



Peranan Status Antioksidan pada Abortus Spontan

Nicholas Renata Lazarosony

PPDS-1 Program Studi Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Abortus merupakan masalah obstetrik yang merupakan salah satu penyebab kematian ibu dan janin. Perdarahan atau ancaman abortus pada trimester pertama terjadi pada sekitar 20% sampai 25% wanita hamil, dengan 50%-nya akan berakhir sebagai abortus spontan. Beberapa penelitian mengindikasikan terjadinya stres oksidatif pada abortus spontan. Stres oksidatif yang disebabkan oleh penurunan kadar antioksidan dapat memengaruhi sistem imun ibu, sehingga mengalami pergeseran dominasi sistem imun Th2 ke Th1 yang menyebabkan abortus; menunjukkan stres terhadap sinsitiotrofoblas dan kerusakan jaringan plasenta dengan bukti morfologis dan imunohistokimia, yang berkontribusi terhadap risiko kegagalan kehamilan awal. Kadar antioksidan yang tidak adekuat meningkatkan risiko abortus spontan.

Kata kunci: Abortus, antioksidan, stres oksidatif

ABSTRACT

Abortion is an obstetric problem that may cause maternal and fetal death. Bleeding or threat of abortion in first trimester occurs in 20% to 25% pregnancy and 50% will end up as spontaneous abortion. Some studies indicate oxidative stress occurs in spontaneous abortion. Oxidative stress caused by a decrease in antioxidant levels can affect mother's immune system, making a shift in the dominance of the Th2 to Th1 immune system that causes abortion. Oxidative stress contributes to early pregnancy failure, by showing a marked increase in oxidative stress to syncytiotrophoblasts and damage to placental tissue with morphological and immunohistochemical evidence. Inadequate levels of antioxidants are likely to induce spontaneous abortion. **Nicholas Renata Lazarosony. The Role of Antioxidants Status in Spontaneous Abortion**

Keywords: Abortion, antioxidant, oxidative stress



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Abortus adalah berakhirnya kehamilan sebelum usia kehamilan 20 minggu atau berat janin kurang dari 500 gram.¹ Perdarahan atau ancaman abortus pada trimester pertama sekitar 20%-25% dari semua wanita hamil, dengan 50%-nya berakhir sebagai abortus spontan.¹ Angka kejadian abortus sekitar 5% pada primigravida dan 4% pada wanita yang sudah pernah melahirkan.¹ Pada wanita yang sudah pernah mengalami abortus angkanya meningkat menjadi 20% dan 24% apabila wanita tersebut pernah mengalami abortus lebih dari satu kali.² Di Indonesia, angka kejadian abortus bervariasi antara 2,5%-4,5%.¹ Persentase kematian ibu di Indonesia akibat abortus berkisar 0,1%-1,5%.¹

Penyebab abortus antara lain kelainan kromosom, gangguan keseimbangan hormonal, gangguan keseimbangan

antioksidan-oksidan, gangguan faktor imunologis, infeksi, penyakit kronis, faktor lingkungan serta kebiasaan, trauma abdomen, kelainan uterus, dan gangguan homeostatis.² Risiko abortus spontan meningkat seiring paritas serta usia ibu dan ayah. Frekuensi abortus yang secara klinis terdeteksi meningkat dari 12% pada wanita berusia kurang dari 20 tahun menjadi 26% pada usia lebih dari 40 tahun.² Mekanisme pasti penyebab abortus tidak selalu jelas; pada abortus yang terjadi saat bulan-bulan awal kehamilan, ekspulsi zigot terjadi spontan dan selalu didahului oleh kematian mudigah atau janin.²

Stres Oksidatif dan Radikal Bebas

Oksigen sangat penting untuk mempertahankan kehidupan sel, namun metabolismenya dapat menghasilkan produk turunan yang bersifat toksik. Metabolisme ini

terjadi hanya pada rantai transpor elektron di mitokondria yang pada akhirnya menghasilkan pembentukan ATP, yang mendukung metabolisme sel. Produk akhir metabolisme oksigen dapat mencakup molekul teraktivasi yang memiliki elektron tidak berpasangan dan sangat reaktif. Jenis molekul teraktivasi yang berasal dari metabolisme oksigen ini disebut *reactive oxygen species* (ROS).²

