

## Peranan Kadar Feritin Serum terhadap Kejadian Preeklampsia

Mega Ulfah<sup>1</sup>, Masrul<sup>2</sup>, Arni Amir<sup>3</sup>

### Abstrak

Preeklampsia merupakan penyebab utama kematian maternal dan perinatal diseluruh dunia. Peningkatan kadar serum besi dan feritin memiliki potensi untuk digunakan secara diagnostik untuk memperingatkan preeklampsia tahap awal. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan peranan kadar serum feritin terhadap kejadian preeklampsia. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *case-control*. Penelitian dilakukan dari Agustus 2013 hingga Juli 2014, bertempat di RS dr. M. Djamil, RS dr. Reksodiwiryo dan Laboratorium Biomedik UNAND Padang. Jumlah sampel yang diteliti adalah 40 responden dimana sampel terdiri dari 2 kelompok, masing-masing terdiri dari 20 sampel. Pemeriksaan serum feritin dilakukan dengan metode ELISA. Perbedaan rerata kadar feritin serum antara kelompok preeklampsia dan kehamilan normal dianalisa dengan menggunakan *independen t-test*. Hasil penelitian diperoleh rerata kadar serum feritin pada kelompok preeklampsia dan kehamilan normal adalah  $50,46 \pm 4,37$  ng/ml dan  $17,64 \pm 1,6$  ng/ml, dengan nilai  $p=0,004$ . Kadar feritin pada kedua kelompok masih dalam batas normal dan tidak ditemukan indikasi adanya kelebihan besi sebagai faktor resiko preeklampsia. Kesimpulan penelitian ini yaitu kadar serum feritin tidak memiliki peranan terhadap kejadian preeklampsia.

**Kata kunci:** preeklampsia, hipertensi dalam kehamilan, serum feritin

### Abstract

*Preeclampsia is a major cause of worldwide maternal and prenatal mortality. The increase in iron serum and ferritin can be used as a diagnosis to warn of the early stage of preeclampsia. The objective of this study was to determine the impact of ferritin serum levels on preeclampsia. This study was an observational analytic study with case-control design. It has been done from August 2013 to Juli 2014, in RS dr. M. Djamil, RS dr. Reksodiwiryo and Biomedical Laboratory of Andalas University Padang. Total sample evaluated was 40 samples. The sample consist of two groups, each group consist of 20 respondents. Ferritin serum level was examined by using ELISA method. The difference of ferritin serum level between preeclampsia and normal pregnancy analyzed by using independen t-test. The result of this study shows that the avarage of ferritin serum levels in preeclampsia group and normal pregnancy is  $50,46 \pm 4,37$  ng/ml and  $17,64 \pm 1,6$  ng /ml, with a p-value 0,004. The ferritin serum level in both groups is normal and didn't find that excess iron as a risk factor for preeclampsia. It can be concluded that ferritin serum level has no role on preeclampsia.*

**Keywords:** preeclampsia, hypertension in pregnancy, ferritin serum

**Affiliasi penulis:** 1. Program Studi Magister S2 Kebidanan FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Ilmu Gizi FK UNAND. 3. Bagian Biologi FK UNAND.

**Korespondensi:** Mega Ulfah, E-mail: megaulfah@gmail.com, Telp: 081266279792

### PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan penyebab utama kematian maternal dan perinatal diseluruh dunia. Preeklampsia menyumbang 15% sebagai penyebab langsung kematian ibu di United Kingdom.<sup>1</sup>

Di Amerika Serikat sejak tahun 1991 hingga 1997 tercatat hampir 16% dari 3201 kematian ibu, terjadi akibat komplikasi hipertensi terkait kehamilan.<sup>2</sup> Menurut Laporan KIA Provinsi tahun 2011, jumlah kematian ibu di Indonesia sebanyak 5.118 jiwa. Penyebab kematian ibu kedua terbanyak yaitu preeklampsia/ eklampsia (25%).<sup>3</sup>

