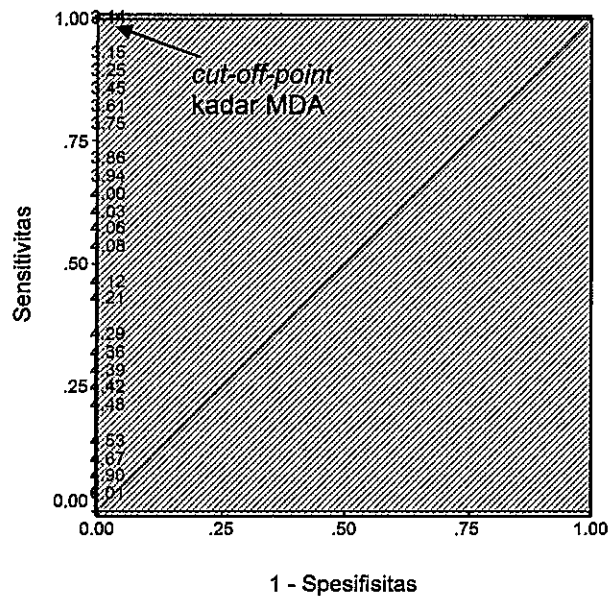


Gambar 5. Diagram sebar dan garis regresi antara tekanan sistolik dan kadar MDA pada penderita preeklampsia (n=28) dengan ibu hamil normotensi (n=28)

Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi derajat kuat antara tekanan sistolik dengan kadar MDA (koefisien korelasi =0,8; (p< 0,001). Pada gambar 5 tampak bahwa peningkatan tekanan sistolik secara linier akan diikuti dengan peningkatan kadar MDA plasma (r = + 0,9).

5.1.5 Kadar MDA sebagai petanda diagnostik preeklampsia

Pada hasil diatas diketahui adanya perbedaan yang bermakna antara kadar MDA pada preeklampsia dengan wanita hamil normotensi. Berdasarkan hal tersebut diperkirakan kadar MDA plasma dapat digunakan sebagai petanda diagnostik preeklampsia. Kurva ROC kadar MDA sebagai petanda diagnosis preeklampsia ditampilkan pada gambar 6.



Gambar 6. Kurva ROC kadar MDA sebagai petanda diagnostik preeklampsia berat. Daerah diarsir merah merupakan area dibawah kurva ROC. Nilai didalam kurva adalah kadar MDA sesuai dengan perubahan nilai sensitivitas dan 1-spesifisitas.

Pada gambar diatas bahwa tampak luas area dibawah kurva ROC adalah adalah = 1 dimana hal ini bahwa kadar MDA merupakan penanda diagnostik preeklampsia berat yang amat baik. Pada diagram juga tampak *cut-off-point* dari kadar MDA untuk diagnosis PEB adalah 3,14 mmol/ml dengan sentifitas 96 % dan spesifitas 100%.

Walaupun hasil diatas menunjukkan potensi penggunaan kadar MDA sebagai petanda diagnostik terjadi preeklampsia, hasil penelitian masih memerlukan konfirmasi lebih lanjut. Hal ini karena subyek pada penelitian ini hanya penderita pre-eklampsia berat.

5.2 Pembahasan

Untuk terjadinya preeklampsia berat banyak faktor yang mempengaruhi. Preeklampsia berat terjadi pada ibu hamil yang usianya lebih tua dibandingkan dengan kehamilan normotensi angka kejadiannya akan meningkat pada umur yang ekstrim, terlalu muda (18 tahun) atau terlalu tua (> 35 tahun) berat dengan risiko relatif 1,9 (95% CI= 1,2 s/d 3,1)³⁵. Pada penelitian ini usia > 35 tahun belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko. Hal ini kemungkinan disebabkan jumlah subyek penelitian tidak cukup besar untuk penelitian epidemiologis. Hasil penelitian *Population-based Study* di Newfoundland dengan jumlah kasus 5225 subyek penelitian melaporkan bahwa umur > 35 tahun merupakan faktor risiko preeklampsia. Disamping itu juga pada usia ibu yang semakin tua akan menyebabkan terjadinya kekakuan dari pembuluh darah secara bertahap. Kekakuan pembuluh darah ini terjadi karena penebalan dari lapisan intima. Kandungan lipid, terutama ester kolesterol dan fosfolipid juga secara progresif meningkat dengan bertambahnya usia. Bentuk pembuluh darah menjadi lebih besar, berkelok-kelok dan aneurisma^{36,37}.

