

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklamsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin. *The World Health Organization* (WHO) melaporkan angka kematian yang disebabkan oleh preeklamsia sebesar 16% di negara berkembang. (Cunningham, 2014). Preeklamsia mengakibatkan 3 – 25 kali lipat peningkatan risiko komplikasi obstetrik yang berat dan merupakan penyebab dari 30-40% kematian perinatal di Indonesia (Roeshadi, 2004).

Angka kejadian preeklamsia berkisar antara 5-10% dari seluruh kehamilan (Cunningham, 2014). Insiden preeklamsia di Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa Barat berkisar antara 2 – 5% dari seluruh kehamilan, dan lebih tinggi lagi yaitu 4 – 18% pada beberapa negara berkembang di Afrika (Villar, 2003). Angka kejadian preeklamsia di Indonesia berkisar antara 3-10% (Roeshadi, 2004).

Data rekam medik pasien yang dirawat di bagian obstetri dan ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2011 mendapatkan kejadian preeklamsia sebanyak 125 kasus (8,31%) dari 1395 persalinan. Angka ini meningkat setiap tahunnya, yaitu sebanyak 193 kasus (11,47%) dari 1.682 persalinan selama tahun 2012, dan sebanyak 206 kasus (12,02%) dari 1.714 persalinan selama tahun 2013 (Rekam medik, 2011; Rekam medik, 2012; Rekam medik, 2013).

Preeklamsia dibedakan menjadi preeklamsia awitan dini (PEAD) (<34 minggu) dan preeklamsia awitan lambat (PEAL) (\geq 34 minggu) berdasarkan usia kehamilan timbulnya manifestasi klinis preeklamsia. PEAD dan PEAL memiliki patogenesis yang berbeda. PEAD sering dihubungkan dengan gangguan perfusi uteroplasenta yang disebabkan oleh gangguan invasi trofoblas, sedangkan PEAL sering dihubungkan dengan adanya faktor ekstrinsik dan faktor maternal (Wikstrom, 2007; Valensise, 2008; Soto, 2010).

Preeklamsia merupakan suatu *protean syndrome*, di mana beberapa sistem organ bisa lebih dipengaruhi dibandingkan dengan sistem organ yang lain. Preeklamsia terutama ditandai dengan hipertensi dan proteinuria, atau dapat disertai

dengan abnormalitas hasil pemeriksaan laboratorium yaitu fungsi ginjal, hepar, atau hemostasis setelah kehamilan 20 minggu (Ullah, 2008; Cunningham, 2014).

Analisis faktor resiko preeklamsia diperlukan untuk mengurangi dampak buruk kejadian preeklamsia. Salah satu diantara faktor risiko tersebut adalah resistin yang dihubungkan dengan inflamasi dan resistensi insulin, sehingga resistin merupakan faktor resiko maternal yang berhubungan dengan kejadian preeklamsia awitan lambat (Olusi, 2000; Park, 2013; Benomar, 2013).

Resistin adalah *adipose tissue specific secretory factor* (ADSF), merupakan suatu hormon yang disekresi oleh jaringan adiposa yang menginduksi resistensi insulin di otot dan hati. Resistin distimulasi oleh keadaan inflamasi yang menghasilkan sitokin proinflamasi. Resistin kemudian berperan untuk timbulnya berbagai keadaan inflamasi seperti penyakit jantung koroner, penyakit ginjal kronis, dan sirosis hepatitis, serta resistensi insulin pada diabetes mellitus melalui aktivasi sitokin proinflamasi yang berbeda-beda tergantung organ yang dipengaruhi (Millo, 2004; Park, 2013).

Preeklamsia berhubungan dengan inflamasi dan resistensi insulin yang dipengaruhi oleh resistin. Resistin lebih terkait dengan PEAL karena merupakan faktor maternal, sehingga diperkirakan kadar resistin akan meningkat pada PEAL (Millo, 2004; Park, 2013).

Haugen (2005), Al-Refai (2012), El-Refai (2014), dan Noureldeen (2014) melaporkan peningkatan kadar serum resistin berhubungan dengan respon inflamasi sistemik dan resistensi insulin yang keduanya meningkat pada preeklamsia dibandingkan hamil normal. Yusrawati (2015) melaporkan rerata *Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) dan *high sensitivity-C reactive protein* (hs-CRP) lebih tinggi pada kelompok PEAL daripada kelompok PEAD. Dari berbagai penelitian di atas dapat diperkirakan bahwa faktor inflamasi dan resistensi insulin yang dihubungkan dengan kadar resistin lebih dominan pada kelompok PEAL dibandingkan dengan kelompok PEAD.

Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance (HOMA-IR) dapat dipakai sebagai indikator resistensi insulin, tetapi tidak untuk keadaan inflamasi, sebaliknya hs-CRP dapat dipakai sebagai indikator inflamasi, tetapi tidak untuk resistensi

insulin. Resistin diperkirakan bisa menggambarkan dua keadaan tersebut, karena berhubungan dengan resistensi insulin dan inflamasi (Ridker, 1998; Mather, 2001; Ridker, 2001; Diz, 2013; Park, 2013). Berdasarkan latar belakang di atas, penulis ingin melakukan penelitian mengenai perbedaan rerata kadar resistin antara PEAD dengan PEAL.

B. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian: Apakah terdapat perbedaan rerata kadar resistin serum maternal antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan Lambat (PEAL).

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan rerata kadar resistin serum maternal antara preeklamsia awitan dini (PEAD) dengan preeklamsia awitan Lambat (PEAL).

D. Kerangka Pemikiran

Trofoblas merupakan barisan sel pertama yang berdiferensiasi pada hari keenam pasca konsepsi (stadium blastokis) kemudian menginvasi endometrium dan arteri spiralis sejauh satu pertiga miometrium. Gangguan diferensiasi trofoblas memiliki efek berbeda tergantung fase ketika gangguan itu terjadi. Semakin dini gangguan terjadi maka dampaknya akan semakin berat. Gangguan yang terjadi pada differensiasi awal trofoblas selama tahap perkembangan morula menjadi blastokis akan menghasilkan defek yang berat yang bisa menghasilkan kombinasi *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR) dan preeklamsia atau bahkan lebih parah menjadi abortus spontan (Wikstrom, 2007; Huppertz, 2008).

Diferensiasi trofoblas, menjadi dua fenotip yang berbeda; pertama, fenotip vilus akan membentuk sinsitium, kemudian berdiferensiasi menjadi vili pancang (*anchoring villi*) dan vili jonjot (*floating villi*). Vili jonjot berada dalam genangan darah ibu di mana pada sel sinsitiumnya terjadi pertukaran oksigen serta nutrien yang diperlukan embrio dan pembuangan zat sisa metabolisme. Sel Sitotrofoblas pada vili

pancang juga berfusi membentuk sinsitium. Kedua, fenotip ekstravilus bersifat invasif dan berfungsi sebagai *cell surface marker sel endotel* (Wikstrom, 2007; Huppertz, 2008).

Gangguan yang terjadi pada tahap differensiasi trofoblas vilus akan menyebabkan preeklamsia, di mana mekanisme yang terjadi adalah nekrosis dan aponekrosis, sehingga terjadi pelepasan fragmen trofoblas nekrosis yang disebut *Syncytiotrofoblas Microparticles* (STBM) yang bisa terdeteksi dalam jumlah tinggi. Hal ini dikenal sebagai preeklamsia awitan dini (PEAD) yang dipengaruhi oleh faktor intrinsik, di mana menurut Wikstrom (2007) PEAD terjadi sebelum usia kehamilan 34 minggu (Wikstrom, 2007; Huppertz, 2008).

Differensiasi adekuat dari sinsitiotrofoblas yang mengalami apoptosis membentuk suatu *syncytial knots* yang kemudian 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 (Wikstrom, 2007; Huppertz, 2008)

Preeklamsia dapat dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik atau maternal, seperti massa plasenta yang besar (pada diabetes atau kehamilan kembar), atau permukaan plasenta yang luas (pada kondisi hipoksia, anemia, atau ketinggian), akan menyebabkan pelepasan *syncytial knots* yang berlebihan. Wanita hamil dengan faktor resiko maternal, atau dengan reaksi inflamasi yang berlebihan terhadap pelepasan fragmen apoptosis trofoblas menyebabkan sistem klirenya tidak mampu mengatasi peningkatan jumlah fragmen apoptosis. Kedua hal tersebut akan menyebabkan terjadinya nekrosis sekunder dalam darah sehingga menyebabkan gejala klinis preeklamsia yang disebut preeklamsia awitan lambat (PEAL), di mana menurut Wikstrom (2007) PEAL terjadi setelah usia kehamilan 34 minggu (Wikstrom, 2007; Huppertz, 2008).

Resistin merupakan salah satu adipokin yang termasuk dalam keluarga protein kaya sistein yang disebut Found in Inflammatory Zones (FIZZ). Resistin merupakan peptida kaya sistein yang disekresi dari adiposa dan ditemukan dalam sirkulasi dengan berat molekul 12.5 kDa. Resistin dikenal juga sebagai *Adipose*

Tissue Specific Secretory Factor (ADSF), merupakan suatu hormon yang disekresi jaringan adiposa yang menginduksi resistensi insulin di otot dan hati (Stejskal, 2002; Rong-Ze, 2003; Millo, 2004; Ronti, 2006)

Resistin distimulasi oleh keadaan inflamasi yang menghasilkan sitokin proinflamasi seperti *Tumor Necrosing Factor- α* (TNF- α), Interleukin—6 (IL-6), dan IL-1 β . Respon timbulnya resistin masing-masing orang berbeda tergantung pada faktor genetik. Resistin menimbulkan berbagai keadaan inflamasi seperti penyakit jantung koroner, penyakit ginjal kronis, dan sirosis hepatis, serta resistensi insulin melalui aktivasi sitokin proinflamasi yang berbeda-beda tergantung organ yang dipengaruhi (Ronti, 2006; Park, 2013)

Resistensi insulin dan inflamasi adalah dua keadaan yang berhubungan dengan preeklamsia. Kedua faktor ini berhubungan dengan peran resistin melalui pelepasan sitokin proinflamasi, sehingga pengkajian hubungan antara resistin dengan preeklamsia, dijumpai oleh kedua hal tersebut, yang sama-sama merupakan faktor maternal kejadian preeklamsia (Benomar, 2013; Park, 2013).

Resistin berperan dalam jalur inflamasi melalui aktivasi sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi akan mengaktifasi neutrofil menjadi neutrofil elastase, dan Faktor *von Willebrand* sehingga mengakibatkan kerusakan endotel pada preeklamsia (Olusi, 2000; Park, 2013).

Resistin menyebabkan resistensi insulin melalui ikatan dengan *Toll like Receptor 4* (TLR4) yang selanjutnya akan menginisiasi jalur sinyal TLR4 melalui perekrutan molekul adaptor *Toll/Interleukin-1 Receptor Domain-Containing Adaptor Protein* (TIRAP) dan *Myeloid Differentiating Factor 88* (MyD88). Jalur sinyal ini selanjutnya mencetuskan upregulasi IL-6, *Supressor Sitokin Signaling-3* (SOCS-3), dan *Protein-Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP-1B) melalui aktivasi faktor transkripsi yang selanjutnya berkombinasi dengan aktivasi JNK dan p38 MAPK menjadi predisposisi resistensi insulin. Resistin juga mempengaruhi resistensi insulin melalui jalur inflamasi. Sitokin proinflamasi yang berhubungan dengan resistin, khususnya TNF- α meningkat pada resistensi insulin dan bersifat antagonis dengan kerja insulin (Pang, 2006; Park, 2013; Benomar, 2013).

