



---

## HUBUNGAN KADAR CUPRUM DAN MALONDIALDEHYDE PADA KEHAMILAN

**Novida Ariani**

Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

Email: novidaariani@gmail.com

---

### Artikel info

#### Artikel history:

Diterima 19 Februari  
2021

Diterima dalam bentuk  
revisi 10 Maret 2021

Diterima dalam bentuk  
revisi 17 Maret 2021

#### Keywords:

cuprumlevels;  
malondialdehyde;  
pregnancy.

---

**Abstract:** *Copper (Cu) has a strong relationship with oxidative stress. Apart from its prooxidant characteristics, Cu has a potential role to induce endogenous antioxidants. However, the role of the net remains unclear. It is important to know the role of clean Cu, especially in the second and third trimester of pregnancy which are susceptible to oxidative stress. Therefore the aim of this study was to determine the relationship between plasma Cu and Malondialdehyde levels in the second and third trimesters of pregnancy. The method used in this research is analytic observational with cross sectional design. Subjects consisted of two groups, namely the second and third trimester of pregnancy. Each group was determined the plasma concentrations of Cu and MDA using AAS (Atomic Absorption Spectrophotometry) and a Spectrofluorometer. The results of the investigation showed that Cu concentration was not correlated with MDA concentration in the second and third trimesters because there were other factors that determined MDA plasma was stronger than Cu ( $r^2$  2<sup>nd</sup> trimester = 0.132;  $r^2$  3<sup>rd</sup> trimester = 0.043). Third trimester Cu levels are higher than second trimester because pregnancy increases Cu absorption and retention. Third trimester MDA levels are lower than the second trimester due to endogenous antioxidant defenses. In pregnancy, Cu tends to reduce oxidative stress. So, although Cu has prooxidant properties or causes oxidation, because it is able to induce endogenous antioxidants, Cu plays a net role in reducing oxidative stress.*

**Abstrak:** Tembaga (Cu) memiliki hubungan yang kuat dengan stres oksidatif. Selain karakteristik prooksidannya, Cu memiliki peran potensial untuk menginduksi antioksidan endogen. Namun peran bersihnya masih belum jelas. Penting untuk diketahui peran bersih Cu terutama pada kehamilan trimester kedua dan ketiga yang rentan terhadap keadaan stres oksidatif. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar Cu dan Malondialdehida plasma pada kehamilan trimester II dan III. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain cross sectional. Subjek terdiri dari dua kelompok

**Kata Kunci:**  
kadar cuprum;  
malondialdehyde;  
kehamilan.

yaitu kehamilan trimester kedua dan ketiga. Masing-masing kelompok ditentukan konsentrasi plasma Cu dan MDA menggunakan SSA (Spektrofotometri Serapan Atom) dan Spektrofluorometer. Hasil investigasi menunjukkan bahwa konsentrasi Cu belum berkorelasi dengan konsentrasi MDA di trimester kedua dan ketiga karena ada faktor lain yang menentukan plasma MDA lebih kuat dari Cu ( $r^2$  2<sup>nd</sup> trimester = 0,132;  $r^2$  3<sup>rd</sup> trimester = 0,043). Kadar Cu trimester ketiga lebih tinggi daripada trimester kedua karena kehamilan meningkatkan penyerapan dan retensi Cu. Kadar MDA trimester ketiga lebih rendah dari trimester kedua karena pertahanan antioksidan endogen. Dalam kehamilan, Cu cenderung menurunkan stress oksidatif. Jadi, meskipun Cu memiliki sifat prooksidan atau menimbulkan oksidasi, namun karena mampu menginduksi antioksidan endogen, Cu berperan bersih menurunkan keadaan stres oksidatif.