Primipara merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia berat. Pada hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kejadian preeklampsia 3 kali lebih banyak pada primigravida dibanding pada kehamilan 2 atau lebih dengan risiko relatif 3,3 (95% CI= 2,5 s/d 4,3)³⁵. Hasil penelitian ini didapatkan bahwa primipara bersifat protektif. Hal ini disebabkan jumlah populasi penelitian tidak cukup besar. Hasil penelitian terdahulu bahwa pada wanita nulipara dengan umur yang ekstrim, perokok, obesitas dan meningkatnya komplikasi karena hipertensi,

penyakit ginjal, penyakit vaskuler dan kehamilan ganda, preeklampsia akan timbul lebih awal dari 32 minggu kehamilan dan pengaruhnya pada multigravida sama dengan pada nulipara ^{10,35}.

Pada penelitian ini ditemukan kadar MDA plasma secara bermakna lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini adalah sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana pada penderita preeklampsia - eklampsia terjadi peningkatan kadar MDA ^{4,5,7}. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa peroksidasi lipid berperan penting pada patofisiologi preeklampsia - eklampsia. Tingginya proses peroksidasi lipid juga berhubungan dengan derajat berat preeklampsia-eklampsia ³⁷. Kadar lipid peroksida pada kehamilan normal meningkat dibandingkan pada keadaan tidak hamil. Hal ini menunjukkan bahwa kehamilan dapat memicu keadaan stres oksidatif. Namun demikian pada preeklampsia terjadi peningkatan proses peroksidasi lipid yang lebih progresif ^{16,19}. Hal tersebut telah juga dinyatakan bahwa pada preeklampsia terjadi peningkatan vasokonstriksi ³⁷. Hasil terdahulu menunjukkan bahwa preeklampsia dikaitkan dengan gangguan keseimbangan sistem lipid peroksidase dan antioksidan ³⁹.

Proses peroksidasi lipid merupakan salah satu bentuk stress oksidatif yang akan menghasilkan peroksida lipid yang bersifat reaktif terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Jejas pada endotel menyebabkan disfungsi endotel. Jejas endotel juga disebabkan membran sel yang teroksidasi menjadi target makrofag yang akan memfagosit lipid yang teroksidasi. Disfungsi endotel dan peningkatan

aktivitas endotel menyebabkan pembuluh darah menjadi sensitif terhadap substansi vasokonstriktor¹⁸.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien dengan preeklampsia terdapat peningkatan radikal bebas seperti ditunjukkan dengan peningkatan kadar peroksidase lipid dan penurunan konsentrasi antioksidan seperti superoksidase dismutase, katalase dan peroksidase glutathione. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa lipid peroksidasi merupakan faktor penting pada patogenesis preeklampsia dan eklampsia. Hasil ini menunjukkan lipid peroksidase berhubungan dengan keparahan penyakit ini³⁷. Pada diagram tampak *cut-off-point* dari kadar MDA untuk diagnosis PEB adalah 3,14 nmol/ml artinya bahwa dengan kadar tersebut maka ibu hamil akan PEB oleh karenanya bila ibu hamil yang memiliki kadar plasma darah mendekati nilai tersebut harus waspada akan timbulnya PEB.

Kenaikan tensi berhubungan dengan kenaikan kadar MDA. Hasil penelitian ini didukung bahwa pada preeklampsia terjadi kenaikan kadar lipid peroksida yang lebih tinggi, serta berhubungan dengan kenaikan tekanan darah¹⁹. Pada preeklampsia terjadi kerusakan endothel yang menimbulkan kebocoran khususnya pada sistem vaskuler mikro. Dalam keadaan normal sel endotel memproduksi prostasiklin yang relatif tinggi. Sedang trombosit memproduksi tromboksan. Prostrasiklin adalah bahan vasodilator kuat. Pada kehamilan normotensi perbandingan prostasiklin – tromboksan adalah tinggi sehingga pada kehamilan normotensi tidak terjadi kenaikan desakan darah. Bila terjadi kerusakan endothel maka produksi prostasiklin akan menurun. Namun sebaliknya kadar

tromboksan akan meningkat karena adanya banyak agregasi trombosit. Akibat perbandingan prostasiklin-tromboksan menurun maka efek vasokonstriksi akan lebih tinggi dan terjadilah hipertensi menyeluruh¹⁸.

