

Pengaruh Kadar Timbal dalam Darah terhadap Peningkatan Kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) pada Preeklampsia

Effect of Blood Lead Levels on Increased Superoxide Dismutase (SOD) Levels in Preeclampsia

Besari Adi Pramono✉*, Sultana M.H. Faradz*, Suhartono**, Noor Pramono*

*Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

**Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

✉Korespondensi: babas1504@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Maternal mortality rate is a problem that is still being a special concern in Indonesia. Preeclampsia is a complication in pregnancy that which is one of the leading causes of maternal and fetal mortality worldwide. Preeclampsia is also a disease that often causes a pregnant woman to be treated in the intensive care unit (ICU). Lead exposure is an important risk factor for preeclampsia, where pregnant women with preeclampsia have blood lead levels, significantly, higher than the one without preeclampsia. Decreased levels of antioxidants are also consistently associated with the incidence of preeclampsia. Further studies are needed on the relationship between blood lead levels and antioxidant status in preeclampsia patients.

Objective: To determine and analyze lead levels as a risk factor for increased levels of superoxide dismutase (SOD).

Method: This study is an analytic observational study with a case control method on 46 pregnant women with preeclampsia who were treated at the Brebes District Hospital. Blood leads levels were examined using the SSA method and serum SOD using the enzyme linked immunosorben assay (ELISA) method.

Results: The mean blood Pb level in this study was 42.35 g/dl, while the mean serum SOD level was 118.43 U/L. Statistical analysis using the Spearman correlation test showed that there was no significant relationship between blood Pb levels and serum SOD ($r = -0.263$, $p = 0.078$).

Conclusion: Blood Pb levels do not sufficiently affect serum SOD levels in preeclampsia patients.

Keywords: preeclampsia; blood leads levels; superoxide dismutase

ABSTRAK

Latar Belakang: Angka kematian ibu (AKI) adalah masalah yang masih menjadi perhatian khusus di Indonesia. Preeklampsia adalah suatu komplikasi dalam kehamilan yang menjadi salah satu penyebab utama mortalitas ibu dan janin di seluruh dunia. Preeklampsia pun merupakan penyakit yang seringkali menyebabkan seorang ibu hamil memerlukan perawatan hingga di *intensive care unit* (ICU). Paparan timbal merupakan faktor risiko penting kejadian preeklampsia, dimana ibu hamil dengan preeklampsia memiliki kadar timbal darah lebih tinggi secara signifikan dari rata – rata kehamilan normal. Penurunan kadar Antioksidan juga secara konsisten berhubungan dengan kejadian preeklampsia. Dibutuhkan pengkajian lebih lanjut mengenai hubungan antara kadar timbal darah dengan status antioksidan pada pasien preeklampsia.

Tujuan: Untuk mengetahui dan menganalisis kadar timbal sebagai faktor risiko terhadap peningkatan kadar *superoxide dismutase* (SOD).

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasi analitik dengan metode *case control* pada 46 ibu hamil dengan preeklampsia yang berobat di RSUD Kabupaten Brebes. Dilakukan pemeriksaan kadar timbal darah dengan metode SSA dan SOD serum dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).

Hasil: Rerata kada Pb darah dalam penelitian ini adalah 42,35 µg/dl, sedangkan rerata kadar SOD serum adalah 118,43 U/L. Analisis statistik dengan uji korelasi *spearman* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar Pb darah dengan SOD serum ($r = -0,263$, $p = 0,078$).

Kesimpulan: Kadar Pb darah tidak cukup mempengaruhi kadar SOD serum pada pasien Preeklampsia.

Kata Kunci: preeklampsia; timbal darah; *superoxide dismutase*

PENDAHULUAN

Angka kematian ibu (AKI) adalah masalah yang menjadi perhatian khusus di Indonesia, dimana hasil survei penduduk antar sensus (SUPAS) tahun 2015 yang dilakukan oleh Badan Pusat Statistik (BPS) menunjukkan bahwa angka kematian ibu mencapai 305 per 100.000 kelahiran hidup.¹ Pada tahun 2018, di Jawa Tengah ditemukan 421 kasus AKI dimana Kota Brebes menempati peringkat 2 terbanyak dengan 30 kematian.²

Preeklampsia adalah suatu komplikasi dalam kehamilan yang paling serius dan menjadi salah satu penyebab utama mortalitas ibu dan janin di seluruh dunia, dengan angka kejadian 2-8% dari seluruh kehamilan.³ Analisis sistematis

