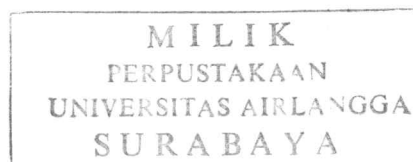


DAMPAK RADIKAL BEBAS PADA KEHAMILAN
(Suatu Hipotesis Patogenesis Preeclampsia)

OLEH

Dr. H. MUH. DIKMAN ANGSAR

300046696 3111



LAB/UPF OBSTETRI & GINEKOLOGI
FK UNAIR/RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA



DEPARTEMEN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
PANITIA INDONESIA EMAS DAN DIES NATALIS XLI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR 1995

**SIMPOSIUM DAMPAK NEGATIF
RADIKAL BEBAS PADA ORGAN TUBUH
DAN MANFAAT ANTIOKSIDAN**



Surabaya, 4 Nopember 1995

300 0466 96 3111

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

DAFTAR ISI

	hal.
Sambutan Ketua Panitia.....	i
Daftar Isi	iii
1. Oksidan, Anti Oksidan dan Radikal Bebas	
<i>Prof. Dr. Poernomo Suryohudoyo</i>	1
2. Radikal Bebas pada Susunan Saraf Pusat	
<i>Prof. DR. Dr. Djoenaedi Widjaja Phd</i>	18
3. Dampak Radikal Bebas pada Paru	
<i>Prof. Dr. S. Hood Alsagaff</i>	32
4. Peran Radikal Bebas pada Penyakit Jantung Koroner	
<i>DR. Dr. Djoko Sumantri</i>	41
5. Dampak Radikal Bebas pada Kehamilan	
<i>Dr. H. Muhammad Dikman Ansar</i>	55
6. Dampak Radikal Bebas pada Penderita Bedah Saraf	
"Cidera Otak"	
<i>DR. Dr. Umar Kasan</i>	75

DAMPAK RADIKAL BEBAS PADA KEHAMILAN

(Suatu Hipotesis Patogenesis Preeclampsia)

Dr. H. Muh. Dikman Angsar
Lab / UPF Obstetri & Ginekologi
FK.UNAIR / RSUD Dr Soetomo Surabaya

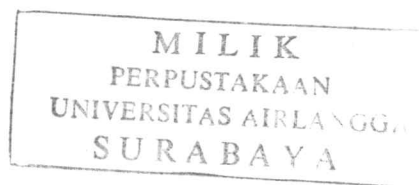
PENDAHULUAN

Sampai sekarang etiologi langsung dari preeclampsia belum diketahui. Banyak teori-teori yang telah dikemukakan tentang mekanisme terjadinya preeclampsia namun tidak satupun teori tersebut yang dapat dengan tepat menentukan etiologi langsung dari preeclampsia. Oleh karena itu pernyataan Zweifel, pada tahun 1912, bahwa "preeclampsia is a disease of theories", tampaknya sampai sekarang masih relevan. Angka kejadian preeclampsia berkisar antara 12-15% dari kehamilan. Preeclampsia sekarang menduduki urutan teratas penyebab kematian perinatal maupun kematian maternal. Sampai sekarang pengobatan preeclampsia, masih bersifat simtomatik dan empirik. Oleh karena itu penelitian tentang etiologi dan pathogenesis preeclampsia adalah sangat penting, agar dapat dilakukan pencegahan dan terapi yang definitif. Didalam makalah ini akan dibicarakan tentang konsep baru dari etiologi dan pathogenesis preeclampsia.

PERANAN RADIKAL BEBAS, ANTIOKSIDAN DAN METABOLISME LEMAK PADA PREEECLAMPSIA.

1. Peranan placenta.

Sebagaimana diketahui gejala-gejala dan tanda-tanda preeclampsia akan hilang setelah evakuasi hasil konsepsi. Hal ini berarti, bahwa peranan placenta (sel-sel throphoblast) dan lapisan decidua rahim sangat penting. Penelitian yang mendalam pada placenta penderita preeclampsia membuktikan, bahwa placenta preeclampsia ternyata



mengalami hipoperfusi, akibat menurunnya aliran darah ke placenta. Penyebab penurunan aliran darah ke placenta, adalah akibat perubahan-perubahan pada arteri radialis. Secara mikroskopik telah dibuktikan, bahwa dinding arteri radialis pada preeclampsia, tidak diinvasi oleh sel-sel throphoblast. Dinding arteri radialis pada preeclampsia menjadi kaku, tidak dapat mengembang (dilatasi), sehingga relatif bersifat vasokonstriktip. Akibatnya aliran darah ke placenta yang melalui arteri radialis menjadi menurun, dan terjadilah hipoperfusi placenta yang akhirnya menimbulkan iskemia placenta.

Pada arteri radialis kehamilan normotensiv, dinding arteri radialis diinvasi oleh sel-sel throphoblast. Arteri radialis dindingnya menjadi elastis, mudah dilatasi, dan aliran darah ke placenta meningkat.

Hingga tahun 1980 yang diketahui hanya sebatas bahwa iskemia placenta menimbulkan hipertensi.

Bagaimana hubungan antara terjadinya iskemia placenta hingga timbul hipertensi pada tahun 1980 belum diketahui.

Kesimpulan 1 : pada preeclampsia terjadi iskemia placenta.

Pertanyaan 1 : 1. Apa dampak iskemia placenta
2. Apa yang diproduksi oleh placenta yang mengalami iskemia placenta sehingga dapat menimbulkan hipertensi ?

