UNIVERSITAS INDONESIA

# KADAR VITAMIN C DAN MALONDIALDEHIDA SERUM PADA KEHAMILAN PREEKLAMPSIA DIBANDINGKAN DENGAN KEHAMILAN NON-PREEKLAMPSIA

TESIS

DORNA YANTI LOLA SILABAN
1306362850

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU GIZI
PEMINATAN ILMU GIZI KLINIK
JAKARTA
NOVEMBER 2015

UNIVERSITAS INDONESIA

# KADAR VITAMIN C DAN MALONDIALDEHIDA SERUM PADA KEHAMILAN PREEKLAMPSIA DIBANDINGKAN DENGAN KEHAMILAN NON-PREEKLAMPSIA

**TESIS**

DORNA YANTI LOLA SILABAN
1306362850

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU GIZI
PEMINATAN ILMU GIZI KLINIK
JAKARTA
NOVEMBER 2015

UNIVERSITAS INDONESIA

# KADAR VITAMIN C DAN MALONDIALDEHIDA SERUM PADA KEHAMILAN PREEKLAMPSIA DIBANDINGKAN DENGAN KEHAMILAN NON-PREEKLAMPSIA

**TESIS**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Gizi**

**DORNA YANTI LOLA SILABAN**
**1306362850**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**
**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU GIZI**
**PEMINATAN ILMU GIZI KLINIK**
**JAKARTA**
**NOVEMBER 2015**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini merupakan hasil karya sendiri,**
**dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk**
**telah saya nyatakan dengan benar.**

| | |
|---|---|
| Nama | : Dorna Yanti Lola Silaban |
| NPM | : 1306362850 |
| Tandatangan | : |
| Tanggal | : 20 November 2015 |

## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

| | |
|---|---|
| Nama | : Dorna Yanti Lola Silaban |
| NPM | : 1306362850 |
| Program Studi | : Ilmu Gizi, Peminatan Ilmu Gizi Klinik |
| Judul Tesis | : Kadar Vitamin C dan Malondialdehida Serum pada Kehamilan Preeklampsia Dibandingkan dengan Kehamilan Non-Preeklampsia |

**Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Gizi pada Program Pascasarjana, Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia**

### DEWAN PENGUJI

| | | |
|---|---|---|
| Pembimbing I | : dr. Drupadi HS Dillon, MSc, PhD, SpGK | ( ) |
| Pembimbing II | : DR. dr. Ali Sungkar, SpOG(K) | ( ) |
| Penguji I | : dr. Dian Novita Chandra, M.Gizi | ( ) |
| Penguji II | : DR. dr. Ani Retno Prijanti, MS | ( ) |
| Penguji III | : dr. Rima Irwinda, SpOG (K) | ( ) |

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 20 November 2015

# KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat, penyertaan, dan kasih-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Gizi Klnik pada Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, penyusunan tesis ini sulit untuk diselesaikan. Oleh karena itu, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Drupadi HS Dillon, MSc, PhD, SpGK, sebagai pembimbing I saya yang telah memberikan waktu, tenaga, dukungan dan pengetahuan selama penelitian dan penyusunan tulisan ini dari awal hingga akhir.
2. DR. dr. Ali Sungkar, SpOG(K), sebagai pembmbing II yang telah membimbing dan mengarahkan saya selama penyusunan tesis ini.
3. Para penguji yaitu dr. Dian Novita Chandra, MS, dan DR. dr. Ani Retno Prijanti, MS serta dr. Rima Irwinda, SpOG (K) atas saran dan masukannya dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
4. Dr. dr. Fiastuti Witjaksono, MSc, MS, SpGK selaku Ketua Departemen Ilmu Gizi, dr. Erfi Prafiantini, M.Kes selaku ketua Program Studi Ilmu Gizi, beserta seluruh staf pendidik di Departemen Ilmu Gizi FKUI, atas bimbingan dan dukungan yang diberikan selama saya menjalani pendidikan.
5. Seluruh dokter, perawat, bidan, koas, laboran, dan staf RS Tarakan, Jakarta di Bagian Kebidanan yang telah memberikan kesempatan dan bantuan kepada saya selama melaksanakan penelitian ini.
6. Subjek penelitian yang telah bersedia berpartisipasi secara suka rela dalam penelitian ini.
7. Suamiku Dedy Hendro Tampubolon dan anakku Radiant Donato Tampubolon, yang telah memberikan dukungan dan selalu menyemangati tanpa kenal lelah.

8. Kedua orangtua saya tercinta, Bapak dan Mamak, kedua mertua saya, abang dan adik-adik saya terkasih, terima kasih buat semangat yang telah diberikan.
9. Para sahabat dan rekan mahasiswa angkatan 2013, yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, atas bantuan dan motivasinya.

Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Jakarta, 20 November 2015

Penulis

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

| | |
|---|---|
| Nama | : Dorna Yanti Lola Silaban |
| NPM | : 1306362850 |
| Program Studi | : Magister Ilmu Gizi |
| Fakultas | : Kedokteran |
| Jenis Karya | : Tesis |

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (***Non-exclusive Royalty-Free Right***) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**KADAR VITAMIN C DAN MALONDIALDEHIDA SERUM PADA KEHAMILAN PREEKLAMPSIA DIBANDINGKAN DENGAN KEHAMILAN NON-PREEKLAMPSIA**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 20 November 2015

Yang menyatakan,

(Dorna Yanti Lola Silaban)

# ABSTRAK


Nama : Dorna Yanti Lola Silaban
Program Studi : Ilmu Gizi, Peminatan Ilmu Gizi Klinik

Judul : Kadar Vitamin C dan Malondialdehida Serum pada Kehamilan Preeklampsia Dibandingkan dengan Kehamilan Non-Preeklampsia

Pembimbing : dr. Drupadi HS Dillon, MSc, PhD, SpGK
DR. dr. Ali Sungkar, SpOG(K)



Preeklampsia merupakan gangguan kehamilan, timbul setelah minggu ke-20 kehamilan, dan merupakan penyebab yang dapat membahayakan kehidupan ibu dan janin yang dikandungnya. Penelitian ini bertujuan membandingkan kadar vitamin C dan MDA serum pada perempuan hamil dengan preeklampsia dan non-preeklampsia, berusia ≥18 tahun. Studi potong lintang komparatif ini dilakukan bulan Maret – Juli 2015 di RS Tarakan, Jakarta Pusat. Metode *consecutive sampling* digunakan untuk mendapatkan 52 subjek penelitian kelompok preeklampsia dan non-preeklampsia. Data sosio-demografi, riwayat obstetrik, asupan vitamin C secara *semi-quantitative* FFQ diperoleh melalui wawancara langsung dengan subjek penelitian. Dilakukan penentuan status gizi berdasarkan pengukuran LiLA, IMT sebelum dan kenaikan berat badan selama kehamilan, kadar vitamin C dan MDA serum dengan metode spektrofotometri. Tingkat pendidikan, paritas, usia kehamilan, LiLA dan perubahan berat badan selama kehamilan tidak berbeda pada kedua kelompok. Perbedaan bermakna didapatkan pada usia ibu hamil, asupan vitamin C, kadar vitamin C dan MDA serum antara kedua kelompok. Wanita hamil seharusnya mengonsumsi vitamin C yang cukup sebelum dan selama kehamilan. Studi kasus-kontrol diperlukan untuk menindak-lanjuti penelitian ini.



**Kata kunci:**
Preeklampsia, asupan vitamin C, serum vitamin C, serum MDA, Indonesia

# ABSTRACT


Name : Dorna Yanti Lola Silaban
Program : Nutrition Science
Title : Vitamin C and Malondyaldehide Serum Level in Preeclampsia Compared to Non-Preeclampsia
Counsellor : dr. Drupadi HS Dillon, MSc, PhD, SpGK
DR. dr. Ali Sungkar, SpOG(K)



Preeclampsia is a pregnancy disorder, occurs after 20th week of pregnancy. It's the cause of unfavourable pregnancy results for mother and her offspring. This study aimed to investigate serum vitamin C and MDA concentrations among preeclamptic and non-preeclamptic pregnant women, of ≥18 years age. This comparative cross sectional study was conducted between March–July 2015 in Tarakan Hospital, Central Jakarta. Consecutive sampling method was used to obtain 52 subjects of preeclampsia and non-preeclampsia groups. Data on socio-demographic, obstetric history, vitamin C intake using semi-quantitative FFQ were obtained by interviewing the subjects. Nutritional status on MUAC, BMI before and weight increment during pregnancy, serum vitamin C and MDA concentrations using spectrophotometric methods, were assessed. No differences on education, parity, gestational age, MUAC and weight increment during pregnancy were observed between the two groups. However, there were significant differences on women's age, vitamin C intake, serum vitamin C and MDA concentrations between the two groups. Women should consume sufficient vitamin C intake before and during pregnancy. A case-control study is proposed.



**Key words:**
Preeclampsia, vitamin C intake, serum vitamin C, serum MDA, Indonesia

# DAFTAR ISI


**HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS** ..... ii
**HALAMAN PENGESAHAN** ..... iii
**KATA PENGANTAR** ..... iv
**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH** ..... vi
**ABSTRAK** ..... vii
**ABSTRACT** ..... viii
**DAFTAR ISI** ..... ix
**DAFTAR TABEL** ..... xi
**DAFTAR GAMBAR** ..... xii
**DAFTAR SINGKATAN** ..... xiii
**DAFTAR SIMBOL** ..... xv
**DAFTAR LAMPIRAN** ..... xvi

**1. PENDAHULUAN** ..... **1**
1.1. Latar Belakang ..... 1
1.2. Identifikasi dan Rumusan Masalah ..... 3
1.3. Hipotesis Penelitian ..... 4
1.4. Tujuan Penelitian ..... 4
1.5. Manfaat Penelitian ..... 5

**2. TINJAUAN PUSTAKA** ..... **6**
2.1. Preeklampsia pada Kehamilan ..... 6
2.2. Mekanisme Patogenesis Preeklampsia ..... 7
2.2.1. Hipoksia/Iskemia Plasenta ..... 9
2.2.2. Ketidakseimbangan Angiogenik ..... 10
2.2.3. Faktor Genetik ..... 11
2.2.4. Obesitas ..... 11
2.3. Stres Oksidatif pada Preeklampsia ..... 13
2.4. MDA sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Preeklampsia ..... 14
2.5. Vitamin C sebagai Antioksidan pada Preeklampsia ..... 15
2.5.1. Absorpsi, Transpor dan Penyimpanan Vitamin C ..... 15
2.5.2. Mekanisme Kerja Vitamin C sebagai Antioksidan ..... 17
2.5.3. Kebutuhan dan Sumber Vitamin C ..... 17
2.6. Kadar Vitamin C dan MDA pada Preeklampsia ..... 19
2.7. Kerangka Teori ..... 21
2.8. Kerangka Konsep ..... 22

**3. METODE PENELITIAN** ..... **23**
3.1. Rancangan Penelitian ..... 23
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian ..... 23
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian ..... 23
3.4. Kriteria Subjek Penelitian ..... 25
3.5. Perangkat Pengumpulan Data ..... 25
3.6. Cara Kerja ..... 26
3.7. Batasan Operasional ..... 30

3.8. Pengolahan, Analisis dan Penyajian Data ..... 32
3.9. Organisasi Penelitian ..... 33
3.10. Alur Penelitian ..... 33

**4. HASIL PENELITIAN ..... 34**
4.1. Seleksi Subjek Penelitian ..... 34
4.2. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia, Tingkat Pendidikan, Usia Kehamilan, Paritas, LiLA dan IMT ..... 35
4.3. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan LiLA, IMT sebelum hamil, Perubahan BB dan Status Gizi ..... 38
4.4. Asupan Vitamin C, Kadar Vitamin C dan Kadar MDA Serum Subjek Penelitian ..... 40

**5. PEMBAHASAN ..... 41**
5.1. Sebaran Karakteristik Subjek Penelitian ..... 41
5.2. Asupan Vitamin C pada Kehamilan dengan Preeklampsia dan Non-Preeklampsia ..... 43
5.3. Perbandingan Kadar Vitamin C Serum pada Preeklampsia dan Non-Preeklampsia ..... 45
5.4. Perbandingan Kadar MDA Serum pada Kehamilan Preeklampsia dan Non-Preeklampsia ..... 46
5.5. Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian ..... 47

**6. KESIMPULAN DAN SARAN ..... 49**
6.1. Kesimpulan ..... 49
6.2. Saran ..... 49

**DAFTAR REFERENSI ..... 51**
***MANUSCRIPT* ..... 58**
**LAMPIRAN ..... 76**

# DAFTAR TABEL


Tabel 2.1. Rekomendasi Kenaikan Berat Badan pada Kehamilan..... 12

Tabel 2.2. Angka Kecukupan Gizi (AKG) 2013 pada Perempuan..... 18

Tabel 2.3. Sumber Vitamin C pada Makanan ..... 19

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia, Usia kehamilan, IMT dan LiLA..... ..... 35

Tabel 4.2. Klasifikasi Subjek Penelitian Berdasarkan Proporsi LiLA dan IMT sebelum Hamil ..... 39

Tabel 4.3. Asupan Vitamin C, Kadar Vitamin C dan Kadar MDA Serum Subjek Penelitian ..... 40

# DAFTAR GAMBAR


Gambar 2.1. Proses Plasentasi Normal pada Kehamilan Normal ..... 8

Gambar 2.2. Proses Plasentasi Abnormal pada Preeklampsia ..... 8

Gambar 2.3. Kerangka Teori Kadar Vitamin C dan MDA Serum pada Kehamilan Preeklampsia Dibandingkan dengan Kehamilan Non-Preeklampsia ..... 21

Gambar 2.4. Kerangka Konsep Kadar Vitamin C dan MDA Serum pada Kehamilan Preeklampsia Dibandingkan dengan Kehamilan Non-Preeklampsia ..... 22

Gambar 3.1. Alur Penelitian Kadar Vitamin C dan MDA Serum pada Kehamilan Preeklampsia Dibandingkan dengan Kehamilan Non-Preeklampsia ..... 33

Gambar 4.1. Alur Seleksi Subjek Penelitian ..... 34

Gambar 4.2. Proporsi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia ..... 36

Gambar 4.3. Proporsi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Pendidikan..... 36

Gambar 4.4. Proporsi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia Kehamilan ..... 37

Gambar 4.5. Proporsi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Paritas ... 37

Gambar 4.6. Proporsi Klasifikasi Subjek Penelitian Berdasarkan Paternitas .. 38

Gambar 4.7. Proporsi Klasifikasi Perubahan BB Subjek Penelitian..... 39

## DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---|---|
| ACOG | : *American College of Obstetricians and Gynecologist* |
| ANC | : *Antenatal Care* |
| AFR | : *monodehydro-L-ascorbic acid* |
| AKG | : Angka Kecukupan Gizi |
| AT1-AA | : *angiotensin II type I receptor- agonistic autoantibody* |
| ATP | : *Adenosine Triphosphate* |
| COX-2 | : *cyclooxygenase-2* |
| CRP | : *C-Reactive Protein* |
| DHA | : *dehydro - L - ascorbic acid* |
| DNA | : *deoxyribonucleic acid* |
| eNOS | : *endothelial nitric oxide synthase* |
| ET-1 | : *endothelin-1* |
| FFQ | : *Food Frequency Questionnaire* |
| Flt-1 | : *fms-like tyrosine kinase-1* |
| GLUT | : *glucose transporter* |
| GLUT 1 | : *glucose transporter-1* |
| GLUT 3 | : *glucose transporter-3* |
| GLUT 4 | : *glucose transporter-4* |
| HDL | : *high-density lipoprotein* |
| HELLP | : *Hemolysis Elevated Liver Enzyme Low Platelets* |
| HIF | : *hypoxia-inducible transcription factors* |
| HIF-1α | : *hypoxia-inducible transcription factors-1α* |
| HIF-2α | : *hypoxia-inducible transcription factors-2α* |
| HLA | : *human leukocyte antigen* |
| ICAM-1 | : *intercellular adhesion molecule 1* |
| IL-6 | : *i*nterleukin-6 |
| IL-8 | : *i*nterleukin-8 |
| IUGR | : *intrauterine growth restriction* |
| IMT | : Indeks Massa Tubuh |
| KIA | : Kesehatan Ibu dan Anak |

| | |
|---|---|
| LDL | : *low-density lipoprotein* |
| LiLA | : lingkar lengan atas |
| MDA | : malondialdehida |
| mm Hg | : milimeter air raksa |
| mRNA | : *messenger ribonucleic acid* |
| NAD | : *nicotinamide adenine dinucleotide* |
| NADH | : *nicotinamide adenine dinucleotide reductase* |
| NADPH | : *nicotinamide adenin dinucleotide phosphat* |
| NF-kB | : *nuclear factor-kappaB* |
| PlGF | : *placental growth factor* |
| RDA | : *Recommended Dietary Allowances* |
| ROS | : *Reactive Oxygen Spesies* |
| sEng | : *soluble endoglin* |
| sFlt-1 | : *soluble fms-like tyrosine kinase-1* |
| SPSS | : *statistical program for social sciences* |
| SVCT1 | : *sodium-dependent vitamin C transporter 1* |
| SVCT2 | : *sodium-dependent vitamin C transporter 2* |
| TNF-α | : *tumor necrosis factor-α* |
| URT | : Ukuran Rumah Tangga |
| VEGF | : *vascular endothelial growth factor* |
| VEGFR-1 | : *vascular endothelial growth factor receptor-1* |
| VEGFR-2 | : *vascular endothelial growth factor receptor-2* |
| XDH | : *xantin dehidrogenase* |
| XO | : *xantin oksidase* |

# DAFTAR SIMBOL

| | |
|---|---|
| $Ca^{2+}$ | : ion Kalsium |
| $Mg^{2+}$ | : ion Magnesium |
| $O_2^{\cdot -}$ | : anion superoksida |
| $OH^{\cdot}$ | : hidroksil radikal |
| NO | : *nitric oxide* |
| $ONOO^{\cdot}$ | : peroksinitrit |

## DAFTAR LAMPIRAN


Lampiran 1 : Formulir A. Lembar Informasi Penelitian ..... 76

Lampiran 2 : Formulir B. Lembar Persetujuan ..... 78

Lampiran 3 : Formulir C .Lembar Seleksi Subyek Penelitian ..... 79

Lampiran 4 : Formulir D. Lembar Karakteristik Subyek Penelitian..... 80

Lampiran 5 : Formulir E. Lembar Penilaian Frekuensi Asupan Makanan .... 81

Lampiran 6 : Formulir F. Lembar Pemeriksaan Antropometri dan Tekanan Darah..... 83

Lampiran 7 : Formulir G. Lembar Pemeriksaan Laboratorium ..... 84

Lampiran 8 : Prosedur Pemeriksaan Laboratorium Kadar Vitamin C Serum 85

Lampiran 9 : Prosedur Pemeriksaan Laboratorium Kadar MDA..... 87

Lampiran 10 : Lembar Ijin Penelitian Komite Etik ..... 88

# BAB 1
# PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang

Preeklampsia merupakan suatu gangguan dalam kehamilan yang ditandai dengan adanya hipertensi dan proteinuria yang timbul setelah minggu ke-20 kehamilan.[1, 2] Hipertensi dan proteinuria tersebut akan hilang setelah plasenta dilahirkan.[3] Kejadian preeklampsia mengalami peningkatan di seluruh dunia. Angka kejadian preeklampsia di negara sedang berkembang sekitar 3-5%.[1] Insiden preeklampsia di India dilaporkan sekitar 15,2% dari total kehamilan.[4] Insiden preeklampsia di Indonesia dilaporkan sekitar 3-10%.[5] Angka kejadian preeklampsia pada tahun 2011 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta sebesar 34,9%.[6] Preeklampsia dapat menyebabkan kematian pada ibu serta kematian dan kecacatan pada bayi.[2] Selain itu, preeklampsia juga mengakibatkan kelahiran prematur serta meningkatnya biaya pengobatan dan perawatan.[1, 2] Satu dari sepuluh kematian ibu hamil di Afrika dan Asia serta 25% kematian ibu hamil di Amerika Latin dihubungkan dengan komplikasi dari hipertensi selama kehamilan.[7]

Mekanisme pasti terjadinya preeklampsia belum diketahui,[3] tetapi terdapat beberapa teori dan predisposisi mendasar yang diduga sebagai penyebab terjadinya preeklampsia.[8, 9] Perkembangan awal plasenta pada usia <8–10 minggu kehamilan berada dalam kondisi lingkungan dengan tekanan oksigen yang rendah yaitu 15–20 mm Hg (~2% $O_2$). Lingkungan dengan tekanan oksigen yang rendah ini sangat penting untuk perkembangan embrio awal.[10] Tekanan oksigen di dalam ruang intervili meningkat menjadi 60 mm Hg (8,5%) pada kehamilan 11–12 minggu .[11] Peningkatan tekanan oksigen ini diperlukan dalam proses invasi endovaskuler yang terjadi pada minggu 8-10 kehamilan[10] dan untuk menstimulasi terjadinya diferensiasi trofoblas.[11] Peningkatan tekanan oksigen tersebut juga akan menyebabkan terjadinya peningkatan produksi radikal bebas. Hal ini akan menimbulkan terjadinya stres oksidatif dalam plasenta khususnya di dalam sinsitiotrofoblas.[11]

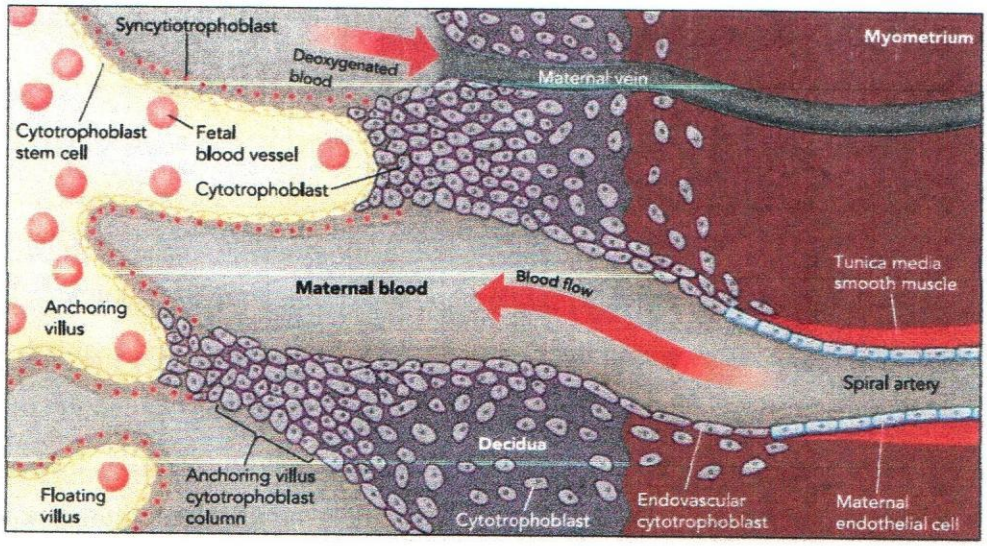
Kegagalan sitotrofoblas untuk melakukan adaptasi menjadi endotel yang bersifat invasif merupakan salah satu mekanisme yang menyebabkan terjadinya

preeklampsia.[12] Kegagalan proses diferensiasi ini merupakan kerusakan awal yang dapat menyebabkan arteri spiralis tidak mampu menyediakan oksigen dan nutrisi untuk pertumbuhan serta perkembangan janin.[12] Menurunnya perfusi uteroplasental pada preeklampsia akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, yang mengakibatkan produksi ROS (*reactive oxygen species)* meningkat.[12] Plasenta pada preeklampsia menghasilkan sejumlah besar superoksida dan memiliki sedikit antioksidan karena terjadi penurunan antioksidan enzimatik dibandingkan dengan plasenta pada kehamilan normal.[1, 12, 13]

