

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklamsia adalah salah satu penyakit yang dapat mengancam jiwa dan terjadi pada semua ibu hamil. Di negara maju Preeklamsia (PE) menjadi penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas bagi ibu dan janin, diperkirakan setiap tahunnya mencapai 50.000-60.000 ibu meninggal di karenan PE. Tahun 2015 rasio Angka Kematian Ibu (AKI) di negara maju diketahui 12 per 100.000 kelahiran hidup sedangkan di negara berkembang mencapai 239 per 100.000 kelahiran hidup, ini merupakan suatu perbandingan yang sangat jauh, sementara menurut WHO (2016), hampir semua (99%) kasus kematian ibu terjadi di negara berkembang. Angka kematian ibu di Indonesia jauh lebih tinggi bila dibandingkan negara di Asia Tenggara (Wibowo *et al.*, 2016).

Angka Kematian Ibu dan Angka Kematian Bayi merupakan salah satu indikator dari pembangunan kesehatan dalam Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional pada tahun 2015-2019

dan Sustainable Development Goals (SDGs). Melihat dari hasil Survei Penduduk Antar Sensus (SUPAS) pada tahun 2015, Angka kematian ibu mencapai 305/100.000 kelahiran hidup dan Angka kematian bayi 22,23/1000 kelahiran hidup. Di Kota Padang angka kematian ibu tahun 2016 adalah 120 per 100.000 kelahiran hidup. Kedua data diatas menunjukkan suatu penurunan, akan tetapi masih jauh dari target Millenium Development Goals (MDGs) apalagi mengacu pada target yang ditetapkan oleh SDGs saat ini yaitu 70/100.000 kelahiran hidup. Dilihat dari penyebab kematian ibu sangatlah beragam dimana kematian ibu di Indonesia masih didominasi oleh perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (HDK) sebanyak 25%, serta infeksi (12%). Di Indonesia persentasi hipertensi pada ibu hamil dari tahun 2010 (21,5%) hingga 2015 (28,8%) mengalami peningkatan, sedangkan di Sumatra Barat angka kematian ibu disebabkan oleh hipertensi, preeklamsia dan eklamsia mencapai 44,8%. Data dari Dinas Kesehatan Kota Padang, angka kematian ibu hamil pada tahun 2015 telah mengalami penurunan menjadi 17,65 % dari tahun 2014 (43,75%) namun pada tahun 2016 dan 2017 mengalami peningkatan kembali dengan persentase 20% dan



25%. Sementara di Rumah Sakit Pemerintah Dr. M. Djamil Padang yang merupakan pusat rujukan untuk wilayah Sumatera Bagian Tengah, rumah sakit tipe A pendidikan dan penelitian serta sebagai penyedia pelayanan kesehatan, diketahui angka kejadian preeklamsia berat terus mengalami peningkatan dari tahun 2014 sebanyak 20,14 %, tahun 2015 meningkat sebanyak 32,5 %, dan tahun 2016 sebanyak 33 % (Medical Record RSUP. Dr. M. Djamil Padang, 2017).

Preeklamsia dapat digambarkan sebagai dua penyakit yang berbeda berdasarkan usia kehamilan, PEAD berkembang sebelum kehamilan 34 minggu, dan PEAL yang berkembang pada atau setelah usia kehamilan 34 minggu (Gulec *et al.*, 2013 ; Raymond and Peterson, 2011). Terdapat perbedaan yang mendasar antar PEAD dan PEAL, diantaranya adalah PEAD terkait dengan gangguan invasi trofoblas dan kegagalan remodeling arteri spiralis. Angka kejadiannya 5-20 % dari seluruh kasus preeklamsia berat, namun sering menimbulkan gejala klinis yang berat dengan adanya tanda-tanda terjadinya gangguan pertumbuhan janin, sedangkan PEAL disebabkan oleh peningkatan kerentanan pembuluh darah ibu dengan keadaan

inflamasi terhadap kehamilan normal atau atherosis plasenta yang awalnya berkembang dengan normal yang sering dihubungkan dengan faktor ekstrinsik seperti adanya ukuran plasenta yang besar dan luas (diabetes, kehamilan multiple, anemia) dan dengan keadaan pertumbuhan janin yang baik. Angka kejadian pada PEAL 80% dari kasus preeklamsia (Raymond and Peterson, 2011; Costa *et al.*, 2011 ; Berthold, 2008). Preeklamsia awitan dini mendapatkan banyak perhatian peneliti dari pada Preeklamsia awitan lambat (Mbah *et al.*, 2010). Menurut Yusrawati (2014), Preeklamsia awitan dini memiliki prognosis yang lebih buruk pada ibu dan janin karena terdapatnya restriksi terhadap pertumbuhan janin.