Beberapa kelainan pada preeklampsia antara lain; iskemia plasenta, vasospasme umum dan disfungsi endotel vaskular. Hemostasis abnormal dengan aktivasi sistem koagulasi, aktivasi leukosit, dan perubahan dalam berbagai sitokin serta resistensi insulin juga sering terjadi pada preeklampsia.<sup>4</sup>

Iskemia plasenta dan malperfusi plasenta yang terjadi pada preeklampsia menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Radikal bebas seperti superoksida dan hidrogen peroksida tidak mungkin memulai kerusakan sel secara langsung. Namun, dengan adanya logam besi, terutama besi dan tembaga, mereka dapat menghasilkan hidroksil radikal, yang dapat mengakibatkan kerusakan sel endotel. Besi terdapat di plasenta dalam jumlah yang cukup banyak dan jumlahnya kemungkinan meningkat pada iskemia plasenta yang disebabkan kerusakan sel darah merah dari daerah yang nekrotik dan hemoragik.<sup>1</sup>

Preeklampsia dapat dikaitkan dengan status besi melalui peningkatan katabolisme heme yang dihasilkan dari hemolisis ringan yang berkelanjutan. Peningkatan serum besi dan feritin memiliki potensi untuk digunakan secara diagnostik untuk memperingatkan preeklampsia tahap awal. Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa, melalui efek pembentukan oksigen radikal bebas dan peroksidasi lipid lebih lanjut, besi mungkin merupakan faktor etiologi penting dalam kerusakan sel endotel pada preeklampsia. Suplementasi besi eksogen dapat memperburuk pengaruh besi. Berdasarkan alasan ini disarankan bahwa, jika tanpa kekurangan besi, wanita hamil dengan risiko preeklampsia tinggi tidak boleh meminum suplemen besi.<sup>5</sup>

Peningkatan serum feritin dan konsentrasi serum besi mungkin berperan dalam etiopatogenesis preeklampsia.<sup>6</sup> Bukti peningkatan stres oksidatif akibat disfungsi endotel pada preeklampsia telah diketahui

dengan baik. Peningkatan stres oksidatif dikatalisis dengan adanya logam transisi bebas. Oleh sebab itu, hubungan status besi dengan preeklampsia masih dipelajari.<sup>7</sup> Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan kadar feritin serum terhadap kejadian preeklampsia.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain *case-control* untuk mengetahui peranan kadar serum feritin terhadap kejadian preeklampsia. Penelitian ini dilakukan di ruang kebidanan RS dr. M. Djamil, RS dr. Reksodiwiryo Padang dan Laboratorium biomedik Universitas Andalas Padang. Penelitian dilakukan mulai Agustus 2013 hingga Juli 2014.

Populasi penelitian ini adalah seluruh ibu hamil dengan usia kehamilan  $\geq 20$  minggu. Subjek penelitian yang dipilih adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah ibu hamil normotensi dan ibu hamil dengan preeklampsia. Kriteria eksklusi adalah ibu hamil kembar, ibu hamil dengan kelainan jantung, ibu hamil dengan kematian janin dalam rahim.

Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus perhitungan sampel dengan metode penelitian *case control*.

$$n_1 = n_2 = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{(P_1 - P_2)^2} \right]^2$$

Pada tingkat kemaknaan (0,05), kekuatan penelitian (80%),  $Z_{\beta} = 0,842$ , proporsi kasus yaitu 45,5 % = 0,45 dan odds ratio = 10 maka jumlah masing-masing sampel pada tiap kelompok adalah 20 sampel sehingga jumlah sampel minimal keseluruhan yang dibutuhkan adalah 40 sampel. Pengambilan sampel dilakukan secara acak dengan metode *Simple Random Sampling*, menggunakan tabel random.

