

**ANALISIS KADAR ZINK PADA KEHAMILAN DENGAN  
PREEKLAMPSIA DAN TANPA PREEKLAMPSIA**

*ANALYSIS OF ZINC LEVELS IN PREGNANCY WITH AND  
WITHOUT PREECLAMPSIA*

**Harvey Alvin Hartono**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)  
DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**ANALISIS KADAR ZINK PADA KEHAMILAN DENGAN  
PREEKLAMPSIA DAN TANPA PREEKLAMPSIA**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter  
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

**HARVEY ALVIN HARTONO**

Kepada

**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**TESIS****ANALISIS KADAR ZINK PADA KEHAMILAN DENGAN  
PREEKLAMPSIA DAN TANPA PREEKLAMPSIA**

Disusun dan diajukan oleh:

**HARVEY ALVIN HARTONO**  
**Nomor Pokok: C055192004**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 20 Desember 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

Pembimbing Utama



Dr. dr. Efendi Lukas, Sp. OG,  
Subsp. KFM

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. H. Nasrudin A.M.,  
Sp. OG, Subsp. Obginsos,  
MARS, M.Sc

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp. OG,  
Subsp. Onk  
NIP. 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid,  
M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Harvey Alvin Hartono

NIM : C055192004

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul:

### **ANALISIS KADAR ZINK PADA KEHAMILAN DENGAN PREEKLAMPSIA DAN TANPA PREEKLAMPSIA**

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

**Makassar, 20 Desember 2022**



**Harvey Alvin Hartono**

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan limpahan kasih karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Analisis kadar zink pada kehamilan dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia" sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih belum sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis dengan segala kerendahan hati sangat mengharapkan masukan dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM selaku Pembimbing Utama dan Dr. dr. H. Nasrudin A.M, Sp.OG, Subsp. Obginsos, MARS, M.Sc sebagai Pembimbing Anggota, Dr. dr. Maisuri T. Chalid, Sp.OG, Subsp. KFM sebagai Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, Sp.OG, Subsp. Obginsos sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar hasil penelitian ini terlaksana.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Prof, Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk, guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG, Subsp. Onk dan Sekretaris Program Studi, Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG, Subsp. Urogin RE, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, dr. Eddy Tiro, Sp.OG, Subsp. Obginsos, guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obsteri & ginekologi.
4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
6. Teman - teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, yang telah banyak berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan, dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.
7. Kedua orang tua saya yang tercinta Willyanto Hartono dan Suzanna Kartadjaja, dan adik saya Jessica Michelle Hartono yang telah memberikan dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.

8. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar – besarnya kepada semua pihak terutama guru – guru kami dan teman – teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi dimasa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, 20 Desember 2022



Harvey Alvin Hartono

## ABSTRAK

HARVEY ALVIN HARTONO. *Analisis Kadar Zink pada Kehamilan dengan Preeklamsia dan Tanpa Preeklamsia* (dibimbing oleh Efendi Lukas, Nasrudin A.M., Maisuri T. Chalid, Isharyah Sunarno, dan Mardiah Tahir).

Preeklamsia merupakan penyebab kematian ibu terbanyak kedua di Indonesia. Ketidakseimbangan mikronutrien dapat menjadi penyebab preeklamsia, salah satunya akibat defisiensi Zink. Zink berperang penting selama masa kehamilan dan masa embrio, serta memiliki efisiensi tinggi pada saat pembuahan dan masa kehamilan. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar Zink serum pada ibu hamil dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia. Penelitian ini merupakan penelitian analitik yang dikembangkan dengan desain penelitian *cross-sectional*. Sampel penelitian adalah perempuan hamil trimester dua dan tiga dengan dan tanpa diagnosis preeklamsia. Pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* yang dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Pendidikan. Pengujian/ *running* sampel dilakukan di Prodia dengan metode ICP-MS. Data dianalisis dengan uji *Chi Square*, uji *Mann Whitney*, dan uji *Kruskal Wallis*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 78 orang yang terbagi menjadi: 38 orang dengan preeklamsia dan 40 orang sebagai kelompok kontrol. Kadar Zn serum pada kelompok preeklamsia memiliki nilai rerata kadar Zn serum  $48.32 \pm 11.62$  ng/mL yang lebih rendah dibandingkan dengan kadar Zn serum ibu hamil tanpa preeklamsia dengan rata-rata  $50.85 \pm 10.12$  ng/mL. Hasil uji perbandingan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan kadar Zn serum antara ibu hamil dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia dengan nilai  $p = 0.63$  ( $p > 0.05$ ). Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar Zn serum ibu hamil lebih rendah pada ibu hamil preeklamsia dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia, namun tidak berbeda signifikan.

Kata kunci: preeklamsia, zink





## ABSTRACT

HARVEY ALVIN HARTONO. *Analysis on Zinc Content in Pregnancy with Preeclampsia and without Preeclampsia* (supervised by Efendi Lukas, Nasrudin A.M., Maisuri T. Chalid, Isharyah Sunarno and Mardiah Tahir).

The preeclampsia is the second leading cause of maternal death in Indonesia. micronutrient imbalance can be the cause of the preeclampsia, one of which is due to the zinc deficiency. Zinc plays an important role during a pregnancy and embryonic period, and has a high efficiency at a conception and during pregnancy. The research aims to investigate the relationship between the serum zinc content in the pregnant women with the preeclampsia and without preeclampsia. This was an analytic research using the cross-sectional design. The research samples were the pregnant women in the second and third trimesters with and without the preeclampsia diagnoses. The samples were taken using the purposive sampling technique. The research was conducted in Wahidin Sudirohusodo hospital and teaching network hospital. The sample testing/running was conducted in Prodia using ICP-MS method. The data were analysed using Chi-square test, Mann-Whitney test and Kruskal Wallis test. The research result indicates that the total samples are divided into two groups, 38 people with the preeclampsia and 40 people as the control group. The preeclampsia group has the mean serum Zn content of  $48.32 \pm 11.62$  ng/mL which is lower than the serum Zn content of the pregnant women without the preeclampsia with the mean of  $50.85 \pm 10.12$  ng/mL. The result of the comparison indicates that there is no significant difference in the serum Zn content between the pregnant women with the preeclampsia and without the preeclampsia with p value = 0.63 ( $p > 0.05$ ). It can be concluded that the serum Zn content of the pregnant women is lower in the preeclamptic pregnant women than the pregnant women without the preeclampsia, but they are not significantly different.

Key words: preeclampsia, zinc



## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Pernyataan Keaslian Penelitian.....	iv
Prakata .....	v
Abstrak.....	viii
Abstract.....	ix
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
Daftar Istilah/Singkatan .....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
A. Preeklamsia .....	5
<b>1. Definisi preeklamsia .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Epidemiologi.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Patofisiologi.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Diagnosis.....</b>	<b>9</b>
B. Zink.....	10
<b>1. Definisi zink .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Sumber Zink .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Metabolisme Zink .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Kebutuhan Zink pada Ibu Hamil .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Dampak Defisiensi Zink selama Kehamilan .....</b>	<b>19</b>
C. Studi Peran Zink pada Kejadian Preeklamsia.....	19
D. Kerangka teori .....	25
E. Kerangka Konsep.....	26

F. Hipotesis .....	26
G. Definisi Operasional .....	27
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
A. Rancangan penelitian.....	30
B. Ruang lingkup, tempat, dan waktu penelitian.....	30
C. Variabel penelitian .....	32
D. Instrumen dan tatacara pengumpulan data.....	32
E. Alur Penelitian.....	33
F. Analisis data .....	33
G. Aspek Etis .....	34
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>35</b>
A. Karakteristik Subyek Penelitian .....	35
B. Hubungan Kadar Zn Serum dengan Kejadian Preeklamsia	37
C. Hubungan Faktor Risiko Preeklamsia yang Tidak dapat Dimodifikasi dengan Kadar Zn Serum.....	39
D. Hubungan Faktor Risiko Preeklamsia yang Dapat Dimodifikasi dengan Kadar Zn Serum.....	41
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>46</b>
A. Karakteristik Subyek Penelitian .....	46
B. Hubungan Kadar Zn Serum dengan Kejadian Preeklamsia	49
C. Hubungan Faktor Risiko Preeklamsia yang Tidak dapat Dimodifikasi dengan Kadar Zn Serum.....	55
D. Hubungan Faktor Risiko Preeklamsia yang Dapat Dimodifikasi dengan Kadar Zn Serum.....	56
<b>BAB VI PENUTUP .....</b>	<b>61</b>
A. Kesimpulan .....	61
B. Saran .....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>62</b>

