

# Korelasi Kadar Hemoglobin dengan Kadar Nitric Oxide pada Preeklamsia dan Kehamilan Normal

Siska Helina<sup>1</sup>, Ariadi<sup>2</sup>, Delmi Sulastri<sup>3</sup>

## Abstrak

Aktivasi sel endotel atau disfungsi endotel menjadi faktor utama patogenesis preeklamsia. Mekanisme ini ditandai dengan penurunan ketersediaan *Nitric Oxide* (NO). Disfungsi endotel pada hipertensi diperkirakan berkaitan dengan konsentrasi hemoglobin. Tujuan penelitian ini adalah menentukan korelasi kadar hemoglobin dengan kadar NO pada preeklamsia dan kehamilan normal. Desain penelitian ini adalah analitik *cross sectional*, dilaksanakan di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RST Reksodiwiryo Padang dari 13 Mei sampai 13 Juli 2014. Pemeriksaan kadar hemoglobin dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. M. Djamil Padang dan kadar NO di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran UNAND Padang. Populasi penelitian ini adalah seluruh ibu hamil yang datang ke RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RST Reksodiwiryo Padang. Sampel dipilih secara *consecutive sampling* jumlah sampel 17 orang kehamilan preeklamsia dan 18 kehamilan normal. Hasil penelitian menunjukkan pada preeklamsia kadar hemoglobin  $12,39 \pm 2,10$ gr/dl dan NO  $29,88 \pm 9,47$  $\mu$ mol, sedangkan pada kehamilan normal  $11,18 \pm 0,98$ gr/dl dan NO  $84,22 \pm 54,26$   $\mu$ mol. Uji statistik menunjukkan ada korelasi positif yang bermakna ( $p = 0,02$ ) antara kadar hemoglobin dan kadar NO pada preeklamsia. Tidak ada korelasi antara kadar hemoglobin dengan kadar NO pada kehamilan normal ( $p = 0,52$ ). Kesimpulan dalam penelitian ini adalah peningkatan kadar hemoglobin cenderung meningkatkan kadar NO pada preeklamsia dan peningkatan kadar hemoglobin tidak mempengaruhi kadar NO pada kehamilan normal.

**Kata kunci:** hemoglobin, *nitric oxide*, preeklamsia, kehamilan normal

## Abstract

*Endothelial cell activation or dysfunction becomes a major factor pathogenesis of preeclampsia. This mechanism is characterized by the decrease of Nitric Oxide (NO) level. Endothelial dysfunction in hypertension is related to haemoglobin concentration, especially its role in vascular function. The objective of this study was to determine the correlation between haemoglobin level and NO level in preeclampsia and normal pregnancy. In this study, cross-sectional analytic design was used to determine relationship between haemoglobin and NO levels. This research was conducted in the clinic, emergency room, and delivery room of Dr. M. Djamil Hospital Padang and Reksodiwiryo Hospital in Padang from 13<sup>th</sup> May to 13<sup>th</sup> July 2014. Haemoglobin levels were tested in clinical pathology laboratory of Dr. M. Djamil Padang Hospital and NO levels were tested in biomedical laboratory of Medicine faculty of Andalas University. In this study, 17 preeclampsia pregnancies and 18 normal pregnancies were taken into samples in the hospitals, where the sample numbers were determined by using consecutive sampling method. The results show that in preeclampsia haemoglobin level is  $12.39 \pm 2.10$ g/dl and NO level is  $29.88 \pm 9.47$   $\mu$ mol, while in normal pregnancy, haemoglobin level is  $11.18 \pm 0.98$ g/dl and NO is  $84.22 \pm 54.26$  $\mu$ mol respectively. Statistically there is positive significant correlation between haemoglobin level to NO level in preeclampsia ( $p = 0.02$ ). There is no correlation between haemoglobin level to NO level in normal pregnancy ( $p = 0.52$ ). It can be concluded that haemoglobin level is inversely related to nitric oxide level in preeclampsia group. In normal pregnancy group, haemoglobin level is not associated to nitric oxide level.*

**Keywords:** haemoglobin, *nitric oxide*, preeclampsia, normal pregnancy

**Afiliasi penulis:** 1. Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, 2. Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang, 3. Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang,

