

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklampsia adalah suatu sindroma penyakit yang dapat menimbulkan gangguan pada berbagai organ. Sampai saat ini preeklampsia masih merupakan penyulit utama dalam kehamilan dan menjadi penyebab utama kematian dan kesakitan maternal maupun perinatal (Manyonda, 2006; Cunningham, 2014), secara primer ditandai dengan adanya hipertensi dan protein dalam urin pada usia kehamilan setelah 20 minggu (Shennan, 2003). Preeklampsia adalah masalah global yang mempengaruhi 5 - 8% dari kehamilan, dan diperkirakan 8,3 juta wanita mengalami penyakit ini setiap tahun. Untuk negara-negara berkembang, prioritas adalah mencegah kematian ibu akibat komplikasi multi organ (Shennan, 2003).

Angka kematian ibu akibat komplikasi preeklampsia rendah di negara maju dikarenakan penelitian diarahkan untuk meningkatkan prediksi, pencegahan preeklampsia dan meminimalkan morbiditas. Diagnosis yang akurat diperlukan untuk mencapai hal ini (Cote, 2008). Adapun yang menjadi penyebab utama kematian ibu di Indonesia di samping perdarahan dan infeksi adalah preeklampsia atau eklampsia (Prawirohardjo, 2011).

Berdasarkan data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) kecendrungan angka kematian ibu meningkat dari 228 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2007 menjadi 359 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2012. Target global MDGs (*Millenium Development Goals*) ke-5 adalah menurunkan Angka Kematian Ibu (AKI) menjadi 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015 (Kemenkes, 2014). Namun, hal ini masih jauh dari target MDG. Selanjutnya preeklampsia berat (PEB) merupakan penyebab utama morbiditas berat ibu (seperti stroke dan ruptur hati) dan keluaran bayi

yang jelek, seperti prematuritas dan IUGR (*intra uterine growth restriction*) (Stegers, 2010; Indumati, 2011).

Pada penelitian analitik faktor resiko preeklampsia dengan desain *case control* oleh Saputra di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2013, didapatkan hasil penelitian peningkatan jumlah pasien preeklampsia / eklampsia mencapai 51,8% dibandingkan tahun 2012, dengan risiko 5,1 kali lebih tinggi pasien preeklampsia nulipara terjadi perburukan menjadi eklampsia dibandingkan multipara (Saputra, 2014).

Penelitian epidemiologi yang memperlihatkan adanya faktor risiko yang berpengaruh terhadap preeklampsia. *American Family Association* membagi sejumlah faktor resiko preeklampsia atas 3 (tiga) kelompok, yaitu faktor yang berhubungan dengan kehamilan, faktor maternal dan faktor paternal. Faktor maternal lebih bersifat pada biologik ibu, meliputi umur, paritas, ras, riwayat preeklampsia, riwayat hipertensi dan sebagainya (Wagner, 2004). Karena patogenesis yang multifaktor dari fenotip preeklampsia yang belum dapat dijelaskan, pencegahan dan prediksi masih belum diketahui, penanganan gejala klinis haruslah menjadi hal utama dalam mencegah morbiditas dan mortalitas ibu (Stegers, 2010).

Penelitian kohort oleh SCOPE, menampilkan karakteristik wanita yang berkembang menjadi preeklampsia dan karakteristik wanita yang berkembang menjadi persalinan prematur dan cukup bulan dengan preeklampsia. Wanita dengan onset awal preeklampsia yang melahirkan sebelum 34 minggu lebih sering ditemui pada primigravida (50% berbanding 23%), wanita dengan obesitas (*body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m², pada 21% berbanding 15%), dan dengan rerata tekanan darah yang lebih tinggi untuk sistolik (116 [SD, 13] berbanding 107 [SD, 10] mm Hg) dan rerata tekanan darah diastolik (73 [SD, 10] berbanding 65 [SD, 8] mm Hg) pada usia kehamilan 14 sampai 16 minggu dibandingkan dengan wanita tanpa onset awal preeklampsia ($p < 0.01$) (Louise, 2014).