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Definisi hipertensi dalam kehamilan .....	7
Tabel 2. Faktor Risiko Preeklamsia.....	8
Tabel 3. Kriteria diagnosis preeklamsia.....	10
Tabel 4. Kandungan zink pada makanan .....	12
Tabel 5. Estimasi absorpsi zink makanan .....	13
Tabel 6. Absorpsi zink dan kehilangan endogen dengan tingkat asupan zink yang berbeda pada pria dewasa ( $\mu\text{mol/hari}$ ) .....	16
Tabel 7. Perkiraan kebutuhan fisiologis absorpsi zink menurut kelompok usia dan jenis kelamin .....	19
Tabel 8. Definisi operasional.....	27
Tabel 9. Perbandingan karakteristik subyek penelitian antara kelompok preeklamsia dan tanpa preeklamsia .....	36
Tabel 10. Hubungan antara kadar Zn serum dengan kejadian preeklamsia.....	37
Tabel 11. Hubungan antara kadar Zn serum dengan kejadian preeklamsia berat .....	38
Tabel 12. Hubungan antara kadar Zn serum dengan kejadian preeklamsia dan preeklamsia berat.....	39
Tabel 13. Hubungan antara faktor risiko preeklamsia tidak dapat dimodifikasi dengan kadar Zn serum.....	40
Tabel 14. Hubungan antara faktor risiko preeklamsia dapat dimodifikasi dengan kadar Zn serum .....	41
Tabel 15. Hubungan antara FFQ-Zn dengan kadar Zn serum dan kejadian preeklamsia.....	42

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Keseimbangan zink.....	15
Gambar 2. Kerangka Teori .....	25
Gambar 3. Kerangka Konsep .....	26
Gambar 4. Alur Penelitian.....	33
Gambar 5. Diagram batang perbandingan kadar Zn serum antara ibu hamil preeklamsia dan tanpa preeklamsia .....	37
Gambar 6. Diagram batang perbandingan kadar Zn serum antara ibu hamil preeklamsia berat, preeklamsia dan tanpa preeklamsia.....	38

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Naskah Penjelasan untuk Responden .....	63
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti penelitian.....	65
Lampiran 3. Kuesioner Penelitian .....	67
Lampiran 4. Formulir FFQ .....	69
Lampiran 5. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	71
Lampiran 6. Surat Ijin Penelitian RSKDIA St Fatimah .....	72
Lampiran 7. Surat Ijin Penelitian RSUP Wahidin Sudirohusodo .....	73
Lampiran 8. Surat Ijin Penelitian RSKDIA St Khadijah I .....	74
Lampiran 9. Surat Keterangan Pemeriksaan Sampel Penelitian di Prodia Makassar .....	75
Lampiran 10. Data Induk Penelitian .....	76
Lampiran 11. Hasil Olah Data SPSS .....	84

## DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

Istilah/Singkatan	Keterangan
AKI	Angka kematian ibu
BBLR	Berat bayi lahir rendah
ECM	<i>Extracellular matrix</i>
bFGF	<i>Basic fibroblast growth factor</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets</i>
HT	Hipertensi
IMT	Indeks massa tubuh
IUGR	<i>Intrauterine growth restriction</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinases</i>
TD	Tekanan darah
TDD	Tekanan darah diastol
TDS	Tekanan darah sistol
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TIMP	<i>Tissue Inhibitor of Metalloprotease-1</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
Zn	<i>Zink</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Preeklamsia merupakan sindrom khusus kehamilan yang dapat mempengaruhi hampir setiap sistem organ. Meskipun preeklamsia lebih dari sekedar hipertensi gestasional dengan proteinuria, keberadaan proteinuria tetap menjadi kriteria diagnostik yang penting. Jadi, proteinuria adalah penanda objektif dan mencerminkan kebocoran endotel di seluruh sistem yang menjadi ciri sindrom preeklamsia. Insiden preeklamsia pada populasi nulipara berkisar antara 3 sampai 10 persen. Angka kejadian preeklamsia pada multipara juga bervariasi dan berkisar antara 1,4 hingga 4 persen. Meskipun angka keseluruhan preeklamsia tetap statis, angka preeklamsia berat terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (Ananth CV et al, 2013). Preeklamsia bertanggung jawab atas sekitar 15% dari semua kematian maternal di Inggris. Selain itu, kondisi ini meningkatkan mortalitas perinatal, sebagian besar menyebabkan prematuritas iatrogenik, hingga lima kali lipat (Kenny L et al, 2015).

Eklamsia dan preeklamsia menyebabkan sekitar 63.000 kematian ibu setiap tahun di seluruh dunia. Selain kematian dan morbiditas ibu, preeklamsia menyumbang 500.000 kematian bayi setiap tahun (Padda et al., 2021). Preeklamsia adalah kelainan heterogen yang mempengaruhi banyak sistem organ. Keparahan presentasi klinis sangat bervariasi, namun hasil klinis biasanya menguntungkan jika preeklamsia ringan berkembang setelah minggu ke-36. Risiko hasil klinis ibu dan perinatal yang merugikan meningkat secara signifikan jika preeklamsia berkembang lebih awal, sebelum usia kehamilan 33 minggu, atau pada kehamilan kapan pun pada ibu yang memiliki komorbiditas sebelumnya. Hasil klinis kurang baik pada perempuan yang tinggal di negara berkembang, terlepas dari kehamilan atau keparahan presentasi klinis (Kenny L et al, 2015).



Prevalensi preeklamsia di Indonesia adalah sekitar 120 ribu per tahun atau sekitar 5% per tahun dari setiap kehamilan. Selain itu, jika dilihat dari angka kejadian preeklamsia yang dilakukan oleh divisi fetomaternal di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, terdapat kenaikan jumlah penderita preeklamsia berat yang dirawat dalam 4 tahun terakhir yaitu dari tahun 2015 – 2018 (57,8 %, 65,2 %, 70, 6 %, dan 89 %) disertai AKI berturut – turut dari 2015 – 2018 sebanyak 7 orang, 5 orang, 1 orang, dan 3 orang. Berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2019, diketahui bahwa Angka Kematian Ibu (AKI) di Provinsi Sulawesi Selatan adalah 144 ibu di tahun melibatkan *microvillus overcrowding*. Hal ini diperkirakan terjadi saat pertumbuhan plasenta mencapai batas pada waktunya, dengan ukuran pori vili yang semakin berkurang menghalangi perfusi dan meningkatkan stres oksidatif. Teori ini menunjukkan bahwa protein stres oksidatif memodulasi respon ibu untuk mengembangkan preeklamsia melalui regulasi berbagai faktor pertumbuhan (Redman CW et al.,2014).

Studi membuktikan bahwa mikronutrien memiliki peran besar selama kehamilan dan perkembangan janin. Ketika ketidakseimbangan mikronutrien terjadi, maka dapat mempengaruhi metabolisme pada ibu dan janin. Sebagai konstituen enzim dan faktor transkripsi, mikronutrien berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan. Implantasi dan angiogenesis yang tepat sangat penting untuk menjaga kesehatan kehamilan. Peran utama implantasi dilakukan oleh enzim yang disebut matriks metaloproteinase. Enzim ini adalah zink endopeptidase yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (Lokeswara et al, 2021).

Defisiensi zink dapat membuat gangguan pada pertumbuhan dan perkembangan saraf, fisik, perilaku dan kognitif, fungsi sistem imun, kelainan bawaan, abortus spontan, IUGR (retardasi pertumbuhan intrauterin), preeklamsia, ketuban pecah dini, kelahiran prematur, BBLR (berat badan lahir rendah), gangguan persalinan, persalinan lama dan perdarahan setelah persalinan. Efek ini akhirnya dapat menyebabkan peningkatan angka kematian ibu, embrio dan neonatus. Oleh karena itu, zink berperan penting selama masa kehamilan dan masa embrio, serta

memiliki efisiensi yang tinggi pada saat pembuahan dan masa kehamilan (Karimi A et al, 2012).

Penelitian mengenai efektivitas dari suplementasi zink selama masa kehamilan, khususnya dalam pencegahan kejadian preeklamsia, belum memberikan hasil dan pembahasan yang tidak konsisten. (WHO article oleh Hill, 2013). Masih terdapat pro dan kontra terkait hal ini, dimana pengaruh terhadap kehamilan masih diperdebatkan. Tinjauan sistematis sebelumnya yang meneliti mengenai dengan atau tanpa suplementasi zink mengatakan bahwa suplementasi zink pada ibu hamil tidak memperbaiki luaran kehamilan. Namun, disebutkan pada penelitian tersebut bahwa ada penurunan 14 persen kejadian kelahiran prematur pada ibu dengan pendapatan kurang dan penurunan kejadian BBLR, meskipun secara statistik tidak signifikan (Ota et al., 2015). Mayoritas penduduk Makassar mengonsumsi seafood yang menjadi sumber Zn, namun dilaporkan bahwa kejadian preeklamsia di Makassar masih tinggi. Selain itu minimnya data kecukupan asupan zink pada ibu hamil secara umum maupun di Makassar. Alasan ini yang membuat peneliti ingin meneliti adakah hubungan kadar zink selama kehamilan dengan dan tanpa preeklamsia. Sehingga, hasil dari penelitian ini bisa menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya terkait zink dan preeklamsia.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan antara kadar zink pada kehamilan dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia?

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar zink pada kehamilan dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia.