Peningkatan pembentukan radikal bebas oksigen seperti $O_2^{\cdot-}$ (superoksida) dan $OH^{\cdot}$ (radikal hidroksil) dapat mengawali terjadinya pemecahan asam lemak yang akan menghasilkan terbentuknya peroksida lipid dari plasenta.[14] Ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan merupakan faktor yang berperan penting pada terjadinya kerusakan jaringan. Peningkatan ROS akan mengoksidasi lipid/DNA seluler. Oksidasi lipid/DNA seluler ini akan menghasilkan DNA yang teroksidasi dan peroksida lipid.[15] Peroksida lipid terbentuk ketika lipid berinteraksi dengan radikal oksigen. Malondialdehida (MDA) merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid-asam lemak tidak jenuh ganda yang banyak dipelajari, karena MDA merupakan molekul yang sangat toksik.[16, 17]

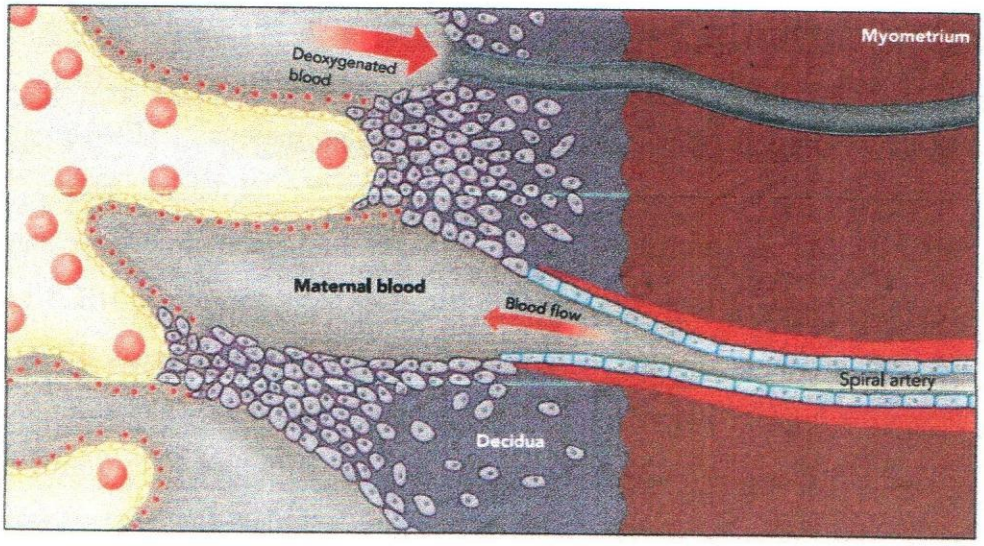
Antioksidan non-enzimatik seperti vitamin C merupakan *scavenger* dari radikal bebas seperti peroksida dan nitrogen reaktif ekstrasel yang mencegah terjadinya reaksi dekstruktif antara radikal bebas dan membran sel.[2] Proses ini dapat melindungi pembuluh darah dari kerusakan yang diakibatkan oleh stres oksidatif.[18] Perempuan hamil yang mengonsumsi vitamin C <85 mg/hari sebelum melahirkan akan memiliki kadar vitamin C plasma yang rendah dan mengalami peningkatan risiko preeklampsia dua kali lipat dibandingkan dengan perempuan yang mengonsumi vitamin C ≥85 mg/hari.[2]

Peningkatan produksi radikal bebas dan peroksidasi lipid terjadi pada perempuan normal dibandingkan dengan perempuan tidak hamil. Hal ini akan disertai dengan peningkatan kapasitas antioksidan secara bertahap sehingga terdapat keseimbangan oksidatif selama kehamilan.[19] Kehamilan dengan preeklampsia terjadi ketidakseimbangan oksidatif sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif dan peroksidasi lipid.[2,19] Ketidakseimbangan ini akan menyebabkan




Gambar 2.1. Proses plasentasi normal pada kehamilan normal

Sumber: daftar referensi no.12




Gambar 2.2. Proses plasentasi abnormal pada preeklampsia

Sumber: daftar referensi no.12

2. Tahap kedua atau tahap sindroma maternal.

Plasentasi abnormal yang diakibatkan oleh kegagalan *remodelling* trofoblas menyebabkan terjadinya pelepasan faktor sekresi yang memasuki sirkulasi darah ibu.[27] Hal ini akan berdampak pada timbulnya tanda dan gejala klinis preeklampsia. Semua manifestasi klinis preeklampsia dapat dikaitkan dengan terjadinya endoteliosis glomerulus, peningkatan permeabilitas vaskuler dan reaksi inflamasi sistemik yang mengakibatkan kerusakan organ dan/atau

hipoperfusi. Manisfestasi klinis ini biasanya terjadi setelah minggu ke-20 kehamilan.[27]

### 2.2.1. Hipoksia/Iskemia Plasenta

Plasentasi normal memerlukan proses angiogenesis yang luas untuk memastikan bahwa aliran darah plasenta untuk perkembangan janin tercukupi.[28] Trofoblas extravilus janin akan menginvasi arteri uterina, berdiferensiasi menjadi fenotipe yang lebih bersifat endotel dan melakukan kontak langsung dengan darah ibu. Hal ini akan menyebabkan terjadinya perubahan arteriol spiralis maternal dari pembuluh darah kecil dengan resistensi tinggi menjadi pembuluh darah dengan kapasitas besar yang berdilatasi.[21]

Kontrol diferensiasi trofoblas terhadap lingkungan oksigen terjadi melalui modulasi *hypoxia-inducible transcription factors* (HIF). HIF berfungsi untuk mengatur eritropoesis dan angiogenesis, yang penting dalam proses adaptasi plasenta terhadap penurunan tekanan oksigen. HIF terdiri dari HIF-1α dan HIF-2α.[14] HIF-1α dan HIF-2α diekspresikan di dalam plasenta.[11] HIF-1α dan HIF-2α merupakan transduser utama dari *hypoxia signalling* di dalam plasenta.[14] HIF-1α dan HIF-2α terlokalisasi di dalam vili sitotrofoblas endovaskuler dan endotel vaskuler fetoplasenta pada kehamilan trimester pertama. Jumlah HIF-1α dan HIF-2α menurun dengan bertambahnya usia kehamilan. Puncak kadar HIF-1α terbanyak terjadi pada kehamilan 7-10 minggu kehamilan.[11] Ekspresi protein HIF-1α dan HIF-2α meningkat di dalam villi sitotrofoblas, sinsitiotrofoblas dan pembuluh darah fetoplasenta sebagai reaksi terhadap lingkungan yang relatif hipoksik selama trimester pertama kehamilan normal. Ekspresi protein HIF-1α dan HIF-2α akan menurun pada akhir trimester pertama karena terjadi peningkatan oksigenasi plasenta yang diikuti oleh peningkatan aliran darah intervilus.[11]

Proses perubahan arteriol spiralis maternal mengalami kegagalan pada preeklampsia. Kegagalan ini akan mengakibatkan penurunan perfusi uterus sehingga pasokan darah ke plasenta tidak adekuat untuk perkembangan janin dengan akibat terjadinya hipoksia.[21] Lingkungan plasenta preeklampsia yang berada dalam keadaan hipoksia ini menyebabkan terjadinya ekspresi yang

berlebihan dari protein HIF-1α dan HIF-2α.[14] Peningkatan HIF-1α menyebabkan terjadinya peningkatan sFlt-1,[11] yang merupakan molekul antiangiogenik yang bekerja berlawanan dengan VEGF dan PlGF. Peningkatan sFlt-1 ini terjadi bersamaan dengan penurunan VEGF dan PlGF. Peningkatan sFlt-1 menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan disfungsi endotel.[29] Hipoksia/iskemia juga menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi mRNA TNF-α dan produksi TNF-α, serta AT1 *receptor agonist autoantibodies* (AT1-AA).[8, 21] Peningkatan TNF-α, AT1-AA dan HIF-1α menyebabkan meningkatnya endotelin-1 (ET-1) dan menurunnya *nitric oxide* (NO) sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.[21] AT1-AA juga menyebabkan peningkatan sensitivitas terhadap angiotensin II.[30]

### 2.2.2. Ketidakseimbangan angiogenik

Ketidakseimbangan faktor angiogenik endogen memiliki peranan penting pada patogenesis preeklampsia.[12] Ketidakseimbangan ini khususnya dalam hal peningkatan kadar sFlt1 dan sEng dengan penurunan kadar *placental growth factor* (PlGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) bebas. Keadaan ini menyebabkan terjadinya disfungsi endotel yang bermanifestasi sebagai gejala klinis preeklampsia.[31]

VEGF merupakan glikoprotein homodimerik yang dihubungkan oleh disulfida. VEGF bekerja pada sel endotel serta terlibat dalam proses angiogenesis dan vaskulogenesis.[31] VEGF menginduksi ekspresi sel endotelial ($\alpha_v\beta_3$ integrin) yaitu suatu molekul yang dihubungkan dengan angiogenesis dan invasi sitotrofoblas.[32] VEGF menstabilkan sel endotelial dalam pembuluh darah yang sudah matang dan penting khususnya dalam memelihara endotelium ginjal, hati dan otak.[12] Ekspresi VEGF diinduksi oleh lingkungan tekanan oksigen yang rendah.[31] Peranan fisiologis PlGF sangat sedikit dipahami, tetapi PlGF merangsang angiogenesis di bawah kondisi iskemia, inflamasi dan penyembuhan luka.[12]

VEGF bekerja pada sel endotel melalui ikatannya dengan reseptor VEGF yaitu VEGFR-1/Flt-1 dan VEGFR-2. Reseptor VEGF merupakan reseptor tyrosine kinase. Reseptor tyrosine kinase merupakan suatu jenis reseptor protein kinase spesifik yang bekerja melalui fosforilasi substrat untuk menstimulasi reaksi

seluler.[31] Sitotrofoblas memiliki reseptor VEGF, termasuk reseptor *Fms-like tyrosine kinase-1* (Flt-1). Kadar Flt 1 ditemukan tinggi di dalam sitotrofoblas invasif pada kehamilan 6 minggu setelah fertilisasi. Interaksi antara reseptor dengan VEGF dan PlGF merupakan hal yang sangat penting untuk proses invasi dan *pseudovasculogenesis*.[32]

sFlt1 merupakan protein varian reseptor VEGF Flt1 yang kehilangan transmembran dan sitoplasmik.[27, 31] sFlt1 disekresikan oleh sinsitiotrofoblas ke dalam sirkulasi maternal[12, 28] dalam jumlah besar[31, 32] dan larut di dalam sirkulasi.[12, 28] Sebagian besar Flt1 yang diproduksi dalam plasenta manusia selama tahap lanjut kehamilan adalah suatu bentuk *soluble* (sFlt-1) yang dihasilkan oleh *alternative splicing*.[32] sFlt1 bertindak sebagai protein inhibitor kompetitif yang berikatan dengan VEGF dan PlGF di dalam sirkulasi, sehingga VEGF tidak dapat berikatan dengan reseptornya.[9, 28] Hal ini akan mengurangi kadar VEGF bebas melalui kerja antagonis *soluble* dari kedua faktor.[31, 32] Ikatan ini menyebabkan tidak aktifnya VEGF dan PlGF sehingga akan menginduksi terjadinya vasokonstriksi dan disfungsi endotel pada preeklampsia.[9, 12, 31]

### 2.2.3. Faktor genetik

Peran faktor genetik dalam perkembangan terjadinya preeklampsia belum jelas.[32] Preeklampsia berat memiliki kecenderungan bersifat familial, salah satunya terkait dengan antigen HLA. Ibu dengan HLA A23/29, B44 dan DR7 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami preeklampsia dan retardasi pertumbuhan intra-uterin dibandingkan dengan ibu yang tidak memiliki *haplotypes* tersebut.[13]

Beberapa studi telah mengindikasikan suatu hubungan antara preeklampsia dan polimorfisme gen yang mengatur tekanan darah, koagulasi atau metabolisme radikal bebas-oksigen seperti renin, angiotensinogen, *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), faktor V Leiden, metiltetrahidrofolat atau lipoprotein lipase.[32]

### 2.2.4. Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia, namun mekanisme yang terlibat di dalamnya belum diketahui. Lemak merupakan sumber terbentuknya sitokin sehingga merupakan sumber terjadinya peningkatan kadar

sitokin yang bersirkulasi pada individu dengan obesitas. Kadar CRP (*C-reactive protein*), TNF-α, IL-6 dan IL-8 dijumpai tinggi dan *endothelium-dependent vasodilation* rendah pada preeklampsia trimester pertama. Risiko preeklampsia meningkat secara mencolok dengan meningkatnya Indeks Massa Tubuh (IMT) dalam kehamilan. Wanita dengan IMT 26 selama hamil memiliki risiko preeklampsia dua kali lipat dibandingkan dengan wanita yang memiliki IMT 21. Kenaikan berat badan di antara kehamilan juga meningkatkan risiko berkembangnya preeklampsia pada kehamilan berikutnya.[33] Kenaikan berat badan selama kehamilan yang direkomendasikan berdasarkan IMT dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Rekomendasi Kenaikan Berat Badan pada Kehamilan

| IMT sebelum kehamilan | IMT ($kg/m^2$) | Total kenaikan berat badan (kg) | Pertambahan berat badan trimester kedua dan ketiga (kg/minggu) |
|---|---|---|---|
| Berat badan kurang | <18.5 | 12–18 | 0.5 |
| Normal | 18.5–24.9 | 11–15 | 0.5 |
| Berat badan lebih | 25.0–29.9 | 6–11 | 0.3 |
| Obesitas | ≥30.0 | 5–9 | 0.2 |

Sumber: daftar referensi no.34 "telah diolah kembali"

Obesitas dikaitkan dengan stres oksidatif dan sirkulasi penanda inflamasi. Perubahan yang terjadi pada preeklampsia dengan obesitas yaitu: (1) plasenta mensekresikan lipid teroksidasi dan (2) mengalami peningkatan sejumlah netrofil. Jumlah netrofil meningkat 2,5 kali pada minggu ke-30 kehamilan normal dan jumlahnya meningkat lebih banyak pada preeklampsia. Plasenta memproduksi lipid teroksidasi yang merupakan aktivator netrofil yang poten, dan mensekresikan lipid teroksidasi ke dalam sirkulasi maternal. Aktivasi netrofil pada preeklampsia kemungkinan terjadi ketika netrofil bersirkulasi melalui ruang intervillus dan secara langsung terpapar dengan lipid teroksidasi yang dilepaskan oleh plasenta. Netrofil pipih yang menempel pada endotel akan berinfiltrasi ke dalam ruang intimal, yaitu ruang di antara endotel dan otot polos pembuluh darah. Infiltrasi netrofil ini dihubungkan dengan peningkatan ekspresi ICAM-1 dan IL-8 di dalam endotel dan otot polos vaskuler. IL-8 menjadi stimulus untuk terjadinya

migrasi netrofil dari sirkulasi maternal ke otot polos vaskuler. Infiltrasi netrofil ke dalam pembuluh darah juga akan mengaktifkan NF-kB dan COX-2.

Netrofil yang teraktivasi tersebut kembali ke sirkulasi ibu dan menyebabkan terjadinya stres oksidatif pada plasenta dengan melepaskan senyawa toksik seperti ROS ke sirkulasi maternal. Stres oksidatif vaskuler maternal dan inflamasi terjadi jika netrofil yang teraktivasi tersebut menempel pada endotel vaskuler. Akibat dari terjadinya oksidasi sel endotel adalah rusaknya integritas endotelium yang mengakibatkan keluarnya protein dari sirkulasi. Hal ini akan menyebabkan timbulnya edema pada sirkulasi sistemik maternal dan proteinuria.[33]

## 2.3. Stres Oksidatif pada Preeklampsia

Peningkatan pemakaian oksigen dan kebutuhan energi untuk plasenta dan pertumbuhan janin dihubungkan dengan stres oksidatif ringan pada kehamilan normal.[9, 35] Selama trimester pertama kehamilan, kadar oksigen plasenta jauh lebih rendah dibandingkan dengan kadar oksigen pada trimester ketiga. Kadar oksigen meningkat sekitar usia kehamilan 12 minggu.[9] Tekanan $O_2$ plasenta meningkat secara bertahap di antara kehamilan minggu ke-10 dan ke-12. Aliran darah intervilus mulai terjadi setelah 8 -10 minggu kehamilan dan akan menimbulkan terjadinya peningkatan stres oksidatif.[35] Proses hipoksia-reoksigenasi inilah yang menginduksi terjadinya stres oksidatif.[9] Hipoksia-reoksigenasi memiliki kemampuan untuk menghasilkan radikal bebas dalam jumlah yang banyak. Radikal bebas merupakan suatu molekul yang dapat berdiri sendiri dan memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan, misalnya superoksida, *nitric oxide* (NO) dan radikal hidroksil.[8]

Stres oksidatif lebih tinggi pada preeklampsia dibandingkan dengan pada kehamilan normal. Radikal peroksida dan hidrogen peroksida merupakan ROS yang paling utama dibentuk pada preeklampsia. Plasenta merupakan sumber utama stres oksidatif pada preeklampsia.[9, 35, 36] Mitokondria di dalam plasenta preeklampsia mengalami pembengkakan sehingga kehilangan kristanya. Proses di dalam mitokondria plasenta merupakan sumber terjadinya stres oksidatif pada preeklampsia. Superoksida adalah radikal yang bertanggung jawab terhadap

terjadinya peroksidasi lipid mitokondria.[8] Preeklampsia juga dihubungkan dengan diferensiasi dan invasi trofoblas abnormal yang menyebabkan terjadinya perubahan *remodelling* vaskular arteri spiralis sehingga proses plasentasi tidak berjalan baik. Hal ini akan menyebabkan terjadinya penurunan aliran darah arterial uteroplasental sehingga muncul keadaan hipoksia plasenta yang menahun.[9, 35, 36] Hipoksia plasenta yang terjadi juga akan merangsang produksi sFlt1 secara berlebihan sehingga dapat menyebabkan VEGF tidak aktif.[36]

Selain itu, sumber utama radikal superoksida dalam hipoksia/reoksigenasi adalah sistem xantin dehidrogenase/xantin oksidase (XDH/XO) yaitu melalui transformasi XDH menjadi XO. Umumnya, enzim ini terdapat sebagai holoenzim XDH/XO. XDH mengubah purin menjadi asam urat dengan reduksi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) menjadi NADH, sementara XO memetabolisme xantin dan hipoxantin menjadi asam urat, menggunakan oksigen sebagai penerima elektron dengan memproduksi radikal superoksida. Hipoksia dan reaksi terhadap beberapa sitokin menyebakan sintesis XDH/XO meningkat serta perubahan enzim menjadi bentuk XO meningkat. Sementara itu, selama periode hipoksia, substrat hipoxantin bertambah karena pemecahan ATP. Jadi, ketika oksigen diperkenalkan kembali, terjadi ledakan radikal superoksida.[8]

Radikal bebas lain yang diproduksi adalah NO. NO sendiri merupakan radikal bebas yang tidak menyebabkan kerusakan pada organisme. Namun NO merupakan vasodilator kuat yang menyebabkan terjadinya relaksasi otot polos dan menjembatani fungsi endotel melalui regulasi tonus vaskuler, agregasi platelet, perlengketan leukosit dan perkembangan sel otot polos. Reaksi antara NO dan anion superoksida akan menghasilkan peroksinitrit ($ONOO^-$) yang merupakan prooksidan kuat. Peroksinitrit ini memiliki peran dalam terjadinya kerusakan vaskuler. Peroksinitrit juga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan DNA dan perubahan struktur lipid.[37]

### 2.4. MDA sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Preeklampsia

Stres oksidatif didefinisikan sebagai suatu gangguan keseimbangan antioksidan pro-oksidan yang menyebabkan terjadinya kerusakan yang potensial. Pro-oksidan suatu radikal bebas dan antioksidan pada tubuh yang sehat berada dalam keadaan

seimbang. Bila keseimbangannya terganggu dimana terdapat ROS dalam jumlah yang berlebihan, maka stres oksidatif akan terjadi.[38]

Peroksidasi lipid akan menghasilkan produk peroksidasi lipid primer seperti hidroperoksida lipid serta produk sekunder seperti MDA dan lipid peroksida.[39] Produk oksidasi sekunder utama dari asam lemak tidak jenuh ganda peroksida adalah MDA.[40] Reaksi antara peroksinitrit dan lipid akan menghasilkan terbentuknya MDA yang merupakan petanda biologik terjadinya peroksidasi lipid dan juga merupakan petanda biologik untuk stres oksidatif.[41]

Plasenta manusia memproduksi peroksida lipid yang kemudian disekresikan ke plasenta bagian maternal.[16] Kadar peroksida lipid dari membran mikrovilus dapat diukur melalui kadar MDA, petanda biologik peroksidasi lipid yang paling banyak digunakan dalam membran plasma sinsitiotrofoblas.[42]

Kadar MDA pada preeklampsia meningkat melebihi kadar pada perempuan hamil normal di trimester kedua.[15] Kadar MDA dijumpai tinggi di dalam plasma, jaringan plasenta maternal serta eritrosit. Derajat keparahan preeklampsia berhubungan dengan kadar MDA di dalam serum dan eritrosit. Semakin besar derajat peroksidasi lipid maka semakin besar keparahan preeklampsia.[18]

## 2.5. Vitamin C sebagai Antioksidan pada Preeklampsia

Vitamin C atau asam askorbat, merupakan vitamin larut air yang diproduksi dari glukosa atau galaktosa oleh tumbuhan dan kebanyakan hewan. Manusia tidak dapat memproduksi vitamin C karena tidak memiliki enzim l-gulonolactone oxidase.[43] Asam askorbat dan bentuk teroksidasinya yaitu asam dehidroaskorbat, merupakan bentuk yang aktif secara biologis.[44]

### 2.5.1. Absorpsi, transpor dan penyimpanan vitamin C

Vitamin C, sebagai asam askorbat diabsorpsi di dalam usus halus.[45] Vitamin C dalam bentuk *dehydro - L - ascorbic acid* (DHA) diabsorpsi lebih baik dibandingkan dalam bentuk asam askorbat tereduksi (askorbat atau asam askorbat).[43] Efisiensi penyerapan vitamin C bervariasi, mulai dari 16% – 98%.