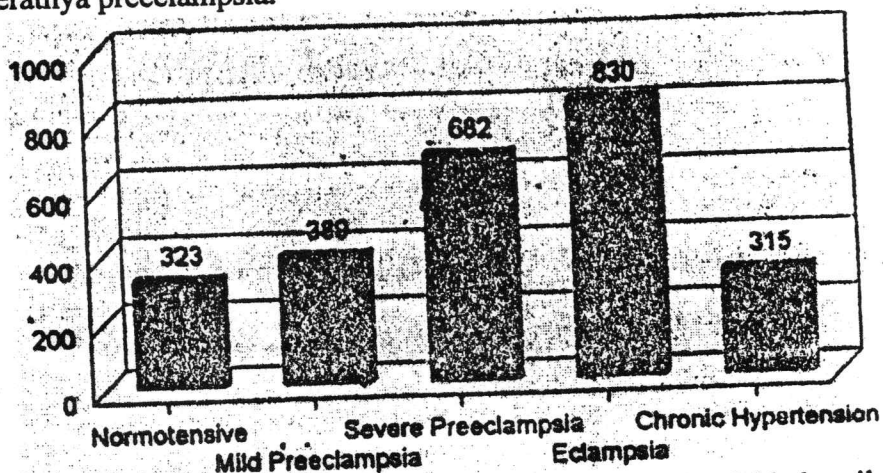
2. Kerusakan sel endothel vaskuler

Pemeriksaan struktur mikro dengan mikroskop elektron pada jaringan organ penderita preeclampsia ditemukan adanya perubahan-perubahan yang khas pada sel endothel. Salah satu perubahan yang khas dapat ditemukan pada sel endothel kapiler glomerulus, yang pada tahun 1959, oleh Spargo dinamakan "glomerular capillary endotheliosis" (atau sering disebut "endotheliosis"). Biopsi pada glomerulus ginjal, bila ditemukan "endotheliosis", pada waktu itu dapat dianggap sebagai "gold standard" adanya preeclampsia.

F. Worley, pada tahun 1984, menemukan terjadinya kerusakan sel endothel. pada preeclampsia yang disertai dengan deposisi



thrombocyte. Peristiwa ini disebut sebagai " Microangiopathy ", berbeda dengan peristiwa "Diseminated Intravascular Coagulation (DIC) ", dimana justru terjadi deposisi fibrin pada selaput endothel. Roberts, pada tahun 1989, mengajukan hipotesis, bahwa pada preeclampsia terjadi kerusakan sel endothel akibat adanya bahan "tertentu" yang diproduksi oleh placenta yang mengalami iskemia. Penelitian secara in vitro membuktikan, bahwa serum penderita preeclampsia bila dituangkan pada kultur sel endothel, ternyata menimbulkan kerusakan sel endothel. Secara in vivo, banyak indikator yang dapat diukur untuk menentukan adanya kerusakan sel endothel. Di Lab/UPF Obstetri & Ginekologi FK. UNAIR/RSUD Dr Soetomo telah dilakukan penelitian kerusakan sel endothel, indikator yang dipakai adalah kadar fibronectin. Lihat gambar 1. Perubahan penelitian tersebut di dapatkan kadar fibronectin meningkat sesuai dengan beratnya preeclampsia.



Gambar 1. Kadar fibronectin pada 28 preeclampsia dan 26 kehamilan normotensiv di Lab/UPF Obstetri & Ginekologi FK. UNAIR/ RSUD Dr Soetomo Surabaya.

Kesimpulan 2 : Pada preeclampsia terjadi kerusakan sel endothel.
Pertanyaan 2 : Bahan apakah yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel endothel.

3. Dampak kerusakan sel endothel

Kerusakan sel endothel menimbulkan diskontinuitas lapisan pembuluh darah sebelah dalam. Kerusakan sel endothel ini, bila dibiarkan akan menimbulkan kebocoran, khususnya pada sistem vaskuler mikro. Secara alamiah, tubuh akan "menutup" tempat kerusakan endothel tersebut dengan agregasi thrombocyte. Dalam keadaan normal, sel endothel memproduksi prostacyclin yang relatif tinggi. Sedang thrombocyte akan memproduksi thromboxane. Prostacycline adalah bahan vasodilatator kuat, sedang thromboxane merupakan bahan vasokonstriktor kuat. Pada kehamilan normotensiv, perbandingan prostacycline thromboxane adalah tinggi, sehingga pada kehamilan normotensiv tidak terjadi kenaikan desakan darah.

Bila terjadi kerusakan sel endothel, maka produksi prostacycline akan menurun. Namun sebaliknya, kadar thromboxane akan meningkat, karena adanya banyak agregasi thrombocyte.

Akibat rasio prostacycline; thromboxane menurun, maka efek vasokonstriksi akan lebih tinggi, dan terjadilah hipertensi menyeluruh. Hipertensi pada kehamilan disertai dengan penurunan plasma volume yang cukup banyak, yaitu 15-20% dari volume plasma wanita tidak hamil.

Sehingga terjadi hipovolemia. Hipovolemia pada preeclampsia, menimbulkan hipoperfusi pada organ-organ penting, misal : pada ginjal (oliguria, anuria), placenta (insufisiensi uteroplacenter, lethargy janin dan kematian janin). Hipovolemia juga mengakibatkan cairan darah mengental (hemokontrasi), dengan segala macam dampaknya.

Kesimpulan 3 : Kerusakan sel endothel mengakibatkan

- 3.1. peningkatan plasma fibronectin
- 3.2. agregasi thrombocyte
- 3.3. produksi prostacycline menurun
- 3.4. produksi tromboxane meningkat
- 3.5. terjadi hipertensi disusul hipovolemia
- 3.6. penurunan asam lemak tidak jenuh.

Pertanyaan 3 : Bahan apakah yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel endothel.