### 2. Tujuan Khusus

- a) Mengukur kadar zink pada kehamilan dengan preeklamsia
- b) Mengukur kadar zink pada kehamilan tanpa preeklamsia

- c) Menganalisis hubungan kadar zink pada kehamilan dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Manfaat Keilmuan :
  1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar zink pada kehamilan dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia.
  2. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai kadar zink pada kehamilan dengan preeklamsia.
2. Manfaat bagi pelayanan :
  - a) Mengetahui peran zink terhadap patofisiologi preeklamsia.
  - b) Mencegah preeklamsia dengan pemberian zink pada kehamilan untuk mengurangi risiko terjadinya preeklamsia.
3. Manfaat bagi penelitian :

Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran zink pada preeklamsia.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Preeklamsia

##### 1. Definisi preeklamsia

Skema klasifikasi gangguan hipertensi pada kehamilan secara umum dan definisi preeklamsia secara khusus telah dimodifikasi dengan berbagai variasi dalam beberapa tahun terakhir. Di Amerika Serikat, skema klasifikasi sesuai ACOG tahun 2013 yang terdiri dari empat kategori, tidak mengalami perubahan. Pada tahun 2014, *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* merilis rekomendasi yang direvisi tentang hipertensi pada kehamilan berdasarkan tinjauan literatur dan kriteria dari *Canadian Task Force on Preventative Health Care*. *National Institute for Health and Care Excellence* di Inggris pada tahun 2010 memperkenalkan pedoman berbasis bukti tentang diagnosis dan pengelolaan hipertensi selama kehamilan, kelahiran, serta periode postnatal. Kategori utama pedoman definisi hipertensi selama kehamilan telah dirangkum dalam Tabel 1 (Phipps E et al, 2016).

Di Amerika Serikat, skema klasifikasi sesuai ACOG tahun 2013 yang terdiri dari empat kategori, tidak mengalami perubahan. *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* mengajukan pernyataan yang direvisi pada tahun 2014 yang mencakup kategori hipertensi kronis, hipertensi gestasional, preeklamsia (*de novo* atau *superimposed* hipertensi kronis), dan hipertensi jas putih. Kategori utama dari masing-masing pedoman telah dirangkum dalam Tabel 1 (Phipps E et al, 2016).

**Tabel 1. Definisi hipertensi dalam kehamilan**

(Dikutip dari jurnal American Society of Nephrology 2016).

Kategori	RCOG	ACOG	ISSHP
HT kronis/ HT esensial	HT yang hadir pada kunjungan pertama atau sebelum 20 minggu atau jika perempuan tersebut sudah minum obat antihipertensi saat dirujuk ke layanan persalinan	TDS $\geq$ 140 mmHg dan/ atau TDD $\geq$ 90 mmHg diketahui mendahului konsepsi atau terdeteksi sebelum 20 minggu kehamilan, tanpa penyebab yang mendasari	TD tinggi sebelum kehamilan
HT gestasional	HT baru muncul setelah 20 minggu tanpa proteinuria yang signifikan	Onset baru HT setelah 20 minggu kehamilan tanpa fitur ibu atau janin preeklamsia diikuti oleh kembalinya BP normal dalam 3 mo postpartum	Jika hipertensi <i>de novo</i> muncul setelah 20 minggu kehamilan tanpa adanya proteinuria dan disfungsi organ/ uteroplasenta ibu
Preeklamsia/ eklamsia	Preeklamsia adalah hipertensi baru yang muncul setelah 20 minggu dengan proteinuria yang signifikan. Eklamsia adalah kondisi kejang yang berhubungan dgn preeklamsia, hemolisis, peningkatan enzim hati, dan sindrom jumlah trombosit rendah Preeklamsia berat: preeklamsia dengan hipertensi berat dan/atau gejala dan/atau gangguan biokimia dan/atau hematologi	Gangguan multisistem yang unik pada kehamilan manusia yang ditandai dengan HT dan keterlibatan satu atau lebih sistem organ lain dan/atau janin	Jika hipertensi <i>de novo</i> muncul setelah 20 minggu kehamilan dengan adanya proteinuria dan disfungsi organ/ uteroplasenta ibu
Preeklamsia/ eklamsia <i>superimpose</i> hipertensi kronis	Tidak ditentukan	Peningkatan TD onset baru setelah 20 minggu kehamilan, sering kali dalam waktu dekat, tanpa disertai proteinuria	Satu atau lebih dari ciri-ciri preeklamsia di atas ( <i>yaitu</i> , proteinuria dan disfungsi organ ibu/ uteroplasenta) terjadi selain HT

## 2. Faktor Risiko Preeklamsia

Kejadian preeklamsia dipengaruhi oleh paritas, ras/etnis, predisposisi genetik, lingkungan, sosial ekonomi dan faktor lainnya. Dikatakan kejadian preeklamsia pada populasi nulipara 4,3% (Dahlan *et al.*, 2018). Faktor risiko terjadinya preeklamsia telah dipelajari secara ekstensif (Tabel 2). Faktor risiko utama meliputi riwayat preeklamsia, hipertensi kronis, diabetes mellitus pregestasional, sindrom antifosfolipid, dan obesitas. Faktor risiko lain yaitu usia ibu lanjut, nuliparitas, riwayat

penyakit ginjal kronis, dan penggunaan teknologi reproduksi buatan. Faktor risiko yang relatif jarang adalah riwayat keluarga preeklamsia dan janin trisomi 13 (Rana S et al, 2019).

**Tabel 2. Faktor Risiko Preeklamsia (Dikutip dari American Heart Association 2019).**

<b>Faktor risiko utama</b>
Preeklamsia sebelumnya (RR, 8.4; 95% CI, 7.1-9.9)
Hipertensi kronis (RR, 5.1; 95% CI, 4.0-6.5)
Diabetes mellitus pregestasional (RR, 3.7; 95% CI, 3.1-4.3)
Kehamilan multipel (RR, 2.9; 95% CI, 2.6–3.1)
BMI sebelum hamil > 30 (RR, 2.8; 95% CI, 2.6–3.1)
Sindrom antifosfolipid (RR, 2.8; 95% CI, 1.8-4.3)
<b>Faktor risiko lainnya</b>
Lupus eritematosus sistemik (RR, 2.5; 95% CI, 1.0-6.3)
Riwayat lahir mati (RR, 2.4; 95% CI, 1.7-3.4)
BMI sebelum hamil > 25 (RR, 2.1; 95% CI, 2.0-2.2)
Nulliparity (RR, 2.1; 95% CI, 1.9-2.4)
Solusio plasenta sebelumnya (RR, 2.0; 95% CI, 1.4-2.7)
Teknologi reproduksi terbantu (RR, 1.8; 95% CI, 1.6-2.1)
Penyakit ginjal kronis (RR, 1,8; 95% CI, 1,5-2,1)
Usia ibu lanjut > 35 (RR, 1.2; 95% CI, 1.1–1.3)
Kerentanan genetik (ibu, ayah)
<b>Faktor risiko langka</b>
Riwayat keluarga preeklamsia
Trisomi 13 janin

### 3. Epidemiologi

Hipertensi merupakan komplikasi antara 5%-10% dari semua kehamilan. Preeklamsia terjadi pada 2-8% dari seluruh kehamilan di seluruh dunia. Di AS, angka preeklamsia meningkat 25% antara tahun 1987-2004. Insidensi hipertensi meningkat karena perubahan demografi ibu (misalnya bertambahnya usia ibu, peningkatan berat badan sebelum hamil). Eklamsia kini menurun karena perawatan prenatal yang lebih baik,

dan peningkatan penggunaan terapi antenatal (misalnya kontrol tekanan darah, profilaksis kejang dengan magnesium) serta persalinan tepat waktu dengan induksi persalinan atau operasi sesar yang berfungsi sebagai pengelolaan untuk preeklamsia /eklamsia (Timpka S et al, 2018; Catov JM et al, 2018)

#### **4. Patofisiologi**

Alasan utama terjadinya preeklamsia diduga sebagai akibat implantasi abnormal yang menandai tahap pertama penyakit, kemudian diikuti oleh disfungsi endotel ibu yang menjelaskan tahap kedua penyakit yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria setelah 20 minggu kehamilan (Thomas J et al, 2014). Stres oksidatif juga didalilkan dapat meningkatkan keparahan dan insidensi penyakit. Penelitian mengungkapkan bahwa keberadaan plasenta merupakan kunci penting untuk kejadian preeklamsia (Thomas J et al, 2014). Pada tahun 1991, Redmann mengusulkan model preeklamsia yang menjelaskan kondisi ini sebagai gangguan dua tahap. Tahap satu merupakan gangguan dalam invasi trofoblas dan remodeling arteri spiralis sedangkan tahap kedua adalah aktivasi endotel ibu oleh produk dari plasenta (Thomas J et al, 2014).

Perkembangan plasenta yang normal membutuhkan invasi arteriol spiral ibu oleh trofoblas janin. Namun, invasi mengalami gangguan pada preeklamsia. Pada plasenta pra-eklamsia, invasi endovaskular terbatas pada arteriol spiral uterus superfisial dan mereka tetap memiliki pembuluh darah resistansi tinggi yang sempit. Gangguan remodeling arteri spiralis menyebabkan kondisi hipoksia total yang mengakibatkan insufisiensi plasenta, disfungsi endotel dan timbulnya sindrom klinis preeklamsia. Karena invasi sitotrofoblas yang abnormal, berkembang iskemia plasenta dan menghasilkan pelepasan faktor plasenta serta ketidakseimbangan angiogenik yang mengakibatkan disfungsi endotel yang menjadi ciri preeklamsia.

