

Konsumsi Suplementasi Selenium untuk Mengurangi Kejadian Preeklampsia

Wivan Havilian Djohan,¹ Rodiani²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Obstetrik Dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Preeklampsia merupakan salah satu penyulit dalam kehamilan yang menyebabkan sakit berat, kecacatan jangka panjang, serta kematian pada ibu, janin dan neonatus. Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%). Mineral esensial Selenium (Se) yang bekerja melalui selenoprotein/selenoenzim memiliki kapasitas untuk mengurangi risiko preeklampsia. Sebuah korelasi positif antara status Se dan kejadian preeklampsia telah ditunjukkan dalam sebuah studi epidemiologi terhadap empat puluh lima negara dalam penelitian sebelumnya, bahwa status Se rendah padawanita Oxford dengan kehamilan normal (non-pre-eklampsia) (konsentrasi median serum Se 48,5 mg/l pada 33 minggu). Pada studi kasus-kontrol berikutnya di lokasi yang sama, ditemukan bahwa konsentrasi Se di kuku jari kaki (diletakkan di bawah dari 3 sampai 12 bulan sebelumnya) wanita dengan preeklampsia secara signifikan lebih rendah daripada kontrol yang sesuai ($P \leq 0.001$). Dalam kelompok pra-eklampsia, status Se yang lebih rendah secara signifikan terkait ($P \leq 0.029$) dengan ekspresi penyakit yang lebih parah, yang diukur dengan pengiriman sebelum 32 minggu. Serum/plasma Se dan plasma konsentrasi *glutathione peroxidase* (GPx) telah ditemukan secara signifikan lebih rendah pada preeklampsia daripada normal kehamilan, sementara secara signifikan menurunkan kadar selenoenzim, GPx dan *thioredoxin reductase* telah ditemukan di plasenta dari wanita preeklampsia. Butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat meramalkan suatu kejadian preeklampsia dengan lebih baik.

Kata Kunci: preeklampsia, selenium, suplementasi.

Selenium Supplementation to Reduce Pre-eclampsia

Abstract

Preeclampsia is one of the complications in pregnancy that cause severe illness, long-term disability, and maternal, fetal and neonatal deaths. The three main causes of maternal death are bleeding (30%), hypertension in pregnancy (25%), and infections (12%). An Se essential mineral acting through selenoprotein / selenoenzyme has the capacity to reduce the risk of preeclampsia. A positive correlation between Se status and the incidence of pre-eclampsia has occurred is shown in an epidemiological study of forty-five countries. In a previous study showed that Se status was low in Oxford women with normal (non-pre-eclamptic) pregnancy (median serum Se concentration 48 ± 5 mg/l at 33 weeks). In a subsequent casecontrol study in the same location, we found that the concentration of Se in the toenails (laid down from 3 to 12 months previously) of women with pre-eclampsia was significantly lower than that of matched controls ($P \leq 0.001$). Within the preeclamptic group, lower Se status was significant associated ($P \leq 0.029$) with more severe expression of disease, as measured by delivery before 32 week. Serum/plasma Se and plasma glutathione peroxidase (GPx) concentrations have been found to be significantly lower in preeclampsia than in normal pregnancy, while significantly decreasing levels of selenoenzyme, GPx and thioredoxin reductase have been found in the placenta of pre-eclampsia women. It takes a series of complex checks to better predict a preeclampsia event.

Keywords: preeclampsia, selenium, supplementation

Korespondensi: Wivan Havilian Djohan, Jalan Pangeran Antasari Gang Ainan Kalibalau Bandarlampung. No HP 082186927267, E-mail wivan_djohan@yahoo.com