4. Apa yang terdapat dalam serum preeklampsia ? (Toxin ?
Toxemia ? Radikal bebas ?)

Sebagaimana diterangkan diatas, hipertensi pada preeklampsia terjadi karena mekanisme urutan sebagai berikut :

Vasokonstriksi a. spiralis → iskemia placenta →
" bahan tertentu ? " → kerusakan sel endothel →
 agregasi thrombocyte → prostacycline turun / thromboxane
 naik → peka terhadap vasopressor → hipertensi
 menyeluruh → hipovolemia → hiperfusi organ-organ
 → hipoperfusi placenta → iskemia placenta → dst

Sampai disini, satu mata rantai dari urutan mekanisme terjadinya preeklampsia, yaitu " bahan tertentu " belum terungkap. Sejak dahulu kala preeklampsia sering disebut sebagai " Toxaemia ", karena dianggap dalam serum preeklampsia mengandung suatu " Toxin ". Pernyataan ini kemudian dibantah, karena tidak ditemukan toxin dalam serum preeklampsia.

Pada tahun 1978 Ishihara, menemukan peningkatan radikal bebas berupa peroksida lemak (lipid peroxide) pada preeklampsia dibanding pada kehamilan normotensiv. Namun Ishihara tidak menjelaskan hubungan antara kenaikan kadar peroksida lemak pada preeklampsia dengan terjadinya hipertensi, kerusakan sel endothel, atau iskemia placenta.

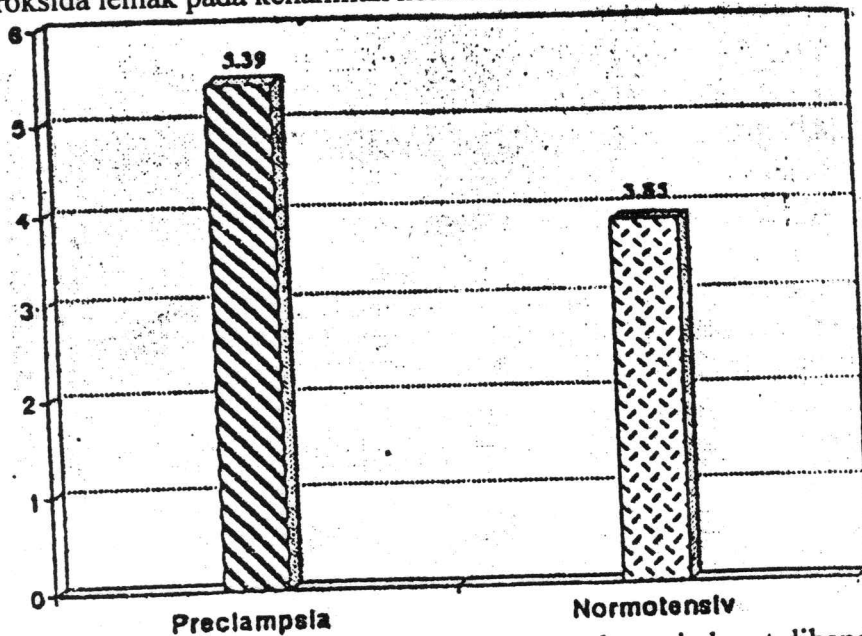
Sejalan dengan makin digiatkannya kembali penelitian radikal bebas pada manusia diseluruh dunia, maka Hubel dkk, dari USA pada tahun 1989 menyusun hipotesis, kemungkinan peranan dominan peroksida lemak yang tidak terkontrol pada preeklampsia.

Pada dasarnya hipotesis Hubel tersebut adalah sebagai berikut :

Pada placenta yang mengalami iskemia, akan diproduksi radikal bebas (peroksida lemak) yang tidak terkontrol karena tidak diimbangi dengan kenaikan antioksidan (tocopherol-Vit.E).

Peroksida lemak bersifat toksik terhadap sel endothel, sehingga terjadi kerusakan sel endothel dengan segala akibat-akibatnya.

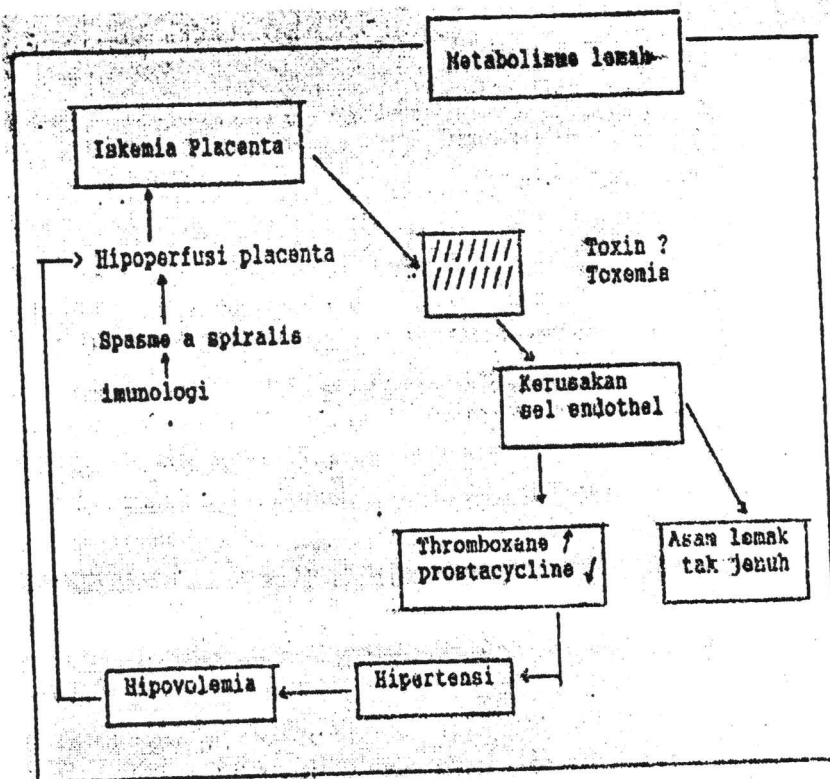
Di Lab / UPF Obstetri dan Ginekologi FK. UNIAR / RSUD Dr. Soetomo telah diteliti kadar peroksida lemak dan vitamin E pada 39 preeclampsia dan 21 kehamilan normotensiv. Lihat gambar 2. Didapatkan kadar peroksida lemak pada preeclampsia adalah $5,63 \pm 3,11$ mmol/ml yang lebih tinggi secara bermakna ($p < 0,05$) dibanding peroksida lemak pada kehamilan normotensiv $3,01 \pm 1,56$ mmol / ml.



