

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Angka Kematian Ibu (AKI) di dunia masih sangat tinggi, sekitar 295.000 wanita meninggal akibat komplikasi selama kehamilan dan persalinan. Pada tahun 2017 sebagian besar kematian ini (94%) dapat dicegah dan diobati. Penyakit lain mungkin telah ada sebelum kehamilan tetapi memburuk selama kehamilan, terutama jika tidak ditangani oleh tenaga kesehatan. Komplikasi utama yang menyebabkan hampir 75% dari semua kematian ibu adalah perdarahan hebat (kebanyakan perdarahan setelah melahirkan), infeksi (biasanya setelah melahirkan), tekanan darah tinggi selama kehamilan (preeklampsia dan eklampsia), komplikasi dari persalinan dan aborsi tidak aman. Sisanya disebabkan oleh atau terkait dengan infeksi seperti malaria atau terkait dengan kondisi kronis seperti penyakit jantung dan diabetes (WHO, 2019).

Sementara itu di Indonesia kematian ibu juga masih didominasi oleh tiga penyebab utama yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK) dan infeksi. Namun proporsinya telah berubah dengan proporsi perdarahan dan infeksi cenderung mengalami penurunan sedangkan HDK proporsinya semakin meningkat. Lebih dari 25% kematian ibu di Indonesia pada tahun 2013 disebabkan oleh HDK terutama preeklampsia dan eklampsia. Walaupun

AKI pada tahun 1991-2015 cenderung mengalami penurunan namun masih jauh dari target yang seharusnya. Pada tahun 2019 penyebab kematian ibu terbanyak adalah perdarahan (1.280 kasus), HDK (1.066 kasus), infeksi (207 kasus). Berdasarkan model target yang dibuat oleh kementerian kesehatan diperkirakan target AKI pada tahun 2024 di Indonesia turun menjadi 183/100.000 kelahiran hidup dan di tahun 2030 turun menjadi 131 per 100.000 kelahiran hidup (Kemenkes, 2015 ; Kemenkes, 2020).

Preeklampsia (PE) adalah sindrom pada kehamilan yang dapat mempengaruhi semua sistem organ dan terdiagnosis setelah kehamilan 20 minggu. Gejala dan tanda klinis dari PE mencakup tekanan darah tinggi, protein urin, oedema, sakit kepala, pandangan kabur, dan peningkatan berat badan yang mendadak. Preeklampsia secara klinis ditandai dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg yang diukur dua kali dengan interval waktu 4 jam, proteinuria ≥ 300 mg/24 jam, perbandingan protein-kreatinin didapat $> 0,3$ atau pembacaan dipstik urin +1 (Cunningham *et al.*, 2014 ; Tenorio *et al.*, 2019).

Preeklampsia merupakan penyakit dengan berbagai teori (*disease of theory*) yang menggambarkan ketidakpastian patofisiologi dan penyebabnya. Salah satu konsep yang dikemukakan yang dapat diterima secara luas adalah teori “kelainan dua tahap”. Kelainan tahap satu ditandai dengan kegagalan proses remodeling vaskular arteri spiralis, sehingga terjadi vasokonstriksi dari lumen arteri spiralis yang mengakibatkan hambatan aliran darah uteroplasenta

sehingga terjadi hipoksia dan iskemia plasenta. Sehingga hal ini lebih lanjut menyebabkan kelainan tahap dua yakni pelepasan faktor plasenta kedalam sirkulasi maternal yang akan memicu respon inflamasi dan aktivasi endotel sistemik. Keadaan hipoksia dan iskemia memicu pembentukan radikal bebas yang merupakan tanda terjadinya stress oksidatif (Subandrate, Faisal & Anggraini, 2017).

Stress oksidatif dapat didefinisikan sebagai ketidakseimbangan jumlah oksidan dan antioksidan dalam tubuh, dapat berupa penurunan kadar antioksidan dan atau peningkatan kadar oksidan yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel atau jaringan. Peningkatan radikal bebas yang termasuk kelompok *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lipid, sehingga terjadi peroksidasi lipid berantai yang dapat meningkatkan pembentukan jumlah radikal bebas (Subandrate *et al.*, 2017).