Pemeriksaan kadar feritin serum dilakukan dengan cara pengambilan darah pada *vena mediana cubity* sebanyak 2 ml, kemudian disentrifus untuk mendapatkan serum sebanyak  $\pm 100$  mikron untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar feritin serum dengan menggunakan metode ELISA. Data kadar feritin serum dianalisis dengan *independen t-test*.

**HASIL**

Didapatkan sebanyak 40 orang ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi. 20 orang ibu hamil dengan preeklampsia dan 20 orang ibu hamil dengan kehamilan normal. Karakteristik responden dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

**Tabel 1.** Distribusi frekuensi karakteristik responden berdasarkan kelompok preeklampsia dan kehamilan normal

| Karakteristik | Kelompok             |            |                  |           | p  |       |
|---------------|----------------------|------------|------------------|-----------|----|-------|
|               | Preeklampsia         |            | Kehamilan Normal |           |    |       |
|               | n = 20               |            | n = 20           |           |    |       |
|               | N                    | %          | n                | %         |    |       |
| 1             | Usia                 |            |                  |           |    |       |
|               | < 20                 | 0          | 0                | 1         | 5  |       |
|               | 20-35                | 16         | 80               | 18        | 90 |       |
|               | >35                  | 4          | 20               | 1         | 5  |       |
|               | Mean±SD              | 32,25±6,75 |                  | 28,7±5,09 |    | 0,068 |
| 2             | Gravida              |            |                  |           |    |       |
|               | 1                    | 7          | 35               | 9         | 45 |       |
|               | 2-4                  | 8          | 40               | 11        | 55 |       |
|               | >4                   | 5          | 25               | 0         | 0  |       |
|               | Mean±SD              | 2,95±1,90  |                  | 1,90±1,02 |    | 0,094 |
| 3             | Usia kehamilan       |            |                  |           |    |       |
|               | Preterm              | 5          | 25               | 3         | 15 |       |
|               | Aterm                | 15         | 75               | 17        | 85 |       |
|               | Mean±SD              | 36,95±1,73 |                  | 37,3±1,56 |    | 0,4   |
| 4             | Riwayat Hipertensi   |            |                  |           |    |       |
|               | Ya                   | 3          | 15               | 0         | 0  |       |
|               | Tidak                | 17         | 85               | 20        | 10 |       |
|               |                      |            |                  |           | 0  |       |
| 5             | Riwayat preeklampsia |            |                  |           |    |       |
|               | Ya                   | 1          | 5                | 0         | 0  |       |
|               | Tidak                | 19         | 95               | 20        | 10 |       |
|               |                      |            |                  |           | 0  |       |
| 6             | Kadar Hb             |            |                  |           |    |       |
|               | <11                  | 5          | 25               | 12        | 60 |       |
|               | ≥11                  | 15         | 75               | 8         | 40 |       |
|               | Mean±SD              | 11,54±1,34 |                  | 10,4±1,01 |    | 0,008 |

Tabel 1 menunjukkan bahwa responden pada kelompok preeklampsia dan kelompok kehamilan normal memiliki karakteristik yang sama ( $p>0,05$ ). Namun, terdapat perbedaan bermakna rerata kadar Hb antara kelompok preeklampsia dan kelompok kehamilan normal ( $p=0,008$ ).

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar feritin serum pada 20 responden preeklampsia, didapatkan 1

responden pada kelompok preeklampsia yang memiliki kadar feritin serum terlalu tinggi (826,20 ng/ml) dan kadar leukosit 25.000/mm<sup>3</sup>. Data ini dikeluarkan dari sampel. Untuk menyamakan jumlah responden antara kelompok kasus dan kontrol, 1 responden pada kelompok kehamilan normal juga dikeluarkan, sehingga jumlah sampel yang dilakukan uji perbedaan rerata kadar feritin serum antara kelompok preeklampsia dan kehamilan normal masing-masing berjumlah 19 orang. Hasil uji statistik dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 2.** Perbedaan kadar rerata feritin serum pada preeklampsia dan kehamilan normal

| Variabel              | Kelompok     |                  | p     |
|-----------------------|--------------|------------------|-------|
|                       | Preeklampsia | Kehamilan Normal |       |
|                       | n=19         |                  |       |
|                       | Mean±SD      | Mean±SD          |       |
| Kadar Feritin (ng/ml) | 50,46±4,37   | 17,64±1,6        | 0,004 |