Pendahuluan

Preeklampsia adalah hipertensi pada usia kehamilan 20 minggu atau setelah persalinan dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg setelah dilakukan pengukuran 2 kali selang 54 jam disertai dengan proteinuria 300 mg selama 24 jam. Angka Kematian Ibu (AKI) menjadi salah satu indikator penting dalam menentukan derajat kesehatan masyarakat dan dapat digunakan dalam pemantauan

kematian terkait dengan kehamilan, persalinan dan nifas. Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%). WHO memperkirakan kasus preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Prevalensi preeklampsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden

preeklampsia Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklampsia, berbeda dengan insiden infeksi yang semakin menurun sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik.² Belum ada teori yang pasti berkaitan dengan penyebab terjadinya preeklampsia, tetapi beberapapenelitian menyimpulkan sejumlah faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya preeklampsia. Faktor risiko preeklampsia tersebut meliputi; gravida, usia ibu, riwayat penyakit kronis, dan riwayat preeklampsia.³

Preeklampsia lebih sering terjadi pada primigravida dibandingkan dengan multigravida. Dari seluruh primigravida sebesar 7,6% didiagnosis menderita preeklampsia. Primigravida mempunyai resiko yang lebih besar untuk mengalami preeklampsia karena pada primigravida mekanisme imunologik dalam pembentukan *blocking antibody* terhadap antigen plasenta oleh HLA-G (*Human Leukocyte Antigen G*) belum sempurna dibandingkan dengan multigravida.⁴

Penanganan preeklampsia dan kualitasnya di Indonesia masih beragam di antara praktisi dan rumah sakit. Hal ini disebabkan bukan hanya karena belum ada teori yang mampu menjelaskan patogenesis penyakit ini secara jelas namun juga akibat kurangnya kesiapan sarana dan prasarana di daerah. Sekarang sedang dikembangkan suplementasi selenium (Se) menjadi biomarker resiko preeklampsia.

Dalam suatu penelitian yang menunjukan adanya sedikit peningkatan dalam pemberian Se pada wanita hamil yang tidak sesuai dengan status Se nya dapat mencegah dari resiko preeklampsia yang dinilai oleh biomarker dari preeklampsia dengan peningkatan status Se dan konsentrasi selenoprotein. Biomarker yang digunakan merupakan serum atau plasma marker yang telah diketahui secara signifikan berhubungan dengan perkembangan kejadian preeklampsia. Beberapa diantaranya adalah sFlt-1 yang dapat menghambat aktivitas *vascular endothelial growth factor* dan PIGF dan menghambat pemeliharaan integritas *endotel*.⁵

Isi

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan di atas 20 minggu. Preeklampsia, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuri yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multisistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuri. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal.⁶

Seperti telah disebutkan sebelumnya, bahwa preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan / diatas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklampsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklampsia tersebut. Kebanyakan kasus preeklampsia ditegakkan dengan adanya protein urin, namun jika protein urin tidak didapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis preeklampsia, yaitu:

1. Trombositopenia: trombosit < 100.000 / mikroliter
2. Gangguan ginjal: kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar
3. Kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
4. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya
5. Nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
6. Edema Paru
7. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus

8. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta :
9. Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV).⁷

Secara keseluruhan, 10% wanita memiliki tekanan darah tinggi selama kehamilan dan 2-5% akan mengalami preeklampsia, sebuah kondisi hipertensi serius yang berhubungan dengan ibu dan morbiditas dan mortalitas janin. Wanita yang telah mengalami preeklampsia memiliki risiko yang lebih besar seperti hipertensi, stroke dan IHD di kemudian hari. Beberapa strategi untuk mencegah preeklampsia telah diteliti, namun, sejauh ini, semua telah gagal mencapai efektivitas. Plasenta yang kurang baik terjadi selama paruh pertama kehamilan merupakan cikal bakal perkembangan preeklampsia. Invasi trofoblas dangkal dan perbaikan remodeling arteri spiral yang tidak adekuat menghasilkan plasenta yang tidak cukup perfusi. Dengan demikian, area iskemia/reperfusion berhubungan dengan plasenta oksidatif dan stres retikulum endoplasma ditetapkan. Ini menghasilkan peningkatan apoptosis dan nekrosis pada sinsiotrofoblas lapisan lapisan ruang intervillous. Stres oksidatif sinsiotrofoblas merespon dengan peningkatan pelepasan dua faktor anti-angiogenik - pertumbuhan endotel vaskular terlarut faktor reseptor-1 (sVEGFR-1, juga disebut sFlt-1) dan larut endoglin - ke dalam sirkulasi maternal yang menentang tindakan faktor pertumbuhan endotel vaskular dan plasenta. Dengan demikian, area faktor pertumbuhan iskemia (PIGF) yang terlokalisasi menyebabkan disfungsi endotel, hipertensi dan proteinuria. Karakteristik lain dari kondisi ini termasuk tingkat molekul adhesi yang beredar dan dihasilkan oleh endotelium yang diaktifkan, dan peroksinitrit mediator peradangan poten menyebabkan vasokonstriksi, agregasi trombosit dan formasi trombus. Selain itu, microvesicles plasenta dilepaskan ke sirkulasi ibu di mana mereka merangsang respon inflamasi sistemik maternal dan aktivasi endotel, ciri preeklampsia.⁵