ROS merusak organ seluler secara luas termasuk mitokondria, DNA inti mitokondria, dan membran sel yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Untuk mencegah kerusakan akibat ROS, sel telah mengembangkan sistem antioksidan. Sebagai hasilnya, ada keseimbangan antara produksi ROS dan aktivitas antioksidan yang mempertahankan keseimbangan fisiologis yang menyebabkan homeostasis seluler. Jika keseimbangan ini terganggu akibat kelebihan

Alamat Korespondensi email: nicholrenata@gmail.com



produksi ROS, terjadi keadaan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan dan disfungsi sel.²

Radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS) adalah molekul reaktif dengan elektron tidak berpasangan, molekul ini terus-menerus diproduksi dalam sel atau sebagai sisa siklus metabolisme. Rangkaian reaksi reduksi oksidasi dalam transformasi metabolik protein, karbohidrat, dan lemak terjadi di mitokondria. Reaksi ini disebut fosforilasi oksidatif. Produk akhirnya adalah oksigen dan turunannya, seperti superoksida dan hidroksil radikal.³

Mekanisme pertahanan terhadap ROS ini menyeimbangkan konsekuensi berbahaya dari stres oksidatif. Superoksida dismutase (SOD) ditemukan dalam sitoplasma sel aerobik dan mengubah anion superoksida menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂). Di sisi lain, glutathione peroxidase memiliki fungsi penting dalam detoksifikasi H₂O menjadi air dan molekul oksigen yang tidak reaktif. Malondialdehid (MDA) adalah produk pemecahan utama yang dipisahkan dari peroksida lipid dan dapat digunakan untuk menilai tingkat peroksidasi lipid.³

Dalam keadaan normal, sel endotel mengatur tonus otot polos vaskular melalui nitrit oksida (NO) yang dihasilkan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan prostasiklin (PGI₂) yang dibentuk oleh *prostaglandin endoperoxidase H2 synthase-1* (PGHS)-1. NO kemudian langsung memasuki sel otot polos dan mengaktifkan guanilil siklase dan meningkatkan cAMP intraseluler. cGMP dan cAMP menyebabkan relaksasi otot polos. Pada keadaan stres oksidatif terjadi peningkatan kadar SOD yang akan membentuk peroksinitrit, sehingga relaksasi otot polos tidak terjadi dan merusak endotel.⁴

Peranan Radikal Bebas pada Disfungsi Endotel

Setiap perubahan patologis pada fungsi endotel baik secara kualitatif maupun kuantitatif dapat menyebabkan perubahan sifat-sifat antihemostatik endotel, pengaturan tonus vaskular, dan permeabilitas terhadap lipoprotein plasma, hiperadhesi terhadap leukosit, serta meningkatkan produksi sitokin dan faktor pertumbuhan (*growth factor*).⁴

Disfungsi endotel bukan hanya kelainan

vaskular, tetapi juga berperan penting dalam progresivitas penyakit. Disfungsi endotel umumnya didefinisikan sebagai gangguan metabolisme NO yang berasal dari endotel. Penurunan bioaktivitas NO lebih lanjut dapat menyebabkan aktivasi sel-sel endotel.⁵