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar feritin serum pada kelompok preeklampsia 3 kali lipat lebih tinggi dari kelompok kehamilan normal namun, nilai tersebut masih dalam batas normal. Hasil uji independen t-test menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata kadar feritin serum antara kelompok preeklampsia dengan kelompok kehamilan normal ( $p=0,004$ ).

Untuk melihat peranan kadar feritin serum terhadap preeklampsia, terlebih dahulu variabel dikategorikan menjadi dua kelompok lalu dilakukan analisis bivariat. Hasil pengelompokan dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 3.** Peranan kadar feritin serum terhadap kejadian preeklampsia

| Variabel      | Kelompok     |     |                    |     |
|---------------|--------------|-----|--------------------|-----|
|               | Preeklampsia |     | Tidak Preeklampsia |     |
|               | n=19         |     | n=19               |     |
|               | n            | %   | n                  | %   |
| Kadar feritin |              |     |                    |     |
| >200          | 0            | 0   | 0                  | 0   |
| ≤200          | 19           | 100 | 19                 | 100 |

Tabel 3 menunjukkan bahwa keseluruhan responden baik dari kelompok preeklampsia maupun

kelompok kehamilan normal memiliki kadar feritin serum  $\leq 200$  ng/ml.

## PEMBAHASAN

Preeklampsia sering mengenai perempuan muda dan nulipara, sedangkan perempuan yang lebih tua lebih berisiko mengalami hipertensi kronis yang bertumpang tindih dengan preeklampsia.<sup>2</sup> Peningkatan tekanan darah dapat menyebabkan terjadinya peningkatan hematokrit, dimana terjadi keadaan hemokonsentrasi karena terjadi peningkatan filtrasi plasma transkapiler. Hal ini juga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar hemoglobin pada pasien preeklampsia.<sup>8</sup>

Selama kehamilan, kadar feritin berubah sesuai penambahan gestasi dan mencapai kadar maksimum pada usia gestasi 12-16 minggu lalu menurun hingga mencapai kadar minimum pada trimester III.<sup>9,10</sup> Kadar feritin ibu yang tinggi dapat dihubungkan dengan *outcome* bayi yang kurang baik. Peningkatan konsentrasi serum feritin selama trimester ketiga mungkin menjadi bagian dari respon fase akut, yang menunjukkan peningkatan risiko kehamilan.<sup>10</sup> Pada tahun 2007, Taheripannah melakukan penelitian mengenai kadar besi pada preeklampsia dengan hasil rata-rata kadar feritin serum pada kelompok preeklampsia ( $123 \pm 46,1$  ng/dl) lebih tinggi dibanding kehamilan normal ( $32,1 \pm 16,2$  ng/dl) dengan  $p < 0,001$ .<sup>11</sup>

Peningkatan kadar peroksida lipid yang disertai dengan bertambahnya aktivitas antioksidan meningkatkan kemungkinan bahwa stres oksidatif dapat memprediksi preeklampsia. Penanda peroksida lipid antara lain malondialdehid serta beragam pro-oksidan termasuk besi, transferrin dan feritin.<sup>2</sup> Radikal bebas berpotensi untuk merusak sel, organ dan jaringan tubuh.<sup>5,12</sup> Apabila terjadi gangguan keseimbangan antara radikal bebas dan *scavenger enzyme* (enzyme peredamnya) maka akan timbul stres oksidatif.<sup>13</sup>

