

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data WHO (*World Health Organization*) tahun 2019, setiap harinya terdapat hampir 810 perempuan pada tahun 2017 di dunia yang meninggal karena penyebab yang dapat dicegah terkait dengan kehamilan dan persalinan. 94% dari seluruh kematian ibu terjadi di negara berkembang. *Maternal Mortality Rate* (MMR) pada negara berpenghasilan rendah-menengah pada tahun 2017 adalah 462 kasus per 100.000 kelahiran hidup, sedangkan MMR pada negara berpenghasilan tinggi adalah 11 kasus per 100.000 kelahiran hidup. Empat penyebab terbanyak kematian ibu adalah perdarahan hebat setelah persalinan, infeksi pasca persalinan, tekanan darah tinggi selama kehamilan (*preeklamsia* dan *eklamsia*), komplikasi persalinan, dan aborsi.¹

Tingginya angka kematian ibu (AKI) masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Berdasarkan data profil kesehatan Indonesia tahun 2018, Indonesia merupakan negara dengan angka kematian tertinggi di negara ASEAN. Angka kematian ibu di Indonesia adalah 305 kasus per 100.000 kelahiran hidup, dengan target MDGs (*Millenial Development Goals*) yang harus dicapai adalah 102 kasus per 100.000 kelahiran hidup. Penyebab terbanyak kematian ibu di Indonesia diantaranya perdarahan berat (sebagian besar pasca salin), infeksi (biasanya pasca bersalin), tekanan darah tinggi saat kehamilan (*preeklamsia* dan *eklamsia*), partus lama/macet, dan aborsi yang tidak aman.²

Preeklamsia menurut POGI (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia) tahun 2016 dan ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecology*) tahun 2013 merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang didiagnosis berdasarkan adanya hipertensi dan proteinuria onset baru pada usia kehamilan diatas 20 minggu.^{3,4,8} Secara patofisiologis, *preeklamsia* diklasifikasikan berdasarkan onset, yaitu *early onset* dan *late onset* *preeklamsia*. Kejadian *early onset* *preeklamsia* dihubungkan dengan morbiditas dan mortalitas pada neonatus seperti IUGR (*Intrauterine Growth Restriction*), kelainan pada fetus, terganggunya sirkulasi perdarahan uterus, kecilnya ukuran plasenta, dan kelahiran preterm.

Sedangkan morbiditas dan mortalitas ibu seperti sindroma metabolik, toleransi glukosa terganggu, obesitas, dislipidemia dan hipertensi kronik dihubungkan dengan kejadian *late onset* preeklamsia.⁶ Komplikasi *early onset* dan *late onset* preeklamsia menimbulkan permasalahan jangka pendek dan jangka panjang baik pada ibu maupun pada janin.¹¹ Teori dan studi yang telah dilakukan sebelumnya menjelaskan tentang patofisiologi preeklamsia diantaranya yaitu 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 inflamasi dan teori defisiensi gizi.^{9,10}

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang terjadi akibat kekurangan cadangan zat besi. Zat besi yang tidak adekuat menyebabkan berkurangnya sintesis hemoglobin sehingga menghambat proses pematangan eritrosit. Tahapan terjadinya defisiensi terbagi menjadi tiga, tahap pertama disebut dengan *iron depletion* atau *iron storage deficiency*, ditandai dengan berkurangnya cadangan besi di sumsum tulang, kadar hemoglobin dan besi serum masih normal namun kadar ferritin serum berkurang hingga <20 ng/ml dan terjadi peningkatan pada TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) sebagai mekanisme kompensasi untuk meningkatkan absorpsi besi. Tahap kedua disebut dengan *iron limited erythropoiesis*, dimana penyediaan besi yang tidak cukup untuk menunjang eritropoiesis. Pada tahap ini, terjadi penurunan pada saturasi transferin hingga <16%, dan terjadi penurunan kadar besi serum sampai <50 mcg/dL. Tahap ketiga disebut *iron deficiency anemia*, terjadi bila besi yang menuju eritroid sumsum tulang tidak cukup sehingga menyebabkan penurunan kadar Hb dan menimbulkan manifestasi klinis.¹² Berdasarkan data WHO, defisiensi zat besi merupakan defisiensi nutrisi yang paling banyak terjadi pada penduduk dunia hingga mencakup dua miliar, dan setengah penderitanya adalah ibu hamil. Dan dari wanita hamil yang mengidap anemia, 37-75%-nya terjadi pada wanita hamil di negara berkembang dan 18%-nya terjadi pada negara maju.¹³

