

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklampsia adalah salah satu komplikasi kehamilan yang dapat mengancam keselamatan ibu dan janin. Komplikasi ini ditandai dengan peningkatan tekanan darah yang terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu dan disertai dengan proteinuria (Brown et al., 2020). Insiden gangguan hipertensi dalam kehamilan meningkat dari 16,30 juta menjadi 18,08 juta secara global, dengan total peningkatan sebesar 10,92% dari tahun 1990 hingga 2019. (Wang et al., 2021). Berdasarkan Riskesdas tahun 2018 persentase hipertensi dalam kehamilan di Sumatera Barat sebesar 4% (Kemenkes RI, 2019).

Preeklampsia adalah gangguan medis yang kompleks, di seluruh dunia setiap tahunnya preeklampsia bertanggung jawab atas >500.000 kematian janin dan neonatus dan >70.000 kematian ibu. Preeklampsia dapat memburuk dengan cepat dan tanpa peringatan (Brown et al., 2018). Angka kejadian preeklampsia di Indonesia sangat tinggi yaitu 24% dan angka kejadian preeklampsia di RSUP DR M Djamil Padang mencapai 33% (Fitriani et al., 2021; Sari et al., 2017).

Program safe motherhood sebagian besar berfokus pada penurunan angka kematian ibu. Komplikasi obstetri merupakan penyebab utama kematian untuk sebagian besar kasus kematian ibu (73,7%). Menurut perkiraan WHO saat ini, sekitar 15% dari semua wanita hamil atau sekitar 20 juta wanita hamil setiap tahunnya mengalami komplikasi obstetri, salah satunya gangguan hipertensi dalam kehamilan (Aftab et al., 2021; Chavane et al., 2018). Insiden gangguan hipertensi dalam kehamilan meningkat dari 16,30 juta menjadi 18,08 juta secara global, dengan total peningkatan sebesar 10,92% dari tahun 1990 hingga 2019. (Wang et al., 2021). Berdasarkan Riskesdas tahun 2018 persentase hipertensi dalam kehamilan di Sumatera Barat sebesar 4% (Kemenkes RI, 2019).

Selama kehamilan, terjadi sejumlah perubahan fisiologis untuk mendukung pertumbuhan janin. Peningkatan volume darah dan perubahan sistem kardiovaskular, misalnya, mempercepat sirkulasi darah, sementara sistem pernapasan mengalami adaptasi untuk memenuhi kebutuhan oksigen tambahan (Chung et al., 2023).

Plasenta adalah organ vital yang terbentuk selama kehamilan dan berfungsi sebagai penghubung antara ibu dan janin. Plasenta terbentuk melalui invasi trofoblas dan endometrium pada awal kehamilan dan berkembang selama trimester pertama. Fungsi utama plasenta meliputi pertukaran gas, nutrisi, serta pembuangan limbah dari janin, dan juga produksi hormon yang mendukung kehamilan (Jahn et al., 2022).

Plasenta mengalami proses penuaan atau "aging" seiring berjalannya waktu selama kehamilan, yang biasanya mulai terjadi pada trimester ketiga. Aging plasenta ditandai dengan penurunan efisiensi fungsionalnya, yang dapat memengaruhi suplai oksigen dan nutrisi ke janin (Wang et al., 2020). Penurunan efisiensi plasenta dapat meningkatkan risiko gangguan pada kehamilan, seperti preeklampsia dan pertumbuhan janin yang terbatas (Foley et al., 2021).

Mengacu pada respon inflamasi sistemik maternal, Redman¹³ mengajukan dua teori preeklamsia yaitu *placental preeclampsia* dan *maternal preeclampsia*. *Maternal preeclampsia* timbul sebagai akibat respon inflamasi sistemik maternal yang berlebihan terhadap *placental factors* (faktor antiangiogenik dan faktor proinflamasi) yang masih dalam batas normal. Hal ini terjadi pada kondisi dengan inflamasi kronik, seperti Diabetes Mellitus, obesitas, hipertensi kronik dan beberapa kondisi autoimun. Pada *placental preeclampsia* respon inflamasi sistemik maternal timbul sebagai reaksi terhadap dan selaras dengan kadar *placental factors* yang berlebihan. Kedua bentuk respon maternal ini bermuara pada terjadinya aktivasi dan disfungsi endotel maternal menyeluruh. (Staff AC.,2019) *Maternal preeclampsia* biasanya timbul pada usia kehamilan yang lebih lanjut (preeklamsia awitan lanjut) dan *placental preeclampsia* biasanya timbul pada usia kehamilan yang lebih dini (preeklamsia awitan dini).