World Health Organization (WHO) dari tahun 2003 – 2012 menunjukkan bahwa hipertensi dalam kehamilan menyumbang 14,0% terhadap kejadian kematian ibu di seluruh dunia.⁴ Preeklampsia juga seringkali menjadi penyebab seorang ibu hamil perlu mendapatkan perawatan di ruang *intensive care unit* (ICU).⁵ Dalam sebuah studi retrospektif pada tahun 2015 – 2019 menunjukkan bahwa 19,5% pasien preeklampsia membutuhkan perawatan di ICU untuk stabilisasi kegagalan fungsi organ.⁶ Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mencatat pada tahun 2010 hipertensi dalam kehamilan berperan menyebabkan 21,5% kematian ibu di Indonesia dan meningkat hingga 27,1% pada tahun 2015.⁷ Pada tahun 2016, terjadi 602

kasus kematian ibu di Jawa Tengah, sehingga angka kematian ibu di Jawa Tengah menjadi 109,65 per 100.000 kelahiran hidup dimana hipertensi dalam kehamilan menjadi penyebab dari 27,08% kasus tersebut.⁸

Hingga tahun 2019, kasus AKI Kembali meningkat dengan kasus tertinggi di Jawa Tengah ditemukan di Kabupaten Brebes yaitu 37 kasus.⁹ Brebes merupakan sebuah kabupaten yang terletak di jalur pantura yang merupakan jalan nasional dengan lalu lintas padat. Lalu lintas yang padat menyebabkan terjadinya peningkatan polusi gas buang kendaraan. Polusi timbal (Pb), yang merupakan *antiknock agent* pada bahan bakar minyak, pada gas buang kendaraan secara signifikan meningkatkan konsentrasi timbal darah pada orang yang terpapar gas buang kendaraan secara teratur di area dengan lalu lintas padat. Selain lalu lintas, brebes juga merupakan daerah dengan penghasil produksi bawang yang tidak lepas dari penggunaan pestisida.¹⁰

Paparan timbal merupakan faktor risiko penting kejadian preeklampsia. Dalam berbagai penelitian ditemukan bahwa peningkatan kadar timbal darah berkaitan erat dengan terjadinya preeklampsia, dimana ibu hamil dengan preeklampsia memiliki kadar timbal darah lebih tinggi secara signifikan dari rata-rata kehamilan normal.¹¹ Peningkatan 1 µg/dL kadar timbal darah dapat meningkatkan tekanan darah sistolik sebesar 0,014 mmHg dan peningkatan tekanan darah diastolik sebesar 0,013 mmHg.¹²

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian yang menemukan bahwa preeklampsia merupakan kelainan multi sistem yang salah satu penyebabnya adalah ketidakseimbangan biokimia, yaitu peningkatan stress oksidatif dan

peroksidase lipid serta defisiensi zat antioksidan.¹³ Antioksidan dalam tubuh didapatkan salah satunya dengan sintesis endogen seperti *superoxide dismutase* (SOD). Berbagai penelitian telah menunjukkan secara jelas bahwa defisiensi SOD secara konsisten berhubungan dengan kejadian preeklampsia.^{14,15}

Adanya hubungan antara kadar timbal darah dengan status antioksidan pasien-pasien dengan preeklampsia membutuhkan pengkajian lebih lanjut mengenai keterkaitan antara faktor-faktor yang berhubungan tersebut. Penelitian ini akan mengkaji korelasi kadar timbal dalam darah sebagai faktor risiko penurunan kadar SOD pada pasien preeklampsia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pencegahan dan penatalaksanaan preeklampsia di masa yang akan datang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasi analitik dengan metode *case control* yang dilakukan di Kabupaten Brebes. Sampel penelitian adalah pasien ibu hamil dengan preeklampsia yang berobat ke RSUD Kabupaten Brebes dengan Kriteria inklusi yang digunakan adalah perempuan hamil dengan usia kehamilan > 20 minggu, proteinuria selama 24 jam $\geq 30\text{mg/L}$ ($\geq 1+$ pada tes celup), tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, dan bersedia mengikuti penelitian. Sementara kriteria eksklusi yang digunakan adalah hamil dengan penyulit lain seperti penyakit ginjal (peningkatan kreatinin > 1,2 mg/dl), penyakit hati (peningkatan LFT 2 kali normal), penyakit jantung (EKG abnormal), diabetes melitus (GDS > 200mg/dl), anemia (Hb < 7), terdapat tanda infeksi sistemik dari data klinis dan laboratorium, dan merokok.