Asupan vitamin C sebesar 30 – 180 mg/hari dari makanan akan menyebabkan penyerapan vitamin C di usus sekitar 70%–95%.[46]

Asam askorbat ditransportasikan ke dalam sel melalui *sodium-dependent transporter* SVCT1 yang terdapat pada sel epitel, sodium and $Ca^{2+}$/$Mg^{2+}$-dependet transporter SVCT2 yang terdistribusi luas di dalam jaringan khusus dan aktif secara metabolisme yaitu otak, mata, plasenta, sel osteoblas, adrenal serta jaringan endotel. Oleh karena itu, SVCT2 kemungkinan besar mengatur metabolisme asam askorbat di dalam jaringan, sementara SVCT1 mengatur keseluruhan homeostasis tubuh. Stressor oksidatif meningkatkan ekspresi mRNA SVCT2, sementara proses penuaan menurunkan ekspresi mRNA SVCT1. Asam askorbat diubah menjadi radikal *monodehydro-L-ascorbic acid* (AFR) di dalam darah dan jaringan. Bentuk radikal ini tidak menyumbang pembebasan reaksi rantai radikal karena bentuk ini dengan cepat di-*recycled* menjadi bentuk asam askorbat melalui *NADPH-dependent reduction* oleh *thioredoxin reductase* atau *microsomal/mitochondrial oxidoreductase* yang terdapat di dalam seluruh jenis sel.[47]

Perubahan 2 molekul AFR menjadi DHA dan asam askorbat kemungkinan terjadi di tempat stres oksidan yang sedang berlangsung. Meskipun DHA mengalami hidrolisis satu arah dengan waktu paruh kurang dari 2 menit, sel terdekat dapat mengikat DHA melalui specific facilitative glucose transporter isoforms yaitu GLUT1 (terdistribusi dimana-mana), GLUT3 (sebagian besar terbatas pada jaringan saraf) dan GLUT4 (sebagian besar terbatas pada jaringan lemak dan otot). Ambilan DHA melalui transpor glukosa oleh banyak jenis sel ini diikuti oleh reduksi 2 elektron DHA menjadi asam askorbat oleh beberapa mekanisme yaitu sistem *glutathione-dependent* atau *3 α - hydroxysteroid dehydrogenase*. Hal ini merupakan sistem yang tepat guna untuk daur ulang dan untuk menyelamatkan vitamin C di tempat dengan stres oksidatif yang tinggi. Konsentrasi DHA akan rendah dalam keadaan fisiologis normal. Hal ini akan menyebabkan glukosa bersaing dengan DHA untuk menduduki transpor GLUT sehingga mengurangi jalur daur ulang.[47]

### 2.5.2. Mekanisme kerja vitamin C sebagai antioksidan

Vitamin C atau yang disebut juga asam askorbat berfungsi sebagai antioksidan melalui kerjanya sebagai donor elektron. Vitamin C bertindak sebagai pereduksi secara intraseluler dan ekstraseluler dalam suasana hidrofilik.[45, 46] Oksidasi asam askorbat akan menyumbangkan elektron/ion hidrogen untuk meregenerasi antioksidan lainnya seperti vitamin E, glutation dan asam urat serta mereduksi banyak ROS dan spesies nitrogen. Askorbat dapat bereaksi di dalam darah atau intraseluler dengan varietas oksigen reaktif dan spesies nitrogen. Radikal bebas mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit luar yang mengelilingi inti atom.[46]

Asam askorbat mudah kehilangan elektron dan secara ulang-alik diubah menjadi DHA. Asam askorbat sebagai antioksidan mengalami oksidasi menjadi radikal ascorbil dan DHA. Pembentukan radikal bebas yang disebut asam semidehydroaskorbat (disebut juga radikal bebas askorbat, ascorbil, radikal monodehidroaskorbat) terjadi selama proses oksidasi askorbat. Radikal bebas askorbat tersebut memiliki waktu paruh yang pendek dan bereaksi kurang baik dengan oksigen. Vitamin C juga dapat mencegah kerusakan oksidatif dengan bereaksi terhadap radikal oksigen yang berpotensi toksik seperti superoksida atau radikal hidroksil.[43, 46] Askorbat memerangkap sebagian besar radikal bebas plasma dalam suasana hidrofilik. Askorbat sendiri tidak dapat bertindak sebagai antioksidan membran karena askorbat bersifat terlalu hidrofilik untuk bereaksi dengan radikal peroksil lipid di dalam lapisan membran sel. Namun, askorbat dapat melindungi membran sel dari peroksidasi lipid dengan meningkatkan aktivitas α-tokoferol dengan mereduksi radikal α-tokoferol.[48] Selain itu, vitamin C dapat menetralisir radikal dari antioksidan lain seperti radikal glutation.[49]

### 2.5.3. Kebutuhan dan sumber vitamin C

Rekomendasi asupan vitamin C optimum secara ideal sebaiknya berdasarkan asupan vitamin C dari makanan yang dapat memberikan efek klinis yang baik bagi kesehatan.[45] Kebutuhan vitamin untuk perempuan hamil berbeda dengan perempuan yang tidak hamil, dimana kebutuhannya mengalami penambahan

selama proses kehamilan berlangsung. Tabel 2.1. menunjukkan Angka Kecukupan Gizi 2013 untuk perempuan di Indonesia.[50]

Tabel 2.2. Angka Kecukupan Gizi (AKG) 2013 pada Perempuan

| Umur (th) | Vitamin C (mg) |
|---|---|
| 13–15 | 65 |
| 16–18 | 75 |
| 19–29 | 75 |
| 30–49 | 75 |
| Tambahan Ibu hamil trimester 1 | + 10 |
| Tambahan Ibu hamil trimester 2 | + 10 |
| Tambahan Ibu hamil trimester 3 | + 10 |

Sumber: referensi no.50

Konsumsi 5 porsi buah dan sayur sehari dapat memenuhi kebutuhan vitamin C lebih dari yang disarankan sesuai *Recommended Dietary Allowances* (RDA). Rata-rata pool tubuh untuk vitamin C adalah 1,5 g dimana 40–60 mg digunakan per hari.[43, 44] Makanan yang mengandung banyak vitamin C antara lain buah-buahan seperti jeruk, berry, melon, tomat dan sayuran seperti sayuran berdaun hijau, kembang kol, kol, brokoli dan lada hijau.[43, 44, 51] Tabel 2.3. merupakan tabel makanan yang mengandung vitamin C dalam 100 g makanan yang sering dikonsumsi sehari-hari.

Tabel 2.3. Sumber vitamin C pada makanan

| Jenis makanan | Kandungan vitamin C (mg/100 g) |
|---|---|
| Jus jeruk | 50 |
| Kentang bakar | 20 |
| Tomat segar | 24 |
| Jeruk segar | 50 |
| Lobak, masak | 60 |
| Kubis mentah | 46 |
| Brokoli, masak | 110 |
| Jus lemon segar | 53 |
| Stroberi segar | 60 |
| Kembang kol, masak | 55 |
| Pisang segar | 10 |
| Belewah segar | 33 |
| Paprika hijau mentah | 128 |
| Buncis hijau, masak | 13 |

Sumber: daftar referensi no.51 "telah diolah kembali"

Kadar asam askorbat dalam makanan bervariasi tergantung keadaan pertumbuhan dan derajat kematangan waktu dipanen. Pendinginan dan pembekuan cepat dapat membantu mempertahankan kadar vitamin C. Asam askorbat mudah rusak dengan proses oksidasi dan larut dalam air sehingga sering terbuang dalam air masak. Natrium bikarbonat yang ditambahkan untuk mengawetkan dan meningkatkan warna sayuran yang dimasak akan merusak vitamin C.[43, 44]

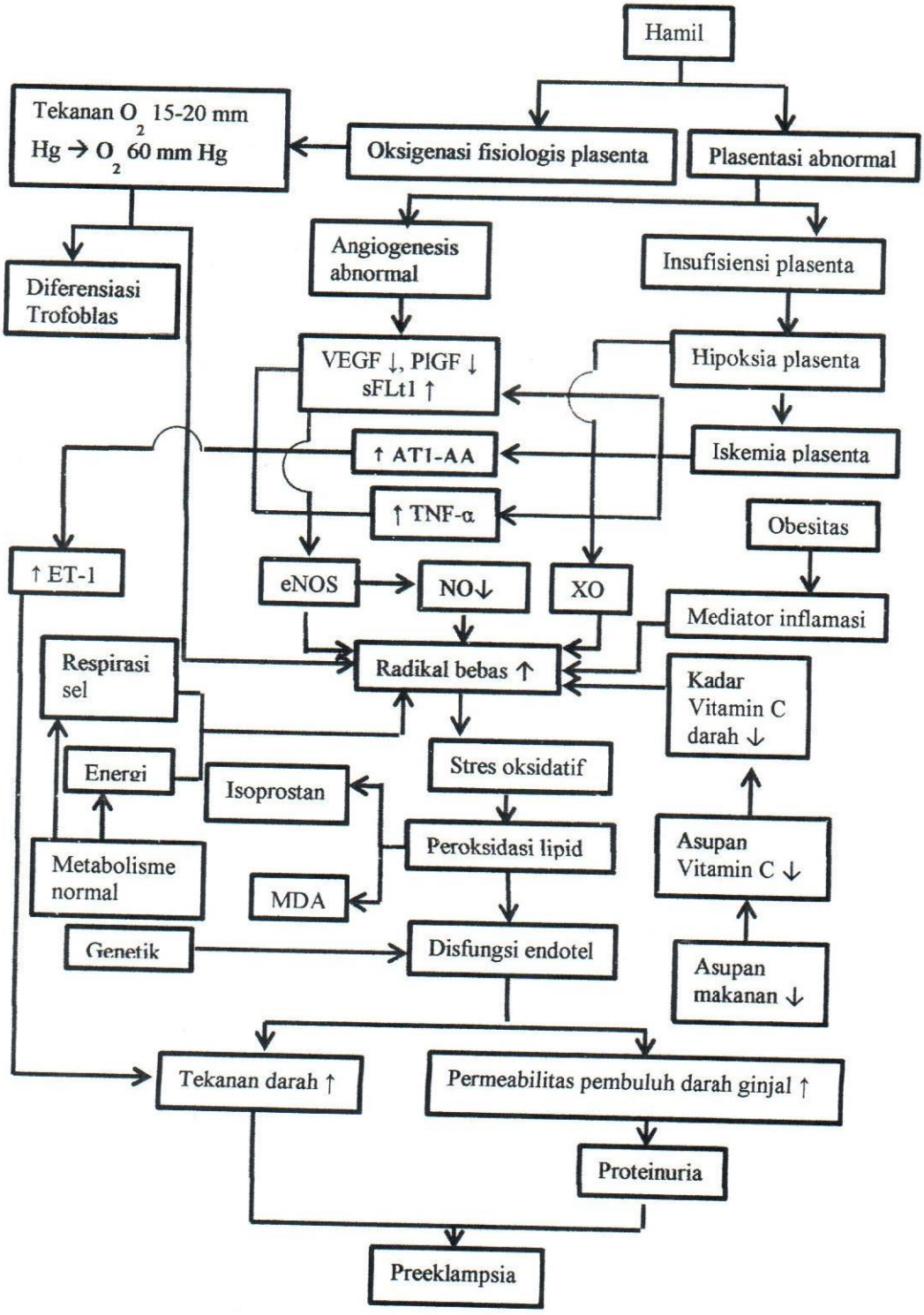
## 2.6. Kadar vitamin C dan MDA serum pada preeklampsia

Status faali kehamilan menyebabkan peningkatan sejumlah produk peroksidasi lipid di dalam darah. Kehamilan normal disertai dengan kebutuhan metabolisme yang tinggi dan peningkatan kebutuhan untuk oksigen jaringan akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang akan dilawan antioksidan. Peroksida lipid dibentuk ketika lipid bereaksi dengan radikal oksigen. Kehamilan

dengan preeklampsia dihubungkan dengan peningkatan peroksidasi lipid di dalam sirkulasi maternal dan plasenta.[16] Produk dari peroksida lipid yaitu MDA mengalami peningkatan pada preeklampsia serta mengalami penurunan antioksidan seperti vitamin C.[52]

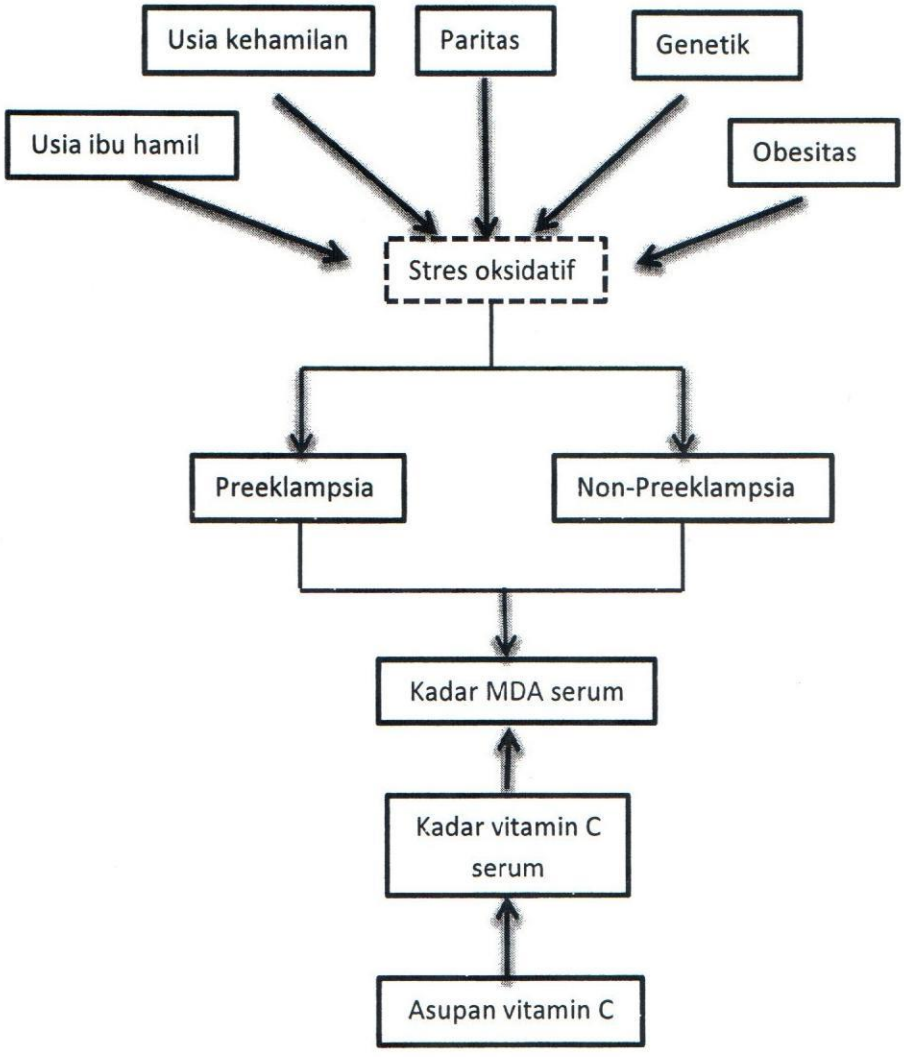
Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar vitamin C dan MDA pada preeklampsia dan non-preeklampsia. Penelitian yang dilakukan oleh Patil dkk. mendapatkan tingginya kadar MDA serum serta rendahnya kadar vitamin C serum pada kelompok preeklampsia dibandingkan pada kelompok hamil normal dan tidak hamil.[53] Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Sayyed dkk.[54] Tingginya kadar MDA serum tersebut dikaitkan dengan terjadinya pelepasan radikal bebas dari perfusi fetoplasental yang buruk, yang akan merangsang terjadinya peroksidasi lipid dengan menyerang asam lemak tidak jenuh ganda pada membran sel, sehingga akan mengubahnya menjadi peroksida lipid dan berbagai metabolit sekunder seperti MDA. MDA yang terbentuk, oleh lipoprotein kemudian melalui sirkulasi menyebabkan kerusakan pada jaringan yang jauh dari tempat asal pembentukannya. Peroksidasi yang tidak terkontrol akan mengubah fluiditas dan permeabilitas membran. Keseimbangan oksidan-antioksidan terganggu pada kehamilan preeklampsia. Antioksidan mengalami penurunan karena digunakan untuk meredam pembentukan radikal bebas yang berlebihan. Sistem pertahanan antioksidan, termasuk vitamin C, vitamin E dan enzim antioksidan, adalah antioksidan yang memecah ikatan antara radikal oksigen dengan lipid. Antioksidan dalam fase *aqueous* seperti vitamin C akan secara langsung memerangkap radikal bebas. Vitamin ini merupakan antioksidan pemecah rantai paling penting di dalam fase *aqueous*. Tingginya radikal bebas yang akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif akan menyebabkan kerja yang tinggi dari antiokasidan termasuk vitamin C sehingga hal ini dapat menurunkan kadar vitamin C di dalam tubuh.[55]

## 2.7. KERANGKA TEORI




Gambar 2.3. Kerangka teori kadar vitamin C dan MDA serum pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan non-preeklampsia

## 2.8. KERANGKA KONSEP




Gambar 2.4. Kerangka konsep kadar vitamin C dan MDA serum pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan non-preeklampsia

Keterangan:

= diteliti

= tidak diteliti

# BAB 3
# METODE PENELITIAN

## 3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu studi potong lintang komparatif untuk mencari perbandingan kadar vitamin C dan MDA serum pada kehamilan preeklampsia dengan kehamilan non-preeklampsia.

## 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RS Tarakan Jakarta, pada bulan Maret–Juli 2015.

## 3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

### 3.3.1. Populasi

**Populasi target**

Populasi target adalah semua perempuan hamil usia ≥18 tahun dengan usia kehamilan ≥20 minggu.

**Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau adalah perempuan hamil usia ≥18 tahun dengan preeklampsia dan non-preeklampsia yang datang memeriksakan kehamilan ke RS Tarakan pada bulan Maret–Juli 2015.

**Subyek Penelitian**

Subjek penelitian adalah bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian dan dipilih dengan cara *consecutive sampling*, serta secara tertulis menyatakan bersedia ikut serta dalam penelitian.

### 3.3.2. Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan preeklampsia dan non-preeklampsia diambil dari IGD, Poliklinik dan Ruang Bersalin RS Tarakan. Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan cara *consecutive sampling* sampai jumlah sampel terpenuhi.[56]

### 3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel minimal yang diperlukan untuk membandingkan kadar vitamin C dan MDA serum pada dua kelompok, dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:[56]

- Besar sampel berdasarkan kadar vitamin C serum

$$n_1 = n_2 = 2\left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)\ S}{(X_1 - X_2)}\right]^2$$

n = besar sampel minimal

$Z_\alpha$ = batas kemaknaan statistik = 1,96 untuk $\alpha = 0,05$

$Z_\beta$ = power penelitian = 0,842 untuk $\beta = 0,20$

S = simpang baku kedua kelompok = 4,268[3]

$(X_1 - X_2)$ = perbedaan klinis yang diinginkan = 3,407[3]

Maka besar sampel minimal yang diperlukan untuk masing-masing kelompok adalah 24 orang. Perhitungan kemungkinan angka *drop out* sebesar 10% maka jumlah sampel menjadi 26 orang.

- Besar sampel berdasarkan kadar MDA serum

$$n_1 = n_2 = 2\left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)\ S}{(X_1 - X_2)}\right]^2$$

n = besar sampel minimal

$Z_\alpha$ = batas kemaknaan statistik = 1,96 untuk $\alpha = 0,05$

$Z_\beta$ = power penelitian = 0,842 untuk $\beta = 0,20$

S = simpang baku kedua kelompok = 1,349[3]

$(X_1 - X_2)$ = perbedaan klinis yang diinginkan = 4,33[3]

Maka besar sampel minimal yang diperlukan untuk masing-masing kelompok adalah 2 orang. Perhitungan kemungkinan angka *drop out* sebesar 10% maka jumlah sampel menjadi 3 orang.

- Besar sampel yang diperoleh berdasarkan kadar MDA serum lebih kecil dibandingkan dengan besar sampel berdasarkan kadar vitamin C serum sehingga besar sampel yang digunakan adalah besar sampel berdasarkan kadar vitamin C serum.

## 3.4. Kriteria Subjek Penelitian

### 3.4.1. Kriteria penerimaan

Subjek non-preeklampsia

1. Perempuan hamil usia ≥18 tahun dengan usia kehamilan ≥20 minggu
2. Tidak menderita preeklampsia atau eklampsia
3. Tidak memiliki riwayat hipertensi kronik, diabetes melitus dan penyakit ginjal sebelum atau pada saat kehamilan sekarang
4. Hamil tunggal, hidup, intra uterin

Subjek preeklampsia

1. Perempuan hamil usia ≥18 tahun dengan usia kehamilan ≥20 minggu
2. Memenuhi kriteria preeklampsia
3. Tidak memiliki riwayat hipertensi kronik, diabetes melitus dan penyakit ginjal sebelum atau pada saat kehamilan sekarang
4. Hamil tunggal, hidup, intra uterin

### 3.4.2. Kriteria penolakan

Subjek penelitian yang tidak memenuhi prosedur penelitian sampai selesai akan dianggap *drop out*.

## 3.5. Perangkat Pengumpulan Data

### 3.5.1. Formulir

Formulir A : lembar informasi penelitian
Formulir B : lembar persetujuan menjadi subjek penelitian
Formulir C : formulir seleksi subjek penelitian
Formulir D : formulir karakteristik subjek penelitian
Formulir E : penilaian frekuensi asupan makanan (FFQ semikuantitatif)
Formulir F : lembar pemeriksaan antropometri dan tekanan darah
Formulir G : lembar pemeriksaan laboratorium

### 3.5.2. Peralatan dan spesimen

- Timbangan berat badan SECA no. 876

- *Microtoise* SECA no. 206
- Pita LiLA SECA no. 201 dengan ketelitian 0,1 mm
- Stetoskop merek Littman
- Sfigmomanometer air raksa merek Nova
- Sarung tangan
- Plester
- Label
- Dipstick
- *Disposible syringe* 5 ml
- Tourniquet dan kapas alkohol 70%
- Kotak pendingin untuk menyimpan spesimen
- *Food models*
- Alat sentrifugal
- Reagen untuk pemeriksaan kadar vitamin C serum
- Reagen untuk pemeriksaan kadar MDA serum
- Darah sewaktu yang diambil dari vena kubiti sebanyak 5 ml
- Tabung urin dan urin sewaktu

## 3.6. Cara Kerja

### 3.6.1. Cara Memperoleh Subjek Penelitian

Setelah mendapat ijin penelitian dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan RS Tarakan, calon subjek yang memenuhi kriteria penelitian diberi lembar informasi (Formulir A) dan dijelaskan mengenai tujuan, manfaat, serta pemeriksaan apa yang dilakukan pada subjek penelitian. Subjek yang bersedia mengikuti penelitian mengisi dan menandatangani lembar persetujuan (Formulir B), kemudian disaring berdasarkan kriteria penelitian (Formulir C). Subjek yang memenuhi kriteria penelitian diikutsertakan dalam penelitian.

