

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sekitar 830 perempuan setiap hari meninggal akibat kehamilan dan persalinan. Hampir semua kematian ibu (99%) terjadi di negara berkembang, *maternal mortality ratio* (MMR) untuk tahun 2015 berkisar dari 11-14 kematian per 100.000 kelahiran hidup untuk daerah berpenghasilan tinggi, 546 (511-652) untuk Afrika sub-Sahara. Hampir 73% dari semua kematian ibu disebabkan oleh penyebab langsung masalah kebidanan sedangkan kematian karena penyebab tidak langsung masalah kebidanan dicatat 27,5% dari semua kematian yang diketahui penyebabnya. Perdarahan adalah penyebab langsung yang utama kematian ibu di seluruh dunia, mewakili 27,1% (19,9 – 36,2) dari kematian ibu. Lebih dari dua pertiga kematian ibu diklasifikasikan sebagai perdarahan postpartum. Hipertensi adalah penyebab langsung paling umum kedua di seluruh dunia 14,0% (11,1 – 17,4). Kematian ibu karena sepsis adalah 10,7% (5,9 – 18,6), komplikasi abortus menyumbang 7,9% (4,7 – 13,2), emboli dan penyebab langsung lainnya yang tercatat 12,8% dari kematian global.^{1,2,3}

Di negara berkembang, seorang wanita tujuh kali lebih mungkin untuk mengalami preeklampsia dibandingkan wanita di negara maju. Lebih dari 4 juta wanita hamil mengalami preeklampsia setiap tahun. Setiap tahun diperkirakan sebanyak 50.000 sampai 76.000 wanita meninggal karena preeklampsia. Penyebab utama kematian ibu di Indonesia disamping perdarahan adalah preeklampsia atau eklampsia serta menjadi penyebab kematian perinatal yang tinggi.^{4,5,6}

Salah satu indikator kesejahteraan suatu bangsa diukur dari besarnya angka kematian ibu dan bayi. Angka kematian ibu merupakan indikator umum dari kesehatan sebuah populasi secara keseluruhan, indikator dari status perempuan dalam masyarakat, serta bagaimana efisiensi fungsi dari sistem pelayanan kesehatan yang ada. Tingginya angka kematian ibu tersebut dianggap sebagai pertanda adanya masalah pada status kesehatan dan pelayanan kesehatan di suatu negara. Semakin tinggi angka kematian yang terjadi, maka semakin rendah tingkat kesejahteraan suatu bangsa. Di Indonesia angka kematian ibu dan bayi masih merupakan masalah yang menjadi prioritas di bidang kesehatan. Hasil Survey Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, menunjukkan angka kematian ibu Indonesia adalah 359 per 100.000 kelahiran hidup, angka ini meningkat jika dibandingkan dengan tahun 2007 yaitu sebesar 228 per 100.000 kelahiran hidup. Kematian ibu tersebut paling banyak disebabkan oleh perdarahan, hipertensi (preeklampsia - eklampsia), dan infeksi.^{4,5,6}

Preeklampsia termasuk dalam *triad of mortality*, yaitu selain perdarahan dan infeksi sebagai penyebab kematian ibu. Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan kematian maternal dan perinatal pada sekitar 3-5% kehamilan. Penyakit yang disebut sebagai “*disease of theories*“ ini, masih sulit ditanggulangi. Preeklampsia merupakan gangguan kehamilan dengan etiologi yang tidak diketahui secara khusus pada perempuan hamil. Bentuk sindrom ini ditandai oleh hipertensi, dan proteinuria yang terjadi setelah minggu ke-20 kehamilan. Sedangkan eklampsia merupakan preeklampsia yang ditandai dengan adanya kejang. Eklampsia yang tidak dikendalikan dengan baik akan dapat mengakibatkan kecacatan menetap atau bahkan dapat menyebabkan kematian ibu dan bayi.^{7,8,9,10}

Kejadian preeklampsia dan eklampsia berkisar 5 – 10% dari seluruh kehamilan. Faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia adalah usia ibu (kurang dari 16 tahun atau lebih dari 45 tahun), primigravida, adanya hipertensi sebelum kehamilan, kehamilan ganda, kehamilan mola, obesitas, riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya. Di antara faktor-faktor yang ditemukan, sulit ditentukan faktor yang menjadi penyebab utama dari preeklampsia-eklampsia.^{7,8,9,10}