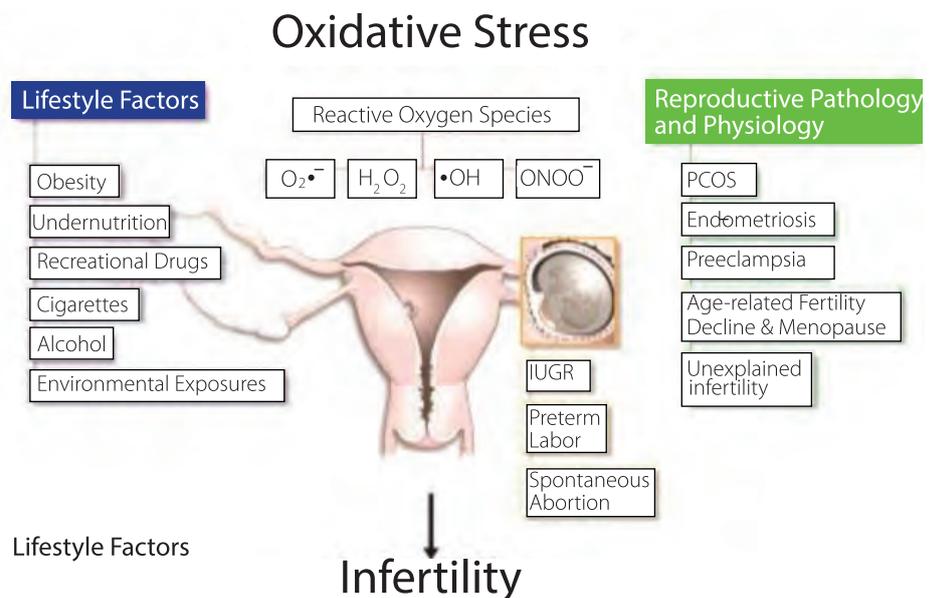
Dalam keadaan normal, sel-sel endotel dapat mencegah masuknya lipoprotein dan monosit ke dalam dinding arteri, memodulasi aliran vaskular, serta mencegah koagulasi dan trombotosis.⁶ Fungsi endotel yang penting ini sangat sensitif terhadap berbagai bentuk stres, seperti tekanan hemodinamik, stres oksidatif, dan paparan terhadap sitokin inflamasi ataupun kolesterol.⁶ Tahap awal proses jejas endotel adalah migrasi monosit pada daerah inflamasi dan luka endotel disertai peningkatan kadar VCAM-1 dan E-selektin.⁶ ROS akan bereaksi dengan SOD membentuk hidrogen peroksida (H₂O₂) yang dapat cepat berdifusi ke dalam sel dan berinteraksi dengan kelompok sistein dalam protein, sehingga mengganggu fungsi endotel. Hal ini berakibat seperti fosforilasi faktor transkripsi, induksi *remodelling* kromatin inti dan transkripsi gen, serta aktivasi protease. Produksi ROS yang berlebihan dapat melampaui kapasitas antioksidan non-enzimatik dan enzimatik, sehingga menyebabkan kelainan vaskular melalui aktivasi endotel yang terus-menerus.⁷

Stres Oksidatif dan Abortus Spontan

Kehamilan adalah stres fisiologis karena adanya perubahan hormon, sistem saraf, dan

metabolisme di berbagai tingkat yang terjadi untuk memenuhi tuntutan pertumbuhan janin. Stres oksidatif terjadi apabila ada gangguan keseimbangan antara produksi oksidan (ROS) dan antioksidan.⁸ Ketidakseimbangan karena peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan kadar antioksidan menyebabkan komplikasi kehamilan, salah satunya adalah abortus spontan.⁷

Stres oksidatif terjadi di sebagian besar organ yang terpapar metabolisme oksigen tinggi seperti plasenta. Plasentasi manusia normal sebagian besar ditentukan oleh invasi tepat arteri spiral uterus oleh trofoblas normal. Invasi ini mengatur perubahan anatomi pembuluh darah plasenta untuk memastikan perfusi optimal oleh pembuluh darah ibu. Selama masa organogenesis embrionik, tekanan oksigen menjadi rendah dan metabolisme sebagian besar anaerob, sehingga produksi ROS berkurang. Namun, pada akhir trimester pertama, terjadi peningkatan tekanan oksigen di ruang intervillous dari yang sebelumnya kurang dari 20 mmHg menjadi 50 mmHg, menyebabkan peningkatan tekanan oksidatif secara tiba-tiba. Tegangan oksigen yang lebih rendah pada trimester pertama merangsang kapasitas invasif trofoblas. Jika hal ini terjadi terus-menerus dapat mengurangi proliferasi dan invasi plasenta; oleh karena itu, peningkatan tegangan oksigen memungkinkan persistensi proliferasi sitotrofoblas. Gangguan perkembangan plasenta atau degenerasi *syncytiotrophoblast*



