

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Preeklamsia merupakan suatu sindroma khusus kehamilan yang dapat mengenai setiap sistem organ. Sampai saat ini preeklamsia dan eklamsia merupakan penyulit utama kehamilan dan berperan besar dalam angka kesakitan dan kematian ibu.<sup>1</sup>

Kejadian preeklamsia dan eklamsia berbeda-beda untuk tiap negara. *United State* melaporkan angka kematian ibu akibat preeklamsia atau eklamsiadari tahun 1998 sampai 2005 sebanyak 12,3 % dari 4693 persalinan. *The World Health Organization* (WHO) melaporkan angka kematian ibu yang disebabkan preeklamsia sebesar 16 % di negara berkembang. Profil Kesehatan Indonesiatahun 2014 melaporkan hampir 30 % kematian Ibu di Indonesia pada tahun 2010 disebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan.<sup>1,2</sup>

Laporan tahunan Dinas Kesehatan Kota Padang menyebutkan penyebab kematian maternal pada tahun 2012 dan 2013 adalah preeklamsia-eklamsia, perdarahan, infeksi. Pada tahun 2014 penyebab kematian ibu adalah preeklamsia-eklamsia 31,25%, perdarahan 18,75%, dan infeksi 12,5% dapat diketahui bahwa setiap tahunnya penyebab utama kematian ibu secara langsung di kota Padang masih sama. RSUP. DR. M. Djamil Padang merupakan rumah sakit rujukanterbesarsatu-satunya di Sumatera Barat. Menurut data yang didapatkan dari Rekam Medis RSUP. DR. M. Djamil, Padang pada tahun 2011 penderita Preeklampsia yang dirawat di instalasi rawat inap obstetri yaitu 119 orang, tahun 2012 sebanyak 120 orang, tahun 2013 sebanyak 187 orang. Pada tahun 2014 dari 561 orang ibu hamil yang dirawat inap di instalasi rawat inap obstetri RSUP DR.

M. Djamil Padang 112 orang (20,14%) diantaranya mengalami preeklampsia.<sup>3</sup>

Mencari etiologi preeklamsia merupakan pendekatan terbaik dalam upaya menurunkan morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan oleh preeklamsia dan eklamsia. Sampai saat ini patogenesis preeklamsia belum jelas benar. Berkembangnya ilmu biologi molekuler memberikan banyak informasi baru untuk menerangkan terjadinya preeklamsia. Perubahan fungsi endotel dianggap

sebagai penyebab utama timbulnya gejala preeklamsia seperti hipertensi, proteinuria dan aktivasi sistem hemostasis.<sup>4</sup>

Seperti diketahui bahwa endotel berfungsi untuk memelihara integritas dan patensi kompartemen vaskuler, mengatur trombosis dan mencegah koagulasi intravaskuler. Perubahan fungsi endotel yang terjadi pada preeklamsia akan menimbulkan peningkatan koagulasi, deposisi fibrin pada mikrovaskular yang mengakibatkan terganggunya perfusi plasenta.<sup>4,5,6</sup>

Pada kehamilan normal terjadi perubahan hemostasis yang bertujuan mempertahankan kehamilan, serta mempersiapkan dalam menghadapi proses persalinan. Dalam masa kehamilan, aktivasi koagulasi dapat membantu mempertahankan fungsi plasenta, dan mencegah terjadinya perdarahan. Saat proses persalinan dan setelahnya, aktivasi koagulasi membantu menghentikan aliran darah di tempat luka selama persalinan, kemudian diikuti dengan proses hemostasis dengan membentuk bekuan darah. Perubahan hemostasis pada kehamilan meliputi peningkatan faktor-faktor koagulasi, penurunan konsentrasi antikoagulan, dan penurunan dari aktifitas fibrinolitik. Faktor prokoagulasi seperti fibrinogen, FVII, FVIII, FIX, FX, FXII, dan vWF, trombin mengalami peningkatan selama kehamilan.<sup>7,8</sup>

Pergeseran keseimbangan hemostatis terjadi pada kehamilan normal, tetapi sangat kontras pada preeklamsia. Ketidakseimbangan sistem hemostatis ini merupakan keadaan patologis, serta menggambarkan inflamasi sistemik dan disfungsi endotel yang menjadi karakteristik pada penyakit ini.<sup>9,10</sup>

Trombin merupakan protease serin yang berperan penting pada kaskade koagulasi, trombosis, dan hemostasis. Trombin merupakan substrat terlarut dan dapat membelah secara proteolitik dan mengaktifkan berbagai substrat, termasuk fibrinogen, *protease activated receptors 1 (PAR-1)* pada trombosit, FV, FVIII, FXI, dan FXIII. *PAR* merupakan reseptor yang berikatan dengan protein G yang terdiri dari 4 anggota, yaitu *PAR-1*, *PAR-2*, *PAR-3*, dan *PAR-4*. *PAR-1* merupakan reseptor trombin pada manusia yang utama dan dapat memediasi aktivasi trombosit dengan konsentrasi trombin yang rendah. *PAR-2* tidak responsif terhadap trombin melainkan diaktifkan oleh trypsin, enzim pencernaan utamaduodenum. *PAR-3* dan *PAR-4* merupakan reseptor trombin pada tikus dan

mempunyai rantai trombin yang lebih panjang untuk teraktivasi.<sup>10,11,12</sup>