---

**Corresponden author: Novida Ariani**

Email: novidaariani@gmail.com

artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi

CC BY SA

2021



---

## Pendahuluan

Penelitian yang dilakukan penulis saat ini hanya menilai keterkaitan Cu serta keterkaitan usia, domisili, pekerjaan, pendidikan dan status gizi dengan salah satu hasil akhir stres oksidatif, yakni MDA. Meskipun antioksidan sangat mempengaruhi kadar MDA, penelitian ini tidak mengikutsertakan pemeriksaan antioksidan karena berbagai alasan. Pertama, pemeriksaan antioksidan idealnya melalui pemeriksaan seluruh antioksidan tubuh baik endogen maupun eksogen. Pemeriksaan satu antioksidan saja maupun pemeriksaan Total Antioxidant Capacity (TAC) yang ada saat ini, ternyata juga masih belum mencerminkan keseluruhan antioksidan tubuh. Kedua, penelitian ini melibatkan pengukuran tidak langsung antioksidan melalui status gizi. Dengan memperhitungkan status gizi, diharapkan sedikit banyak dapat mengendalikan factor perancu antioksidan pada penelitian ini. Ketiga, ada mekanisme homeostatis regulasi antioksidan agar kadarnya dalam tubuh stabil. Keadaan ini terdapat pada individu dalam keadaan sehat/fisiologis, karena itu penelitian ini hanya memasukkan (inklusi) subyek yang sehat saja. Terakhir, seandainya masih ada faktor-faktor lain yang tidak teridentifikasi dan tidak terkontrol dalam penelitian ini namun ikut menentukan kadar MDA, kita dapat mengetahuinya melalui koefisien determinasi ( $R^2$ ) dalam hasil statistiknya. Koefisien ini akan menunjukkan seberapa besar kadar Cu dan faktor-faktor lain masing-masing menentukan kadar MDA. Dengan kata lain, tanpa melalui pengukuran antioksidan diharapkan masih dapat mengetahui hubungan murni (netto) kadar Cu terhadap kadar MDA.

Stres oksidatif merupakan kondisi yang memiliki potensi buruk bagi kesehatan tubuh. Stres oksidatif dalam tubuh memiliki target kerusakan pada seluruh tipe biomolekul seperti

protein, lipid dan DNA. Stres oksidatif merupakan hasil ketidakseimbangan antara reactive oxygen species (ROS) dan sistem antioksidan sebagai pertahanan (Liguori et al., 2018). Ketidakseimbangan ROS (oksidan) dan antioksidan pada stres oksidatif diukur dari kerusakan makromolekul oleh ROS maupun pengukuran terhadap penurunan sistem antioksidan tubuh. Indikator kerusakan makromolekul oleh ROS misalnya Malondialdehyde (MDA) (Cherian et al., 2019).

Kehamilan berhubungan erat dan rentan terhadap stres oksidatif (Rajmanker et al., 2004). Kondisi ini pada tingkat yang berlebihan dapat berkembang menjadi patologi kehamilan, misalnya preeklamsi, BBLR dan abortus. Pada awal kehamilan, plasenta sangat vaskuler dan terpapar tekanan oksigen arteri yang tinggi dari ibu. Akibatnya, plasenta meningkatkan produksi ROS (Tobola-Wróbel et al., 2020). Pada kehamilan, metabolisme dan metal transisi seperti Cu akan meningkat. Hal ini memiliki konsekuensi meningkatkan ROS. Many et al. juga menemukan adanya peningkatan ekspresi gen Xantin Oksidase pada kehamilan minggu ke-18 dan ke-33 serta ekspresi NAD(P)H Oksidase pada sitotropoblas plasenta. Kedua enzim ini menghasilkan ROS (Hernandez et al., 2019).

Ketidakseimbangan ROS dan antioksidan dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya adalah Cuprum. Cuprum (Cu) merupakan mineral dan metal transisi yang memiliki sifat prooksidan namun juga terlibat erat dalam produksi antioksidan melalui Metallothionein, CuZnSOD, Seruloplasmin dan menstimulasi antiapoptotic phosphoinositide-3-kinase/Akt kaskade yang tahan oksidasi (Altobelli et al., 2020). Sangat penting mengetahui faktor-faktor yang berperan pada stres oksidatif, salah satunya adalah peranan Cu tersebut. Pengetahuan ini semakin penting, terutama pada kehamilan yang rentan terjadi stres oksidatif. Hal ini karena dengan pengetahuan yang lengkap tentang kehamilan, kita akan memahami proses-proses penyakit yang diinduksi stres oksidatif pada kehamilan yang mungkin membahayakan wanita pada masa kehamilan tersebut. Terlebih lagi dengan maraknya suplementasi multiple micronutrient, termasuk Zn dan Cu, saat ini. Apakah Cu memperbaiki atau malah memperburuk status stres oksidatif pada masa kehamilan? Seberapa besar kontribusi Cu? Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar Cu plasma dengan MDA pada kehamilan.