Menurunkan morbiditas, mortalitas maternal dan perinatal terhadap preeklamsia dibutuhkan upaya pencegahan secara dini, upaya ini memerlukan pengetahuan mengenai patofisiologi preeklamsia, metode melakukan deteksi dini, dan bagaimana melakukan intervensi terhadap gejala-gejala yang terjadi. Preeklamsia dikenal sebagai *The Disease of Theories*, dalam teori ini banyak dijelaskan etiologi Preeklamsia, namun penyebab yang pasti masih belum diketahui. Bukti menunjukkan bahwa sentral

dari patofisiologi preeklamsia adalah ketidak seimbangan antara peran faktor angiogenik dan faktor antiangiogenik. sFlt-1 merupakan varian reseptor flt-1 untuk faktor pertumbuhan plasenta, dan faktor pertumbuhan endotel vaskuler, merupakan protein antiangiogenik dan diproduksi oleh plasenta yang dapat menyebabkan disfungsi endotel sistemik (Lok *et al.*, 2008). Soluble endoglin (sEng) juga merupakan protein antiangiogenik diidentifikasi dari plasenta yang menghambat sinyal TGF- β 1 dalam pembuluh darah dan menginduksi permeabilitas pembuluh darah, sementara PlGF merupakan faktor proangiogenik yang juga dihasilkan oleh plasenta, memiliki aktivitas mitogenik yang lemah dan berpengaruh pada permeabilitas pembuluh darah, namun juga berpotensi terhadap aksi VEGF pada sel endotel dan permeabilitas vaskuler (Powe *et al.*, 2011). Terjadinya peningkatan produksi faktor antiangiogenik, sFlt-1 dan s-Eng, serta penurunan tingkat sirkulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular bebas, berkontribusi pada patofisiologi PE. (Cheng, He & Fu, 2016).

Kesimpulan dari beberapa penelitian tentang biomarker antiangiogenik dan angiogenik antara lain yang dilakukan oleh

Villa *et al.*, (2013) dan Rahmi Laila *et al.*, (2016) mengenai sFlt-1 bahwa kadar serum sFlt-1 pada PEAD lebih tinggi dibandingkan PEAL. Hasil dari penelitian oleh Akbar *et al.*,(2017) didapatkan kadar serum soluble Endoglin (sEng) secara bermakna lebih tinggi pada PEAD dibandingkan dengan PEAL ($47,65 \pm 40,17$ vs $13,46 \pm 9,48$). Sedangkan rerata serum PIGF pada kelompok PEAD ($53,03 \pm 38,07$ pg/mL) lebih rendah dari pada PEAL ($241,80 \pm 192,83$ pg/mL) dengan $p < 0,0001$ (Ekapatria, *et al.*, 2012).

Phipps *et al.*,(2016) mengemukakan sudah banyak kemajuan yang telah dicapai dalam dekade terakhir ini seperti penggunaan biomarker, beberapa biomarker sudah melalui review dari WHO seperti marker Angiogenik, Immunologik, marker metabolik dan endokrin yang dapat memprediksi terjadinya Preeklamsia. Menurut Andaras *et al.*,(2010) pengembangan deteksi dan prediksi PE tampaknya lebih mengarah ke molekul sFlt-1, sEng dan PIGF. Sanchez-Aranguren *et al.*,(2014) dan Salan, (2017) menyatakan penentuan konsentrasi faktor angiogenik (sFlt-1, sEng) dan antiangiogenik (PIGF) plasma atau serum ibu telah diusulkan sebagai parameter

yang mempunyai kekuatan prediksi lebih baik dan akurat yang dapat membantu mengidentifikasi wanita yang berpotensi mengalami preeklamsia.

Masih sedikitnya penelitian mengenai biomarker angiogenik yang menilai ketiga faktor (sFlt-1, sEng dan PIGF) yang dikatakan berkontribusi pada patofisiologi Preeklamsia, maka penulis tertarik untuk mengetahui dan melakukan penelitian tentang perbedaan kadar sFlt-1, s-Eng, PIGF pada PEAD dan PEAL.

1.2 Rumusan Masalah

Pernyataan penelitian yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Apakah ada perbedaan kadar *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL)?
2. Apakah ada perbedaan kadar *soluble Endoglin* (s-Eng) antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL)?

3. Apakah ada perbedaan kadar *placental growth factor* (PIGF) antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL)?

1.3 Tujuan Penelitian.

1.3.1 Tujuan Umum.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1), *soluble Endoglin* (sEng), *Placental Growth Factor* (PIGF) antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL).

1.3.2 Tujuan Khusus.

- a. Mengetahui perbedaan kadar *soluble fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1) antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL).
- b. Mengetahui perbedaan kadar *soluble Endoglin* (sEng) antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL).
- c. Mengetahui perbedaan kadar *Placental Growth Factor* (PIGF) antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan lambat (PEAL).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah khususnya mengenai patofisiologis kehamilan preeklamsia pada awitan dini dan Awitan lambat.

1.4.2 Bagi Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar bagi para klinis dalam hal memprediksi, menegakan diagnosis dini dan mengelolah kehamilan preeklamsia sesuai dengan waktu terjadinya/Awitan (Dini atau Lambat).

1.5 Hipotesis Penelitian

- 1.5.1 Terdapat perbedaan kadar *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) antara Preeklamsia Awitan Dini (PEAD) dengan Preeklamsia Awitan Lambat (PEAL).
- 1.5.2 Terdapat perbedaan kadar *soluble Endoglin* (sEng) antara Preeklamsia Awitan Dini (PEAD) dengan Preeklamsia Awitan Lambat (PEAL).



1.5.3 Terdapat perbedaan kadar *Placental Growth Factor* (PIGF) antara Preeklamsia Awitan Dini (PEAD) dengan Preeklamsia Awitan Lambat (PEAL).