**Korespondensi:** Siska Helina, E-mail: bd\_siska2002@yahoo.com, Telp: 08126745711

## PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan vasokonstriksi umum yang terjadi dalam kehamilan yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuri setelah kehamilan 20 minggu, dan merupakan penyebab 50-70% kasus hipertensi dalam kehamilan.<sup>1</sup> Preeklamsia biasanya ditandai dengan hipertensi dan proteinuria, sering dengan edema patologis.<sup>2</sup>

Faktor predisposisinya antara lain nullipara, usia dibawah 30 tahun dan di atas 35 tahun, sosial ekonomi rendah, kehamilan kembar, *mola hydatidosa*, polihidramnion, *hydrotetalis*, obesitas, diabetes, hipertensi kronik dan penyakit yang berhubungan dengan ginjal.<sup>1</sup>

Aktivasi sel endotel atau disfungsi menjadi faktor utama patogenesis preeklamsia. Mekanisme ini ditandai dengan penurunan ketersediaan NO yang bisa menyebabkan penurunan fungsi renal, peningkatan resistansi vaskular dan akhirnya hipertensi.<sup>3</sup>

Disfungsi endotel pada hipertensi diperkirakan berkaitan dengan konsentrasi hemoglobin, terutama peranannya pada fungsi vaskular. Kondisi hipertensi dipengaruhi oleh gangguan vasodilatasi pada *endothelium-dependent*. Faktor hemodinamis dan nonhemodinamis berpengaruh terhadap ketersediaan NO pada pasien hipertensi.<sup>4</sup>

NO merupakan salah satu mediator utama dalam *endothelium-derived vasoactive*,<sup>3</sup> yang disintesis dari *L-arginine* oleh *Nitric oxide synthase* serta diproduksi pada sel yang berbeda dan terlibat dalam proses fisiologi dan patologi seperti metabolisme dan inflamasi.<sup>5</sup> Beberapa peneliti menyatakan bahwa NO berperan dalam mengatur tahanan vaskular selama kehamilan normal dan preeklamsia.<sup>3</sup> Berdasarkan hasil penelitian Choi, didapatkan bahwa produksi NO meningkat selama kehamilan dan menurun pada kehamilan preeklamsia.<sup>5</sup>

Ketersediaan NO pada tingkat jaringan diatur oleh hemoglobin sebagai buffer dan pembawa dari NO. Hemoglobin memiliki peran ganda dalam

pengaturan keberadaan NO yaitu mengikat bioaktivitas NO menjadi bentuk *methemoglobin* (methHB) dan *iron-nitrosyl-hemoglobin* (HbNO) dan memproduksi NO melalui reduksi nitrit. Hemoglobin juga berperan sebagai pengikat NO yang poten karena adanya reaksi yang cepat pada proses oksigenasi dan deoksigenasi, dengan tingkat kinetik hanya dibatasi oleh difusi. Ikatan ini yang menyebabkan vasokonstriksi dan mempengaruhi pengiriman oksigen.<sup>6</sup>

Olsson juga menyimpulkan bahwa hemoglobin berhubung dengan peningkatan tekanan darah sistolik.<sup>7</sup> Penelitian lain yang mendukung tentang peranan hemoglobin dalam fungsi endotel pada pasien hipertensi yaitu Maio yang menyimpulkan bahwa hemoglobin berhubungan dengan *endothelium-dependent vasodilation*, dimana terjadi peningkatan konsentrasi hemoglobin pada hipertensi esensial.<sup>4</sup> Gladwin menyatakan bahwa ada fungsi fisiologis hemoglobin sebagai reduktasi nitrit yang berperan pada hipoksia vasodilatasi.<sup>3</sup> Semua penelitian ini memperlihatkan adanya peranan hemoglobin sebagai mekanisme dependen mempengaruhi bioavailabilitas NO yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel pada hipertensi.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik *cross sectional* untuk melihat hubungan hemoglobin dengan kadar NO. Penelitian dilaksanakan di RST. Reksodiwiry Padang dan RSUP Dr. M. Djamil Padang. Waktu penelitian dimulai dari bulan Desember 2013. Pemeriksaan kadar hemoglobin dilakukan di laboratorium patologi klinik RSUP Dr. M. Djamil Padang dan kadar NO di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran UNAND Padang.