Gambar 2. Kadar peroksida lemak pada preeclampsia berat dibanding kehamilan normotensiv di Lab / UPF Obstetri & Ginekologi FK. UNAIR/RSUD Dr Soetomo Surabaya.

Kesimpulan 4 : Serum preeclampsia mengandung kenaikan peroksida lemak yang toksik terhadap sel endothel.

Pertanyaan 4 : Bagaimana peran peroksida lemak pada preclampsia ?



Skema 1. Skema sederhana pathogenesis preeclampsia. Perhatikan kotak hitam.

5. Peran peroksida lemak pada preeclampsia

Peroksidase lemak merupakan konversi dari oksidasi asam lemak tak jenuh menjadi hidrogen peroksida lemak (L-H₂O₂). Dalam kadar yang rendah peroksidase lemak merupakan peristiwa normal dalam kehidupan sel ataupun jaringan.

Peroksidase lemak dikendalikan oleh antioksidan, sehingga selalu terjadi keseimbangan antara peroksida lemak dan antioksidan.

Proses peroksidase lemak dapat dipicu oleh banyak hal, misalnya : hiperoksia, hipoksia, keracunan tembaga , keracunan besi dan kekurangan antioksidan.

Bila tidak terjadi keseimbangan antara peroksida lemak dan antioksidan, maka kadar peroksida lemak meningkat, sehingga terjadi "stress oksidatif". Peroksida lemak bersifat toksik terhadap sel, karena

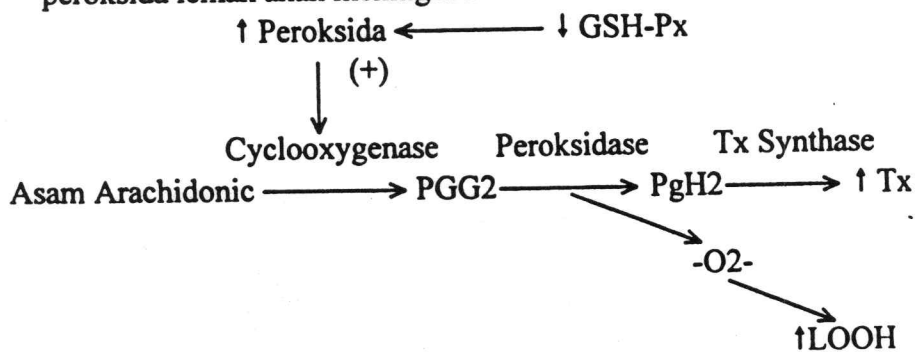
ia akan melakukan peroksidase dengan asam lemak tak jenuh dan kholestorel pada membran sel.

Proses peroksidase lemak pada membran sel menyebabkan membran sel kehilangan kelenturan dan terjadi peningkatan permeabilitas.

Terjadi kerusakan membran sel dan sel akhirnya menjadi rusak.

Proses peroksidase lemak, meningkat sesuai dengan meningkatnya umur kehamilan, bahkan pada akhir kehamilan aktivitas menjadi dua kali lipat. Tetapi pada preeclampsia justru meningkat 40 % dari kehamilan normal. Placenta merupakan sumber terbesar dari produksi peroksida lemak pada kehamilan. Pada saat placenta mengalami iskhemia, maka placenta akan banyak menghasilkan peroksida lemak. Peroksida lemak akan masuk dalam sirkulasi darah dan terikat dengan lipoprotein, khususnya LDL. Sekali terjadi peroksidase lemak yang tidak terkendali, maka proses peroksidase akan berlangsung terus. Hubungan peningkatan peroksida lemak pada placenta dengan peningkatan thromboxane adalah sebagai berikut :

1. Peroksida lemak menstimuler Cyclooxygenase
2. Peroksidase glutathione (GSH-Px) suatu antioksidan dalam jaringan yang mengimbangi produksi peroksida lemak. GSH-Px memakai glutathione sebagai ko faktor yang merubah peroksida lemak, mejadi asam lemak hidroksil, air dan glutathione disulfide. Bahan-bahan ini tidak toksis. Jadi bila glutathione menurun, maka produksi peroksida lemak akan meningkat.



Skema 2. Peran peroksida-glutathione pada proses peroksidase lemak dalam meningkatkan thromboxane.

3. GHS-Px menghambat aktivitas PGH synthese selaras dengan kadarnya.
4. Peroksidase lemak menghambat produksi prostacycline.

Sebab-sebab penurunan glutathione peroksidase tidak diketahui. Pada waktu terjadi "oksidativ stres" maka sel endothel meningkatkan produksi :

- superoksida dismutase
- catalase
- glutathione peroksidase

Sebagai mekanisme kompensasi. GSH-Px aktivitasnya berkorelasi positif dengan kadar selenium dari diet.

Mengingat lapisan sel endothel merupakan lapisan yang terpapar langsung dengan darah arterial, maka sel sel endothel menjadi sangat rentan terhadap proses peroksidase lemak. Kontak sel endothel dengan peroksida lemak, akan menimbulkan kerusakan peroksidatif pada membran sel.

