

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sustainable Development Goals (SDGs) merupakan serangkaian tujuan yang ditetapkan oleh Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) sebagai agenda pembangunan dunia yang berlaku sejak tahun 2016 hingga 2030. Agenda ini memiliki 17 tujuan, dengan tujuan ketiganya adalah memastikan kehidupan sehat dan meningkatkan kesejahteraan bagi semua orang di segala usia. Tujuan ketiga ini memiliki 13 target, dengan target pertama dan keduanya adalah menurunkan angka kematian ibu (AKI) menjadi kurang dari 70 per 100.000 kelahiran hidup dan angka kematian neonatal (AKN) menjadi setidaknya 12 per 1.000 kelahiran hidup secara global pada tahun 2030.¹ Hal ini menunjukkan bahwa AKI dan AKN merupakan indikator penting dalam menilai derajat kesehatan masyarakat.²

Angka kematian ibu (AKI) merupakan semua kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup selama periode kehamilan, persalinan, dan nifas yang disebabkan oleh pengelolaannya tetapi bukan karena kejadian insidental.³ Data menunjukkan bahwa AKI global pada tahun 2023 adalah 197, AKI di Indonesia dan Sumatera Barat pada tahun 2020 adalah 189 dan 178 per 100.000 kelahiran hidup.^{4,5} Angka kematian neonatal (AKN) merupakan semua kematian neonatal atau 28 hari pertama kehidupan per 1.000 kelahiran hidup.⁶ Data menunjukkan bahwa AKN global pada tahun 2023 adalah 17 dan AKN di Indonesia adalah 9-10 per 1.000 kelahiran hidup.^{5,6} Angka-angka ini menunjukkan bahwa masih diperlukan upaya dalam percepatan penurunan AKI dan AKN untuk mencapai target dengan sisa waktu 5 tahun terhadap SDGs tersebut.²

Trias yang mematikan dalam memberikan kontribusi besar pada morbiditas dan mortalitas ibu adalah hipertensi, perdarahan, dan infeksi.⁷ Pada tahun 2023, penyebab kematian ibu terbanyak di Indonesia adalah hipertensi dalam kehamilan (HdK) sebanyak 412 dari 4.482 kasus.² Pada tahun yang sama di Kota Padang, gangguan hipertensi merupakan penyebab kematian ibu terbanyak kedua yaitu sebanyak 3 dari 23 kasus.⁸ Data ini menunjukkan bahwa HdK perlu menjadi perhatian khusus dalam upaya percepatan penurunan AKI, yang tentunya juga berkaitan erat dengan AKN.^{2,8}

Preeklampsia (PE) merupakan HdK yang paling berbahaya. Preeklampsia *de novo* adalah hipertensi gestasional pada usia kehamilan ≥ 20 minggu, disertai dengan satu atau lebih kondisi awitan-baru berupa proteinuria, disfungsi organ-akhir ibu lainnya, dan disfungsi uteroplasenta.⁹ Kondisi ini bukanlah suatu penyakit tunggal, melainkan sindrom yang dapat muncul melalui dua jalur patofisiologi utama, yaitu jalur intrinsik (faktor plasental) berupa preeklampsia awitan dini (PEAD) yang terjadi sebelum usia kehamilan 34 minggu, dan jalur ekstrinsik (faktor maternal) berupa preeklampsia awitan lambat (PEAL) yang terjadi setelah usia kehamilan 34 minggu.^{7,10-12} Kondisi PEAD dikaitkan dengan gangguan implantasi plasenta akibat invasi trofoblastik abnormal pada arteri spiral uteri yang menginduksi terjadinya hipoksia plasenta kronis. Kondisi PEAL dikaitkan dengan maladaptasi maternal terhadap perubahan fisiologis kehamilan akibat kerentanan kardiovaskular atau inflamatorik yang menginduksi terjadinya inflamasi sistemik kronis. Kedua jalur tersebut dapat memicu terjadinya stres oksidatif yang mengarah ke salah satu mekanisme utama PE yaitu disfungsi dan cedera sel endotel vaskular.^{7,13,14}