Resistensi insulin pada manusia diperkirakan lebih mempengaruhi jalur PI-3K daripada jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Insulin merupakan vasodilator potensi sedang dan dengan perantara PI-3K *pathway* merangsang produksi *Nitric Oxide* (NO) di sel endotel dan sebagai perantara insulin untuk menstimulasi transpor glukosa ke jaringan termasuk jaringan otot dan jaringan lemak. Pada keadaan resistensi insulin terjadi *Insulin-Mediated Glucose Transport* yang tidak efektif dan gangguan produksi NO akibat defek PI-3K *signaling* (Muniyappa, 2007; Aranguren, 2014).

Preeklamsia berhubungan dengan inflamasi dan resistensi insulin sesuai dengan penelitian yang dilakukan Haugen (2005), Al-Refai (2012), El-Refai (2014), dan Noureldeen (2014). Haugen (2005), melaporkan rerata kadar resistin serum maternal lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal. Hal ini berhubungan dengan rerata HOMA-IR dan sitokin proinflamasi yang meningkat pada preeklamsia dibandingkan hamil normal.

Al-Refai (2012) melaporkan rerata kadar resistin serum maternal lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal. Hal ini berhubungan dengan peningkatan resistensi insulin, di mana ditemukan rerata HOMA IR yang lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal.

El-Refai (2014) melaporkan median kadar resistin serum maternal lebih tinggi pada wanita dengan preeklamsia dibandingkan wanita hamil normal. Resistensi insulin berhubungan dengan peningkatan resistin, di mana ditemukan median HOMA IR yang lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal

Noureldeen (2014), melaporkan rerata kadar resistin serum lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal. Faktor inflamasi berhubungan dengan rerata kadar resistin serum yang lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal, di mana terdapat peningkatan rerata kadar TNF α pada preeklamsia dibandingkan hamil normal

Yusrawati (2015) melakukan penelitian yang membandingkan antara HOMA IR sebagai indikator resistensi insulin dan hs-CRP sebagai indikator inflamasi pada preeklamsia awitan dini dan preeklamsia awitan lambat. Peneliti mendapatkan rerata HOMA-IR lebih tinggi pada PEAL dibandingkan PEAD yaitu $4,86 \pm 5,50$ vs

3,99 ± 5,9, dan rerata hs-CRP yang lebih tinggi pada PEAL dibandingkan PEAD yaitu 38,67 ± 123,08 mg/L vs 26,54 ± 34,7 mg/L. Diperkirakan bahwa faktor inflamasi dan resistensi insulin lebih dominan pada PEAL dibandingkan dengan PEAD.

E. Hipotesis Penelitian

Rerata kadar resistin serum maternal pada preeklamsia awitan lambat (PEAL) lebih tinggi dibandingkan dengan preeklamsia awitan dini (PEAD).

F. Manfaat Penelitian

1. Untuk Keilmuan

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai hubungan antara kadar resistin serum maternal dengan kejadian preeklamsia berdasarkan awitan, terutama pada kejadian preeklamsia awitan lambat (PEAL).

2. Untuk Pelayanan

Meningkatkan pelayanan obstetri dengan adanya pemeriksaan kadar resistin serum maternal pada pasien preeklamsia, untuk mendapatkan analisis faktor resiko resistin terhadap kejadian preeklamsia berdasarkan awitan, terutama pada kejadian preeklamsia awitan lambat (PEAL).

3. Untuk Penelitian

Menggugah minat para peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya mengenai kadar resistin serum maternal sebagai prediktor kejadian preeklamsia berdasarkan awitan, terutama pada kejadian preeklamsia awitan lambat (PEAL).