

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Preeklamsia adalah suatu gangguan multisistem yang terjadi sekitar 3-10% dari seluruh kehamilan dan paling sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas ibu dan janin (Rigo *et al.*, 2006; Salimi *et al.*, 2014). *The World Health Organization* (WHO) melaporkan angka kematian ibu yang disebabkan preeklamsia sebesar 16% di negara berkembang (Cunningham *et al.*, 2014). Berg *et al.*, (2009) melaporkan angka kematian ibu akibat preeklamsia atau eklamsia sebanyak 12,3% dari 4693 persalinan di *United State* dari tahun 1998 sampai 2005. Angka ini mirip dengan kematian ibu di Perancis sebesar 10% dari tahun 2003 sampai 2007. Berdasarkan penelitian *Maternal Fetal Medicine Units (MFMU) network study*, didapatkan insiden preeklamsia 5% pada wanita kulit putih, 9% pada wanita Hispanik, dan 11% pada wanita Afrika – Amerika (Cunningham *et al.*, 2014).

Berdasarkan Survei Penduduk Antar Sensus (SUPAS) tahun 2015, angka kematian ibu di Indonesia masih tinggi sebesar 305 per 100.000 kelahiran hidup, dan preeklamsia masih penyebab kedua tertinggi dari kematian ibu. Kejadian preeklamsia di Indonesia berkisar antara 3-10%, dan merupakan penyebab dari 30-40% kematian perinatal (Roshadi, 2004). Profil Kesehatan Indonesia tahun 2014 melaporkan hampir 30% kematian ibu di Indonesia pada tahun 2010 disebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan (Nursal *et al.*, 2015).

Laporan tahunan Dinas Kesehatan Kota Padang penyebab kematian maternal tahun 2012 dan 2013 adalah preeklamsia-eklamsia, perdarahan, dan infeksi. Pada tahun 2014, penyebab kematian ibu adalah preeklamsia-eklamsia 31,25%, perdarahan 18,75%, dan infeksi 12,5 % (Nursal *et al.*, 2015). Dari data rekam medik RSUP dr M.Djamil Padang pada tahun 2011, didapatkan kejadian preeklamsia sebanyak 125 kasus (8,31%) dari 1395 persalinan. Angka ini meningkat setiap tahun yaitu pada tahun 2012 sebanyak 193 kasus (11,47%) dari 1682 persalinan, dan pada tahun 2013 sebanyak 206 kasus (12,02%) dari 1714 persalinan. Pada tahun 2014 didapatkan angka kejadian preeklamsia sebanyak 20,14% kasus dan terjadi peningkatan pada tahun 2015 dan 2016 yaitu sebanyak 32,5% kasus dan 33% kasus kejadian preeklamsia. Pada tahun 2017 dari bulan Januari-Juni didapatkan jumlah kejadian preeklamsia sebesar 223 kasus (Data Rekam Medis RSUP dr. M. Djamil Padang 2011; Data Rekam Medis RSUP dr. M. Djamil Padang 2012; Data Rekam Medis RSUP dr. M. Djamil Padang 2013; Data Rekam Medis RSUP dr. M. Djamil Padang 2017).

Berdasarkan hasil penelitian Yusrawati (2015), dari 396 orang ibu hamil usia kehamilan  $\geq 20$ -24 minggu didapatkan kejadian preeklamsia berat (10,35%) terdiri dari 29,27% PEAD dan 70,73% PEAL. Penelitian Amelia (2016) di RSUP Dr. M. Djamil Padang dari Oktober 2012 sampai Juli 2013, didapatkan angka kejadian preeklamsia berat/ eklamsia *early* onset adalah 26,1% dan yang *late* onset sebanyak 73,9%.

