

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tubuh kita memerlukan oksigen untuk metabolisme. Ketika sel menggunakan oksigen untuk menghasilkan energi, oksidan dihasilkan sebagai konsekuensi dari produksi adenosin trifosfat (ATP) oleh mitokondria melalui proses fosforilasi oksidatif dan berpotensi merusak molekul biologis, baik itu protein, lipid atau DNA. Akibatnya, di dalam tubuh kita selalu berada di bawah kondisi oksidatif oleh *reactive oxygen species* (ROS) (Birben *et al.* 2012). Oleh karena itu, sistem pertahanan antioksidan diperlukan untuk menjaga keseimbangan redoks tubuh. Namun, keseimbangan ini dapat terganggu, mengarah ke stres oksidatif (SO) pada kondisi tertentu, misalnya pada komplikasi kehamilan preeklampsia (Al-gubory, Fowler, dan Garrel, 2010; Matsubara *et al.*, 2015). Hal ini dikuatkan oleh Leopold *et al.* (2003) yang menyatakan enzim Glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) sebagai sumber utama NADPH, berperan sebagai enzim antioksidan, dimana ekspresi lebih enzim G6PD di sel endotel vaskuler dapat menurunkan akumulasi ROS dan meningkatkan kadar nitrit oksida (NO) pada *bovine aortic endothelial cell* yang diberi gen G6PD *adenoviral-mediated*.

Kehamilan normal adalah serangkaian peristiwa kompleks di plasenta dan membutuhkan regulasi dalam invasi, *differentiation*, dan proliferasi sel trofoblas. Kondisi ini sangat penting karena setiap perubahan memiliki konsekuensi kesehatan ibu dan janin. Awal kehamilan, secara fisiologis, sel trofoblas terpapar

dengan kondisi kadar O₂ rendah sehingga berfungsinya plasenta untuk memenuhi kebutuhan hasil konseptus (Semenza 2011). Selanjutnya, peningkatan laju metabolisme diperlukan untuk memastikan pertumbuhan dan perkembangan janin yang memadai disertai dengan peningkatan SO di jaringan plasenta, tetapi juga dengan peningkatan kadar enzim antioksidan untuk menjaga keseimbangan oksidatif (Marseglia *et al.*, 2014).

Peningkatan oksidan dan radikal bebas, seperti ROS dan H₂O₂ secara sistemik, dapat mengganggu kehamilan dan merusak lipid yang akan menghasilkan senyawa F2-isoprostan akibat peroksidasi lipid, penanda terjadinya SO (Staff, Halvorsen, and Ranheim, 1999). Selain itu, ROS dalam *cytotrophoblast* mengaktifkan sinyal molekul P13K (P13-Kinase)/ras/Akt/MAPK, yang berperan dalam ketahanan, pertumbuhan, proliferasi dan motilitas sel. Kondisi ini berhubungan dengan faktor *redox transcriptional*, mengganggu ekspresi *redox gene*, sehingga terjadi hambatan ekspresi *massanger ribo nucleic acid endothelial cell nitric oxyde syntase* (mRNA eNOS) dan aktivitas eNOS (Cai & Harrison, 2000; Münzel, Gori, Bruno, dan Taddei, 2010). Penurunan aktivitas eNOS mengakibatkan penurunan bioavailabilitas NO (Harrison, 1997). Stres oksidatif yang berat mengakibatkan CTB gagal melakukan *remodeling* (Staff, Halvorsen, and Ranheim, 1999; Cai dan Harrison, 2000; Münzel, Gori, Bruno, dan Taddei, 2010) sehingga dapat menimbulkan komplikasi kehamilan seperti preeklampsia (PE), *Intrauterine Fetal Death*, dan *Intrauterine Growth Restriction*.

Glukose-6-Fosfat Dehidrogenase adalah enzim yang berperan dalam meredam ROS, penyebab SO, sebagai bentuk proteksi sel. Glukose-6-Fosfat

Dehidrogenase adalah enzim untuk penyedia koenzim nikotinamid adenine difosfat tereduksi (NADPH) intraselular melalui jalur pentosa fosfat. Dalam sistem proteksi sel, NADPH akan memberikan elektronnya untuk mereduksi *glutathione* teroksidasi (GSSG) menjadi *glutathione* tereduksi (GSH) yang dikatalisis oleh enzim *glutathione reductase* (GR). Selanjutnya GSH akan mereduksi H_2O_2 menjadi H_2O yang dikatalisis oleh enzim *glutathione peroxydase* (GPx). Selain itu, produksi NADPH oleh aktivitas enzim G6PD pada sel endotel vaskuler meningkatkan aktivitas eNOS dengan menurunkan akumulasi ROS sehingga meningkatkan bioavailabilitas NO dengan enzim eNOS sebagai katalisatornya (Berg, Tymoczko dan Stryer, 2008; Cox dan Nelson, 2008; Murray, *et al.*, 2015).

Oleh karena itu, berdasarkan uraian di atas, dilakukan penelitian untuk menganalisis pola perubahan aktivitas enzim G6PD, kadar eNOS, dan kadar F2-isoprostan pada kehamilan dengan preeklampsia (PE).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini berdasarkan hal tersebut di atas antara lain:

1. Apakah terdapat pola perubahan aktivitas enzim G6PD pada pasien PE?
2. Apakah terdapat pola perubahan kadar eNOS pada pasien PE?
3. Apakah terdapat pola perubahan kadar F-2 isoprostan pada pasien PE?
4. Apakah terdapat pola perubahan kadar eNOS dan F2-isoprostan berdasarkan aktivitas enzim G6PD pada pasien PE?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pola perubahan aktivitas enzim G6PD, disfungsi endotel, dan stres oksidatif pada pasien PE.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan pola perubahan aktivitas enzim G6PD pada pasien PE.
2. Membuktikan pola perubahan kadar eNOS pada pasien PE.
3. Membuktikan pola perubahan kadar F-2 isoprostan pada pasien PE.
4. Membuktikan terdapat pola perubahan kadar eNOS dan F2-isoprostan berdasarkan aktivitas enzim G6PD pada pasien PE.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang perubahan pola perubahan aktivitas G6PD (antioksidan endogen), eNOS (fungsi endotel) dan F2-isoprosotan (stress oksidatif) pada pasien PE.

1.4.2 Manfaat praktis/klinis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan bagi klinisi dalam menjaga keseimbangan redoks dengan peningkatan aktivitas enzim G6PD melalui kecukupan asupan glukosa.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan bagi masyarakat tentang peran penting G6PD pada kehamilan.