



Peranan Stres Oksidatif pada Preeklampsia

Subandrate,¹ Mia EPA Faisal,² Nurul Windi Anggraini²

¹Bagian Biokimia dan Kimia Medik, ²Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

ABSTRAK

Preeklampsia merupakan sindrom pada kehamilan yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan proteinuria. Menurut teori stres oksidatif, preeklampsia bermula dari kegagalan invasi trofoblas saat proses implantasi, sehingga menyebabkan hipoksia atau iskemia plasenta, selanjutnya menyebabkan berbagai kerusakan sel termasuk disfungsi sel endotel plasenta. Disfungsi sel endotel plasenta bersama kerusakan sel lain yang disebabkan oleh stres oksidatif akan memicu manifestasi klinis preeklampsia.

Kata kunci: Disfungsi endotel, hipoksia, preeklampsia, stres oksidatif.

ABSTRACT

Preeclampsia is pregnancy-related syndrome characterized by high blood pressure and proteinuria. According to oxidative stress theory, preeclampsia is started by failure of trophoblast invasion in implantation process causing placental hypoxia or ischemia. These conditions will lead to different mechanisms of cell damage, including placental endothelial cell dysfunction. Placental endothelial cell dysfunction and other cell damage caused by oxidative stress will trigger the clinical manifestations of preeclampsia. **Subandrate, Mia EPA Faisal, Nurul Windi Anggraini. The Role of Oxidative Stress in Preeclampsia**

Keywords: Endothelial cell dysfunction, hypoxic, oxidative stress, preeclampsia

PENDAHULUAN

Salah satu penyumbang terbesar angka kematian ibu dan perinatal di negara berkembang seperti di Indonesia adalah preeklampsia (PE) dan eklampsia.^{1,2} Preeklampsia (PE) merupakan sindrom pada kehamilan yang dapat mempengaruhi semua sistem organ dan klinis terdiagnosis setelah minggu ke-20 kehamilan. Gejala dan tanda klinis PE mencakup tekanan darah tinggi, proteinuria, pembengkakan, sakit kepala, pandangan mata kabur, dan peningkatan berat badan mendadak.^{3,4}

Preeklampsia merupakan penyakit dengan berbagai teori (*disease of theory*) yang menggambarkan ketidakpastian patofisiologi dan penyebabnya. Salah satu hipotesis penyebab yang dapat diterima secara luas adalah teori "kelainan dua-tahap". Kelainan tahap satu ditandai kegagalan proses *remodelling* vaskular arteri spiralis, sehingga terjadi vasokonstriksi lumen arteri spiralis, mengakibatkan hambatan aliran darah uteroplasenta sehingga terjadi hipoksia dan iskemia plasenta. Selanjutnya hipoksia dan

iskemia plasenta menyebabkan kelainan tahap dua, yakni pelepasan faktor plasental ke dalam sirkulasi maternal yang akan memicu respons inflamasi dan aktivasi endotel sistemik.^{3,4}

Hipoksia dan iskemia plasenta menyebabkan pembentukan radikal bebas, seperti radikal hidroksil (-OH*),³ yang termasuk kelompok *reactive oxygen species* (ROS). Radikal hidroksil dapat merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lipid, sehingga terjadi peroksidasi lipid berantai.^{5,6} Peroksidasi lipid berantai meningkatkan pembentukan radikal bebas. Peningkatan jumlah radikal bebas merupakan tanda terjadinya stres oksidatif pada kehamilan dengan preeklampsia.^{5,6}

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan jumlah oksidan dan antioksidan dalam tubuh, dapat berupa penurunan kadar antioksidan dan/atau peningkatan kadar oksidan. Salah satu produk radikal bebas yang dapat ditemukan di hampir seluruh cairan biologis tubuh adalah malondialdehid (MDA).^{5,6} Rerata kadar MDA penderita preeklampsia dilaporkan

lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pada kehamilan normal.⁷

Stres oksidatif juga ditandai oleh penurunan antioksidan endogen.⁸ Peningkatan radikal bebas pada PE diduga menyebabkan penurunan antioksidan endogen,^{9,10} karena banyak antioksidan terpakai untuk menanggulangi radikal bebas. Antioksidan endogen seperti glutathion (GSH), superoksida dismutase (SOD), dan glutathion peroksidase (GPx) akan menurun pada stres oksidatif.^{9,10} Beberapa penelitian menunjukkan terjadi stres oksidatif pada plasenta penderita preeklampsia. Penelitian Mahadik, dkk. (2003) menunjukkan penurunan enzim SOD.¹¹

Kajian empiris menunjukkan bahwa keadaan ketidakseimbangan kadar oksidan dan antioksidan (stres oksidatif) mungkin memiliki peran penting dalam patogenesis preeklampsia. Pemahaman hal tersebut penting guna mengevaluasi potensi terapi antioksidan, mencegah komplikasi, dan memperbaiki prognosis dan pada akhirnya dapat memperbaiki kualitas kesehatan



obstetrik di Indonesia. Artikel ini akan membahas dan memaparkan stres oksidatif, status oksidan, dan antioksidan pada pasien preeklampsia.

