

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Preeklampsia memiliki dampak buruk yang sangat besar pada kesehatan ibu dan janin, terutama di negara berkembang. Kejadian preeklampsia hampir sepertiga dari satu juta kematian ibu di negara berpenghasilan rendah dan menengah serta ikut menyumbang proporsi besar lebih dari enam juta kematian perinatal, sekitar delapan juta kelahiran prematur dan hampir dua puluh juta bayi dengan ibu preeklampsia, lahir dengan berat badan lahir rendah.^{1,2}

Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya preeklampsia, namun tidak satupun teori tersebut yang dianggap mutlak benar. Teori yang banyak dianut adalah teori kelainan vaskularisasi plasenta, teori iskemia plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel, teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin, teori adaptasi kardiovaskuler, teori defisiensi genetik, teori defisiensi gizi, dan teori inflamasi.³

Preeklampsia secara patofisiologis terbagi dua, yaitu *early onset* dan *late onset*. *Early onset* preeklampsia dikaitkan dengan pertumbuhan janin terganggu, patologis fetus, sirkulasi darah uterus terganggu, ukuran plasenta kecil, kelahiran preterm, serta mortalitas dan morbiditas neonatus. Berbeda pada *late onset* preeklampsia yang dikaitkan dengan morbiditas maternal (seperti sindrom metabolik, toleransi glukosa terganggu, obesitas, dislipidemia, hipertensi kronik), dengan berat janin normal dan volume plasenta normal.⁴

Banyak usaha dilakukan untuk mengidentifikasi biomarker yang dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya preeklampsia.⁴ Pengukuran berbagai penanda biologis, biokimiawi, dan biofisik yang terlibat dalam patofisiologi preeklampsia di awal kehamilan atau selama kehamilan, diharapkan dapat memprediksi kejadian preeklampsia. Beberapa usaha telah dilakukan untuk mengidentifikasi penanda dini plasentasi yang terganggu, gangguan perfusi plasenta, aktivasi dan disfungsi sel

endotel, serta aktivasi sistem koagulasi.^{4,5} Salah satu biomarker yang dapat digunakan adalah *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF).⁶⁻⁸

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) adalah faktor neurotropik yang diturunkan dari otak dan merupakan salah satu anggota neurotropin yang memiliki struktur mirip dengan faktor pertumbuhan. Sistem persinyalan BDNF selama implantasi dan perkembangan plasenta akan meningkatkan pertumbuhan dan kelangsungan sel trofoblas.^{6,9,11}

Neurothrophin BDNF diekspresikan dalam jumlah yang banyak di blastokist.^{8-10,12} Aktivasi TrkB oleh BDNF merangsang ekspresi *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF) melalui *Hypoxia Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α).^{7,11} Peningkatan ekspresi HIF-1 α menyebabkan peningkatan ekspresi VEGF. VEGF merupakan salah satu faktor angiogenesis yang ikut memiliki peran penting dalam mengatur perkembangan plasenta.^{7,11,12,14.}

Neurothrophin BDNF juga memainkan peran penting dalam regulasi angiogenesis dan dilaporkan melindungi sel-sel progenitor endotel dengan meningkatkan ekspresi *superoksida dismutase* (SOD). SOD merupakan metaloenzim yang mengkatalisasi dismutasi anion superoksida yang merupakan bagian penting dari antioksidan seluler sebagai mekanisme pertahanan.¹³

Peningkatan kadar BDNF pada blastokist selama implantasi dan ekspresi TrkB (*Tropomyosin Related Kinase B*) pada sel trofektoderm blastokist menunjukkan peran parakrin BDNF. Sel trofektodem blastokist berdiferensiasi selama perkembangan embrionik membentuk trofoblas invasif yang menjadi mediasi implantasi embrio pada dinding uterus. Masa perkembangan embrionik merupakan proses yang sangat dinamis, melibatkan faktor pertumbuhan seperti VEGF yang memodulasi proliferasi dan migrasi endotel.^{7,9,11}

Proses plasentasi membutuhkan faktor angiogenesis yang tinggi untuk mencukupi kebutuhan oksigen dan nutrisi janin. Faktor proangiogenik dan anti angiogenik bekerja sama dalam perkembangan plasenta. Pada preeklampsia, angiogenesis tidak efektif dikarenakan sitotrofoblas gagal merubah ikatan *cell surface* dan *adhesion molecules*.¹⁶ Perubahan yang abnormal dari sitotrofoblas merupakan

deteksi awal yang akan menyebabkan iskemia plasenta. Invasi trofoblas yang terganggu pada preeklampsia menyebabkan aliran darah arteri intermiten yang menciptakan lingkungan hipoksia yang mengarah pada stres oksidatif. Stres oksidatif dan inflamasi diketahui berhubungan erat dan memainkan peran utama dalam patogenesis preeklampsia.^{17,18}

