

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kehamilan merupakan tantangan suatu kondisi fisiologis yang mana membutuhkan tambahan nutrisi. Asupan mikronutrien yang kurang optimal dan defisiensi mikronutrien selama kehamilan merupakan suatu permasalahan di seluruh dunia, yang mana seringkali menyebabkan outcome buruk pada ibu dan anak (Kerry Richard, 2017).

Defisiensi nutrisi biasanya ditemukan pada perempuan hamil dan diketahui bahwa perempuan hamil dari negara berkembang biasanya mengonsumsi makanan dengan kadar vitamin dan mineral yang rendah. Defisiensi beberapa mikronutrien esensial dapat menjadi faktor predisposisi dalam perkembangan preeklampsia karena nutrient dapat memodulasi stress oksidatif dengan meningkatkan atau menurunkan radikal bebas atau antioksidan dan/atau dengan menyediakan substrat untuk pembentukan radikal bebas. Zink merupakan salah satu mineral yang jarang dibahas namun penting bagi kesehatan manusia. Unsur logam (Zn atau Seng dalam bahasa Indonesia) dengan nomor atom 30 ini sangat vital bagi berbagai sistem biologis manusia, hewan dan tumbuhan. Bagi manusia khususnya, zink berperan penting dalam sekitar 300 fungsi enzim dalam tubuh sebagai kofaktor protein dan penyusunan rantai DNA serta RNA, termasuk di dalamnya proses produksi testosteron. Pada masa kehamilan, fetus atau bakal bayi membutuhkan banyak zink dalam proses pengembangan sel-sel. Kecukupan zink bisa mencegah bayi terlahir prematur dan kelainan cacat lahir. Ibu hamil serta janinnya rentan terhadap dampak krisis energi yang sedang terjadi. Asupan nutrisi saat ibu hamil akan sangat berpengaruh pada outcome kehamilan tersebut (Andonotopo, 2005, Shahid Sarwar, 2013).

Preeklamsi dan eklamsi merupakan salah satu komplikasi pada kehamilan, persalinan maupun nifas yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu maupun janin. Preeklamsi menyumbang sedikitnya 1,5/100.000 kematian ibu diseluruh dunia. Kondisi ini dikaitkan dengan komplikasi dari preeklamsi seperti perdarahan cerebrovaskuler, gangguan hepar dan ginjal, *HELLP Syndrome*, dan lainnya. Insidensi preeklamsi yang dilaporkan sangat bervariasi, di Negara-negara Barat 7-10 % dari seluruh kehamilan dan menyebabkan 3-25 kali lipat peningkatan risiko komplikasi obstetrik yang berat, 0,5-2%

dari kasus tersebut berkembang menjadi eklamsi. Di Indonesia, insidensinya 3-7% pada nullipara dan 0,8-5% pada multípara. Preeklamsi dan eklamsi merupakan penyebab dari 30-40% kematian perinatal (Hermawan,2002).

Data dari beberapa rumah sakit di Indonesia memperlihatkan bahwa angka kejadian preeklamsi cukup tinggi. Di RS Dr. M.Djamil Padang periode tahun 1998-2003 angka kejadian preeklamsi 5,5% atau 663 kasus dan eklamsi 0,88% atau 106 kasus dari 12034 persalinan. Data dari rekam medik pasien yang dirawat di Bagian Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang selama periode 1 Januari sampai dengan 31 Desember 2011 didapatkan pasien preeklamsi berat sejumlah 125 kasus dan eklamsi 13 kasus, 2 diantaranya meninggal dari 1395 persalinan. Di Jawa Barat, angka kejadian preeklamsi berat dari 12 rumah sakit periode 1996-1997 berkisar antara 0,8-14,1%, sedangkan di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung selama periode 4 tahun (1991-1994) didapatkan kejadian preeklamsi sebesar 5,8% dan eklamsi sebesar 0,6% dengan angka kematian ibu sebesar 30-40% dari seluruh kematian ibu. Meizia dan Mose dalam penelitiannya di RS Hasan Sadikin Bandung melaporkan kejadian preeklamsi sebesar 12,26% dan eklamsi sebesar 0,77% dengan angka kematian ibu 53,3% (Hermawan,2002, Madi, 2003).

Preeklampsia dapat disebabkan oleh berbagai faktor, dan beberapa penelitian telah membuktikan bahwa preeklampsia berhubungan dengan ketidakseimbangan antara peningkatan lipid peroxida (LPO) dan penurunan antioksidan. Sebagai suatu logam mikro antioksidan, defisiensi zink dapat menyebabkan terjadinya peningkatan peroksidasi lemak. Terdapat banyak penelitian yang berupaya untuk meneliti hubungan antara perubahan kadar zink serum pada wanita hamil dan Preeklampsia, beberapa penelitian berhasil menemukan kadar zink serum yang secara signifikan lebih rendah pada pasien preeklampsia dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Kerry Richard , 2017).

Dalam kehamilan, proses implantasi, proliferasi, diferensiasi dan invasi trofoblas menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), sedangkan dalam preeklampsia, peroksidasi lipid yang juga menghasilkan ROS tidak terkendali. Preeklampsia banyak dihubungkan dengan ketidak seimbangan antara kenaikan lipid peroksidase dan menurunnya antioksidan. Stres oksidatif terhadap plasenta telah menjadi kunci

pathogenesis dari preeklampsia. Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya perbedaan kadar Zn yang ditemukan di dalam serum wanita preeklampsia. Kami menemukan kadar Zn yang lebih rendah secara signifikan pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan kontrol. Hasil yang serupa ditemukan pada beberapa penelitian. Hipo-zincemia berhubungan dengan hemodilusi, peningkatan sekresi urin, dan pemindahan mineral dari ibu ke janin yang sedang berkembang. Pada ibu hamil dengan preeklampsia, kadar zink rendah mungkin disebabkan oleh berkurangnya konsentrasi dari protein transport dan estrogen yang disebabkan oleh meningkatnya lipid peroksidase. Pada wanita dengan preeklampsia, konsentrasi zink serum yang rendah mungkin disebabkan juga oleh berkurangnya estrogen dan jumlah protein pengikat Zn. Maka dari itu, defisiensi zink dapat menyebabkan lipid peroksidase. Hal ini menuntun kita kepada hipotesis bahwa zink mungkin saja memegang peran dalam preeklampsia dengan meningkatkan lipid peroksidase (Shahid 2013, Salma, 2013).

*Superimposed Preeklampsia* adalah Preeklamsi yang timbul pada wanita hamil yang sebelumnya telah menderita hipertensi kronik atau timbulnya proteinuria  $\geq 300\text{mg}/24$  jam pada wanita hamil setelah 20 minggu dimana sebelum kehamilan 20 minggu tidak ada proteinuria (Cunningham, et al, 2010).

Diseluruh dunia sekitar 76.000 wanita hamil meninggal setiap tahun akibat preeklamsia dan gangguan hipertensi lainnya pada kehamilan. Insiden preeklamsia di Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa Barat berkisar 2-5% sedangkan di negara berkembang berkisar 4- 18% dari semua kehamilan. Di Indonesia Maternal Mortality Ratio (MMR) periode 2008 sampai 2012 sebesar 359 kematian per 100.000 kelahiran hidup. Frekuensi kejadian preeklamsia di Indonesia sekitar 3-10% dari semua jumlah kehamilan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik penderita preeklamsia. Jenis penelitian ini deskriptif retrospektif. Sampel penelitian ialah ibu hamil dengan preeklamsia dan mempunyai data rekam medis lengkap di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou periode 1 Januari 2014 sampai 31 Desember 2014. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah ibu hamil dengan preeklamsia 201 orang. PER dan PEB terbanyak ditemukan pada kelompok usia 20-35 tahun (70% dan 61,46%) sedangkan superimposed PE pada kelompok usia  $>35$  tahun (78,13%). Preeklamsi terbanyak pada paritas multigravida. Superimposed PE berjumlah 32 kasus (Erna Suparman, 2016).

Pada *Superimposed Preeklampsia terjadi* disfungsi endotel, yang ditandai dengan gangguan biavailabilitas nitrit oksida, merupakan faktor penting dan mungkin dapat menggambarkan hubungan antara keduanya. Bukti menunjukkan NO berperan besar dalam mengatur tekanan darah dan gangguan biavailabilitas NO merupakan bagian penting dari terjadinya hipertensi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gangguan vasodilatasi yang tergantung endotel terjadi pada penderita hipertensi esensial. Gangguan vasodilatasi yang tergantung endotel pada penderita hipertensi esensial ini dikarenakan penurunan ketersediaan nitrit oksid (NO). Nitrit oksid (NO) merupakan Endothel Derived Releasing Factor (EDRF) yang bersifat sebagai vasodilator dan pelicin untuk mencegah perlekatan Low Density Lipoprotein (LDL) dan sel-sel darah. Nitrit oksid merupakan suatu faktor vasodilator dari sel endotel pada pembuluh arteri maupun pembuluh resisten. Nitrit oksid dapat menyebabkan guanilil siklase dalam otot polos vaskuler tidak aktif, sehingga terjadi akumulasi guanosin monofosfat sitosol (cGMP) dan relaksasi. Nitrit oksid diproduksi oleh sel endotel dari asam amino L-arginin dalam suatu reaksi yang dikatalisis oleh enzim nitrit oksid sintase (NOS). Sintesis NO dari endotel vaskuler terjadi secara terus menerus untuk mempertahankan tonus vaskuler. Produksi NO dari endotel dipengaruhi oleh kadar homosistein plasma. Hiperhomosisteinemia akut mengganggu dilatasi mikrovaskuler pada sirkulasi koroner sebagai akibat penurunan ketersediaan NO. Mekanisme hiperhomosisteinemia menurunkan ketersediaan NO yang menyebabkan disfungsi endotel dapat melalui perubahan status oksidatif (stres oksidatif) maupun tanpa mengubah status oksidatif (Sunarti dkk,2007).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan rerata kadar Zink serum maternal antara preeklampsia berat dan superimposed PEB ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Membuktikan perbedaan rerata kadar Zink serum maternal antara preeklampsia berat dan superimposed PEB.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Untuk Pelayanan**

Meningkatkan pelayanan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebagai rumah sakit pendidikan dan pusat rujukan, dan rumah sakit jejaring, utamanya dalam mempertahankan kehamilan pada ibu-ibu dengan ancaman preeklampsia berat dan superimposed PEB.

### **1.4.2 Untuk Keilmuan**

Menambah khasanah keilmuan tentang perbedaan kadar Zink, serum maternal antara persalinan preeklampsia berat dan superimposed PEB.

### **1.4.3 Untuk Penelitian**

Diharapkan penelitian ini dapat merangsang penelitian selanjutnya tentang persalinan dengan preeklampsia dan superimposed PEB guna menurunkan angka morbiditas dan mortalitas preeklampsia.

## **1.5 Kerangka Pemikiran**

Wanita berisiko mengalami defisiensi Zink selama kehamilan (akibat tingginya kebutuhan Zink janin) dan defisiensi Zink berhubungan dengan preeklampsia (Free radical biology and medicine, 2015).