### 3.6.2. Prosedur Pengambilan Data

Prosedur pengumpulan data dilaksanakan melalui wawancara, pengukuraan antropometri dan pemeriksaan laboratorium.

### 3.6.2.1. Wawancara

Wawancara dengan subjek penelitian dilakukan dengan menggunakan kuesioner (Formulir D) untuk memperoleh data karakteristik subjek penelitian.

### 3.6.2.2 Penilaian Asupan Vitamin C

Asupan vitamin C dinilai dengan menggunakan metode FFQ semikuantitatif. Subjek penelitian diminta untuk mengingat frekuensi asupan jenis-jenis makanan seperti buah dan sayur serta suplemen dalam kurun waktu 1 bulan terakhir (Formulir E). Dilakukan pencatatan mengenai jenis bahan makanan sumber vitamin C dan suplemen vitamin C, seberapa sering subjek mengonsumsi bahan makanan dan suplemen vitamin tersebut serta jumlah asupan makanan dalam Ukuran Rumah Tangga (URT). Banyaknya bahan makanan sumber vitamin C dan suplemen vitamin C tersebut kemudian dijadikan dalam ukuran satuan gram dengan menggunakan Daftar Bahan Makanan Penukar dan melihat label komposisi suplemen vitamin. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *Nutrisurvey* 2007 dan dibandingkan dengan Angka Kecukupan Gizi (AKG) Indonesia 2013.

### 3.6.2.3. Pengukuran antropometri

**Pengukuran lingkar lengan atas (LiLA)**

Status gizi ibu hamil dapat dinilai dengan melakukan pengukuran antropometri. Pengukuran antropometri dilakukan dengan mengukur LiLA menggunakan pita LiLA SECA dengan ketelitian 0,1 mm.

Prosedur pengukuran:

Pangkal bahu, ujung siku serta titik tengah antara pangkal bahu dan ujung siku subjek penelitian ditentukan dengan posisi lengan bawah dalam keadaan ditekuk membentuk sudut 90 derajat. Titik tengah antara pangkal bahu dan ujung siku diberi tanda dengan pulpen/spidol di sekeliling lengan sebagai dasar tempat melingkarkan pita LiLA. Ujung pita dimasukkan ke dalam lubang yang ada pada pita LiLA, lalu pita ditarik dengan perlahan. Pita yang ditarik tidak terlalu ketat

atau longgar. Angka yang ditunjukkan oleh tanda panah pada pita LiLA ke arah angka yang lebih besar dibaca dan angka pembacaan dituliskan pada Formulir F.

**Pengukuran tinggi badan (TB)**

Pengukuran TB dilakukan dengan menggunakan *microtoise* yang digantungkan pada dinding setinggi 2 meter dari lantai dan angka 0 cm tepat berada di lantai jika *microtoise* ditarik tegak lurus ke lantai. Subjek penelitian berdiri tegak tanpa menggunakan alas kaki, menghadap lurus ke depan dengan *meatus acusticus externus* dan tulang pipi dalam satu garis lurus, kepala rapat ke dinding serta kedua lengan bebas di samping kiri kanan badan. Tulang belikat, pinggul, dan tumit menempel ke dinding. Bagian *microtoise* yang dapat bergerak diturunkan dengan hati-hati hingga menekan rambut dan menyentuh kepala bagian atas. Hasil yang tertera dibaca dan pengukuran dilakukan dua kali. Rerata TB dicatat di dalam Formulir F.

**Pengukuran berat badan (BB)**

Pengukuran BB dilakukan dengan menggunakan timbangan yang diletakkan di atas lantai keras dan rata. Skala timbangan menunjukkan angka nol kg. Subjek penelitian berdiri tegak di tengah-tengah timbangan dengan pakaian seminimal mungkin dan tanpa alas kaki. Hasil yang tertera dibaca dan pengukuran dilakukan dua kali. Rerata BB dicatat di dalam Formulir F.

### 3.6.2.4. Pengukuran tekanan darah

Tekanan darah diukur dengan menggunakan alat sfigmomanometer air raksa merk Nova. Subjek penelitian duduk tenang di kursi selama 5 menit, kaki menapak pada lantai dan lengan berada pada posisi setinggi jantung. Manset dipasang melingkar pada lengan dan bagian bawah manset berada 2−3 cm di atas fosa kubiti serta bagian selang karet tepat di atas arteri brakialis. Alat dipompa sampai terdengar suara korotkof I (tekanan darah sistolik), kemudian *cuff* dibuka sampai suara tidak terdengar lagi (korotkof V). Manset kemudian dilepas dari lengan subjek. Pengukuran tekanan darah dilakukan sebanyak dua kali dengan jarak

waktu lima menit. Data tekanan darah merupakan rata-rata dari kedua pengukuran tersebut. Hasil pengukuran dicatat dalam Formulir F.

### 3.6.2.5. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menilai kadar vitamin C dan MDA serum dari darah sewaktu subjek penelitian. Darah vena yang didapat melalui pungsi vena, disimpan dalam kotak pendingin. Di laboratorium, dilakukan sentrifugasi untuk mendapatkan serum. Serum disimpan di dalam lemari pendingin -80$^0$C sampai dianalisa secara biokimia. Pemeriksaan kadar vitamin C dan kadar MDA serum menggunakan metode spektrofotometri.[51, 57] Prosedur pemeriksaan kadar vitamin C dan MDA serum dapat dilihat pada lampiran 8 dan Lampiran 9.

**Pengambilan sampel darah**

Subjek penelitian diberikan penjelasan untuk pengambilan darah dan *torniquet* dipasang pada lengan bagian atas. Subjek penelitian diminta untuk membuka dan mengepalkan tangan beberapa kali untuk memicu dilatasi vena. Setelah didapatkan penonjolan vena, petugas laboratorium mengoleskan antiseptik kapas alkohol 70% pada daerah yang hendak dilakukan vena pungsi. Pungsi vena dilakukan dengan memposisikan jarum suntik 15–30 derajat dari permukaan kulit tempat dilakukannya pungsi vena. Setelah darah tampak, *torniquet* dilepaskan dan darah diambil sebanyak 5 ml. Kapas steril diletakkan di atas tempat bekas pungsi vena, jarum ditarik dan merekatkan kapas dengan plester.

**Pengambilan sampel urin**

Subjek penelitian diberikan penjelasan untuk penampungan urin. Daerah perineum dan genitalia dibersihkan dengan menggunakan sabun dan air kemudian dikeringkan dengan handuk bersih. Setelah itu subjek penelitian berkemih dan urin yang pertama keluar dibiarkan mengalir kemudian urin yang keluar selanjutnya ditampung ke dalam botol urin.

## 3.7. Batasan Operasional

### 3.7.1. Subjek penelitian

- Subjek penelitian adalah perempuan hamil yang memenuhi kriteria penelitian dan bersedia menjadi subjek dengan menandatangani *informed consent*.
- Subjek preeklampsia adalah subjek penelitian yang memiliki tekanan darah ≥140/90 mm Hg dan proteinuria sebesar 0,3 g/24 jam pada usia kehamilan ≥20 minggu. Penentuan proteinuria juga bisa dilakukan dengan menggunakan tes dipstick. Hasil pemeriksaan dipstick dikatakan proteinuria jika ≥+ 1 dengan menggunakan sampel urin acak.[9, 32]
- Subjek non-preeklampsia adalah subjek penelitian yang memiliki tekanan darah ≤130/80 mm Hg, proteinuria negatif.

### 3.7.2. Usia ibu hamil

Usia ibu hamil adalah usia subjek penelitian, dihitung dalam tahun berdasarkan tanggal lahir yang tercantum di Kartu Tanda Penduduk (KTP).

### 3.7.3. Pendidikan

Tingkat pendidikan formal terakhir yang pernah diikuti subjek penelitian, dibagi dalam 3 kelompok yaitu: (1) Rendah: buta huruf, tidak sekolah, tamat/tidak tamat SD, tamat/tidak tamat SMP, dan tidak tamat SLTA atau yang sederajat, (2) Sedang: tamat SLTA atau yang sederajat, tidak tamat perguruan tinggi/akademi, (3) Tinggi: tamat sekolah tinggi atau universitas.[58]

### 3.7.4. Usia kehamilan

Usia kehamilan dihitung dari hari pertama haid terakhir atau ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan dokter/dokter spesialis kandungan. Hasil perhitungan dalam ukuran minggu.[59]

### 3.7.5. Paritas dan Paternitas

Paritas ibu hamil dibagi menjadi (1) primipara yaitu seorang perempuan yang hamil untuk pertama kalinya, (2) multipara yaitu seorang perempuan hamil yang

pernah melahirkan bayi hidup untuk beberapa kali,[60] (3) primipaternitas yaitu perempuan multipara yang hamil pertama kali dari pasangan yang baru.

### 3.7.6. Status Gizi

Status gizi diketahui berdasarkan pengukuran lingkar lengan atas. Hasil pengukuran dikelompokkan ke dalam (1) status gizi kurang, yaitu jika LiLA di bawah persentil 5, (2) status gizi baik, yaitu jika LiLA berada pada rentang persentil 5 sampai 95 dan (3) status gizi berlebih jika LiLA berada di atas persentil 95.[59]

### 3.7.7. IMT sebelum hamil

IMT diperoleh berdasarkan BB dan TB subjek penelitian sebelum hamil. BB sebelum hamil diperoleh dari buku KIA yang dimiliki ibu. TB diperoleh dengan mengukur langsung TB subjek penelitian pada saat di RS Tarakan.

### 3.7.8 Kenaikan BB subjek penelitian

Kenaikan BB merupakan perbedaan antara BB subjek penelitian yang diukur pada saat berkunjung ke RS Tarakan dikurangi dengan BB sebelum hamil.

### 3.7.9. Asupan Vitamin C

Besarnya jumlah vitamin C yang dikonsumsi per orang per hari yang didapatkan dari bahan makanan sumber. Data yang didapatkan dari metode FFQ semikuantitatif dinyatakan dalam milligram (mg) dan dibandingkan dengan AKG 2013 untuk perempuan hamil usia usia 18–49 tahun yaitu 85 mg/hari.[50] Hasil pengukuran dikategorikan menjadi (1) kurang, jika asupan vitamin C <85 mg/hari dan (2) cukup, jika asupan vitamin C ≥85 mg/hari.

### 3.7.10. Kadar Vitamin C Serum

Vitamin C serum subyek penelitian yang diperoleh melalui pemeriksaan laboratorium dengan metode spektrofotometri.[51] Hasil pengukuran dikelompokkan menjadi (1) defisiensi, yaitu jika kadar vitamin C serum <0,4

mg/dL, (2) rendah, jika kadar vitamin C serum 0,4–1,5 mg/dL dan (3) adekuat, jika kadar vitamin C serum >1,5 mg/dL.

### 3.7.11. Kadar MDA Serum

Kadar MDA serum adalah kadar MDA yang terbentuk dari hasil peroksidasi lipid akibat stres oksidatif.[57] Pengukuran dilakukan dengan metode spektrofotometri dan dinyatakan dalam satuan nmol/mL.

## 3.8. Pengolahan, Analisis dan Penyajian Data

### 3.8.1. Pengolahan Data

Pengolahan data meliputi *editing, coding, entry* dan *cleaning*. Data yang telah dikumpulkan diolah dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Program for Social Sciences* (SPSS) for windows versi 20.0.

### 3.8.2. Analisis Data

Distribusi data numerik pada penelitian ditetapkan dengan menggunakan Uji Shapiro Wilks. Data dengan distribusi normal disajikan sebagai nilai rata-rata dan simpang baku. Data dengan distribusi tidak normal disajikan sebagai nilai median, dan nilai minimum-maksimum. Uji-t tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney digunakan untuk membandingkan data numerik dengan distribusi normal atau jika data berdistribusi tidak normal. Data berskala kategorik dibandingkan dengan menggunakan uji Chi-square.

### 3.8.3. Penyajian Data

Data disajikan dalam bentuk tekstular, tabular dan diagram.

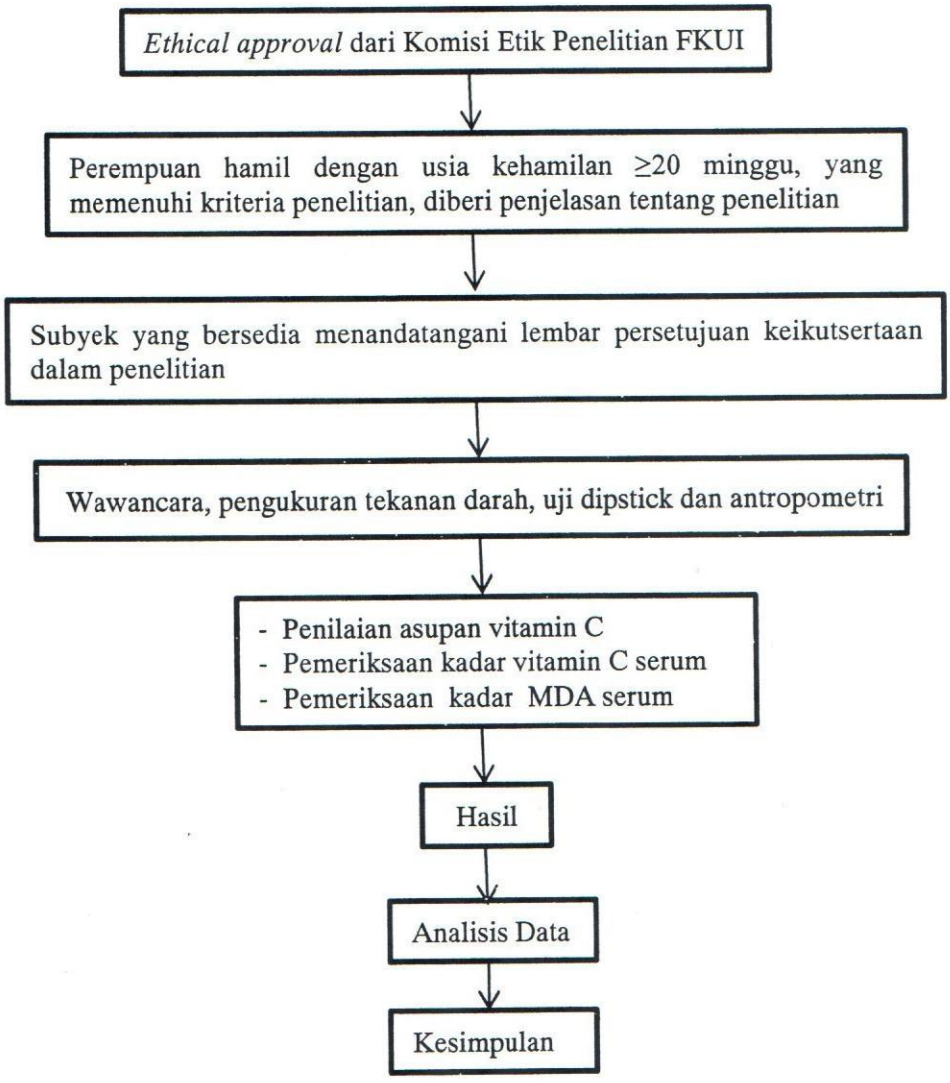
## 3.9. Organisasi Penelitian

Peneliti utama : Dorna Yanti Lola Silaban

Pembimbing I : dr Drupadi HS. Dillon, MSc, SpGK, PhD

Pembimbing II : Dr. dr. Ali Sungkar, Sp.OG(K)

## 3.10. Alur Penelitian

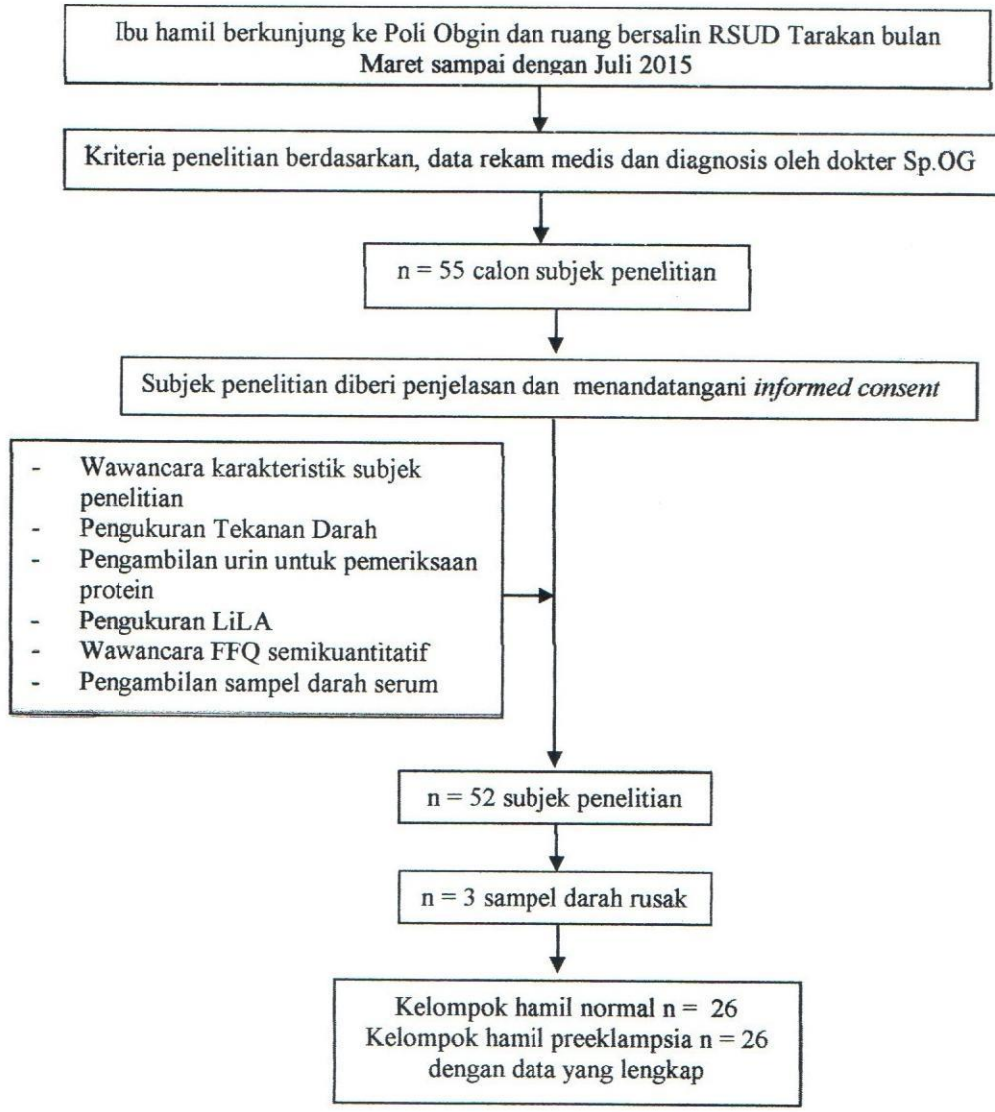



Gambar 3.1. Alur penelitian kadar vitamin C dan MDA serum pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan non-preeklampsia

# BAB 4
# HASIL PENELITIAN

## 4.1. Seleksi Subjek Penelitian

Penelitian dengan studi potong lintang ini dilaksanakan dari pertengahan bulan Maret sampai dengan akhir bulan Juli 2015 di Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan Jakarta Pusat. Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode *consecutive sampling*, diperoleh 52 calon subjek penelitian seperti terlihat pada alur seleksi subjek penelitian pada gambar 4.1.




Gambar 4.1. Alur Seleksi Subjek Penelitian

## 4.2. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia, Tingkat Pendidikan Usia Kehamilan, Paritas, LiLA dan IMT

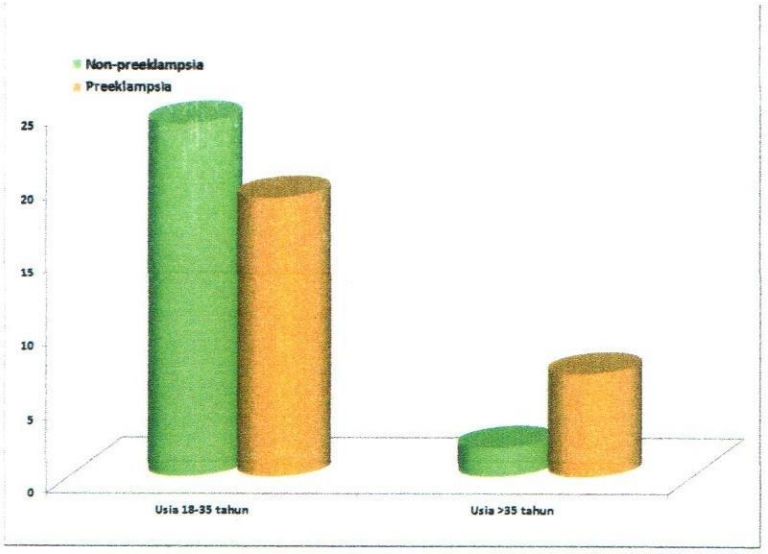
Tabel 4.1. memperlihatkan karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, usia kehamilan, IMT sebelum hamil dan LiLA. Terdapat perbedaan bermakna pada usia antara kelompok preeklampsia dengan kelompok non-preeklampsia, namun tidak pada usia kehamilan, IMT sebelum hamil dan LiLA. Terdapat sebanyak 29% dari subjek penelitian dengan kehamilan aterm (≥38 minggu). Walaupun tidak berbeda bermakna, namun ada kecenderungan bahwa kelompok preeklampsia lebih banyak dengan LiLA ≥25,6 cm dibandingkan dengan non-preeklampsia.

Tabel 4.1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, usia kehamilan, IMT dan LiLA

| Variabel | Preeklampsia Median (min–maks) | Non-preeklampsia Median (min–maks) | Nilai p |
|---|---|---|---|
| Usia (tahun) | 33 (18–40) | 27 (20–40) | 0,002* |
| Usia kehamilan (minggu) | 36,5 (22–41) | 34 (21–41) | 0,127* |
| IMT sebelum hamil ($kg/m^{2)}$ | 22,1 (14,2–37,0) | 22,8(17,1–36,5) | 0,876* |
| LiLA (cm) | 26,5 (21–42) | 26,4 (20,5–31,5) | 0,178* |

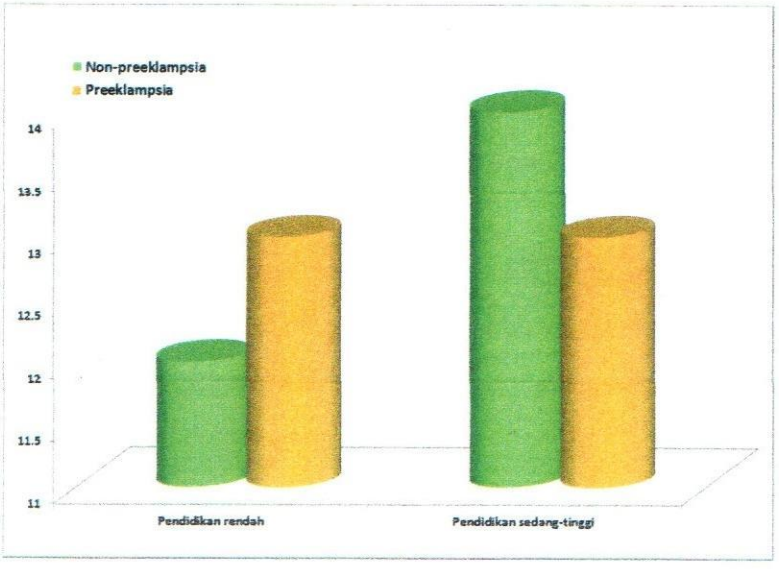
*Mann-Whitney

Gambar 4.2. menunjukkan bahwa proporsi subjek penelitian dengan usia >35 tahun cenderung lebih banyak (p=0,07) terlihat pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan non-preeklampsia.