Preeklampsia awitan dini dan awitan lambat diklasifikasikan berdasarkan usia kehamilan mereka ketika pertama kali didiagnosis sebagai preeklampsia. Jika usia kehamilan <34 minggu saat pertama kali didiagnosis, itu disebut preeklampsia awitan dini dan disebut preeklampsia awitan lambat jika usia kehamilan ≥ 34 minggu (Gomathy E et al., 2018).

Preeklampsia awitan dini terjadi pada 5-20% dari semua kasus preeklampsia yang berhubungan dengan gangguan pertumbuhan janin, janin patologis, gangguan sirkulasi darah rahim, ukuran plasenta kecil, kelahiran prematur, dan kematian neonatal. Sedangkan pada preeklampsia awitan lambat terjadi sekitar 75-80% dari total kasus preeklampsia dan terkait dengan ibu (seperti sindrom metabolik, gangguan toleransi glukosa, obesitas, dislipidemia, hipertensi kronis) dengan berat janin normal dan volume plasenta normal (Van Der Merwe et al., 2010). Klasifikasi preeklampsia awitan dini dan awitan lambat diyakini memiliki etiologi, patogenesis, manifestasi klinis, dan luaran yang berbeda sehingga memerlukan penanganan yang berbeda. Preeklampsia awitan dini membutuhkan perawatan yang lebih intensif daripada preeklampsia awitan lambat. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi biasanya terjadi pada preeklampsia usia kehamilan awal. Karena perbedaan ini, preeklampsia awitan dini dan awitan lambat harus dianggap sebagai penyakit yang berbeda (Kinanti et al., 2022).

Ada banyak teori yang berusaha menjelaskan patogenesis preeklampsia. Teori yang paling banyak dipakai adalah respon imun abnormal pada wanita hamil terhadap haplotipe paternal janin (faktor imun), invasi trofoblas abnormal, kerusakan endotel vaskular dan perfusi plasenta yang tidak mencukupi akibat beberapa faktor yang menyebabkan hipoksia, serta ketidakseimbangan antara tingkat prostasiklin dan tromboksan dan respons inflamasi sistemik ibu. Faktor yang paling banyak disebutkan berkontribusi terhadap pengembangan preeklampsia adalah faktor vaskular yang berhubungan dengan kerusakan endotel atau spasme vascular.

Pada pemeriksaan histopatologis plasenta dari kehamilan dengan pre-eklampsia ditemukan *remodeling* abnormal arteri spiral ibu sebagai akibat dari gangguan implantasi dan

perubahan arteri, aterosklerosis akut dengan nekrosis fibrinoid dan akumulasi makrofag intimal yang sarat lemak (Burton et al., 2019). Gangguan koagulasi yang terjadi bersamaan juga dapat menyebabkan penurunan aliran darah uteroplasenta dan selanjutnya dapat terjadi hipoksia (Jaszczuk et al., 2022). Keadaan hipoksia tersebut memicu produksi *hipoksia-induced factors-1 α* (HIF-1 α), meningkatkan regulasi faktor transkripsi mikro-RNA 210 (miR-210), dan merangsang produksi spesies oksigen reaktif (ROS) oleh sel trofoblas (Thomas et al., 2019).

Pada saat sel-sel uteroplasenta mengalami hipoksia, mitokondria memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) secara berlebihan. Peningkatan berlebihan dari kadar ROS menyebabkan oksidasi lipid, dan kerusakan DNA yang mengakibatkan disfungsi mitokondria. Disfungsi mitokondria secara langsung akan menyebabkan disfungsi plasenta melalui peningkatan apoptosis trofoblas dan peningkatan kadar faktor – faktor proinflamasi. Kondisi hipoksia pada defisiensi oksigen melalui mitokondrial ROS secara signifikan berpengaruh pada metabolisme sel dan *hipoksia-induced factors* (HIF α) (Hu & Zhang, 2021). Produksi HIF-1 α yang diinduksi hipoksia memiliki peran dalam adaptasi metabolisme sel terhadap lingkungan yang kekurangan oksigen. Keadaan hipoksia juga meningkatkan regulasi mikro-RNA trofoblas intraseluler 210 (miR-210) (Thomas et al., 2019).