Bersamaan dengan terjadinya kerusakan sel, maka akan terjadi agregasi thrombocyte, disertai dengan keluarnya enzim lisosom, thromboxane, serotonin, dll, yang dapat menimbulkan vasokonstriksi arteriole. Selain itu, terjadinya peroksidase lemak pada sel endothel, menyebabkan produksi prostacycline dan endothelium-derived relaxing factor menurun dan terhenti. Turunnya produksi bahan dilatator ini menimbulkan peningkatan tahanan perifer dan peningkatan kepekaan terhadap agonist vasopresor, sehingga terjadi hipertensi.

Vasokonstriksi juga terjadi pada sistem pembuluh darah placenta, yang menimbulkan iskemia placenta, yang sehingga memicu terjadinya peroksidase lemak lagi, dan demikian seterusnya.

Peroksidase lemak pada placenta membutuhkan banyak oksigen yang diambil justru dari sel-sel thropoblast, yang justru memperberat proses iskemia placenta, karena sel-sel thropoblast mengalami hipoxia.

Membrane sel lain yang juga peka terhadap peroksidase lemak, ialah membran sel erythrocyt. Bila terjadi reaksi peroksidase lemak pada membran erythrocyt, maka terjadi hemolisis. Hemolisis akan

meningkatkan kadar zat besi serum pada preeclampsia sampai dua kali lipat. Sedang zat besi bersama protein hematin merupakan katalist untuk proses peroksidase lemak. Peroksidase lemak yang dipicu oleh zat besi serum, dipermudah oleh keadaan hiperlipidemia pada kehamilan.

Peroksida lemak yang merusak sel endothel kapiler glomerulus menyebabkan proteuria sedangkan peningkatan permeabilitas sel endothel menyebabkan edema.

Peroksida lemak memicu agregasi, thrombocyte, memicu produksi thrombin dan menghambat produksi anti thrombin III.

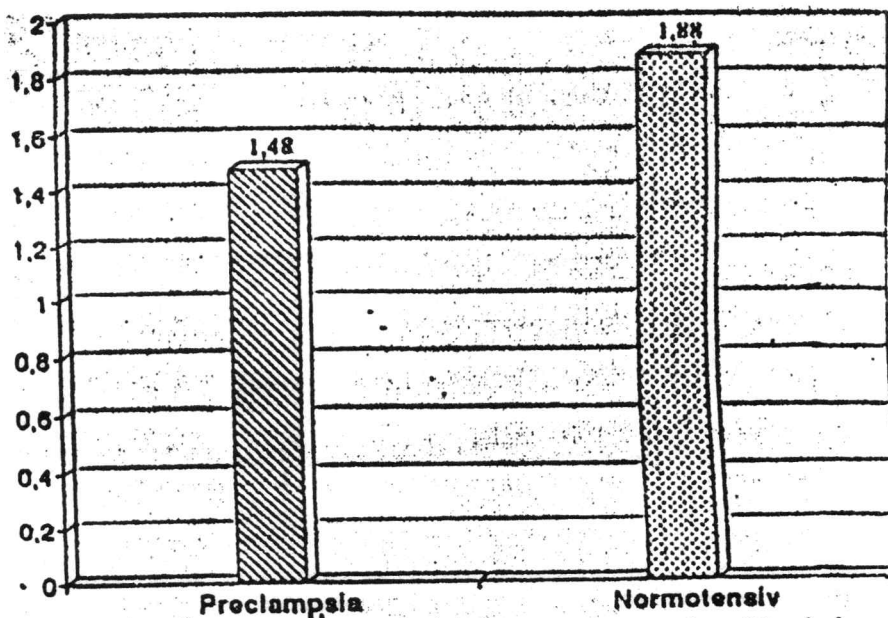
Kelenturan membran sel tergantung dari kadar kholeteral dan oksidasi asam lemak tidak jenuh.

Meningkatnya kadar kholeteral dalam membran sel mempengaruhi produksi kelenturan sel endothel.

Pada preeclampsia peroksida lemak mendorong kholeteral masuk kedalam membran sel. Pada preeclampsia gangguan kelenturan membran sel terjadi pada thrombocyte, throbblast dan sel endothel. Peroksida lemak juga merangsang masuknya LDL kedalam sel.

Hingga saat ini masih sedikit diketahui tentang antioksidan pada kehamilan normotensiv maupun preeclampsia. Berdasar pengukuran kadar antioksidan secara tidak langsung didapatkan bahwa antioksidan pada wanita hamil normotensiv lebih tinggi daripada wanita tidak hamil. Kadar antioksidan meningkat bersamaan dengan meningkatnya umur kehamilan. Pada kehamilan, aktivitas antioksidan berkorelasi dengan kadar seruloplasmin, suatu antioksidan yang mempertahankan bentuk besi yang teroksidasi (Fe^{3+}). Kadar vitamin E meningkat pada kehamilan, namun belum jelas ada tidaknya perubahan kadar vitamin E pada preeclampsia.

Kesimpulan 5 : Produksi peroksida lemak yang tidak terkendali, yang tidak dapat diimbangi oleh antioksidan menyebabkan kerusakan sel endothel.



Gambar 3. Kadar antioksidan (vitamin E) pada 39 kehamilan preeklampsia berat dibanding 26 kehamilan normotensiv di Lab/UPF Obstetri & Ginekologi FK. UNAIR / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

6. Peran metabolisme lemak pada peroksida lemak dan preeklampsia

Peran metabolisme lemak secara umum sangat penting dalam pathogeneis preeklampsia, yaitu dalam kaitannya dengan proses peroksidase lemak.

