

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi dalam kehamilan masih merupakan masalah besar dalam bidang obstetri, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi baik pada ibu maupun bayi. Hipertensi dalam kehamilan terjadi sekitar 5-10% dari seluruh kehamilan dan merupakan salah satu dari tiga penyebab kematian tertinggi setelah perdarahan dan infeksi. World Health Organization (WHO) secara sistematis melakukan tinjauan terhadap angka kematian ibu di dunia dan negara berkembang, 16% angka kematian ibu dilaporkan terjadi karena gangguan hipertensi. (World Health Organization 2011; Cunningham, et al 2014),

Berdasarkan SKDI 2007 dan Riskesdas 2010, Angka Kematian Ibu (AKI) di Indonesia masih 228/100.000 kelahiran hidup dan ditargetkan akan mencapai 102/100.000 pada tahun 2015. Penyebab kematian ibu masih trias klasik, yaitu perdarahan (28%), eklamsia(24%), dan infeksi (11%). (Dharma, et al 2005 Lukito , Dewi , 2007, Kemenkes 2012)

Data rekam medik pasien yang dirawat di bagian obstetri dan ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2011 mendapatkan kejadian preeklamsia sebanyak 125 kasus (8,31%) dari 1395 persalinan. Angka ini meningkat setiap tahunnya, yaitu sebanyak 193 kasus (11,47%) dari 1.682 persalinan selama tahun 2012, dan sebanyak 206 kasus (12,02%) dari 1.714 persalinan selama tahun 2013. (Rekam medik, 2011; Rekam medik, 2012; Rekam medik, 2013)

Preeklamsi menyebabkan peningkatan angka morbitas dan mortalitas baik bagi ibu dan perinatal. Wanita dengan preeklamsi memiliki risiko 3-25 kali lebih tinggi memiliki komplikasi yang berat. Komplikasi berat yang bisa terjadi yaitu gagal ginjal akut, edema otak, perdarahan otak, kejang (eklamsi), edema paru, trombositopenia, anemia hemolitik, koagulopati dan kerusakan hepar. Preeklamsi berhubungan dengan hipoperfusi plasenta. Morbiditas neonatal juga meningkat yaitu lamanya masa rawatan di *neonatal intensive care unit*, *respiratory distress*, *necrotizing enterocolitis*, perdarahan intraventrikuler, berat badan lahir rendah. (Kita et al 2008, Vivo, et al 2013)

Sindrom HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*) merupakan komplikasi serius pada kehamilan yang terjadi pada 0,5-0,9% dari semua kehamilan dan terjadi pada 10-20% dari preeklamsi yang berat. (Haram , et al 2009)

Walaupun terdapat banyak kasus preeklamsi, tetapi sampai sekarang etiologi dan patogenesisnya belum diketahui secara pasti. Sehingga untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditasnya, diperlukan upaya-upaya prediksi dan deteksi dini preeklamsi agar dapat diketahui sedini mungkin sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan segera untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. (Lukito, et al 2007, Cunningham, et al 2014, Taylor et al 2015)

Prediksi dan deteksi dini preeklamsi dapat dilakukan dengan memeriksa penanda biokimiawi dan biofisik yang berkaitan dengan patologi dan patofisiologi gangguan hipertensi pada kehamilan. Para peneliti berusaha mengidentifikasi penanda-penanda awal gangguan

plasentasi, penurunan perfusi plasenta, disfungsi sel endotel, dan aktivasi koagulasi. Pada penelitian dalam beberapa tahun terakhir ini, banyak perhatian ditujukan pada teori kerusakan endotel sebagai patogenesis preeklamsi. (Lukito, et al 2007, Cunningham, et al 2014, Taylor et al 2015)

