

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Preeklamsia merupakan kumpulan gejala atau sindrom yang meliputi hipertensi disertai dengan gangguan organ multisistem yang terjadi pada kehamilan. Etiologi pasti mengenai preeklamsia sampai saat ini masih belum diketahui. Kondisi patologis tersebut sampai sekarang masih merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu hamil. Pada pergantian abad 19 ke 20, para ilmuwan mempercayai bahwa teori preeklamsia merupakan kontaminasi racun atau toksin selama kehamilan dan disebut juga dengan istilah toxemia gravidarum.¹

WHO memperkirakan kejadian kasus preeklamsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Frekuensi terjadinya preeklamsia 2-8% dari setiap kehamilan.¹ Preeklamsia menyebabkan tingginya risiko mortalitas pada ibu dan bayi. Lebih dari 70.000 kematian ibu dan 500.000 kematian neonatal disebabkan oleh preeklamsia setiap tahunnya. Prevalensi preeklamsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18%.² Di Amerika Serikat dari 2011 hingga 2013, angka kematian ibu yang disebabkan oleh preeklamsia dan eklamsia adalah 7,4 % dari jumlah kematian ibu terkait kehamilan dan di Prancis adalah 10 % dari tahun 2003 hingga 2007.³ Insiden preeklamsia di Indonesia adalah 128.273 per tahun atau sekitar 5,3%.⁴

Secara keseluruhan etiologi terjadinya preeklamsia diyakini disebabkan oleh terjadinya kegagalan invasi trofoblas pada arteri spiralis. Meskipun demikian penyebab gagalnya invasi tersebut masih menjadi perdebatan, sehingga membuat preeklamsia sebagai penyakit dengan berbagai teori (*disease of theories*).¹ Secara umum penyebab gagalnya invasi trofoblas berperan dalam manifestasi gejala preeklamsia.⁵

Berdasarkan kriteria patofisiologi waktu terjadinya preeklamsia dikenal 2 tipe preeklamsia yaitu : *early onset* preeklamsia dan *late onset* preeklamsia. Waktu terjadinya *early onset* pada < 34 minggu sedangkan pada *late onset* terjadi \geq 34 minggu. Persentase *early onset* preeklamsia 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 *late onset* preeklamsia 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. ⁵

Ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya preeklamsia diantaranya 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. ⁷

Invasi trofoblas yang kurang dan remodeling arteri spiral yang buruk menyebabkan cedera iskemia-reperfusion yang meningkatkan tekanan oksidatif plasenta, juga diakibatkan karena pelepasan berbagai faktor inflamasi dan anti-angiogenik, seperti *endotelin-1*, *soluble fms like-seperti tyrosine kinase 1 (sFlt-1)*, dan autoantibodi terhadap reseptor angiotensin II tipe 1 (*ATI-AA*) ke dalam sirkulasi ibu menyebabkan disfungsi endotel general dan peningkatan reaktivitas dari pembuluh darah. Salah satu kemungkinan mekanisme preeklamsia adalah melalui stimulasi monosit dan neutrofil untuk menghasilkan *TNF- α* sehingga mengakibatkan gangguan endotel. Karena itu, peningkatan serum *TNF- α* menjadi bagian dari patologi preeklamsia. Dihipotesiskan juga bahwa keadaan

hipoksia yang berkepanjangan dapat menghasilkan regresi pembuluh darah plasenta, yang berpotensi menyebabkan gawat janin dan pembatasan pertumbuhan intrauterin.⁸

