

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklamsi merupakan masalah dalam kehamilan dimana angka morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal masih tinggi (Cunningham *et al.*, 2014). Angka kejadian preeklamsi di negara berkembang dilaporkan sekitar 5-8% (Duley *et al.*, 2006; Huppertz, 2008), sedangkan menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2005 yaitu 0,51%-38,4%. Kejadian preeklamsi ditemukan sebanyak 2-8% dari seluruh kehamilan dan sebagai penyebab utama kesakitan dan kematian maternal maupun perinatal di seluruh dunia (Jeyabalan., 2013). Kematian maternal akibat preeklamsi di negara industri lebih tinggi yaitu sekitar 16%, sementara di Afrika dan Asia sebanyak 9% (Hutcheon *et al.*, 2011).

Kasus preeklamsi di Indonesia menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian ibu setelah perdarahan (Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia 2007). Berdasarkan data rekam medik dan laporan tahunan Bagian Obstetri Ginekologi di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, pada tahun 2015 sampai 2016, angka kejadian preeklamsi meningkat di atas 10 persen. Angka kematian ibu adalah 228 per 100.000 kelahiran hidup, jika dibandingkan dengan target yang telah dicapai oleh pemerintah pada tahun 2010 sebesar 125/100.000 kelahiran hidup angka tersebut masih tergolong tinggi. Kasus preeklamsi di RS. Dr. M. Djamil Padang terus meningkat disetiap tahunnya. Pada tahun 2014 terdapat sekitar 175 pasien preeklamsi dari 1100 pasien ibu hamil atau sekitar 15,9% dan tahun 2015 terdapat sekitar 175 pasien preeklamsi dari total 650 pasien ibu hamil

atau sekitar 26,9%. Di tahun 2016 mencapai 60% dari total pasien ibu hamil sehingga terjadi kenaikan 2 kalinya dari tahun sebelumnya.

Angka kejadian preeklamsi yang masih tinggi dan tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir, menyebabkan masih banyak hal yang perlu diketahui mengenai preeklamsi, terutama menyangkut etiologinya. Data dalam beberapa dekade terakhir, tidak terjadi penurunan angka kejadian preeklamsi yang signifikan, bahkan di negara maju sekalipun, komplikasi masih kerap terjadi dan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas bagi ibu dan janin. Karena itu, melakukan pemantauan yang ketat terhadap kondisi ibu dan janin menjadi sangat penting sehingga upaya pencegahan komplikasi preeklamsi tahap lanjut yang mungkin terjadi (Davitson *et al.*, 2004; Hallak., 2005; Noris *et al.*, 2005; Cunningham *et al.*, 2014).

Preeklamsi disebabkan oleh multifaktor antara lain faktor imunologi, genetik, epigenetik, lingkungan, biokimia, serta faktor inflamasi sebagai salah satu dasar dari preeklamsi namun masih banyak diperdebatkan oleh para ahli (Robert *et al.*, 2004; Stepan *et al.*, 2006; Chelbi and Vaiman., 2007). Meskipun telah banyak penelitian secara mendalam untuk mencari penyebab dan patogenesis dari preeklamsi, namun penyebab pasti dari preeklamsi masih belum diketahui. Banyak penelitian yang membuktikan bahwa kelainan dasarnya berasal dari plasenta serta disfungsi endotel sebagai patofisiologi utama dari preeklamsi. Penyebab terjadinya disfungsi endotel masih belum jelas dan terdapat beragam hipotesis yang berusaha menjelaskan hal ini (Lyall and Greer., 1996; Van Wijk., 2000; Granger *et al.*, 2001; Roeshaldi., 2004; Stepan *et al.*, 2006;).

Penyakit pembuluh darah dan keadaan dimana jumlah trofoblas berlebih dapat mengakibatkan ketidakmampuan invasi trofoblas terhadap arteri spiralis pada awal trimester satu dan trimester dua. Hal ini akan menyebabkan arteri spiralis tidak dapat berdilatasi sempurna sehingga mengakibatkan menurunnya aliran darah di plasenta. Berikutnya akan terjadi stress oksidasi, peningkatan hipoksia yang dapat terjadi di berbagai organ. Proses *remodelling* arteri spiralis tidak terjadinya sebagaimana mestinya pada preeklamsi. Kegagalan dari proses ini menghalangi respons yang adekuat terhadap meningkatnya aliran darah seiring dengan perkembangan kehamilan, sehingga terjadi penurunan perfusi utero-plasenta dan ketidakseimbangan pro- dan antiangiogenik. Hal ini mengakibatkan terjadi iskemia pada vaskuler plasenta (Lyall *and* Greer., 1996; Yuan *et al.*, 2005).