Preeklampsia dibedakan menjadi *early onset* preeklampsia (<34 minggu) dan *late onset* preeklampsia (>34 minggu) berdasarkan usia kehamilan timbulnya manifestasi klinis preeklampsia. *Early onset* preeklampsia berat dan *late onset* preeklampsia berat memiliki pathogenesis yang berbeda. *Early onset* preeklampsia sering dihubungkan dengan gangguan perfusi uteroplasenta yang disebabkan gangguan invasi trofoblas, sedangkan *late onset* preeklampsia berat sering dihubungkan dengan adanya faktor ekstrinsik dan faktor maternal.^{7,8,9}

Perjalanan preeklampsia jika ditelusuri lebih lanjut awalnya dimulai dari defisiensi *Catechol-O-methyltransferase* (COMT), enzim yang mengubah *17-hidroksiestradiol* menjadi *2-Methoxyestradiol* (2-ME), menyebabkan penurunan level 2-ME. Secara fisiologis, 2-ME mampu menurunkan level *Hypoxia Inducible Factor alpha* (HIF-1 α) melalui inhibisi terhadap translasi HIF-1 α . HIF-1 α menjadi kunci utama yang menghubungkan patogenesis Preeklampsia. HIF-1 α merupakan regulator utama respon selular terhadap kadar oksigen rendah dan berperan penting terhadap homeostasis oksigen. Pada keadaan normoksia, level HIF-1 α yang berlebihan akan didegradasi oleh aktivitas *prolyl hydroxylations-2* (PHD2) dan *asparaginyl hydroxylase* (FIH-1). Namun, aktivitas *prolyl hydroxylations-2* (PHD2) dan *asparaginyl hydroxylase* (FIH-1) akan terhambat dalam keadaan oksigen rendah yang menyebabkan peningkatan level HIF-1 α pada hipoksia. HIF-1 α akan memulai transkripsi berbagai gen yang berperan penting dalam patogenesis preeklampsia seperti transkripsi

endothelin-1 (ET-1), *transforming growth factor beta* (TGF- β 3), *agonistic autoimmune antibody to angiotensin II receptor type I* (AT1-AA), *soluble fms like tyrosine kinase* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* (sENG).^{11,12,13}

Hasil penelitian Wantania *et al* (2017) menunjukkan bahwa pada early onset preeklampsia berat didapatkan rerata kadar 2-ME adalah 161,43 pg/ml sedangkan pada kehamilan dengan tekanan darah normal rerata kadar 2-ME adalah 399,9 pg/ml.¹² Penelitian Shen *et.al* (2014) mendapatkan konsentrasi serum maternal 2-ME terutama lebih tinggi pada trimester ketiga ($281 \pm 26,1$ pg / ml) dari pada yang pertama ($188 \pm 23,5$ pg / ml), trimester kedua ($152 \pm 6,8$ pg / ml) dan wanita tidak hamil ($148 \pm 14,7$ pg / ml).¹²

Zhang *et.al* (2014) menunjukkan bahwa kadar 2-ME plasma secara signifikan lebih rendah pada pasien early onset PEB. Kadar 2-ME secara nyata lebih rendah pada early onset PEB dan berkorelasi terbalik dengan tekanan darah pada wanita dengan PEB. Penelitian ini memberikan bukti klinis bahwa kekurangan 2-ME sangat terkait dengan hipertensi pada pasien Early onset PEB. Level 2-ME yang beredar menurun pada pasien dengan early onset PEB (22-29 minggu kehamilan) dibandingkan dengan wanita hamil normal dan bertambah berat penurunan kadar 2-ME pada preeklampsia berat usia kehamilan 29-30 minggu dengan sindrom HELLP.¹⁴

Penelitian Shen *et.al* (2014) mendapatkan konsentrasi serum maternal 2-ME terutama lebih tinggi pada trimester ketiga ($281 \pm 26,1$ pg / ml) dari pada yang pertama ($188 \pm 23,5$ pg / ml), trimester kedua ($152 \pm 6,8$ pg / ml) dan wanita tidak hamil ($148 \pm 14,7$ pg / ml).³⁴ Wantania *et al* (2017) menemukan dari hasil penelitiannya rerata kadar 2-ME pada kehamilan normal pada usia kehamilan > 34 minggu adalah 317.93 pg/ml sedangkan pada late onset preeklampsia berat yaitu 154,37 pg/ml. Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata kadar 2-ME antara kedua kelompok.¹²

