

PERBANDINGAN KADAR GLUTATION TEREDUKSI (GSH) PADA KEHAMILAN NORMAL DAN KEHAMILAN PREEKLAMPSIA DI RSUD. PROF. DR. W.Z. JOHANNES KUPANG

Elsye Jasicha Ly, Anita Lidesna Shinta Amat, Herman Pieter Louis Wungouw

ABSTRAK

Angka Kematian Ibu di Indonesia mencapai 305 per 100.000KH dengan 25% diantaranya disebabkan oleh preeklampsia. Salah satu teori penyebab preeklampsia adalah stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel endotel pembuluh darah. Stres oksidatif ditandai dengan peningkatan radikal bebas dan penurunan antioksidan. Glutation tereduksi (GSH) merupakan salah satu antioksidan endogen tubuh. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan kadar GSH pada kehamilan normal dan kehamilan preeklampsia di RSUD Prof. Dr. W.Z. Johannes Kupang Tahun 2018. Metode penelitian yang digunakan adalah Observasional Analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Teknik sampling menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan hasil 30 sampel darah vena pada kehamilan normal dan 30 sampel darah vena pada kehamilan preeklampsia. Kadar GSH pada sampel darah diuji menggunakan Spektrofotometri. Hasil rerata dan median kadar GSH pada kehamilan preeklampsia lebih rendah dibandingkan rerata dan median kadar GSH pada kehamilan normal. Pada kehamilan preeklampsia rerata kadar GSH yaitu 1,875 nmol/ml dengan median 1,2 nmol/ml lebih rendah dibandingkan pada kehamilan normal rerata kadar GSH yaitu 3,612 nmol/ml dengan median 1,8 nmol/ml Berdasarkan uji *Mann Whitney* didapatkan nilai $p=0,010 (<0,05)$ yang berarti terdapat perbedaan kadar GSH yang signifikan pada kehamilan normal dibandingkan dengan kehamilan preeklampsia. Kesimpulan dari penelitian ini kadar GSH pada kehamilan normal lebih tinggi daripada kehamilan preeklampsia.

Kata Kunci: Kehamilan, Preeklampsia, GSH

Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu indikator penilai derajat kesehatan masyarakat. ⁽¹⁾ Menurut *World Health Organization* (WHO) AKI secara global menunjukkan angka 216 kematian ibu per 100.000 KH. Angka ini menurun hingga 44% sejak tahun 1990 namun belum mencapai target utama *Millenium Development Goal* (MDG) yakni penurunan AKI sebesar 75%.⁽²⁾ AKI Indonesia mencapai angka yang lebih tinggi yaitu sebanyak 305 kematian ibu per 100.000 KH. Secara regional, provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) merupakan salah satu provinsi di Indonesia dengan angka kematian ibu yang cukup tinggi yakni pada tahun 2015 mencapai 133 kematian ibu per 100.000 KH dengan jumlah kematian ibu mencapai 178 kematian.⁽³⁾ Spesifiknya di Kota Kupang, AKI yang dilaporkan mencapai 48

kematian per 100.000 KH.. Hal ini menjadi salah satu persoalan kesehatan utama dan tantangan besar bagi pemerintah dan masyarakat pada umumnya dalam menanggulangi masalah kesehatan ibu.⁽⁴⁾

Tingginya AKI disebabkan oleh tiga penyebab utama kematian ibu yaitu perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%). Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklampsia, berbeda dengan insiden infeksi yang semakin menurun sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik.⁽⁵⁾

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan

koagulasi. ⁽⁶⁾ Insiden preeklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3% dengan angka kematian secara global mencapai menyebabkan 76.000 kematian ibu dan mencapai 500.000 kematian bayi dalam satu tahun.

Preeklampsia dalam patogenesisnya melibatkan peran stres oksidatif. Pada ibu dengan kehamilan preeklampsia, terjadi kelainan yang menyebabkan proses hipoksia dan iskemia plasenta. Kelainan iskemia plasenta menyebabkan malperfusi dari beberapa sistem organ dan diperantarai terutama melalui generasi *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Jika generasi ROS melebihi kapasitas dari pertahanan antioksidan akan menghasilkan stres oksidatif yang kemudian berpengaruh pada kejadian preeklampsia. Stres oksidatif merupakan kondisi tidak seimbang jumlah oksidan dan antioksidan didalam tubuh, dapat berupa penurunan kadar oksidan dan/atau peningkatan kadar oksidan.⁽⁹⁾ Salah satu marker dari stres oksidatif pada preeklampsia adalah penurunan kadar glutathione tereduksi (GSH). GSH merupakan salah satu antioksidan endogen utama dalam tubuh manusia. Melihat besarnya permasalahan, paparan teori dan hasil penelitian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul "Perbandingan Kadar Glutation Tereuksi (GSH) pada Kehamilan Normal dan Kehamilan Preeklampsia di RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang".