Hipoksia-induced factors (HIFs) dianggap sebagai pengatur utama dalam menanggapi lingkungan hipoksia dan sangat penting untuk memediasi reaksi adaptif terhadap hipoksia. HIFs termasuk ke dalam keluarga faktor transkripsi pengikatan DNA *basic-helix-loop-helix*/Per-ARNT-Sim (bHLH/PAS) dan merupakan heterodimer yang terdiri dari dua subunit berbeda yakni HIF- α , yang diatur oksigen, dan HIF- β , yang dinyatakan secara konstitutif dalam nucleus (Xiong & Liu, 2017). HIF-1 α sebagai penanda kekurangan oksigen seluler, diekspresikan oleh levelnya yang tinggi di trofoblas. Ekspresi HIF-1 α diatur tidak hanya oleh hipoksia tetapi juga oleh stimulasi peradangan (misalnya, trombin, sitokin peptida, seperti faktor nekrosis tumor (TNF), dan spesies oksigen reaktif (ROS), terutama dimediasi oleh faktor nuklir κ B (NF - κ B). Ekspresi HIF-1 α yang berlebihan telah diamati pada banyak gangguan inflamasi, termasuk

preeklampsia (Rath et al., 2016).

Beberapa penelitian mengungkapkan peran HIF-1 α dalam patogenesis preeklampsia dimana HIF-1 α lebih banyak diekspresikan oleh plasenta dengan kondisi oksigen rendah pada awal kehamilan, kemudian menurun pada usia kehamilan minggu ke-9 ketika kadar oksigen mulai meningkat. Selain itu dilaporkan bahwa kadar HIF-1 α pada wanita preeklampsia lebih tinggi dibandingkan kontrol (Akhilesh et al., 2013). Penelitian yang dilakukan Sriyanti *et al.*, tahun 2019 melaporkan bahwa terdapat kadar HIF-1 α yang berbeda secara signifikan antara preeklampsia dan kehamilan normal dimana kadar HIF-1 α serum tertinggi ditemukan pada preeklampsia.

Peningkatan HIF-1 α juga memicu ekspresi miR-210, sebaliknya, miR-210 berperan dalam menjaga stabilitas kadar HIF-1 α (Qin et al., 2014). Ekspresi miR-210 dalam jumlah yang tepat memastikan proses pembentukan pembuluh darah yang sehat dan pemeliharaan aliran darah uteroplasenta yang adekuat (Khan et al., 2023).

Pada kehamilan usia lanjut, ada peningkatan kecenderungan terjadinya disfungsi plasenta, yang sering disertai dengan hipoksia dan gangguan aliran darah plasenta (Semenza, 2022). HIF-1 alfa dapat berfungsi untuk merangsang mekanisme adaptasi yang diperlukan untuk menjaga suplai oksigen yang cukup ke janin, terutama pada plasenta yang mengalami kesulitan dalam mengatur perfusi darah pada usia lanjut (Xie et al., 2023).

miR-210 adalah miRNA plasenta yang paling sering diidentifikasi yang ditemukan diregulasi pada pasien preeklampsia. Overekspresi miRNA ini dalam sel trofoblas dalam kondisi hipoksia, dianggap sebagai salah satu penyebab penting preeklampsia (Nikuei et al., 2016) Ekspresi miRNA yang menyimpang baru-baru ini dilaporkan pada plasenta dan serum pasien preeklampsia. MiRNA plasenta yang paling sering diidentifikasi dalam preeklampsia adalah miR-210, yang merupakan miRNA yang responsif terhadap hipoksia (Koushki et al., 2018).

Pada kehamilan normal, HIF-1 α berfungsi untuk menjaga keseimbangan oksigen dalam plasenta, terutama pada trimester pertama dan kedua. HIF-1 α memfasilitasi invasi trofoblas

yang efektif dan pembentukan pembuluh darah yang cukup untuk mendukung aliran darah uteroplasenta yang optimal. Faktor-faktor angiogenik yang diinduksi oleh HIF-1 α berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah yang sehat dan pengaturan tekanan darah ibu yang stabil (Saito et al., 2022).

Pada kehamilan usia lanjut, aktivitas HIF-1 α bisa berkurang atau tidak seefektif pada kehamilan normal yang lebih muda. Penuaan plasenta dan perubahan dalam keseimbangan oksigen dapat mengarah pada disfungsi HIF-1 α , yang berkontribusi terhadap penurunan efisiensi pembentukan pembuluh darah. Ini berpotensi menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan meningkatkan risiko gangguan seperti preeklampsia pada kehamilan usia lanjut (Jiang et al., 2023).

Peningkatan kadar HIF-1 α sebagai respons terhadap keadaan hipoksia memicu peningkatan ekspresi miR-210. Selanjutnya, miR-210 menekan reaksi fosforilasi oksidatif (OXPHO) melalui represi gen ISCU1/2 yang mengakibatkan berkurangnya produksi energi dalam bentuk ATP dan meningkatkan produksi ROS (Thomas & Ashcroft, 2019).

Peningkatan produksi ROS juga terjadi secara langsung akibat keadaan hipoksia. Pada kehamilan normal, tingkat ROS tetap terkendali melalui mekanisme pertahanan antioksidan, termasuk enzim seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GPx). ROS berfungsi sebagai sinyal untuk proses normal seperti diferensiasi trofoblas dan remodeling pembuluh darah, namun tetap berada dalam batas yang aman berkat aksi antioksidan yang menjaga keseimbangan (Chiu et al., 2022).

Pada kehamilan usia lanjut, stres oksidatif cenderung meningkat seiring penuaan plasenta. Peningkatan ROS dapat merusak sel-sel plasenta, menyebabkan disfungsi pembuluh darah, dan mengurangi kemampuan plasenta untuk beradaptasi dengan kebutuhan oksigen yang meningkat. Hal ini berkontribusi pada peningkatan risiko gangguan seperti preeklampsia atau pertumbuhan janin yang terhambat pada kehamilan usia lanjut (Luo et al., 2023).

Peningkatan ROS yang tinggi menyebabkan stres oksidatif, mengakibatkan kerusakan protein, lipid, dan DNA. Kondisi ini mengakibatkan disfungsi mitokondria, disfungsi sel trofoblas, atau apoptosis (Hu & Zhang, 2021). Mitokondria mengatur metabolisme sel dan merupakan sumber signifikan spesies oksigen reaktif (ROS). Sinsitiotrofoblas pada preeklampsia awitan dini dan lambat menunjukkan perubahan struktur dan fungsi mitokondria yang mengakibatkan produksi ROS berlebih, stres oksidatif, dan kerusakan serta kematian sel. Disfungsi mitokondria pada preeklampsia awitan dini dapat terjadi akibat perubahan ekspresi beberapa molekul, termasuk *dynamin-related protein 1* and mitofusins, dibandingkan dengan preeklampsia awitan lambat dimana faktor-faktor ini berkurang atau tidak berubah (Marín et al., 2020).

HIFs dan ROS juga bisa merusak *Matrix metalloproteinases* (MMPs) di ekstra sel, endotel dan sel otot polos vaskuler. MMPs adalah regulator penting dari remodeling vaskular dan uterus. MMPs berperan dalam remodeling jaringan endometrium selama siklus menstruasi, dan mungkin terlibat dalam remodeling jaringan uterus dan pembuluh darah selama kehamilan normal. Peningkatan MMPs bisa diinduksi oleh peningkatan produksi estrogen dan progesteron selama kehamilan normal namun ekspresi MMPs bisa terganggu pada kehamilan dengan komplikasi (Chen & Khalil, 2017).

Pada kehamilan normal, aktivitas MMP-2 yang seimbang mendukung invasi trofoblas yang efektif dan pembentukan pembuluh darah spiral yang normal. MMP-2 berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler di sekitar pembuluh darah spiral, memfasilitasi invasi trofoblas dan pembentukan pembuluh darah yang optimal, yang mendukung perfusi plasenta yang memadai (Kim et al., 2021).

Pada kehamilan usia lanjut, ekspresi MMP-2 berhubungan dengan perubahan struktural di plasenta yang dapat memengaruhi aliran darah dan integritas jaringan plasenta (Zhou et al., 2022). aktivitas MMP-2 dapat terganggu oleh peningkatan stres oksidatif dan penurunan kemampuan plasenta untuk melakukan remodeling. MMP-2 yang terganggu dapat

memperburuk disfungsi plasenta dan meningkatkan risiko gangguan kehamilan, termasuk preeklampsia atau IUGR (Foley et al., 2022).

MMP-2 berperan penting dalam perkembangan hipertensi karena kemampuannya mengubah endothelin menjadi bentuk aktifnya dalam sel otot polos pembuluh darah, serta partisipasinya dalam degradasi adrenomedullin, yang terkait dengan proses vasodilatasi pada preeklampsia (Laskowska, 2017).