Tripathi *et.al* (2017) melakukan penelitian untuk membuktikan hubungan kadar 2-ME terhadap berat ringan gejala klinis preeklampsia pada usia kehamilan > 34 minggu. Penelitian membagi tiga kelompok yaitu kehamilan dengan tekanan darah normal hasil 2-ME 1860.79 ± 613.62 pg/ml, kehamilan dengan preeklampsia hasil 2-ME 648.00 ± 268.28 pg/ml, kehamilan dengan preeklampsia berat hasil 2-ME 312.07 ± 168.26 pg/ml. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan diantara ketiga kelompok penelitian.¹⁵

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis ingin melakukan penelitian mengenai perbedaan rerata kadar 2-Methoxyestradiol(2-ME) berdasarkan onset terjadinya preeklampsia berat yaitu antara *early onset* preeklampsia berat dengan *late onset* preeklampsia berat.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian: Apakah terdapat perbedaan rerata kadar 2-*Methoxyestradiol*(2-ME) antara *early onset* preeklampsia berat dengan *late onset* preeklampsia berat.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan rerata kadar 2-*Methoxyestradiol*(2-ME) antara *early onset* preeklampsia berat dengan *late onset* preeklampsia berat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar 2-*Methoxyestradiol*(2-ME) serum maternal pasien *early onset* preeklampsia berat
2. Mengetahui rerata kadar 2-*Methoxyestradiol*(2-ME) serum maternal pasien *late onset* preeklampsia berat
3. Mengetahui perbedaan rerata kadar 2-*Methoxyestradiol*(2-ME) serum maternal pasien *early onset* preeklampsia berat dengan *late onset*

1.4 Manfaat Penelitian

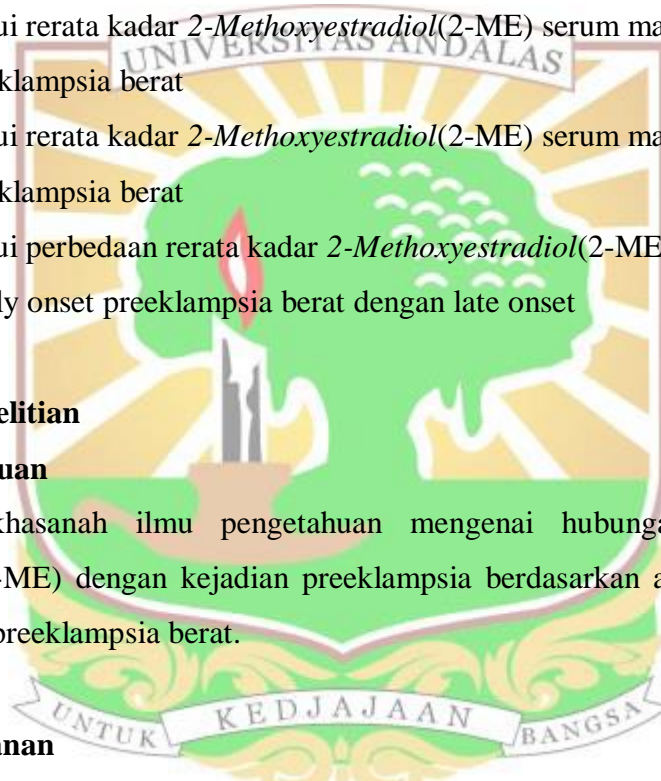
1.4.1 Untuk Keilmuan

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai hubungan antara kadar 2-*Methoxyestradiol*(2-ME) dengan kejadian preeklampsia berdasarkan awitan, terutama pada kejadian *late onset* preeklampsia berat.

1.4.2 Untuk Pelayanan

Dengan adanya penelitian 2-*Methoxyestradiol*(2-ME) pada kejadian preeklampsia, semakin menambah pengetahuan kita tentang patogenesis terjadinya preeklampsia dan suatu saat menjadikan 2-ME sebagai prediktor terjadinya preeklampsia, sehingga meningkatkan pelayanan obstetrik dengan adanya pemeriksaan kadar 2-ME pada ibu hamil untuk memprediksi terjadinya preeklampsia dan tatalaksana secara dini di kemudian hari.

1.4.3 Untuk Penelitian



Menggugah minat para peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya mengenai kadar 2-ME sebagai prediktor kejadian preeklampsia berat berdasarkan onset, terutama pada *late onset* preeklampsia berat.