Populasi pada penelitian adalah semua ibu hamil yang datang ke RST Reksodiwiry Padang dan RSUP Dr. M. Djamil Padang. Subjek pada penelitian ini adalah semua ibu hamil dan bersalin yang datang ke RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RST Reksodiwiry Padang. Subjek penelitian diambil dengan kriteria inklusi: ibu hamil dengan diagnosis PER dan PEB, hamil tunggal, usia kehamilan besar sama dengan 20 minggu, bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan penelitian. Kriteria eksklusi: ibu hamil

dengan perdarahan seperti *plasenta previa*, *solusio plasenta* atau perdarahan karena hal lain, ibu hamil dengan risiko tinggi lainnya seperti *diabetes mellitus*, penyakit hati, penyakit ginjal, infeksi akut (pneumonia, demam rematik akut dan demam tifus) dan kematian janin.

Besaran sampel menggunakan rumus besaran sampel untuk dua korelasi dua sampel,<sup>8</sup> dengan  $r_1 = 0,5$ ,  $r_2 = 0,6$ . Berdasarkan rumus tersebut, diperoleh jumlah sampel sebesar 15 orang untuk masing-masing kelompok.

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dimana sampel dikumpulkan berdasarkan kriteria inklusi sampai seluruh subjek penelitian terpenuhi. Data dianalisis dengan korelasi dan regresi linier.

**HASIL**

Setelah dilakukan penelitian pada 35 responden yang terdiri dari 17 orang preeklamsia dan 18 orang ibu hamil normal didapatkan hasil sebagai berikut:

**Tabel 1.** Karakteristik dasar responden preeklamsia dan kehamilan normal

| Variabel                | Preeklamsia (Mean ± SD) | Normal (Mean ± SD) | p    |
|-------------------------|-------------------------|--------------------|------|
| Umur Ibu (tahun)        | 34,54 ± 5,20            | 30,59 ± 6,16       | 0,04 |
| Usia Kehamilan (minggu) | 34,53 ± 5,15            | 36,67 ± 3,74       | 0,17 |
| Gravida (kali)          | 3,29 ± 1,76             | 1,94 ± 1,00        | 0,01 |
| Paritas (kali)          | 2,18 ± 1,63             | 0,89 ± 9,63        | 0,01 |

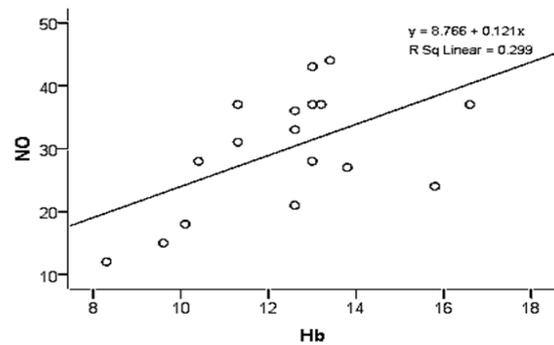
Ket : p = nilai probabilitas

Pada Tabel 1 didapatkan ada perbedaan signifikan antara kelompok preeklamsia dan kehamilan normal dari karakteristik umur ibu, gravida dan paritas serta tidak ada perbedaan bermakna umur kehamilan antara kelompok preeklamsia dan kehamilan normal.

**Tabel 2.** Distribusi kadar hemoglobin dan NO preeklamsia dan kehamilan normal

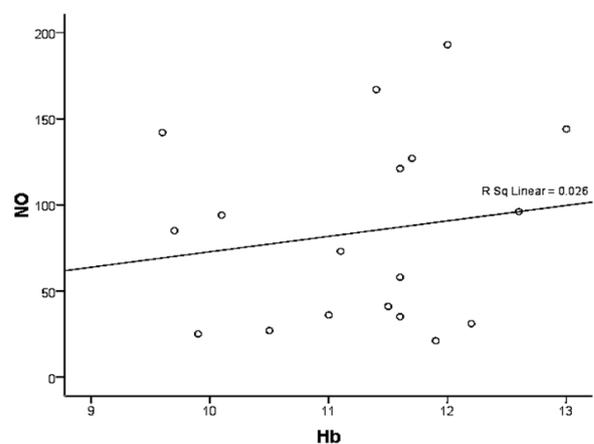
| Variabel   | Preeklamsia  | Normal        | p    |
|------------|--------------|---------------|------|
| Hb (gr/dl) | 12,39 ± 2,10 | 11,28 ± 0,98  | 0,06 |
| NO (µmol)  | 29,88 ± 9,47 | 84,22 ± 54,62 | 0,00 |

Pada Tabel 2 dapat dilihat hasil uji beda rerata kelompok preeklamsia dengan kehamilan normal. Didapatkan hasil tidak ada perbedaan rerata yang bermakna antara kadar hemoglobin pada preeklamsia dan kehamilan normal ( $p > 0,05$ ), dan terdapat perbedaan rerata yang bermakna pada kadar NO antara preeklamsia dan kehamilan normal ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 1.** Kadar hemoglobin dengan kadar NO pada ibu hamil preeklamsia.

Berdasarkan Gambar 1, dapat dilihat bahwa dari 17 ibu hamil preeklamsia setelah diuji dengan korelasi *Pearson*, hubungan antara kadar Hemoglobin dengan kadar NO didapatkan nilai  $p = 0,023$  ( $p < 0,05$ ). Hal ini berarti ada hubungan yang bermakna antara kadar hemoglobin dengan kadar NO, sedangkan kekuatan korelasi  $r=0,547$ , yang berarti kekuatan korelasi antara kadar hemoglobin dengan kadar NO adalah sedang dengan arah korelasi positif (+). Grafik ini memiliki persamaan  $Y = 8,77 + 0,12X$ .



**Gambar 2.** Kadar hemoglobin dengan kadar NO pada kehamilan normal.

Berdasarkan Gambar 2 dapat dilihat hubungan antara kadar hemoglobin dengan kadar NO didapatkan nilai  $p = 0,52$  ( $p > 0,05$ ). Hal ini berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar Hemoglobin dengan kadar NO, sedangkan kekuatan korelasi  $r = 0,162$ , yang berarti tidak ada korelasi antara kadar hemoglobin dengan kadar NO pada kehamilan normal.

## PEMBAHASAN

### Beda rerata kadar hemoglobin dan kadar NO ada preeklamsia dan kehamilan normal.

Kadar hemoglobin ibu preeklamsia  $12,39 \pm 2,03$  g/dl lebih tinggi dibandingkan ibu kehamilan normal  $11,28 \pm 0,28$  g/dl. Hasil uji statistik didapatkan tidak ada perbedaan rerata yang bermakna antara kadar hemoglobin pada preeklamsia dan kehamilan normal dengan nilai  $p = 0,06$  ( $p > 0,05$ ).

Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian Nosraht bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara hemoglobin pada kelompok ibu preeklamsia ( $11,01 \pm 1,49$ ) dengan kelompok ibu hamil normal ( $10,92 \pm 0,92$ ).<sup>9</sup> Bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Amburgey dimana terdapat perbedaan kadar hemoglobin ibu preeklamsia dibandingkan kehamilan normal ( $p = 0,04$ ) dengan mean Z- Score  $0,3 \pm 1,5$ .<sup>10</sup>

Kehamilan normal berhubungan dengan peningkatan volume plasma 40-50% antara kehamilan 6-24 minggu. Peningkatan sel darah merah 20-30% menyebabkan kondisi anemia fisiologis. Hal ini akan menyebabkan penurunan kadar hemoglobin pada usia 20 minggu kehamilan dan cenderung stabil pada 20-30 minggu kehamilan, kemudian akan naik sedikit menjelang akhir kehamilan.<sup>11</sup> Penelitian Amburgey menunjukkan bahwa peningkatan volume plasma, sel darah merah dan kadar hemoglobin berhubungan dengan ekspansi volume plasma, ketika volume plasma dan sel darah merah berhubungan secara signifikan dengan kadar hemoglobin ibu selama kehamilan.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini, dua kelompok yang dibandingkan antara preeklamsia dan kehamilan normal tidak terdapat perbedaan kadar hemoglobin, sementara Maio menyimpulkan bahwa ibu dengan kadar hemoglobin yang lebih tinggi berisiko terjadi

preeklamsia lebih tinggi juga,<sup>4</sup> tetapi dalam penelitian ini tidak terbukti.

Dengan demikian, diperkirakan ada faktor risiko lain seperti Indeks Massa Tubuh, pola nutrisi iron, dan obat-obatan yang dikonsumsi oleh ibu selama hamil yang tidak diteliti.

Kadar NO pada preeklamsia adalah  $29,88 \pm 9,46$   $\mu\text{mol}$  dan pada kehamilan normal  $84,22 \pm 54,62$   $\mu\text{mol}$ . Pada hasil uji statistik variabel NO terdapat perbedaan rerata yang bermakna pada kadar NO antara preeklamsia dan kehamilan normal dengan nilai  $p = 0,001$  ( $p < 0,05$ ). Karena nilai  $p < 0,05$  maka diambil kesimpulan ada perbedaan rerata kadar NO pada preeklamsia dengan kehamilan normal atau rerata kadar NO pada ibu hamil normal lebih tinggi secara bermakna dibandingkan preeklamsia, dengan perbedaan rerata sebesar  $-54,34$  dan interval konfidensi (IK) 95% adalah antara  $-81,63$  sampai  $-27,05$ .

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Choi terhadap kelompok ibu hamil preeklamsia dan sebagai kelompok kontrol ibu kehamilan normal yang didapatkan hasil bahwa kadar *Nitric Oxide* lebih rendah pada kelompok preeklamsia  $43,1 \pm 12,7$   $\mu\text{mol}$  dibandingkan kelompok kehamilan normal  $249,7 \pm 51,7$   $\mu\text{mol}$ .<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sahu juga mendukung hasil penelitian ini dimana didapatkan produksi kadar NO meningkat pada kelompok preeklamsia dengan nilai  $p = 0,00$  dibandingkan pada kelompok kehamilan normal.<sup>12</sup>

Pada preeklamsia terjadi perubahan patofisiologi, dimana terjadi peningkatan terhadap presor, aktivasi koagulasi, peningkatan permeabilitas vaskular. Semua hal ini menyatakan disfungsi endotel vaskular merupakan komponen penting dalam hal ini. Kehamilan meningkatkan stress oksidatif, dan akan lebih meningkat pada preeklamsia. Pada preeklamsia juga terjadi peningkatan vasokonstriksi.<sup>13</sup> Produksi NO mengalami penurunan pada ibu preeklamsia berhubungan dengan disfungsi endotel sehingga diperkirakan berefek pada vasokonstriksi dan hipertensi pada preeklamsia.<sup>5</sup>

Produksi NO mengalami perubahan selama dan dalam kehamilan dan terjadinya komplikasi kehamilan seperti preeklamsia. Hasil penelitian Choi menunjukkan produksi NO meningkat selama kehamilan dan menurun pada preeklamsia dan

peningkatan konsentrasi NO akan kembali pada kondisi tidak hamil setelah 12 minggu persalinan.<sup>5</sup> Produksi NO meningkat pada kehamilan normal, terutama pada trimester kedua, dan puncaknya pada trimester ketiga.

#### **Korelasi kadar hemoglobin dengan kadar NO pada preeklamsia**

Hasil uji statistik kadar hemoglobin pada ibu hamil preeklamsia memiliki kecenderungan meningkatkan kadar NO, dilihat dari nilai *r* (kekuatan korelasi) yaitu 0,547 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat kecenderungan sedang yang berjalan searah yaitu apabila terdapat peningkatan kadar Hemoglobin akan meningkatkan kadar NO dengan persamaan  $Y = 8,77 + 0,12X$ . Rumus ini menunjukkan nilai *Y* adalah kadar NO dan nilai *X* adalah kadar hemoglobin. Persamaan ini berarti tiap kenaikan 1gr/dl hemoglobin akan menaikkan 8.88  $\mu\text{mol}$  kadar NO. Berdasarkan hasil ini, berarti hipotesis ditolak bahwa dengan peningkatan hemoglobin tidak menyebabkan penurunan kadar NO.

Hasil penelitian ini tidak didukung oleh penelitian Ni dengan subjek penelitiannya binatang dimana ditemukan adanya peningkatan konsentrasi produksi *Nitric Oxide* pada kelompok anemia zat besi pada model binatang. Produksi *Nitric Oxide* berhubungan secara langsung dengan derajat anemia, dan secara sistemik hambatan pada sintesis *Nitric Oxide* disebabkan oleh peningkatan hemoglobin pada kelompok binatang.<sup>14</sup>

Adanya penolakan hipotesis pada penelitian ini menunjukkan peningkatan produksi NO selama kehamilan normal bisa disebabkan oleh faktor lain selain faktor hemoglobin ibu hamil. Produksi NO menurun secara signifikan pada kehamilan dengan preeklamsia, ditandai dengan turunnya kadar NO pada wanita preeklamsia, dengan menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna pada kadar iron dari kelompok usia yang sudah dicocokkan membuktikan bahwa biosintesis NO menurun pada preeklamsia dengan mengabaikan kadar ferritin ibu.<sup>5</sup>

Faktor lain yang diperkirakan mempengaruhi produksi NO adalah usia<sup>15</sup> dimana semakin tua usia seseorang maka produksi NO juga menurun. Menurunnya produksi *Nitric Oxide* karena faktor usia disebabkan oleh mekanisme karena kurangnya L-

arginine. Berdasarkan penelitian ini didapatkan ada perbedaan yang bermakna antara kelompok usia ibu preeklamsia dan kehamilan normal ( $p = 0,04$ ). Tekanan darah juga menyebabkan menurunnya produksi NO, dimana semakin tinggi tekanan darah maka semakin rendah kadar NO.

Produksi NO juga menurun dengan adanya penuaan karena adanya hambatan pada enzim pada NO synthase. Terhambatnya enzim ini bisa menyebabkan peningkatan tekanan darah sistemik, resistensi pembuluh darah ginjal, tekanan darah kapiler glomerulus.<sup>15</sup>

#### **Korelasi kadar Hemoglobin dengan Kadar Nitric Oxide pada kehamilan normal**

Kadar hemoglobin pada kehamilan normal memiliki korelasi lemah terhadap kadar NO, dilihat dari nilai *r* (kekuatan korelasi) yaitu 0,162 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat kecenderungan apabila terdapat peningkatan kadar hemoglobin akan menurunkan kadar NO.

Hasil penelitian Choi menunjukkan adanya hubungan terbalik antara kadar hemoglobin dengan kadar NO, dimana pada wanita yang mengalami anemia berat mengalami peningkatan kadar NO yang signifikan setelah diberikan suplementasi iron.<sup>5</sup> Penelitian sejenis dilakukan oleh Atsma menunjukkan bahwa kadar hemoglobin berhubungan erat dengan tekanan darah pada kelompok wanita sehat.<sup>16</sup>

Pada wanita hamil terjadi perubahan hematologis berupa peningkatan volume darah ibu, penurunan hemoglobin dan hematokrit. Konsentrasi hemoglobin dan hematokrit sedikit menurun selama kehamilan normal walaupun terdapat peningkatan eritropoesis. Jika dibandingkan dengan peningkatan volume plasma, peningkatan volume eritrosit sirkulasi tidak begitu banyak, sekitar 450 ml atau 33%. Akibatnya viskositas darah secara keseluruhan menurun.<sup>2</sup>

NO merupakan mediator dalam berbagai fungsi fisiologis mencakup neurotransmisi, agregasi platelet, fungsi makrofag dan vasodilatasi. Pemakaian NO oleh hemoglobin ekstraseluler akan menimbulkan vasokonstriksi dan telah dinyatakan sebagai penyebab hipertensi dalam uji *in vivo* hemoglobin sebagai pembawa O<sub>2</sub>. Menipisnya kadar NO dari sel endothel berhubungan dengan reaksi oksidasi NO dengan

oxyhemoglobin dalam arteri dan dan jaringan sekitarnya.<sup>17</sup>

Hipertensi sering terjadi keluarnya hemoglobin yang membawa O<sub>2</sub> dan dikaitkan dengan gangguan jalur signal NO. Banyak penelitian menunjukkan bahwa efek ini berhubungan dengan reaksi NO dengan hemoglobin pada sel endotel atau saat memasuki rongga antara sel dan jaringan otot polos. NO yang mengikat *ferrous deoxyhemoglobin* (Hb) telah diajukan sebagai mekanisme utama dalam menipisnya kadar NO. Deoxyhemoglobin memiliki afinitas yang tinggi terhadap NO (K dissociation ~ 4 pM) dan walaupun konsentrasi relatif terhadap HbO<sub>2</sub> adalah kecil dalam arteri dan sekitarnya, jumlah kurang lebih (~ 500 µM) masih cukup untuk mengikat NO yang diproduksi oleh sel endothel.<sup>17</sup>

Ikatan membentuk methemoglobin (Hb+) dan proses oksidasi/siklus reduksi melepaskan heme juga diperkirakan menjadi penyebab pemakaian NO, terutama antara endotel dan otot polos. Pada keadaan normal, Methemoglobin ada dalam jumlah yang kecil pada bagian ekstraseluler hemoglobin (≤ 5-20%) dan affinity NO terhadap Hb+ memungkinkan secara fisiologis untuk mengikat. Heme yang dilepaskan oleh methemoglobin cukup lambat, dimana respon terjadinya vasokonstriksi sangat cepat.<sup>17</sup>