PREEKLAMPSIA

Preeklampsia (PE) adalah sindrom pada kehamilan yang ditandai dengan gejala klinis berupa peningkatan tekanan darah dan proteinuria.³ Kriteria diagnosis preeklampsia, yaitu keadaan hipertensi dalam kehamilan yang didiagnosis setelah usia kehamilan 20 minggu dan disertai dengan proteinuria.³ Pada sebagian besar kasus, PE terjadi saat menjelang *aterm* (usia kehamilan \geq 34 minggu) yang disebut *late onset preeclampsia* atau preeklampsia awitan lambat (PEAL), sekitar 10% kasus PE terjadi sebelum usia kehamilan mencapai 34 minggu yang disebut *early onset preeclampsia* atau preeklampsia awitan dini (PEAD).^{3,10}

Faktor yang mempengaruhi terjadinya preeklampsia antara lain genetik, nutrisi, primigravida, tingkat pendidikan, dan keadaan sosial ekonomi. Pada tahun 2006 kejadian PE di Indonesia berkisar 3-10%, dan meningkat di tahun-tahun berikutnya.^{3,12}

Manifestasi klinis PE biasanya terjadi pada kehamilan pertama,^{3,12,13} muncul setelah usia kehamilan lebih dari 20 minggu atau trimester kedua kehamilan. Secara umum preeklampsia dibagi menjadi preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. Diagnosis PE ringan jika memenuhi kriteria nomor 1-2 dan diagnosis PE berat jika memenuhi kriteria nomor 3-12.^{3,13}

Kriteria diagnosis PE:^{3,13}

1. Tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg atau diastolik \geq 90 mmHg,
2. Proteinuria 300 mg-5 g/24 jam (normal <300 mg/24 jam pada kehamilan dan <150 mg/24 jam pada keadaan tidak hamil),
3. Tekanan darah sistolik >160 mmHg atau diastolik >110 mmHg,
4. Proteinuria >5 g/ 24 jam,
5. Peningkatan serum kreatinin,
6. Oliguria (<500 mL/ 24 jam),
7. Gejala yang menunjukkan keterlibatan *end organ*: sakit kepala, gangguan penglihatan, nyeri epigastrium pada

- kuadran kanan atas,
8. Edema paru,
9. Gangguan fungsi hepatoseluler (peningkatan *Aspartate Transaminase* [AST] dan *Alanine Transaminase* [ALT]),
10. Trombositopenia,
11. Hemolisis mikroangiopati,
12. Kejang *grand mal* (eklampsia).

Stres Oksidatif pada Preeklampsia

Salah satu teori berkaitan dengan patofisiologi preeklampsia adalah stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan jumlah oksidan dengan antioksidan, yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel atau jaringan.^{3,9,10}

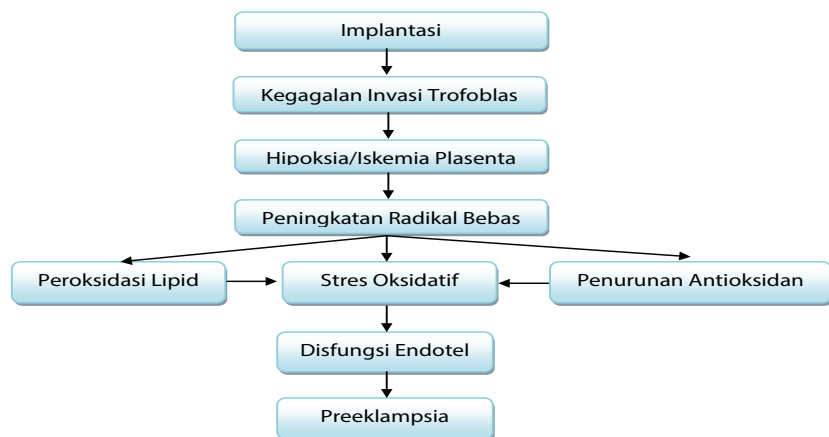
Pada pasien PE, proses invasi sel-sel trofoblas terganggu³ dan menyebabkan tidak adekuatnya perfusi plasenta, yang selanjutnya dapat mengakibatkan stres oksidatif. Lapisan muskuler dinding arteri spiralis menjadi kaku, sehingga perfusi ke plasenta tidak lancar. Semua mekanisme tersebut bersamaan dengan sering terbentuknya sumbat trombotik diikuti disolusi yang menyebabkan keadaan hipoksia-reoksigenasi berulang di plasenta. Hipoksia-reoksigenasi berulang memicu aktivasi xantin oksidase.