Studi membuktikan bahwa mikronutrien memiliki peran besar selama kehamilan dan perkembangan janin. Ketika ketidakseimbangan

mikronutrien terjadi, mereka dapat mempengaruhi metabolisme pada ibu dan janin. Sebagai konstituen enzim dan faktor transkripsi, mikronutrien berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan. Implantasi dan angiogenesis yang tepat sangat penting untuk menjaga kesehatan kehamilan (Thomas J et al, 2014). Peran utama implantasi dilakukan oleh enzim yang disebut matriks metaloproteinase (MMP). Zink mengatur aktivitas MMP. Sebuah studi membuktikan bahwa kelasi zink dapat mengurangi aktivitas MMP-2 dan MMP-9 (Huang ST et al, 2011; Laskowska M, 2017). Peningkatan MMP dan inhibitor jaringan dari metaloproteinase ini secara simultan mengatur dan membatasi invasi trofoblas ke kedalaman yang tepat di dalam uterus. MMP memainkan peran penting dalam invasi jaringan dan angiogenesis (Thomas J et al, 2014). Menurut *National Institute of Health*, zink yang direkomendasikan setiap hari selama kehamilan adalah 11 mg (Huang ST et al, 2011; Laskowska M, 2017).

## 5. Diagnosis

Kriteria diagnosis preeklamsia adalah sebagai berikut (Dikutip dari William 25<sup>th</sup> ed. 2020).

**Tabel 3. Kriteria diagnosis preeklamsia**

Kondisi	Kriteria yang dibutuhkan
Hipertensi gestasional	Tekanan darah > 140/90 mmHg setelah kehamilan 20 minggu pada perempuan yang sebelumnya normotensi
<b>Preeklamsia: hipertensi plus</b>	
Proteinuria	≥ 300 mg/ 24 jam, atau Proteinuria, rasio kreatinin ≥ 0.3, atau Dipstick 1+ persisten atau
Trombositopenia	Trombosit < 100.000/ $\mu$ L
Insufisiensi renal	Kreatinin > 1.1 mg/ dL atau dua kali dari batas bawah
Keterlibatan liver	Serum transaminase 2 kali normal
Gejala serebral	Sakit kepala, gangguan penglihatan, konvulsi
Edema pulmo	-



## **B. Zink**

### **1. Definisi zink**

Zink adalah *trace element* kedua terbanyak setelah zat besi di dalam tubuh (Rabinovich D et al, 2020). Selama kehamilan, zink berperan penting dalam embriogenesis yang sehat. Pada tahap awal kehamilan, zink diperlukan untuk multiplikasi dan diferensiasi sel serta pembentukan organ janin. Defisiensi Zn selama kehamilan mengganggu perkembangan siklus sel, migrasi sel, pensinyalan intraseluler, dan fungsi normal enzim Zn yang menyebabkan kerusakan kromosom dan oksidatif. WHO menyarankan kebutuhan zink standar selama kehamilan dari 1,1 hingga 2,0 mg/hari, meskipun, kebutuhan meningkat pada tahap akhir kehamilan hingga 3 mg/hari (Iqbal dan Ali, 2021).

### **2. Sumber Zink**

#### **a. Makanan**

Berbagai macam makanan yang mengandung zink dapat dilihat pada tabel di bawah. Tiram mengandung lebih banyak zink per porsi dibandingkan makanan lainnya, namun diet Barat yang mengandung zink dan umum dikonsumsi adalah daging merah dan unggas. Sumber zink lainnya yaitu kacang-kacangan, jenis makanan laut tertentu (seperti kepiting dan lobster), biji-bijian, sereal sarapan yang difortifikasi, dan produk susu (National Institute of Health, 2020).

Fitat — yang ada dalam roti gandum, sereal, kacang-kacangan, dan makanan lainnya — dapat mengikat zink dan menghambat absorpsinya. Dengan demikian, bioavailabilitas zink dari biji-bijian dan makanan nabati lebih rendah daripada yang berasal dari makanan hewani, meskipun sebagian besar makanan nabati dan biji-bijian masih merupakan sumber zink yang baik (National Institute of Health, 2020).

**Tabel 4. Kandungan zink pada makanan (Dikutip dari National Institute of Health 2020).**

Makanan	Miligram (mg) per porsi
Tiram, dimasak, dilapisi tepung roti dan digoreng, 3 ons	74
Daging sapi panggang, direbus, 3 ons	7.0
Kepiting, raja Alaska, dimasak, 3 ons	6.5
Daging sapi panggang, 3 ons	5.3
Lobster, dimasak, 3 ons	3.4
Daging babi, pinggang, dimasak, 3 ons	2.9
Kacang panggang, kalengan, polos atau vegetarian, ½ cangkir	2.9
Ayam, daging gelap, dimasak, 3 ons	2.4
Dada ayam, sangrai, kulit dihilangkan, ½ dada	2.4

#### **b. Suplemen**

Zink juga dapat diperoleh dari suplemen dalam bentuk zink glukonat, zink sulfat, dan zink asetat. Persentase unsur zink bervariasi sesuai sediannya. Misalnya, zink sulfat terdiri dari sekitar 23% unsur zink; dengan demikian, 220 mg zink sulfat mengandung 50 mg unsur zink. Kandungan unsur zink dapat dilihat di panel *Supplement Fact* pada wadah suplemen. Penelitian belum menentukan apakah terdapat perbedaan antara bentuk zink dengan absorpsi, bioavailabilitas, atau tolerabilitas (National Institute of Health, 2020).

#### **c. Sumber lain**

Zink terdapat dalam beberapa produk, termasuk pada obat homeopati yang dijual bebas untuk pengobatan dan pencegahan masuk angin. Sebagian besar laporan kasus anosmia (hilangnya indra penciuman) telah dikaitkan dengan penggunaan gel hidung atau semprotan yang mengandung zink (National Institute of Health, 2020).

### 3. Metabolisme Zink

#### a. Absorpsi

Zink diserap di usus halus melalui mekanisme yang dimediasi oleh karier. Dalam kondisi fisiologis normal, proses transportasi pengambilan tidak tersaturasi. Fraksi zink yang diserap sulit ditentukan karena zink juga disekresikan ke dalam usus. Zink yang diberikan dalam larutan air pada subjek puasa dapat diserap secara efisien (60-70%), sedangkan absorpsi dari makanan padat kurang efisien dan bervariasi tergantung pada kandungan zink dan komposisi makanan. Umumnya, absorpsi zink rata-rata pada manusia adalah 33%. Penelitian yang lebih baru menunjukkan tingkat absorpsi yang berbeda untuk kelompok populasi yang berbeda berdasarkan jenis makanan dan rasio molar fitat:zink. Absorpsi zink bergantung pada konsentrasi dan semakin meningkat seiring peningkatan konsentrasi zink makanan hingga tingkat maksimum. Selain itu, status zink dapat mempengaruhi absorpsi zink. Orang yang kekurangan zink akan menyerap elemen ini dengan peningkatan efisiensi, sedangkan orang yang menjalani diet tinggi zink menunjukkan penurunan efisiensi absorpsi (Roohani N et al, 2013).

**Tabel 5. Estimasi absorpsi zink makanan** (Dikutip dari National Institute of Health 2020).

Variabel	Diet halus	Campuran vegetarian	mentah
Tipe studi	Makanan tunggal dan diet total		
Subyek	Tidak tersedia	Tidak tersedia	Tidak tersedia
Fitat: zink molar ratio	< 5	5-15	>15
Absorpsi zink (%)	50	30	15

Zink dilepaskan dari makanan sebagai ion bebas selama proses pencernaan. Ion-ion yang dibebaskan ini kemudian dapat mengikat ligan

yang disekresikan secara endogen sebelum diangkut ke enterosit di duodenum dan jejunum. Protein transpor khusus dapat memfasilitasi lewatnya zink melintasi membran sel ke dalam sirkulasi portal. Dengan asupan tinggi, zink juga diserap melalui rute paraseluler pasif. Sistem portal membawa zink yang diserap langsung ke hati, dan kemudian dilepaskan ke sirkulasi sistemik untuk dikirim ke jaringan lain. Sekitar 70% zink dalam sirkulasi terikat pada albumin, dan kondisi apa pun yang mengubah konsentrasi albumin serum dapat memiliki efek sekunder pada level zink serum. Meskipun, serum zink hanya mewakili 0,1% dari zink seluruh tubuh, zink yang bersirkulasi dapat berubah dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Roohani N et al, 2013).