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah Observasional Analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel ditentukan berdasarkan kriteria inklusi yaitu kehamilan > 20 minggu, tidak mengalami eklampsia, merupakan pasien di ruang bersalin (VK) RSUD Prof. Dr. W.Z. Johannes, menyetujui *Informed Consent* ditambahkan memenuhi kriteria diagnosis preeklampsia bagi kelompok kehamilan preeklampsia. Adapun kriteria eksklusi adalah riwayat hipertensi kronik, riwayat

penyakit Diabetes Melitus, gagal ginjal dan penyakit vaskular lainnya, mengalami dan/atau menjalankan pengobatan kanker, perokok aktif, peminum alkohol dan positif terinfeksi HIV.

Teknik sampling menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan hasil 30 sampel darah vena pada kehamilan normal dan 30 sampel darah vena pada kehamilan preeklampsia. Pengambilan darah vena dilakukan oleh enumerator di ruang bersalin (VK) RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang. Kadar GSH pada sampel darah kemudian diuji di laboratorium kering Fakultas Kedokteran Undana menggunakan Spektrofotometri dan dilakukan perhitungan kadar dalam satuan nmol/ml.

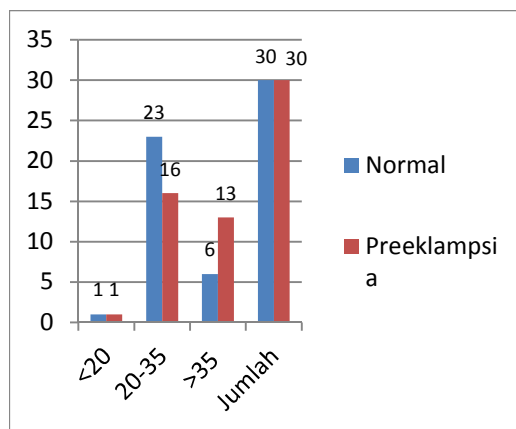
HASIL

Deskripsi Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di ruang bersalin (VK) RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang yang merupakan rumah sakit tipe B pendidikan dan pusat rujukan di provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) yang terletak di Jl. Moch Hatta No.19, Kelurahan Oetete, Kecamatan Oebobo Kupang NTT. Analisis dan pembacaan hasil penelitian dilakukan di Laboratorium Kering Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana

Karakteristik Responden menurut Usia

Distribusi responden menurut usia pada kedua kelompok yang mengalami kehamilan preeklampsia dan kehamilan normal terbanyak pada kelompok umur 20-35 tahun dengan jumlah 39 orang (65%). Sisanya berada pada kelompok <20 tahun yaitu sebanyak dua orang (3,3%) dan pada usia >35 tahun berjumlah 19 orang (31,7%).



Karakteristik Responden Menurut Usia Kehamilan

Pada responden dengan kehamilan normal, 30 responden (50%) berada pada trimester 3 kehamilan sedangkan pada responden dengan kehamilan preeklampsia terdapat 29 responden (48,3%) pada trimester 3 dan satu responden (1,7%) pada trimester 2 kehamilan.

Karakteristik Responden Menurut Status Gravida

Distribusi responden total berdasarkan status gravida terbagi atas 22 orang (36,7%) dengan status nulipara dan 38 orang (63,3%) primipara. Pada kelompok yang mengalami kehamilan normal terdapat 10 orang (16,7%) nulipara dan primipara sebanyak 20 orang (33,3%) sedangkan pada kelompok yang mengalami kehamilan preeklampsia yaitu sebanyak 12 orang (20%) nulipara dan primipara sebanyak 18 orang (30%%)