Patofisiologi preeklampsia termasuk peningkatan sensitivitas terhadap tekanan, aktivasi koagulasi, peningkatan permeabilitas vaskuler, menunjukkan disfungsi endotel vaskuler merupakan komponen penting⁴⁰.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

- a. Rerata kadar MDA pada penderita PE adalah 4,02 nmol/ml (SD=0,51) dengan nilai median 4,08 μ mol/mlg, sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 1,0 nmol/ml (SD=0,38) dengan nilai median 0,92 nmol/ml. Kadar MDA pada penderita preeklampsia berat adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding wanita hamil normotensi
- b. Dijumpai korelasi positif derajat baik antara kadar MDA dengan tekanan darah sistolik
- c. Kadar MDA dapat digunakan sebagai petanda diagnostik preeklampsia berat

6.2. Saran

Perlu penelitian lanjut tentang manfaat pengukuran kadar MDA sebagai prediktor perjalanan penyakit preeklampsia-eklampsia. Disarankan untuk penelitian selanjutnya melibatkan seluruh derajat preeklampsia dan penderita eklampsia. Selain itu juga perlu dilakukan penelitian serial tentang perubahan kadar MDA pada pasien yang dicurigai atau sudah didiagnosis menderita preeklampsia – eklampsia, dengan demikian akan dapat diketahui manfaat pengukuran kadar MDA sebagai prediktor perjalanan penyakit preeklampsia - eklampsia.

Menimbang dari hasil penelitian ini ditunjang oleh hasil-hasil penelitian sebelumnya bahwa proses stress oksidatif yang menghasilkan radikal bebas

merupakan sentral pada patofisiologi preeklampsia-eklampsia maka perlu dipertimbangkan penggunaan antioksidan dalam terapi penderita preeklampsia-eklampsia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Asj'ari SR, Soefoewan S, Siswosudarmo HR, Prasetyastuti. Ketidakseimbangan oksidan-antioksidan pada preeklampsia, Persalinan Preterm dan Berat Badan Lahir Rendah. Project Grant Quality for Undergraduate Education 2000. Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta.
2. Carl A. Hubel I. Magee-Womens Research Institute and the department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Available from: <http://www.oxiline.com.br/download/oxiestres-eclamsia.pdf>.
3. Anggorowati D, Hadisaputro H. Kejadian preeklamsia / eklamsia di RSDK tahun 1997 – 1999. Kumpulan makalah / kuliah utama. KOGI X POGI Cabang Semarang, Denpasar Bali 2000.
4. Walsh SW, Vaughan JE, Wang Y. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia, the FASEB Journal, 2000; 14: p. 1289-96.
5. Hatice Pasouglu, Bulduk G, Ogus E. Nitric oxide, Lipid peroxides (MDA), and uric acid levels in Pre-eclampsia and eclampsia, Tohoku J. Exp. Med., 2004; 202; p. 87-92.
6. Jakus, V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratisl Lek Listy*; 2000: 101; p. 541-551.
7. Nofira Helwi, Serudji Joserizal. Perbandingan kadar Malondialdehid (MDA) pasien preeklamsia berat dengan ibu hamil normal. Kumpulan makalah / kuliah utama. KOGI XII POGI Cabang Padang, Jogjakarta 2003.
8. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: p.35-639.
9. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002; 57; p. 598-618.