Disfungsi dan cedera sel endotel vaskular sering dikaitkan dengan ketidakseimbangan angiogenik, salah satunya ditandai dengan peningkatan kadar faktor anti-angiogenik *soluble endoglin* (sEng).^{7,13} Kondisi tersebut dimulai oleh terjadinya hipoksia plasenta kronis ataupun inflamasi sistemik kronis yang memicu pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) dan menyebabkan stres oksidatif, sehingga terjadilah aktivasi sel endotel vaskular.^{7,13,15} Aktivasi ini akan memicu peningkatan aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP)-14 dan MMP-12 yang mampu melakukan pemotongan proteolitik pada endoglin terikat membran, sehingga menghasilkan bentuk sEng. Peningkatan kadar sEng dapat menghambat jalur *transforming growth factor beta* (TGF- β), sehingga ekspresi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan produksi *nitric oxide* (NO) akan menurun. Kondisi ini akan mengganggu proses vasodilatasi, sehingga memicu terjadinya disfungsi endotel dan berujung pada cedera sel endotel vaskular.¹⁶

Disfungsi dan cedera sel endotel vaskular bertanggung jawab atas sebagian besar manifestasi klinis PE, termasuk terjadinya gangguan hematologi berupa penurunan jumlah trombosit ibu ataupun gangguan uteroplasenta berupa penurunan

status pertumbuhan intrauterin bayi yang dapat dinilai dari berat badan lahir berdasarkan masa kehamilan (BBL-MK).^{13,17,18} Cedera sel endotel vaskular yang terjadi akan memicu respons hemostasis yang melibatkan adhesi, aktivasi, dan agregasi trombosit untuk membentuk sumbatan trombosit sebagai mekanisme perbaikan. Namun, proses ini dapat menyebabkan konsumsi trombosit berlebihan, sehingga jumlah trombosit inaktif yang beredar dalam sirkulasi menurun, menyebabkan penurunan jumlah trombosit ibu.^{19,20} Selain itu, disfungsi sel endotel vaskular juga dapat memicu terjadinya perfusi yang tidak adekuat pada berbagai organ termasuk uteroplasenta. Kondisi ini akan menyebabkan suplai oksigen dan nutrisi ke janin terganggu, sehingga dapat berakibat pada pembatasan pertumbuhan janin yang dapat berujung pada lahirnya bayi dengan status pertumbuhan intrauterin berada pada kategori kecil masa kehamilan (KMK).^{17,20}

Kondisi tersebut dapat memiliki keparahan yang berbeda berdasarkan jenis awitan PE. Umumnya PEAD akan lebih parah dibandingkan PEAL karena terjadi lebih awal dengan gangguan plasenta lebih berat, sehingga pelepasan mediator inflamasi dan ketidakseimbangan angiogenik termasuk peningkatan kadar sEng (*biomarker*) yang lebih tinggi dapat memicu lebih beratnya disfungsi dan cedera sel endotel vaskular, yang menjadi peran kunci atas berbagai manifestasi klinis PE termasuk penurunan jumlah trombosit ibu (*maternal outcome*) dan status pertumbuhan intrauterin bayi (*neonatal outcome*).^{10,13,15,21}

Penelitian ini memilih pendekatan klasifikasi PE berdasarkan awitannya karena mencerminkan perbedaan jalur patofisiologi yang signifikan.^{10,13,14} Hipotesis patogenesis PE berupa disfungsi dan cedera sel endotel vaskular dipilih karena menjadi jalur akhir dari berbagai mekanisme PE.^{7,20,22} *Biomarker* PE yang mewakili jalur ini berupa sEng dipilih karena perannya yang langsung terhadap disfungsi dan cedera sel endotel vaskular, meningkat lebih awal sejak trimester kedua artinya jauh sebelum munculnya manifestasi klinis PE, memiliki sensitivitas 92,1% dan spesifisitas sekitar 90% dalam menegakkan diagnosis PE, serta memiliki perbedaan kadar yang cukup menjanjikan dalam membedakan tipe awitan PE.^{9,23,24} *Maternal outcome* berupa jumlah trombosit ibu dipilih karena mencerminkan respons hemostasis akibat disfungsi dan cedera sel endotel

vaskular.¹⁹ *Neonatal outcome* berupa status pertumbuhan intrauterin bayi dipilih karena mencerminkan dampak gangguan perfusi uteroplasenta.¹⁷