Karakteristik Responden Menurut Pekerjaan

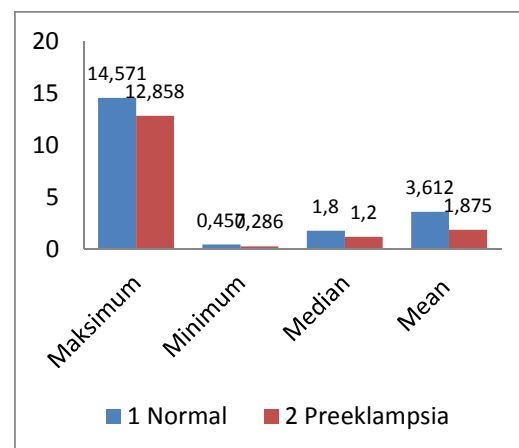
Terdapat 36 orang (60%) dari keseluruhan responden tidak bekerja sedangkan 24 orang (40%) bekerja. Pada kelompok kehamilan normal terdapat 26,7% responden tidak bekerja dan 23,3% bekerja sedangkan pada kelompok kehamilan preeklampsia terdapat 33,3% tidak bekerja dan 16,7% bekerja

Karakteristik Responden Menurut Pendidikan Terakhir

Berdasarkan tabel tersebut dapat dilihat distribusi latar belakang pendidikan pada responden total adalah 20% S1, 10% D3, 30% SMA, 25% SMP dan 15% SD. Pada kelompok kehamilan normal yang terbanyak adalah pada tingkat pendidikan S1, SMA dan SMP yaitu masing-masing sebanyak 16 orang (26,7%) sedangkan pada kelompok kehamilan preeklampsia yang terbanyak adalah responden dengan latar belakang status pendidikan SMP yaitu sebanyak 17 orang (28,8%).

Analisis Univariat

Jumlah kadar GSH minimum, maksimum, nilai tengah (median) dan rerata (mean) pada kelompok kehamilan normal lebih tinggi dibandingkan kelompok kehamilan preeklampsia.



Analisis Bivariat

Hasil analisis Uji Mann Whitney Kadar GSH pada kehamilan normal dan kehamilan preeklampsia dengan tingkat signifikan 0,05 (derajat kepercayaan 95%) menunjukkan nilai signifikansi *sig.* sebesar 0,010. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 dapat diterima dimana terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar GSH pada kehamilan normal dan pada kehamilan preeklampsia.

PEMBAHASAN

Preeklampsia dalam salah satu teori patogenesisnya disebabkan oleh kelainan dua tahap dimana terjadi kegagalan remodelling jaringan arteriol yang menutrisi plasenta sehingga mengakibatkan menurunnya elastisitas arteri dalam mengalirkan darah ke plasenta. Hal ini dapat mengakibatkan iskemia dimana terjadi kegagalan perfusi jaringan dan hipoksia. Hal ini menimbulkan kebocoran elektron rantai respirasi yang membentuk radikal bebas. Peningkatan radikal bebas berperan penting dalam menimbulkan proses peroksidasi lipid. Terjadinya peroksidasi lipid menyebabkan peningkatan peroksida lemak yang berperan penting dalam terjadinya stres oksidatif dimana antioksidan endogen yang berfungsi sebagai protektor terhadap radikal bebas mengalami penurunan, salah satunya antioksidan endogen seperti glutathion tereduksi (GSH).⁽⁴⁴⁾

Stres oksidatif berkontribusi dalam kondisi dan penyakit patologis seperti kanker, gangguan neurologi, atherosclerosis, hipertensi, iskemik/perfusi, diabetes, *acute respiratory distress syndrome*, fibrosis paru idiopatik, penyakit kronik sumbatan paru, asma. Kondisi stres oksidatif ditandai dengan peningkatan radikal bebas dan penurunan antioksidan. Salah satu marker antioksidan endogen dalam tubuh manusia adalah Glutathion tereduksi/Glutathione Sulfhydryl (GSH). Pada kehamilan preeklampsia, radikal bebas diproduksi tubuh dalam jumlah yang lebih banyak dibandingkan pada kehamilan normal. Hal ini secara langsung mempengaruhi kadar antioksidan GSH dalam tubuh.⁽⁴⁴⁾

Berdasarkan hasil penelitian diatas dimana $p = 0,010$ yang menunjukkan perbedaan yang signifikan dimana rerata kadar GSH pada kehamilan preeklampsia yaitu 1,875 nmol/ml dengan median 1,2 nmol/ml lebih rendah dibandingkan rerata kadar GSH pada kehamilan normal yaitu

3,612 nmol/ml dengan median 1,8 nmol/ml. Hal ini sesuai dengan teori patogenesis preeklampsia mengenai stres oksidatif dimana kadar antioksidan menurun dan radikal bebas meningkat.