Preeklampsia dikenal sebagai *disease of theory*. Sampai saat ini patogenesis preeklampsia belum jelas benar, berbagai teori diajukan untuk mengungkap etiologi dan patogenesis preeklampsia. Teori gizi, genetik, hormonal dan imunologi diteliti untuk menjawab etiologi preeklampsia (Cunningham, 2014). Demikian juga berbagai teori tentang patogenesis; peroksida lipid, teori oksigen radikal bebas, membran sinsitiotrofoblas mikro partikel dan teori sitokin untuk menjawab teka-teki preeklampsia (Robson, 1999). Satu hal yang paling penting adalah terdapat kerusakan endotel sebagai jalan akhir kejadian preeklampsia (Goswami et al, 2004; Manyonda, 2006; Cunningham, 2014).

Teori yang meyakinkan untuk patogenesis sindroma preeklampsia menggambarkan suatu proses dimana faktor plasenta dilepaskan ke dalam sirkulasi maternal, yang menyebabkan kerusakan pada endotel, menyebabkan sindrom disfungsi endotel yang sistemik (Goswami et al, 2004). Faktor plasenta yang menyebabkan disfungsi endotel tidak diketahui, tetapi kandidatnya termasuk sFlt-1, peroksida, eikosanoid, sitokin, dan *syncytiotrophoblast microparticle* (STBM). STBM meluruh ke dalam sirkulasi maternal dalam jumlah yang banyak pada preeklampsia dibandingkan dengan pada kehamilan normal dan menyebabkan terjadinya respon inflamasi sistemik dan kerusakan sel endotel yang merupakan ciri sindrom preeklampsia (Goswami et al, 2004; Chen, 2012).

Disfungsi endotel yang disebabkan oleh STBM dapat menyebabkan pelepasan faktor pro-inflamasi. Faktor inflamasi ini dapat mengaktifkan limfosit in-vitro. Peningkatan STBM pada preeklampsia bisa berpartisipasi dalam patogenesis dengan meningkatkan stimulus inflamasi dengan atau tanpa pengenalan imun yang spesifik. STBM mungkin berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh bawaan ibu untuk merangsang respon inflamasi pada kehamilan. Monosit dan neutrofil mengikat STBM mengakibatkan meningkatnya produksi TNF alpha dan IL-12, dan radikal superoksida (Aly, 2004).

Sel vesikel yang meluruh mengandung informasi genetik yang dapat dipertukarkan antara sel-sel. STBM yang disiapkan secara *in vitro*, mengandung fetal DNA dan RNA. Temuan bahwa STBM mengandung fetal DNA dan RNA, yang dilindungi dari degradasi, mungkin menawarkan kemungkinan diagnostik baru. Telah ditunjukkan bahwa diagnosis prenatal dari Down syndrome dimungkinkan dengan mendeteksi kromosom 21 yang dikodekan oleh mRNA asal plasenta di plasma ibu pada awal kehamilan. Kami berhipotesis bahwa analisis rinci dari fetal DNA yang dikandung STBM, dapat memberikan wawasan baru terhadap perkembangan plasenta, tidak hanya pada kehamilan normal, tetapi juga dalam kondisi patologis seperti preeklampsia (Reddy et al, 2009).

Pada kehamilan, pergantian yang konstan dari vilus trofoblas menyebabkan pengeluaran material apoptosis ke dalam sirkulasi maternal. Material ini termasuk cell free fetal DNA yang lazim dirujuk sebagai “janin”, tapi sebenarnya berasal dari plasenta. Karena pelepasan cell free fetal DNA berkaitan erat dengan morfogenesis plasenta, kondisi yang berhubungan dengan plasentasi abnormal, seperti preeklampsia, berhubungan juga dengan tingginya kadar cell free fetal DNA dalam darah wanita hamil (Taglauer, 2014). Karena pelepasan cell free fetal DNA terkait erat dengan morfogenesis plasenta, kondisi-kondisi yang mempengaruhi plasenta bisa secara langsung berdampak pada kadar cell free fetal DNA di sirkulasi maternal. Preeklampsia merupakan salah satu contoh yang telah dipelajari dengan sangat baik (Hahn et al, 2005). Pada plasenta dengan preeklampsia, stres oksidatif menyebabkan peningkatan apoptosis trofoblas dan pelepasan sinsitiotrofoblas mikropartikel, yang kemudian menyebabkan peningkatan pelepasan cell free fetal DNA ke dalam sirkulasi maternal (Knight et al, 1998; Hahn et al, 2005).