Hipertensi dimediasi oleh autoantibodi pada reseptor tipe I angiotensin II (*ATI-AA*), yang memberikan efeknya melalui upregulasi sistem endotelin-1. Terdapat bukti yang berkembang bahwa patogenesis penyakit dimediasi oleh mekanisme imun, karena preeklamsia ditandai oleh ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dan karena pergeseran ke arah respons *TH1* dan *TH17*. Keseimbangan imun terutama diatur oleh pensinyalan interleukin, yang merupakan sitokin dengan peran penting dalam aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi berbagai jenis sel inflamasi. Penanda peradangan sistemik, seperti protein C-reaktif dan prokalsitonin, telah dilaporkan meningkat pada kehamilan preeklamsia. Dengan demikian, telah dihipotesiskan bahwa sistem regulasi yang gagal untuk menyesuaikan perbaikan jalur inflamasi, berkontribusi terhadap respon imun. Namun, mediator yang tepat yang bekerja dalam proses ini masih dalam penyelidikan.⁸

Hipotesis baru Belos (2018) mengenai etiologi preeklamsia telah ditargetkan pada respon sistem imun. Sitokin bersifat imunoregulatori yang mungkin berperan dalam patogenesis preeklamsia. Reseptor sitokin tipe 1 (*interleukin-6*), dan reseptor sitokin tipe 2 (*TNF- α*) umumnya diproduksi dalam proses inflamasi yang diakibatkan oleh preeklamsia.⁸

Penelitian Chatterjee (2013) menjelaskan bahwa preeklamsia ditandai oleh ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi seperti *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-17*, dan *TNF- α* dan interleukin regulator anti inflamasi, terutama *IL-10*, *IL-33*, dan *IL-35*. Jalur yang memediasi fungsi interleukin dalam preeklamsia telah diteliti, terutama dalam penelitian yang dilakukan pada hewan dan berkontribusi dalam penurunan perfusi uterus model tikus (*RUPP*). Hipoksia plasenta menyebabkan ekspresi berlebih dari sitokin proinflamasi, terutama *TNF- α* , *IL-6*, dan *IL-17*, yang kemudian mendukung produksi oksigen reaktif, serta pelepasan

autoantibodi terhadap angiotensin. Peningkatan regulasi dari faktor-faktor ini akan menginduksi disfungsi endotel dan mengarah ke preeklamsia.⁹

Selain itu, penelitian Chatterjee (2013) baru-baru ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar interleukin plasenta terutama *IL-6* dan *TNF- α* akan meningkatkan aktivasi makrofag yang berlebihan dan mencegah perekrutan sel pembunuh alami desidua, yang sangat penting untuk remodeling arteri spiral. Remodeling vaskuler yang khas pada preeklamsia menghasilkan penurunan perfusi plasenta dan lingkungan yang hipoksia bagi plasenta dan jaringan janin pada beberapa kasus yang berat. Di bawah kondisi hipoksia, plasenta penderita preeklamsia menimbulkan peningkatan dua kali lipat *TNF- α* dibandingkan dengan yang dihasilkan oleh kehamilan normal. Ini menunjukkan peningkatan nyata bahwa sitokin proinflamasi seperti *IL-6* dan *TNF- α* berinteraksi dengan sistem pengaturan tekanan darah yang penting seperti sistem renin angiotensin, sistem saraf simpatis dan faktor endotel.⁹

Pada penelitian Orshal dan Khalil (2004) menunjukkan hal baru dalam mekanisme sitokin mempengaruhi fungsi vaskuler dalam penyakit kardiovaskuler yang berhubungan dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti *IL-6* dan *TNF- α* . Mereka menemukan bahwa *IL-6* menginduksi penghambatan yang lebih besar terhadap relaksasi vaskular dan peningkatan kontraksi pada pembuluh darah sistemik pada tikus hamil, hal ini mendukung pendapat *IL-6* sebagai mediator potensial untuk meningkatkan resistensi vaskuler yang berhubungan dengan hipertensi selama kehamilan.¹⁰

Lopez (2001) menunjukkan bahwa respon sitokin abnormal pada ibu dan janin mungkin terlibat dalam patogenesis preeklamsia. Kadar *TNF- α* , *C reactive protein* dan *interleukin 6* dalam sirkulasi meningkat pada wanita yang mengalami preeklamsia pada trimester ketiga dibandingkan dengan konsentrasi plasma wanita hamil normotensi dengan usia kehamilan yang sama.¹¹