Beberapa penelitian eksperimental tentang pengaruh Cu terhadap peroksidasi lipid pernah dikembangkan sebelumnya pada tumbuhan dan tikus. Namun pada tikus hanya dilakukan pada homogenat jaringan tertentu saja. Pemberian Cu berlebih s/d 8 mikroM pada akar tumbuhan *B. jucea* meningkatkan peroksidasi lipid hingga dua kali lipat dari kontrol. Namun penambahan Cu yang lebih tinggi (16 mikroM) menghasilkan peroksidasi lipid yang menurun (Lichtenberg & Pinchuk, 2017).

Penelitian eksperimental pengaruh Cu pada peroksidasi lipid pada tikus pernah dilakukan (avinash., 2017). Hasilnya menunjukkan bahwa tikus yang dibuat defisiensi Cu, peroksidasi lipid pada jaringan homogenat pankreasnya akan meningkat. Bila homogenat diberi (*induced*) besi, peningkatan peroksidasi lipid terjadi pada jaringan jantung, pankreas dan liver.

### Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi cross sectional. Subyek penelitian diambil dari poli Obsgin RS Sardjito selama 5 bulan. Pemilihan sampel dengan *consecutive sampling* sebanyak

42 orang. **Kriteria inklusi:** Ibu hamil Trimester II & III, Usia 20 s/d 39 tahun. **Kriteria eksklusi:** Kehamilan dengan riwayat penyakit organik dan patologi kehamilan serta perokok dengan diterbitkan dahulu kelaikan etik (*ethical clearance*). Spesimen penelitian ini adalah darah venosa dari vena mediana cubiti sebanyak 5 ml. Untuk pemeriksaan kadar Cu plasma, darah sebanyak 2,5 ml dimasukkan ke dalam tabung bebas mineral dengan heparin. Sisa 2,5 ml dengan antikoagulan EDTA, digunakan untuk pemeriksaan kadar MDA plasma. Sentrifuge 3000 RPM dilakukan untuk memisahkan plasma darah dan disimpan di lemari pendingin  $-20^{\circ}$  C. Masing-masing sampel **dibuat dua sediaan** (duplo). Sebelumnya semua alat yang akan digunakan untuk pemeriksaan Cu harus bebas mineral. Caranya dengan merendam dalam larutan asam pencuci (Asam dikromat) semalam dan dibilas dengan aqua bidest. Reagen yang dipersiapkan adalah  $\text{HNO}_3$  1 N (62.5 ml  $\text{HNO}_3$  pekat/L aquabidest). Ke dalam 2 tabung 1.5 ml, masing-masing diisi 300  $\mu\text{l}$  plasma. Kemudian ke dalam masing-masing tabung tersebut ditambahkan  $\text{HNO}_3$  1 N sebanyak 1,2 ml kemudian dikocok dengan vortex. Campuran didiamkan satu malam dalam suhu  $4^{\circ}$  C (di lemari es), disentrifugasi (16000 G) selama 20 menit kemudian supernatan diambil dan dimasukkan tabung bebas mineral yang lain. Pembacaan sampel dilakukan dengan AAS (Atomic Absorption Spectrophotometre). **Proses pengukuran MDA dengan metode Modifikasi Yagi dengan Spektrofluorometer Shimadzu.** 250  $\mu\text{L}$  plasma dicampur dengan 100  $\mu\text{L}$  SDS 8,1%, 750  $\mu\text{L}$  HCL 0,5 M, 50  $\mu\text{L}$  BHT 8,2%, 750  $\mu\text{L}$  TBA 20 mM dalam TCA 15%, dan 125  $\mu\text{L}$  DDW. Campuran dikocok dengan vortex, dipanaskan dalam waterbath  $90^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit, kemudian didinginkan selama 10 menit. Selanjutnya ditambah 500  $\mu\text{L}$  DDW, 2500  $\mu\text{L}$  Butanol Piridyn (15:1). Campuran dikocok dengan vortex, kemudian disentrifuge 3000 RPM selama 20 menit. Diambil lapisan atas, kemudian dibaca dengan Spektrofluorometer dengan EX=520 dan EM=550. Kadar dihitung dengan rumus dalam prosedur Yagi. Analisis data dilakukan dengan menggunakan software SPSS. Pada penelitian ini,  $\alpha = 0,05$ .