Dalam pengobatannya beberapa suplementasi diteliti untuk mengurangi angka kejadian preeklampsia yaitu suplementasi kalsium berhubungan dengan penurunan kejadian hipertensi dan preeklampsia,

terutama pada populasi dengan risiko tinggi untuk mengalami preeklampsia dan yang memiliki diet asupan rendah kalsium. Suplementasi ini tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada populasi yang memiliki diet kalsium yang adekuat. Tidak ada efek samping yang tercatat dari suplementasi ini. Hasil metaanalisis dari 13 uji klinis yang melibatkan 15.730 pasien didapatkan rerata risiko peningkatan tekanan darah menurun dengan suplementasi kalsium (1,5 – 2 g kalsium elemental/hari) bila dibandingkan dengan plasebo (12 uji klinis, 15.470 pasien: RR 0,65, CI 95% 0,53 – 0,81). Terdapat juga penurunan pada rerata risiko kejadian preeklampsia yang berkaitan dengan suplementasi kalsium (13 uji klinis, 15.730 wanita: RR 0,45, CI 95% 0,31 – 0,65). Efek ini terlihat lebih besar pada wanita dengan asupan kalsium yang rendah (<900 mg/hari) (8 uji klinis, 10.678 pasien: RR 0,36, CI 95% 0,20 – 0,65) dan yang memiliki risiko tinggi (5 uji klinis, 587 pasien: RR 0,22, CI 95% 0,12 – 0,42).⁹

Mineral esensial Selenium (Se) yang bekerja melalui selenoprotein/selenoenzim memiliki kapasitas untuk mengurangi risiko preeklampsia. Sebuah korelasi positif antara status Se dan kejadian pre-eklampsia telah terjadi ditunjukkan dalam sebuah studi epidemiologi terhadap empat puluh lima negara. Suplementasi wanita Tionghoa yang dianggap berisiko Hipertensi diinduksikehamilan (PIH) dan Se telah terjadi ditunjukkan untuk mencegah PIH dan edema gestasional, dua dari tanda preeklampsia. Serum/plasma Se dan plasma konsentrasi glutathione peroxidase (GPx) telah ditemukan secara signifikan lebih rendah pada preeklampsia daripada normal kehamilan, sementara secara signifikan menurunkan kadar selenoenzim, GPx dan thioredoxin reductase telah ditemukan di plasenta dari wanita preeklampsia. Dalam sebuah penelitian retrospektif secara besar-besaran dengan kohort kontrol pada kasus Norwegia, wanita dengan preeklampsia secara signifikan lebih mungkin untuk membawa sebuah Polimorfisme promotor G105A dalam antiinflamasi selenoprotein S (SEPS1). Penelitian hewan yang menarik, Diet Se-bebas menyebabkan sindrom pre-eklampsia di tikus hamil dengan tekanan darah meningkat secara