Preeklamsia dapat dibagi menjadi subklasifikasi: preeklamsia awitan dini (PEAD) dan preeklamsia awitan lambat (PEAL). Risiko angka kematian ibu dan janin pada preeklamsia awitan dini (PEAD) secara signifikan lebih besar

dibandingkan preeklamsia awitan lambat (PEAL), hal ini disebabkan karena sebagian besar terjadi gangguan perfusi plasenta yang berat dan prematuritas (MacKay *et al.*, 2001). Sebagian besar bayi baru lahir dari kehamilan PEAD mengalami prematur dan gangguan pertumbuhan janin terhambat (PJT) (Von *et al.*, 2003; Ogge *et al.*, 2011). Mortalitas perinatal meningkat 10 kali lebih besar pada PEAD dan hanya 2 kali pada PEAL. PEAD terjadi 5-20% dari seluruh kasus preeklamsia yang berkaitan dengan pertumbuhan janin terganggu, patologis fetus, sirkulasi darah uterus yang terganggu, ukuran plasenta kecil, kelahiran preterm, serta mortalitas dan morbiditas neonatus. Sedangkan PEAL sekitar 75-80% dari total kasus preeklamsia yang berkaitan dengan morbiditas maternal (seperti sindrom metabolik, toleransi glukosa terganggu, obesitas, dislipidemia, hipertensi kronik), dengan berat janin normal dan volume plasenta normal (Sulistyowati, 2017).

Meskipun etiologi preeklamsia belum terungkap, secara keseluruhan dasar terjadinya preeklamsia masih dipertimbangkan disebabkan adanya faktor imunologi, genetik, biokimia, inflamasi. Beberapa teori menyebutkan bahwa preeklamsia merupakan akibat dari gangguan respon imun dan hormonal yang berkembang selama masa kehamilan, sehingga menyebabkan gangguan remodeling pembuluh darah uterus dan disfungsi endotel. Variasi genetik dan faktor epigenetik juga ikut mempengaruhi proses diferensiasi trofoblas adanya plasentasi abnormal termasuk invasi arteri spiralis trofoblas yang inkomplit berperan penting sebagai patogenesis dan patofisiologi preeklamsia (Roberts, 2001; Rigo *et al.*, 2006). Berkurangnya perfusi plasenta akan menghasilkan sinyal fetal-plasental yang mempengaruhi metabolisme dan fisiologi maternal yang akan

mempengaruhi perjalanan nutrisi dan pertumbuhan janin. Apabila wanita hamil tidak bisa bertoleransi terhadap sinyal tersebut maka akan menyebabkan terjadinya preeklamsia. Salah satu sinyal kehamilan itu adalah hormon leptin (Laivuori *et al.*, 2006).

Hormon leptin dihasilkan oleh sel adiposa. Selama kehamilan, leptin juga dihasilkan oleh plasenta. Pada kehamilan, terdapat peningkatan signifikan kadar leptin dalam darah maternal, hal ini dikaitkan dengan perubahan berat badan, pengeluaran energi dan status hormonal ibu. Leptin mengatur proses transpor nutrisi plasenta, angiogenesis plasenta, mitogenesis trofoblas dan imunomodulasi yang penting dalam perkembangan janin dan fungsi plasenta yang adekuat (Kharb *et al.*, 2016).

Pada preeklamsia, kondisi hipoksia akan meningkatkan produksi leptin plasenta dengan merangsang gen leptin plasenta pada sel trofoblas. Peningkatan produksi leptin berlebihan berhubungan dengan disfungsi endotel pada preeklamsia, yang diproduksi oleh stress oksidatif pada sel endothelial manusia melalui penumpukan *reactive oxygen species*. Adanya peningkatan leptin pada preeklamsia mungkin merupakan upaya untuk mengatasi resistensi leptin pada plasenta dan memperbaiki ketersediaan nutrisi plasenta (Hoggard *et al.*, 2001; El Shahat *et al.*, 2013).

Kadar leptin dalam sirkulasi dan ekspresi gen leptin plasenta pada preeklamsia meningkat dibandingkan dengan kehamilan normal. Selain itu, terdapat peningkatan reseptor leptin terlarut (SLR) pada lapisan sitotrofoblas plasenta pada preeklamsia dibandingkan kehamilan normal (Poston, 2002; Sagawa *et al.*, 2002; Reimer *et al.*, 2002; Haugen *et al.*, 2006; Hoegh *et al.*, 2010),

Sembilan puluh delapan persen leptin yang dihasilkan plasenta dilepaskan ke dalam sirkulasi maternal, dimana dapat dilihat pada peningkatan konsentrasi serum leptin (Linnemann *et al.*, 2000).