Xantin oksidase sumber penting produksi *superoxide* terutama pada sitotrofoblas, sinsitiotrofoblas, dan sel vilus stromal; memainkan peran penting dalam terjadinya kerusakan jaringan plasenta yang dimediasi radikal bebas.^{3,10} Perfusi yang tidak adekuat dan proses kematian sel plasenta dapat

menyebabkan terlepasnya mikrovesikel sinsitiotrofoblas ke sirkulasi maternal.⁹ Mikropartikel ini ditemukan meningkat pada preeklampsia dan berkaitan langsung dengan aktivasi neutrofil maternal. Proses ini selanjutnya berkontribusi dalam mekanisme disfungsi endotel.^{3,9}

Pada preeklampsia, radikal bebas yang dilepaskan oleh sel desidua akan menyebabkan kerusakan sel endotel. *Reactive Oxygen Species* (ROS), seperti radikal hidroksil dan anion superoksida, menambah agregasi trombosit serta menyebabkan asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid mengalami konversi menjadi peroksida lipid. Pembentukan peroksida lipid membuat radikal bebas lebih toksik merusak sel endotel. Kerusakan sel endotel mengganggu produksi NO, sehingga mempengaruhi keseimbangan PGI2 dan TXA berupa inhibisi produksi PGI2 dan akselerasi produksi TXA2 plasenta. Stres oksidatif menyebabkan peningkatan produksi sel makrofag lipid, aktivasi faktor koagulasi mikrovaskular (trombositopenia), dan peningkatan permeabilitas mikrovaskular (edema dan proteinuria). Semua proses ini selanjutnya menyebabkan manifestasi klinis PE.^{9,13}

Spesies oksigen reaktif menurunkan kadar antioksidan dalam sel.^{5,6} Pada preeklampsia berat kadar *antioksidan glutathione* (GSH) menurun.^{9,10} Stres oksidatif bisa mengubah perbandingan GSH terhadap GSSG yang menyebabkan pergeseran dapar reduksi oksidasi GSSG terhadap GSH.^{5,6} Pada



Gambar. Mekanisme stres oksidatif pada preeklampsia^{5,9}



preeklampsia berat terjadi penurunan rasio GSH/GSSG yang digunakan untuk menetralkan peningkatan MDA.⁷ Gambaran singkat stres oksidatif pada preeklampsia dapat dilihat pada gambar.

Peroksidasi Lipid pada Preeklampsia

Pada preeklampsia (PE), berkurangnya kemampuan sistem antioksidan untuk mengatasi produk peroksidasi lipid (oksidan; radikal bebas) menyebabkan stres oksidatif.^{5,6} Selain itu, kadar antioksidan protektif seperti vitamin E mengalami penurunan, sedangkan jumlah produk peroksidasi lipid dalam sirkulasi darah pasien meningkat. Dilaporkan adanya peningkatan kadar MDA hingga 4,5 kali lipat pada penderita preeklampsia berat dibandingkan wanita hamil tanpa preeklampsia.^{9,10}

Peroksida lipid yang sangat reaktif menyebabkan kerusakan sel endotel melalui berbagai mekanisme baik melalui interaksi langsung dengan membran sel endotel maupun secara tidak langsung melalui aktivasi mediator lain oleh produk peroksidasi lipid.^{5,6} Efek langsung peroksidasi lipid pada membran endotel adalah memudahkan terjadinya ikatan silang rantai lemak pada membran endotel yang akan menyebabkan perubahan kandungan cairan membran dan mobilisasi enzim-enzim membran. Hal ini akan menyebabkan membran endotel bocor dan molekul-molekul hingga seukuran enzim

dapat keluar melewati kebocoran membran tersebut. Peroksidasi lipid juga mengakibatkan hilangnya homeostasis ion, sehingga terjadi gangguan kompartemen dan kekacauan ion terutama ion Ca^{2+} . Hilangnya homeostasis Ca^{2+} menyebabkan hilangnya kontrol metabolik sel endotel.^{5,6,9}