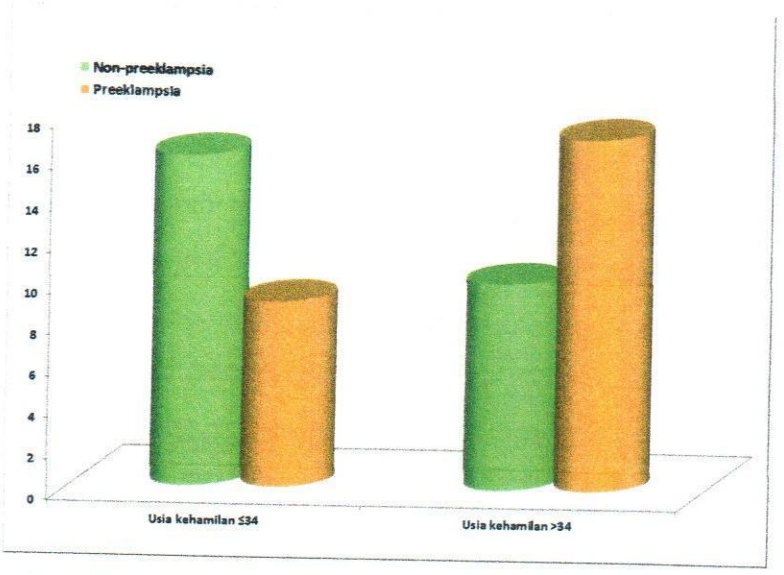

Gambar 4.2. Proporsi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia (p=0,07)

Gambar 4.3. menunjukkan bahwa proporsi subjek penelitian dengan tingkat pendidikan rendah tidak berbeda bermakna (p=0,781) antara kelompok preeklampsia dibandingkan dengan non-preeklampsia.




Gambar 4.3. Proporsi karakteristik subjek penelitian berdasarkan pendidikan (p=0,781)

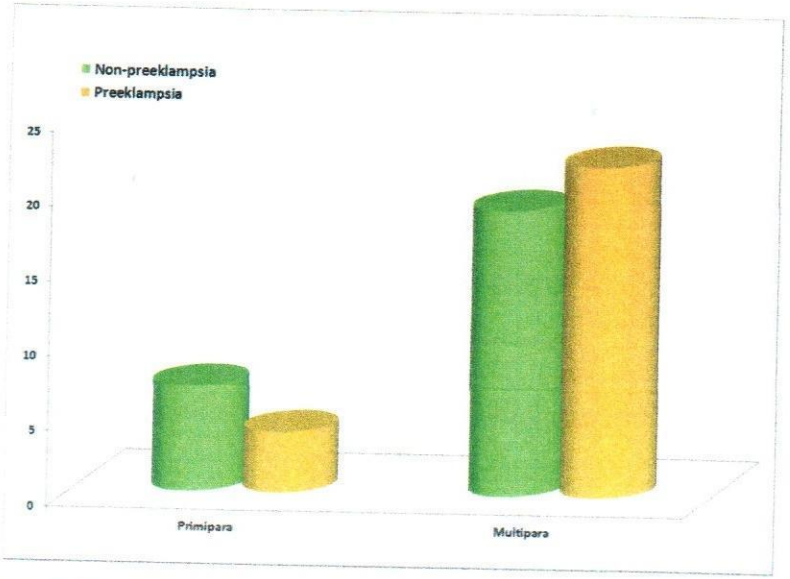
Proporsi subjek penelitian dengan usia kehamilan >34 minggu cenderung lebih banyak terjadi pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan non-preeklampsia (Gambar 4.4.).




Gambar 4.4. Proporsi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia Kehamilan (p=0,052)

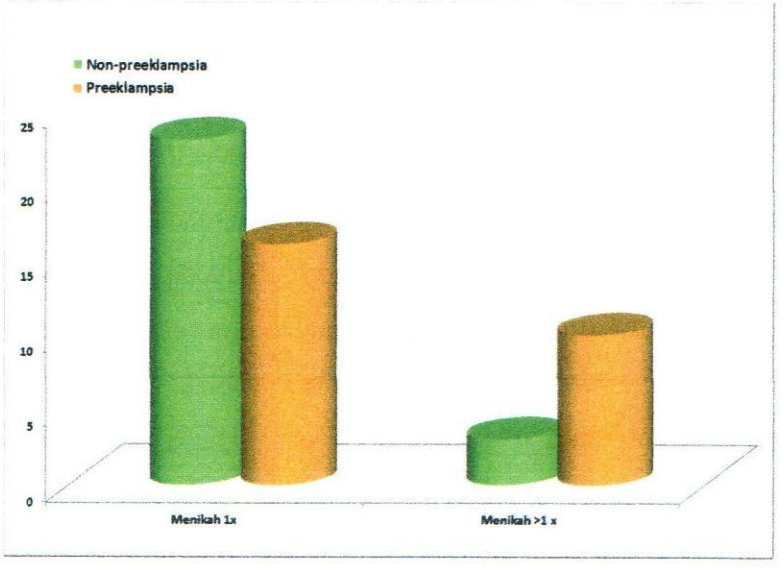
Data usia kehamilan menunjukkan bahwa hanya 15 (29%) subjek penelitian dengan kehamilan aterm: 19% pada kelompok non-preeklampsia dan 39% pada kelompok preeklampsia.

Gambar 4.5. memperlihatkan proporsi subjek penelitian berdasarkan paritas. Primipara tidak berbeda pada kelompok non-preeklampsia dibandingkan dengan kelompok preeklampsia.




Gambar 4.5. Proporsi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Paritas (p=0,308)

Eksplorasi statistik yang dilakukan terhadap paternitas subjek penelitian antara kelompok preeklampsia dan non-preeklampsia menunjukkan bahwa jumlah subjek penelitian yang menikah lebih dari 1 kali lebih banyak terdapat pada kelompok preeklampsia (10 orang) dibandingkan dengan pada kelompok non-preeklampsia (3 orang) dengan nilai p=0,025 (Gambar 4.6).




Gambar 4.6. Proporsi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Paternitas (p=0,025)

### 4.3. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan LiLA, IMT sebelum hamil, Perubahan BB dan Status Gizi.

Penelitian ini tidak menjumpai subjek penelitian dengan gizi kurang berdasarkan LiLA <5 persentil. Tabel 4.2. menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok preeklampsia dengan non-preeklampsia berdasarkan ukuran LiLA dan IMT sebelum hamil.

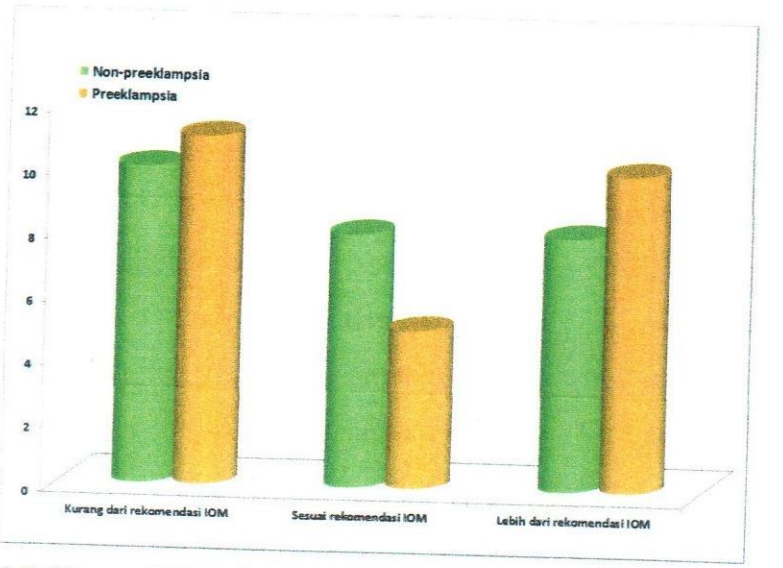
Tabel 4.2. Klasifikasi subjek penelitian berdasarkan proporsi LiLA dan IMT sebelum hamil

| Variabel | Preeklampsia n (%) | Non-preeklampsia n (%) | Nilai p |
|---|---|---|---|
| IMT sebelum hamil | | | 0,927* |
| <18,5 | 4 (15,4) | 3 (11,5) | |
| 18.5–24.9 | 15 (57,7) | 16 (61,5) | |
| 25.0–29.9 | 3 (11,5) | 4 (15,4) | |
| ≥30.0 | 4 (15,4) | 3 (11,5) | |
| Persentil LiLA | | | |
| 5–95% | 25(96,2) | 25(96,2) | 0,755* |
| >95% | 1(3,9) | 1(3,9) | |

*Chi-square

Eksplorasi statistik tambahan menunjukkan bahwa proporsi subjek penelitian dengan LiLA ≥25,6 cm tidak berbeda bermakna (p=0,392) pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan non-preeklampsia.

Gambar 4.7.memperlihatkan bahwa subjek penelitian yang mengalami perubahan BB berlebih selama hamil tidak berbeda bermakna antara kelompok preeklampsia dengan kelompok non-preeklampsia (p=0,618).




Gambar 4.7. Proporsi klasifikasi perubahan BB subjek penelitian (p=0,618)

## 4.4. Asupan Vitamin C, Kadar Vitamin C dan Kadar MDA Serum Subjek Penelitian

Tabel 4.3. memperlihatkan asupan vitamin C, kadar vitamin C dan MDA serum. Terdapat perbedaan bermakna antara subjek preeklampsia dengan non-preeklampsia berdasarkan asupan vitamin C, kadar vitamin C serum dan kadar MDA serum. Pada penelitian ini didapatkan RR untuk asupan vitamin C dan kadar vitamin C serum adalah 2,4 dan 3,2.

Asupan vitamin C kurang terdapat pada 30% kelompok preeklampsia. Terdapat 2/3 subjek penelitian preeklampsia dengan kadar vitamin C serum rendah, dan sebaliknya 2/3 non-preeklampsia dengan kadar vitamin C serum cukup.

Tabel 4.3. Asupan vitamin C, kadar vitamin C dan kadar MDA serum subjek penelitian

| Asupan vitamin C | Preeklampsia | Non-Preeklampsia | Nilai p | RR |
|---|---|---|---|---|
| Asupan Vit C (mg)* | 154,8 (27,3–703,8) | 264,80 (94,9–1045,9) | 0,019** | |
| Proporsi asupan vit C, n(%) | | | | |
| <85 mg/hari | 8(30,8) | 0(0) | 0,002*** | 2,4 |
| ≥85 mg/hari | 18(69,2) | 26(100) | | |
| Kadar Vit C serum (mg/dL)* | 1,337 (0,976–2,562) | 1,520 (1,011–2,704) | 0,027** | |
| Proporsi kadar vit C serum, n(%) | | | | |
| 0,4 – 1,5 mg/dL | 19(73,1) | 12(46,2) | 0,048*** | 3,2 |
| >1,5 mg/dL | 7(27) | 14(53,9) | | |
| Kadar MDA serum (nmol/mL)* | 0,479 (0,299–0,791) | 0,355 (0,187–1,001) | 0,03** | |

* Median(minimum-maksimum) **Mann-Whitney ***Chi-Square

Analisa eksplorasi statistik tambahan menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara asupan vitamin C dengan kadar vitamin C serum, maupun antara kadar vitamin C dengan MDA serum pada masing-masing kelompok non-preeklampsia (p= 0,838 dan p= 0,145) dan preeklampsia (p= 0,809 dan p= 0,148).

# BAB 5
# PEMBAHASAN

Proses pencarian data subjek penelitian dilakukan di poliklinik, IGD dan Ruang Bersalin. Subjek dengan preeklampsia tidak didapatkan di Poliklinik sewaktu pemeriksaan ANC, namun semua subjek didapatkan dari IGD atau ruang bersalin. Hal ini berbeda dengan subjek non-preeklampsia yang seluruhnya didapatkan di Poliklinik rawat jalan. Hal ini terjadi karena alur rujukan di RS tempat penelitian, pada mana RS tersebut sebagai RS tipe A hanya menerima rujukan untuk kasus yang tidak dapat ditanggulangi oleh institusi kesehatan di bawahnya. Hal ini menyebabkan kasus preeklampsia yang datang ke RS tempat penelitian adalah subjek penelitian dengan umur kehamilan sudah lebih lanjut, terlihat dari adanya kecenderungan lebih tuanya umur kehamilan subjek penelitian dengan preeklampsia pada penelitian ini. Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada asupan vitamin C, kadar vitamin C serum dan kadar MDA serum antara kelompok hamil preeklampsia dengan non-preeklampsia.

## 5.1. Sebaran Karakteristik Subjek Penelitian

Didapatkan perbedaan bermakna pada usia subjek penelitian antara kelompok preeklampsia dengan kelompok non-preeklampsia. Usia subjek >35 tahun didapatkan cenderung lebih banyak pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan kelompok non-preeklampsia. Penelitian Lamminpaa menunjukkan hasil yang lebih jelas yaitu ibu hamil dengan usia >35 tahun akan lebih berisiko mengalami kejadian preeklampsia lebih besar dibandingkan ibu hamil dengan usia <35 tahun. Mekanisme yang melatarbelakangi faktor risiko ini masih belum diketahui saat ini, tetapi kemungkinan berhubungan dengan penuaan dari pembuluh darah uterus.[61]

Tidak terdapat perbedaan bermakna terlihat pada pendidikan, usia kehamilan, paritas, LiLA, BB sebelum hamil dan perubahan BB pada penelitian ini.

Tingkat pendidikan tinggi cenderung lebih banyak dijumpai pada kelompok non-preeklampsia. Tingkat pendidikan tinggi dihubungkan dengan

sosial ekonomi dan kemampuan dalam menggunakan fasilitas kesehatan seperti *antenatal care* (ANC) pada saat hamil. Ibu hamil dengan tingkat pendidikan rendah memiliki keterbatasan biaya dan ketidakmampuan dalam pengambilan keputusan terkait dengan kehamilan yang sedang dialami sehingga hal ini dapat berakibat pada keterlambatan dalam mengetahui hal-hal yang rentan terjadi selama kehamilan, salah satunya adalah preeklampsia.[62]

Usia kehamilan >34 minggu cenderung lebih banyak terlihat pada kelompok hamil dengan preeklampsia dibandingkan dengan kelompok non-preeklampsia. Usia kehamilan dihubungkan dengan berkurangnya pengaruh pengaturan dari faktor angiogenik dimana didapati rasio sFlt-1 dan pro-angiogenik PIGF mengalami peningkatan.[63] Selain itu, preeklampsia yang terjadi pada usia kehamilan >34 minggu dapat juga dihubungkan dengan peningkatan kerentanan pembuluh darah ibu terhadap proses inflamasi normal atau terhadap aterosis dari plasenta yang awalnya berkembang secara normal.[64]

Penelitian ini mengamati kecenderungan lebih sedikit primipara pada ibu preeklampsia, namun berbeda bermakna (p= 0,025) pada primi paternitas, yaitu ibu hamil pertama dari suami baru, walaupun bukan merupakan kehamilan pertama bagi ibu. Berganti pasangan akan meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia. Hal ini berkaitan dengan terjadinya mekanisme imunologis, dimana antigen dari pasangan baru merupakan faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia.[65, 66]

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapatnya perbedaan bermakna pada kelompok preeklampsia dan non-preeklampsia berdasarkan ukuran LiLA maupun kelompok status gizi berdasarkan perhitungan persentil LiLA. Demikian juga pada eksplorasi statistik tambahan, tidak terlihat perbedaan bermakna pada subjek penelitian dengan LiLA ≥25,6 cm antara kelompok preeklampsia dibandingkan dengan non-preeklampsia. Hal ini berbeda dengan hasil yang diperoleh pada penelitian Endeshaw M dkk yaitu perempuan hamil dengan LiLA ≥25,6 cm akan mengalami terjadinya preeklampsia dua kali lebih mungkin dibandingkan kelompok normal.[67]

Tidak dijumpai adanya perbedaan bermakna pada subjek penelitian berdasarkan IMT sebelum hamil pada penelitian ini. Berbeda dengan penelitian

yang dilakukan oleh Zhou A, dimana diperoleh hasil bahwa perempuan hamil dengan BB lebih (IMT 25,0 – 29,9 kg/m$^2$) atau obesitas (IMT ≥30,0 kg/m$^2$) sebelum hamil memiliki risiko tinggi untuk terjadinya hipertensi kehamilan.[68] Obesitas dihubungkan dengan perubahan fisiologis dan metabolik yang bermakna. Jaringan adiposa bukan hanya sebagai tempat penimbunan lemak, tetapi juga sebagai jaringan yang aktif secara hormonal yang menghasilkan mediator-mediator endokrin seperti sitokin dan adipokin. Mediator-mediator (IL-6, TNF-alfa, CRP) ini dihubungkan dengan proinflamasi, resistensi insulin dan stres oksidatif yang berkaitan dengan patogenesis preeklampsia. Terjadi peningkatan kadar mediator proinflamasi, trigliserida, asam lemak bebas, LDL dan penurunan kadar HDL pada obesitas. Peningkatan rasio LDL:HDL dapat menimbulkan terjadinya keadaan aterogenik. Peningkatan kadar asam lemak bebas dan inflamasi menyebabkan terjadinya stres oksidatif, karena terjadinya penurunan kemampuan tubuh untuk melawan lebih banyak radikal bebas oksigen yang terbentuk, yang pada gilirannya akan berinteraksi dengan asam lemak yang lebih banyak. Peroksidasi lipid yang berlebihan dihubungkan dengan terjadinya kerusakan endotel lebih lanjut, yang akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.[69]

Penelitian ini memperlihatkan bahwa walaupun tidak berbeda bermakna, namun ada kecenderungan lebih banyak kelompok preeklampsia dengan kenaikan berat badan selama hamil lebih besar daripada kenaikan yang dianjurkan oleh IOM. Walaupun demikian, hasil penelitian ini belum dapat mendukung pendapat dari Rasmussen KM,[34] karena hanya sekitar 1/3 dari subjek pada penelitian ini dengan umur kehamilan aterm, sehingga data tentang kenaikan berat badan selama kehamilan belum mencakup kenaikan berat badan pada seluruh proses kehamilan.

## 5.2. Asupan Vitamin C pada Kehamilan dengan Preeklampsia dan Non-Preeklampsia

Didapatkan perbedaan bermakna pada asupan vitamin C antara kelompok preeklampsia dan non-preeklampsia pada penelitian ini. Perempuan hamil yang mengonsumsi vitamin C <85 mg/hari memiliki risiko sebesar 2,4 kali untuk

mengalami terjadinya preeklampsia dibandingkan dengan perempuan hamil yang mengonsumsi vitamin C ≥85 mg/hari. Hal yang sama juga ditemukan pada studi kasus-kontrol yang dilakukan oleh Zhang C, yaitu perempuan hamil yang mengonsumsi vitamin C <85 mg/hari sebelum dan selama hamil akan memiliki risiko 2 kali untuk terjadinya preeklampsia dibandingkan dengan yang mengonsumsi vitamin C ≥85 mg/hari.[2] Hasill penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nofrisa yang menemukan bahwa ibu hamil dengan preeklampsia mengonsumsi lebih rendah antioksidan A,C,E dan beta karoten dibandingkan dengan kontrol.[70] Penelitian yang dilakukan oleh Klemmensen juga menunjukkan bahwa asupan vitamin C yang rendah (<70 mg/hari) dihubungkan dengan kecenderungan meningkatnya insiden terjadinya preeklampsia berat, eklampsia atau sindroma HELLP.[71] Namun berbeda dengan penelitian eksperimen yang dilakukan oleh Kiondo, pada mana dengan memberikan suplemen vitamin C 1000 mg, tidak mendapatkan perbedaan bermakna terjadinya insiden preeklampsia antara kelompok perlakuan dengan kelompok plasebo.[72]

Invasi trofoblas endovaskuler terjadi dalam 2 tahap yaitu; tahap pertama invasi ke dalam bagian desidua dari arteri spiralis pada kehamilan 8–10 minggu dan tahap kedua yaitu invasi ke dalam bagian miometrium pada kehamilan 16–18 minggu.[73] Penyimpangan interaksi imunitas ibu dan janin di dalam dinding uterus pada kehamilan trimester pertama dan kedua mengakibatkan gangguan invasi dinding arteri oleh sel trofoblas. Hal ini menyebabkan kegagalan transformasi arteri spiralis dan selanjutnya akan menurunkan perfusi plasenta serta terjadinya hipoksia. Hipoksia-reoksigenasi yang terjadi di dalam ruang intervillus akan mencetuskan terjadinya stres oksidatif dan peningkatan apoptosis plasenta.[74]

Plasma darah manusia mengandung sekumpulan antioksidan non-enzimatik dengan berat molekul rendah untuk melindungi pembuluh darah dari kerusakan oksidatif. Salah satu antioksidan non-enzimatik tersebut adalah vitamin C, yang akan segera bereaksi dengan nitrogen dan oksigen reaktif.[2] Vitamin C, pertahanan paling efektif dalam melawan radikal bebas di dalam sirkulasi perifer, merupakan antioksidan pertama yang terpakai selama terjadinya stres oksidatif. Peningkatan asupan buah dan sayuran kaya vitamin C dapat menurunkan risiko preeklampsia, melalui hambatan oksidasi LDL, melemahkan produk ROS yang

dihasilkan oleh sel vascular serta membatasi reaksi seluler terhadap oksidasi LDL. Ekspresi molekul adhesi yang memainkan peran sangat penting dalam tonus vaskuler, dilemahkan ketika asupan vitamin C meningkat. Peningkatan asupan vitamin C juga dapat memainkan peranan dalam memodulasi fungsi endotel melalui pengaturan reaksi inflamasi terhadap stres oksidatif.[75]

## 5.3. Perbandingan Kadar Vitamin C Serum pada Preeklampsia dan Non-Preeklampsia

Terdapat perbedaan bermakna kadar vitamin C serum antara kelompok hamil preeklampsia dengan kelompok hamil non-preeklampsia pada penelitian ini meskipun pada kedua kelompok tidak didapati subjek penelitian yang mengalami defisiensi vitamin C. Perempuan hamil dengan kadar vitamin C rendah yaitu 0,4–1,5 mg/dL, memiliki risiko sebesar 3,2 kali untuk mengalami terjadinya preeklampsia dibandingkan dengan perempuan hamil dengan kadar vitamin C cukup, yaitu >1,5 mg/dL. Penelitian yang dilakukan Kashinakunti SV menunjukkan terdapatnya kadar vitamin C serum lebih rendah pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan kelompok non-preeklampsia.[52] Hal tersebut mengindikasikan bahwa untuk mengurangi risiko terjadinya preeklampsia, status vitamin C harus cukup sebelum terjadinya kehamilan, pada seorang perempuan dalam masa reproduksi. Perlu dipertimbangkan pemberian suplementasi vitamin C bagi perempuan dengan kadar vitamin C serum rendah, baik mereka yang merencanakan kehamilan ataupun mereka yang sedang hamil.