signifikan, proteinuria dan stres oksidatif plasenta.⁵

Dalam penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa status Serendah wanita Oxford dengan kehamilan normal (non-pre-eclamptic) (konsentrasi median serum Se 48,5 mg/L pada 33 minggu). Pada studi kasus-kontrol berikutnya di lokasi yang sama, ditemukan bahwa konsentrasi Se di kuku jari kaki (diletakkan di bawah dari 3 sampai 12 bulan sebelumnya) wanita dengan preeklampsia secara signifikan lebih rendah daripada kontrol yang sesuai ($P \frac{1}{4} 001$). Wanita di bagian bawah tertile kuku jari kaki Se 4,4 (95% CI 1.6, 14.9) kali lebih mungkin mengalami preeklampsia. Dalam kelompok pra-eklampsia, status Se yang lebih rendah secara signifikan terkait ($P \frac{1}{4} 0029$) dengan ekspresi penyakit yang lebih parah, yang diukur dengan pengiriman sebelum 32 minggu.¹⁰

Menurut penelitian yang dilakukan Margaret et al., preeklampsia dan hipertensi yang diinduksi kehamilan. Adasebelas kasus preeklampsia (delapan pada kelompok plasebo dan tiga pada kelompok yang dirawat dengan Se), dan sembilan kasus PIH (enam di antaranya kelompok plasebo dan tiga di kelompok yang diobati dengan Se). Seperti yang diharapkan, efek pengobatan Se gagal mencapai signifikansi. Namun, ketika dua hasil dasar digabungkan mungkin menjadi beberapa kontinuitas dan ketika dianalisis disesuaikan dengan konsentrasi Se dasar dan hematokrit, pengobatan Se secara signifikan mengurangi kemungkinan memiliki preeklampsia atau PIH pada semua peserta (OR 0.350, 95% CI 0.126, 0.974; $P \frac{1}{4} 0044$) dan dengan arti yang sangat dekat pada mereka yang berada di sepertiga bagian bawah status Se pada awal, dengan efek pengobatan yang besar.⁵

Penyebab turunnya konsentrasi Se dalam darah sepanjang kehamilan dikarenakan oleh transfer Se ke janin oleh SEPP1, mayor komponen plasma Se yang mengangkut Se ke jaringan lain. Hal ini telah disarankan oleh sebuah studi baru-baru ini oleh Burk dkk pada tikus hamil yang mengidentifikasi dua mekanisme transfer Se; dari awal sampai pertengahan kehamilan, plasma GPx dan SEPP1 diangkut via cairan uterus, mungkin dengan pinositosis, sedangkan di paruh terakhir kehamilan, transfer plasenta ibu

SEPP1 terjadi melalui reseptor apoE 2. Bahkan pada tikus dengan normal Se status, konsentrasi plasma ibu SEPP1 turun drastis Pada akhir kehamilan dengan rebound tajam sehari setelahnya pengiriman. Oleh karena itu, kehamilan mungkin akan memberi tekanan yang sama pada semua wanita. Wanita yang dilengkapi dengan Se setidaknya mengalami koreksi parsial kekurangan Se mereka dan meningkatkan konsentrasi SEPP1.¹¹

Perjalanan penyakit preeklampsia pada awalnya tidak memberi gejala dan tanda, namun pada suatu ketika dapat memburuk dengan cepat. Pencegahan primer merupakan yang terbaik namun hanya dapat dilakukan bila penyebabnya telah diketahui dengan jelas sehingga memungkinkan untuk menghindari atau mengontrol penyebab-penyebab tersebut, namun hingga saat ini penyebab pasti terjadinya preeklampsia masih belum diketahui. Sampai saat ini temuan biomarker masih diteliti secara detail untuk mengurangi preeklampsia seperti suplementasi selenium untuk meramalkan kejadian preeklampsia, namun belum ada satu tes pun yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat meramalkan suatu kejadian preeklampsia dengan lebih baik. Praktisi kesehatan diharapkan dapat mengidentifikasi faktor risiko preeklampsia dan mengontrolnya, sehingga memungkinkan dilakukan pencegahan primer. Dari beberapa studi dikumpulkan ada 17 faktor yang terbukti meningkatkan risiko preeklampsia¹²