Berbagai penelitian mendetail yang telah dilakukan selama dua dekade ini berhasil membuktikan bahwa logam-logam redoks aktif seperti zat besi, cuprum, kromium, kobalt, dan logam-logam lainnya mengalami reaksi siklus redoks dan memiliki kemampuan untuk menghasilkan radikal reaktif seperti radikal anion superoksida dan nitrat oksida pada sistem biologis. Gangguan homeostasis ion logam dapat menyebabkan stress oksidatif, suatu kondisi dimana terjadi peningkatan produksi ROS yang melebihi proteksi dari antioksidan tubuh dan selanjutnya menginduksi kerusakan DNA, peroksidasi lipid, modifikasi protein, dan efek-efek lainnya, yang secara keseluruhan muncul sebagai gejala dari berbagai jenis penyakit, termasuk kanker, penyakit kardiovaskuler, diabetes, atherosclerosis, gangguan neurologis, inflamasi kronis, dll. Zink logam inert redoks memiliki peran khusus dari keseluruhan logam tersebut. Zink merupakan komponen esensial dari berbagai jenis protein yang terlibat dalam pertahanan tubuh melawan stress oksidatif. Telah terbukti bahwa deplesi Zn dapat meningkatkan kerusakan DNA melalui gangguan mekanisme perbaikan atau

*repair* DNA. Selain itu, Zn memiliki pengaruh terhadap sistem imunitas dan memiliki komponen neuroprotektif. Mekanisme pembentukan radikal bebas yang diinduksi-logam sangat dipengaruhi oleh aksi antioksidan seluler. Selain enzim-enzim (SOD, katalase), terdapat banyak antioksidan dengan berat molekuler yang rendah (asam askorbat, alfa-tokoferol, glutathion, karotenoid, flavonoid, dan antioksidan lainnya) yang mampu menjadi kelasi ion logam untuk mengurangi aktivitas katalitiknya untuk membentuk ROS. Pada suatu penelitian yang didesain untuk menilai status antioksidan dan cedera oksidatif eritrosit pada domba Iran berekor gemuk dengan theileriosis malignan, dilakukan pengambilan sampel darah dan dilakukan pengukuran parameter-parameter hematologis, aktivitas enzim antioksidan (seperti SOD, glutathione peroksidase [GPX], dan katalase), fragilitas osmotik eritrosit, dan konsentrasi serum dari beberapa elemen mikro (cuprum, besi, zink, mangan, dan selenium). Sebagai indeks peroksidasi lipid, kadar malondialdehid (MDA) juga diukur.. (Nazifi S, Rhakhandehroo, 2011).

Pada penelitian lainnya tentang ketidakseimbangan Cu/Zn pada tikus, para ahli menentukan kandungan cuprum dalam darah, aktivitas superoksida dismutase (SOD), dan kandungan malondialdehid (MDA) untuk menganalisis hubungan antara konsentrasi cuprum, rasio cuprum-zink (Cu/Zn) dan biomarker-biomarker peroksidasi lipid (MDA), dengan cara mengontrol kadar asupan cuprum pada tikus dengan defisiensi cuprum. Pada kondisi defisiensi cuprum, aktivitas SOD lebih rendah daripada kadar normal, dan kemudian memperlihatkan tren peningkatan seiring dengan peningkatan asupan cuprum yang dilihat dari rasio cuprum-zink (Cu/Zn). Kandungan MDA lebih tinggi daripada kadar normal pada tikus dengan defisiensi Cu dan kandungan MDA menurun seiring dengan peningkatan asupan cuprum dan rasio Cu/Zn, dan menetap pada kadar yang relatif rendah (Duan L, 2010).

Baru-baru ini, dilakukan penelitian pada efek suplementasi l-arginine pada pencegahan pre-eklampsia pada wanita berisiko tinggi. Sebuah uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa suplementasi diet dengan kombinasi l-arginine dan antioksidan dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam kejadian pre-eklampsia, dibandingkan dengan antioksidan saja dan placebo (Tamarit Johal, Cristoph C, 2013) .

## 1.6 Hipotesis Penelitian

Mengetahui perbedaan kadar serum Zink pasien Preeklampsia Berat dibandingkan dengan Superimposed Preklampsia Berat.