Vitamin C merupakan vitamin larut air yang sangat mudah teroksidasi dan hilang larut bersama air sewaktu proses membersihkan atau pengolahan.[43] Penelitian ini tidak menelusuri jenis sumber makanan yang dikonsumsi matang atau mentah, maupun cara pengolahan makanan sumber vitamin C. Sumber makanan yang segar tanpa pengolahan, memberi peluang lebih akan tersedianya vitamin C bagi tubuh yang dapat terlihat pada kadar vitamin C serum. Diperlukan penelitian lanjutan yang merinci pada aspek jenis dan pengolahan makanan sumber.

Lebih rendahnya kadar vitamin C serum pada kelompok preeklampsia, merupakan kombinasi antara lebih banyaknya vitamin C yang diperlukan untuk

menanggulangi stres oksidatif yang tinggi, asupan yang rendah, dan jenis serta pengolahan makanan sumber vitamin C. Upaya untuk mencegah terjadinya preeklampsia, dapat dilakukan melalui pengetahuan yang cukup/baik tentang jenis dan makanan sumber vitamin C serta pengolahan yang tepat. Hal ini menjadi sangat penting bagi perempuan usia subur, apalagi mereka yang merencanakan hamil atau sedang hamil.

Kehamilan normal ditandai dengan kebutuhan metabolik yang tinggi dan kebutuhan yang meningkat untuk oksigenasi jaringan. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan stres oksidatif dan pertahanan antioksidan. Proses kehamilan juga memiliki efek terhadap aktivitas enzim antioksidan. Salah satu keadaan patologis yang penting selama kehamilan adalah terjadinya preeklampsia. Preeklampsia dihubungkan dengan terjadinya peningkatan peroksidasi lipid di dalam sirkulasi maternal dan plasenta. Vitamin C adalah suatu molekul hidrofilik yang dapat menangkap radikal bebas. Oleh karena itu, vitamin C merupakan antioksidan larut air yang utama di dalam sel dan plasma. Selain itu vitamin C dapat melindungi membran sel dari kerusakan dengan menyumbangkan elektron ke radikal alfa-tokoferol dan aktivitas oksidoreduktase membran trans-plasma. Kadar vitamin C serum ini diketahui menurun selama kehamilan, dan hal ini merupakan peluang akan terjadinya preeklampsia bila tidak dicegah sejak awal kehamilan, karena defisiensi vitamin C akan mempengaruhi struktur plasenta, yang pada gilirannya akan menambah stres oksidatif tubuh dengan akibat buruk pada ibu dan janin.[16]

## 5.4. Perbandingan Kadar MDA Serum pada Kehamilan Preeklampsia dan Non Preeklampsia

Kadar MDA serum pada kedua kelompok penelitian ini didapati berbeda bermakna. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Krishna TS, yang menunjukkan bahwa kadar MDA dan asam urat serum meningkat secara bermakna pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan kelompok perempuan hamil normotensif.[76] Peroksidasi lipid dan pembentukan radikal bebas terjadi dalam tingkat rendah pada kehamilan normal, karena dikendalikan oleh

proses reaksi yang adekuat dari antioksidan yang berupaya mengurangi kerusakan seluler.

Stres oksidatif meningkat secara progresif selama terjadinya preeklampsia karena semakin meningkatnya peroksidasi asam lemak tidak jenuh ganda di dinding sel, yang tidak berhasil ditanggulangi oleh antioksidan tubuh. Proses tersebut akan menghasilkan MDA sebagai salah satu produk akhir yang merupakan cerminan status oksidatif dari sistem biologis. Hal ini merupakan latar belakang mengapa kadar MDA serum lebih tinggi pada preeklampsia. ROS dan radikal anion superoksida yang juga dihasilkan dalam proses tersebut menyebabkan terjadinya destruksi dan disfungsi endotel serta aktivasi platelet dan netrofil.[77, 78]

## 5.5. Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini mengamati adanya pola paternitas pada ibu hamil yang merupakan data penunjang dalam menjelaskan adanya faktor imun yang berperan pada terjadinya preeklampsia.

Penelitian ini juga mempelajari status gizi sebelum ibu hamil, dan pemeriksaan status gizi saat hamil. Hal ini memberi peluang akan terlihatnya keadaan ibu hamil sebelum dan saat hamil sehingga dapat dilakukan penanggulangan dini jika diperlukan. Salah satu contoh adalah memberikan penjelasan tentang pentingnya berat badan atau status gizi sebelum hamil, serta pencapaian kenaikan berat badan tertentu selama kehamilan.

Penelitian ini dilakukan untuk melihat status vitamin C ibu hamil dengan melihat kecukupan asupan vitamin C ibu hamil. Status vitamin C pada ibu hamil dinilai berdasarkan asupan ibu hamil dengan menggunakan kwesioner FFQ semi kuantitatif, yang dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan darah untuk melihat kadar vitamin C serum. Upaya ini dapat menjadi dasar untuk melihat kesesuaian antara asupan vitamin C dengan kadar di dalam darah. Eksplorasi statistik tambahan pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada setiap kelompok non-preeklampsia maupun preeklampsia tidak terlihat adanya korelasi antara asupan vitamin C dengan kadar vitamin C serum. Hal ini dapat disebabkan oleh dua kemungkinan: jumlah sampel sebanyak 26 subjek pada penelitian ini tidak

mencukupi jumlah sampel yang diperlukan sebanyak 44 subjek pada setiap kelompok untuk melakukan uji korelasi dengan paling tidak r=0,4 Selain itu penelitian ini tidak menyelidiki tentang jenis makanan sumber vitamin C dikaitkan dengan konsumsi mentah ataupun cara pengolahan, yang sangat mempengaruhi ketersediaan biologik vitamin C bagi tubuh, yang akan tercermin pada kadar vitamin C serum.

Pemeriksaan kadar MDA serum juga dilakukan untuk melihat adanya indikasi stres oksidatif yang dapat dijadikan acuan berapa besar kerusakan sel yang terjadi di dalam tubuh ibu hamil.

Eksplorasi statistik tambahan menunjukkan bahwa tidak terlihat adanya korelasi antara kadar vitamin C dengan MDA serum, baik pada kelompok non-preeklampsia maupun preeklampsia. Analisa statistik untuk mencari ada tidaknya korelasi dengan paling sedikit r=0,4, memerlukan jumlah sampel 44 pada setiap kelompok. Penelitian ini hanya mendapatkan sampel sebanyak 26 untuk setiap kelompok, berdasarkan perhitungan perbedaan kadar vitamin C maupun MDA serum. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan desain kasus-kontrol.

# BAB 6
# KESIMPULAN DAN SARAN

## 6.1. Kesimpulan

Beberapa hal dapat disimpulkan dari penelitian kadar vitamin C dan malondialdehida serum pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan non-preeklampsia:

1. Kejadian preeklampsia lebih banyak terjadi pada usia yang lebih tua yaitu >35 tahun.
2. Tingkat pendidikan antara perempuan hamil dengan preeklampsia dan non-preeklampsia sama.
3. Usia kehamilan pada perempuan dengan kehamilan preeklampsia sama dengan usia kehamilan non-preeklampsia.
4. Riwayat obstetri yaitu paritas pada kehamilan preeklampsia sama dengan pada kehamilan non-preeklampsia. Riwayat primipaternitas lebih banyak pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan non-preeklampsia.
5. Status LiLA, IMT sebelum hamil dan kenaikan BB selama kehamilan tidak berbeda antara kelompok preeklampsia dibandingkan dengan non-preeklampsia.
6. Vitamin C lebih banyak dikonsumsi oleh perempuan dengan kehamilan non-preeklampsia dibandingkan dengan perempuan preeklampsia
7. Kadar vitamin C serum non-preeklampsia lebih tinggi daripada preeklampsia
8. Kadar MDA serum kelompok preeklampsia lebih tinggi daripada non-preeklampsia

## 6.2. Saran

Berdasarkan penelitian kadar vitamin C dan malondialdehida serum pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan non-preeklampsia, beberapa anjuran dapat dikemukakan sebagai berikut:

1. Perlunya penjelasan bagi perempuan usia subur dan ibu hamil mengenai:

- Adanya stres oksidatif pada kehamilan yang perlu ditanggulangi dengan zat antioksidan yang terangkum dalam kesiapan status gizi yang baik, sebelum kehamilan terjadi.
- Pentingnya mengonsumsi makanan sehat khususnya yang mengandung vitamin C dengan jumlah dan kualitas yang cukup setiap hari, sebelum terjadinya kehamilan maupun selama kehamilan.

2. Pemeriksaan kadar MDA dan vitamin C serum pada awal kehamilan untuk mencegah terjadinya preeklampsia pada ibu hamil dengan risiko preeklampsia tinggi seperti umur >35 tahun, primipaternitas, dan obesitas.
3. Penelitian yang mendata tentang kebiasaan konsumsi ibu hamil akan jenis makanan sumber vitamin C mentah atau diolah, serta cara pengolahan bahan makanan yang dapat berdampak pada rendahnya ketersediaan vitamin C bagi tubuh.

   Penelitian dengan desain kasus-kontrol tentang stres oksidatif serta berbagai zat antioksidan.

## DAFTAR REFERENSI


1. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123:2856-69.

2. Zhang C, Williams MA, King IB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, et al. Vitamin C and the risk of preeclampsia-results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology*. 2002;13:409-16.

3. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;94:23-7.

4. Kaur G, Mishra S, Sehgal A, Prasad R. Alterations in lipid peroxidation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem*. 2008;313:37-44.

5. Sulistyowati S, Abadi S, Wijiati. Ekspresi protein MHC kelas Ib (HLA-G/Qa-2) yang rendah terhadap profil Hsp-70 dan VCAM-1 pada preeklampsia. *Indones J Obstet Gynecol*. 2010;34:103-7.

6. Wulandari R, Firnawati AF. Faktor risiko kejadian preeklampsia berat pada ibu hamil di rsud dr moewardi surakarta. *J Kesehatan*. 2012;5:29-35.

7. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and aclampsia. WHO, editor. Switzerland: WHO; 2011.

8. Tai-Ho H, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. 2006;45(3):189-97.

9. Lanoix D, Hache S, Dube E, Lafond J, Vaillancourt C. Placental disorders in preeclampsia: maternal and perinatal outcomes. In: *Pregnancy disorders and perinatal outcomes* , UAE: Bentham Science Publishers, 2012.

10. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, Zhang X, Zamudio S. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4299-308.

11. Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Human Reproduction Update*. 2010;16:415-31.

12. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009;24:147-58.

13. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359-75.

14. Ming-Huei C, Peng-Hui W. Placentation abnormalities in the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9:37-49.

15. Parveen S, Noor N, Moin S, Arshad Z, Banu N. Oxidative stress and antioxidant enzymes in pre-eclampsia. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol.* 2014;6:5-7.

16. Olayaki LA, Ajao SM, Jimoh GAA, Aremu IT, Soladoye AO. Effect of vitamin C on malondialdehyde (mda) in pregnant nigerian women. *J Basic Appl Scie.* 2008;4:105-8.

17. Rio DD, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular Disease.* 2005;15:316-28.

18. Rodrigo R, Parra M, Bosco C, Fernandez V, Barja P, Guajardo J, et al. Pathophysiological basis for the prophylaxis of preeclampsia through early supplementation with antioxidant vitamins. *Pharmacol Therapeutics.* 2005;107:177-97.

19. Chamy VM, Lepe J, Catalan A, Retamal D, Escobar J, Madrid EM. Oxidative stress is closely related to clinical severity of pre-eclampsia. *Biol Res.* 2006;39:229-36.

20. Cebovic TN, Maric D, Nikolic A, A N-M. Antioxidant status in normal pregnancy and preeclampsia upon multivitamin-mineral supplementation in the region of vojvodina. *International Journal of Biosciense, Biochemistry and Bioinformatics.* 2013;3:138-42.

21. George EM, George JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2010;5:557-66.

22. Wilson R. Pre-eclampsia. In: *Recurrent miscarriage and pre-eclampsia: the roles played by the immune system and antioxidants.* USA: World scientific publishing co, 2004.

23. Norwitz ER, JO S. Hyperyensive disorders of pregnancy. In: *Obstetrics and gynecology at glance.* Somerset: John wiley & sons 2013. 4: 96-7.

24. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Yeo L, Romero R. pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014.

25. Rudra P, Basak S, Patil D, Latoo MY. Recent advances in management of pre-eclampsia. *Brit J Medi Practitioners.* 2011;4:a433.

26. Ghulmiyyah LM, BM S. Gestational hypertension, preeclampsia, and eclampsia. In: *Queenan's management of high-risk pregnancy: an evidence-based approach*. USA: John Wiley & Sons.2012; 280-8.
Diakses dari: http://site.ebrary.com/lib/indonesiau/docDetail.action.

27. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:543-9.

28. George EM, Granger JP. Mechanisms and potential therapies for preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:269-75.

29. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Int Ped Research Foundation, Inc*. 2005;57:1R-7R.

30. Herse F, Lamarca B. Angiotensin II type 1-receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(4).

31. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2010:239-53.

32. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nature clinical practice nephrology*. 2005;1:98-110.

33. Walsh S. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. 2007;18:365-70.

34. Rasmussen KM, Yaktine A. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: Institute of medicine; National research council, 2009.

35. Bilodeau JF. Review: maternal and placental antioxidant response to preeclampsia-impact on vasoactive eicosanoids. *Placenta*. 2014;28:532-8.

36. Redman CWG, Sargent I. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30:538-42.

37. Sanchez-Aranguren L, Prada CE, Riano-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology*. 2014;5:1-11.

38. Khatri M. Circulating biomarkers of oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia and efficacy of antioxidant supplementation. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2013;2:304-10.

39. Gupta S, Agarwal A, Sharma K. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Survey*. 2005;60:807-16.

40. Mateos R, Lecumberri E, Ramos S, Goya L, Bravo L. Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress. Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *J Chromatography B*. 2005;827:76-82.

41. Sankaralingam S. Mechanisms of Endothelial Cell Oxidative Stress in Preeclampsia. Edmonton, Alberta: University of Alberta; 2009.

42. Shaker OG, Sadik NAH. Pathogenesis of preeclampsia: implications of apoptotic markers and oxidative stress. *Human and Experimental Toxicology*. 2013;32:1170-8.

43. Mahan LK, Escott-stump S, JL R. *Krause's food and the nutrition care process*. 13 ed. USA: Elsevier saunders; 2012.

44. Russell RM, PM S. Harrison's principles of internal medicine. 18 ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2012.

45. Levine M, Padayatty S. Vitamin C. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler T, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 11 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 399-413.

46. Gropper SS, Smith JL, JL G. *Advanced nutrition and human metabolism*. USA: Belmont; 2009.

47. Johnston CS. Vitamin C. In: *Present knowledge in nutrition*. Iowa: A john wiley & son 10; 248-60.

48. Milczarek R, Klimek J, Zelewski L. The effects of ascorbate and alpha-tocopherol on the nadph-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria. *Mol Cell Biochem*. 2000;210:65-73.

49. Lu J, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*. 2010;14:840-60.

50. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Tabel Angka Kecukupan Gizi (AKG). 2013. http://gizi.depkes.go.id. (diakses 12 Oktober 2014)

51. Sauberlich H. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. 2 ed. Washington, DC: CRC Press LLC; 1999.

52. Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa, Shankarprasad DS, Suryaprakash G, Ingin JB. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Al Ameen J Med Sci*. 2010;3:38-41.

53. Patil SB, Kodliwadmath MV, Kodliwadmath S. Correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2008;23(1):45-8.

54. Sayyed A, Sontakke A. Study of lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *JKIMSU*. 2013;2:69-76.

55. Suhail M, Suhail S, Gupta BK, Bharat V. Malondialdehyde and antioxidant enzymes in maternal and cord blood, and their correlation in normotensive and preeclamptic women. *J Clin Med Res*. 2009;1(3):150-7.

56. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, P S. *Dasar-dasar metode penelitian klinis*. 4 ed. Jakarta: Sagung Seto; 2011.

57. OxisResearch. Spectrofotometric assay for malondialdehyde. 2001.

58. Biro Pusat Statistik. Perkembangan beberapa indikator utama sosial ekonomi Indonesia. Katalog BPS 2013. http://www.bps.go.id. (diakses 23 November 2014)

59. Gibson R. *Principles of nutritional assessment*. 2 ed: Oxford; 2005.

60. Wignjosastro H. *Ilmu kebidanan*. Edisi 3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo.

61. Lamminpaa R, Vehvilainen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12.

62. Karlsen S, Say L, Souza JP, Houge CJ, Calles DL, Gulmezoglu AM, et al. The relationship between maternal education and mortality among women giving birth in health care institutions: analysis of the cross sectional WHO global survey on maternal and perinatal health. *BMC Public Health* 2011;11:606-15.

63. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2014;14.

64. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. 2014;14:1471-2393.

65. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *NIH Public Access*. 2013;71(01).

66. Li D, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2000;151:57-62.

67. Endeshaw M, Ambaw F, Aragaw A, Ayalew A. Effect of maternal nutrition and dietary habits on preeclampsia: a case-control study. *Int J Clin Med*. 2014;5:1405-16.

68. Zhou A, Xiong C, Hu R, Zhang Y, Bassig BA, Triche E, et al. Pre-Pregnancy BMI, Gestational Weight Gain, and the Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Cohort Study in Wuhan, China. *PLOS ONE*. 2015.

69. Zabih W. *Prepregnancy BMI and preeclampsia review of the literature and public health implications*. Chapel Hill, N.C.: The university of north carolina 2013.

70. Nofrisa PM, Hartini NS, Hakimi M. Kurang asupan vitamin A, C, E dan beta karoten meningkatkan kejadian preeklampsia di rsup dr. sardjito, yogyakarta. *Gizi Indon*. 2010;33(2):136-42.

71. Klemmensen AK, Tabor A, Osterdal ML, Knudsen VK, Halldorsson TI, Mikkelsen TB, et al. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57346 women. *An Int J Obstet Gynaecol*. 2009:964-74.

72. Kiondo P, Wamuyu-Maina G, Wandabwa J, Bimenya GS, Tumwesigye NM, P O. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2014;14:283.

73. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation, the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Pathol*. 2001;158:1713-21.

74. Lalevee S, Lapaire O, Buhler M. miR455 is linked to hypoxia signalling and is deregulated in preeclampsia. *J Cell Death Disease*. 2014;5.

75. Khoigani MG, Paknahad Z, Mardanian F. The relationship between nutrients intake and preeclampsia in pregnant women. *J Res Med Sci*. 2012;17:S210-7.

76. Krishna TS, Rao EV, Sowjanya B, Saseekala A, Naidu JN. Correlation between malondialdehyde (MDA) and uric acid levels in preeclampsia. *Int J Res Med Sci*. 2015;3(6):1443-5.

77. Begum R. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *J Enam Med Col*. 2011;1(2):56-9.

78. Ramana CV. Study of serum malondialdehyde, paraoxonase and lipid profile in pregnancy with pre-eclampsia and normal pregnancy. *IOSR J Pharmacy Biol Sci*. 2014;9(3):pp13-8.

**MANUSCRIPT**

# VITAMIN C AND MALONDYALDEHIDE SERUM LEVEL IN PREECLAMPSIA COMPARED TO NON-PREECLAMPSIA

Dorna Silaban, Drupadi Dillon, Ali Sungkar

## ABSTRACT

Preeclampsia is a pregnancy disorder, occurs after 20$^{th}$ week of pregnancy. It's the cause of unfavourable pregnancy results for mother and her offspring. This study aimed to investigate serum vitamin C and MDA concentrations among preeclamptic and non-preeclamptic pregnant women, of ≥18 years age. This comparative cross sectional study was conducted between March–July 2015 in Tarakan Hospital, Central Jakarta. Consecutive sampling method was used to obtain 52 subjects of preeclampsia and non-preeclampsia groups. Data on socio-demographic, obstetric history, vitamin C intake using semi-quantitative FFQ were obtained by interviewing the subjects. Nutritional status on MUAC, BMI before and weight increment during pregnancy, serum vitamin C and MDA concentrations using spectrophotometric methods, were assessed. No differences on education, parity, gestational age, MUAC and weight increment during pregnancy were observed between the two groups. However, there were significant differences on women's age, vitamin C intake, serum vitamin C and MDA concentrations between the two groups. Women should consume sufficient vitamin C intake before and during pregnancy. A case-control study is proposed.

**Key words** :

Preeclampsia, vitamin c intake, serum vitamin C, serum MDA, Indonesia

## INTRODUCTION

Preeclampsia is a pregnancy-specific disorder characterized by hypertension and proteinuria after 20 weeks of pregnancy.[1] Pregnancy risk factors that lead to the occurrence of preeclampsia such as; nulliparous, African-American race / Africa, the main history of preeclampsia, maternal age during pregnancy (<20 years or>

35 years), family history of preeclampsia, multiple pregnancy, chronic hypertension, chronic renal disease, antiphospholipid antibody syndrome, collagen vascular disease, angiotensinogen gene T235 mutation.[2-5] Causes and mechanisms that initiate the onset of preeclampsia is not known that preeclampsia is known as the disease of theories.[6, 7] At normal placentation, extensive angiogenesis processes required to ensure that the placental blood flow to the fetus is fulfilled.[8] Extravilus trophoblast derived from the fetus will invade the uterine arteries, experienced a shift from epithelial phenotype into a more endothelial phenotype, and in the process will make direct contact with maternal blood. This will lead to the conversion of the maternal spiral arterioles of the small blood vessels with high resistance into the blood vessels dilated with a large capacity.[1]

In preeclampsia, maternal spiral arterioles conversion process is a failure. This failure will result in a decrease in uterine perfusion so that the blood supply to the placenta is inadequate for fetal development. Decreased uterine perfusion is also likely to result in maternal symptoms of preeclampsia.[1] This decrease in uterine perfusion will cause placental ischemia. Placental ischemia that occurs will cause the placenta produces a number of soluble factors released into the maternal circulation.[8] Obesity is a risk factor for preeclampsia, but the mechanism involved is not yet known. Obesity is associated with oxidative stress as well as the circulation of inflammatory markers. There are two important changes associated with preeclampsia that occur in pregnancy, namely: (1) the placenta secrete oxidized lipids and (2) a number of neutrophils increased.[1] Lipid peroxidation caused by disruption of the balance between free radicals and antioxidants would yield the primary lipid peroxidation products such as lipid hydroperoxide and secondary products such as MDA and lipid peroxide.[6, 7] In preeclampsia MDA levels increase beyond the levels in normal pregnant women in the second-trimester of pregnancy.[9] MDA found in plasma, maternal placental tissue and erythrocytes. The degree of severity of the disease correlates with the concentration of MDA in the serum and erythrocytes. The greater the degree of lipid peroxidation, the greater the severity of preeclampsia.