Stress oksidatif memainkan peran penting dalam perkembangan preeklampsia, karena mengubah pembentukan kembali plasenta dan disfungsi endotel vaskular dari plasenta yang menyebabkan terjadinya iskemia/cedera reperfusi dengan peningkatan aktivitas xantin yang menghasilkan oksidasi tinggi pada tingkat ROS. ROS dapat dihasilkan melalui banyak jalur didalam sel seperti : mitokondria, retikulum endoplasma (RE) dan enzim seperti nikotinamid adenin diknuleotida fosfat (NADPH) oksidasi yang paling banyak menyebabkan kerusakan luas sel dan jaringan sehingga menyebabkan

respon inflamasi intravaskuler dan disfungsi endotel sistemik ibu (Reyes *et al.*, 2019).

Meningkatnya sejumlah ROS yang melebihi aktivitas antioksidan menjadi salah satu faktor terjadinya PE. Melalui disfungsi vaskular yang mengakibatkan berkurangnya sifat vasodilatasi sistemik yang dimediasi oleh perubahan bioavailabilitas nitrat oksida (NO) dan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh peningkatan level ROS. Ketidakseimbangan antara ROS dan NO menyebabkan disfungsi vasodilatasi pada preeklampsia. Pada sisi lain, beberapa antioksidan mengikat ROS dan melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif. Antioksidan plasenta endogen termasuk katalase, superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GPx) melindungi pembuluh darah dari ROS dan menjaga fungsi pembuluh darah. Namun, iskemia plasenta pada PE menurunkan aktivitas antioksidan yang mengakibatkan peningkatan stress oksidatif yang mengarah pada munculnya kondisi patologis PE (Matsubara *et al.*, 2015).

Pembentukan peroksida lipid membuat radikal bebas lebih toksik merusak sel endotel. Kerusakan sel endotel mengganggu produksi NO. Penurunan ketersediaan NO didalam darah, baik yang disebabkan oleh tidak adanya produksi NO maupun tidak adanya aktivitas biologis dari NO. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gangguan vasodilatasi yang tergantung endotel terjadi pada penderita hipertensi, karena fungsi endotel berhubungan dengan bioaktivitas dari NO yang tergantung interaksinya

dengan ROS khususnya superoksida. Reaksi NO dengan superoksida akan dihasilkan peroksinitrit (ONOO-) yang merupakan reaktif nitrogen spesies (RNS). Peroksinitrit ini akan mengoksidasi BH4 (tetrahidrobiopetrin) yang merupakan kofaktor untuk *nitric oxide synthase* (NOS). Keadaan ini mengakibatkan NOS menghasilkan superoksida daripada menghasilkan NO akibatnya sintesis NO menurun. Penurunan kadar NO menyebabkan proses relaksasi endotel terganggu sehingga mengakibatkan terjadinya hipertensi (Astutik, Adriani & Wirjatmadi, 2014).

Antioksidan mempunyai peranan yang sangat penting bagi kesehatan tubuh manusia karena fungsinya dapat menghambat dan menetralkan terjadinya reaksi oksidasi yang melibatkan radikal-radikal bebas. Mekanisme hambatan dari antioksidan biasanya terjadi pada saat reaksi-reaksi inisiasi atau propagasi pada reaksi oksidasi lemak atau molekul lainnya di dalam tubuh dengan cara menyerap dan menetralkan radikal bebas atau mendekomposisi peroksida. Studi menunjukkan bahwa antioksidan berperan penting dalam pencegahan hipertensi dengan menurunkan tingkat stress oksidatif yang disebabkan oleh disfungsi endotel yang merupakan kelanjutan dari gangguan vasodilatator yang biasanya disebabkan oleh radikal bebas (Beg *et al.*, 2011 ; Parwata, 2016).

