

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 IT, 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 2 - 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). 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*) (Steeegers, 2010; Indumati, 2011).

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

Penelitian epidemiologi yang memperlihatkan adanya faktor risiko yang berpengaruh terhadap preeklamsia. *American Family Association* membagi sejumlah faktor resiko preeklamsia 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 preeklamsia, riwayat hipertensi dan sebagainya. (Wagner, 2004) Karena patogenesis yang multifaktor dari fenotip preeklamsia yang belum dapat dijelaskan, pencegahan dan prediksi masih belum diketahui, penanganan gejala klinis haruslah menjadi hal utama dalam mencegah morbiditas dan mortalitas ibu (Steeegers, 2010).

Preeklamsia dikenal sebagai *disease of theory*. Sampai saat ini patogenesis preeklamsia belum jelas benar, berbagai teori diajukan untuk mengungkap etiologi dan patogenesis preeklamsia. Teori gizi, genetik, hormonal dan imunologi diteliti untuk menjawab etiologi preeklamsia (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 preeklamsia (Robson, 1999). Satu hal yang paling penting adalah terdapat kerusakan endotel sebagai jalan akhir kejadian preeklamsia (Cunningham, 2014; Goswami *et al*, 2004; Manyonda *et al*, 2006).

Gangguan yang terjadi pada tahap differensiasi trofoblas ekstravilus akan menghasilkan IUGR murni dengan karakteristik kegagalan invasi trofoblas. Sedangkan, gangguan yang terjadi pada tahap differensiasi trofoblas vilus akan menghasilkan preeklamsia, dimana mekanisme yang terjadi adalah nekrosis dan aponekrosis, sehingga menyebabkan pelepasan fragmen trofoblas nekrosis yang disebut Syncytiotrofoblas Microparticles (STBM) yang bisa terdeteksi dalam jumlah tinggi. Kejadian preeklamsia yang terjadi pada keadaan diatas merupakan preeklamsia yang dipengaruhi oleh faktor intrinsik (Berthold, 2008; Wikstrom 2007).

Differensiasi adekuat dari sinsitiotrofoblas yang apoptosis membentuk suatu "syncytial knots" yang juga dilepaskan ke dalam sirkulasi ibu. Syncytial knots diangkut melalui sistem vena umbilikalis ke paru-paru. Jika terjadi apoptosis oleh makrofag paru, maka kehamilan dapat berjalan normal, karena apoptosis oleh makrofag akan mengurangi sekresi sitokin proinflamasi (Berthold, 2008; Wikstrom, 2007).

Preeklamsia juga bisa dipengaruhi faktor ekstrinsik atau maternal, dimana kondisi spesifik yang meningkatkan massa plasenta (diabetes atau kehamilan kembar), atau memperluas permukaan plasenta (kondisi hipoksia dari ibu, anemia, dan ketinggian), akan menyebabkan pelepasan syncytial knots yang berlebihan. Wanita hamil dengan faktor resiko maternal, atau dengan reaksi inflamasinya yang bereaksi tidak tepat terhadap pelepasan fragmen apoptosis trofoblas menyebabkan sistem klirensnya tidak bisa mengatasi peningkatan jumlah fragmen apoptosis. Kedua hal tersebut pada akhirnya menyebabkan terjadinya nekrosis sekunder dalam darah yang dapat menyebabkan gejala klinis preeklamsia (Wikstrom,2007; Hupertz, 2008).

Diperkirakan preeklamsia awitan dini dan preeklamsia awitan lambat memiliki perbedaan etiologi sehingga manifestasi klinisnya pun berbeda, namun teori ini masih dalam tahap penelitian. Dari berbagai penelitian sebelumnya terdapat beberapa perbedaan mendasar

diantaranya yaitu pada preeklampsia awitan lambat yang merupakan 80% kasus preeklampsia dan kebanyakan kasusnya dihubungkan dengan pertumbuhan janin yang baik tanpa adanya tanda-tanda gangguan pertumbuhan janin dengan gambaran velosimetri Doppler arteri uterina yang normal atau sedikit meningkat, dimana tidak terdapat gangguan aliran darah umbilikus dan lebih berisiko pada wanita dengan plasenta yang besar dan luas (diabetes, kehamilan multiple, anemia) (Huppertz, 2008). Preeklampsia awitan dini yang merupakan 5-20% dari seluruh preeklampsia berat, namun sering menimbulkan kasus dengan klinis yang berat, yaitu dihubungkan dengan adanya invasi trofoblas yang abnormal pada arteri spiralis sehingga menimbulkan perubahan aliran darah di arteri subplasenta, peningkatan resistensi aliran darah plasenta dan arteri umbilikal serta adanya tanda-tanda gangguan pertumbuhan janin (Huppertz, 2008).

