



Kadar serum superoksida dismutase pada persalinan kurang bulan lebih rendah dari pada kehamilan kurang bulan

IB Gde Udyoga Manuaba, I Gede Putu Surya, Tjok Gde Agung Suwardewa

Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali

volume 49 nomor 2. Mei 2016, medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Persalinan kurang bulan merupakan masalah kesehatan yang serius di bidang Obstetrik dan Perinatalogi. Hal ini terkait dengan risiko peningkatan morbiditas dan mortalitas bayi baru lahir. Kira-kira 75% dari kematian bayi baru lahir disebabkan oleh bayi kurang bulan. Beberapa faktor yang berpengaruh terjadinya persalinan kurang bulan antara lain aktivasi poros *hypothalamic-pituitary-adrenal* fetus maternal, infeksi dan inflamasi, perdarahan desidua dan peregangan uterus yang berlebihan. Kontraksi otot polos miometrium juga dapat dipicu oleh ketidakseimbangan *reactive oxygen species* (ROS) dengan antioksidan dalam tubuh yang bergeser ke arah peningkatan ROS. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar serum superoksida dismutase pada persalinan kurang bulan dengan kehamilan kurang bulan. Penelitian ini menggunakan rancangan studi *cross-sectional* analitik di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar yang dilakukan pada tanggal 1 Maret 2012 sampai 1 Maret 2015. Sampel penelitian adalah ibu hamil normal 28-36 minggu yang datang berkunjung ke Kamar Bersalin IRD dan Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar, sampel diambil secara *consecutive sampling*. Pada sampel dilakukan pengambilan sampel darah untuk diperiksa kadar SOD. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji t-independen. Hasil penelitian ini mendapatkan rerata umur ibu, usia kehamilan, dan paritas pada kedua kelompok adalah homogen. Rerata kadar SOD pada kelompok persalinan kurang bulan lebih rendah dibanding kelompok hamil kurang bulan (144,80 vs 214,07, $t=3,22$, $P=0,004$). Disimpulkan bahwa kadar SOD serum maternal pada persalinan kurang bulan lebih rendah dari pada kehamilan kurang bulan. [MEDICINA.2016;49(2):151-7]

Kata kunci: *superoxide dismutase, persalinan kurang bulan, kehamilan kurang bulan*

Abstract

Preterm labor is a serious health problem in Obstetrics and Perinatology. It is associated with increased morbidity and mortality risk among newborns baby. Approximately 75% of neonatal deaths are caused by babies that was born preterm. Some factors that influence the occurrence of preterm labor include activation of the fetal maternal hypothalamic pituitary adrenal axis, infection and inflammation, bleeding uterine decidua and excessive stretching of uterus. Myometrium smooth muscle contraction can also be triggered by an imbalance of reactive oxygen species (ROS) and antioxidants in the body that are shifting toward an increase in ROS. The aim of this study was to determine differences in superoxide dismutase (SOD) serum levels in preterm labor compared to preterm pregnancies. This study used an analytic cross-sectional design and conducted in Obstetrics and Gynecology Departement of Sanglah General Hospital on March 1st 2012 to March 1st 2015. The samples included in this study were normal 28-36 weeks pregnasubndant women who came to visit the Emergency Room and Obstetrics and Gynecological Clinic of Sanglah General Hospital. Samples were recruited by consecutive sampling. Blood sample were taken to investigated SOD levels and then analyzed by independent t-test. This study found no difference in mean of age of mother, gestational age, and parity in both groups. There was statistically significant difference in mean levels of SOD between preterm labor compared to preterm pregnant groups (144.80 vs 214.07, $t=3.22$, $P=0.004$). It was concluded that SOD serum levels in preterm labor is lower than in preterm pregnancies.

[MEDICINA.2016;49(2):151-7]

Keywords: *superoxide dismutase, preterm labor, preterm pregnancy*

Pendahuluan

Persalinan kurang bulan adalah persalinan yang terjadi antara usia kehamilan 28 sampai 36 minggu dihitung dari hari pertama haid terakhir.¹ Persalinan kurang bulan sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan yang serius di bidang obstetri dan perinatologi. Konsekuensi yang diakibatkan oleh keadaan ini adalah kualitas sumber daya manusia yang rendah dan beban biaya yang mahal karena memerlukan perawatan khusus. Oleh karena itu, maka tindakan pencegahan sebelum persalinan terjadi, akan lebih bermanfaat dibandingkan apabila telah terjadi persalinan. Untuk itu diperlukan upaya pencegahan dan pengelolaan persalinan kurang bulan.²