Gambar 1. Stres oksidatif.²



pada awal kehamilan yang dapat menyebabkan komplikasi, seperti aborsi spontan, dapat terjadi karena efek stres oksidatif plasenta.²

Stres oksidatif pada komponen sel esensial oleh ROS akibat gangguan keseimbangan sistem oksidan-antioksidan diakui dalam patogenesis sindrom defisiensi plasenta, seperti preeklampsia dan pembatasan pertumbuhan janin.² Kadar ROS yang meningkat dapat memengaruhi oosit dan embrio. Stres oksidatif memengaruhi implantasi dan perkembangan embrio awal dengan memodifikasi kunci transkripsi dan karenanya memodifikasi ekspresi gen. Stres oksidatif memainkan peran kunci dalam kontraksi rahim dengan menstimulasi radikal bebas yang diinduksi prostaglandin yang kemudian mengakibatkan abortus.³

Selama kehamilan terjadi perubahan metabolisme ibu untuk memenuhi kebutuhan pertumbuhan janin, sehingga terjadi peningkatan aktivitas mitokondria dan tingkat metabolisme tinggi yang terus dipertahankan.⁹ Pada trimester pertama, tekanan oksigen ruang-ruang antar villi berkisar 20 mmHg serta mengandung katalase, SOD, GPX, dan Zn dalam kadar rendah. Oleh karena itu, plasenta menjadi sangat mudah terkena stres oksidatif, akan menyebabkan kerusakan sinsitiotrofoblas, menyebabkan gangguan suplai darah ke janin dan abortus spontan.¹⁰

Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang mendetoksifikasi kelebihan radikal bebas; bertujuan untuk mempertahankan keseimbangan oksidan – antioksidan tubuh. Berdasarkan asalnya antioksidan dibagi menjadi interna dan eksterna. Antioksidan interna terdiri dari katalase, *superoxide dismutase* (SOD), dan glutathion. Antioksidan eksterna terdiri dari vitamin C, vitamin E, polifenol, karotenoid, dan mineral.¹¹

Antioksidan interna atau endogen merupakan antioksidan yang berasal dari tubuh manusia, atau dapat diproduksi oleh tubuh. Antioksidan interna terutama terdiri dari glutathion dan enzim-enzim seperti katalase dan *superoxide dismutase* (SOD). Sedangkan antioksidan eksterna atau eksogen merupakan antioksidan yang tidak dapat diproduksi oleh tubuh,

sehingga membutuhkan suplai dari luar.¹¹

Menurut tipenya antioksidan dibagi menjadi dua, yaitu enzimatik dan non-enzimatik. Antioksidan enzimatik mempunyai 3 kelompok antioksidan, yaitu *superoxide dismutase* (SOD), katalase, dan keluarga enzimatik glutathion (*glutathione peroxidase/ GPX*), *glutathione reductase* (GR), dan *glutathione oksidase* (GPX). SOD, katalase, dan GPX adalah tiga antioksidan enzimatik yang paling umum, dan memainkan peran penting dalam menghilangkan produk oksigen berbahaya yang diproduksi oleh superoksida dismutase. *Glutathione* (GSH) dianggap sebagai perwakilan utama antioksidan non-enzimatik yang terdapat pada oosit dan embrio.¹¹

Antioksidan non-enzimatik terdiri dari macam-macam antioksidan antara lain karotenoid, organosulat, mineral, polifenol, serta vitamin. *Glutathione* (GSH) dianggap sebagai perwakilan utama antioksidan non-enzimatik yang terdapat pada oosit dan embrio.¹¹ Klasifikasi antioksidan berdasarkan tipenya dapat dilihat secara lengkap pada gambar 2.