Vitamin C or ascorbic acid functions as an antioxidant by working as an electron donor that is as a reducing agent in intracellular and extracellular in a hydrophilic atmosphere.[10, 11] As antioxidants in preeclampsia, ascorbic free radical trapping most of the plasma in a hydrophilic atmosphere. Ascorbate alone can not act as an antioxidant membrane since ascorbic is too hydrophilic to react with lipid peroxyl radicals in the membrane layer. But ascorbate can protect membranes from lipid peroxidation by increasing the activity of α-tocopherol with a radical reduction of α-tocopherol.[12] Pregnancy with preeclampsia is associated with an increase in lipid peroxidation in maternal and placental circulation. Products of lipid peroxide, MDA increased in preeclamptic patients and decreased antioxidants such as vitamin C. This crossectional study aims to investigate differences of vitamin C and MDA serum concentrations between pregnancy with preeclampsia and pregnancy non-preeclampsia.

## METHODS

This Comparative cross-sectional study was conducted from March–July 2015 Tarakan Hospital, Central Jakarta. The research was started after obtaining permission from Ethics Committee of Faculty of Medicine, University of Indonesia. Minimum sample size necessary to compare the levels of vitamin C and serum MDA in two groups was 26 subjects in each group of non-preeclamptic and preeclampstic. Inclusion criteria were pregnant women aged ≥18 years, gestational age ≥20 weeks, not history of chronic hypertension, diabetes mellitus and renal disease, singleton pregnancy. Preeclampsia fulfills the criteria of preeclampsia of blood pressure ≥140/90 mm Hg with +1 proteinuria using dipstick test.

### Study measurement

Interview was conducted using structured questionnaires to obtain data on subject's characteristics. Blood pressure was measured by using a mercury sphygmomanometer, Nova. Dipstick was used to assess urine protein. Vitamin C intake was assessed using a semiquantitative FFQ method. Anthropometric assessment of study subjects was done based on MUAC and BMI. Non-fasting

blood samples was drawn, centrifuged and then stored in -80° C before biochemical analyses. Serum vitamin C and MDA concentrations were assessed using spectrophotometric methods.

**Statistical analysis**

Data were processed using software Statistical Program for Social Sciences (SPSS) for Windows version 20.0 and Microsoft Excel 2010. Data distribution was checked using Shapiro Wilks test. Data with normal distribution are presented as means and standard deviations, while those with non-normal distribution are presented as medians, and minimum-maximum values. Unpaired t-test or Mann Whitney test was used to compare difference between preeclamptic and non-preeclamptic group. Categorical data were compared using Chi square test.

## RESULTS

There were 52 study subjects recruited, consisting 26 pregnant women with preeclampsia and 26 non-preeclampsia who were willing to participate in this study and signed an informed consent.

**Subject Characteristics based on Age, Education Level, Gestational Age, Parity, MUAC and BMI**

Table 4.1. shows that subject's characteristics based on age was significantly different between preeclamptic and non-preeclamptic group. However, gestational age, BMI before pregnancy, MUAC and weight increment during pregnancy were not significantly different between the two groups. There was 29% of the study subjects with aterm. Although not significantly different, however, there was a tendency that more preeclamptic subjects with MUAC ≥25,6 cm as compared to non-preeclamptic.

Table 4.1. Subject Characteristics based on Age, Gestational Age, BMI and MUAC

| Variable | Preeclampsia Median (min–max) | Non-preeclampsia Median (min–max) | p |
|---|---|---|---|
| Age (year) | 33 (18–40) | 27 (20–40) | 0.002* |
| Gestational Age (wk) | 36.5 (22–41) | 34 (21–41) | 0.127* |
| BMI before pregnancy ($kg/m^{2)}$ | 22.1 (14.2–37.0) | 22.8(17.1–36.5) | 0.876* |
| MUAC (cm) | 26.5 (21–42) | 26.4 (20.5–31.5) | 0.178* |

*Mann-Whitney

Figure 4.2 shows that there was a tendency that preeclampsia with age>35 years was more prevalent (p=0.07) as compared to the non-preeclamptic.

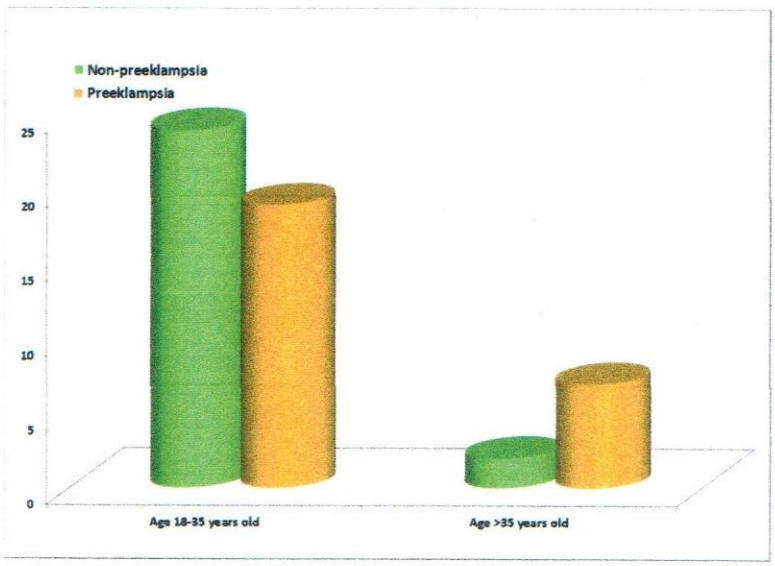



Figure 4.2. Proportion of subject characteristic based on age (p=0,07)

Figure 4.3. shows that there was no significantly different of subjects with low education levels (p = 0.781) among preeclamptic group as compared to non-preeclamptic.

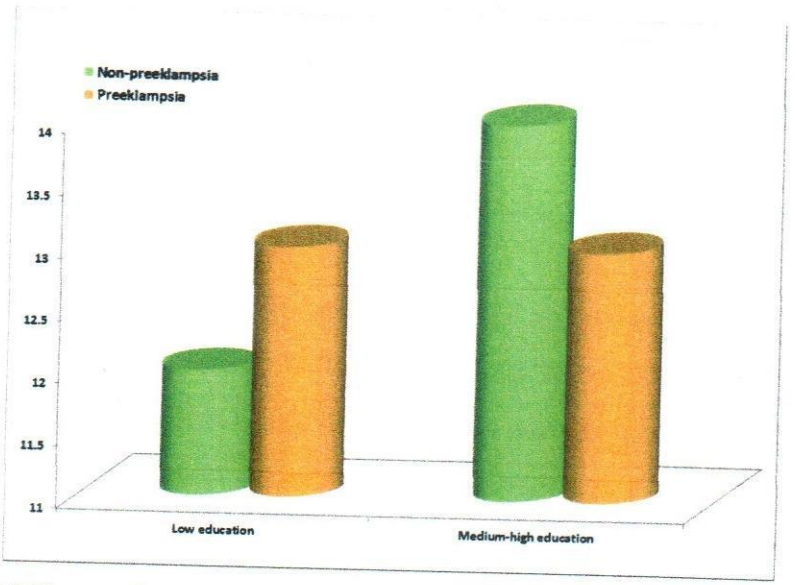



Figure 4.3.Proportion of subject characteristic based on education (p=0,781)

Study subjects with gestational age> 34 weeks were more prevalent in the preeclamptic group as compared to the non-preeclamptic (Figure 4.4.).

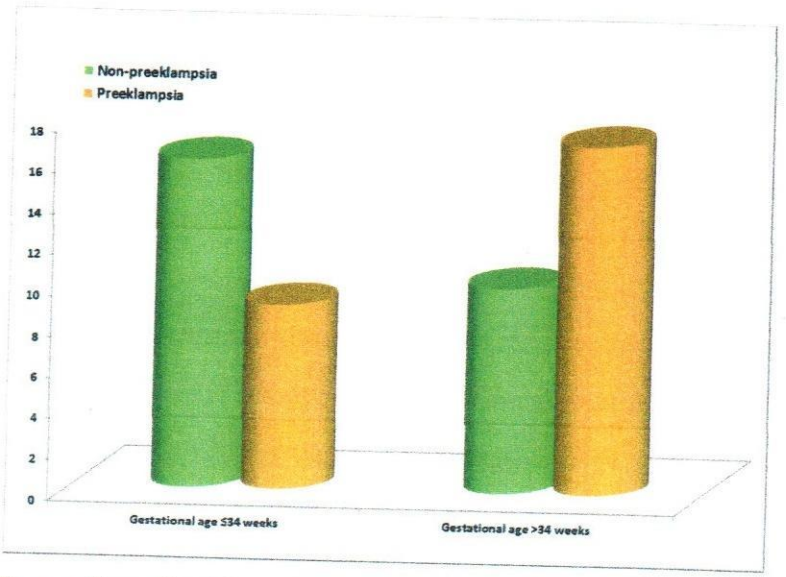



Figure 4.4 Proportion of subject characteristic based on gestational age (p=0,052)

Figure 4.5. shows that primiparous tended to be more prevalent in the non-preeclamptic group as compared to the group of preeclamptic.

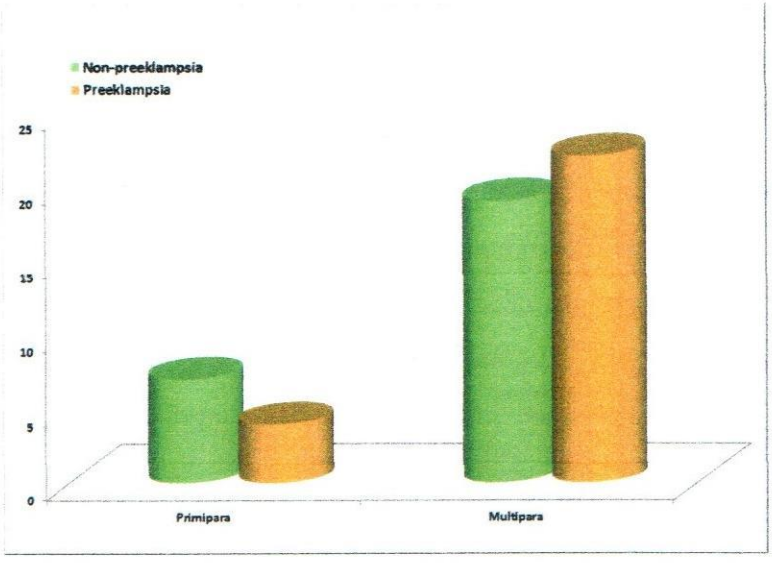



Figure 4.5 Proportion of subject characteristic based on parity (p=0,308)

Exploratory statistics conducted on paternity shows that 10 preeclamptic but only 3 non-preeclamptic subjects were married more once, with p = 0.025 (Figure 4.6).

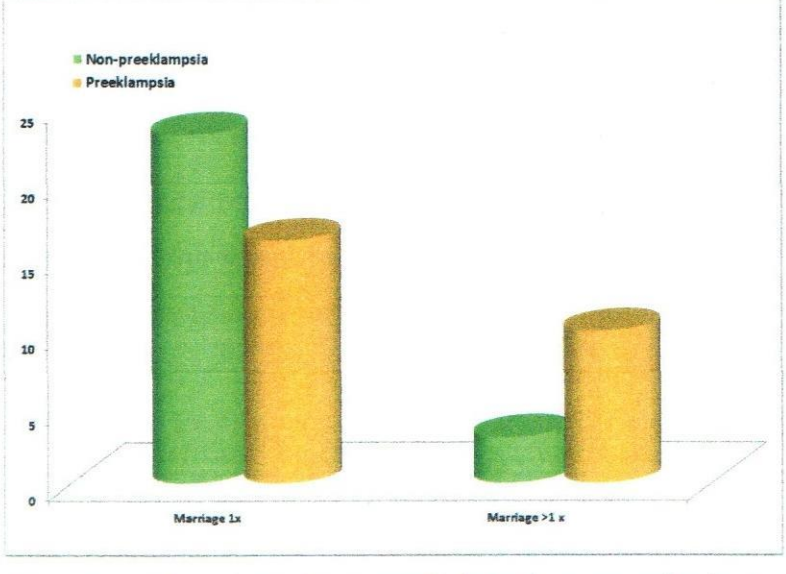



Figure 4.6 Proportion of subject characteristic based on paternity (p=0,025)

### 4.3. Subject Characteristics Based on MUAC, BMI before pregnancy, Body Weight Changes and Nutritional Status

Figure 4.7. showed that preeclamptics tended to experienced more weight gain during pregnancy as compared to non-preeclamptic. There were no study subjects with <5 MUAC percentile.

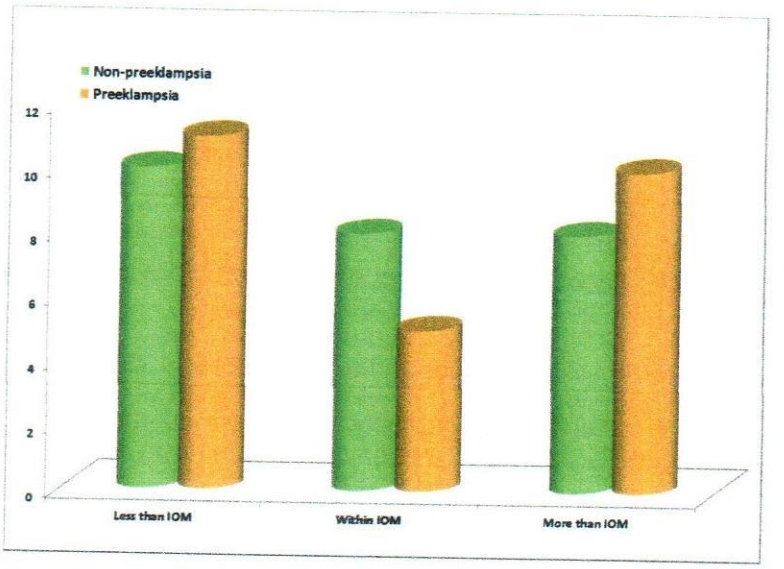



Figure 4.7.Proportion of subject characteristic based on body weight changes (p=0,618)

Table 4.2. shows that there were no significant differences of BMI before pregnancy, MUAC, body weight changes during pregnancy and nutritional status based on MUAC between preeclamptics and non-preeclamptics.

Table 4.2. Subject characteristic based on proportions of BMI before pregnancy and MUAC

| Variable | Preeclampsia n (%) | Non-preeclampsia n (%) | p |
|---|---|---|---|
| BMI before pregnancy | | | 0,927* |
| <18,5 | 4 (15.4) | 3 (11.5) | |
| 18.5–24.9 | 15 (57.7) | 16 (61.5) | |
| 25.0–29.9 | 3 (11.5) | 4 (15.4) | |
| ≥30.0 | 4 (15.4) | 3 (11.5) | |
| MUAC percentile | | | |
| 5–95% | 25(96.2) | 25(96.2) | 0,755* |
| >95% | 1(3.9) | 1(3.9) | |

*Chi-square

## 4.4. Vitamin C Intake, Serum Vitamin C and MDA Concentrations of Study Subjects

Table 4.3. shows vitamin C intake, serum vitamin C and MDA concentrations. There were significant differences between subjects of non-preeclamptic group as compared to those with preeclamptic, based on vitamin C intake, serum vitamin C and MDA concentrations. Intake of vitamin C <85 mg/day was observed among 30% of preeclamptics. There was 2/3 preeclamptics had low serum levels of vitamin C, while 2/3 non-preeclamptic with sufficient levels of serum vitamin C.

Table 4.3. Vitamin C Intake, Serum Vitamin C Serum and MDA Concentrations of Study Subjects

| Intake of vit C | Preeclampsia | Non-Preeclampsia | p | RR |
|---|---|---|---|---|
| Vit C intake (mg)* | 154,8 (27,3–703,8) | 264,80 (94,9–1045,9) | 0,019** | |
| Proportion of vit C intake, n(%) | | | | |
| <85 mg/hari | 8(30,8) | 0(0) | 0,002*** | 2,4 |
| ≥85 mg/hari | 18(69,2) | 26(100) | | |
| Serum vit C concentrations (mg/dL)* | 1,337 (0,976–2,562) | 1,520 (1,011–2,704) | 0,027** | |
| Proportion of serum vit C concentrations, n(%) | | | | |
| 0,4 – 1,5 mg/dL | 19(73,1) | 12(46,2) | 0,048*** | 3,2 |
| >1,5 mg/dL | 7(27) | 14(53,9) | | |
| MDA serum level (nmol/mL)* | 0,479 (0,299–0,791) | 0,355 (0,187–1,001) | 0,03** | |

* Median(minimum-maximum) **Mann-Whitney ***Chi-Square

Exploratory statistical analyses show that there was no correlation between vitamin C intake and serum vitamin C concentration, as well as between serum vitamin C and MDA concentrations in each group of non-preeclamptics ($p = 0.838$ and $p = 0.145$) and preeclamptics ($p = 0.809$ and $p = 0.148$).

## DISCUSSION

### Research subject characteristics

There was significant difference of age between preeclamptic and non-preeclamptic group. More study subjects with over 35 years of age were observed in preeclampsia group as compared to non-preeclampsia group. Lamminpaa's research showed similar results: more preeclamptics were with aged >35 years than ≤35 years. Underlying mechanisms of this risk factor are still far from the current research but is possibly related to the aging of the blood vessels of the uterine.[13]

High education levels tend to be more prevalent among non-preeclamptic group. High education level is associated with socioeconomic and ability to use health facilities such as antenatal care (ANC) during pregnancy. Pregnant women with low level of education usually have limited cost and inability in making judgements related to pregnancy, resulting in a delay in actions how to handle things that are vulnerable during pregnancy, such as preeclampsia.[14]

Gestational age >34 weeks tended to be more prevalent among preeclampsia group as compared to non-preeclampsia group. It maybe associated with decreased dysregulation of angiogenic factors, increased ratio of sFlt-1 and pro-angiogenic PIGF.[15] In addition, preeclampsia occurs in gestational age >34 weeks may be the result of increased susceptibility of maternal blood vessels to normal inflammatory process or to atherosis of the placenta that was initially develop normally.[16]

This study shows the tendency of less primiparity but more in primipaternity among preeclampsia ($p = 0.025$), which is the first pregnancy of new husband, although not the first pregnancy for the women. Changing partners will increase the risk of preeclampsia. This relates to the immunological mechanism in which an antigen from a new partner is a risk factor for preeclampsia.[17, 18]

This study results showed no significant differences between preeclamptic and the non-preeclamptic groups based on the MUAC and of MUAC percentiles. Exploratory statistical analyses showed that there was only a tendency that more subjects of preeclamptic group had MUAC ≥25,6 cm as compared to non-

preeclamptic group. This is in contrast with the results obtained by Endeshaw et al that pregnant women with MUAC ≥25,6 cm will have two times risk of becoming preeclampsia than the compared group.[19]

There was no significant difference between preeclampsia and non-preeclampsia group based on BMI before pregnancy. In contrast with research conducted by Zhou A, which showed that pregnant women with overweight (BMI 25.0–29.9 kg / m2) or obese (BMI ≥30,0 kg / m2) before becoming pregnant have a higher risk for hypertension in pregnancy.[20] Obesity is associated with significant physiological and metabolic changes. Adipose tissue is not only as the accumulation of fat, but also as an active tissue that produces endocrine hormone mediators such as cytokines and adipokines. Mediators such as IL-6, TNF-alpha, CRP are associated with proinflammatory, insulin resistance and oxidative stress that are associated with the pathogenesis of preeclampsia. There are increased levels of proinflammatory mediators, triglycerides, free fatty acids, LDL and HDL levels decrease in obesity. A decrease in the ratio of HDL to LDL and hypertriglyceridemia can lead to a state of atherogenic. Increased levels of free fatty acids and inflammatory cause a condition known as oxidative stress. Excessive oxygen free radicals is associated with the occurrence of further endothelial damage. Increased levels of lipids, cholesterol and triglyceride levels will decrease the body's ability to fight the toxicity and increased oxidative stress that cause endothelial dysfunction.[21]

This study showed that although not significantly different, but there was a tendency that more preeclampsia group had weight gain during pregnancy greater than IOM's recommendation. Nevertheless, the results of this study can not support the idea of Rasmussen KM,[22] because only 1/3 of our study subjects with aterm gestational age. Our data on weight gain during pregnancy did not include weight gain in the whole process of pregnancy.

There was significant difference observed in vitamin C intake between preeclampsia and non-preeclampsia groups. Study subjects women whose vitamin C intake was <85 mg/day had a risk of 2.4 times to experience preeclampsia as compared with pregnant women who take vitamin C ≥85 mg/day. It was very similar to a case-control studies conducted by Zhang C, that pregnant women who

took vitamin C <85 mg/day before and during pregnancy will have two times the risk of becoming preeclampsia as compared with those taking vitamin C ≥85 mg/day.[23] This is also in line with research conducted by Nofrisa, which found that preeclamptics consumed less antioxidants A, C, E and beta carotene than control group.[24] Research conducted by Klemmensen also showed that a low intake of vitamin C (<70 mg/day) was associated with the increasing trend of preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome occurence.[25] This is however, our study was in contrast with experimental research conducted by P Command which provided 1000 mg of vitamin C supplements. In his study, he found no significant differences in the incidence of pre-eclampsia between the group treated as compared to the placebo group.[26]

Endovaskuler trophoblast invasion occurs in two stages; The first stage, invasion into decidua segments of the spiral arteries in pregnancy 8–10 weeks and the second stage, invasion into the myometrium segment in pregnancy 16 – 18 minggu.[27] Deviation interaction of maternal and fetal immunity in the first and second trimester of pregnancy in the uterine wall resulting in disruption of arterial wall invasion by trophoblast cells. This leads to the failure of the spiral arteries and will further decrease placental perfusion and hypoxia. Hypoxia-reoxygenation that occurs in space intervillus will precipitate an increase in oxidative stress and placenta apoptosis.[28]

Human blood plasma contains a set of non-enzymatic antioxidants with low molecular weight to protect blood vessels from oxidative damage. One of them is vitamin C. Vitamin C will immediately react with reactive nitrogen and oxygen.[25] Vitamin C, the most effective defense against free radicals in the peripheral circulation, is the first antioxidant expired during oxidative stress. Increased intake of fruits and vegetables rich in vitamin C may reduce the risk of preeclampsia, through inhibition of LDL oxidation, weakens the ROS products produced by vascular cells and cellular responses to limit the oxidation of LDL. Expression of adhesive molecules that play a very important role in the vascular tone, attenuated when vitamin C intake is increased. Increased intake of vitamin C may also play a role in modulating the endothelial function through regulation of the inflammatory response to oxidative stress.[29]

There was significant difference between the serum levels of vitamin C between preeclampsia group and non-preeclampsia in this study, even though there were no subjects with deficient level of serum vitamin C in both groups. Pregnant women with low serum vitamin C of 0.4–1.5 mg/dL had a risk 3.2 times to experience preeclampsia as compared with pregnant women with serum vitamin C level >1.5 mg/dL. A research that was conducted by Kashinakunti SV presented that serum vitamin C levels hihger in preeclampsia group compared with the non-preeclampsia group.[30] This indicates that in order to reduce the risk of preeclampsia, vitamin C status of a reproductive age women should be enough before the onset of pregnancy. Vitamin C supplementation for women with low serum levels of vitamin C, for those who are planning a pregnancy or those who are pregnant are to be considered.