Tampaknya apoptosis merupakan mekanisme utama yang mengontrol pelepasan cell free fetal DNA dari plasenta. Cell free fetal DNA sangat mungkin dilepaskan dari lapisan sinsitiotrofoblas sebagai

bagian dari pergantian sel plasenta fisiologis selama kehamilan (Bischoff et al, 2005; Tjoa, 2006). Stres sinsitiotrofoblas atau oksidasi plasenta juga dapat mempercepat pelepasan cell free fetal DNA melalui apoptosis (Tjoa, 2006). Penelitian-penelitian lainnya memberi kesimpulan bahwa pelepasan cell free fetal DNA terjadi melalui mekanisme kombinasi dari apoptosis dan nekrosis. Istilah “aponekrosis” dikenalkan oleh Hahn dan kawan-kawan, para penulis ini mengajukan permulaan jalur apoptosis berada dalam sinsitiotrofoblas yang kemudian diikuti dengan nekrosis. Proses ini melepaskan cell free fetal DNA ke dalam sirkulasi maternal. Jika digabungkan, kombinasi bukti in vitro dan in vivo dengan meyakinkan memberi kesimpulan bahwa cell free fetal DNA utamanya berasal dari plasenta. DNA janin yang bersirkulasi bisa menyediakan bukti yang berharga bagi kesehatan dan penyakit pada plasenta (Hahn et al, 2005).

Penelitian ini secara independen mengkonfirmasi temuan bahwa tingkat free fetal DNA dari plasma ibu meningkat di awal kehamilan yang yang kemudian berkembang menjadi preeklampsia. Belum lama ini telah ditunjukkan bahwa tingkat *free fetal* DNA yang bersirkulasi dalam sirkulasi maternal meningkat pada preeklampsia dan kenaikan ini sudah terjadi sebelum onset penyakit timbul. Sebelumnya penelitian independen menemukan bahwa kadar *free fetal* DNA meningkat pada kehamilan dengan resiko preeklampsia (Zhong, Holzgreve, Hahn, 2002).

Kadar *free fetal* DNA fetal dalam sirkulasi maternal adalah empat kali lipat lebih tinggi pada preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal (Reddy et al, 2009). Kehadiran asam nukleat di vesikel membran atau sel bebas di dalam darah ibu menjadikan suatu fakta bahwa DNA dan RNA dilepaskan dari sel-sel mati dengan jalan yang berbeda (Hahn et al, 2005).

Berdasarkan latar belakang tersebut, dalam proposal penelitian ini akan dibahas lebih lanjut mengenai “**Perbedaan Rerata Serum Cell**

***Free Fetal DNA* antara Preeklampsia Awitan Dini dengan Kehamilan Normal.**

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan rerata serum *Cell Free Fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dengan kehamilan normal?

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan rerata serum *Cell Free Fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dengan kehamilan normal.

2. Tujuan Khusus

- a) Mengetahui rerata kadar serum *Cell Free Fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dengan kehamilan normal.
- b) Mengetahui perbedaan rerata serum *Cell Free Fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dengan kehamilan normal.

D. Manfaat

1. Keilmuan

Diharapkan hasil penelitian ini menambah nuansa ilmu pengetahuan tentang perbedaan rerata serum *Cell Free Fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dengan kehamilan normal di lingkup Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

2. Pelayanan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan dalam konteks promosi kesehatan sebagai upaya deteksi dini dan identifikasi pada kelompok beresiko terhadap preeklampsia.