Kadar MMP-2 yang lebih tinggi tampaknya terkait dengan preeklampsia berat. Penelitian Laskowska tahun 2017 melaporkan bahwa kelompok pasien preeklampsia memiliki kadar MMP-2 yang secara signifikan lebih tinggi dari pada kontrol yang sehat. Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian Timokhina *et al.*, tahun 2020 yang menunjukkan hasil kelompok pasien preeklampsia memiliki kadar MMP-2 yang secara signifikan lebih tinggi dari pada kontrol yang sehat (Timokhina et al., 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas, dimana penelitian mengenai peran miR-210, HIF-1 α , Kadar ROS dan Kadar MMP-2 pada kehamilan normal, dan kehamilan dengan preeklampsia sudah banyak dilakukan. Akan tetapi pada kenyataannya belum cukup untuk menyimpulkan peran keempat biomarker tersebut karena kehamilan normal dan kehamilan dengan preeklampsia sebenarnya masing – masing terbagi menjadi dua dan sangat berbeda dalam hal patofisiologinya. Dimana pada kehamilan normal dini didasari oleh plasentasi yang normal sedangkan pada kehamilan normal lanjut didasari oleh plasentasi normal yang sudah mengalami proses *aging*. Kelompok kehamilan dengan preeklampsia awitan dini mengalami *disfungsi plasentasi* akibat hipoksia, sedangkan pada kehamilan dengan preeklampsia awitan lambat terdapat plasentasi normal yang sudah mengalami proses *aging* ditambah dengan respon abnormal dari maternal.

Peneliti merasa perlu untuk fokus membandingkan peran dan perbedaan kadar keempat biomarker tersebut pada kehamilan normal usia dini, kehamilan normal usia lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan kehamilan dengan preeklampsia awitan lambat. Karena

preeklampsia awitan lambat tidak didasari adanya kelainan plasenta (tidak didasari kegagalan invasi tropoblas), maka dapat diasumsikan bahwa tidak ada peran miR-210, kadar HIF-1 α , kadar ROS dan kadar MMP-2 pada patogenesis preeklampsia awitan lambat, tapi di sisi lain berperan penting pada patogenesis preeklampsia awitan dini. Asumsi ini dapat dibuktikan bila terdapat perbedaan kadar miR-210, kadar HIF-1 α , kadar ROS dan kadar MMP-2 yang signifikan antara preeklampsia awitan dini dan awitan lambat. Penulis ingin melakukan penelitian mengenai perbandingan kadar serum miR-210, kadar HIF-1 α , kadar ROS dan kadar MMP-2 pada kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan lambat. Dengan demikian diharapkan perbandingan miR-210, kadar HIF-1 α , kadar ROS dan kadar MMP-2 dapat menjadi poin diagnostik yang membedakan kejadian preeklampsia awitan dini atau lambat sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam penatalaksanaan preeklampsia yang selanjutnya akan mengurangi morbiditas dan mortalitas Ibu serta janin.

Diharapkan juga dari hasil penelitian ini nantinya akan diketahui faktor dominan mana (gangguan pada plasenta, hipoksia, usia kehamilan/ penuaan plasenta atau faktor maternal), yang berpengaruh terhadap masing – masing biomarker. Selanjutnya diharapkan juga hasil penelitian ini bisa dikembangkan untuk membuat strategi pencegahan dan antisipasi preeklampsia sejak dini serta memfasilitasi perkembangan protokol tatalaksana preeklampsia dimasa mendatang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi miR-210 pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar HIF-1 α pada kehamilan normal dini, kehamilan

normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat?

3. Apakah terdapat perbedaan kadar MMP-2 pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar ROS pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya perbedaan ekspresi miR-210, kadar HIF-1 α , kadar ROS dan kadar MMP-2 pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan kehamilan dengan preeklampsia awitan lambat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis perbedaan ekspresi miR-210 pada Kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat.
2. Untuk menganalisis perbedaan kadar HIF- α pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat.
3. Untuk menganalisis perbedaan kadar MMP2 pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat.
4. Untuk menganalisis perbedaan kadar ROS pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini dan awitan lambat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi pengetahuan tentang perbedaan ekspresi miR-210, kadar HIF-1 α , kadar ROS dan kadar MMP-2 pada kehamilan normal dini, kehamilan normal lanjut, kehamilan dengan preeklampsia awitan dini atau awitan lambat.

1.4.2 Pembuat Kebijakan

Memberikan kontribusi sebagai landasan strategi penanganan pada kehamilan dengan preeklampsia awitan dini atau awitan lambat melalui perbedaan ekspresi miR-210, kadar HIF-1 α , kadar ROS dan kadar MMP-2.

1.4.3 Praktisi

1. Memperoleh informasi yang lebih mendalam mengenai kondisi patologis yang dialami penderita preeklampsia awitan dini dan lambat.
2. Masukan untuk pertimbangan dalam penatalaksanaan kasus preeklampsia awitan dini dan lambat