## Hasil dan Pembahasan

Distribusi karakteristik subyek dapat dilihat pada Table-1.

**Tabel-1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Subyek**

<b>Karakteristik</b>	<b>Trimester II (n=21)</b>	<b>Trimester III (n=21)</b>
1. Usia Kehamilan (minggu)	20,05 $\pm$ 5,16 (95% CI 17,7-22,4)	32,38 $\pm$ 2,97 (95% CI 31,03-33,73)
2. Usia (tahun)	30,43 $\pm$ 5,08	28,19 $\pm$ 5,37
3. Status Gizi (% dari standard Kardjati)	(95% CI 28,12-32,74) 105,82 $\pm$ 13,58% (95% CI 99,64-112)	(95% CI 25,75-30,64) 98,10 $\pm$ 11,8% (95% CI 92,72-103,47)
4. Pekerjaan		
a. Bekerja	57,1% (n=12)	23,8% (n=5)
b. Tak Bekerja	42,9% (n=9)	76,2% (n=16)
5. Pendidikan		
a. Non PT	52,4% (n=11)	71,4% (n=15)
b. PT (Perguruan)	47,6% (n=10)	28,6% (n=6)

tinggi)		
6. Domisili	52,4% (n=11)	57,1% (n=12)
a. Pedesaan	47,6% (n=10)	42,9% (n=9)
b. Perkotaan		

Hasil: Mean ± SD

CI: Confidence Interval

Hasil analisis hubungan kadar Cu dengan kadar MDA dengan analisa korelasi *Pearson Product Moment* dapat dilihat pada tabel-2. Tidak terdapat korelasi antara kadar Cu dengan kadar MDA ( $p > 0,05$ ).

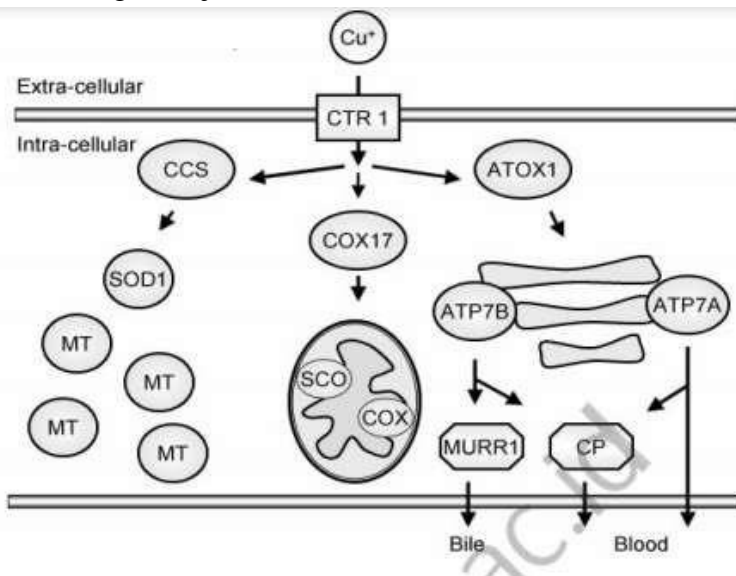
**Tabel-2. Uji Korelasi Cu dengan MDA**

Korelasi	Koefisien Korelasi (r)	Koefisien determinasi (R <sup>2</sup> )	p
a. Kadar Cu trimester II dg MDA trimester II	-0,364	0,132	0,105
b. Kadar Cu trimester III dg MDA trimester III	-0,208	0,043	0,366