Hal ini disebabkan :

- 6.1. Produksi prostacycline dan thromboxane berasal dari asam arachidonik, suatu asam lemak tidak jenuh.
- 6.2. Peroksida lemak dalam sirkulasi terikat dengan LDL
- 6.3. Asam lemak tidak jenuh pada preeklampsia kadarnya lebih rendah dibanding kehamilan normotensiv.
- 6.4. Preeklampsia diduga atherogenik
- 6.5. Kerusakan membran sel adalah akibat interaksi antara asam lemak tidak jenuh pada membran sel dengan peroksida lemak.

6.6. Kehamilan normotensiv dan preeclampsia bersifat hiperlipidemia tetapi preeclampsia lebih hiperlipidemik daripada kehamilan normotensiv

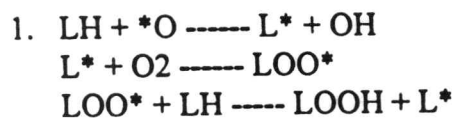
Perubahan metabolisme lemak ini menyebabkan suasana yang mendorong proses terjadinya peroksida lemak.

Peroksida lemak terbentuk bila asam lemak tak jenuh bereaksi dengan radikal bebas.

Ikatan ganda pada asam lemak tak jenuh sangat rentan terhadap oksidasi oksigen radikal.

Adanya ikatan ganda pada molekul lemak tak jenuh memperlemah ikatan karbon-hidrogen, pada karbon atom yang dekat dengan ikatan ganda tersebut, sehingga memudahkan pengambilan atom hidrogen oleh oksigen radikal. Radikal lemak (L^*) terbentuk dengan diambilnya atom hidrogen.

Reaksi antara radikal lemak dengan oksigen menghasilkan radikal peroxy (LOO^*). Radikal peroxy mengambil hidrogen dari lemak yang didekatnya, sehingga terbentuk peroksida lemak, atau lengkapnya hidroperoksida lemak ($LOOH$).

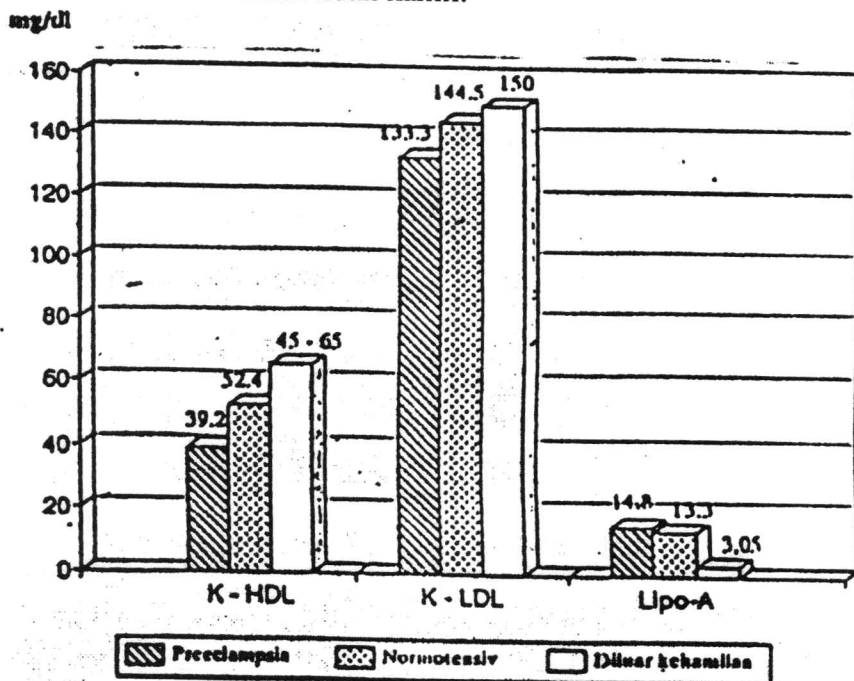


2. Aktivasi peroksida lemak dapat pula dipicu oleh zat besi yang sudah direduksi. Zat besi ini akan bereaksi dengan peroksida lemak membentuk radikal peroxy dan radikal alkoxy. Oleh karena itu kadar serum besi pada penderita preeclampsia relatif tinggi.

Peroksida lemak merangsang leucocyte dan neutrophils menghasilkan superoksida anion dan H_2O .

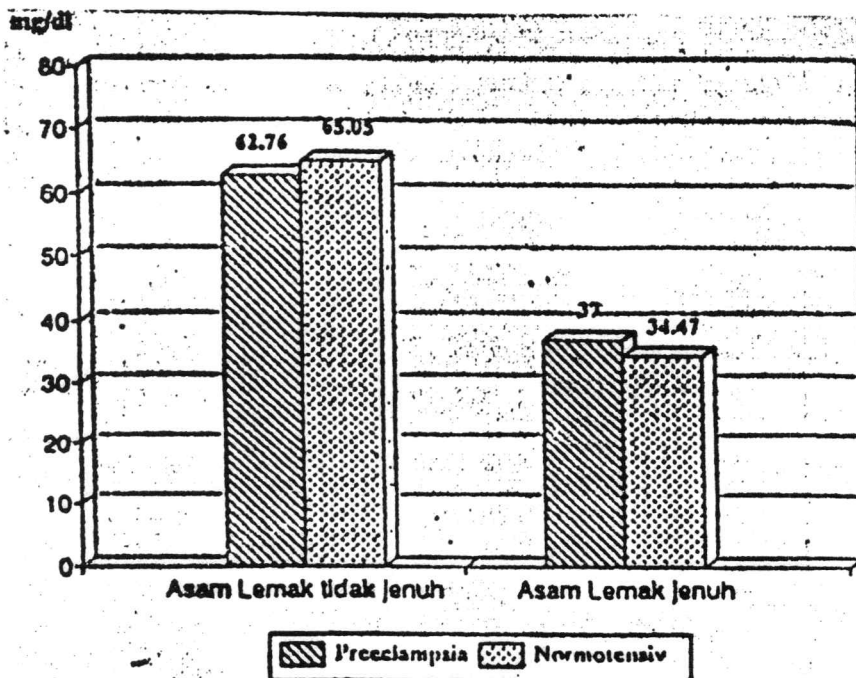
Preeclampsia telah dibuktikan bersifat hiperlipidemia. Kadar trigliserida total pada preeclampsia jauh meningkat dibanding kadar

trigliserida total kehamilan normal, sedang kehamilan normal juga lebih tinggi dibanding wanita tidak hamil. Demikian juga kadar kolesterol total pada preeklampsia jauh lebih tinggi daripada kolesterol total wanita tidak hamil.