Suplementasi antioksidan pada pasien yang mengalami penurunan status antioksidan sangat berperan dalam menurunkan kejadian hipertensi dalam kehamilan. Antioksidan adalah molekul yang menghambat oksidasi

molekul lain pada hewan maupun tumbuhan, antioksidan memelihara berbagai jenis antioksidan lainnya seperti *glutation* (GSH), vitamin C, vitamin A, vitamin E serta enzim seperti katalase, SOD dan berbagai peroksidase. Tingkat antioksidan yang rendah atau penghambatan enzim antioksidan menyebabkan stress oksidatif yang dapat merusak serta membunuh sel (Tripathi *et al.*, 2016).

Telah dilaporkan bahwa aktivitas antioksidan termasuk vitamin E, vitamin C, GSH, SOD, dan thioredoxin (Trx) terganggu pada kasus preeklampsia. Pada hipertensi dalam kehamilan telah terbukti bahwa kadar oksidan khususnya peroksida lemak meningkat sedangkan antioksidan misalnya vitamin E mengalami penurunan. Disamping mencegah atau menghambat terjadinya stress oksidatif dan kerusakan jaringan sel, antioksidan (vitamin E) berperan penting dalam menghambat peningkatan produksi sitokin proinflamasi atau peradangan (Purwata, 2016 ; Lalenoh, 2018).

Vitamin E adalah antioksidan larut dalam lemak dan merupakan antioksidan pemutus rantai yang sangat kuat dan pemicu radikal peroksil lipid primer dalam tubuh manusia. Bentuk vitamin E yang paling efektif berfungsi sebagai antioksidan adalah α -tokoferol. Vitamin E mencegah terjadinya stress oksidatif yang dibentuk oleh radikal bebas dalam fase lemak sel, sehingga dapat melindungi sel-sel dari stress oksidatif. Untuk mencapai efek tersebut, antioksidan bekerja dengan cara mengubah radikal bebas

menjadi senyawa yang kurang reaktif. Pada makanan, vitamin E dapat dijumpai pada biji-bijian (jagung & bunga matahari), kacang-kacangan (almond & kedelai), buah (mangga, kiwi & alpukat), sayuran hijau (bayam & brokoli) serta makanan laut seperti (ikan kod, salmon, udang dan seafood) (Erdemli *et al.*, 2016; Karademici *et al.*, 2016 ; Harvard, 2017).

Pada keadaan stress oksidatif vitamin E dikenal dapat mengurangi peroksinitrit (ONOO-) melalui suplai elektron. Konsentrasi vitamin E dan kadar dalam jaringan plasenta menurun pada keadaan PE yang parah, yang artinya terjadi penurunan aktivitas antioksidan pada kondisi ini. Hingga saat ini data yang mendukung efektivitas suplementasi vitamin C dan vitamin E untuk pencegahan preeklampsia masih terbatas. Vitamin E merupakan antioksidan kuat yang larut dalam lemak dianggap sebagai antioksidan paling reaktif. Fungsi terpenting vitamin E dalam tubuh adalah melindungi asam lemak tak jenuh ganda dari oksidasi (Matsubara *et al.*, 2015 ; Vijayalakshmi *et al.*, 2013).

Selain vitamin E, asam lemak omega-3 juga memainkan banyak peran penting selama kehamilan. Omega-3 tidak dapat di produksi sendiri oleh tubuh sehingga dibutuhkan pasokan dari luar. Sumber omega-3 di alam didapatkan dari berbagai jenis ikan (ikan teri, capelin, ikan kod, ikan salmon, ikan haring), makanan lainnya seperti (susu, yoghurt, sereal, margarin, daging, telur dan masi banyak lainnya). Asam lemak tak jenuh ganda omega-3 menunjukkan efek menguntungkan dalam remodeling kardiovaskular untuk