Penelitian oleh Akbar *et al.* (2017) di Surabaya menunjukkan adanya peningkatan rerata kadar sEng yang signifikan lebih tinggi pada PEAD dibandingkan PEAL ($47,65 \pm 40,17$ vs $13,46 \pm 9,48$ ng/mL; $p = 0,000$).²³ Hasil berbeda ditemukan oleh Abascal-Saiz *et al.* (2022) di Spanyol yang menunjukkan tidak adanya perbedaan rerata kadar sEng secara signifikan antara PEAD dan PEAL ($56,7 \pm 71,2$ vs $32,8 \pm 47,5$ ng/mL; $p = 0,827$).²⁵ Penelitian oleh Atluri *et al.* (2017) di India menunjukkan adanya penurunan rerata jumlah trombosit ibu yang signifikan lebih rendah pada PEAD dibandingkan PEAL ($161.973,05 \pm 53.727,71$ vs $242.007,23 \pm 55.681,70$ /mm³; $p < 0,0001$).²⁶ Hasil berbeda ditemukan oleh Wójtowicz *et al.* (2019) di Polandia yang menunjukkan tidak adanya perbedaan rerata jumlah trombosit ibu secara signifikan antara PEAD dan PEAL ($184,0 \pm 72,8$ vs $178,0 \pm 68,9$ 10⁹/L; $p \geq 0,05$).²¹ Penelitian oleh Vikram R *et al.* (2021) di India menunjukkan adanya peningkatan proporsi kategori kecil masa kehamilan (KMK) pada penilaian status pertumbuhan intrauterin bayi yang signifikan lebih tinggi pada PEAD dibandingkan PEAL (66,7% vs 33,3%; $p = 0,016$).²⁷ Hasil berbeda ditemukan oleh Amelia *et al.* (2016) di Padang yang menunjukkan tidak adanya perbedaan proporsi kategori KMK secara signifikan antara PEAD dan PEAL (16,67% vs 7,35%; $p = 0,233$).²⁸

Penelitian sebelumnya mengenai perbandingan ketiga parameter tersebut antara PEAD dan PEAL masih terbatas dan bervariasi, terutama di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar sEng, rerata jumlah trombosit ibu, dan proporsi status pertumbuhan intrauterin bayi antara PEAD dan PEAL di RSUP Dr. M. Djamil Padang, yang merupakan rumah sakit rujukan utama di Sumatera Barat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar sEng ibu, jumlah trombosit ibu, dan status pertumbuhan intrauterin bayi antara PEAD dan PEAL?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar sEng ibu, jumlah trombosit ibu, dan status pertumbuhan intrauterin bayi antara PEAD dan PEAL.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik ibu pada subjek penelitian berupa :
 - a. Karakteristik faktor risiko PE (usia ibu, IMT pra-kehamilan, paritas).
 - b. Karakteristik *maternal outcome* PE (tekanan darah, proteinuria, kreatinin, AST, ALT).
2. Mengetahui karakteristik bayi pada subjek penelitian berupa :
 - a. Karakteristik faktor risiko PE (jenis kelamin).
 - b. Karakteristik *neonatal outcome* PE (masa kehamilan, BBL, PBL, APGAR skor).
3. Mengetahui perbedaan kadar sEng ibu antara PEAD dan PEAL.
4. Mengetahui perbedaan jumlah trombosit ibu antara PEAD dan PEAL.
5. Mengetahui perbedaan status pertumbuhan intrauterin bayi antara PEAD dan PEAL.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti

1. Menambah wawasan dan pemahaman peneliti, terutama mengenai perbedaan kadar sEng ibu, jumlah trombosit ibu, dan status pertumbuhan intrauterin bayi pada PEAD dan PEAL.
2. Melatih kemampuan peneliti dalam melakukan penelitian ilmiah secara sistematis.

1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

1. Menambah bukti ilmiah mengenai perbedaan kadar sEng ibu, jumlah trombosit ibu, dan status pertumbuhan intrauterin bayi antara PEAD dan PEAL, khususnya dalam konteks populasi di Indonesia.
2. Menjadi referensi bagi penelitian lanjutan terkait pengembangan metode skrining, diagnosis dini, dan prediksi komplikasi berat PE dari segi *biomarker*, *maternal outcome*, dan *neonatal outcome* PE.

1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat

1. Berkontribusi dalam pengembangan metode skrining, diagnosis dini, dan prediksi komplikasi berat PE, untuk memungkinkan intervensi medis yang lebih tepat waktu, sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas ibu dan janin.
2. Berkontribusi dalam pencapaian SDGs, khususnya dalam upaya percepatan penurunan AKI dan AKN.