Gambar 4. Kadar kolesterol HDL, kolesterol LDL dan Lipo-A pada 39 kehamilan preeklampsia berat dan 26 kehamilan normotensiv di Lab / UPF Obstetri & Ginekologi FK. UNAIR / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Khususnya asam lemak tak jenuh pada preeklampsia jauh lebih rendah dibanding dengan asam lemak tak jenuh kehamilan normotensiv.



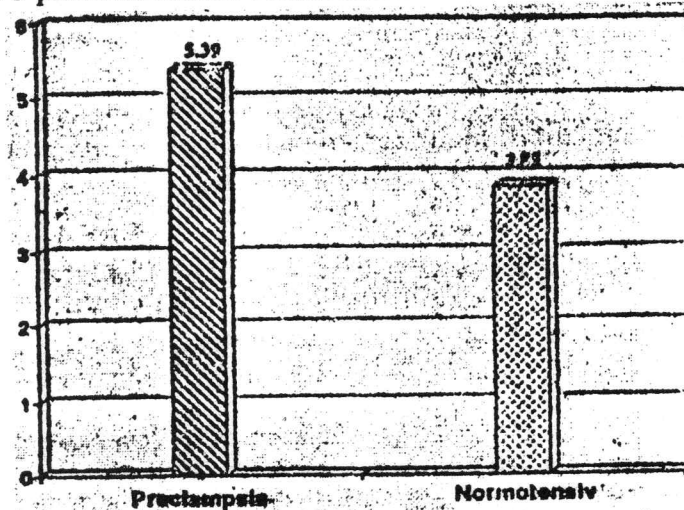
Gambar 5. Kadar asam lemak tak jenuh dan asam lemak jenuh pada 39 kehamilan preeclampsia berat dibanding pada 26 kehamilan normotensiv di Lab/UPF Obstetri & Ginekologi FK.UNAIR / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Hal ini ada hubungannya dengan produksi prostacyclin dan thromboxane yang memegang peran penting pada timbulnya hipertensi pada preeclampsia.

Kelompok asam lemak tak jenuh kelompok n-3 kadarnya lebih rendah pada preeclampsia dari pada kehamilan normal. Asam lemak tak jenuh kelompok n-3, yaitu asam eicosapentaenoic yang berasal dari asam linolenik, sangat penting dalam mencegah hipertensi. Melalui proses cyclooxygenase, asam eicosapentaenoic akan menghasilkan prostanoide berupa PGI₃ (vasodilatator) dan TXA₃ thromboxane yang tidak terlalu bersifat vasokonstriktip.

Asam eicosapentaenoic dapat menurunkan trigliseridemia kholesterolemia dan mencegah agregasi thrombocyte, sehingga dapat menghambat proses atherosklerotik. Asam lemak tak jenuh kelompok n-3 juga dapat menurunkan viskositas darah, meingkatkan deformitas

erythrocyte dan meningkatkan antithrombin III. Semua kelainan-kelainan tersebut dijumpai pada preeclampsia, sehingga konsumsi asam lemak tak jenuh n-3 wanita hamil dengan resiko tinggi preeclampsia mungkin dapat mencegah preeclampsia. Sedang asam lemak tak jenuh kelompok n-6, yang berasal dari asam linoleik, akan menghasilkan asam arachidonik. Asam arachidonik kemudian melalui proses cyclooxygenase akan menghasilkan prostanoide, berupa prostacyclin (PGI₂) dan thromboxane (TXA₂). Thromboxane TXA₂ merupakan vasokonstriktor kuat, yang pada proses peroksidase lemak produksinya sangat tinggi, sehingga menimbulkan hipertensi. Bagaimana hubungan antara asam lemak tak jenuh kelompok n-6 dengan n-3 pada kehamilan belum diketahui.



Gambar 6. Indeks Atherogenik pada 39 kehamilan preeclampsia berat di banding 26 kehamilan normotensiv di Lab / UPF Obstetri & Ginekologi FK. UNAIR / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Kesimpulan 6 : Kehamilan adalah hiperlipidemik, namun preeclampsia lebih hiperlipidemik. Kadar asam lemak tak jenuh pada preeclampsia lebih rendah. Hal ini merupakan suasana yang mendukung proses peroksidase lemak.

UPAYA PENCEGAHAN TERJADINYA PREECLAMPSIA BERDASAR KONSEP BARU

Dengan dikembangkannya konsep baru, bahwa pathogenesis preeclampsia mempunyai hubungan dengan peroksida lemak, suatu bentuk radikal bebas, yang dikaitkan dengan turunnya kadar asam lemak tak jenuh, maka diusulkan upaya pencegahan preeclampsia adalah sebagai berikut :

Tidak dianjurkan :

1. Pemberian aspirin dosis rendah
2. Pemberian aspirin dosis rendah dikombinasi dengan dipyridamol.

CLASP (Colaboratin Low dose Aspirin Study in Pregnancy) yang melakukan uji klinik multi center pada 9364 wanita hamil, dengan memakai 60 mg aspirin, melaporkan bahwa :

1. hanya menurunkan 12 % insiden proteinuria preeclampsia yang tidak bermakna. Hanya bermakna pada persalinan prematur yang mengalami preeclampsia.
2. kesimpulan akhir pemberian aspirin tidak dianjurkan.