Superoxide dismutase (SOD) merupakan enzim antioksidan penting dalam mengatasi stres oksidasi. *Superoxide dismutase* merupakan antioksidan pencegah yang dapat menghambat aktivitas anion superoksida (O_2^-) sebelum menyebabkan kerusakan pada sel. Cara kerja SOD dalam mengimbangi stres oksidatif adalah dengan mengkonversi anion superoksida (O_2^-) menjadi bentuk yang kurang berbahaya yaitu hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2) yang kemudian dikonversi menjadi air (H_2O).² Peningkatan anion superoksida (O_2^-) mempunyai efek pada banyak sel target yang salah satunya meliputi pompa ion pada membran sel. Anion superoksida (O_2^-)

terbukti menurunkan permeabilitas pompa potasium (BK Ca) pada membran sel sehingga meningkatkan influks kalsium (Ca^{2+}) intraseluler yang didistribusikan pada miometrium, dan menyebabkan kontraksi pada ibu hamil. Kontraksi uterus ibu hamil tersebut pada akhirnya dapat memicu terjadinya persalinan kurang bulan.

Di RSUP Sanglah Denpasar belum pernah dilakukan penelitian mengenai kadar serum SOD pada wanita yang mengalami persalinan kurang bulan. Peneliti berasumsi bahwa sangat penting dilakukan penelitian kadar serum SOD pada persalinan kurang bulan, untuk lebih memahami patofisiologi terjadinya persalinan kurang bulan, sehingga bisa dilakukan langkah-langkah pencegahan untuk mengurangi dampak dari persalinan kurang bulan tersebut.

Bahan dan metode

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah *cross-sectional* analitik untuk melihat perbedaan kadar SOD serum pada persalinan kurang bulan dengan usia kehamilan 28 minggu–36 minggu. Sampel penelitian ini diambil dari populasi terjangkau secara *consecutive sampling*, berurutan sehingga diperoleh kasus persalinan kurang bulan dan kehamilan 28 minggu–36 minggu. Masing-masing sampel kemudian diperiksa kadar SOD serum dengan mengambil darah vena sebanyak 3 cc. Penelitian dilakukan pada

tanggal 1 Maret 2012 sampai 1 Maret 2015, serta telah mendapatkan kelaikan etik dari Komite Etika Penelitian FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar.

Data yang didapat dilakukan uji normalitas dengan Kolmogorov Smirnov test, uji homogenitas dengan *Levene's test* dan uji komparatif dengan t-independen menggunakan bantuan SPSS 17 for windows® version.

Hasil

Studi *cross-sectional* ini dilakukan pada 5 subjek pada kelompok persalinan kurang bulan dan 55 subjek pada kelompok kehamilan kurang bulan. Hasil analisis terhadap variabel umur, umur kehamilan, dan paritas, mendapatkan hasil yang tidak berbeda pada kedua kelompok ($P > 0,05$) seperti yang terlihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Distribusi umur, umur kehamilan, dan paritas pada kedua kelompok

Faktor risiko	Kelompok persalinan kurang bulan (N=5)		Kelompok kehamilan kurang bulan (N=55)		P
	Rerata	SB	Rerata	SB	
Umur (tahun)	30,40	7,89	26,13	5,49	0,113
Umur kehamilan (minggu)	31,00	3,46	32,20	3,12	0,417
Paritas	1,20	0,84	0,82	0,86	0,346

Berdasarkan kadar SOD didapatkan adanya perbedaan rerata kadar SOD antara

kelompok persalinan kurang bulan dengan kehamilan kurang bulan ($P=0,004$) (**Tabel 2**).

Tabel 2. Perbedaan rerata kadar SOD antara persalinan kurang bulan dan kehamilan kurang bulan

Kelompok subjek	N	Rerata kadar SOD	SB	t	P
Persalinan kurang bulan	5	144,80	28,59	3,22	0,004
Kehamilan kurang bulan	55	214,07	50,83		

Diskusi

Berdasarkan hasil analisis didapatkan bahwa rerata umur ibu kelompok persalinan

kurang bulan adalah 30,40 (SB 7,89) tahun, rerata kelompok kehamilan kurang bulan adalah 26,13 (SB 5,49) tahun. Rerata umur kehamilan kelompok persalinan kurang

bulan adalah 31,00 (SB 3,46) minggu, rerata umur kehamilan kelompok kehamilan kurang bulan adalah 32,20 (SB 3,12) minggu, rerata paritas kelompok persalinan kurang bulan adalah 1,20 (SB 0,84), rerata paritas kelompok kehamilan kurang bulan adalah 0,82 (SB 0,86).