Iskemik plasenta juga menyebabkan peningkatan kadar *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFLT1), *soluble endoglin* (sENG) dan penurunan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Ahmad and Ahmed., 2004; Stepan *et al.*, 2006; Maynard *et al.*, 2003). sFLT1 dan sENG merupakan suatu antagonis dari VEGF dan *placental growth factor* (PlGF). sFLT1 ini merupakan antiangiogenik yang dihasilkan oleh plasenta yang mengalami hipoksia (Shibuya., 2001; Yuan *et al.*, 2005).

Gen *fms-like tyrosine kinase 1* (FLT1) terletak pada kromosom 13q12 dengan panjang 193,4 kb (Beeghly-Fadiel *et al.*, 2011). Gen ini berperan sebagai faktor penyebab terjadinya kerusakan endotel pada preeklamsi (Raijmakers.,2007). Gen FLT1 pada preeklamsi melepaskan domain ekstraselularnya ke sirkulasi berupa sFLT1. Peningkatan ekspresi gen FLT1 akan meningkatkan pelepasan kadar sFLT1, sehingga terjadi perubahan integritas

endotel pembuluh darah. Perubahan ini menyebabkan kerusakan sawar darah otak, terjadi edema otak, kerusakan hepar dan glomerulus (Lo *et al.*, 1999; Coomarasamy *et al.*, 2003; Chappell and Morg, 2006).

Peneliti terdahulu melaporkan kadar sFLT1 pada preeklamsi lebih tinggi dibanding wanita hamil normal, sedangkan pada wanita dengan preeklamsi berat mempunyai kadar sFLT1 lebih tinggi dibandingkan preeklamsi ringan (Leo *et al.*, 2000). Penelitian secara *in vitro* dilaporkan bahwa sFLT1 mempengaruhi invasi dan diferensiasi sitotrofoblas. Faktor-faktor lain seperti genetik, imunologis dapat menyebabkan plasentasi abnormal, peningkatan sFLT1, penurunan PlGF dan VEGF yang mengakibatkan ketidakseimbangan angiogenesis. Kemudian terjadi kegagalan invasi trofoblas serta *remodelling* fisiologis arteri spiralis sehingga terjadi hipoksia plasental yang makin meningkatkan kadar sFLT1, sehingga terjadi disfungsi endotelial maternal yang ujungnya muncul preeklamsi (Farina *et al.*, 2004; Staun-Ram and Shalev, 2005).

Endoglin (ENG) merupakan koreseptor *transforming growth factor* (TGF)- 1 dan - 3 yang banyak diekspresikan di sel endotel vaskular (Staun-Ram and Shalev, 2005). Gen ini berlokasi pada kromosom 9q34.11 dengan jumlah basa sebanyak 39.757 bp dan 658 asam amino (Fernández-Ruiz *et al.*, 1993). ENG pada preeklamsi melepaskan domain ekstraselularnya ke sirkulasi berupa *soluble* endoglin (sENG) yang dapat menghambat sinyal TGF- 1 pada pembuluh darah (Staun-Ram and Shalev, 2005).

Penelitian terbaru mengindikasikan bahwa ekspresi ENG meningkat pada plasenta preeklamtik, disertai tingginya kadar sENG (Venkatesha *et al.*, 2006). berhubungan juga dengan onset preeklamsi (Robinson and Johnson, 2007).