Hasil yang sama diperoleh Subandrate dalam penelitiannya pada tahun 2017 dengan judul *Malondialdehyde Levels are Higher and Glutathione Levels are Lower in Preeclampsia Than in Normal Pregnancies* (CI 95%, $p=0,003$)⁽¹²⁾ dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar GSH yang lebih rendah ditemukan pada ibu dengan kehamilan preeklampsia jika dibandingkan dengan kehamilan normal. Hasil ini juga didukung oleh penelitian Siti Candra dengan judul *Kadar MDA dan Rasio GSH/GSSH Pada Kehamilan Normal, Preeklampsia Berat Dan Eklampsia Di Malang* dimana terlihat perbedaan yang signifikan antara ratio GSH/GSSH diantara kehamilan preeklampsia dan kehamilan normal dimana pada kehamilan preeklampsia terjadi penurunan rasio GSH/GSSH (antioksidan) yang digunakan untuk menetralkan kadar MDA (radikal bebas) yang meningkat.⁽⁴⁷⁾

Hasil uji hipotesis mengenai perbedaan kadar GSH pada kehamilan normal dan kehamilan preeklampsia dengan nilai p yang signifikan ini dapat menjadi salah satu acuan bagi tenaga kesehatan dan ibu hamil dengan faktor resiko terjadinya preeklampsia untuk dapat memperhatikan asupan nutrisi yang cukup bagi ibu hamil dalam usaha mempertahankan keseimbangan kadar GSH terhadap radikal bebas yang dihasilkan tubuh, sehingga memperkecil peluang terjadinya preeklampsia.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian mengenai perbandingan kadar GSH pada kehamilan normal dan kehamilan preeklampsia di RSUD Prof. Dr. W. Z.

Johannes Kupang tahun 2018 diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat perbedaan kadar GSH yang signifikan pada kehamilan normal dengan kehamilan preeklampsia nilai *sig.* 0,010<0,05.
2. Rata-rata (mean) kadar GSH pada kehamilan normal adalah 3,612 nmol/ml.
3. Rata-rata (mean) kadar GSH pada kehamilan preeklampsia adalah 1,875 nmol/ml.

SARAN

1. Bagi Institusi untuk dapat mempertimbangkan pengukuran GSH dan kontrol antioksidan dalam tubuh ibu yang beresiko preeklampsia melalui asupan nutrisi yang cukup.
2. Bagi Peneliti berikutnya agar dapat mengembangkan lebih lanjut penelitian tentang perbandingan kadar GSH pada kehamilan normal dan kehamilan preeklampsia dengan memperhatikan kekurangan-kekurangan yang dialami pada penelitian ini seperti mempersempit adanya kerancuan dengan mengontrol faktor resiko lainnya seperti diet makanan, kontrol pekerjaan, dan lainnya. Selain itu untuk memperbanyak jumlah sampel untuk hasil yang lebih signifikan dan juga memperdalam dalam meneliti variabel yang berkaitan namun tidak diteliti seperti paparan polusi, asupan nutrisi, pengaruh pemberian MgSo₄ dan lainnya. Selain itu diharapkan dapat melakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar GSH sebagai salah satu indikator deteksi awal kehamilan preeklampsia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kesehatan K, Indonesia R. Profil Kesehatan Indonesia 2016. 2016.
2. Who E, Group WB. Trends in Maternal Mortality : 1990 to 2015. 2015;
3. Kesehatan, Dinas; Nusa Tenggara Timur P. Profil Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Timur 2015. 2015.
4. Priyono R, Kes M. Profil Kesehatan Kota Kupang Tahun 2016. 2016;
5. Kesehatan K, Indonesia R. Profil Kesehatan Indonesia 2014.
6. Wibowo N, R. I, E. F, M.K.K. K, J.C. M. Diagnosis dan Tatalaksana Pre Eklamsia. Pogi. 2016;6–9.
7. Osungbade KO, Ige OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries : Implication for Health System Strengthening. 2011;2011.
8. Kuklina E, Ayala C, Callaghan W. Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obs Gynecol.* 113(6):1299–306.
9. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radical Biol Med.* 2009;47:469–84.
10. Hubel C a. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*
11. Dhanardono RM denny. Kadar malondialdehid (MDA) pada preeklampsia berat [Internet]. *E - Journal UNDIP.* 2004. Available from: <http://eprints.undip.ac.id/12392/>
12. Esta M, Afdal P, Anggraini NW.