*Protease activated receptor 1 (PAR-1)* terlibat pada hemostasis, trombosis, dan inflamasi yang diaktivasi oleh trombin dan protease koagulasi lainnya.<sup>13</sup> Trombin melalui aktivasi *PAR-1* menstimulasi berbagai sel inflamasi seperti sel mast, limfosit, dan neutrofil untuk melepaskan mediator seperti histamin,

<sup>14</sup>  
eicosanoid, dan sitokin. Penelitian Erez, dkk tahun 2008 melaporkan bahwa ekspresi *PAR-1* secara signifikan meningkat pada preeklamsia. Pengamatan ini konsisten dengan peran dari *PAR-1* sebagai mediator dari trombin untuk proses koagulasi dan inflamasi pada preeklamsia.<sup>10</sup>

Trombin akan mengaktivasi *PAR-1* dan menghambat proliferasi trophoblast ekstravili. Telah dilaporkan bahwa terdapat peningkatan *PAR-1* pada plasenta pasien dengan preeklamsia dibandingkan pada kelompok kontrol. Hal ini disebabkan oleh trombin menginduksi *mRNA PAR-1* dan ekspresi protein pada sel endotel.<sup>10</sup>

Erez dkk tahun 2008 membandingkan plasenta pasien preeklamsia prematur dengan plasenta pada kelompok persalinan spontan prematur, penelitian tersebut menggambarkan peningkatan yang signifikan frekuensi ekspresi *PAR-1* pada plasenta dari wanita dengan preeklamsia. Yin Zhao dkk tahun 2012 menyimpulkan, trombin melalui aktifitas *PAR-1* berkontribusi pada patogenesis preeklamsia dengan meningkatkan ekspresi sFlt-1 yang akhirnya memberikan respon antiangiogenesis. Didasari keingintahuan apakah penghambatan ekspresi *PAR-1* ditrofoblas dapat meningkatkan angiogenesis plasenta dan remodeling vaskular, Yin Zhao dkk kembali melakukan penelitian pada tahun 2018. Sebanyak 12 mencit dikelompokkan menjadi 3 bagian, kelompok 1 kontrol yang hanya diberikan normal saline, kelompok 2 diinduksi menjadi preeklamsia tanpa diberi anti *PAR-1* dan kelompok 3 diinduksi menjadi preeklamsia dengan diberi anti *PAR-1*. Hasilnya pada plasenta mencit kontrol tampak remodeling arteri yang normal dan lapisan endotelnya dapat diidentifikasi. Kelompok 2 tampak gangguan endotel di daerah pangkal dan invasi trofoblas yang jarang. Pada kelompok 3 tampak proses renovasi lapisan otot pembuluh darah dan invasi trofoblas yang lebih dalam. Sehingga disimpulkan penghambatan *PAR-1* dapat mempromosikan angiogenesis plasenta dan renovasi vaskuler pada sampel preeklamsia.<sup>10,15</sup>

Kondisi prokoagulan pada preeklamsia salah satunya disebabkan oleh trombin yang teraktivasi melalui kaskade koagulasi sehingga fibrin dirubah menjadi fibrinogen, dan diaktivasinya trombosit, sistem fibrinolitik dan antikoagulan. Aktivasi trombin tersebut dimediasi oleh *PAR-1*. Semakin meningkatnya nilai trombin maka *PAR-1* yang aktif juga akan meningkat<sup>10,16,17,18</sup>

Peningkatan trombin dan *PAR-1* merupakan respon inflamasi sistemik maternal pada preeklamsia, sehingga ekspresi *PAR-1* tidak hanya ditemukan meningkat pada plasenta tapi juga di darah. Penghambatan aktivasi *PAR-1* mungkin menawarkan pendekatan baru yang menarik untuk terapi preeklamsia dimasa yang akan datang.

Sampai saat ini belum banyak penelitian yang menilai kadar *PAR-1* dan trombin pada preeklamsia dengan sampel darah. Penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah ada perbedaan kadar *PAR-1* dan trombin pada preeklamsia dan kehamilan normal sehingga dapat dijadikan marker progresivitas preeklamsia sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan dan mengurangi komplikasi terhadap Ibu dan janin.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang maka dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar *Protease Activated Receptor-1* pada preeklamsia dan kehamilan normal?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar Trombin pada preeklamsia dan kehamilan normal?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *Protease Activated Receptor-1* dan Trombin pada preeklamsia dan kehamilan normal.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar *Protease Activated Receptor-1* antara preeklamsia dan kehamilan normal.

2. Mengetahui kadar Trombin pada preeklamsia dan kehamilan normal.
3. Mengetahui perbedaan kadar *Protease Activated Receptor-1* antara preeklamsia dan kehamilan normal.
4. Mengetahui perbedaan kadar Trombin pada preeklamsia dan kehamilan normal

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian ini dapat memberi bukti ilmiah baru mengenai perbedaan *Protease Activated Receptor-1* dan Trombin pada preeklamsia dan kehamilan normal

##### **1.4.2. Manfaat Terapan**

Dapat digunakan sebagai marker untuk menilai progresivitas penyakit sehingga dapat mengurangi komplikasi preeklamsia terhadap Ibu dan janin.

##### **1.4.3. Bagi Penelitian**

Diharapkan dapat menjadi pedoman dalam penelitian selanjutnya dengan variabel yang berbeda sehingga dapat lebih mengembangkan ilmu pengetahuan.