#### **b. Zink transporter (ZnT)**

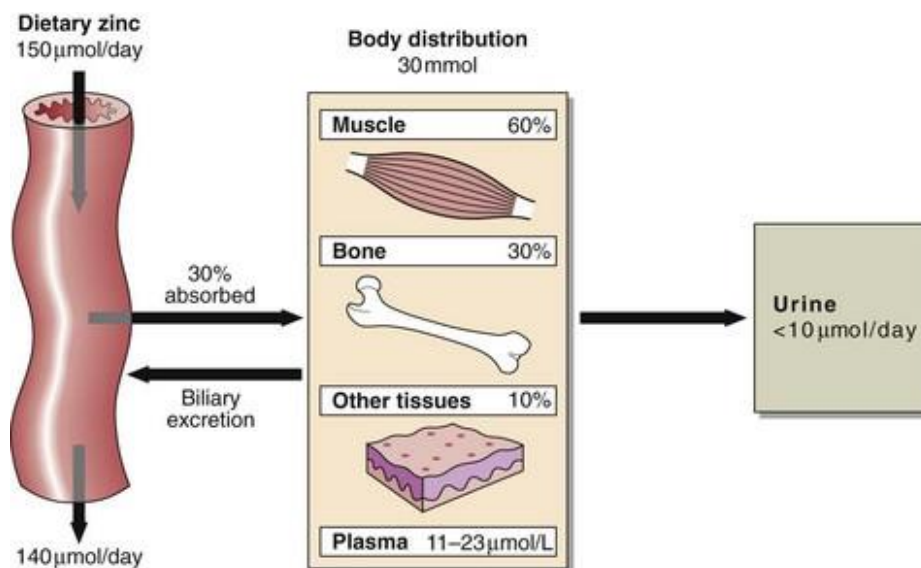
Setidaknya ada 10 ZnT dan 15 zip transporter dalam sel manusia. Keduanya memiliki peran berlawanan dalam homeostasis zink seluler. Ekspresi dan distribusi seluler ZnT sangat dipengaruhi oleh perubahan tingkat zink. ZnT mengurangi ketersediaan zink intraseluler dengan mempromosikan pengeluaran zink dari sel atau ke vesikula intraseluler, sementara transporter zip meningkatkan ketersediaan zink intraseluler dengan mempromosikan serapan zink ekstraseluler dan pelepasan zink vesikuler ke dalam sitoplasma (Roohani N et al, 2013)..

Metalothionein (MT) dapat berfungsi dalam respon seluler untuk membatasi konsentrasi zink bebas dalam rentang yang cukup sempit dan berfungsi sebagai *zink pool* (Roohani N et al, 2013). Transporter lain yang berpotensi terlibat dalam absorbs zink dan logam lainnya adalah transporter kation divalen 1 (DCT 1), polipeptida transmembran yang ditemukan di duodenum di kriptus dan vili bawah (Roohani N et al, 2013).

#### **c. Homeostasis**

Mempertahankan keadaan konstan seluler zink, atau homeostasis, penting untuk kelangsungan hidup. Pada hewan dan manusia, penyesuaian dalam total absorpsi zink dan ekskresi usus endogen adalah cara utama untuk mempertahankan homeostasis zink. Penyesuaian

absorpsi zink gastrointestinal dan ekskresi endogen bersifat sinergis. Pergeseran dalam ekskresi endogen terjadi dengan cepat dengan perubahan asupan tepat di atas atau di bawah asupan optimal sementara absorpsi zink merespons lebih lambat, tetapi ia memiliki kapasitas untuk mengatasi fluktuasi besar dalam asupan. Dengan asupan zink yang sangat rendah atau dengan asupan marginal yang berkepanjangan, penyesuaian homeostatis sekunder dapat meningkatkan perubahan gastrointestinal. Penyesuaian sekunder ini yaitu perubahan ekskresi zink urin, pergeseran tingkat pergantian zink plasma dan, retensi zink yang dilepaskan dari jaringan tertentu, seperti tulang dan di jaringan lain untuk mempertahankan fungsi (Roohani N et al, 2013).



**Gambar 1. Keseimbangan zink (Basic Medical key, 2016).**

#### d. Ekskresi

Kehilangan zink melalui saluran gastrointestinal menyumbang sekitar setengah dari semua kehilangan zink dari tubuh. Jumlah zink yang cukup banyak disekresikan melalui sekresi bilier dan usus, tetapi sebagian besar diserap kembali. Ini adalah proses penting dalam pengaturan keseimbangan zink. Rute lain dari ekskresi zink yaitu melalui kehilangan urin dan permukaan (kulit, rambut, keringat). Pengukuran zink usus endogen pada manusia terutama dilakukan sebagai ekskresi tinja; ini

menunjukkan bahwa jumlah yang dikeluarkan responsif terhadap asupan zink, zink yang diserap, dan kebutuhan fisiologis (Roohani N et al, 2013).

Biasanya, asupan zink manusia berkisar dari 107  $\mu\text{mol/hari}$  hingga 231  $\mu\text{mol/hari}$  (setara dengan 14-30 mg/kg). Asupan ini mendukung keseimbangan zink kasar (yaitu, menggantikan feses dan urin) pada orang dewasa yang sehat, tetapi keseimbangan dapat dicapai pada sedikitnya 22  $\mu\text{mol/hari}$  (2,8 mg/kg) atau paling banyak 306  $\mu\text{mol/hari}$  (40 mg/hari). Dengan pengurangan atau peningkatan yang ekstrim dalam asupan zink ini, terjadi perubahan zink baik turun atau meningkat selama 6-12 hari pertama setelah perubahan pola makan sehingga tercapai keseimbangan zink. Dengan demikian, manusia memiliki kapasitas untuk mengatur kandungan zink seluruh tubuh melalui perubahan 10 kali lipat dalam asupan, seperti yang telah diamati pada hewan percobaan. Kandungan zink tubuh diatur oleh mekanisme homeostatis melalui berbagai intake dengan perubahan absorpsi fraksional (biasanya 20-40%) dan ekskresi urin (0,5 mg/hari) dan usus (1-3 mg/hari). Sejumlah studi absorpsi zink fraksional pada manusia dirangkum dalam Tabel 6 untuk memberikan beberapa angka mengenai asupan zink, ekskresi zink dan retensi. Semua studi dilakukan pada orang dewasa sehat yang mengonsumsi diet dengan jumlah zink yang cukup sebelum penerapan diet studi (Roohani N et al, 2013).

**Tabel 6. Absorpsi zink dan kehilangan endogen dengan tingkat asupan zink yang berbeda pada pria dewasa ( $\mu\text{mol}/\text{hari}$ ) (Dikutip dari *Research in Medical sciences* 2013).**

Referensi	Lama studi	Diet zink	Absorbs zink total	% diabsorpsi
Wada et al., 1985 n=6	12	252	63	25
Lee et al., 1993 n=8	54	85	42	49
Taylor et al., 1991 n=5	6	85	34	40
Jackson et al., 1984 n=1	8	472	98	21
Turnlund et al., 1984 n=1	15	231	79	34
Turnlund et al., 1986	21	237	78	33

#### e. Bioavailabilitas

Bioavailabilitas mengacu pada fraksi asupan yang dapat diserap ke dalam sistem darah dan digunakan untuk fungsi fisiologis tubuh. Pada individu sehat, bioavailabilitas zink ditentukan oleh tiga faktor: status zink individu, kandungan zink total makanan, dan ketersediaan zink larut dari komponen makanan. Jika status zink individu berkurang, absorpsi zink sangat ditentukan oleh kelarutannya dalam lumen usus, yang dipengaruhi oleh bentuk kimiawi zink dan adanya inhibitor serta peningkat absorpsi zink (Roohani N et al, 2013). Asupan total Zn dan bioavailabilitasnya, biasanya diukur dengan rasio molar fitat:Zn yang merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap nutrisi Zn. Zn yang ada dalam makanan hewani menunjukkan tingkat bioavailabilitas yang lebih besar daripada tanaman karena kemungkinan adanya fitat, yang menghambat penyerapan Zn di usus (Lee *et al.*, 2011).

#### f. Inhibitor dan penguat

Berbagai faktor makanan dapat mempengaruhi absorpsi zink. Asam fitat (inositol heksa dan penta-fosfat) adalah faktor makanan utama yang membatasi bioavailabilitas zink dengan mengikat zink secara kuat di

saluran pencernaan. Ini adalah senyawa penyimpanan fosfor (P) utama pada tanaman, terutama sereal dan kacang-kacangan, dan dapat mencapai hingga 80% dari total P. Karena kepadatan tinggi gugus fosfat bermuatan negatif, fitat membentuk garam campuran dengan kation mineral, yang diasumsikan memainkan peran penting dalam penyimpanan mineral. Efek penghambatan asam fitat (PA) pada zink dapat diprediksi dengan rasio molar fitat: zink dalam makanan. Rasio molar lebih dari 15: 1 menurut WHO, atau 18: 1 menurut *International Zink Nutrition Consultative Group* (IZinkG), menghambat absorpsi zink secara progresif dan dikaitkan dengan status zink suboptimal di manusia. Kalsium tampaknya tidak memiliki efek negatif pada absorpsi zink. Karena kalsium memiliki kecenderungan untuk membentuk kompleks dengan asam fitat dan zink yang tidak larut, rasio molar fitat: zink harus dikalikan dengan konsentrasi kalsium makanan untuk meningkatkan prediksi bioavailabilitas zink. Namun, interaksi antara zink dan kalsium adalah kompleks dan tidak semua penelitian menunjukkan bahwa kalsium lebih meningkatkan dampak asam fitat pada absorpsi zink. Teknik seperti perendaman dan fermentasi dapat meningkatkan hidrolisis enzimatis PA di sereal gandum dan kacang-kacangan dengan meningkatkan aktivitas enzim fitase endogen atau eksogen. Selain itu, metode non-enzimatik seperti penggilingan juga berhasil mengurangi kandungan asam fitat pada bahan pokok nabati. Pemrosesan termal hanya dapat menyebabkan sedikit kehilangan fitat (Roohani N et al, 2013).

