

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu indikator yang menggambarkan Indeks Pembangunan Manusia (IPM) pada suatu negara. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan AKI secara global sebesar 216/100.000 kelahiran hidup. Menurut laporan estimasi WHO tahun 2015 AKI di beberapa negara di Asia Tenggara seperti Filipina yaitu 114/100.000 kelahiran hidup (KH), Vietnam 54/100.000 KH, Myanmar 178/100.000 KH, Brunei Darussalam 23/100.000 KH, Thailand 20/100.000 KH, Singapura 10/100.000 KH, Malaysia 40/100.000 KH, dan Indonesia 126/100.000 KH (WHO, 2015).

Hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) menyebutkan AKI di Indonesia sejak tahun 1991 hingga 2007 mengalami penurunan dari 390 menjadi 228 per 100.000 kelahiran hidup. Namun, pada tahun 2012 SDKI kembali mencatat kenaikan AKI yang signifikan, yakni dari 228 menjadi 359 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup (Kemenkes RI, 2015).

Kematian ibu di Indonesia masih didominasi oleh tiga penyebab utama yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK), dan infeksi. Namun proporsinya telah berubah dengan proporsi perdarahan dan infeksi cenderung mengalami penurunan sedangkan HDK proporsinya semakin meningkat. Lebih dari 25% kematian ibu di Indonesia pada tahun 2013 disebabkan oleh HDK terutama preeklamsia-eklamsia (WHO, 2015; Kemenkes RI, 2015).

Prevalensi preeklamsia secara nasional di Indonesia berkisar 2,1-8,5% dan terus mengalami peningkatan setiap tahunnya (Anom dan Kusuma, 2012). Sama halnya dengan prevalensi nasional, prevalensi preeklamsia di Provinsi Sumatera Barat juga mengalami peningkatan. Berdasarkan data dari Rekam Medis dan Register Ruang Kebidanan Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang sebagai pusat rujukan Provinsi Sumatera Barat, pada tahun 2011 ditemukan 137 kasus preeklamsia dari 1432 persalinan (9,5%), tahun 2012 sebanyak 160 kasus preeklamsia dari 1661 persalinan (9,5%), tahun 2013 sebanyak 216 kasus preeklamsia dari 1710 persalinan (12,6%), tahun 2014 sebanyak 171 kasus preeklamsia dari 942 persalinan (18,2%) dan tahun 2015 kasus preeklamsia ditemukan 146 dari 593 persalinan (24,6%).

Preeklamsia adalah komplikasi kehamilan yang merupakan kelainan multifaktorial yang ditandai dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg, dan proteinuria $\geq 0,3$ g/24 jam, yang terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu. Penyebab preeklamsia sampai saat ini masih belum diketahui dengan jelas dan pasti (Padmini *and* Lavanya, 2014; Gupta *and* Chari, 2015).

Manifestasi gejala preeklamsia belum muncul sampai mendekati usia kehamilan 18 minggu, sedangkan patogenesis sering berkembang lebih awal pada trimester pertama kehamilan. Walaupun patogenesis preeklamsia masih sulit diketahui, sirkulasi faktor-faktor angiogenesis, invasi trofoblas, stres oksidatif, fungsi endotel dan fungsi jantung maternal merupakan faktor-faktor imunologikal yang berimplikasi pada patofisiologi preeklamsia. Lagipula, analisis proteomik

serum dan plasma sering dilaporkan bahwa fungsi protein ditemukan berbeda pada preeklamsia dan hamil normal (Siljee *et al.*, 2013).

Terdapat suatu konsep yang diperkenalkan oleh Redman *et al.* bahwa preeklamsia merupakan kelainan yang terjadi secara dua tahap. Tahap pertama terjadi penurunan perfusi plasenta atau kegagalan *remodeling* pembuluh darah. Selanjutnya terjadinya hipoksia/iskemia plasenta dan malperfusi plasenta yang menghasilkan zat-zat toksik seperti radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan komponen yang memperantarai tahap pertama dan kedua untuk terjadinya preeklamsia. Hal ini akan menginduksi faktor-faktor sitotoksik plasenta ke pembuluh darah maternal dan menyebabkan respon inflamasi sistemik serta disfungsi endotel secara menyeluruh. Selanjutnya pada tahap kedua muncul gejala-gejala maternal yang menggambarkan manifestasi preeklamsia seperti hipertensi, proteinuria dan edema (Roberts *and* Hubel, 2009; Lambert *et al.*, 2014; Cunningham *et al.*, 2014).