Sampel penelitian diambil dengan cara *consecutive sampling*. Berdasarkan perhitungan besar sampel untuk uji hipotesis perbedaan rerata dua populasi, jumlah sampel yang diperlukan adalah minimal 47 orang. Dengan kemungkinan adanya *dropout* maka jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 50 orang.¹⁶ Variabel pada penelitian ini adalah kadar timbal dan kadar SOD pada pasien Preeklampsia.

Sampel penelitian yang telah diberikan penjelasan terkait penelitian dan dimintakan persetujuan menjadi subjek penelitian secara tertulis kemudian akan diukur kembali tekanan darahnya dengan tensimeter digital merk OMRON dengan baterai ABC Alkaline baru. Kemudian sampel penelitian akan diminta menjawab kuesioner pendukung mengenai paparan timbal.

Sampel penelitian akan diambil sampel darah vena nya, darah diambil dari V. Mediana cubiti sebanyak 10cc oleh ahli teknologi laboratorium medik (ATLM) yang berkompeten dan dimasukkan masing-masing 2,5cc ke dalam 1 tabung EDTA dan 1 tabung tanpa antikoagulan.

Pemeriksaan kadar timbal darah akan dilakukan dengan menggunakan metode spektrofotometri serapan atom (SSA) sementara pemeriksaan SOD serum akan menggunakan teknik *enzyme linked immunosorben assay* (ELISA).

Pengolahan dan analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis yang dilakukan dengan program komputer. Data hasil kadar Pb darah dan SOD serum akan diuji distribusi datanya dengan uji *Saphiro Wilk*. Uji hipotesis terkait korelasi antara kadar Pb darah dan SOD serum menggunakan uji *Spearman* karena data tidak berdistribusi normal. Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$.

HASIL

Terdapat 46 ibu hamil dengan preeklampsia yang berobat di RSUD Kabupaten Brebes serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk menjadi subjek penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar Pb darah sebesar $42,35 \pm 9,16$ µg/dl, sedangkan rerata kadar SOD serum sebesar $118,43 \pm 68,22$ U/L.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

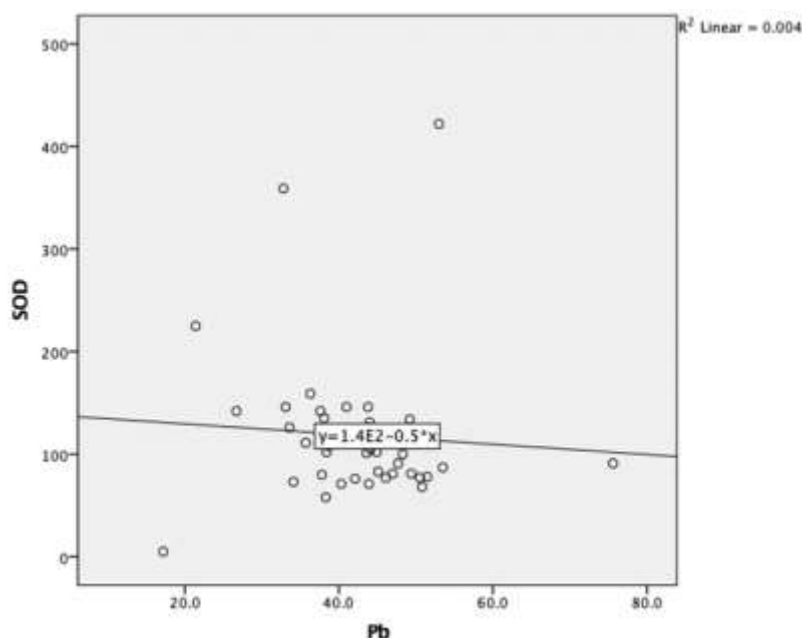
Populasi	n = 46	
Ibu Hamil dengan Preeklampsia	Rerata (SB)	Median (Min – Max)
Kadar Pb Darah	42,35 (9,16) µg/dl	43,10 (17,2 – 75,6)
Kadar SOD Serum	118,43 (68,22) U/L	109,50 (5 – 422)

Dilakukan analisis korelasi kadar Pb darah terhadap SOD Serum pada pasien Preeklampsia menggunakan Uji *Spearman* dikarenakan kedua data *variable* tidak terdistribusi normal meskipun sudah dilakukan transformasi data. Hasil uji statistik dari penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang

signifikan antara kadar Pb darah dengan SOD Serum pasien preeklampsia ($r = -0,263$, $p = 0,078$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar Pb darah kurang bisa mempengaruhi kadar SOD serum pada pasien Preeklampsia