Dianjurkan :

1. Pemberian antioksidan berupa : vitamin E pada kehamilan yang mempunyai resiko tinggi akan terjadi preeclampsia, misalnya :
 - primigravida
 - umur ekstrem : terlalu muda atau terlalu tua untuk hamil
 - hiperplacentalosis : janin besar, hydramnion, dll
 - hipertensi kronik
2. Pemberian diet asam lemak tak jenuh, khususnya yang mengandung n-3 berupa : bahan-bahan nabati, atau lemak ikan.

KESIMPULAN

Dengan penelitian yang dilakukan di Lab/UPF Obstetri & Ginekologi FK. UNAIR/RSUD Dr Soetomo tentang radikal bebas, vitamin E dan lemak, dapat diduga bahwa peningkatan peroksida lemak dan turunnya kadar antioksidan berupa vitamin E mempunyai peran penting dalam pathogenesis preeclampsia.

Pengetahuan tentang radikal bebas dan metabolisme lemak ini sangat penting dalam upaya pencegahan preeclampsia secara rasional.

Pemberian aspirin dosis rendah untuk mencegah preeclampsia sudah tidak dianjurkan lagi.

Namun dengan ditemukannya konsep baru ini upaya pencegahan preeclampsia dianjurkan dengan pemberian antioksidan (vitamin E) dan diet kaya asam lemak tak jenuh.

KEPUSTAKAAN

1. Walsh Scott W., PhD, Yuping Wang, MD, and Robert Jesse, MD, PhD. Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulating thromboxane.
Am. J. Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1007 - 12
2. Roberts James M., MD, Robert N. Taylor, MD, PhD, Thomas J. Musci, MD, George M. Rodgers, MD, PhD, Carl A. Hubel, PhD, and Margaret K. McLaughlin, PhD. Preeclampsia : An endothelial cell disorder
Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1200 - 4
3. Hubel Carl A., PhD, James M. Roberts, MD, Robert N. Taylor, MD, PhD, Thomas J. Musci, MD, George M. Rodgers, MD, and Margaret K. McLaughlin, PhD.
Lipid peroxidation in pregnancy : new perspectives on preeclampsia.

Am J Obstet gynecol 1989 : 161 : 1025 - 34

4. Ishihara Minoru
Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and of patients with toxemia of pregnancy.
Clinica Chimica Acta, 84 (1987) 1-9.
5. Halliwell Barry, D.Sc.
Reactive oxygen species in living systems : source, Biochemistry, and role in human disease.
The American Journal of Medicine, volume 91 (suppl 3C) September 30, 1991.
6. Bast Aalt, PhD, Guido R.M. Haenan, PhD., Cees J.A. Doelman, PhD. Oxidant and antioxidants : state of the art.
The American Journal of Medicine, volume 91 (suppl 3C) September 30, 1991
7. Suryohudoyo Purnomo
Oksidan, antioksidan dan radikal bebas.
Simposium oksidan dan antioksidan dalam mencegah progresivitas kelainan pembuluh darah. Surabaya, 28 Agustus 1993.
8. Walsh Scott W., PhD.
Lipid Peroxidation in pregnancy.
Hypertention in pregnancy, 13(1), 1 - 32 (1994).
9. Walsh Scott W., PhD, Yuping Wang, MD, Helen H. Kay, MD, and M. Cathleen McCoy, MD.
Low-Dose aspirin inhibits lipid peroxides and thromboxane but not prostacyclin in pregnant women.
Am J Obstet gynecol 1992 ; 167 : 926 - 30
10. Garzetti G. Giole, MD, Andre I. Tranquilli, MD, Anna M. Cugini, MD, Laura Mazzanti, BSc, Nelvio Cester, MD, Carlo Romanini,

MD. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993 : 81 : 337 - 40.

11. Cross Carroll E., MD., Barry Halliwell, D.Sc., Edward T. Borish, PhD., William A. Proyor, PhD., Bruce N. Ames, PhD., Robert L. Saul, PhD., Joe M. McCord, PhD., and Denham Harman, MD, PhD.
Oxygen radicals and Human disease.
Annals of internal medicine 1987 : 107 : 523 - 545.
12. Davidge S.T. MS, C.A. Hubel, PhD., R.D. Brayden, RN., E.C. Capeless, MD., and M.K. McLaughlin, PhD.
Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies.
Obstet Gynecol 1992 : 79 ; 897 - 901.
13. Murphy Michael E., Heiner Schilich, Heibert Wefers, and Helmut Sies.
Alpa - Tocopherol in microsomal lipid peroxidation. Institut für physiologische chemie I, Universität Dusseldorf, D - 4000 Dussedrf, F.R.G.
14. Sekiba Kaoru, Tomatsu Yoshioka.
Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placenta.
Am. J. Obstet Gynecol 135 : 368, 1979.
15. Maseki Mitsuaki, Ikuo Nishigaki, Masako Hagigara, Yutaka Tomoda and Kunio Yagi.
Lipid peroxide levels and lipid content - of serum lipoprotein fraction of pregnant subject with or without preieclampsia.
Clinica Chimica Acta, 115 (1981) 155 - 161.
16. Yoshioka Tomatsu, Kiyoya Kawada, Toshie Shimada, Mariko Mori.

Lipid Peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated -oxygen toxicity in the blood.
Am. J. Obstet Gynecol 135 : 372, 1979.

17. Wang Yuping, MD., Scott W. Walsh, PhD., and Helen H. Kay, MD.
Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia.
Am. J. Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 946 - 9
18. Halliwell Barry, John M.C. Gutteridge.
Free radical in biology and Medicine, second edition 1989.