Vitamin C is a water soluble vitamin that is very easily oxidized and lost along with water soluble during the process of cleaning or processing.[31] This study did not trace the source type of food consumed cooked or raw, as well as ways of processing food sources of vitamin C. Source of fresh food without processing, give a better chance to be the availability of vitamin C to the body, that can be detected in the levels of serum vitamin C. Further research is needed that details the types and processing aspects of vitamin C food sources.

Lower level of serum vitamin C in preeclampsia group is a combination of more amount of vitamin C needed to combat high oxidative stress, low intake, and the type and processing of food sources of vitamin C. Efforts to prevent preeclampsia, can be done through enough/good knowledge about the kind and the food sources of vitamin C as well as proper food processing. It becomes very important for women of childbearing age, especially those who are pregnant or planning a pregnancy.

Normal pregnancy is characterized by a high metabolic demand and an increasing need for tissue oxygenation. This results in an increase in oxidative stress and antioxidant defenses. The process of pregnancy also has an effect on the activity of antioxidant enzymes. One of the important pathological conditions during pregnancy is preeclampsia. Preeclampsia is associated with an increase in lipid peroxidation in the maternal circulation and placenta. Vitamin C is a

hydrophilic molecule that can capture free radicals. Levels of vitamin C is known to decrease during pregnancy. Vitamin C is a water-soluble antioxidant in the cell and plasma, but vitamin C can also be reacted with the plasma membrane radicals by donating electrons to alpha-tocopherol and activities of trans-plasma membrane oxidoreductase. Supplementation of vitamin C is very important in pregnant women due to deficiency of vitamin C, which will affect the structure of plasenta.[32]

Serum MDA levels in both groups in this study was different significantly. This is in line with research conducted by TS Krishna. TS Krishna, who showed that serum MDA and uric acid concentration increased significantly among preeclamptic group compared with the control group.[33] Lipid peroxidation and free radical formation occur in low levels in normal pregnancy, because the process is controlled by an adequate reaction of antioxidants that reduces cellular damage.

Oxidative stress increased progressively during preeclampsia because of the growing peroxidation of polyunsaturated fatty acids in the cellular wall, which did not successfully overcome by the body's antioxidant. The process will produce MDA as a final product that reflects the oxidative status of biological systems. This is the background why preeclamptic subjests have higher serum MDA levels. ROS and superoxide anion radicals are also produced in the process caused the destruction and endothelial dysfunction and activation of platelets and neutrophils.[34, 35]

## Conclusion

In our study, we observed a significant difference based on age of study subjects, whereas no significant differences based on education level, gestational age and parity between the two groups. Non-preeclampsia subjects consumed more vitamin C than preeclampsia, with intake of vitamin C less than RDA was observed more among preeclamptic than non-preeclamptic group. There were no significant differences based on MUAC, BMI between the two groups. Levels of serum vitamin C were higher and levels of serum MDA were lower among non-preeclampsia group than preeclampsia group.

Recommendation of consuming more vitamin C food source to women of reproductive age before, planning to or already pregnant is considered. A case-control study to investigate oxidative stress and the underlying antioxidant status is proposed.

## REFFERENCES


1. George EM, George JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2010;5:557-66.

2. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123:2856-69.

3. Norwitz ER, JO S. Hyperyensive disorders of pregnancy. In: *Obstetrics and gynecology at glance.* Somerset: John wiley & sons 2013. 4: 96-7.

4. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Yeo L, Romero R. pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014.

5. Rudra P, Basak S, Patil D, Latoo MY. Recent advances in management of pre-eclampsia. *Brit J Medi Practitioners.* 2011;4:a433.

6. Tai-Ho H, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2006;45(3):189-97.

7. Lanoix D, Hache S, Dube E, Lafond J, Vaillancourt C. Placental disorders in preeclampsia: maternal and perinatal outcomes. In: *Pregnancy disorders and perinatal outcomes* , UAE: Bentham Science Publishers, 2012.

8. George EM, Granger JP. Mechanisms and potential therapies for preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:269-75.

9. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2010:239-53.

10. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359-75.

11. Walsh S. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism.* 2007;18:365-70.

12. Sanchez-Aranguren L, Prada CE, Riano-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology.* 2014;5:1-11.

13. Lamminpaa R, Vehvilainen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12.

14. Karlsen S, Say L, Souza JP, Houge CJ, Calles DL, Gulmezoglu AM, et al. The relationship between maternal education and mortality among women giving birth in health care institutions: analysis of the cross sectional WHO global survey on maternal and perinatal health. *BMC Public Health* 2011;11:606-15.

15. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2014;14.

16. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. 2014;14:1471-2393.

17. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *NIH Public Access*. 2013;71(01).

18. Li D, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2000;151:57-62.

19. Endeshaw M, Ambaw F, Aragaw A, Ayalew A. Effect of maternal nutrition and dietary habits on preeclampsia: a case-control study. *Int J Clin Med*. 2014;5:1405-16.

20. Zhou A, Xiong C, Hu R, Zhang Y, Bassig BA, Triche E, et al. Pre-Pregnancy BMI, Gestational Weight Gain, and the Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Cohort Study in Wuhan, China. *PLOS ONE*. 2015.

21. Zabih W. *Prepregnancy BMI and preeclampsia review of the literature and public health implications*. Chapel Hill, N.C.: The university of north carolina 2013.

22. Rasmussen KM, Yaktine A. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: Institute of medicine; National research council, 2009.

23. Zhang C, Williams MA, King IB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, et al. Vitamin C and the risk of preeclampsia-results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology*. 2002;13:409-16

24. Nofrisa PM, Hartini NS, Hakimi M. Kurang asupan vitamin A, C, E dan beta karoten meningkatkan kejadian preeklampsia di rsup dr. sardjito, yogyakarta. *Gizi Indon*. 2010;33(2):136-42.

25. Klemmensen AK, Tabor A, Osterdal ML, Knudsen VK, Halldorsson TI, Mikkelsen TB, et al. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-

eclampsia: prospective study among 57346 women. *An Int J Obstet Gynaecol.* 2009:964-74.

26. Kiondo P, Wamuyu-Maina G, Wandabwa J, Bimenya GS, Tumwesigye NM, P O. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Pregnancy & Childbirth.* 2014;14:283.

27. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation, the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2001;158:1713-21.

28. Lalevee S, Lapaire O, Buhler M. miR455 is linked to hypoxia signalling and is deregulated in preeclampsia. *J Cell Death Disease.* 2014;5.

29. Khoigani MG, Paknahad Z, Mardanian F. The relationship between nutrients intake and preeclampsia in pregnant women. *J Res Med Sci.* 2012;17:S210-7.

30. Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa, Shankarprasad DS, Suryaprakash G, Ingin JB. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Al Ameen J Med Sci.* 2010;3:38-41.

31. Mahan LK, Escott-stump S, JL R. Krause's food and the nutrition care process. 13 ed. USA: Elsevier saunders; 2012.

32. Olayaki LA, Ajao SM, Jimoh GAA, Aremu IT, Soladoye AO. Effect of vitamin C on malondialdehyde (mda) in pregnant nigerian women. *J Basic Appl Scie.* 2008;4:105-8.

33. Krishna TS, Rao EV, Sowjanya B, Saseekala A, Naidu JN. Correlation between malondialdehyde (MDA) and uric acid levels in preeclampsia. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(6):1443-5.

34. Begum R. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *J Enam Med Col.* 2011;1(2):56-9.

35. Ramana CV. Study of serum malondialdehyde, paraoxonase and lipid profile in pregnancy with pre-eclampsia and normal pregnancy. *IOSR J Pharmacy Biol Sci.* 2014;9(3):pp13-8.

Lampiran 1: Formulir A

## Lembar Informasi Penelitian

Judul Penelitian :

Kadar vitamin C dan malondialdehida serum pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan non-preeklampsia

Yth. Ibu

Preeklampsia merupakan salah satu kelainan yang terjadi pada ibu hamil dengan usia kehamilan ≥20 minggu. Salah satu penyebab timbulnya preeklampsia adalah terjadinya stres oksidatif berlebihan selama hamil. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Stres oksidatif yang terjadi akan menghasilkan berbagai zat yang salah satunya adalah malondialdehida. Malondialdehida ini merupakan salah satu penanda terjadinya kerusakan jaringan di dalam tubuh. Stress oksidatif yang timbul dapat diatasi salah satunya dengan adanya vitamin C pada tubuh. Vitamin C merupakan vitamin yang terdapat dalam makanan kita sehari-hari. Vitamin C berfungsi salah satunya untuk menetralkan radikal bebas penyebab stres oksidatif sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya preeklampsia.

Pada bulan Maret– Juli 2015 dilakukan penelitian kadar vitamin C dan MDA serum pada pasien preeklampsia dengan pasien hamil yang bukan preeklampsia. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Apabila ibu bersedia ikut serta dalam penelitian ini, maka akan dilakukan wawancara dan pemeriksaan antara lain :

1. Wawancara untuk mengetahui usia, usia kehamilan, paritas, tingkat pendidikan, asupan makanan, dan riwayat penyakit yang pernah atau sedang diderita.
2. Pengukuran lingkar lengan atas untuk mengetahui status gizi
3. Pengukuran tinggi badan dan berat badan
4. Pemeriksaan laboratorium, akan dilakukan dengan pengambilan darah sebanyak 5 ml dari lengan kanan atau kiri. Tindakan pengambilan itu akan

mengakibatkan rasa nyeri sedang, kadang-kadang bisa terjadi bengkak, kemerahan/kebiruan atau infeksi yang akan sembuh dalam beberapa hari. Hal ini dapat dikurangi dengan pengambilan darah oleh tenaga berpengalaman.

5. Pemeriksaan urin.

Manfaat bagi Ibu jika mengikuti penelitian ini adalah ibu mengetahui apakah makanan yang dikonsumsi sudah menyediakan vitamin yang cukup, khususnya vitamin C atau masih perlu ditambah dengan multivitamin sehingga dapat mencegah terjadinya preeklampsia pada kehamilan berikutnya.

Keikutsertaan Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela dan tidak ada paksaan sama sekali. Seluruh data yang diperoleh selama penelitian ini bersifat rahasia. Seluruh biaya pemeriksaan dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

Apabila Ibu bersedia ikut dalam penelitian ini, kami meminta kesediaannya untuk menandatangani lembar persetujuan menjadi peserta dalam penelitian ini. Bila masih terdapat hal-hal yang belum jelas, dapat menghubungi dr Dorna di nomor hp 082160654033. Atas kesediaan Ibu kami ucapkan banyak terima kasih.

Lampiran 2: Formulir B

**Lembar Persetujuan (Informed Consent)**

**DEPARTEMEN ILMU GIZI PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK**

**PROGRAM PASCA SARJANA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**

**SURAT PERSETUJUAN MENJADI PESERTA PENELITIAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Usia :

No Telepon :

Alamat:

Setelah mendapat keterangan dan mengerti manfaat penelitian tersebut dibawah ini yang berjudul :

**"Kadar vitamin C dan malondialdehida serum pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan non-preeklampsia"**

Menyatakan dengan sukarela menyetujui untuk ikut serta dalam penelitian tersebut dengan catatan apabila sewaktu-waktu dirugikan dalam bentuk apapun, berhak membatalkan persetujuan ini.

Jakarta,

Mengetahui
Peneliti,

( )

Menyetujui
Peserta penelitian,

( )

Lampiran 3: Formulir C

## Lembar Seleksi Subjek Penelitian

Kode Subyek :

Tanggal Pemeriksaan :

Nama :

Tanggal Lahir/umur :

Alamat :

**Kriteria penerimaan** **Ya** **Tidak**

**Subyek non preeklampsia**

1. Perempuan hamil usia ≥18 tahun dengan usia kehamilan ≥20 minggu
2. Tidak menderita preeklampsia atau eklampsia
3. Tidak memiliki riwayat hipertensi kronik, diabetes melitus dan penyakit ginjal sebelum atau pada saat kehamilan sekarang
4. Hamil tunggal, hidup, intra uterin

**Subyek dengan preeklampsia**

1. Perempuan hamil usia ≥18 tahun dengan usia kehamilan ≥20 minggu
2. Memenuhi kriteria preeklampsia
3. Tidak memiliki riwayat hipertensi kronik, diabetes melitus dan penyakit ginjal sebelum atau pada saat kehamilan sekarang
4. Hamil tunggal, hidup, intra uterin

**Kriteria penolakan**

Subjek penelitian yang tidak memenuhi prosedur penelitian sampai selesai akan dianggap *drop out.*

Kesimpulan : terpilih / tidak terpilih menjadi subyek penelitian

Lampiran 4: Formulir D

## Lembar Karakteristik Subyek Penelitian

Nama :

Tanggal lahir/usia :

Usia kehamilan :

Paritas :

Riwayat kehamilan dan persalinan :

Alamat :

No Telepon :

Tingkat Pendidikan :

1. Rendah: buta huruf, tidak sekolah, tamat/tidak tamat SD, tamat/tidak tamat SMP, dan tidak tamat SLTA atau yang sederajat
2. Sedang: tamat SLTA atau yang sederajat, tidak tamat perguruan tinggi/akademi
3. Tinggi: tamat perguruan tinggi/akademi

Lampiran 5: Formulir E

## LEMBAR PENILAIAN FREKUENSI ASUPAN MAKANAN

**Kode subyek :**

**Nama :**

| No | Bahan Makanan | Frekuensi | | | | Jumlah | | Cara penyaji-an |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | x/hari * | x/minggu * | /bulan * | Jarang/ tidak pernah | URT | G | |
| 1. | **Sayuran** | | | | | | | |
| | Bayam masak | | | | | | | |
| | Buncis masak | | | | | | | |
| | Brokoli | | | | | | | |
| | Cabe merah | | | | | | | |
| | Cabe hijau | | | | | | | |
| | Daun melinjo | | | | | | | |
| | Daun singkong | | | | | | | |
| | Daun Katuk | | | | | | | |
| | Jagung rebus | | | | | | | |
| | Kacang kedelai | | | | | | | |
| | Kembang Kol | | | | | | | |
| | Kacang panjang | | | | | | | |
| | Kentang goreng | | | | | | | |
| | Kangkung | | | | | | | |
| | Labu | | | | | | | |
| | Labu siam | | | | | | | |
| | Lobak | | | | | | | |
| | Melinjo | | | | | | | |
| | Oyong/gambas | | | | | | | |
| | Singkong | | | | | | | |
| | Tauge | | | | | | | |
| | Tomat | | | | | | | |
| | Terong | | | | | | | |

Ket : * Isi dengan angka

| No | Bahan Makanan | Frekuensi* | | | | Jumlah | | Cara penyajian |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | x/hari * | x/minggu * | x/bulan * | Jarang/ Tidak pernah | URT | G | |
| | Ubi jalar merah | | | | | | | |
| | Ubi jalar putih | | | | | | | |
| | Wortel | | | | | | | |
| **2.** | **Buah-buahan** | | | | | | | |
| | Alpukat | | | | | | | |
| | Apel | | | | | | | |
| | Anggur | | | | | | | |
| | Bengkuang | | | | | | | |
| | Belimbing | | | | | | | |
| | Jambu air | | | | | | | |
| | Jambu biji | | | | | | | |
| | Jeruk | | | | | | | |
| | Kedondong | | | | | | | |
| | Ketimun | | | | | | | |
| | Mangga | | | | | | | |
| | Melon | | | | | | | |
| | Nanas | | | | | | | |
| | Pepaya | | | | | | | |
| | Pisang | | | | | | | |
| | Rambutan | | | | | | | |
| | Salak | | | | | | | |
| | Sawo | | | | | | | |
| | Semanngka | | | | | | | |
| **3** | **Makanan/ minuman lain** | | | | | | | |
| | Susu sapi | | | | | | | |

Ket : * isi dengan angka

- Konsumsi suplemen/multivitamin: ya/tidak

- Jika ya, nama suplemen/multivitamin:....

Lampiran 6: Formulir F

## Lembar Pemeriksaan Antropometri dan Tekanan Darah

Hari/tanggal :

Nama subyek :

Kode subyek :

Tabel pengukuran LiLA

| Pengukuran I (cm) | Pengukuran II (cm) | Rata-rata (cm) |
|---|---|---|
| | | |

Tabel pengukuran tinggi badan dan berat badan

| | Pengukuran I | Pengukuran II | Rata-rata |
|---|---|---|---|
| TB (cm) | | | |
| BB (kg) | | | |

*BB sebelum hamil =...kg

Tabel pengukuran tekanan darah

| Pengukuran I (mm Hg) | Pengukuran II (mm Hg) | Rata-rata (mm Hg) |
|---|---|---|
| | | |

## Formulir Pemeriksaan Laboratorium

Hari/tanggal :

Nama subyek :

Kode subyek :

Lembar hasil pemeriksaan laboratorium darah

| No | Kadar vitamin C serum (mg/dl) | Kadar MDA serum (nmol/mL) | Keterangan |
|---|---|---|---|
| | | | |

Lembar hasil pemeriksaan laboratorium urin

| No | Dipstick | | | | Keterangan |
|---|---|---|---|---|---|
| | +1 | +2 | +3 | +4 | |
| | | | | | |

Lampiran 9

## Prosedur Pemeriksaan Laboratorium Kadar MDA

Metode: Spektofotometri menggunakan Bioxytech MDA/586

Prinsip: Satu molekul MDA berikatan dengan 2 molekul *chromogenic Nnethyl/2/phnylindole* (R1,NMPI) membentuk pewarna *carbocyanine* yang stabil.

Langkah pelaksanaan:

1. Persiapan reagen
   Dilakukan pengenceran larutan R1: yaitu dengan menambahkan 6 mL metanol 100% ke dalam 18 mL reagen R1
2. Persiapan MDA standar
   Standar MDA pada metode ini digunakan *tetramethoxypropane* (TMOP) karena MDA bersifat tidak stabil. T*etramethoxypropane* akan dihidrolisis selama inkubasi dalam suasan asam pada suhu 45℃ sehingga akan dibentuk MDA. Kemudian dilakukan pengenceran TMOP dengan menggunakan air untuk mencapai konsentrasi 0,250 µM/L, 0,500 µM/L, 0,800 µM/L, 1,00 µM/L, 1,5 µM/L, 2,0 µM/L, 2,5 µM/L, 3,0 µM/L dan 6,0 µM/L. Sedangkan untuk standar konsentrasi 0,000 digunakan air. (µM/L = nmol/mL)
3. Pengerjaan sampel dan standar
   a. Dilakukan penambahan 11 µL *butylated hydroxytoluene* (BHT) pada setiap tabung uji.
   b. Kemudian ditambahkan 210 µL sampel plasma atau standar pada setiap tabung uji
   c. Selanjutnya ditambahkan 5,3 µL asam klorida (HCl) pada setiap tabung uji, tutup lalu divortexing. Kemudian dilakukan inkubasi pada suhu 60℃ selama 80 menit.
   d. Dilakukan pendinginan pada suhu ruangan, kemudian ditambahkan 680 µL reagen R1 pada setiap tabung uji, lalu divortexing kembali
   e. Kemudian setiap tabung uji disentrifuge pada 13000g selama 5 menit
   f. Selanjutnya dilakukan pemindahan masing-masing 660 µL supernatan ke dalam tabung uji yang baru
   g. Kemudian ditambahkan 115 µL HCl ke dalam tabung uji, tutup, dan divortexing kembali
   h. Dilakukan inkubasi pada suhu 45℃ selama 60 menit
   i. Kemudian setiap tabung uji disentrifuge pada 13000g selama 5 menit
   j. Kemudian supernatan dipindahkan ke dalam *cuvette*
   k. Setelah itu dilakukan pengukuran absorbansi menggunakan spektrofometer Nanodrop 2000C dan dicatat spektrum yang tampak dari 400 nm dengan interval 0,5 nm

Lampiran 10

# Lembar Ijin Penelitian dari Komite Etik

**Komite Etik Penelitian Kesehatan**
**Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia**
**Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo**
*Health Research Ethics Committee*
*Faculty of Medicine Universitas Indonesia*
*Cipto Mangunkusumo Hospital*
Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat 10430. Telp. 021-3157008. E-mail: ec_fkui@yahoo.com

Nomor : 63 /UN2.F1/ETIK/2015

## KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

## ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:*

**"Kadar Vitamin C dan Malondialdehid Serum pada Kehamilan Preeklampsia Dibandingkan dengan Kehamilan Non-Preeklampsia".**

***Peneliti Utama*** : **dr. Dorna Yanti Lola Silaban**
*Principal Investigator*

***Nama Institusi*** : **Ilmu Gizi FKUI/RSCM**
*Name of the Institution*

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
*And approved the above-mentioned protocol*

2 6 JAN 2015
Ketua
Chairman

**Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK**

***Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan**
****Peneliti berkewajiban**
1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila
   a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
   b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

# DAFTAR RIWAYAT HIDUP

| | |
|---|---|
| Nama | : dr. Dorna Yanti Lola Silaban |
| Tempat & tanggal lahir | : Pematang Siantar, 01 Februari 1983 |
| Agama | : Kristen Protestan |
| Status | : Menikah |
| Nama Orang Tua | : Parluhutan Silaban dan Nurlela br. Simanjuntak |
| Nama Suami | : Dedy Hendro Tampubolon |
| Nomor telepon | : 082160654033 |
| Alamat email | : dornasilaban@gmail.com |
| Riwayat pendidikan | : SD RK Budi Mulia 3 Pematangsiantar, 1989-1995 |
| | SMP Negeri 8 Pematangsiantar, 1995-1998 |
| | SMU RK Budi Mulia Pematangsiantar, 1998-2001 |
| | Pendidikan Dokter FK USU, 2002-2008 |
| Riwayat Pekerjaan | : Dokter Umum Klinik Medan, 2008-2009 |
| | Dosen Akper Medistra Lubuk Pakam, 2009 |
| | Dokter Praktek Pribadi Balikpapan, 2009-2010 |
| | Dokter PTT Pakpak Barat SUMUT, 2011- 2012 |
| Organisasi | : Anggota Ikatan Dokter Indonesia |