Antioksidan non-enzimatik terdiri dari:

1. Vitamin C (asam askorbat), adalah katalis redoks yang dikenal dapat mengurangi dan menetralkan ROS. Bentuk tereduksi dipertahankan melalui reaksi dengan GSH dan dapat dikatalisis oleh protein disulfida isomerase dan glutaredoksin
2. Glutathion (GSH) adalah peptida dalam sebagian besar metabolisme aerobik karena dibuat dalam sitosol dari sistein, glutamat, dan glisin; merupakan antioksidan non-enzimatik utama dalam oosit dan embrio. Sifat antioksidannya berasal dari kelompok tiol komponen sistein, yang merupakan zat pereduksi yang memungkinkannya teroksidasi secara reversibel dan direduksi menjadi bentuk stabil.
3. *Cystein* dan *cysteamine* (CSH) meningkatkan kandungan GSH oosit. *Cysteamine* adalah antioksidan penting untuk pemeliharaan kadar GSH yang tinggi.
4. Seperti halnya GSH, sistem *thioredoxin* (Trx) mengatur fungsi gen dan mengkoordinasikan berbagai aktivitas enzim. Ini mendetoksifikasi H₂O₂ dan mengubahnya menjadi keadaan tereduksi melalui *Trx reductase*

5. Vitamin E (α -tokoferol) adalah vitamin larut dalam lemak dengan aktivitas antioksidan, terdiri dari delapan tokoferol dan tokotrienol. Vitamin ini memainkan peran utama dalam kegiatan antioksidan karena bereaksi dengan radikal lipid yang dihasilkan selama peroksidasi lipid. Reaksi ini menghasilkan radikal α -tokoferheril teroksidasi yang dapat diubah kembali ke bentuk tereduksi aktif dengan bereaksi dengan antioksidan lain seperti askorbat, retinol, atau ubiquinol.¹²

Stres oksidatif plasenta memainkan peran penting dalam patogenesis banyak komplikasi kehamilan termasuk abortus, preeklampsia, dan persalinan prematur. Studi menunjukkan bahwa kadar MDA serum ditemukan secara signifikan lebih tinggi ($6,846 \pm 1,5$; $p \leq 0,0001$) pada wanita dengan kehilangan kehamilan dibandingkan kelompok kontrol ($4,588 \pm 1,17$) konsisten dengan penelitian sebelumnya.⁷ Sane, *et al*, juga melaporkan peningkatan kadar MDA serum wanita dengan abortus spontan dibandingkan kontrol. MDA adalah produk sampingan peroksidasi lipid, oleh karena itu, peningkatan kadar MDA dapat mencerminkan produksi berlebih peroksida lipid, sehingga menyebabkan gangguan mekanisme pertahanan antioksidan.¹⁷ Peroksida lipid ini diproduksi terutama dalam plasenta menyebabkan gangguan membran dan konsentrasi lipid peroksida dalam desidua yang dapat mencetuskan abortus spontan.³

Peningkatan kadar antioksidan telah dilaporkan pada kehamilan normal, sedangkan hilangnya pertahanan antioksidan telah diamati pada pasien abortus spontan berulang.¹³ Ramandeep, *et al*, melaporkan terdapat penurunan signifikan kadar SOD serum ($2,26 \pm 0,66$; $p = 0,0005$) pada wanita dengan abortus spontan dibandingkan dengan kontrol ($3,16 \pm 1,13$) konsisten dengan penelitian sebelumnya. Penurunan aktivitas SOD akibat stres oksidatif menyebabkan terjadinya abortus spontan melalui stimulasi sintesis prostaglandin.¹⁸ Saad, *et al*, juga melaporkan bahwa peningkatan kadar MDA plasma bersama penurunan kadar SOD dan enzim antioksidan lainnya dikaitkan dengan peningkatan peroksidasi lipid, yang dapat berakhir dengan abortus spontan. Aktivitas serum SOD dilaporkan penting untuk aktivitas korpus luteum, perkembangan embrionik, dan pemeliharaan kehamilan awal. Oleh



karena itu, aktivitas SOD mungkin merupakan faktor penting untuk pemeliharaan kesuburan dan kehamilan dini serta penurunan kadar SOD dapat mengakibatkan berakhirnya kehamilan. Penurunan SOD ini juga bisa akibat peningkatan produksi radikal bebas, yaitu MDA.³