Penelitian lainnya Stillman (2007) justru melaporkan bahwa konsentrasi serum *IL-2*, *IL-6* dan *TNF- α* dan reseptor larutnya *sTNFp55* lebih tinggi secara signifikan pada trimester pertama dan kedua pada wanita hamil yang menderita

preeklamsia dibandingkan dengan populasi kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa gangguan pada regulasi imun dapat mengawali manifestasi klinik preeklamsia. Pada penelitian tersebut juga ditemukan peningkatan kadar leukosit dan netrofil jika dibandingkan dengan hamil normal. Ini menandakan bahwa faktor inflamasi berperan dalam proses preeklamsia.¹²

Penelitian Roudsari (2009) menunjukkan peranan penting *TNF- α* dalam preeklamsia. Dimana kadar serum *TNF- α* lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal, kadar serum *TNF- α* meningkat secara signifikan pada preeklamsia 14.15 pg/ml dibandingkan dengan kehamilan normal 5.71 pg/ml, ($p < 0.001$) Penelitian ini bertujuan mengevaluasi *proinflammatory cytokine TNF- α* pada penderita preeklamsia.¹³

Penelitian Afshari (2005) menunjukkan kadar serum *TNF- α* lebih tinggi pada preeklamsia sebesar 53.8 (30.0) pg/ml dibandingkan dengan kehamilan normal 51.9 (33.8) pg/ml ($p > 0.1$). Penelitian ini bertujuan menentukan peranan *IL-6* dan *TNF- α* yang merupakan petanda aktivasi sistem imun dan disfungsi endotel pada penderita preeklamsia.¹⁴

Penelitian Mawardi, Ganie RA dan Lumbanraja SN (2019) juga menunjukkan perbedaan yang signifikan pada serum *TNF- α* dan *IL-6* pada pasien preeklamsia. Dimana level *TNF- α* meningkat (79.24 ± 10.43) pg/ml dibandingkan pada pengawasan kontrol (61.36 ± 5.04) pg/ml. Begitu juga dengan *IL-6* juga meningkat (48.60 ± 10.85) pg/ml pada pasien preeklamsia jika dibandingkan pada kontrol (31.99 ± 2.65) pg/ml. Statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan pada ekspresi dari level *TNF- α* dan *IL-6* pada pasien preeklamsia dibandingkan dengan pengawasan kontrol ($p = 0.0001$).¹⁵

Penelitian oleh Xiao (2012) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar *IL-6* antara preeklamsia *early onset* dan *late onset* meskipun kadar *IL-6* pada kedua kelompok secara signifikan lebih tinggi daripada wanita hamil normal. Tingkat *IL-6* pada preeklamsia berat secara signifikan lebih tinggi daripada preeklamsia ringan dan pada wanita hamil normal, namun tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar *IL-6* antara

preeklamsia ringan dan wanita hamil normal.¹⁶ Penelitian Ekapatria (2012) juga menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan kadar *TNF- α* pada serum maternal pada preeklamsia *early onset* dan *late onset* ($p=0.253$).¹⁷

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis ingin melakukan penelitian mengenai perbedaan kadar *TNF- α* dan Interleukin 6 pada kehamilan dengan preeklamsia berat *early onset*, *late onset* dengan kehamilan normal. Dengan demikian diharapkan kadar *TNF- α* dan Interleukin 6 bisa memperkuat penelitian-penelitian yang sebelumnya dilakukan yang akan berguna sebagai penelitian selanjutnya untuk dijadikan sebagai prediktor mengenai komplikasi-komplikasi yang terjadi pada preeklamsia sehingga dapat mencegah atau mengurangi morbiditas dan mortalitas ibu dan janin.