Tabel 2. Analisis Korelasi Kadar Pb darah terhadap SOD Serum pada pasien Preeklampsia

Variabel		Validitas	
		Korelasi (r)	Sig. (p)
Kadar Pb Darah	Kadar SOD Serum	-0,263	0,078



Gambar 1. Korelasi antara Kadar Pb darah terhadap SOD Serum pada pasien Preeklampsia

PEMBAHASAN

Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar Pb darah dengan kadar SOD serum pasien preeklampsia ($r = -0,263$, $p = 0,078$). Hasil uji statistik ini menggambarkan bahwa kadar Pb dalam darah kurang bisa mempengaruhi kadar SOD Serum pada pasien preeklampsia. Koefisien korelasi $-0,263$ menunjukkan kekuatan korelasi antara kadar Pb darah dengan kadar SOD serum. Koefisien korelasi yang bernilai negatif artinya semakin tinggi kadar Pb darah maka semakin rendah kadar SOD serum, dengan kekuatan korelasi yang lemah. Namun hal tersebut belum cukup untuk membuktikan adanya hubungan antara kadar Pb darah dengan kadar SOD serum pada pasien preeklampsia.

Paparan Timbal diketahui merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklampsia melalui beberapa mekanisme yang telah diteliti dalam penelitian – penelitian sebelumnya. Timbal dapat mengurangi kadar *nitric oxide* (NO) dan *endothelial – derive relaxation factor* (ERDF) yang berperan sebagai vasodilator. Pengurangan ini dapat terjadi akibat peningkatan spesies oksigen reaktif seperti ROS yang dimediasi oleh timbal. Timbal juga menyebabkan penghambatan membran *adenosine triphosphatases* (ATPases) yang menyebabkan peningkatan ion kalsium intraseluler sehingga terjadi vasokonstriksi. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa timbal meningkatkan sirkulasi *endothelin*,

senyawa vasoaktif, yang mengkonstriksi diameter pembuluh darah. Induksi terjadinya vasokonstriksi hingga iskemia plasenta, efek toksisitas langsung pada sel endotel dan fungsi ginjal hingga menyebabkan proteinuria adalah mekanisme utama timbal dapat menyebabkan preeklampsia pada kehamilan.^{17,18} Konsentrasi timbal darah terkait dengan pengembangan hipertensi gestasional atau preeklampsia berkisar antara 1,2 µg / dl hingga 73,8 µg / dl. Meskipun tidak ada batas aman yang pasti untuk timbal, *center for disease control* (CDC) merekomendasikan untuk mempertahankan konsentrasi timbal dalam darah di bawah 0,48 µ mol / l (10 µg / dl) untuk perempuan usia subur dan anak-anak.¹⁹

Superoxide dismutase (SOD) merupakan salah satu antioksidan, dan memiliki peran dalam berbagai tingkatan mulai dari pencegahan, intersepsi, dan perbaikan dalam menurunkan stres oksidatif melalui pemblokiran dan penangkapan molekul radikal yang terbentuk.²⁰ Berdasarkan penelitian sebelumnya, pasien preeklampsia memiliki kadar antioksidan lebih rendah dan level ROS lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal.²¹ SOD sebagai Antioksidan akan mencegah terjadinya stres oksidatif dengan melawan pembentukan ROS. Dalam keadaan hipoksia dan reperfusi (H/R) yang lebih parah, pembentukan ROS tidak dapat diimbangi oleh kapasitas antioksidan sehingga terjadi stres oksidatif.²¹

Beberapa penelitian melaporkan bahwa kadar Pb darah ibu ≥ 10 µg/dL dapat menyebabkan komplikasi selama kehamilan termasuk peningkatan risiko hipertensi gestasional karena timbal dapat merusak endotel vaskular, dimana disfungsi endotel merupakan mediator

penting terjadinya hipertensi gestasional.¹¹ Timbal dalam darah dapat memediasi peningkatan ROS¹⁷, dimana peningkatan ROS dalam darah akan semakin menekan pembentukan antioksidan seperti SOD sehingga terjadi peningkatan peroksidasi lipid yang dapat menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel pembuluh darah merupakan mekanisme patologi penting terjadinya hipertensi dalam kehamilan hingga preeklampsia.²²

Penelitian ini menunjukkan hasil koefisien korelasi antara kadar Pb darah dan SOD serum yang bernilai negatif artinya semakin tinggi kadar Pb darah maka semakin rendah kadar SOD serum, hal ini sesuai dengan teori dan hasil dari penelitian sebelumnya dimana kadar Pb darah yang tinggi pada pasien preeklampsia akan meningkatkan pembentukan ROS dalam darah yang akan menekan produksi SOD sehingga konsentrasi SOD serum akan semakin rendah pada pasien preeklampsia yang terpapar oleh timbal.