Penelitian oleh Yusrawati *et al.*, (2015) mendapatkan bahwa kadar leptin plasma meningkat secara signifikan pada preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal. Hal yang sama didapatkan pada penelitian oleh Mise *et al.*, (1998), Kocyigit *et al.*, (2004), Iftikhar *et al.*, (2008), Khosrowbeygi *et al.*, (2013), dan Al Ghazali (2014). Lepercq *et al.*, (2003) menemukan kandungan leptin plasenta meningkat 8 kali lipat pada kelompok preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal.

Muy-Rivera *et al.*, (2005) melaporkan bahwa peningkatan leptin ( $\geq 14,5$  ng/ml) dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia 3,8 kali lipat dan *soluble leptin receptor* (SLR) yang rendah ( $< 28,5$  ng/ml) dikaitkan peningkatan risiko preeklamsia 6,3 kali lipat. Ning *et al.*, (2004) melaporkan bahwa konsentrasi leptin 78% lebih tinggi pada preeklamsia daripada kehamilan normal, dimana kadar leptin  $\geq 27,4$  ng/ml akan meningkat 2,3 kali lipat risiko preeklamsia. El Shahat *et al.*, (2013) pada penelitiannya menilai bahwa leptin serum meningkat pada preeklamsia dan dapat digunakan sebagai marker preeklamsia. Pada analisis ROC *cut off*  $> 13,7$  ng/ml digunakan untuk mendeteksi preeklamsia dengan sensitivitas 91% dan spesifisitas 100%.

Anim-Nayame *et al.*, (2000) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa kadar leptin plasma pada awal kehamilan meningkat secara signifikan pada preeklamsia dengan meningkatnya konsentrasi leptin serum maternal dan dapat digunakan sebagai marker preeklamsia. Taylor *et al.*, (2015) melaporkan bahwa

konsentrasi leptin serum yang diukur pada awal kehamilan secara signifikan lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal. Sedangkan menurut Yeboah *et al.*, (2017), peningkatan kadar leptin trimester pertama ( $\geq 25$  ng/ml) meningkatkan risiko preeklamsia 18,8 kali lipat dibandingkan kadar leptin ( $< 25$  ng/ml).

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan profil leptin antara PEAD dan PEAL. Penelitian oleh Salimi *et al.*, (2014) mendapatkan kadar leptin lebih tinggi pada PEAD dibandingkan PEAL. Lebih lanjut, peningkatan leptin sirkulasi pada preeklamsia terjadi bahkan sebelum onset klinis penyakit dan kebanyakan penelitian menunjukkan kadar leptin yang lebih tinggi mempunyai peranan prognostik pada perkembangan preeklamsia (Salimi *et al.*, 2014). Penelitian oleh Masuyama *et al.*, (2010) juga mendapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar leptin pada PEAD dan juga PEAL dibandingkan dengan kontrol. Begitu juga dengan penelitian oleh Hogg *et al.*, (2013) yang melaporkan konsentrasi leptin maternal meningkat pada PEAD. Namun, hasil yang berbeda diperoleh dari penelitian Molvarec *et al.*, (2011) yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kadar leptin pada PEAD dan PEAL.

Adanya hipoksia atau hipoperfusi plasenta akan meningkatkan produksi leptin plasenta dengan merangsang gen plasenta pada sel trofoblas. Peningkatan produksi leptin berlebihan berhubungan dengan disfungsi endotel pada wanita preeklamsia, yang diproduksi oleh stress oksidatif pada sel endothelial manusia melalui penumpukan *reactive oxygen species* (El Shahat *et al.*, 2013).

Ketersediaan oksigen sangat mempengaruhi fungsi plasenta pada semua tahap kehamilan, dan *hypoxia inducible factors* (HIF) merupakan mediator utama adaptasi plasenta (Adelman *et al.*, 2000). Selama hipoksia, HIF-1 $\alpha$  distabilisasi dan bertindak sebagai faktor transkripsi (Semenza *et al.*, 1997). Selama kondisi oksigen rendah, HIF-1 $\alpha$  diekspresikan tinggi dan membantu perkembangan plasenta pada awal kehamilan. Ekspresi yang berlebihan pada HIF-1 $\alpha$  telah diamati pada banyak gangguan inflamasi, termasuk kanker dan preeklamsia (Rath *et al.*, 2014).

Pada sel Jar dan BeWo, dua *cell line* koriokarsinoma digunakan untuk penelitian biologi plasenta, hipoksia meningkatkan ekspresi gen leptin secara *in vitro* (Linnemann *et al.*, 2001; Grosfeld *et al.*, 2001). Promoter gen leptin ditransaktivasi oleh HIF-1. Karena itu diduga bahwa oksigen merupakan regulator ekspresi leptin plasenta melalui aktivasi tergantung dari HIF dari gen leptin selama hipoksia (Grosfeld *et al.*, 2002; Ambrosini *et al.*, 2002). Bagaimanapun juga hubungan sebab antara aktivasi HIF-1 $\alpha$  dan peningkatan leptin pada plasenta belum cukup terbukti.

Pada PEAD, terdapat gangguan invasi trofoblas serta transformasi inkomplit arteri spiralis uteri yang menurunkan aliran darah uteroplasenta yang dianggap dapat menurunkan kadar oksigen plasenta. Hal ini dibuktikan oleh penelitian Rolfo *et al.*, (2010) yang mendapatkan bahwa gangguan oksigen terjadi pada plasenta PEAD, tetapi tidak pada plasenta PEAL.

Peran HIF-1 $\alpha$  pada patogenesis preeklamsia dibuktikan oleh Cannigia *et al.*, (2000) yang menunjukkan bahwa HIF-1 $\alpha$  diekspresikan lebih banyak oleh plasenta dengan kondisi rendah oksigen pada gestasi awal, kemudian turun pada

minggu ke 9 usia gestasi ketika kadar oksigen mulai meningkat. Begitu juga dengan penelitian Rajakumar *et al.*, (2000) yang menyatakan bahwa HIF-1 $\alpha$  memainkan peran penting pada perkembangan dan fungsi plasenta (Tal, 2012). Bobek *et al.*, (2015) juga melakukan penelitian pada mencit dan didapatkan bahwa HIF-1 $\alpha$  yang diinduksi oleh ketidakseimbangan sitokin, berperan dalam patogenesis preeklamsia. Penelitian lainnya oleh Akhilesh *et al.*, (2013) membuktikan bahwa kadar HIF-1 $\alpha$  pada wanita preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Namun, berbeda dengan penelitian oleh Davutoglu *et al.*, (2017) yang tidak menemukan perbedaan signifikan antara kadar HIF-1 $\alpha$  pada preeklamsia dan kontrol, dan menemukan kadar HIF-1 $\alpha$  lebih besar pada PEAL.

Menurut penelitian Mise *et al.*, (1998), sekresi leptin meningkat secara signifikan pada sel-sel trofoblas manusia (sel BeWo) yang dikultur dalam kondisi hipoksia (O<sub>2</sub> 5%) dibandingkan dengan yang dikultur dalam kondisi standar (O<sub>2</sub> 20%). Pada studi ini menunjukkan produksi leptin plasenta berubah pada preeklamsia berat, kemungkinan karena hipoksia plasenta, sehingga menunjukkan pentingnya leptin sebagai penanda hipoksia plasenta pada preeklamsia berat. Menurut penelitian Iwagaki *et al.*, (2004), ekspresi mRNA leptin dan HIF-1 $\alpha$  mRNA ditemukan berlebihan pada plasenta preeklamsia. More *et al.*, (2003) pada penelitiannya menunjukkan bahwa leptin serum maternal meningkat di bawah kondisi perfusi plasenta yang berkurang.

Peningkatan konsentrasi leptin pada preeklamsia dapat disebabkan oleh pengaturan faktor transkripsi seperti protein pengikat elemen respons cAMP dan reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom dari promotor gen LEP dan sebagai

respons terhadap hipoksia. Produksi leptin diinduksi oleh hipoksia, suatu kondisi yang terjadi ketika permintaan oksigen melebihi pasokannya. Promotor gen LEP manusia ditemukan diregulasi dalam sel hipoksia yang menyebabkan peningkatan ekspresi leptin plasenta (Ambrosioni et al., 2002; Grosfeld et al., 2002; Laivuori et al., 2006).

Gen leptin merupakan gen kandidat untuk hipertensi baik efeknya secara langsung pada tekanan darah dan metabolisme jaringan adiposa atau secara tidak langsung melalui efeknya pada obesitas. Adanya polimorfisme dari gen leptin diduga dapat meningkatkan ekspresi leptin dalam sirkulasi. Sekuens genomik gen yang mengkodekan leptin bersifat polimorfik dan beberapa polimorfisme telah dilaporkan sejauh ini (Sugathadasa et al., 2010).

*Single nucleotide polymorphism* (SNP) gen leptin G-2548A merupakan salah satu polimorfisme gen leptin yang banyak ditemukan. Gen leptin ini telah diidentifikasi pada manusia, terletak pada kromosom 7q31.3 (Jonathan et al., 2013). Polimorfisme gen leptin G-2548A berhubungan dengan ekspresi dan fungsi gen leptin yang tampaknya mempunyai pengaruh penting terhadap tekanan darah selama kehamilan (Farias et al., 2016).

Menurut penelitian Sugathadasa et al., (2010), preeklamsia atau hipertensi diinduksi kehamilan dihubungkan dengan sirkulasi leptin lebih tinggi, kadar SLR lebih rendah, dan dengan polimorfisme gen leptin G-2548A genotip AA. Begitu juga dengan penelitian oleh Farias et al., (2016) menunjukkan polimorfisme gen leptin G-2548A berhubungan dengan variasi sistolik dan diastolik selama kehamilan dan postpartum. Berbeda dengan Vasku et al., (2008) pada penelitiannya tidak ditemukan hubungan signifikan antara polimorfisme gen

leptin G-2548A dengan preeklamsia dan kehamilan normal.

Penelitian tentang hubungan kadar HIF-1 $\alpha$  dan kadar leptin pada preeklamsia, terutama pada PEAD, masih belum banyak penelitian yang dilakukan dan hasilnya masih kontroversial. Demikian juga dengan hubungan polimorfisme promotor gen leptin G-2548A dengan preeklamsia ini masih sedikit dan hasilnya juga masih kontroversial. Dengan mempertimbangkan adanya faktor genetik berhubungan dengan preeklamsia masih belum bisa disingkirkan. Investigasi mengenai hubungan polimorfisme promotor gen leptin G-2548A dan preeklamsia masih menjanjikan dan dibutuhkan. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi hubungan kadar HIF-1 $\alpha$  dan kadar leptin dengan onset preeklamsia terutama pada PEAD. Selain itu, untuk mengevaluasi hubungan polimorfisme promotor gen leptin G-2548A dengan onset preeklamsia, terutama pada PEAD, dimana hal ini merupakan aspek kebaruan (*novelty*) dari penelitian ini.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang maka dapat dirumuskan dalam penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan antara kadar HIF-1 $\alpha$  dengan onset preeklamsia?
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar leptin dengan onset preeklamsia?
3. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme promotor gen leptin G-2548A dengan onset preeklamsia?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Menganalisis hubungan kadar HIF-1 $\alpha$ , kadar leptin dan polimorfisme gen leptin G-2548A dengan onset preeklamsia.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus :**

1. Menganalisis hubungan antara kadar HIF-1 $\alpha$  dengan onset preeklamsia.
2. Menganalisis hubungan antara kadar leptin dengan onset preeklamsia.
3. Menganalisis hubungan antara polimorfisme promotor gen leptin G-2548A dengan onset preeklamsia.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Kepentingan Pengembangan Ilmu Pengetahuan**

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan bukti ilmiah baru mengenai hubungan kadar HIF-1 $\alpha$ , kadar leptin dan polimorfisme promotor gen leptin G-2548A dengan onset preeklamsia.
2. Dapat memberi informasi ilmiah mengenai patogenesis preeklamsia secara molekuler.

#### **1.4.2 Kepentingan Terapan**

Dapat digunakan sebagai dasar marker preeklamsia, sehingga dapat dideteksi secara dini sehingga dapat mencegah atau mengurangi angka kejadiannya serta komplikasi terhadap ibu dan janin.