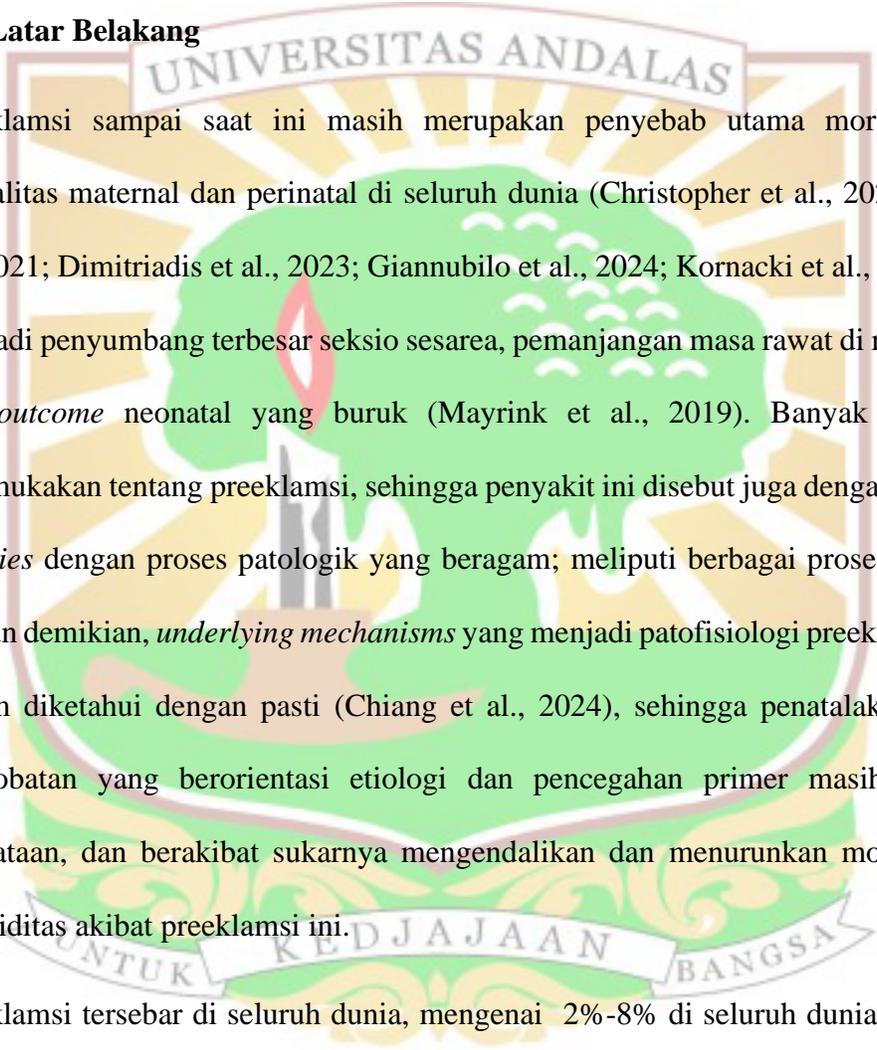


BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang



Preeklamsi sampai saat ini masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal di seluruh dunia (Christopher et al., 2020; Yang et al., 2021; Dimitriadis et al., 2023; Giannubilo et al., 2024; Kornacki et al., 2024), serta menjadi penyumbang terbesar seksio sesarea, pemanjangan masa rawat di rumah sakit, dan *outcome* neonatal yang buruk (Mayrink et al., 2019). Banyak teori yang dikemukakan tentang preeklamsi, sehingga penyakit ini disebut juga dengan *disease of theories* dengan proses patologi yang beragam; meliputi berbagai proses patologi, namun demikian, *underlying mechanisms* yang menjadi patofisiologi preeklamsi masih belum diketahui dengan pasti (Chiang et al., 2024), sehingga penatalaksanaan dan pengobatan yang berorientasi etiologi dan pencegahan primer masih jauh dari kenyataan, dan berakibat sukarnya mengendalikan dan menurunkan mortalitas dan morbiditas akibat preeklamsi ini.

Preeklamsi tersebar di seluruh dunia, mengenai 2%-8% di seluruh dunia (Belay and Wudad, 2019; Ives et al., 2020; Karrar and Hong, 2022), dan bertanggung jawab terhadap 70.000 kematian maternal dan 500.000 kematian fetal di seluruh dunia setiap tahunnya (Rana et al., 2019; Karrar and Hong, 2022; Dimitriadis et al., 2023). Insidens

preeklamsi di berbagai rumah sakit pendidikan (*hospital based*) di Indonesia bervariasi antara 7,1-16,6 % (Karmia, 2019).

Untuk memahami *primary underlying defect* pada preeklamsi dan pada spektrum *placentally related complications of pregnancy* pada umumnya, maka penelaahan harus berfokus pada proses awal perkembangan plasenta (Burton et al., 2019). Meski teori-teori yang dikemukakan sangat bervariasi namun patogenesisnya sama-sama menyatakan bahwa telah terjadi hipoksia plasenta, yang menyebabkan plasenta mengeluarkan *placental factors* (terutama antiangiogenik), *reactive oxygen species (ROS)* dan faktor proinflamasi. Semua faktor ini menimbulkan disfungsi dan kerusakan endotel yang melapisi vaskuler (Rana et al., 2019; Christopher et al., 2020; Yang et al., 2021; Dimitriadis et al., 2023; Giannubilo et al., 2024; Kornacki et al., 2024). Menurut teori defek plasentasi, hipoksia plasenta berawal dari gangguan invasi (disamping gangguan proliferasi dan diferensiasi) tropoblas, sehingga terjadi kegagalan *remodeling* arteri spiralis. Akibatnya perkembangan plasenta menjadi tidak optimal, dan keadaan ini berpotensi menyebabkan kurangnya perfusi plasenta (hipoksia plasenta) (Thilaganathan, 2018; Kornacki et al., 2024).

Beberapa *non-coding RNA* (antara lain *miRNA*) diekspresi berbeda pada patofisiologi kehamilan dan terutama pada plasenta. Dewasa ini, telah teridentifikasi beberapa *miRNA* dengan ekspresi yang berlebihan tapi mekanisme kerjanya belum dapat dijelaskan. Pemahaman yang mendalam tentang *miRNA* dan hubungannya dengan modifikasi gen dapat membantu menjelaskan bagaimana mekanisme molekul tersebut berperan dalam perkembangan plasenta (Giannubilo et al., 2024).

He dan Ding menemukan bahwa ekspresi *miR-200a-3p* meningkat pada hipertensi dalam kehamilan, baik pada hipertensi gestasional, preeklamsi ringan maupun pada preeklamsi berat; dan peningkatan ini berkorelasi dengan tingkat perburukan *outcome* (tingkat keparahan penyakit, berat badan janin, rasio sistolik-diastolik, pertumbuhan janin terlambat) (He and Ding, 2022). Peningkatan ekspresi *miR-200a* menghambat ekspresi *EG-VEGF* (*endocrine gland derived-VEGF*) dan menekan jalur *extracellular signal-regulated kinase (ERK)* sehingga invasi tropoblas terganggu (Wang et al., 2019). He dan Ding belum bisa menjelaskan bagaimana hubungan peningkatan *miR-200a* serum dengan tingkat perburukan *outcome*, dan hal ini perlu diteliti lebih lanjut (He and Ding, 2022).

Wu et al menemukan bahwa inhibitor *miR-200a* sangat menekan ekspresi *miR-200a* dan memperlihatkan peningkatan proliferasi, migrasi, dan invasi, serta menekan apoptosis tropoblas (Wu et al., 2020). Hal itu berarti bahwa ekspresi *miR-200a* yang tinggi menyebabkan gangguan proliferasi, migrasi, dan invasi tropoblas; suatu proses yang mendasari kegagalan *remodeling* arteri spiral yang bermuara pada timbulnya disfungsi endotel, yang pada gilirannya akan memunculkan sindroma preeklamsi.

Disfungsi endotel adalah kondisi di mana terdapat ketidakseimbangan antara produksi dan bioavailabilitas *endothelium-derived relaxing factors* dan *endothelium-derived contractile factors*. Produksi *nitric oxide (NO)* yang berkurang dan *ET-1 mediated vasoconstriction* yang tidak terinhibisi menyebabkan hipertensi (Nemecz et al., 2016). *NO* memiliki peran yang krusial dalam regulasi endotel, mengontrol tekanan darah, dan hemostasis kardiovaskuler (Zeng et al, 2016). *NO* yang berperan dalam regulasi

vaskuler terutama adalah *NO* yang dihasilkan endotel (*endothelial-derived nitric oxide*). *NO* menyebabkan relaksasi vaskuler dan menekan adesi trombosit ke endotel vaskuler (Rai, et al.,2014). Aktivasi enzim *endothelial-NO synthase (eNOS)* mengkatalisir produksi *NO* selama kehamilan. Up-regulasi peran *NO* selama kehamilan disebabkan terjadinya peningkatan kadar estrogen (Matsubara et al., 2015). Enzim *NOS* mengkatalisir reaksi *L-Arginine* dan *O₂* yang menghasilkan *L-citrulline* dan *NO*. Deregulasi *NOS* mempengaruhi kadar *L-citrulline* dan *NO* plasma (Chen et al, 2015). Kerja enzim *eNOS* itu sendiri diatur oleh gen *eNOS*. Beberapa *microRNA* diduga mempengaruhi produksi *NO* (Nemecz et al., 2016), dan peran *microRNA* nonkoding ini terjadi melalui up-regulasi atau down-regulasi ekspresi gen pengatur pada tahap posttranskripsi (Fua et al., 2019; He and Ding, 2022).

Janaszak-Jasiecka et el., mendapatkan bahwa pada kondisi ekspresi *miR-200* yang tinggi didapatkan kadar *eNOS* yang rendah dan kadar *NO* yang rendah, dan sebaliknya pada keadaan stabilisasi kadar *eNOS* dengan menginhibisi ekspresi *miR-200* didapatkan peningkatan produksi *NO* (Janaszak-Jasiecka et el., 2018). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa ekspresi *miR-200* yang tinggi dapat menekan kadar *NO* melalui down-regulasi *eNOS*. *NO* yang rendah menyebabkan relaksasi vaskuler tidak tercapai (sehingga tonus vaskuler meningkat dan terjadilah hipertensi), dan adesi trombosit ke endotel vaskuler tidak bisa dicegah (sehingga terbentuk *platelet plug* dan hitung trombosit berkurang).

Sistem kardiovaskuler sangat sensitif terhadap perubahan ekspresi *miRNA*. *miRNA* berperan penting terhadap patogenesis *hypertension-associated endothelial*

dysfunction melalui modulasi komponen *renin-angiotensin-aldosterone-system* (RAAS), pelepasan *NO*, produksi *reactive oxygen spaces* (ROS), di samping regulasi inflamasi dan respons angiogenesis. Komplikasi vaskuler pada hipertensi sering berhubungan dengan gangguan regulasi *endothelial function-related miRNAs*. Pada hipertensi, perubahan aliran darah dapat mempengaruhi ekspresi *miRNA* yang berakibat produksi *NO* berkurang. Selain itu, reaksi inflamasi juga bisa menimbulkan disfungsi endotel, yang bermuara pada hipertensi. Inflamasi yang persisten dapat menyebabkan produksi ROS yang berlebihan (dengan akibat disfungsi atau kerusakan/kematian sel) dan ekspresi *miRNA* yang abnormal (memperberat kondisi patologis) (Nemecz et al., 2016). Namun ternyata *miR-200a* justru memiliki efek *anti-inflammatory* dan *anti-atherosclerotic activities* (Wang et al., 2020). Itu berarti *miR-200a* tidak terlibat, bahkan menekan jalur patogenesis preeklamsi awitan lambat.

Dalam keadaan normal, endotel menghasilkan berbagai faktor relaksasi dan faktor kontriksi untuk menjaga homeostasis vaskuler, yang berperan sebagai pemisah antara trombosit dengan substrat adhesif yang terdapat pada jaringan konektif di subendotel. *NO* mencegah adesi trombosit ke endotel sehingga mencegah pemakaian trombosit. Sebaliknya, ada dua inhibitor spesifik *eNOS*, yakni *N-omega-nitro-L-arginine* dan *NG-nitro-L-arginine methylester* yang berpotensi mengagregasi trombosit melalui *thrombin-induced mechanism* (Costa et al., 2019). Begitu ada cedera vaskuler, maka pada daerah cedera trombosit akan bereaksi dengan cepat berupa adesi dengan matrik ekstraseluler yang terpapar, diikuti oleh interaksi trombosit-trombosit untuk membentuk bekuan yang efektif menutupi cedera vaskuler yang ada. Pada keadaan ini

endotel berperan sebagai permukaan yang mendukung pembentukan kompleks prokoagulan dan pembekuan (Neubauer and Zieger, 2022). Setiap pembekuan akan menyebabkan deplesi/berkurangnya trombosit. Karmia mendapatkan bahwa pada preeklamsia berat yang tekanan darah pasiennya membaik dalam waktu 24 jam setelah plasenta dilahirkan (diasumsikan sebagai *placental preeclampsia*/preeklamsi awitan dini) didapatkan rerata penurunan kadar trombosit sebesar 10.000 sel/mm^3 setiap jam; lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan hitung trombosit preeklamsia berat yang tekanan darah pasiennya tidak membaik dalam waktu 24 jam setelah plasenta dilahirkan (diasumsikan sebagai *maternal preeclampsia*/preeklamsi awitan lambat), yakni sebesar 1.300 sel/mm^3 setiap jam (Karmia, 2015).

Berdasarkan kemunculannya menurut usia kehamilan, preeklamsi dapat dibagi menjadi *Early Onset Preeclampsia/EOP* (preeklamsi awitan dini/PEAD) dan *Late Onset Preeclampsia/LOPE* (preeklamsi awitan lambat/PEAL). Preeklamsi yang muncul sebelum 34 minggu disebut preeklamsi awitan dini dan preeklamsi yang muncul setelah 34 minggu disebut preeklamsi awitan lambat (Iacobelli et al, 2017; Markin and Medvyedyeva, 2017; Redman, 2017; Mayrink et al., 2019). Preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat berbeda dalam patogenesis. Preeklamsi awitan dini menunjukkan kelainan plasenta yang jelas (*placental factor*) (Redman, 2017). Patogenesis preeklamsi awitan dini didasari kegagalan invasi tropoblas, kegagalan *remodeling* arteri spiralis, hipoksia plasenta, dan dilepaskannya *placental factors* ke sirkulasi maternal yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Sementara preeklamsi awitan lambat tidak jelas menunjukkan kelainan plasenta (lebih menonjol

maternal factors) (Markin and Medvyedyeva, 2017). Patogenesis preeklamsi awitan lambat didasari adanya reaksi inflamasi yang berlebihan terhadap *placental factors* yang berada dalam batas normal atau sedikit meningkat, yang menimbulkan disfungsi endotel. Dengan demikian terlihat bahwa ada perbedaan peran *miR-200a* pada pathogenesis preeklamsi awitan dini dengan pada patogenesis preeklamsi awitan lambat, yaitu menyebabkan kegagalan invasi tropoblas pada preeklamsi awitan dini dan menyebabkan penekanan reaksi inflamasi pada preeklamsi awitan lambat. Sedangkan efek terhadap penekanan terhadap hitung trombosit perlu di teliti lebih lanjut.

Berdasarkan uraian di atas, secara teori dapat dicatat beberapa hal, yaitu:

1. Efek ekspresi *miR-200a* yang tinggi terhadap jalur *L-arginin-NO* adalah down-regulasi produksi *eNOS*, dan rendahnya produksi *NO*.
2. Kadar *NO* yang rendah menyebabkan tonus vaskuler meningkat (terjadi hipertensi) dan adesi trombosit meningkat (hitung trombosit semakin rendah).
3. Ekspresi *miR-200a* yang tinggi mengganggu proses invasi tropoblas, yang berarti ada peran *miR-200a* pada patogenesis preeklamsi awitan dini.
4. Ekspresi *miR-200a* yang tinggi menekan proses inflamasi vaskuler, yang berarti tidak ada peran *miR-200a* pada pathogenesis preeklamsi awitan lambat, bahkan menekan terjadinya preeklamsi awitan lambat.
5. Berdasarkan poin 3 dan poin 4, ada perbedaan peran ekspresi *miR-200a* pada pathogenesis preeklamsi awitan dini dan pathogenesis preeklamsi awitan lambat, dan itu perlu dibuktikan

6. Tingkat agregasi trombosit lebih banyak terjadi sehingga hitung trombosit lebih rendah pada preeklamsi awitan dini dibanding pada preeklamsi awitan lambat, dan ini perlu diteliti lebih lanjut.

Merujuk pada beberapa catatan di atas, penulis ingin melakukan penelitian tentang “ekspresi *miR-200a*, kadar *eNOS*, kadar *NO*, dan hitung trombosit pada Preeklamsi Awitan Dini dan pada Preeklamsi Awitan Lambat”. Dari analisis terhadap hasil yang diperoleh nantinya diharapkan akan terungkap secara lebih mendalam peran *miR-200a* pada patomekanisme preeklamsi awitan dini dan pada preeklamsi awitan lambat, sehingga selanjutnya dapat berkontribusi dalam mendiagnosis, menentukan tingkat severitas, dan prognosis kasus preeklamsi.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan ekspresi *miR-200a*, kadar *eNOS*, kadar *NO*, dan hitung trombosit antara preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan ekspresi *miR-200a*, kadar *eNOS*, kadar *NO*, dan hitung trombosit antara preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi *miR-200a* antara preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat.

2. Menganalisis perbedaan kadar *eNOS* antara preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat.
3. Menganalisis perbedaan kadar *NO* antara preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat.
4. Menganalisis perbedaan hitung trombosit antara preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat.
5. Menganalisis perbedaan kadar *eNOS*, kadar *NO*, dan hitung trombosit antara preeklamsi dengan ekspresi *miR-200a* dan preeklamsi tanpa ekspresi *miR-200a*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Keilmuan.

1. Menambah perbendaharaan ilmiah tentang ekspresi *miR-200a*, kadar *eNOS*, kadar *NO*, dan hitung trombosit antara preeklamsi awitan dini dan preeklamsi awitan lambat.

1.4.2 Manfaat untuk Penelitian

Terbuka peluang bagi penelitian tentang penatalaksanaan dan terapi gen dan enzimatik pada preeklamsia berat.

1.4.3 Manfaat untuk Pelayanan

1. Memperoleh informasi yang lebih mendalam mengenai patomekanisme dan kondisi patologis yang dialami penderita preeklamsi berat.
2. Masukan untuk pertimbangan dalam penatalaksanaan kasus preeklamsi.