Teori yang meyakinkan untuk patogenesis sindrom 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 preeklamsi dibandingkan dengan pada kehamilan normal dan menyebabkan terjadinya respon inflamasi sistemik dan kerusakan sel endotel yang merupakan ciri sindrom preeklamsi (Goswami *et al*, 2004; Chen Yu, 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 AS, 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 A *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 (Tjoa ML *et al*, 2006). 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 S *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 S *et al* 1998].

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 (Tjoa ML, 2006). Stres sinsitiotrofoblas atau oksidasi plasenta juga dapat mempercepat pelepasan cell free fetal DNA melalui apoptosis (Tjoa ML, 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 S *et al*, 2005).

Levine J *et al* (2003) yang menyatakan bahwa rerata kadar *cell free fetal DNA* dari plasma ibu pada preeklamsia awitan dini (PEAD) yaitu 291 ± 75 copies/mL lebih tinggi jika dibandingkan pada ibu dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL) yaitu 161 ± 29 copies/mL. Hasil uji statistik diketahui terdapat perbedaan rerata kadar *cell free fetal DNA* pada ibu preeklamsia awitan dini (PEAD) dan preeklamsia awitan lambat (PEAL) (p value $< 0,05$).

Kadar *cell free fetal DNA* fetal dalam sirkulasi maternal adalah empat kali lipat lebih tinggi pada pre-eklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal (Reddy A *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. S *et al*, 2005).

Pada penelitian Sifakis, kadar median *cell free fetal DNA* lebih tinggi pada pasien yang mengalami preeklampsia awitan dini (PEAD)

dibandingkan dengan kontrol, sedangkan pada preeklampsia awitan lambat (PEAL), kadarnya mirip antara kasus dan kontrol (Sifakis S, 2009).

Berdasarkan latar belakang tersebut, dalam proposal penelitian ini akan dibahas lebih lanjut mengenai "**Perbedaan Rerata Serum *Cell Free Fetal DNA* antara Preeklampsia Awitan Dini (PEAD) dengan Preeklampsia Awitan Lambat (PEAL)**".

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan rerata rasio serum *Cell Free Fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dengan preeklampsia awitan lambat.?

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan rerata rasio serum *Cell Free Fetal DNA* antara preeklampsia awitan dini dengan preeklampsia awitan Lambat.

2. Tujuan Khusus

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

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 preeklampsia awitan lambat 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 identifikasi pada kelompok beresiko terhadap preeklamsia

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 A et All, 2009).

Beragam penelitian dilakukan untuk memprediksi preeklamsia atau memilahnya dari komplikasi kehamilan yang ringan. 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 S, et al, 2011).

Diagnosis preeklamsia berdasarkan adanya penanda yang tidak spesifik yaitu hipertensi dan proteinuri, namun komplikasi perburukannya sulit diprediksi. Penanda spesifik dari penyakit ini secara akurat dapat memprediksi komplikasi yang dapat terjadi pada maternal atau neonatal yang dicurigai preeklamsia 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 S *et al*, 2011).

Preeklampsia dapat diklasifikasikan menjadi awitan dini dan awitan lambat berdasarkan waktu terjadinya. Didiagnosis sebagai preeklampsia awitan dini jika preeklampsia terjadi sebelum usia kehamilan 34 minggu dan didiagnosis sebagai preeklampsia awitan lambat bila terjadi sesudah 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, 2003). 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 Yu *et al*, 2013)

Diperkirakan preeklampsia awitan dini dan preeklampsia awitan lambat memiliki perbedaan etiologi sehingga manifestasi klinisnya pun berbeda, namun teori ini masih dalam tahap penelitian. Dari berbagai penelitian sebelumnya terdapat beberapa perbedaan mendasar diantaranya yaitu pada preeklampsia awitan lambat yang merupakan 80% kasus preeklampsia dan kebanyakan kasusnya dihubungkan dengan pertumbuhan janin yang baik tanpa adanya tanda-tanda gangguan pertumbuhan janin dengan gambaran velosimetri Doppler

arteri uterina yang normal atau sedikit meningkat, dimana tidak terdapat gangguan aliran darah umbilikus dan lebih berisiko pada wanita dengan plasenta yang besar dan luas (diabetes, kehamilan multiple, anemia) (Huppertz, 2008). Preeklampsia awitan dini yang merupakan 5-20% dari seluruh preeklampsia berat, namun sering menimbulkan kasus dengan klinis yang berat, yaitu dihubungkan dengan adanya invasi trofoblas yang abnormal pada arteri spiralis sehingga menimbulkan perubahan aliran darah di arteri subplasenta, peningkatan resistensi aliran darah plasenta dan arteri umbilikal serta adanya tanda-tanda gangguan pertumbuhan janin (Huppertz, 2008).

F. Hipotesis Penelitian

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