Hal ini menunjukkan bahwa meskipun Cu memiliki sifat toksik sebagai prooksidan, namun ternyata Cu berhubungan dengan menurunnya marker stres oksidatif (MDA). Sifat toksisitas prooksidan Cu ini nampaknya oleh tubuh dapat diubah sehingga berbalik menjadi bersifat antioksidan. Sifat toksik Cu yang tidak terekspresi ini mungkin sebagai akibat mekanisme tubuh yang senantiasa memproteksi diri dari toksisitas Cu dengan selalu mengikat Cu intrasel dan plasma dengan Cu *Binding Protein*. Seperti kita ketahui, Cu bebas yang tidak terikat protein akan memasuki reaksi Fenton yang akan menghasilkan ROS yang toksik. Sebesar 93% Cu plasma terikat protein dengan membentuk Seruloplasmin, sisanya terikat Albumin. Demikian juga dengan Cu intrasel yang selalu terikat dengan Protein Chaperon untuk mendistribusikan Cu ke tempat-tempat spesifik (Festa & Thiele, 2011).

Gambar pendistribusian Cu oleh Chaperon (pada model non manusia) ini bisa dilihat pada Gambar-1. Chaperon pertama adalah *Copper Chapperon for SOD* (CCS) yang bertanggung jawab untuk menyatukan Cu ke apoSOD. SOD yang mengikat Cu ini merupakan enzim yang krusial dalam membatasi pembentukan ROS dan mengontrol peroksidasi lipid. Chaperon kedua adalah *Anti-oxidant Protein 1* (ATOX1) yang bertanggung jawab dalam transportasi Copper sehingga dapat menyusun Seruloplasmin (Hatori & Lutsenko, 2016). Selain merupakan *Cu Sequestering protein*, Seruloplasmin memiliki aktivitas ferrokسيدase yang mengubah FeII menjadi FeIII yang merupakan bentuk transport transferin (Orzheshkovskiy & Trishchynska, 2019). Transport Fe ini meningkatkan penggunaan (*utilization*) Fe sehingga mencegah pembentukan ROS oleh Fe. Chaperon ketiga bertugas menyatukan Cu ke enzim Sitokrom C Oksidase yang berfungsi sebagai enzim dalam rantai respirasi. Adanya Cu intrasel juga menginduksi transkripsi Metallothionein. Metallothionein ini mampu mengikat (*chelate*) ion metal seperti Cu sehingga berfungsi membersihkan (*scavenge*) Cu dan mencegah pembentukan ROS (Okita et al., 2017). Selain melalui mekanisme pertahanan di atas, Cu juga meningkatkan kemampuan antioksidan tubuh

melalui efek terhadap imunitas. Cu memiliki efek positif terhadap imunitas sehingga infeksi dapat menurun. Menurunnya infeksi akan menurunkan juga produksi ROS oleh makrofag pada proses eliminasi antigen (Djoko et al., 2015).