Stres oksidatif terbukti mengatur ekspresi neurotropin yang diketahui mempengaruhi proses angiogenesis.¹⁶ Peningkatan stres oksidatif dapat menyebabkan penurunan regulasi neurotropin.¹⁹ Stres oksidatif lebih tinggi pada ibu hamil dengan preeklampsia dibanding ibu hamil dengan normotensi. Peningkatan stres oksidatif pada Ibu hamil dengan preeklampsia menyebabkan kadar BDNF yang lebih rendah bila dibandingkan dengan ibu hamil normotensi.^{8,20, 21,}

Kadar BDNF diketahui berkorelasi positif dengan IMT (Indek Masa Tubuh) dan berkorelasi negatif TDD (Tekanan Darah Diastolik) pada preeklampsia. Korelasi positif antara konsentrasi plasma BDNF dan IMT juga telah dilaporkan pada pasien dengan gangguan bipolar. Pada gangguan bipolar diketahui konsentrasi sirkulasi BDNF yang rendah.²¹ Konsentrasi sirkulasi BDNF yang lebih rendah pada wanita dengan preeklampsia, nantinya dikaitkan dengan gangguan kognitif pada ibu dikemudian hari.^{21,22} Penelitian lain menunjukkan bahwa kekurangan BDNF menyebabkan pengurangan dalam pembentukan sambungan endotel *focal adherens* dan apoptosis sel endotel, yang menyebabkan perdarahan dinding intraventrikular, kontraktilitas jantung dan kematian dini pasca kelahiran pada binatang percobaan.¹³

Pada kelompok penelitian yang membandingkan kadar BDNF ibu preeklampsia aterm dan preterm, menunjukkan kadar BDNF serum ibu sama diantara kedua kelompok preeklampsia aterm dan preterm. Kadar BDNF tali pusat lebih tinggi pada preeklampsia baik aterm dan preterm, bila dibandingkan dengan kelompok normotensi. Di antara kelompok preeklampsia, kadar BDNF tali pusat pada preeklampsia preterm lebih rendah dibandingkan dengan preeklampsi aterm. Lebih lanjut, juga dilaporkan bahwa penurunan kadar BDNF dan kadar NGF (*Nerve Growth Factor*) tali pusat memiliki implikasi untuk perubahan perkembangan saraf di masa kecil dan kehidupan selanjutnya pada anak-anak yang lahir prematur.⁸

Adaptasi plasenta untuk memastikan pertumbuhan janin yang optimal selama kehamilan didukung oleh analisis temuan patologis pada plasenta dan faktor-faktor yang beredar dalam sirkulasi maternal yang kemudian akan mempengaruhi *outcome* maternal dan perinatal. Sehingga berdasarkan temuan tersebut, maka kami bermaksud melakukan penelitian untuk melihat apakah terdapat korelasi antara kadar BDNF pada preeklampsia dengan *outcome* maternal (TDS (Tekanan Darah Sistolik), TDD (Tekanan Darah Diastolik) dan MAP (*Mean Arterial Pressure*)) dan perinatal (berat badan, panjang badan, dan *apgar score*)

1.2. Rumusan Masalah

Rumuskan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Berapakah rerata kadar BDNF pada preeklampsia?
2. Bagaimana korelasi kadar BDNF dengan *outcome* maternal pada preeklampsia?
3. Bagaimana korelasi kadar BDNF dengan *outcome* perinatal pada preeklampsia?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Menganalisa korelasi BDNF terhadap *outcome* maternal dan perinatal pada preeklampsia.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui rerata kadar BDNF pada preeklampsia.
- b. Menganalisa korelasi kadar BDNF dengan *outcome* maternal (tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan MAP (*Mean Arterial Pressure*) pada preeklampsia
- c. Menganalisa korelasi kadar BDNF dengan *outcome* perinatal (berat badan, panjang badan, dan *apgar score*)

1.4. Manfaat Penelitian

Keilmuan :

Diharapkan dari penelitian ini dapat menambah wawasan keilmuan tentang rerata kadar BDNF pada preeklampsia dan korelasi kadar BDNF dengan *outcome* maternal dan perinatal pada preeklampsia.

Penelitian :

Menjadi data awal untuk penelitian selanjutnya.