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan. Ketidakseimbangan ini terjadi karena peningkatan radikal bebas dan atau penurunan mekanisme perlindungan serta jumlah antioksidan. Hal ini akan menyebabkan kondisi hipoksia pada vaskuler sehingga merangsang peningkatan *hypoxia inducible factor* (HIF). HIF adalah aktivator transkripsi yang mengatur suatu kematian atau kelangsungan hidup sel serta memiliki kemampuan dalam memediasi respon adaptif terhadap perubahan tekanan oksigen seluler. HIF-1 sangat sensitif terhadap stimulus hipoksia. Selanjutnya, peningkatan HIF-1 dan kondisi *heat shock* pada sel akan merangsang transkripsi *heat shock factor* (HSF). HSF-1 berperan sentral dalam mengontrol *heat stress response* (HSR).

Peningkatan HSF-1 sangat penting untuk transkripsi *heat shock protein* (HSP) selama kejadian hipoksia dan reoksigenasi (Baird *et al.*, 2006; Agarwal *et al.*, 2012; Padmini *et al.*, 2012).

Keadaan hipoksia dan stres oksidatif akan menyebabkan stres pada sel dan kerusakan oksidatif makromolekul seperti lipid, DNA dan protein sehingga akan mempengaruhi fungsi sel. Dengan demikian, skema pertahanan menjadi penting untuk kelangsungan hidup sel dari mekanisme apoptosis atau nekrosis. Stres yang memicu kesalahan pelipatan protein atau tidak terlipat dengan benar dianggap sebagai sinyal proksimal untuk *heat stress response* (HSR) melalui suatu mekanisme aktivasi *heat shock factor* (HSF) dan ekspresi *heat shock protein* (HSP) (Valko *et al.*, 2006; Agarwal *et al.*, 2012; Padmini *et al.*, 2012; Surai, 2015).

Ekspresi HSP memiliki peran penting dalam pemulihan dan pemeliharaan sel-sel dari stres dan sitoproteksi. Peningkatan ekspresi HSP yang berlebihan ditemukan pada banyak penyakit dan dapat digunakan secara ekstensif sebagai biomarker molekuler pada penelitian *biomonitoring* dan *toxicological* (Padmini and Geetha, 2008; Bhattacharya *et al.*, 2012).

Salah satu HSP atau dikenal juga sebagai protein stres yang dominan diinduksi dalam sel adalah *heat shock protein 90* (HSP90). Dalam keadaan nonstres, jumlah HSP90 berlimpah dalam sel yaitu sekitar 1-2% dari total seluruh protein dan dapat ditemukan dalam sitosol, nukleus dan retikulum endoplasma sel. HSP90 berfungsi sebagai anti-apoptosis dan memiliki fungsi *chaperone* yaitu pemeliharaan kelangsungan hidup sel setelah terjadi berbagai keadaan patologis

seperti proses terjadinya disfungsi endotel pada preeklamsia (Padmini *and* Geetha, 2008; Jing *et al.*, 2012; Surai, 2015).

Hasil studi Padmini *et al.* (2012) menyatakan bahwa terjadi peningkatan yang sangat signifikan ekspresi HSP90 dalam sel endotel pada preeklamsia dibandingkan dengan sel endotel normotensif ($p < 0,01$). Kadar HSP90 meningkat untuk menanggapi berbagai rangsangan stres dan mengembalikan homeostasis protein pada jaringan plasenta selama kejadian disfungsi endotel pada preeklamsia sebagai salah satu mekanisme anti-apoptosis untuk pertahanan kelangsungan hidup sel (Padmini *et al.*, 2012; Padmini *and* Lavanya *et al.*, 2014).

Studi terbaru menunjukkan bahwa HSP90 sebagai protein stres memainkan peran penting dalam regulasi sejumlah jalur sinyal inflamasi. HSP90 juga dapat bersifat merangsang respon imunitas inflamasi sistemik yang membahayakan kelangsungan kehamilan. Pada kasus preeklamsia, peningkatan kadar HSP90 merupakan penanda suatu hipoksia, stres oksidatif dan inflamasi sistemik (Padmini *et al.*, 2012; Yan *et al.*, 2013; Osorio-Caballero *et al.*, 2015).