Ringkasan

Preeklampsia adalah penyakit dengan gejala klinis berupa hipertensi dan proteinuria yang timbul karena kehamilan akibat vasospasme dan aktivasi endotel saat usia kehamilan di atas 20 minggu. Preeklampsia merupakan salah satu penyulit dalam kehamilan yang menyebabkan sakit berat, kecacatan jangka panjang, serta kematian pada ibu, janin dan neonatus. Angka Kematian Ibu (AKI) menjadi salah satu indikator penting dalam menentukan derajat kesehatan masyarakat dan dapat digunakan dalam pemantauan kematian terkait dengan kehamilan, persalinan dan nifas. Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%).

Mineral Se esensial yang bekerja melalui selenoprotein/selenoenzim memiliki kapasitas untuk mengurangi risiko preeklampsia. Sebuah korelasi positif antara status Se dan kejadian preeklampsia telah terjadi ditunjukkan dalam sebuah studi epidemiologi terhadap empat puluh lima negara. Suplementasi wanita Tionghoa yang dianggap berisiko Hipertensi diinduksikehamilan (PIH) dan Se telah terjadi ditunjukkan untuk mencegah PIH dan edema gestasional, dua dari tanda preeklampsia. Serum/plasma Se dan plasma konsentrasi glutathione peroxidase (GPx) telah ditemukan secara signifikan lebih rendah pada preeklampsia daripada normal kehamilan, sementara secara signifikan menurunkan kadar selenoenzim, GPx dan thioredoxin reductase telah ditemukan di plasenta dari wanita preeklampsia.

Pencegahan primer merupakan yang terbaik namun hanya dapat dilakukan bila penyebabnya telah diketahui dengan jelas sehingga memungkinkan untuk menghindari atau mengontrol penyebab-penyebab tersebut, namun hingga saat ini penyebab pasti terjadinya preeklampsia masih belum diketahui. Sampai saat ini temuan biomarker masih diteliti secara detail untuk mengurangi preeklampsia seperti suplementasi selenium untuk meramalkan kejadian preeklampsia, namun belum ada satu tes pun yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat meramalkan suatu kejadian preeklampsia dengan lebih baik

Simpulan

Berdasarkan hasil yang ada dan mempertimbangkan kebutuhan dalam mengembangkan tatalaksana yang baru untuk pengelolaan preeklampsia sejauh ini menurut penelitian yang sudah dilakukan secara *in vivo* dan *in vitro* suplementasi selenium dapat mengurangi angka kejadian preeklampsia pada ibu hamil dan merupakan penatalaksanaan mutakhir yang mungkin dapat dilaksanakan diseluruh dunia khususnya indonesia tetapi harus dilakukan uji sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dan butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat meramalkan suatu kejadian preeklampsia dengan lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Nuning S. Hipertensidalam kehamilan. Ilmu Kebidanan Edisi 4. Jakarta: Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2010; h:531-59
2. Task Force on Hypertension in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologist. Hypertension in Pregnancy. Washington: ACOG; 2013
3. Bobak, Irene M., Lowdermilk, DL, Jensen MD. Buku Ajar Perawatan Maternitas Edisi 4. EGC. Jakarta;2004.
4. Bastani P, Kobra H, Hossein N. Risk factors for preeclampsia in multigravida woman. Research Journal of Biological Sciences. 2008;3(1):148-53.
5. Margaret PR etal. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. British Journal of Nutrition. 2014;(112): 99–111
6. Baha M, Sibai JRB. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patientselection, treatment, and delivery indications. Am J Obstet Gynecol. 2007;196:514e-.e9.
7. Dekker A, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 2011;179:1359-75.
8. FC Brownfoot, CA Crowther, P Middleton. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (review). Cochrane database of systematic review;2008
9. Rayman MP, Bode P, Redman CWG Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189: 1343–49.
10. Burk RF, Olson GE, Hill KE, et al. Maternal–fetal transfer of selenium in the mouse. FASEB J. 2013; 27: 3249-56.
11. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005;330:549-50.