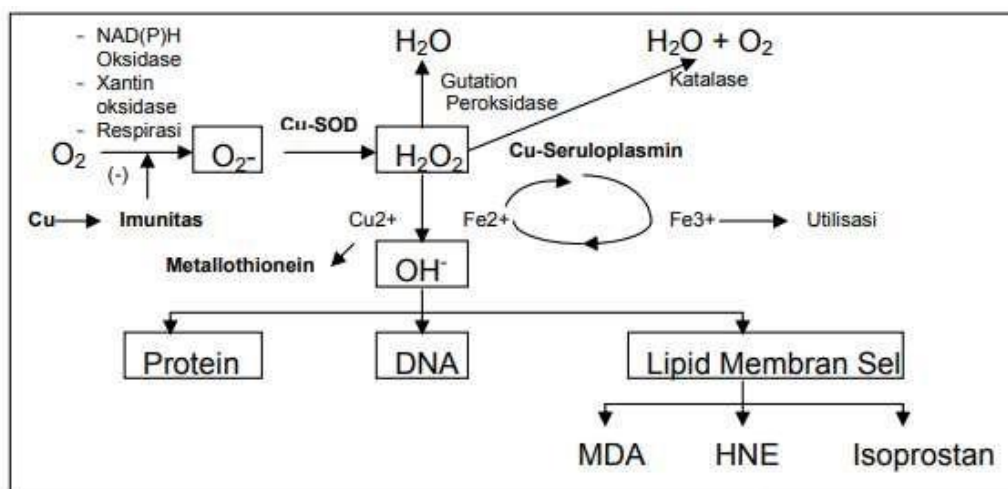


**Gambar-1. Peran Cu menginduksi Antioksidan melalui Chaperon**

Keterangan:

- |      |                           |        |                              |
|------|---------------------------|--------|------------------------------|
| ATOX | : Antioxidant Protein I   | ATP    | : Copper transporting ATPase |
| CCS  | : Copper Chaperon for SOD | MT     | : Metallothionein            |
| SOD  | : Superoksid Dismutase    | COX 17 | : Chaperon Citokrom Oksidase |
| CP   | : Seruloplasmin           |        |                              |

Nampak jelas di atas bahwa kehadiran Cu akan menginduksi proteksi terhadap toksisitas prooksidan Cu sendiri. Bahkan kehadiran Cu semakin meningkatkan sintesis antioksidan endogen untuk melawan pembentukan ROS hasil dari reaksi redoks dalam metabolisme normal. Lokasi peran Cu dalam menurunkan MDA dapat diringkas pada gambar-5 (Hatori & Lutsenko, 2016).



**Gambar-2. Ringkasan Lokasi Peran Cu sebagai Antioksidan**

Tidak adanya hubungan antara kadar Cu dan MDA ini karena kadar Cu hanya

menentukan kadar MDA sebesar 13,2% pada trimester II (Koefisien determinasi/ $R^2 = 0,132$ ) dan 4,3% pada trimester III (Koefisien determinasi/ $R^2 = 0,043$ ). Jadi, ada faktor-faktor selain Cu yang menentukan kadar MDA lebih kuat pada ibu hamil sebesar 86,8% pada trimester II dan 95,7% pada trimester III. Kontribusi faktor-faktor lain bisa berupa status protein tubuh yang merupakan penyusun protein antioksidan, status kofaktor enzim untuk sintesis antioksidan endogen, kadar antioksidan eksogen seperti vit C dan E, mineral transisi lain seperti Zn, Fe, dan masih banyak lagi.

Penelitian ini menggunakan desain cross sectional atau dengan kata lain pengukuran kadar Cu dan MDA dilakukan pada satu waktu. Oleh karena itu, penelitian ini hanya menilai keterkaitan (hubungan) antara kedua variable tersebut. Penelitian ini belum menunjukkan sebab akibat atau pengaruh kadar Cu terhadap kadar MDA serta masih belum memperhatikan faktor-faktor lain seperti kadar antioksidan eksogen vit C dan vit E. Pada pengembangan selanjutnya dapat dilakukan penelitian eksperimental pada model untuk menunjukkan sebab akibat kedua variable sehingga jelas terlihat pengaruh netto kadar Cu terhadap kadar MDA serta mengikutsertakan pula pengukuran terhadap kadar antioksidan seperti vit C dan vit E.

Komparabilitas kadar Cu antar trimester II dan III dapat dilihat pada Tabel-8 dan Gambar-8. Kadar Cu trimester III lebih tinggi bermakna dibanding trimester II ( $p < 0,05$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu (Gluckman et al., 2015). Hal ini karena absorpsi dan retensi Cu selama kehamilan meningkat, sehingga dengan semakin lamanya masa kehamilan atau trimester kehamilan, kadar Cu yang terabsorpsi dan teretensi semakin banyak.