#### **4. Kebutuhan Zink pada Ibu Hamil**

Sejak pertengahan 1990-an, WHO, *International Atomic Energy Association*, *Food and Agriculture Organization*, dan *Food and Nutrition Board* (FNB) dari *Institute of Medicine* (IOM) telah mengadakan komite ahli untuk mengembangkan perkiraan kebutuhan zink manusia dan pola asupan yang diperlukan untuk memenuhi kebutuhan ini. Untuk sebagian besar kelompok usia, komite menggunakan metode faktorial untuk memperkirakan kebutuhan fisiologis rata-rata, yang didefinisikan sebagai jumlah zink yang harus diserap untuk mengimbangi jumlah zink yang



hilang melalui jalur usus dan non-usus. Untuk anak-anak yang sedang tumbuh dan perempuan hamil, jumlah zink yang tertahan di jaringan yang baru terbentuk ditambahkan ke dalam kebutuhan, dan untuk perempuan menyusui, zink yang disekresikan dalam ASI juga ditambahkan dalam kebutuhan. Baru-baru ini, IZinkG melaporkan revisi perkiraan kebutuhan zink dan asupan makanan yang direkomendasikan seperti yang diberikan dalam Tabel 7 berikut ini (Roohani N et al, 2013).

**Tabel 7. Perkiraan kebutuhan fisiologis absorpsi zink menurut kelompok usia dan jenis kelamin(Dikutip dari Research in Medical sciences 2013).**

Variabel	Referensi	Kebutuhan
Umur	(kg)	(mg/ hari)
6-12 bulan	9	0.84
1-3 tahun	12	0.83
3-6 tahun	17	0.97
6-10 tahun	25	1.12
10-12 tahun	35	1.40
12-15 tahun	48	1.82
15-18 tahun	55	1.54
Hamil	-	2.27
Laktasi	-	2.89

Kadar Zn ibu hamil dinyatakan berhubungan signifikan dengan usia kehamilan. Kadar zink serum untuk trimester pertama, kedua dan ketiga masing-masing adalah  $57,2 \pm 9,4$ ;  $53,6 \pm 9,8$  dan  $50,1 \pm 9,9$   $\mu\text{g/dl}$  (Gebremedhin, Enquselassie dan Umeta, 2011). Penurunan konsentrasi zink plasma selama kehamilan dianggap sebagai respon fisiologis terhadap kehamilan, karena hemodilusi, perubahan hormonal, peningkatan ekskresi zink urin, peningkatan penyerapan zink oleh jaringan ibu, dan transfer zink ibu-janin secara aktif. Selain itu, persentase zink serum total yang terikat pada albumin, dan afinitas zink untuk albumin

serum, lebih rendah pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Hal ini juga berkontribusi pada penurunan konsentrasi zink total yang bersirkulasi selama kehamilan dan, dapat memfasilitasi penyerapan zink oleh plasenta dan jaringan ibu seperti sumsum tulang dan hati (Donangelo dan King, 2012).

## **5. Dampak Defisiensi Zink selama Kehamilan**

Defisiensi zink dapat membuat gangguan pada pertumbuhan dan perkembangan saraf, fisik, perilaku dan kognitif, fungsi sistem imun, kelainan bawaan, abortus spontan, IUGR (retardasi pertumbuhan intrauterin), preeklamsia, ketuban pecah dini, kelahiran prematur, BBLR (berat badan lahir rendah), gangguan persalinan, persalinan lama dan perdarahan setelah persalinan. Efek ini akhirnya dapat menyebabkan peningkatan angka kematian ibu, embrio dan neonatus. Oleh karena itu, zink berperan penting selama masa kehamilan dan masa embrio, serta memiliki efisiensi yang tinggi pada saat pembuahan dan masa kehamilan (Karimi A et al, 2012).

Efek konsumsi suplemen zink pada kelangsungan hidup, kelainan bawaan, pertumbuhan embrio, durasi kehamilan, perkembangan neurobehavioral masih bertentangan. Namun konsumsi suplemen zink pada ibu memiliki efek menguntungkan bagi sistem imun neonatus dan menurunkan angka kesakitan neonatus akibat penyakit infeksi (Karimi A et al, 2012).

Penelitian mengenai preeklamsia biasanya dilakukan pada ibu hamil pada trimester 2 dan 3 karena insiden preeklamsia umumnya terjadi saat trimester ketiga. Kejadian preeklamsia jarang terjadi pada kehamilan kurang dari 34 minggu dengan perbandingan sebelum dan sesudah 34 minggu sebesar 0.3% dan 2.7% (Lisonkova S, 2014).

### **C. Studi Peran Zink pada Kejadian Preeklamsia**

Angiogenesis berperan penting selama kehamilan dan diatur oleh promotor angiogenik dan keseimbangan inhibitor. Ada berbagai logam pengatur faktor angiogenik yang membantu terjadinya angiogenesis. Zink

adalah salah satu pengatur angiogenesis karena terkait dengan proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel. Zink juga merupakan komponen utama biomembran dan sangat penting untuk struktur dan fungsi membran. Namun lebih sedikit data yang tersedia untuk peran Zink dalam mempertahankan arsitektur vaskular, terutama endotel vaskular. Zink memodulasi transduksi sinyal dalam sel endotel yang mempengaruhi angiogenesis (Thomas J et al, 2014).

Sebagai fungsinya sebagai bagian yang penting dari enzim dan faktor transkripsi, zink dan mikronutrien yang lain berperan pada pertumbuhan dan perkembangan. Implantasi yang baik dan angiogenesis merupakan hal yang esensial untuk mempertahankan kehamilan normal. Selain itu, zink merupakan salah satu pengatur dari angiogenesis, dimana termasuk proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel. Zink juga merupakan komponen utama dari biomembran, dimana esensial untuk struktur dan fungsi membran. Namun, data mengenai fungsi zink dalam mempertahankan susunan vaskular, terutama endotel pembuluh darah, masih sedikit. Dikatakan bahwa zink dapat mengirimkan sinyal transduksi dalam sel endotel yang mempengaruhi angiogenesis. Studi juga telah membuktikan hubungan zink dengan disfungsi endotel. Zink memiliki efek stabilisasi membran yang membantu dalam mengendalikan kerusakan sel akibat apoptosis. Defisiensi zink dapat menyebabkan disfungsi endotel (Thomas J et al, 2014).

Dalam studi kasus kontrol yang dilakukan di Bangladesh untuk menemukan hubungan preeklamsia dengan *trace element* esensial seperti zink, tembaga, mangan dan besi, disimpulkan bahwa terdapat gangguan pada elemen homeostasis pada pasien preeklamsia; dan pasien preeklamsia memiliki kadar serum zink, tembaga, mangan, dan besi yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan perempuan hamil yang sehat (Thomas J et al, 2014).

Dalam studi kasus kontrol prospektif yang dilakukan untuk mengevaluasi kadar zink dan tembaga pada preeklamsia dan pada kehamilan sehat, ditemukan bahwa kadar zink serum menurun sedangkan kadar tembaga serum meningkat dari trimester pertama hingga ketiga

kehamilan. Tingkat ini menurun pada preeklamsia dibandingkan perempuan hamil sehat normal (Thomas J et al, 2014).

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Dhaka untuk mengamati kadar kalsium dan zink serum pada perempuan preeklamsia disimpulkan bahwa kadar zink dan kalsium rata-rata menurun pada preeklamsia dibandingkan kontrol. Studi ini juga menyatakan bahwa ini bisa menjadi penyebab yang mungkin untuk preeklamsia. Identifikasi awal kadar mineral ini dan suplementasinya dapat mengurangi kejadian preeklamsia (Thomas J et al, 2014).

Dalam sebuah penelitian di India yang dilakukan untuk mengevaluasi peran kalsium, magnesium dan zink dalam preeklamsia, ditemukan bahwa ada penurunan kadar mineral serum pada preeklamsia dan hal ini bisa menjadi kemungkinan penyebab preeklamsia (Thomas J et al, 2014).

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan untuk menyelidiki perbedaan kadar tembaga serum, zink, kalsium dan magnesium, disimpulkan bahwa zink serum, kalsium dan tembaga berkurang secara signifikan pada preeklamsia dari biasanya dan elemen-elemen ini mungkin berguna dalam diagnosis dini preeklamsia (Thomas J et al, 2014).

Metaloenzim dapat diatur melalui makanan. MMP-9 penting selama implantasi dan merupakan zink metaloprotein. Dengan demikian, menipisnya asupan mikronutrien dapat mempengaruhi aktivitas enzim tersebut. Kekurangan zink yang parah menyebabkan *outcome* kehamilan yang merugikan seperti persalinan lama, teratogenesis, dan kematian embrio atau janin. Komplikasi ibu seperti hipertensi yang diinduksi kehamilan dan preeklamsia juga berhubungan dengan defisiensi zink. Dengan demikian, ketidakseimbangan mikronutrien memiliki peran penting dalam etiologi kondisi ini (Thomas J et al, 2014).