Pemberian sFLT1 dengan sENG pada tikus hamil menimbulkan penyakit seperti preeklamsi, hal ini memberi dugaan bahwa sFLT1 bekerja harmonis dengan sENG dalam menginduksi sindrom ini. Produksi gen ENG yang berlebihan pada pasien preeklamsi menyebabkan peningkatan sENG di sirkulasi maternal yang pada gilirannya menyebabkan disfungsi endotel, menimbulkan preeklamsi dan pertumbuhan janin terhambat (PJT) (Levine *et al.*, 2004). Peningkatan kadar sENG sirkulasi ini juga terbukti berhubungan dengan derajat keparahan preeklamsi. Penelitian pada mencit dengan embrio yang mati di pertengahan kehamilan akibat kelainan jantung dan vaskular menunjukkan sEng turut mempengaruhi morfogenesis vaskular (Li *et al.*, 1999; Lo *et al.*, 1999).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) dan *Placental growth factor* (PlGF) merupakan mediator lokal angiogenesis penting dalam plasenta. Perubahan konsentrasinya dalam sirkulasi dapat menunjukkan keabnormalan perkembangan plasenta yang mengarah pada terjadinya preeklamsi (Farina *et al.*, 2004; Levine., 2004; Venkatesha *et al.*, 2006). Konsentrasi VEGF dan PlGF dalam sirkulasi menurun pada penderita preeklamsi, hal ini menyebabkan peningkatan resistensi arteri miometrium (Staun-Ram *and* Shalev., 2005). Tingginya serum sFLT1 dan rendahnya serum PlGF bebas dan VEGF bebas telah ditemukan pada preeklamsi (Hubel *and* Robert., 1999; Al-Ghafra *et al.*, 2006; Wright *and* Burton., 2009; Purwosunu *et al.*, 2009). Penurunan kadar VEGF dan PlGF ini sebagai salah satu penyebab preeklamsi. Iskemia uteroplacenta mengakibatkan terjadi hipoksia, karena aliran darah ke tempat implantasi berkurang, serta terjadinya pelepasan radikal bebas dan renin. Radikal bebas akan bekerja pada asam lemak tidak jenuh dan menghasilkan suatu peroksida lemak.

Peroksida lemak ini akan merusak sel-sel tubuh dan salah satu sel-sel tubuh yang akan dirusak adalah sel-sel endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel akan mengganggu fungsi fisiologis endotel sehingga melepaskan zat-zat vasoaktif yang dapat menyebabkan terjadinya vasokonstriksi atau vasospasme (Lyall *et al.*, 1996; Granger *et al.*, 2001; Yuan *et al.*, 2005).

Radikal bebas dapat menginduksi terjadinya disfungsi endotel yang merupakan patofisiologi klinis utama pada preeklamsi, yaitu hipertensi dan proteinuria (Granger *et al.*, 2001). Peningkatan stress oksidatif pada preeklamsi telah dihipotesiskan sebagai etiologi sindrom preeklamsi. Peningkatan ini akan menyebabkan kerusakan lipid, protein dan DNA, serta menurunnya kapasitas individual dari total antioksidan. Preeklamsi dapat dipengaruhi oleh ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan yang beredar di darah dan plasenta (Raijmakers, 2007). Stress oksidatif terjadi karena adanya gangguan keseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan.

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan, secara kimia dapat diartikan sebagai senyawa pemberi elektron. Kerja dari antioksidan yaitu melalui mekanisme pencegah dan pemutus reaksi rantai. Antioksidan telah banyak ditemukan di alam dan telah diteliti manfaatnya terhadap beberapa penyakit. Beberapa peneliti telah membuktikan bahwa antioksidan dapat menurunkan risiko preeklamsi seperti pemberian vitamin E, vitamin C dan likopen pada ibu hamil dapat mencegah preeklamsi (Chappell *et al.*, 1999; Jeyabalan *and* Caritis, 2006; Poston *et al.*, 2006).

Likopen merupakan antioksidan kuat karena mempunyai ikatan konjugasi ganda. Likopen termasuk kerotenoid lipofilik yang bersifat katalitik yang efektif

sebagai antioksidan dan prooksidan. Penelitian yang dilakukan secara *in vitro* memberikan perlindungan lipoprotein membran sel, DNA dan sel vaskuler terhadap paparan oksidan (Wilcox *et al.*, 2003; Basu and Imrhan, 2007; Srinivasan *et al.*, 2007). Likopen merupakan antioksidan kuat yang banyak terdapat dalam tomat, semangka, jambu biji merah, pepaya, anggur merah dll. Makanan ini mudah didapat dan sering dikonsumsi manusia. Struktur kimia likopen merupakan suatu senyawa yang kaya elektro dan tidak stabil sehingga mudah bereaksi dengan oksigen dan peroksida serta senyawa radikal bebas. Manfaat likopen telah banyak dibuktikan untuk pencegahan kanker prostat, kanker paru akibat merokok, penderita katarak, kelainan jantung, endometriosis, osteoporosis dll (Mayne, 1996; Gerster, 1997; Cohen *et al.*, 2003; Rao, 2000).

Berdasarkan latarbelakang, diasumsikan bahwa pada penderita preeklamsi terjadi peningkatan kadar sFlt-1 dan penurunan kadar PlGF. Hal ini yang menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas dan MDA sehingga terjadi stres oksidatif yang menyebabkan sel trofoblas mengalami apoptosis berlebihan dan berakhir dengan disfungsi endotel. Likopen sebagai antioksidan kuat diasumsikan dapat mencegah terjadinya preeklamsi dengan cara berikatan dengan oksidan yang ada, sehingga menurunkan kadar MDA dan sFlt-1, serta meningkatkan kadar PlGF. Risiko kerusakan endotel dapat ditekan dengan memperbaiki sel trofoblas sehingga preeklamsi dapat dicegah. Untuk membuktikan asumsi tersebut akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh likopen terhadap kadar sFlt-1, PlGF dan MDA pada sel trofoblas plasenta yang diinduksi dengan serum preeklamsi secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang, dapat dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut:

1. Berapa LC_{50} likopen pada sel trofoblas?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian likopen terhadap kadar sFLT1 pada sel trofoblas preeklamsi?
3. Apakah terdapat pengaruh pemberian likopen terhadap kadar PLGF pada sel trofoblas preeklamsi?
4. Apakah terdapat pengaruh pemberian likopen terhadap kadar MDA pada sel trofoblas preeklamsi?

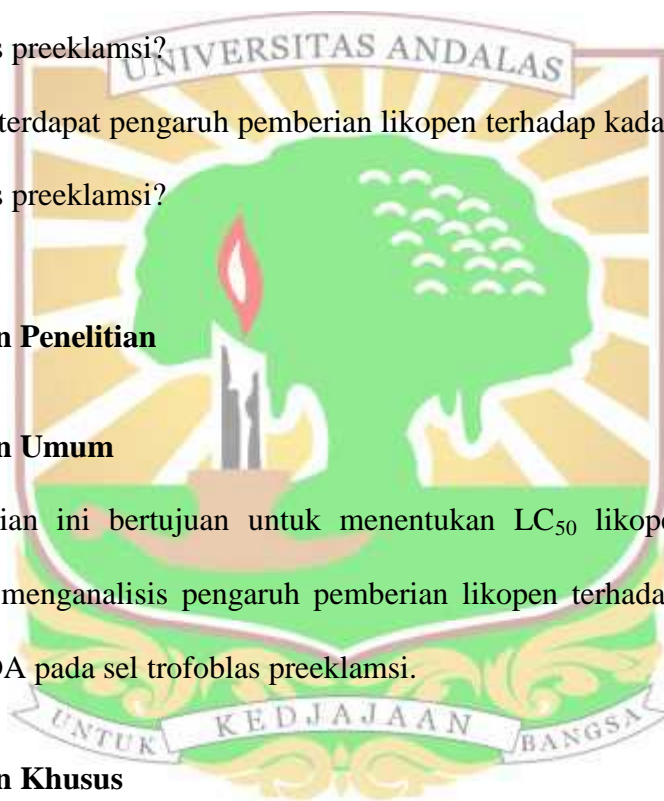
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan LC_{50} likopen terhadap sel trofoblas dan menganalisis pengaruh pemberian likopen terhadap kadar sFLT1, PLGF, dan MDA pada sel trofoblas preeklamsi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan LC_{50} likopen pada sel trofoblas.
2. Menganalisis pengaruh pemberian likopen terhadap kadar sFLT1 pada sel trofoblas preeklamsi.
3. Menganalisis pengaruh pemberian likopen terhadap kadar PLGF pada sel trofoblas preeklamsi.



4. Menganalisis pengaruh pemberian likopen terhadap kadar MDA pada sel trofoblas preeklamsi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Diharapkan penelitian ini dapat menambah kasanah ilmu pengetahuan tentang efek likopen sebagai antioksidan untuk mencegah terjadinya preeklamsi.

2. Bagi Praktisi

Penelitian ini dapat diharapkan dapat memberikan pertimbangan bagi klinisi untuk memberikan suplemen yang mengandung likopen dalam pengobatan dan pencegahan terjadinya preeklamsi, sehingga dapat memberikan pelayanan yang optimal pada penderita preeklamsi dan mengurangi angka kesakitan dan kematian ibu hamil karena kasus preeklamsi.

3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dengan mengonsumsi likopen sebagai antioksidan selama kehamilan, dapat mencegah atau mengurangi risiko terjadinya preeklamsi pada ibu hamil, sehingga dapat menurunkan angka morbiditas serta mortalitas maternal dan perinatal