E. Kerangka Pemikiran

Gambaran klinis dari sindrom preeklampsia dapat dijelaskan dengan disfungsi sel endotel maternal, yang merupakan bagian dari respon inflamasi sistemik maternal yang lebih global. Ada bukti yang berkembang bahwa efek ini berkaitan dengan peluruhan debris-debris selular, termasuk *syncytiotrophoblast microparticle* (STBM), sel-bebas DNA dan mRNA, dari permukaan plasenta (sinsitiotrofoblas) ke dalam sirkulasi maternal. Peningkatan peluruhan dari debris yang terlihat pada pre-eklampsia ini diyakini disebabkan oleh iskemia plasenta, reperfusi dan stres oksidatif (Reddy et al, 2009).

Sebagian besar kasus preeklampsia terjadi pada wanita nulipara yang sehat, beberapa faktor resiko dikenali dan dianggap memiliki hubungan dalam meningkatnya resiko terjadi preeklampsia. Faktor resiko yang terkait dengan kondisi kehamilan antara lain kehamilan multifetus, riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya. Sedangkan yang terkait dengan faktor resiko ibu antara lain usia muda / remaja, penyakit kencing manis, penyakit tekanan darah tinggi kronis dan kegemukan (Saftlas, 1990; Eskenazi, 1991; Duckitt, 2005).

Beragam penelitian dilakukan untuk memprediksi preeklampsia atau memilahnya dari komplikasi kehamilan yang jinak. Termasuk diantaranya adalah pemeriksaan penanda pada urin dan pemeriksaan USG. Oleh karena itu, pemeriksaan biomarker yang dapat diterapkan secara luas dan terjangkau diperlukan untuk membuat diagnosis dini sebelum munculnya gejala-gejala klinis. Asam nukleat bebas-sel yang bersirkulasi (*cell free fetal DNA*) dalam plasma dan serum adalah biomarker baru dengan penerapan klinis yang menjanjikan dalam bidang medis yang berbeda, termasuk diagnosis prenatal (Hahn, 2011).

Diagnosis preeklampsia berdasarkan adanya penanda yang tidak spesifik yaitu hipertensi dan proteinuria, namun komplikasi perburukannya sulit diprediksi. Penanda spesifik dari penyakit ini secara akurat dapat memprediksi komplikasi yang dapat terjadi pada maternal atau neonatal yang dicurigai preeklampsia sehingga dapat menunjang

penegakkan diagnosis dari klinisi mengenai pemantauan dan perawatan (Moore, 2012). Dalam hal preeklampsia awitan dini, peningkatan kadar cell free fetal DNA sudah dapat terlihat di trimester pertama. Peningkatan kadar *cell free fetal DNA* sebelum munculnya gejala mungkin berhubungan dengan hipoksia/reoksigenasi dalam ruang intervillus yang menyebabkan stres oksidatif jaringan dan peningkatan proses apoptosis dan nekrosis plasenta. Oleh karena itu, peningkatan kadar cell free fetal DNA dapat digunakan sebagai marker dini dari kerusakan plasenta, di saat fisiologi maternal belum menunjukkan adanya penyakit (Hahn et al, 2011).

Preeklampsia dapat diklasifikasikan menjadi *early onset* (dini) dan *late-onset* (lambat) berdasarkan waktu terjadinya. Didiagnosis sebagai preeklampsia dini (*early-onset*) jika preeklampsia terjadi sebelum usia kehamilan 34 minggu. Meskipun preeklampsia dini semakin menjadi sorotan dewasa ini, tidak ada kriteria atau metode yang dapat diandalkan untuk prediksi dini dari preeklampsia (Sibai, 2007). Sekali ia dideteksi, ibu dan bayi telah terpapar dengan derajat kerusakan yang bervariasi. Oleh karena itu, diperlukan suatu tes yang dapat diterapkan secara luas dan terjangkau yang dapat mengidentifikasi wanita yang berisiko secara dini dalam kehamilannya dan selanjutnya memonitor nya selama kehamilan dan hal tersebut memberikan perawatan prenatal yang terbaik bagi pasien dan anaknya (Hong et al, 2013).

F. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan rerata kadar serum *cell free fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dan kehamilan normal.