Mekanisme yang mendasari asosiasi antara kadar serum zink dan preeklamsia masih belum dimengerti sepenuhnya. Penjelasan yang mendasari penelitian-penelitian yang sudah ada adalah zink dapat mengurangi stres oksidatif dengan meningkatkan antioksidan atau berperan sebagai substrat atau kofaktor yang esensial untuk aktivasi

enzim antioksidan, seperti superoxide dismutase (SOD). Zink merupakan kofaktor dari enzim SOD ini, dimana kekurangan zink dapat membuat kurangnya enzim SOD, yang akan diasosiasikan dengan ketidakseimbangan kapasitas antioksidan sel dan keseimbangan oksidasi/antioksidan (Ma Y et al, 2015).

Cuprum/Tembaga – Zink (Cu-Zn), sebuah bentuk cytosolic enzim, dapat menjadi pertahanan antioksidan yang penting. Defisiensi dari zink diketahui memiliki efek negatif pada sistem enzim Cu-Zn SOD, dimana akan berkontribusi pada kerusakan oksidatif pada tubuh, yang akan memperburuk beberapa status penyakit. Cara kerja utamanya adalah sel akan menolak kerusakan radikal bebas yang berasal dari meningkatnya ekspresi dari Cu-Zn SOD. Berkurangnya aktivitas Cu-Zn SOD akan menyebabkan penyerapan radikal bebas dan mengarah pada stres oksidatif dan peroksidasi lipid. Stres oksidatif sendiri dapat menyebabkan apoptosis sel. Apoptosis yang berlebihan akan menghambat suplai dari syncytiotrophoblast, degenerasi promotesyncytial, dan pelepasan mediator inflamasi ke dalam sirkulasi ibu. Hal ini akan menyebabkan terganggunya proses plasentasi dan akhirnya akan menyebabkan disfungsi endotel sel ibu; dimana kedua aspek ini akan menyebabkan preeklamsia. Selain itu, kekurangan zink juga dapat menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid, dimana berasal dari ketidakseimbangan lipid peroksida (LPO) dan antioksidan (Ma Y et al, 2015).

Zink berperan protektif sebagai agen atau mediator pro-antioksidan dengan menurunkan regulasi produksi dan akumulasi ROS. Fungsi biologis zink sebagai ROS/oksidatif penekan atau agen pro-antioksidan melalui beberapa mekanisme molekuler termasuk efek anti-inflamasi dan protein pengikat seng seperti faktor nuklir  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Zink mengandung faktor transkripsi (A20), peroxisome proliferasi-activated receptor (PPAR), tristetraprolin (TTP), faktor nuklir hepatosit-4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ), faktor nuklir terkait eritroid 2 terkait faktor 2 (Nrf2), domain kotak terkait Kruppel (KRAB), dan metallothionein (MT)/faktor transkripsi pengatur logam 1 (MTF-1) (Prasad dan Bao, 2019).

Zink mempunyai peran penting dalam mempertahankan struktur dan fungsi membran plasma. Defisiensi Zn akan menyebabkan peningkatan kerapuhan osmotik, serta gangguan adhesi trombosit dan fungsi makrofag. Membran sel dengan defisiensi Zn dapat menyebabkan perubahan pada tempat pengikatan logam lain seperti tembaga dan besi, dan mempengaruhi membran, pensinyalan sel, dan aktivitas enzim. Kadar Zn juga akan berdampak pada komposisi lipid pada membran sel, sehingga menyebabkan perubahan sifat lipid dalam keadaan defisiensi. Semua konsekuensi dari defisiensi zink pada membran dapat menyebabkan peningkatan oksidasi lipid, yang mengarah pada pembentukan kondisi stres oksidatif karena sifat antioksidan zink, dengan berkontribusi pada ekspresi Cu / Zn-SOD telah rusak. Gangguan perbaikan kerusakan DNA pada keadaan defisiensi Zn juga berkontribusi dalam peningkatan stres oksidatif intraseluler. Akibatnya, defisiensi zink tidak hanya menyebabkan perubahan efektivitas membran sel tetapi juga gangguan kesehatan intraseluler, yang menyebabkan peningkatan apoptosis melalui jalur internal. Tingkat apoptosis yang berlebihan kemudian akan meningkatkan degradasi syncytial, melepaskan mediator inflamasi ke dalam sirkulasi ibu sehingga akan meningkatkan gangguan plasentasi, yang menyebabkan disfungsi endotel seperti yang terlihat pada preeklamsia (Lokeswara *et al.*, 2021).

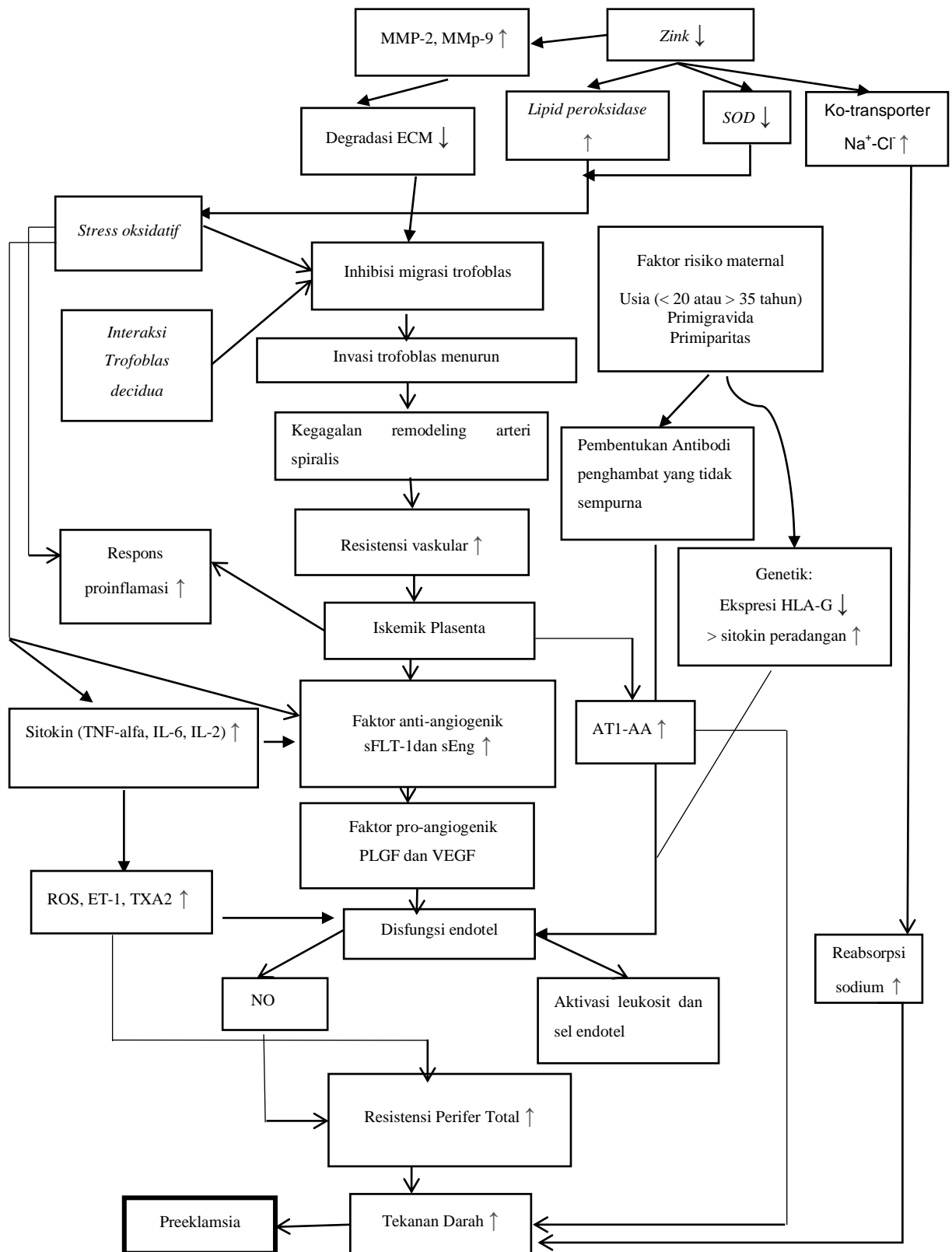
Zink sangat dibutuhkan dalam kehamilan untuk morfogenesis plasenta dan pengatur tekanan darah ibu, dimana defisiensi zink akan mengganggu pertumbuhan janin dan tekanan darah ibu. Dalam suatu studi pada hewan, dibuktikan bahwa kekurangan plasenta akan mengarah pada kelainan morfogenesis plasenta dan tekanan darah. Selain itu, zink juga berperan dalam sistem neuronal selular dan kekurangannya akan cukup mengganggu homeostasis dari sistem biologis. Tinggi atau rendahnya konsentrasi zink juga diduga memiliki dampak yang signifikan pada perkembangan sperma dan sel telur (Tesfa *et al.*, 2021).