**Tabel-3. Komparabilitas Kadar Cu & MDA antar Trimester II & III**

<b>Kadar</b>	<b>Trimester II</b>	<b>Trimester III</b>	<b>p</b>
<b>Kadar Cu</b> (mikrogr/dL)	<b>82,11± 25,63</b> (95% CI 70,44-93,77)	<b>101,85± 31,87</b> (95% CI 87,34-116,4)	<b>0,033</b>
<b>Kadar MDA</b> (nmol/mL)	<b>6,31 ± 0,67</b> (95% CI <b>5,27-5,93)</b>	<b>4,89± 0,91</b> (95% CI <b>4,48-5,30)</b>	<b>0,000</b>

Hasil: Mean ± SD Coefficient of Variance pemeriksaan Cu : 0,7%

Coefficient of Variance pemeriksaan MDA : 4,4%

Peningkatan absorpsi disebabkan oleh meningkatnya estrogen. Selain itu, estrogen meningkatkan mobilisasi Cu dari liver. Estrogen juga meningkatkan sintesis protein darah sehingga meningkatkan albumin yang merupakan transporter inisial Cu. Perubahan hormonal selama kehamilan seperti estrogen di atas juga menginduksi retensi Cu karena menurunkan ekskresi Cu oleh empedu (Zhang et al., 2020). Kedua hal tersebut secara tidak langsung meningkatkan Cu plasma dengan semakin lamanya masa kehamilan sehingga kadar Cu lebih tinggi pada trimester III dibanding trimester II.

Berkebalikan dengan kadar Cu, kadar MDA trimester II lebih tinggi dibanding trimester III ( $p < 0,05$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu (Toboła-Wróbel et al., 2020) yang menyatakan bahwa level lipid peroksidasi serum meningkat pada wanita hamil normal, mencapai konsentrasi maksimal pada trimester II, kemudian menurun sampai ke level yang sama dengan trimester I.

Kehamilan merupakan kondisi yang rentan terjadi stres oksidatif. Kerentanan ini berhubungan dengan produksi enzim NAD(P)H Oksidase dan Xantin Oksidase oleh plasenta, plasenta yang kaya mitokondria serta perubahan fisiologik dan metabolik kehamilan yang semuanya meningkatkan produksi ROS. ROS yang diproduksi dapat bekerja sebagai sinyal jalur transduksi yang memodulasi faktor transkripsi sensitif redoks dan akhirnya meningkatkan sintesis enzim antioksidan (Hernandez et al., 2019). Pertahanan antioksidan endogen yang semakin meningkat dengan semakin lamanya masa kehamilan ini akan melawan ROS. Mekanisme homeostasis ini menjelaskan mengapa peroksidasi lipid menurun pada trimester III.

Banyak penelitian yang mengevaluasi antioksidan kehamilan serta menjadi bukti meningkatnya antioksidan endogen selama progresi kehamilan. Menurut studi terdahulu, plasenta pada awal, pertengahan dan akhir kehamilan menunjukkan peningkatan progresif scavenger radikal bebas seperti bilirubin dan glutathion. Selain itu, Glutathion peroksidase dan aktivitas SOD juga meningkat progresif sampai trimester III (Funai et al., 2002). Studi lain menunjukkan peningkatan ekspresi katalase, CuZnSOD, MnSOD di vili plasenta pada usia kehamilan 12 minggu (Gluckman et al., 2015). Aktivitas CuZnSOD dan katalase lebih tinggi pada trimester III dibanding trimester II. Penurunan MDA pada trimester III ini mungkin juga berkaitan dengan meningkatnya Seruloplasmin pada progresi kehamilan. Seruloplasmin merupakan supresan free radical sehingga bekerja sebagai antioksidan (Orzheshkovskiy & Trishchynska, 2019). Keseluruhan antioksidan di atas yang dicerminkan dengan Total Antioxidant Capacity (TAC) menurun pada trimester I yang kemudian meningkat bertahap selama masa kehamilan. Terakhir, penurunan MDA pada trimester III dibanding trimester II mungkin juga merupakan akibat dari semakin meningkatnya antioksidan eksogen vitamin E pada progresi kehamilan (Toboła-Wróbel et al., 2020).