Namun dalam penelitian ini belum ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara Pb darah dan SOD serum, hal ini dapat disebabkan karena adanya perbedaan jumlah paparan timbal yang dialami oleh setiap subjek penelitian, sehingga tidak semua subjek penelitian mendapatkan paparan timbal yang sama besar untuk dapat mempengaruhi keseimbangan ROS dan SOD. Selain itu masih bisa terdapat faktor internal lain yang dapat mempengaruhi keseimbangan ROS dan SOD dalam serum, diluar akibat efek paparan timbal, seperti adanya penyakit sistemik kardiovaskular dan neurodegeneratif lainnya yang dimiliki oleh subjek penelitian yang mungkin belum terdeteksi dalam penelitian ini.²³

Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti tidak dapat mengendalikan seluruh aktivitas dan asupan nutrisi dari subjek penelitian. Aktivitas yang tidak dapat dikontrol dan bisa menjadi faktor perancu adalah kegiatan – kegiatan dengan intensitas tinggi yang dapat meningkatkan produksi ROS intraseluler. Asupan nutrisi sendiri juga dapat mempengaruhi kadar antioksidan yang terdapat dalam darah.

KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini adalah kadar Pb darah tidak cukup mempengaruhi kadar SOD serum pada pasien Preeklampsia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pusat Statistik. Profil Penduduk Indonesia Hasil SUPAS 2015. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2015.
2. Dinas Kesehatan Brebes. Buku Saku Database Kabupaten Brebes. 2018.
3. Ghulmiyyah, Sibai. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9.
4. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(6):1–11.
5. Imarengiaye C, Isesele T. Intensive care management and outcome of women with hypertensive diseases of pregnancy. *Niger Med J.* 2015;56(5):333.
6. Tran PL, Randria JM, Ratsiatosika AT, Winer A, Schweizer C, Omarjee A, et al. Admission into intensive care unit in preeclampsia: a four-year population-based study in Reunion Island. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2022;35(22):4285–90. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849106>
7. Kementrian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
8. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Semarang: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah; 2018.
9. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Semarang: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah; 2019.
10. Agha F, Sadaruddin A, Khatoon N. Effect of environmental lead pollution on blood lead levels in traffic police constables in Islamabad, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(10):410–3.
11. Jameil N Al. Maternal serum lead levels and risk of preeclampsia in pregnant women: A cohort study in a maternity hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(6):3182–9.
12. Bayat F, Ali SA, Dibirioskoei A, Nasiri M, Mellati A. The Relationship Between Blood Lead Level and Preeclampsia. *Electron Physician.* 2016;8(10):3057–61.
13. Siddiqui IA, Jaleel A, Tamimi W, Al Kadri HMF. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(5):469–74.
14. Madazli R, Benian A, Aydin S, Uzun H, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2002;22(5):477–80.

15. Bilodeau JF. Review: Maternal and placental antioxidant response to preeclampsia - Impact on vasoactive eicosanoids. *Placenta* [Internet]. 2014;35(SUPPL):S32–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2013.11.013>
16. Dahlan S. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. In Salemba Medika; 2010.
17. Ikechukwu IC, Ojareva OIA, Ibhagbemien AJ, Okhoaretor OF, Oluwatomi OB, Akhalufo OS, et al. Blood lead, calcium, and phosphorus in women with preeclampsia in edo State, Nigeria. *Arch Environ Occup Heal*. 2012;67(3):163–9.
18. Poropat AE, Laidlaw MAS, Lanphear B, Ball A, Mielke HW. Blood lead and preeclampsia: A meta-analysis and review of implications. *Environ Res* [Internet]. 2018;160(April 2017):12–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.09.014>
19. Kennedy DA, Woodland C, Koren G. Lead exposure, gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review of cause and effect. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2012;32(6):512–7.
20. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015;97:55–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
21. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, De Oliveira ACM, Goulart MOF. Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019.
22. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: A possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006;45(3):189–200. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60224-2)
23. Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet Med*. 2016;9(3):113–6.