Defisiensi zink pada tikus prenatal dan postnatal menyebabkan kekacauan tekanan darah diikuti dengan perubahan morfologi dan

fungsi dari sistem kardiovaskular dan renal (Tesfa et al, 2021). Efek defisiensi Zn pada dismorfogenesis plasenta dimediasi melalui sel imun. Hal ini dapat dijelaskan bahwa struktur plasenta pada saat aterm ditentukan oleh peristiwa yang terjadi jauh lebih awal dalam morfogenesis plasenta untuk mendorong diferensiasi berbagai garis keturunan sel trofoblas dan sel mesenkimal dari sel punca dalam hubungan stokastik yang ditentukan. Perubahan pada struktur plasenta serta ultrastruktur zona labirin dapat memberikan keuntungan atau kerugian fungsional untuk transfer nutrisi dan pertumbuhan janin. Perubahan pola perkembangan yang mengakibatkan perubahan luas permukaan, ketebalan penghalang dan volume kapiler janin sebagian dapat dipengaruhi oleh adaptasi imun ibu terhadap kehamilan, dan kapasitas sel imun untuk mendukung atau membatasi perkembangan awal plasenta. Karena limpa adalah sumber utama sel NK dan limfosit T yang direkrut ke dalam desidua uterus dan jaringan gestasional, cadangan limfosit limpa yang berkurang dan ekspresi gen yang berubah dalam sel limpa yang ditemukan pada perempuan yang kekurangan Zn menunjukkan bahwa respons imun menyimpang (Wilson *et al.*, 2017).

Zink berperan dalam menjaga stabilitas struktur membran, transkripsi DNA, sistem transport protein, dan jalur persinyalan. Zink merupakan suatu elemen yang banyak gunanya, dimana terikat pada lebih dari 300 enzim dan 2000 protein faktor transkripsi. Selain itu, dalam studi pada hewan defisiensi zink dapat menginduksi tekanan darah tinggi dengan meningkatkan reabsorpsi sodium melalui peningkatan ekspresi ko-transporter  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  (Tesfa et al, 2021).  $\text{Zn}^{2+}$  memodulasi jalur reabsorpsi  $\text{Na}^+$  ginjal. Defisiensi Zn meningkatkan serapan  $\text{Na}^+$  yang dibalikkan oleh replisi  $\text{Zn}^{2+}$ . Ko-transporter  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  adalah transporter yang diatur  $\text{Zn}^{2+}$  yang diregulasi dalam defisiensi Zn. Upregulasi ko-transporter  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah dengan menstimulasi reabsorpsi  $\text{Na}^+$  ginjal (Williams *et al.*, 2019).

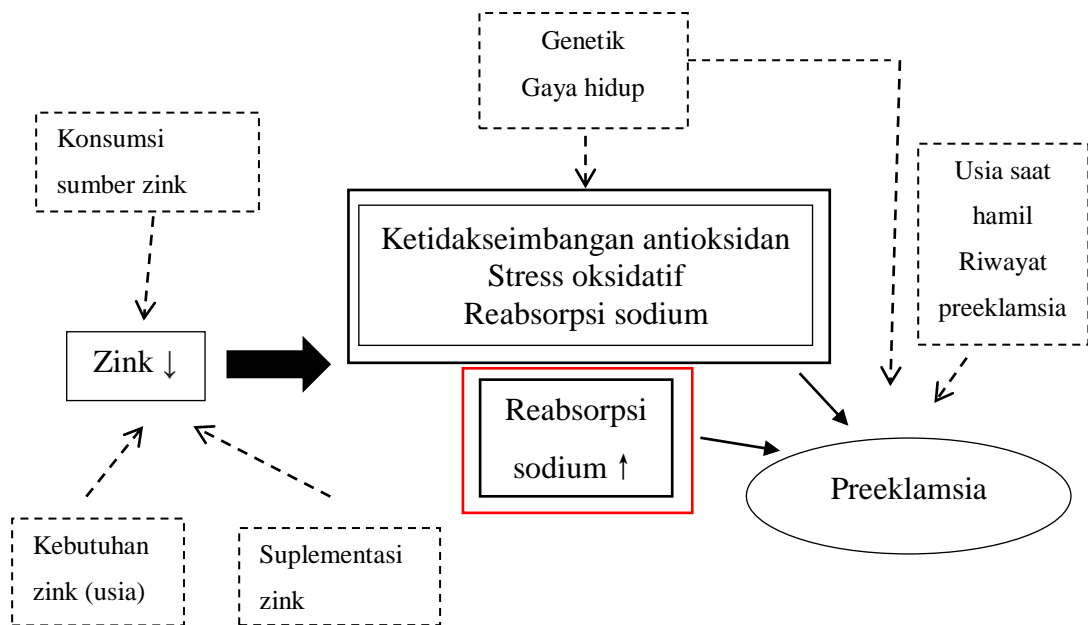
### D. Kerangka teori



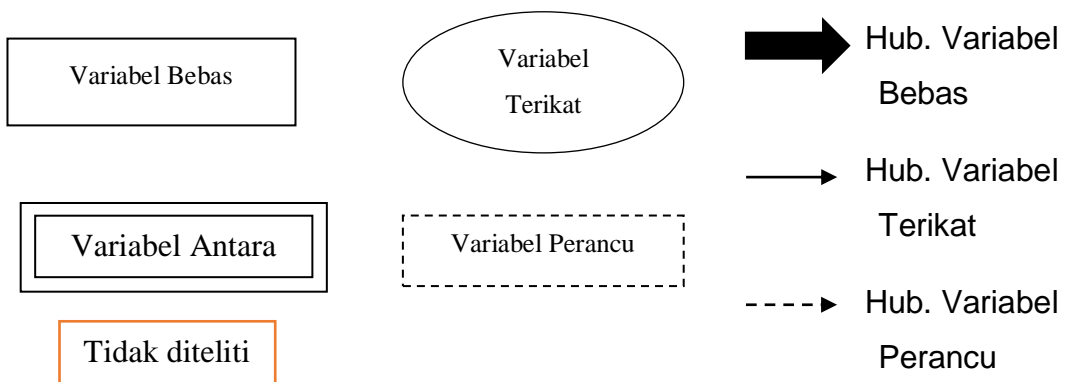
Gambar 2. Kerangka Teori



### E. Kerangka Konsep



Keterangan:



**Gambar 3. Kerangka Konsep**

### F. Hipotesis

Kadar zink pada ibu hamil dengan preeklamsia lebih rendah dibandingkan dengan tanpa preeklamsia.

### G. Definisi Operasional

Tabel 8. Definisi Operasional Variabel Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Cara dan Alat Ukur	Hasil Ukur
Preeklamsia	Preeklamsia merupakan hipertensi pada kehamilan dengan TDS $\geq 140$ mmHg atau TDD $\geq 90$ mmHg, terkait dengan proteinuria (ekskresi 24 jam $\geq 300$ mg), didiagnosis setelah 20 minggu gestasi hingga 2 minggu pascapartum.	Anamnesis.  Pemeriksaan fisik berupa pemeriksaan tekanan darah.  Pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan urin lengkap atau dipstick, untuk melihat proteinuria.	Kategorik  (1) Preeklamsia (0) Tidak preeklamsia
Kadar zink	Kadar zink subjek penelitian yang dilakukan sekali saat pengambilan data.	Pemeriksaan laboratorium untuk kadar zink serum melalui darah.	Numerik (mcg/mL)
Usia	Usia subjek penelitian saat dilakukan pengambilan data	Kuesioner	Numerik (tahun)
Suplementasi zink	Ada tidaknya suplemen zink yang diminum oleh subjek penelitian pada saat pengambilan	Kuesioner	Kategorik (1) Ya (0) Tidak

<b>Variabel</b>	<b>Definisi Operasional</b>	<b>Cara dan Alat Ukur</b>	<b>Hasil Ukur</b>
Penyakit kronis	data Ada tidaknya penyakit kronis pada subjek penelitian yang dapat mempengaruhi kadar zink dalam tubuh, seperti diabetes melitus, tuberkulosis, penyakit ginjal, dan penyakit liver	Kuesioner	Kategorik (1) Ya (0) Tidak
Genetik	Ada tidaknya riwayat subjek penelitian atau keluarganya yang mengalami atau didiagnosa mengalami defisiensi atau kekurangan zink	Kuesioner	Kategorik (1) Ya (0) Tidak
Usia kehamilan	Usia kehamilan subjek penelitian saat dilakukan pengambilan data (saat hamil) yang dihitung berdasarkan HPHT, dimana aterm bila 37-42 minggu gestasi, preterm <37	Kuesioner	Kategorik (2) post term (1) aterm (0) preterm

<b>Variabel</b>	<b>Definisi Operasional</b>	<b>Cara dan Alat Ukur</b>	<b>Hasil Ukur</b>
Riwayat preeklamsia	minggu gestasi, dan postterm >42 minggu gestasi Pernah tidaknya subjek penelitian didiagnosa preeklamsia pada kehamilan sebelumnya	Kuesioner	Kategorik (1) Ya (0) Tidak
Gravida	Jumlah kehamilan yang pernah dialami oleh subjek penelitian		Kategorik (2) 1-2 (1) 3-5 (0) >5
Paritas	Jumlah anak yang pernah dilahirkan oleh subjek penelitian, baik keadaan hidup maupun meninggal.		Kategorik (3) 0 (2) 1-2 (1) 3-5 (0) >5
Rokok	Pernah atau tidaknya subjek penelitian merokok saat sebelum atau saat kehamilan	Kuesioner	Kategorik (1) Ya (0) Tidak