### **Kesimpulan**

Kadar Cu trimester ketiga lebih tinggi daripada trimester kedua karena kehamilan meningkatkan penyerapan dan retensi Cu. Kadar MDA trimester ketiga lebih rendah dari trimester kedua karena pertahanan antioksidan endogen. Dalam kehamilan, Cu cenderung menurunkan stress oksidatif. Jadi, meskipun Cu memiliki sifat prooksidan atau menimbulkan oksidasi, namun karena mampu menginduksi antioksidan endogen, Cu berperan bersih menurunkan keadaan stres oksidatif.



### Bibliografi

- Altobelli, G. G., Van Noorden, S., Balato, A., & Cimini, V. (2020). Copper/Zinc Superoxide Dismutase in Human Skin: Current Knowledge. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00183>
- avinash., G. (2017). Effect Of Copper On Lipid Peroxidation And Enzymatic Antioxidants In Sorghum Bicolor. *International Journal of Advanced Research*, 5(9), 424–430. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/5346>
- Cherian, D. A., Peter, T., Narayanan, A., Madhavan, S. S., Achammada, S., & Vynat, G. P. (2019). Malondialdehyde as a Marker of Oxidative Stress in Periodontitis Patients. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 11(Suppl 2), S297–S300. [https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS\\_17\\_19](https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_17_19)
- Djoko, K. Y., Ong, C. Y., Walker, M. J., & McEwan, A. G. (2015). The Role of Copper and Zinc Toxicity in Innate Immune Defense against Bacterial Pathogens. *Journal of Biological Chemistry*, 290(31), 18954–18961. <https://doi.org/10.1074/jbc.R115.647099>
- Festa, R. A., & Thiele, D. J. (2011). Copper: an essential metal in biology. *Current Biology : CB*, 21(21), R877–83. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.09.040>
- Funai, E. F., MacKenzie, A., Kadner, S. S., Roque, H., Lee, M.-J., & Kuczynski, E. (2002). Glutathione peroxidase levels throughout normal pregnancy and in pre-eclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 12(5), 322–326. <https://doi.org/10.1080/jmf.12.5.322.326>
- Gluckman, S. P., Hanson, M., Seng, C. Y., & Bardsley, A. (2015). *Copper in pregnancy and breastfeeding* (Vol. 1). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198722700.003.0024>
- Hatori, Y., & Lutsenko, S. (2016). The Role of Copper Chaperone Atox1 in Coupling Redox Homeostasis to Intracellular Copper Distribution. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 5(3). <https://doi.org/10.3390/antiox5030025>
- Hernandez, I., Fournier, T., Chissey, A., Therond, P., Slama, A., Beaudoux, J.-L., & Zerrad-Saadi, A. (2019). NADPH oxidase is the major source of placental superoxide in early pregnancy: association with MAPK pathway activation. *Scientific Reports*, 9(1), 13962. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50417-4>
- Lichtenberg, D., & Pinchuk, I. (2017). The second order mechanism of copper induced lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 108, S90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.297>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

- Okita, Y., Rcom-H'cheo-Gauthier, A. N., Goulding, M., Chung, R. S., Faller, P., & Pountney, D. L. (2017). Metallothionein, Copper and Alpha-Synuclein in Alpha-Synucleinopathies. *Frontiers in Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00114>
- Orzheshkovskiy, V. V., & Trishchynska, M. A. (2019). Ceruloplasmin: Its Role in the Physiological and Pathological Processes. *Neurophysiology*, *51*(2), 141–149. <https://doi.org/10.1007/s11062-019-09805-9>
- Toboła-Wróbel, K., Pietryga, M., Dydowicz, P., Napierała, M., Bączert, J., & Florek, E. (2020). Association of Oxidative Stress on Pregnancy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/6398520>
- Zhang, S., Meng, W., Wang, L., Li, L., Long, Y., Hei, Y., Zhou, L., Wu, S., Zheng, Z., Luo, L., & Jiang, F. (2020). Preparation of Nano-Copper Sulfide and Its Adsorption Properties for 17 $\alpha$ -Ethinyl Estradiol. *Nanoscale Research Letters*, *15*(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s11671-020-3274-6>