10. Cowles T, Saleh A, Cotton DB. Hypertensive Disorders of Pregnancy. In : High Risk Pregnancy. W.B.Saunders Company LTD . London, 1996: p. 253-61.
11. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In: Decherney AH, Nathan L. Current obstetric & gynecologic. Diagnosis & treatment. 9th ed. New York: The Mc Graw-Hill Companies, 2003: p. 338-53.
12. Erry Gumilar, Aditiawarman. Aspek Biomolekuler pada Pre-Eklampsia. Biologi Molekuler Kedokteran 2nd ed. Surabaya : Airlangga University Press; 1999 : p. 52-8 .
13. Wiknjosastro GH. Radikal bebas dan proses inflamasi pada preeklampsia. PIT XIII POGI Malang 2002.
14. Peaceman, Alan M and Rehnberg Karen. The immunoglobulin G fraction from plasma containing antiphospholipid antibodies causes increased placental tromboxane production. American J Obstetric and Gynaecology ;1992: 159; p. 908-14.
15. Rappaport VJ et al. Antivaskular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. Am J Obstet and Gynecol, 1990; 162; p. 138-46.
16. Hubel Ca. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Proceeding of the society for experimental biology and medicine, 1999 : p. 222 -35.
17. Sibai, Baha M. Hypertension and Pregnancy in Clinic in Perinatology, 1991; 18; p. 4-17.
18. Angsar MD. Pathogenesis preeclampsia. PIT XIII POGI Malang 2002.
19. Yanik FF, Arnanvernes R, Yanik A, celik C. Preeclampsia assoiated with increased lipid peroxidation and decreased serum vitamin E level. Int J Gynecol Obstet, 1999; 64; p.27-33.
20. Halliwell B. Reactive oxygen Species in livingsystem; source, biochemistry and role in human diseas. Am J Med; 1991; 91(supl3C); p. 14-21.
21. Young, I.S., Woodside, J.V. 2001. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*; 54; p. 176-186.

22. Gewirtz, D.A. 1999. A critical evaluation of the mechanism of action proposed for the antitumor effect of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*; 57; p. 727-741.
23. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radical and other reactive oxygen metabolites. *AM J Surg* 1991; 161; p. 488-502.
24. Dekker GA, Sibai BM, Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts, *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179; p.1359-75.
25. Vince GS, Straky PM, Redman CWG. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptor in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*; 1995; p. 102: 20-5.
26. Stubbs TM, Horger EO. Plasma Fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 150; p. 885-87.
27. De Zwart, L.L., Meerman, J.H.N., Commandeur, J.N.M., Vermulen, N.P.E. Biomarker of free radical damage. Application in experimental animals and humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 1998; 26; p. 202-26.
28. Nielsen, F., Mikkelsen, B.B., Nielseb, J.B., Andersen, H.R., Grandjean, P. Plasma malondialdehyde as biomarker oxidative stress: reference interval and effects of life style factors. *Clinical Chemistry*; 1997; 43; p. 1209-14.
29. Benedetti, A., Cadini, A.F., Ferrali, M. Effects of diffusible products of peroxidation of rat liver microsomal lipids. *Biochem. J.* 1999; 180; p.303-12.
30. El-Salahy EM, Ahmed MI, El-Gharyeb A, Tawfik H. New scope in angiogenesis: role of vascular endothelial growth factor (VEGF), NO, lipid peroxidation, and vitamin E in the pathophysiology of pre-eclampsia among Egyptian females. *Clin Biochem* 2001; 34; p. 323-9.
31. Benedetto C, Marozio L, Neri I, Giarola M, Volpe A, Facchinetti F. Increased L-Citrulline/L-Arginine plasma ratio in severe preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2000; 96; p. 395-9.

32. Uotila JT, Kirkkola AL, Rorarius M, Tuimala RJ, Metsa-Ketela T. The total peroxy radical-trapping ability of plasma and cerebrospinal fluid in normal and preeclamptic parturients. *Free Radic Biol Med* 1994; 16; p. 581-90.
33. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165; p.1690-4.
34. Sastroasmoro S, Ismael S, Dasar-dasar metodologi penelitian klinis: Besar sampel untuk data nominal. Binarupa aksara Jakarta 1995; p. 196 -200.
35. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper MJ, Young D, Marsden PA. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: A population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1901-6.
36. Biermann EL. Aterosklerosis dan bentuk Arteriosklerosis lainnya. Dalam: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Terjemahan: Asdie HA editor. Harrison Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam, edisi 13, Jakarta, EGC; 2000: 1244 – 56.
37. Pasaoglu H, Bulduk G, Ogus E, Pasaoglu A Onalan G. Nitric oxide, lipid peroxides, and uric acid levels in pre-eclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 87-92.
38. Davigge, S.T. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Seminar Reprod. Endocrinol.* 1998 ; 4: 25 – 42.
39. Kumar, C.A, Das, U.N. Lipid peroxides, anti oxidant and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hypertension. *Md Sci. Monit.* 2000; 6 : 901- 7.
40. Pinto, A., Sorrentino R. Endothelial – derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessel and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 507-13.