- Malondialdehyde levels are higher and glutathione levels are lower in preeclampsia than in normal pregnancies. 2017;36(3):179–86.
13. Sarwono P. Ilmu kebidanan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka. 2008. 218-220 p.
 14. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*
 15. Magee L a, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):416–41.
 16. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun*
 17. Wiknjosastro G. Radikal Bebas dan Proses Inflamasipada Preeklampsia. Malang: PITXIII POGI; 2002.
 18. Ferrari RS, Andrade CF. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. Vol. 2015, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015.
 19. Aryani A. 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. Bandung: Universitas Padjajaran; 2016.
 20. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. Vol. 330, *British Medical Journal.* 2005. p. 565–7.
 21. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis - Does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis. In: *Journal of Reproductive Immunology.* 2003. p. 245–51.
 22. O'Brien T, Ray J, Chan W. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*
 23. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1563–8.
 24. Lyall F, Health F, Editor C, Belfort M. Pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice [Internet]. Cambridge University Press, New York. 2007. 535 p. Available from: www.cambridge.org/9780521831895
 25. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Vol. 4, *Pregnancy Hypertension.* 2014. p. 97–104.
 26. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obs Gynecol* [Internet]. 1992;167(3):723–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1530030>
 27. Alto W. No need for routine glycosuria/proteinuria screen in pregnant women. *J Fam Pract.* 2005;54:11.
 28. Urinalysis by dipstick for proteinuria.

- Guideline 2010. [Internet]. Available from: <http://www.3centres.com.au>
29. Bothamley J, Boyle M. Patofisiologi Dalam Kebidanan. Jakarta: ECG; 2012.
 30. Setiadji R. Drugs Hipertensi. In Makassar; 2013. p. 103.
 31. Arief S. Radikal Bebas. Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSU Dr Soetomo. 2007;1–9.
 32. Pratiwi A. Respon Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Dikontaminasi Radikal Bebas terhadap Pemberian Tepung Delima (*Punica granatum L.*) sebagai Sumber Antioksidan. 2010;2–3.
 33. Birben E, Murat U, Md S, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. WAO J. 2012;5(January):9–19.
 34. H W. Antioksidan Alami Dan Radikal. 2007. 46-7 p.
 35. Sayuti K, Yenrina R. Antioksidan Alami dan Sintetik. Andalas University Press. 2015. 1-97 p.
 36. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Vol. 161, The American Journal of Surgery. 1991. p. 488–503.
 37. Siti N. Radikal Bebas. Universitas Indonesia; 2009.
 38. Zulaikhah ST. The Role of Antioxidant to Prevent Free Radicals in The Body. Sains Med. 2017;8(1):39–45.
 39. Werdhasari A. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. J Biomedik Medisiana Indones. 2014;3(2):59–68.
 40. Indrayana R. Efek Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* [Wight.] Walp.) pada Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). 2008;
 41. Yuniastuti A. Dasar molekuler glutathion dan perannya sebagai antioksidan. FMIPA Press UNNES. 2017.
 42. Sugiyanta. Peran glutathion sebagai master antioksidan. Biomedis. 2008;1(1):48–53.
 43. El-Beltagi HS, Mohamed HI. Reactive oxygen species, lipid peroxidation and antioxidative defense mechanism. Not Bot Horti Agrobot Cluj-Napoca. 2013;41(1):44–57.
 44. Lushchak VI. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. J Amino Acids [Internet]. 2012;2012:1–26. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jaa/2012/736837/>
 45. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. In: Biochemical Pharmacology. 2003. p. 1499–503.
 46. Gupta S, Aziz N, Sekhon L, Agarwal R, Mansour G, Li J, et al. Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Preeclampsia. Obstet Gynecol Surv
 47. Dan B, Di E. Kadar MDA dan Rasio GSH/GSSH.
 48. Proverbio F, Marín R, Abad C, Vargas FR, Zoltan T, Proverbio T, et al. Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia. 2015;36.