Malondialdehyde (MDA) adalah penanda peroksidasi lipid. *Glutathione peroxidase* (GPX) dan *superoxide dismutase* (SOD) adalah enzim utama yang bertanggungjawab untuk detoksifikasi anion superoksida. Ozkaya, *et al*, melaporkan bahwa peningkatan nilai MDA plasma dan penurunan aktivitas SOD eritrosit pada wanita yang mengalami abortus spontan dengan perdarahan pervaginam sebelum usia kehamilan delapan minggu mungkin mengindikasikan bahwa peroksidasi lipid dan SOD terlibat dalam abortus.¹³

Studi kasus kontrol pada 100 wanita hamil dengan riwayat *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (kelompok studi) dan 100 wanita hamil sehat (kelompok kontrol) oleh Abdul-Barry, *et al*, menunjukkan bahwa tingkat serum vitamin C, vitamin E, Cu, dan Zn secara signifikan lebih rendah ($p < 0,05$) dan kadar serum MDA secara signifikan lebih tinggi ($p < 0,05$) pada kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ada peningkatan signifikan ($p < 0,05$) tingkat MDA pada pasien yang mengalami ≥ 7 abortus dibandingkan dengan subkelompok tanpa abortus di kelompok studi; menunjukkan bahwa peningkatan lipid peroksida (MDA) bersama dengan gangguan pertahanan antioksidan mungkin sebagian dari patogenesis abortus spontan berulang.¹⁴

ROS dapat dinetralkan oleh sistem pertahanan antioksidan yang rumit yang terdiri dari enzim seperti *catalase*, *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxidase/reductase*, serta banyak antioksidan non-enzimatik seperti vitamin C, vitamin E, vitamin A, piruvat, glutation, taurin, dan hipotaurin. Pada peningkatan ROS secara patologis, antioksidan mulai bekerja dan membantu meminimalkan kerusakan oksidatif, memperbaiki, atau mencegahnya sama sekali.¹⁵

Nutrisi yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin dapat diperoleh dari ibu melalui jalur plasenta; Zn, Cu, Se, Fe, dan Mn memainkan peran penting dalam

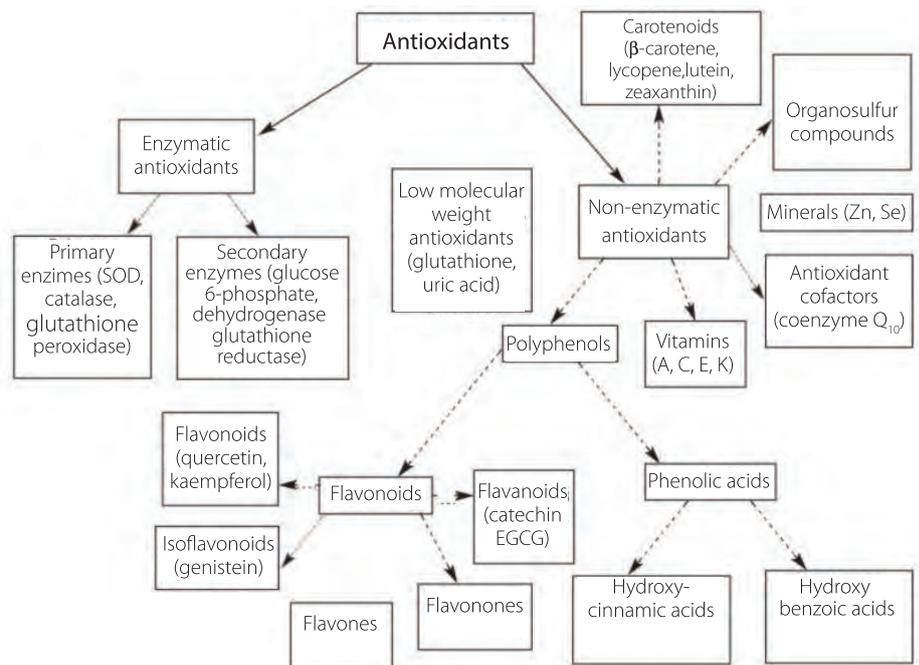
pertumbuhan janin. Zn dan Cu menunjukkan aktivitas antioksidan serta bertindak sebagai peroksinirit, sedangkan elemen lain seperti kalsium dan magnesium adalah zat gizi mikro yang penting. Kekurangan elemen ini memainkan peran penting dalam menentukan hasil akhir janin.

Stres oksidatif dianggap sebagai promotor beberapa gangguan perkembangan prenatal dan komplikasi, yang penting adalah embriogenesis yang rusak, kematian embrionik, embriopati, abortus berulang, abortus spontan, pembatasan pertumbuhan janin, kematian janin intrauterin, preeklampsia, berat lahir rendah, dan kelahiran prematur. Tingkat antioksidan yang lebih rendah dapat memperburuk cedera pro-oksidatif dalam sel endotel, perubahan keseimbangan tromboksan-prostasiklin dan dapat berkontribusi pada preeklampsia atau abortus. Kerusakan DNA akibat stres oksidatif dapat berkontribusi pada kegagalan pembuahan, penurunan kualitas embrio, abortus spontan, dan kegagalan kehamilan. Analisis statistik Sami, *et al*, menunjukkan bahwa kadar *cholecalciferol*, *phyloquinone*, dan *total antioxidant* (TAS), Se, Zn, Cu, Mg, K, dan tingkat Na ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, dan $p < 0,05$, masing-masing) kelompok abortus habitual secara signifikan lebih rendah

daripada di kelompok kontrol.¹⁶

Sami, *et al*, menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) tingkat serum Zn wanita abortus habitual dibandingkan kelompok kontrol. Ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.¹⁶ Zn penting dalam beberapa fungsi reproduksi wanita, terutama untuk produksi ovum, pemeliharaan kadar cairan folikel yang memadai dan dalam regulasi hormonal. Kekurangan elemen Zn menyebabkan malformasi kongenital, abortus spontan, dan retardasi pertumbuhan intrauterin.¹⁶ Selain itu, terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,001$) kadar Se wanita yang memiliki riwayat abortus dengan wanita kelompok kontrol. Selenium berperan penting dalam peningkatan transformasi oksigen selama kehamilan dan selama periode awal pasca-kelahiran, sehingga janin akan memiliki perlindungan antioksidan yang tepat.¹⁶

Sami, *et al*, mengamati perbedaan signifikan ($p < 0,05$) kadar serum Cu pada wanita yang memiliki riwayat abortus berulang dibandingkan kelompok kontrol.¹⁶ Wanita hamil yang mengalami defisiensi Cu lebih berisiko mengalami ketuban pecah dini, kelahiran prematur, dan kerusakan pada sistem saraf janin.¹⁶ Kadar tembaga serum rendah dalam kehamilan bisa menjadi prediktor beberapa kehamilan patologis



Gambar 2. Klasifikasi antioksidan menurut tipenya.⁹



(abortus berulang, *missed abortion*, abortus spontan, dan ketuban pecah dini).¹⁶ Selama kehamilan normal, tingkat Mg plasma ibu menurun sesuai usia kehamilan. Penurunan konsentrasi Mg antenatal menyebabkan abortus spontan, persalinan prematur, dan bayi berat lahir rendah.¹⁶ Penelitian Sami. et al. menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) peningkatan kadar Ca/ Mg serum pada wanita yang memiliki riwayat abortus berulang dibandingkan dengan kelompok tanpa

abortus.¹⁶ Sami, *et al*, merekomendasikan suplemen vitamin, mineral, dan antioksidan. Temuan ini menunjukkan bahwa beberapa mineral dan vitamin mungkin memiliki efek positif signifikan pada *total oxidant status* (TOS), *oxidant stress index* (OSI), Ca/ Mg, dan dapat menurunkan kejadian abortus.¹⁶