wanita dengan hipertensi. Beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa suplementasi kombinasi omega-3 dengan vitamin E dapat mencegah perkembangan preeklampsia. Asam lemak omega-3 khususnya *docosahexaenoic acid* (DHA) dapat mengurangi stress oksidatif plasenta dan meningkatkan kadar resolvin dan protektin yang juga membantu mencegah oksidasi (Burchakov, Kuznetsova & Uspenskaya, 2017; Aprialdi *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Vijayalakshmi *et al.*, (2013) menunjukkan hasil bahwa suplementasi vitamin E, asam lemak omega 3 saja serta dalam kombinasi telah meningkatkan status enzim antioksidan dan secara signifikan menurunkan stres oksidatif bila dibandingkan dengan pasien yang tidak diberi suplementasi ($p < 0,001$). Vitamin E dan asam lemak omega-3, sendiri atau kombinasinya melindungi plasenta dari efek merusak oleh spesies oksigen reaktif. Pembentukan radikal bebas yang berlebih pada tahap awal segera dihilangkan dengan suplementasi dengan vitamin E dan asam lemak omega-3 sehingga memperkuat resistensi plasenta terhadap cedera oksidatif. Walaupun peran antioksidan dalam pencegahan preeklampsia masih kontroversial. Dari penelitian ini ditemukan bahwa kombinasi vitamin E dengan asam lemak omega-3 selama preeklampsia dapat membantu melawan stress oksidatif dengan demikian dapat mencegah atau menunda timbulnya preeklampsia dan oleh karena itu meningkatkan kesehatan ibu dan bayi (Vijayalakshmi *et al.*, 2013).

Penelitian yang dilakukan Kemse *et al*, (2016) suplementasi asam lemak omega-3 bermanfaat dalam mengurangi peradangan dan meningkatkan angiogenesis pada tikus hamil model hipertensi. Studi lebih lanjut perlu diterapkan pada manusia agar dapat menguji keampuhan dalam mengurangi resiko perkembangan hipertensi kehamilan. Sementara itu, hasil meta-analisis dari Chen *et al*, (2015) menunjukkan bahwa suplementasi minyak ikan selama kehamilan trimester kedua dan ketiga tidak terkait dengan penurunan resiko gestasional diabetes mellitus (GDM), *pregnancy induced hypertension* (PIH), dan PE. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi manfaat potensial lainnya dari suplementasi minyak ikan pada ibu hamil dan bayi (Chen *et al.*, 2015).

Berdasarkan masalah serta manfaat dari omega-3 dan vitamin E terhadap perannya dalam stress oksidatif sebagai biomarker preeklampsia yaitu kadar ROS dan NO pada tikus bunting (*Rattus Norvegicus*) model preeklampsia, maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk melihat “Pengaruh Pemberian Omega-3 dan Vitamin E terhadap Kadar ROS dan NO Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Bunting Model Preeklampsia”.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah ada pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap tekanan darah sistole tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia?

1.2.2 Apakah ada pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap tekanan darah diastole tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia?

1.2.3 Apakah ada pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap kadar ROS tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia?

1.2.4 Apakah ada pengaruh pemberian omega-3, vitamin E, dan omega-3 plus vitamin E terhadap kadar NO tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian asam lemak omega-3 dan vitamin E terhadap kadar ROS dan NO pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia.

1.3.2. Tujuan Khusus

a. Mengetahui pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap tekanan darah sistole tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia

- b. Mengetahui pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap tekanan darah diastole tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia
- c. Mengetahui pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap kadar ROS tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia
- d. Mengetahui pengaruh pemberian omega-3, vitamin E, dan omega-3 plus vitamin E terhadap kadar NO tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademisi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dan sebagai sumber referensi bagi pengembangan pengetahuan berikutnya mengenai kadar ROS dan NO pada ibu preeklampsia, terutama pada penggunaan asam lemak omega-3 dan vitamin E yang diberikan pada *Rattus Norvegicus* bunting model preeklampsia.

1.4.2 Bagi Peneliti

Memberikan pemahaman yang mendalam tentang pengaruh pemberian omega-3 dan vitamin E terhadap kadar ROS dan NO pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia.

1.4.3 Bagi pelayanan masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh pemberian omega-3 dan vitamin E terhadap kadar ROS dan NO tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia sehingga dapat menambah upaya preventif kejadian preeklampsia.

1.5. Hipotesis Penelitian

- a. Terdapat pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap tekanan darah tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia
- b. Terdapat pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap kadar ROS tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia
- c. Terdapat pengaruh pemberian omega-3, vitamin E dan omega-3 plus vitamin E terhadap kadar NO tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia

