

Sistem perawatan  
artikel perku jales.

Artikel konseptual ini  
berada di antara  
artikel penelitian

## Peroksidasi Lipid dan Stress Oksidatif pada Preeklampsia

### Lipid Peroxidation and Oxidative Stress in Preeclampsia

Bambang Setiawan\*, Dina Aulia Insani\*\*

\*Dokter Muda-Bagian Kimia Kedokteran/

Kelompok Studi Radikal Bebas dan Pemanfaatan Bahan Alam

\*\*Mahasiswa Kedokteran

FK Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan

#### Abstract

*Preeclampsia is a pregnancy complication which idiopathic case. One of research topic about preeclampsia explains that preeclampsia caused by endothelial dysfunction. In fact, endothelial dysfunction linked with lipid peroxidation. Lipid peroxidation happens in plasma and placenta. Lipid peroxidation consist of three steps, they are initiation, propagation, and termination. Lipid peroxidation can initiate by Reactive Oxygen Species and catalyzed by metal. Beside that, lipid peroxidation can initiate oxidative stress.*

*Key words: preeclampsia- lipid peroxidation- oxidative stress*

#### Abstrak

Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan dengan penyebab yang belum jelas. Salah satu kajian penelitian tentang penyebab preeklampsia menerangkan bahwa preeklamsi disebabkan oleh disfungsi endotel. Disfungsi endotel ternyata berkaitan dengan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid terjadi di dalam plasma maupun plasenta. Peroksidasi lipid terdiri atas tiga tahap yakni inisiasi, propagasi dan terminasi. Peroksidasi lipid dapat diinisiasi oleh Senyawa Oksigen Reaktif serta dikatalisis oleh logam. Selain itu, peroksidasi lipid juga dapat mencetuskan stress oksidatif.

Kata kunci: preeklampsia-peroksidasi lipid-stress oksidatif

## Pendahuluan

Preeklampsia merupakan kelainan progresif yang hanya terjadi pada kehamilan. Kelainan tersebut dicirikan oleh tekanan darah tinggi, pembengkakan pada ekstremitas bawah, dan proteinuria.<sup>1,2</sup> Di dunia, insidensi preeklampsia sebesar 3%-10% dari seluruh kehamilan.<sup>3</sup> Berbeda dengan dunia berkembang, preeklampsia merupakan salah penyebab kematian ibu sebesar 20-80%.<sup>4</sup> Disamping itu, preeklampsia juga dapat menyebabkan persalinan prematur dan retardasi pertumbuhan janin.<sup>5</sup> Meskipun demikian, hingga saat ini patofisiologi belum diketahui secara jelas.<sup>6</sup>

Berbagai penelitian berusaha mengungkap patofisiologi preeklampsia, salah satunya adalah teori radikal bebas. Berdasarkan teori ini, patofisiologi preeklampsia didasarkan atas ketidakseimbangan antara peningkatan peroksida lipid dan penurunan antioksidan, yang selanjutnya dapat meningkatkan stress oksidatif di dalam tubuh.<sup>7,8</sup>

Istilah stress oksidatif digunakan untuk menggambarkan keadaan konsentrasi redoks seluler. Keadaan ini terjadi ketika keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan mengalami perubahan akibat produksi Senyawa Oksigen Reaktif (SOR) yang berlebih dan atau gangguan mekanisme pertahanan antioksidan seluler. Kerusakan yang terjadi sebagai akibat stress oksidatif disebut kerusakan oksidatif.<sup>10</sup> Kemungkinan keterlibatan senyawa oksigen reaktif bebas dan peroksidasi lipid telah menjadi objek penelitian yang intensif sehingga peningkatan peroksidasi lipid diduga berperan dalam patogenesis preeklampsia.<sup>11</sup> Pada makalah ini akan dibahas peroksidasi lipid pada preeklampsia serta dampaknya dalam memicu stress oksidatif di dalam tubuh.

## Stress Oksidatif dan Disfungsi Endotel Pada Preeklampsia

Bukti klinis dan biokimiawi menegaskan bahwa gangguan fungsi sel endotel yang normal merupakan penyebab primer dalam patogenesis preeklampsia.<sup>12,13</sup> Selain itu, pada preeklampsia juga ditemukan adanya peningkatan pembentukan SOR, kenaikan stress oksidatif, dan peningkatan peroksidasi lipid di dalam plasenta.<sup>6</sup> Bahkan, stress oksidatif diduga berperan sangat bermakna pada mekanisme patologis penyebab disfungsi endotel.<sup>3</sup>

Kerusakan endotel vaskular diduga berperan dalam mekanisme patofisiologi preeklampsia. Kerusakan endotel vaskular tersebut melibatkan SOR sebagai perantara peroksidasi lipid.<sup>8</sup> Berbagai hipotesa telah diajukan untuk menjelaskan kerusakan endotel vaskular pada preeklampsia. Penurunan perfusi plasenta dipercaya merupakan mediator terjadinya disfungsi endotel pada preeklampsia. Penurunan perfusi plasenta akan diikuti oleh stress oksidatif.<sup>6</sup> Selain penurunan perfusi plasenta, abnormalitas imun juga dapat mengakibatkan aktivasi seluler dan pelepasan senyawa yang dapat merubah disfungsi endotel vaskular maternal. Aktivasi neutrofil akan disertai pelepasan SOR yang dapat mempengaruhi disfungsi endotel secara langsung maupun tidak langsung melalui peroksidasi lipid.<sup>14</sup>

## Peran Senyawa Oksigen Reaktif

Senyawa Oksigen Reaktif merupakan senyawa turunan oksigen yang lebih reaktif dibandingkan oksigen pada kondisi dasar (*ground state*).<sup>11</sup> Senyawa Oksigen Reaktif tidak hanya terdiri atas molekul oksigen tanpa pasangan elektron seperti radikal hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ ), radikal superoksida ( $\text{O}_2\cdot^-$ ), dan nitrit oksida ( $\text{NO}\cdot$ ), tetapi juga molekul reaktif yang memiliki elektron berpasangan. Molekul oksigen yang memiliki elektron berpasangan tersebut diantaranya, hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), asam hipoklorous ( $\text{HOCl}$ ), dan anion peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ).<sup>3</sup>

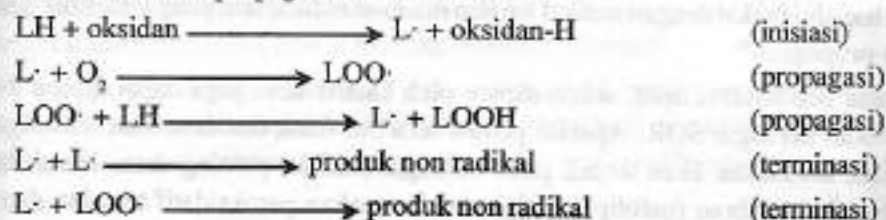
Nitrit oksida ( $\text{NO}\cdot$ ) berperan penting pada pengaturan aliran darah fetal-plasenta. Ketika  $\text{NO}\cdot$  diinaktivasi oleh radikal superoksida, akan terjadi penurunan aktivitasnya. Selain itu, proses inaktivasi tersebut dapat membentuk anion peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ). Peroksinitrit merupakan oksidan yang sangat kuat terhadap berbagai biomolekul. Peroksinitrit akan memicu peroksidasi lipid, menghambat sistem transpor elektron, dan mengoksidasi gugus sulfhidril pada protein.<sup>9</sup> Hal ini juga didukung penelitian peningkatan radikal superoksida pada preeklampsia.<sup>8</sup>

Stress oksidatif melalui pembentukan peroksinitrit merupakan salah satu penyebab disfungsi vaskular di dalam plasenta. Teknik *immunostaining* memperlihatkan adanya peningkatan eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*), penurunan SOD (*Superoksida Dismutase*) dan peningkatan nitrotirosin. Hal ini membuktikan adanya peningkatan pembentukan peroksinitrit pada vaskular maternal dengan preeklampsia.<sup>13</sup>

## Peroksidasi Lipid Pada Preeklampsia

Terdapat banyak bukti bahwa SOR dan peroksida lipid dihasilkan pada preeklampsia dan berperan dalam patogenesisnya. Meskipun alasan faktor pemicu peroksidasi lipid belum diketahui secara lengkap, akan tetapi penelitian El-Salhy<sup>16</sup> telah membuktikan bahwa peroksidasi lipid dapat dipicu oleh defisiensi antioksidan di dalam plasenta. Konsentrasi produk akibat oksidasi SOR di plasma dilaporkan lebih tinggi pada preeklampsia sejak sebelum muncul gejala dan menunjukkan korelasi dengan tekanan darah. Kadar peroksida lipid meningkat secara bermakna pada preeklampsia dibandingkan kehamilan normotensi.<sup>1</sup>

Peroksidasi lipid yang diperantarai SOR mempunyai tiga komponen utama reaksi, yakni reaksi inisiasi, propagasi dan terminasi:<sup>11,17</sup>



**Inisiasi.** Lipid dinyatakan sebagai LH dan biasanya berupa asam lemak tak jenuh ganda. Peroksidasi asam lemak tak jenuh merupakan reaksi rantai radikal bebas yang diinisiasi oleh abstraksi atom hidrogen pada gugus metilen rantai asam lemak.<sup>13</sup>

Besi merupakan katalis peroksidasi lipid yang bersifat merusak. Besi dapat memicu dan memperkuat peroksidasi lipid. Tahap inisiasi dapat dipicu oleh dua mekanisme yang bergantung pada besi. Kedua mekanisme tersebut terdiri atas mekanisme yang bergantung radikal hidrosil dan tidak bergantung radikal hidrosil. Pada mekanisme bergantung radikal hidrosil, peroksidasi lipid dipicu oleh radikal hidrosil yang dibentuk pada reaksi Fenton dengan besi sebagai reaktan. Pada mekanisme tidak bergantung radikal hidrosil, peroksidasi lipid dipicu oleh kompleks besi-oksigen, berupa ion perferil dan feril.<sup>17</sup>

**Propagasi.** Kecepatan reaksi propagasi ditentukan oleh energi disosiasi ikatan karbon-hidrogen rantai lipid. Ikatan karbon-hidrogen yang paling lemah terletak pada posisi metilen *bis*-allylik, dengan energi ikatan karbon-hidrogen sebesar 75 kkal/mol dibandingkan energi pada posisi alkil C-H sebesar 101 kkal/mol.<sup>11</sup>

Apabila radikal karbon bereaksi dengan oksigen, akan terbentuk radikal peroksil. Radikal peroksil dapat mengabstraksi atom hidrogen pada lipid yang lain. Apabila terjadi abstraksi atom hidrogen lipid lain oleh radikal peroksil, akan terbentuk lipid hidroperoksida. Lipid hidroperoksida adalah produk primer peroksidasi yang bersifat sitotoksik. Melalui pemanasan atau reaksi yang melibatkan logam, lipid hidroperoksida akan dipecah menjadi produk peroksidasi lipid sekunder, yakni radikal lipid alkoksil dan peroksi lipid. Radikal lipid alkoksil dan lipid peroksil juga dapat menginisiasi reaksi rantai lipid selanjutnya. Selain itu, radikal lipid alkoksil akan melangsungkan reaksi *beta cleavage* membentuk aldehid sitotoksik dan genotoksik.<sup>18</sup>

Aldehid pada produk tersebut terlibat pada sebagian besar patofisiologi terkait stress oksidatif pada sel maupun jaringan dan merupakan produk akhir peroksidasi lipid. Meskipun sebagai produk akhir, secara kimiawi aldehid tersebut tetap aktif dan mempunyai kereaktifan terhadap berbagai biomolekul, termasuk protein dan fosfolipid. Reaktivitas aldehid terhadap biomolekul ternyata berkaitan dengan patogenesis preeklampsia.<sup>19</sup>

**Terminasi.** Radikal karbon yang terbentuk pada reaksi inisiasi cenderung menjadi stabil melalui reaksi dengan radikal karbon maupun radikal lain yang terbentuk pada tahap propagasi.<sup>11</sup>

Pada peroksidasi lipid, selain dipicu oleh katalis besi, juga dapat dipicu dan dihasilkan berbagai SOR. Apabila proses tersebut tidak diredam oleh *scavenger* alamiah, kerusakan akan terjadi pada berbagai struktur penting asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid. Selain itu, kerusakan peroksidatif tersebut dapat dirambatkan oleh reaksi rantai berulang.<sup>20</sup>

Pada preeklampsia, peroksidasi lipid yang terjadi bersifat *eksaserbasi* dan bukan semata akibat hipertensi.<sup>21</sup> Bahkan peningkatan peroksidasi lipid terjadi di dalam sirkulasi maternal maupun plasenta.<sup>9</sup> Peroksida lipid bersifat sitotoksik terhadap sel endotel, sehingga peningkatan kadar MDA dapat mengindikasikan keterlibatan disfungsi endotel dalam patofisiologi preeklampsia.<sup>16</sup>

### Parameter Stress Oksidatif Pada Preeklampsia

Dalam sistem biologis, stress oksidatif dapat diukur dengan mengukur aktivitas antioksidan endogen maupun produk kerusakan oksidatif pada biomolekul. Stress oksidatif dapat menyebabkan penurunan aktivitas antioksidan endogen dan atau peningkatan produk kerusakan oksidatif.

MDA merupakan salah satu dari berbagai produk dekomposisi lipid hidroperoksida sebagai indeks peroksidasi lipid. Pada kehamilan normal, kadar MDA tidak berubah sepanjang masa kehamilan. Sebaliknya, pada preeklampsia, kadar MDA meningkat pada minggu 26-34 kehamilan dengan puncak pada minggu 30-34 masa kehamilan. Selain itu, kadar MDA juga sebanding dengan derajat keparahan preeklampsia.<sup>16</sup>

Isoprostan merupakan senyawa mirip prostaglandin yang baru ditemukan serta merupakan produk yang dibentuk secara *in vivo* pada peroksidasi non-enzimatik asam arakhidonat yang dikatalisis oleh SOR. Isoprostan dapat dipertimbangkan sebagai penanda stress oksidatif dan peroksidasi lipid endogen yang akurat. Isoprostan dibentuk secara *in situ*, teresterifikasi di fosfolipid, dan kemudian dilepaskan dalam bentuk bebas oleh enzim fosfolipase. Isoprostan beredar di sirkulasi melalui ikatan dengan lipoprotein.<sup>21</sup>

Isoprostan merupakan penanda yang baik terhadap peroksidasi lipid *in vivo*. Selain sebagai penanda stress oksidatif dan peroksidasi lipid endogen, isoprostan juga memiliki aksi biologis. Isoprostan merupakan vasokonstriktor yang poten di ginjal, paru, jantung, otak dan plasenta. Selain sebagai vasokonstriktor, isoprostan juga dapat merangsang mitogenesis pada sel otot polos dan menginduksi pelepasan endothelin dari endotel. Aksi biologis tersebut, berperan pada berbagai abnormalitas yang ditemukan pada preeklampsia, diantaranya hipertensi, disfungsi sel endotel, vasokonstriksi ginjal, dan vasospasme serebral pada eklampsia.<sup>21</sup>

Methemoglobin merupakan senyawa yang terbentuk akibat oksidasi terhadap ferrohemosiderin menjadi ferrihemosiderin.<sup>22</sup> Methemoglobin merupakan penanda kadar NO<sup>-</sup> di dalam tubuh. Hal ini disebabkan kemampuan oleh NO<sup>-</sup> dalam mengoksidasi ferrohemosiderin menjadi ferrihemosiderin.<sup>23</sup>

Peningkatan peroksidasi lipid juga merupakan hasil penurunan aktivitas antioksidan, antara lain superoksida dismutase, glutathion peroksidase, dan vitamin E yang telah terbukti menurun pada jaringan plasenta preeklampsia.<sup>9</sup>

## Penutup

Kerusakan endotel vaskular diduga berperan dalam mekanisme patogenesis preeklampsia. Kerusakan endotel vaskular melibatkan dan menghasilkan senyawa oksigen reaktif. Senyawa oksigen reaktif dapat memicu stress oksidatif di dalam tubuh. Dalam sistem biologis stress oksidatif dapat dinilai melalui pengukuran kerusakan oksidatif biomolekul, diantaranya peroksidasi lipid. Pada preeklampsia peroksidasi lipid meningkat secara bermakna dan memicu stress oksidatif.

## Daftar Pustaka

1. Ilhan N, Ilhan N, Simsek M, 2002. *The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia*. Clin Biochem, 35:393-397.
2. Takacs P, SW Kauma, MM Sholley, SW Walsh, MJ Dinsmoor, K Green, 2000. *Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia: activate NF- $\kappa$ B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells*. FASEB J.
3. Hubel CA, 1999. *Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia*. Proc Soc Exp Biol Med, 222: 222-235.
4. Roberts JM, Balk JL, Bodnar LM, Belizan JM, Bergel E, Martinez A, 2003. *Nutrient involvement in preeclampsia*. J Nutr, 133:1684-92.
5. Sainz RM, Reiter RJ, Mayo JC, Cabrera J, Tan DX, Qi W, Garcia JJ, 2000. *Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: effect of pinealectomy*. J Reprod Fertil, 119:143-149.
6. Khalil, Granger, 2002. *Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models*. Am. J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol, 283:29-45.
7. Walsh SW, Wang Y, Killian A, 1999. *AA-2414, an antioxidant and thromboxane receptor blocker completely inhibits peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta*. J Pharm Exp Ther, 290:220-6.
8. Kharb S, 2000. *Vitamin E and C in preeclampsia*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 93: 37-39.
9. Kossenjans W, Eis A, Sahay R, Brockman D, Myatt L, 2000. *Role of peroxynitrite in altered fetal-placental vascular reactivity in diabetes or preeclampsia*. Am J Physiol. Heart Circ Physiol, 278:1311-1319.
10. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radical in biology and medicine*. 3<sup>rd</sup> edition. New York: Oxford University Press. 1999.
11. Uotila JT, Kirkkola AL, Rorarius M, Tuimala RJ, Metsa-Ketela T, 1994. *The total peroxyl radical-trapping ability of plasma and cerebrospinal fluid in normal and preeclamptic parturients*. Free Rad Biol Med, 16(5):581-590.
12. Choi JW, Im MW, Pai SH, 2002. *Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia*. Annals Clin Lab Sci, 32(3):257-263.
13. Kumru S, Aydin S, Gursu MF, Ozcan Z, 2004. *Changes of serum paraoxonase (an HDL-cholesterol-associated lipophilic antioxidant) and arylesterase activities in severe preeclamptic women*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 114:177-181.

14. Barden A, Ritchie J, Walters B, Michael C, Rivera J, Mori T, Croft K, Beilin L, 2001. *Study of Plasma Factors Associated With Neutrophil Activation and Lipid Peroxidation in Preeclampsia*. Hypertension, 38:803-808.
15. Toda N, Okamura T, 2003. *The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels*. Pharm Rev, 55(2):271-324.
16. El-Salahy EM, Ahmed MI, El-Gharieb A, Tawfik H, 2001. *New scope in angiogenesis: Role of vascular endothelial growth factor (VEGF), NO, lipid peroxidation, and vitamin E in the pathophysiology of pre-eclampsia among Egyptian females*. Clin Biochem, 34:323-329.
17. Schafer FQ, Yue Qian S, Buettner GR, 2000. *Iron and free radical oxidations in cell membranes*. Cell Mol Biol., 46(3):657-662.
18. Diedrich F, Renner A, Rath W, Kuhn W, Wieland E, 2001. *Lipid hydroperoxides and free radical scavenging enzyme activities in preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: no evidence for circulating primary products of lipid peroxidation*. Am J Obstet Gynecol, 185:166-172.
19. Uchida K, Kanematsu M, Sakai K, Matsuda T, Hattori Dan, Mizuno Y, Suzuki Dan, Miyata T, Noguchi Dan, Niki E, Osawa T, 1998. *Protein bound acrolein: potential markers for oxidative stress*. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 4882-4887.
20. Uslu C, Tasyi S, Bakan N, 2003. *Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in experimental maxillary sinusitis*. Annals Clin Lab Sci, 33(1):19-22.
21. Walsh SW, Vaughan, Wang Y, Roberts LJ, 2000. *Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia*. FASEB J 14:1289-1296.
22. Zenser TV, Lakshmi VM, Hsu FF, Davis BB. 2001. *Methemoglobin oxidation of N-acetylbenzidine to form a sulfinamide*. Drug Metab Dis, 29:401-406.
23. Lynch PLM, Bruns DE, Boyd JC, Savory J, 1998. *Chiron 800 system CO-oximeter module overestimates methemoglobin concentration in neonatal fetal samples containing fetal hemoglobin*. Clin Chem, 44:1569.