Simpulan

Abortus masih menjadi masalah obstetrik dan merupakan penyebab mortalitas dan

morbilitas pada ibu dan neonatal. Salah satu penyebab abortus adalah ketidakseimbangan antioksidan saat plasentasi. Peningkatan stres oksidatif plasenta menjadi faktor patogenesis proses awal abortus. Ketidakseimbangan antioksidan dan radikal bebas dalam kehamilan menimbulkan perubahan patologis yang dapat menyebabkan komplikasi pada kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

- Husin F. Asuhan kehamilan berbasis bukti. Jakarta: Sagung Seto; 2011 .pp. 15-28.
- Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: A systematic review. *Obstetr. Gynecol. Survey* 2007;62(5):335-47.
- Ramandeep K Kapil G, Harkiran K. Correlation of enhanced oxidative stress with altered thyroid profile: Probable role in spontaneous abortion. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;7(11):20-5.
- Agarwal A, Mellado AA, Premkumar BJ, Sharman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Endocrinology* 2012;10:1-31.
- Liu L, Keefe DL. Cytoplasm mediates both development and oxidation-induced apoptotic cell death in mouse zygotes. *Biomol Reprod.* 2010;62:1828-34.
- Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: A possible link? *Br J Obstet Gynaecol.* 2013;103:130 – 2.
- Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao Y, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2010;157(6):2111 – 22.
- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 2013;49:481-93.
- Barnea ER, Kirk D, Paidas MJ. Preimplantation factor (PIF) promoting role in embryo implantation: Increases endometrial integrin- $\alpha 2\beta 3$, amphiregulin and epieregulin while reducing betacellulin expression via MAPK in decidua. *RBEJ.* 2012;10:50.
- Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ, et al. Oxidative Stress- Mediated Aging During the Fetal and Perinatal Periods. *Oxid Med Cell Longev.* 2014:358375.
- Wang S, He G, Chen M, Zuo T, Xu W, Liu X. The role of antioxidant enzymes in the ovaries. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017;4371714:1-14. <https://doi.org/10.1155/2017/4371714>
- Agarwal A, Mellado AA, Premkumar BJ, Sharman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Endocrinol.* 2012;10:1-31.
- Ozkaya O, Sezik M, Kaya H. Serum malondialdehyde, erythrocyte glutathione peroxidase, and erythrocyte superoxide dismutase levels in women with early spontaneous abortions accompanied by vaginal bleeding. *Med Sci Monit.* 2008;14(1):47-51.
- Abdul-Barry J, Al-Rubai SA, Qasim QA. Study of oxidant-antioxidant status in recurrent spontaneous abortion. *Thi-Qar Medical J.* 2012;5(1):35-46.
- Safarnavadeh T, Rastegarpanah M. Antioxidants and infertility treatment, the role of satreja khusztanica: A mini-systematic review. *Iran J Reprod Med.* 2011;9(2):61-70.
- Sami AS, Suat E, Alkis I, Karakus Y, Guler S. The role of trace element, mineral, vitamin and total antioxidant status in women with habitual abortion. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2021;34(7):1055-62. doi: 10.1080/14767058.2019.1623872.
- Abdul-Barry J, Al-Rubai SA, Qasim QA. Study of oxidant-antioxidant status in recurrent spontaneous abortion. *TQMJ.* 2011;5:35-46.
- Chulovska ZI, Drapak I, Chaban TI, Matyichuk VS, Chaban IG, Ogurtsov V. Synthesis and primary screening of the antioxidant activity of some 4-thioxo- and 4-imino-thiazolidin-2-ones. *Farmatsevtichnyi zhurnal.* 2021;(1):17-25.