Kerusakan endotel akan mulai merangsang aktivitas trombosit untuk melakukan adhesi, agregasi, dan reaksi pelepasan. Kedua peristiwa ini akan berakhir dengan menurunnya kadar zat-zat vasodilator (seperti prostasiklin dan nitrit oksida/*endothelium-derived relaxing factor*) dan meningkatnya zat-zat vasokonstriktor (seperti tromboksan dan endotelin). Faktor vasokonstriktor yang lebih dominan akan menyebabkan vasospasme pada berbagai organ. Vasokonstriksi yang terjadi kemudian akan merangsang pengeluaran renin dan angiotensin. Pengeluaran ini akan menambah berat vasokonstriksi sehingga terjadi hipertensi dan meningkatnya permeabilitas kapiler serta retensi cairan yang menyebabkan edema dan proteinuri. (Lukito, et al 2007, Taylor et al 2015)

Kerusakan endotel diawali dengan kegagalan invasi trofoblas pada arteri spiralis yang mengakibatkan terbentuknya unit fetoplasenta dengan perfusi yang buruk. Keadaan ini menyebabkan produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) kedalam sirkulasi maternal yang menyebabkan aktivasi endotel vaskular, sehingga timbul sindroma klinis akibat kelainan fungsi sel endotel. (Lukito, et al 2007, Cunningham, et al 2014, Taylor et al 2015)

Mekanisme terjadinya kerusakan endotel belum diketahui secara jelas. Salah satu substansi yang terlibat dalam proses kerusakan endotel ini adalah *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) yang merupakan

antagonis VEGF. Substansi ini meningkat pada kerusakan endotel pembuluh darah, sehingga pengukuran kadarnya dalam darah dapat memperlihatkan kerusakan endotel yang merupakan salah satu patogenesis awal terjadinya preeklamsi. sFlt-1 adalah antagonis VEGF dan *placental growth factor* (PlGF). sFlt-1 adalah protein antiangiogenik endogen yang diproduksi oleh plasenta dan bekerja menetralkan protein proangiogenik VEGF dan PlGF. (Powe et al 2011, Hagmann et al 2014, Cunningham et al 2014, Taylor et al 2015)

Tingginya sFlt 1 serum dan rendahnya PlGF serum bebas dan VEGF bebas telah ditemukan pada preeklamsi. Abnormalitas protein angiogenik sirkulasi tersebut tidak hanya terdapat selama timbulnya preeklamsi secara klinis tetapi juga sebelum timbulnya gejala-gejala klinis beberapa minggu sebelumnya. Konsentrasi sFlt-1 dalam serum dapat terdeteksi 5 minggu sebelum *onset* preeklamsi. Peningkatan sFlt-1 sebelum preeklamsi sangat berguna sebagai penanda selain secara klinis USG Doppler, dapat membedakan wanita hamil yang nantinya akan terjadi preeklamsi atau tidak. (Cunningham et al 2014 , Taylor et al 2015)

Pengukuran peningkatan protein angiogenik sirkulasi darah dapat dijadikan alat diagnosis dan skrining preeklamsi. Availabilitas tes untuk memprediksi preeklamsi akan menjadi alat yang sangat berguna dalam mencegah preeklamsi yang menyebabkan kematian, khususnya di negara berkembang. (Levine et al 2004, Vivo et al 2008, Catarino et al 2009 Cunningham et al 2014, Taylor et al 2015, , Amraoui et al 2014)

Dari berbagai uraian tersebut, dapat diambil suatu rumusan yang menjadi tema sentral pada penelitian ini adalah:

Preeklamsi masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas baik maternal maupun perinatal. Belum jelasnya etiologi dan patofisiologi preeklamsi berdampak belum optimalnya penatalaksanaan penyakit ini. Prediksi dan deteksi dini terjadinya preeklamsi sangat diperlukan untuk mengurangi angka morbiditas dan mortalitas . Perhatian dari berbagai penelitian banyak ditujukan pada teori kerusakan endotel sebagai patogenesis preeklamsi. Salah satu substansi yang terlibat dalam proses kerusakan endotel ini adalah *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1). Substansi ini meningkat pada kerusakan endotel pembuluh darah, sehingga pengukuran kadarnya dalam darah dapat memperlihatkan kerusakan endotel yang merupakan salah satu patogenesis awal terjadinya preeklamsi. Hal tersebut menjadi dasar akan dilakukannya penelitian kadar sFlt-1 serum sebagai salah satu penanda kerusakan endotel pada preeklamsi. Pada penelitian ini kadar sFlt-1 serum ditentukan dengan cara *high sensitivity indirect sandwich enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) sehingga dapat menilai berapa besar perbedaan kadar sFlt-1 serum antara kehamilan normal dan penderita preeklamsi berat, serta menentukan korelasi antara kadar sFlt-1 dan tekanan darah. (Levine et al 2004, Vivo et al 2008 Catarino et al 2009, Putra 2010, Palmer et al 2011, Donato et al 2012, Cunningham et al 2014, Amraoui et al 2014, Taylor et al 2015,)

Berdasarkan latar belakang masalah diatas , penulis ingin melakukan penelitian tentang korelasi antara sFlt-1 dengan tekanan darah.

B. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian : Apakah terdapat korelasi antara kadar sFlt-1 serum dan tekanan darah?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah:

Mengetahui korelasi antara kadar sFlt-1 serum dengan tekanan darah.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar sFlt-1 pada pasien Preeklamsi Berat.
- b. Mengetahui korelasi kadar sFlt-1 dengan tekanan darah pada Preeklamsi Berat

D. Kerangka Pemikiran

Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa terdapat perubahan sFlt-1 dan PIGF pada wanita preeklamsi selama dan sebelum tanda dan gejala klinis preeklamsi muncul. sFlt-1 muncul secara relatif dengan konsentrasi tinggi pada serum wanita hamil normal aterm tetapi tidak ditemukan pada wanita tidak hamil atau 48 jam setelah melahirkan. Pada preeklamsi, sFlt-1 mulai meningkat paling kurang pada 5 minggu sebelum onset dan tetap lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal. Perubahan sFlt-1 lebih dramatis pada pasien dengan *early onset*

preeclampsia. sFlt-1 juga berhubungan dengan keparahan penyakit. (Levine et al 2009, Powe et al 2011, Donato et al 2012, Hasan et al 2013,)

Sesuai dengan patofisiologinya, kadar PIGF menurun pada pasien dengan preeklamsi. Faktanya, kadar PIGF yang rendah pada trimester awal kehamilan sebelum terjadi peningkatan sFlt-1, merupakan suatu faktor risiko terjadinya preeklamsi. PIGF juga bisa diukur pada urin pasien yang akan menjadi preeklamsi, dimana nilainya akan lebih rendah dibandingkan dengan wanita hamil normotensi dimulai pada usia kehamilan 25 minggu. Tingkat rendahnya kadar PIGF urin berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Sebaliknya, walaupun kadar VEGF bebas rendah pada pasien preeklamsi, ini tidak bermanfaat secara klinis, karena mayoritas pasien memiliki kadar yang lebih rendah dibandingkan batas deteksi pada alat yang tersedia (*enzyme linked immunosorbent assay kits*). (Levine et al 2004, Powe et al 2011, Arriaga et al 2013)

E. Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi positif kadar sFlt-1 dengan tekanan darah pada pasien Preeklamsi berat

F. Manfaat Penelitian

1. Untuk Keilmuan

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai korelasi antara kadar sFlt-1 dengan tekanan darah pada pasien preeklamsi.

2. Untuk Pelayanan

Meningkatkan pelayanan obstetri dengan adanya pemeriksaan kadar sFlt-1 pada pasien preeklamsia, untuk mendapatkan analisis

kemungkinan terjadinya keparahan peningkatan tekanan darah yang dapat terjadi pada pasien preeklamsia.

3. Untuk Penelitian

a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengungkap informasi yang bermanfaat bagi peningkatan pemahaman patogenesis preeklamsi melalui pendekatan teori kerusakan atau disfungsi endotel.

b. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat merangsang penelitian lebih lanjut tentang patogenesis preeklamsi dan korelasinya dengan kadar sFlt-1.