Hipoksia dan stres oksidatif yang terjadi pada preeklamsia tidak hanya meningkatkan produksi HSP90, namun juga akan menstimulasi peningkatan produksi IL-1 melalui salah satu jalur sinyal aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- B). IL-1 diproduksi oleh monosit/makrofag dan sel endotel. IL-1 merupakan mediator penting dalam respon imunitas inflamasi sistemik pada preeklamsia. Peningkatan kadar IL-1 dapat merangsang terjadinya disfungsi endotel melalui peningkatan pelepasan substansi vasokonstriktor seperti endotelin dan menurunnya substansi vasodilator seperti nitrit oksida oleh sel endotel sehingga menyebabkan kerusakan vaskuler sistemik yang bermanifestasi menjadi

sindrom preeklamsia seperti hipertensi, proteinuria dan edema (Deanfield *et al.*, 2007; Molvarec *et al.*, 2010; Gupta and Chari, 2015; Osorio-Caballero *et al.*, 2015).

Telah banyak laporan yang menyatakan bahwa IL-1 meningkat pada kehamilan dengan preeklamsia. Temuan oleh Kalinderis *et al.* (2011) yang melaporkan adanya peningkatan kadar serum IL-1 pada preeklamsia dibandingkan dengan normotensif ($p < 0,001$). Sedangkan Siljee *et al.* (2013) melaporkan bahwa IL-1 meningkat secara signifikan dalam serum preeklamsia pada trimester pertama kehamilan ($p < 0,05$) dan sitokin ini dapat digunakan sebagai indikasi untuk skrining dan intervensi preeklamsia.

Sebaliknya, Lin *et al.* (2012) dan Szarka *et al.* (2010) melaporkan bahwa IL-1 tidak berbeda antara kehamilan normal dengan preeklamsia. Demikian juga hasil studi Casart *et al.* (2007) yang menemukan bahwa tidak ada peningkatan serum IL-1 secara signifikan pada trimester ketiga kehamilan dengan preeklamsia. Tetapi studi ini tidak disetujui secara penuh karena mungkin diperlukan nilai prediktif IL-1 dalam penelitian preeklamsia selanjutnya (Siljee *et al.*, 2013).

Oleh karena masih dijumpai adanya kontroversi pendapat dan temuan mengenai IL-1 pada preeklamsia dan masih sedikitnya penelitian tentang HSP90 pada preeklamsia dan kehamilan normal, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan kadar serum *Heat Shock Protein* 90 (HSP90) dan Interleukin-1 (IL-1) pada preeklamsia dan kehamilan normal.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar serum *Heat Shock Protein* 90 (HSP90) dan Interleukin-1 (IL-1) pada preeklamsia dan kehamilan normal ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membandingkan kadar serum *Heat Shock Protein* 90 (HSP90) dan Interleukin-1 (IL-1) pada preeklamsia dan kehamilan normal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar serum HSP90 pada preeklamsia dan kehamilan normal.
2. Mengetahui rerata kadar serum IL-1 pada preeklamsia dan kehamilan normal.
3. Membandingkan kadar serum HSP90 pada preeklamsia dan kehamilan normal.
4. Membandingkan kadar serum IL-1 pada preeklamsia dan kehamilan normal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan serta memberikan sumbangan ilmiah dalam memperkuat literatur mengenai patogenesis preeklamsia yang berkaitan dengan

kadar HSP90 dan IL-1 sebagai faktor yang memicu terjadinya disfungsi endotel.

2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan informasi bagi upaya pengembangan keilmuan yang terkait dan dapat menjadi masukan mengenai kadar serum HSP90 dan IL-1 sebagai prediktor preeklamsia.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan penelitian selanjutnya dengan menggunakan marker atau variabel lain yang berkontribusi terhadap deteksi preeklamsia.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dokumentasi institusi dan bahan bacaan mahasiswa sehingga dapat menjadi dasar studi selanjutnya.

1.4.3 Bagi Pelayanan Kebidanan dan Masyarakat

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan *antenatal care* (ANC) dengan usaha promotif dan preventif terhadap faktor risiko preeklamsia.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi suatu parameter alternatif dalam membantu mendeteksi dan menegakkan diagnosis dini terhadap kasus preeklamsia melalui pemeriksaan klinis dan laboratoris.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan meningkatkan peran serta masyarakat untuk mengenali risiko preeklamsia.

1.5 Hipotesis Penelitian

1. Kadar serum HSP90 pada preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal.
2. Kadar serum IL-1 pada preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal.