Untuk variabel umur, umur kehamilan dan paritas masing-masing dengan nilai $P > 0,05$. Hal ini berarti bahwa umur ibu, umur kehamilan dan paritas tidak berbeda antara kelompok persalinan kurang bulan dengan kelompok kehamilan kurang bulan. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga variabel tersebut tidak berpengaruh terhadap terjadinya persalinan kurang bulan.

Hasil uji *t-independent* mendapatkan adanya perbedaan rerata kadar SOD antara persalinan kurang bulan dengan kehamilan kurang bulan secara bermakna ($P < 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa kadar SOD pada persalinan kurang bulan lebih rendah dibandingkan kehamilan kurang bulan.

Hal ini salah satunya disebabkan karena mekanisme terjadinya persalinan kurang bulan yaitu adanya ketidakseimbangan antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dengan antioksidan sebagai mekanisme pertahanan pertama dalam mencegah timbulnya stres oksidatif. Jika terdapat keseimbangan antara produksi ROS dengan antioksidan maka tidak akan terbentuk stres oksidatif, sehingga proses kehamilan dapat berjalan sebagaimana

mestinya. Namun pada kondisi dimana terjadi peningkatan kadar ROS tanpa disertai mekanisme pertahanan antioksidan yang adekuat maka akan memicu terjadinya stres oksidatif. Hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan salah satu ROS non-radikal yang sangat reaktif, yang dihasilkan pada metabolisme seluler.

Rendahnya kadar SOD pada persalinan kurang bulan dapat dijelaskan berdasarkan proses persalinan. Diketahui bahwa persalinan spontan pervaginam sangat erat kaitannya dengan timbulnya kontraksi uterus yang terkoordinasi untuk membantu pengeluaran fetus dari jalan lahir. Pada beberapa kasus, kontraksi dapat menyebabkan timbulnya kompresi dari suplai darah ke uterus. Episode alamiah tersebut merupakan proses awal terbentuknya ROS. Di sisi lain, miometrium manusia tidak hanya membentuk ROS, namun juga menciptakan sistem pertahanan antioksidan (SOD) yang dapat meminimalisir efek destruktif potensial dari ROS tersebut.⁶ Terdapat beberapa jenis ROS tersebut di antaranya anion superoksida (O_2^-) dan H_2O_2 . Selama terjadinya persalinan kadar ROS tersebut akan meningkat.⁷ Peningkatan ROS (anion superoksida dan hidrogen peroksida) akan terjadi ketika timbul ketidakseimbangan dengan mekanisme pertahanan dalam bentuk antioksidan.

Sebuah studi, mendapatkan kaitan yang menarik antara keberadaan SOD

sebagai sistem pertahanan untuk mencegah peningkatan produksi dari anion superoksida (O_2^-) di dalam miometrium manusia.⁷ Anion superoksida (O_2^-) memiliki peran langsung dalam menyebabkan terjadinya kontraksi pada uterus manusia.⁷ Mekanisme terjadinya kontraksi spontan pada uterus yang diaktivasi oleh O_2^- yaitu dengan jalan secara langsung meningkatkan kalsium (Ca_2^+) intraselular.⁸

Peningkatan ion Ca_2^+ intraselular akan mengaktifkan ikatan kalsium-kalmodulin (Ca_2^+ CALM), yang kemudian memicu aktivitas *myosin light chain kinase (MLCK)*, yang akan memodulasi terjadinya reaksi aktin-miosin sehingga menyebabkan terjadinya kontraksi uterus.⁸ Di sisi lain terdapat suatu mekanisme unik yang akan memodulasi suatu pompa kalsium yang diaktivasi oleh pompa potassium (BK_{ca}) yang berfungsi dalam mengatur kontraktilitas miometrium.⁸ Selanjutnya aktivasi dari pompa BK_{ca} tersebut akan memicu mekanisme “*feed back negative*” untuk mengurangi depolarisasi dan kontraksi miometrium. Pada saat yang bersamaan akan terjadi hiperpolarisasi membran sel, sehingga terjadi peningkatan pompa ion Ca_2^+ dan menurunkan influks ion Ca_2^+ yang kemudian diikuti dengan penurunan konsentrasi ion Ca_2^+ intraselular sehingga memicu terjadinya relaksasi miometrium. Dari tahun ke tahun semakin banyak bukti menunjukkan kaitan efek seluler dari ROS (O_2^-) yang menyebabkan terjadinya perubahan konduksi

ion dalam otot polos manusia. Proses oksidasi terus-menerus dari O_2^- akan mengurangi aktivitas dan fungsi pompa BK_{Ca} , sehingga akan memicu terjadinya kontraksi pada miometrium.⁹