Reaksi NO dengan oxyhemoglobin ekstraseluler sangat mungkin menyebabkan menipisnya NO sehingga terjadinya vasokonstriksi. HbO<sub>2</sub> dominan terbentuk di arteri darah, dan reaksi dengan NO berlangsung lebih cepat dibandingkan ikatan NO dengan deoxy-Hb. Mekanisme *NO-induced oxidation* dari HbO<sub>2</sub> secara fisiologis penting dan digunakan sebagai uji untuk kadar NO.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa peningkatan kadar hemoglobin tidak menyebabkan peningkatan kadar NO pada ibu hamil normal. Hipotesis peneliti yang ditolak dari hasil penelitian ini kemungkinan karena penilaian kadar hemoglobin yang diukur adalah secara umum. Berdasarkan penjelasan pada pembahasan diatas kadar hemoglobin yang diukur adalah hemoglobin yang teroksidasi sehingga hasil yang diharapkan akan lebih akurat.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hasil ada korelasi positif antara kadar hemoglobin dengan kadar NO pada preeklamsia. Tidak ada korelasi antara kadar hemoglobin dengan kadar NO pada kehamilan normal.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada RST. Reksodiwiryono Padang dan RSUP Dr. M.Djamil Padang sebagai tempat penelitian atas fasilitas yang telah diberikan, semua ibu hamil yang telah bersedia menjadi responden dalam penelitian ini, Poltekkes Kemenkes Riau yang memberikan izin untuk melanjutkan pendidikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lyall F, Belfort M. Preeclampsia, etiology and clinical practice. USA: Cambridge University Press; 2007.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC III, Wenstrom KD. William obstetric. Edisi ke-23. New York: McGraw-Hill; 2010.
3. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite and hemoglobin role in blood flow regulation. Serial review: biomedical implications for hemoglobin interactions with nitric oxide. *Free Radical Biology & Medicine*. 2004;36(6):707-17.
4. Maio R, Sciacqua A, Bruni R, Pascale A, Carullo G, Scarpino PE, *et al.* Association between hemoglobin level and endothelial function in uncomplicated, untreated hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:648-55.
5. Choi JW, Im MW, Pai SH. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Annals and clinical laboratory sciences*. 2002;32(3):257-63.
6. Chen K, Pikhova B, Pittman RN, Schechter AN, Popel AS. Nitric oxide from nitrite reduction by hemoglobin in the plasma and erythrocytes. *Science Direct Nitric Oxide*. 2008;18:47-60.
7. Olson MG, Centlow M, Rutardottir S, Stenfors I, Larsson JG, Maaf BH, *et al.* Increased levels of

- cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha (1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radical Biology And Medicine*. 2010;48(2):284-91.
8. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-2: Jakarta: CV Sagung Seto; 2002.
  9. Nosrat B, Azarhoosh R, Borghei A, Sedaghati M, Besharat S, Ghaemi E. Serum level of lactat dehydrogenase, homocysteine, hemoglobin, and platelet in preeclampsia. *Pak J Med Sci*. 2011; 27(5):1014-17.
  10. Amburgey OA., Ing E, Badger GJ, Bernstein IM, Maternal hemoglobin concentration and its association with birth weight in newborn of mother with preeclampsia. *J. Matern Fetal Med*. 2010;22 (9):740-4.
  11. Yazdani M, Tadbiri M, Shakeri S. Maternal hemoglobin level, prematurity, and birth weight. *Int. J Gynecol Obstet*. 2004;85:163-4.
  12. Sahu S. Study of uric acid and nitric oxide production in preeclampsia and normal pregnancy. *Int J Biol Med Res*. 2011;2(1):390-3.
  13. Pasaoglu H. Nitric oxide, lipid peroxidase, uric acid levels in preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J. Exp. Med*. 2004;202:87-92.
  14. Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron deficiency anemia. *Kidney Int*. 1997;52:195-201.
  15. Reckelhoff JF. Changes in nitric oxide precursor, L-arginine, metabolite, nitrite and nitrate with aging. *Life science*. 1994;55(24):1895-902.
  16. Atsma F. Hemoglobin level is positively associated with blood pressure in a large cohort of healthy individuals. *Hypertension*. 2012;60:936-41.
  17. Eich FR. Mechanism of NO-induced oxidation of myoglobin and hemoglobin. *Biochemistry*. 1996; 35:6976-83.