Kelebihan zat besi diperkirakan sebagai faktor kausal dalam stres oksidatif yaitu dalam bentuk

radikal, yang mungkin terlibat dalam patogenesis preeklampsia.<sup>10</sup> Peningkatan besi plasma dan perubahan transferin menjadi jenuh akan meningkatkan jumlah besi yang dipindahkan ke sel parenkim (misalnya sel parenkim hati, organ endokrin, pankreas dan jantung). Hal ini menjadi dasar perubahan patologik yang menyertai keadaan penimbunan besi.<sup>14</sup> Senyawa radikal bebas seperti superoksida radikal ( $O_2^-$ ) menyebabkan pelepasan besi dari feritin sehingga besi terdapat dalam bentuk ion fero ( $Fe^{2+}$ ). Keduanya dapat menghasilkan senyawa hidroksi radikal ( $OH^\cdot$ ) melalui reaksi fenton ( $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^\cdot + OH^*$ ).<sup>15</sup>

Hasil penelitian ini tidak menunjukkan adanya kelebihan besi sebagai faktor kausal terjadinya preeklampsia. Hal ini ditandai dengan rerata kadar feritin serum pada kelompok preeklampsia dalam batas normal ( $50,46 \pm 43,79$  ng/ml) dan tidak ditemukan responden yang memiliki kadar feritin tinggi ( $> 200$  ng/ml). Sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar feritin serum tidak berperan terhadap kejadian preeklampsia.

Kelemahan penelitian ini adalah dalam mengeksklusi sampel yang hanya berdasarkan diagnosis yang sudah ditegaskan dalam *medical record* tanpa melakukan pemeriksaan pendukung seperti pemeriksaan laboratorium secara langsung serta tidak diikuti sertakannya kadar leukosit sebagai kriteria eksklusi.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna antara rata-rata kadar feritin serum pada kelompok preeklampsia dan kehamilan normal walaupun kadar feritin serum pada kedua kelompok masih dalam batas normal. Kadar feritin serum tidak memiliki peranan terhadap kejadian preeklampsia.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktur RS dr. M. Djamil Padang dan RS dr. Reksodiwiryo Padang sebagai

tempat penelitian atas fasilitas yang telah diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Symonds ME, Ramsay MM. Maternal-fetal nutrition during pregnancy and lactation. UK: Cambridge University Press; 2010.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Hipertensi dalam kehamilan. Dalam: William Obstetric. Edisi ke-23. United States of America: McGraw-Hill; 2013. hlm.740-85.
3. Depkes. Upaya percepatan penurunan angka kematian ibu. 2012 (diunduh 2 Oktober 2013). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.kesehatanibu.depkes.go.id>.
4. Sibai MD, Baha M. diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet gynecol J*. 2003;102(1):181.
5. Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:412–8.
6. Sultana R, Ahmed S, Sultana M, Fazlul SM. Iron status in pre eclampsia: a case-comparyson study. *Bangladesh J Med Biochem*. 2012;5(2):53-5.
7. Siddiqui IA, Jaleel A, Kadri HM, Saeed WA., Tamimi W. Iron status parameters in Preeclamptic Women. *Arch gynecol Obstet*. 2011;284(3):587-91.
8. Benson RC, Perrol ML. Buku saku obstetri dan ginekologi. Edisi ke-9. Jakarta: EGC; 2009.
9. Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Human Reproduction Journal*. 2000;15(8):1843-8.
10. Zafar T, Iqbal Z. Iron status in pre eclampsia. *Professional Med J Mar*. 2008;15(1):74-80.
11. Taheripannah R, Farkush PB. Relation between iron parameters with preeclampsia. *Journal of family and reproductive health*. 2007;1(2):87-91.
12. School TO. Iron status during pregnancy: Setting the Stage For Mother and Infant. 2005 (diunduh 9 Juni 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ajcn.org>.
13. Ketut IS. Patobiologi molekuler kanker. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
14. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PA. Hematologi. Jakarta: EGC; 2012.
15. Casanueva, E., Fernando, EV. Iron and oxidative stress in pregnancy. 2003 (diunduh 9 Januari 2015). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.jn.nutrition.org>.