Ketidakseimbangan antara terbentuknya anion superoksida (O_2^-) dan mekanisme pertahanan antioksidan dalam bentuk SOD akan memicu hilangnya homeostasis kalsium (Ca^{2+}) intraselular, sehingga terjadinya pelepasan kalsium dari retikulum endoplasma dan tempat penyimpanan lainnya.¹⁰ Konsentrasi kalsium dalam lumen retikulum endoplasma sangat besar dibandingkan dengan kadarnya dalam sitosol. Konsentrasi ini dipertahankan oleh suatu mekanisme pompa yang terdapat pada sarko dan retikulum endoplasma ATPase sehingga ROS mampu mengaktifkan pelepasan kalsium dari membran retikulum endoplasma melalui reseptor inositol-1,4,5-triphosfat (IP_3R) dan reseptor rianodine.¹¹ Peran SOD sangatlah penting dalam mencegah terjadinya kontraksi uterus yang pada akhirnya memicu terjadinya persalinan kurang bulan.

Simpulan

Adapun simpulan pada penelitian ini adalah superoksida dismutase serum maternal pada persalinan kurang bulan lebih rendah dari pada kehamilan kurang bulan. Rekomendasi pada penelitian lebih lanjut antara lain pentingnya menentukan nilai *cut off point*, sehingga kadar SOD dapat

diaplikasikan secara klinis sebagai suatu biomarker baru untuk deteksi dini terjadinya persalinan preterm.

Daftar pustaka

1. Sena M, Frederikson E. Preterm Birth. Dalam: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, penyunting. Williams Obstetrics. Edisi ke-23. New York: The McGraw-Hill Company; 2010. h. 804-31.
2. Lockwood CJ. Pathogenesis of Spontaneous Preterm Labor. UpToDate [serial online] 2016 Jan [diakses 1 Februari 2012]. Diunduh dari: URL: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth>.
3. Buhimschi CS, Norman JE. Pathogenesis of Spontaneous Preterm Birth. Dalam: Creasy RK, Resnik R, Lams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, penyunting. Maternal Fetal Medicine. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. h. 521-32.
4. Sugino N, Nakata M, Kashida S, Karube A, Takiguchi S, Kato H. Decreased Superoxide Dismutase Expression and Increased Concentrations of Lipid Peroxide and Prostaglandin F2 in Decidua of Failed Pregnancy. Molecular Human Reproduction. 2000;6:642-47.
5. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free Radicals, Metals and Antioxidant in Oxidative Stress-Induced Cancer. Chem. Biol. Interact. 2006;160:1-40.
6. Warren AY, Matharoo-Ball B, Shaw RW, Khan RN. Hydrogen peroxide and superoxide anion modulate pregnant human myometrial contractility. Centre for Reproduction and Early Life, Institute of Clinical Research, University of Nottingham, The Medical School. 2005;539-44.
7. Marlow N, Wolke D, Bracewelli M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. N. Engl. J. Med. 2005;352:9-19.
8. Moutquin JM. Classification and Heterogeneity of Preterm Birth. Br J Obstet Gynaecol. 2003;110:30-3.
9. Ozkaya O, Sezik M, Kaya H. Serum Malondialdehyde, Erythrocyte Glutation Peroxidase, and Erythrocyte Superoxide Dismutase Levels in Woman With Early Spontaneous Abortion Accompanied by Vaginal Bleeding. Med Sci Monit. 2008;14:47-51.
10. Nadeljkovic XS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of Oxidative Stress and Vascular Dysfunction. Postgrad Med J. 2003;79:195-200.
11. Jauniaux E, Adrian L, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of Maternal Arterial Blood Flow and Placental Oxidative Stress, A Possible Factor in human Early Pregnancy

- Failure. American Journal of Pathology. 2000;157:2111-22.
12. Ronzio RA. Naturally Occuring Antioxidants. Dalam: Pizzorno JE, Murray MT, penyunting. Textbook of Natural Medicine. Edisi ke-2. Missouri: Churchill Livingstone; 1999. h. 831-43.
 13. Rose-Marie H. Cervical and Intraamniotic marker of Preterm birth and Infection. Perinatal center Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Clinical Sciences. 2009;13-55.