Belum ada penelitian yang menunjukkan secara pasti kapan peroksidasi lipid meningkat dalam hubungannya dengan patogenesis penyakit khususnya preeklampsia. Yasa¹⁴ mengutip bahwa kadar peroksidasi lipid telah meningkat sejak trimester pertama, bertambah tinggi pada trimester kedua dan ketiga, sebelum akhirnya timbul gejala preeklampsia ataupun eklampsia. Tingkat keparahan klinis preeklampsia berbanding lurus dengan tingginya kadar peroksidasi lipid dalam tubuh penderita PE.^{10,14} Penelitian lain mendapatkan peningkatan peroksidasi lipid hanya pada trimester ketiga.¹⁴ Perbandingan kadar lipid serta peroksidasi lipid pada wanita penderita preeklampsia dan hamil normal, ante, dan postpartum, mendapatkan konsentrasi serum antepartum malondialdehid 50% lebih tinggi pada wanita preeklampsia, diikuti dengan penurunan kadar malondialdehid hingga 45% dalam 24 sampai 48 jam post-partum pada kelompok yang sama. Hal ini memperkuat hipotesis bahwa stres oksidatif yang ditunjukkan dengan adanya peroksidasi lipid, berperan dalam patogenesis preeklampsia.⁹

Penurunan Antioksidan Endogen pada Preeklampsia

Antioksidan adalah senyawa pemberi elektron (*electron donor*).¹⁰ Secara biologis, antioksidan adalah senyawa yang mampu meredakan dampak negatif oksidan dalam tubuh. Sistem antioksidan dibagi menjadi kelompok enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis sering disebut sebagai antioksidan primer, terdiri dari enzim glutation peroksidase, katalase, glutation, dan superoksida dismutase (SOD).^{5,10} Antioksidan enzimatis bekerja dengan cara mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru dan memutus reaksi radikal berantai. Antioksidan sekunder terdiri dari vitamin C, A, E, β karoten, tokoferol, dan flavonoid yang berfungsi menangkap senyawa oksidan dan mencegah terbentuknya reaksi radikal berantai.¹⁵ Pada preeklampsia antioksidan glutation peroksidase, katalase, glutation, dan superoksida dismutase (SOD) cenderung menurun.^{11,16} Pada pasien preeklampsia, penurunan kadar antioksidan dan GSH tampak signifikan dibandingkan pada pasien kehamilan normal.¹⁶

RINGKASAN

Stres oksidatif pada preeklampsia disebabkan oleh keadaan hipoksia dan iskemia plasenta. Hal tersebut meningkatkan pembentukan radikal bebas yang memicu proses peroksidasi lipid dan penurunan antioksidan endogen hingga mencapai keadaan stres oksidatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2015 [Internet]. 2016;104-20. Available from: <http://www.depkes.go.id>
2. World Health Organization. The world health report 2005. Make every mother and child count. World Health Report. 2005;1-219. Available from: <http://www.who.int/whr/2005/en/>
3. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JH, Wenstrom KD. Obstetri Williams volume 2. 23rd ed. Jakarta: EGC; 2010.
4. Buurma A. On the pathology of preeclampsia: Genetic variants, complement dysregulation, and angiogenesis [Disertasi]. Leiden: Leiden University; 2013.
5. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. Biochem Biophys Res Commun. 2005;338:668-76
6. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. Free Radical Biol Med. 2009;47:469-84.
7. Candra S, Widodo MA, Suwanto S, Muliarta IK. Kadar MDA dan rasio GSH/GSSG pada kehamilan normal, preeklampsia berat dan eklampsia di Malang. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2007;1(13):35-9.
8. Eberhardt MK. Mechanisms of lipid peroxidation-induced pathogenesis. Reactive oxygen metabolites chemistry and medical consequences. CRC press LLC. 2001.
9. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Proc Soc Exp Biol Med. 1999;222:222-35.
10. Hung J. Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. J Chin Med Assoc. 2007;70(10):430-2.
11. Mahadik KV, Sina SA. Study of serum levels of superoxide dismutase in preeclampsia and eclampsia: Role of the test as a predictive tool. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2003;29(4):262-7.
12. Wiknjastro H. Ilmu kebidanan. Yayasan Bina Pustaka Prawirohardjo; 2006.
13. Aziz, Aryani. Perbedaan pola metilasi dan ekspresi gen vascular endothelial growth factor serta vascular endothelial growth factor receptor -2 antara hamil normal, preeklampsia berat awitan dini dan awitan lambat [Disertasi]. Bandung: Universitas Padjajaran; 2016.
14. Yasa GP. Peranan peroksidase lipid pada patogenesis preeklampsia. Bali: Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar; 2013.
15. Winarsi H. Antioksidan alami dan radikal bebas. Yogyakarta: Kanisius; 2007.
16. Rani N, Dhingra R, Arya DS, Kalaivani M, Bhatla N, Kumar R. Role of oxidative stress markers and antioxidants in the placenta of preeclamptic patients. J Obstet