Pada penelitian Ali *et al* (2011), mengenai anemia berat yang dikaitkan dengan lebih tinggi risiko untuk kejadian preeklamsia dan keluaran perinatal yang buruk di rumah sakit Kassala, Sudan Timur menunjukkan hasil bahwa wanita dengan anemia berat memiliki 3,6 kali lebih tinggi risiko terjadinya preeklamsia

dibandingkan wanita tanpa anemia. Ali *et al* pada penelitiannya menyimpulkan bahwa semakin besar tingkat keparahan anemia selama kehamilan, semakin besar pula risiko terjadinya preeklamsia, persalinan preterm, BBLR (Bayi Berat Lahir Rendah) dan kematian janin.¹⁴ Penelitian Rohilla *et al* tahun 2010, mengamati bahwa 17 (17,7%) dari 97 wanita dengan anemia berat memiliki hipertensi gestasional atau preeklamsia dan 2 wanita (2,1%) memiliki eklampsia.¹⁵ Enaruna *et al* tahun 2015 mengamati IUFD (>32,8%) dan ENND (*Early Neonatal Death*) (>13,8%) secara signifikan terkait dengan anemia berat pada kasus preeklamsia berat. Enaruna *et al* menjelaskan bahwa peningkatan kejadian morbiditas dan mortalitas perinatal yang terlihat pada kehamilan dengan preeklamsia, disebabkan oleh persalinan prematur dan insufisiensi uteroplasenta. Kondisi tersebut mengakibatkan suplai darah pada janin terganggu, disertai juga dengan adanya anemia berat pada ibu sehingga berkontribusi pada kelahiran yang buruk.¹⁶

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) merupakan faktor neurotropik yang memiliki struktur mirip dengan faktor pertumbuhan. BDNF diekspresikan secara massif di sistem saraf pusat dan perifer.³⁶ BDNF juga diekspresikan dalam jumlah yang banyak di blastokist. BDNF berperan dalam pengaturan penting sinaptogenesis dan plastisitas sinaptik dan terlibat dalam mekanisme pembelajaran dan memori dalam sistem saraf pusat.^{36,37} BDNF dapat melindungi sel saraf dari cedera yang diinduksi oleh hipoglikemia, iskemia, hipoksia dan neurotoksisitas lainnya.^{36,37} BDNF juga berperan diberbagai sel untuk pertumbuhan akson dan dendrit. Selain itu, BDNF berperan dalam antiapoptosis, antiinflamasi, antiepilepsi dan neuroprotektif terhadap toksisitas glutamate dan natrium oksida (NO).³⁷ BDNF juga terlibat dalam regulasi hemostasis, fungsi metabolisme, perilaku makan dan berat badan.³⁶ Selain fungsi diatas, BDNF dan Natural Killer-4 (NK4) merangsang angiogenesis di jantung, otot skeletal, dan kulit dengan berikatan terhadap reseptor *tropomyosin receptor kinase N* (TrkB) di sel endotel. Neurotrophin BDNF terbukti memiliki peran penting dalam diferensiasi, proliferasi, kelangsungan sitotrofoblas dan perkembangan serta pematangan plasenta dengan meningkatkan pertumbuhan dan survival sel trofoblas selama periode peri dan post implantasi berdasarkan penelitian *in vitro* dan *in vivo*. BDNF juga meregulasi angiogenesis dan melindungi

sel progenitor endotel. BDNF plasenta juga berperan dalam angiogenesis fetoplasenta.¹⁷

Penelitian oleh Kawamura *et al* tahun 2009 mengenai peran BDNF dalam proses perkembangan dan implantasi plasenta dengan menstimulasi pertumbuhan sel trofoblas menunjukkan kemampuan BDNF untuk mendorong pertumbuhan blastokista, selama periode periimplantasi.¹⁸ Implantasi blastokista adalah proses yang terorganisir dengan baik yang diatur oleh berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin. Peningkatan kadar BDNF dalam rahim sebelum implantasi dan ekspresi eksklusif TrkB dalam sel trofektoderm blastokista menunjukkan potensi peran parakrin BDNF dalam blastokista selama implantasi.¹⁸ Sel-sel trofektoderm blastokista berdiferensiasi selama perkembangan embrionik untuk membentuk trofoblas invasif yang memediasi implantasi embrio ke dalam dinding rahim. Pertumbuhan sel trofoblas dari blastokista yang dikultur diyakini mencerminkan diferensiasi embrio yang tepat, yang penting untuk invasi trofoblas dari stroma endometrium selama implantasi dalam rahim. Selama pelekatan blastokista, molekul adhesi sel, termasuk integrin-3, berkontribusi pada sel-sel dan ekstra-sel. Sel trofoblas BDNF dapat ditransportkan ke dalam darah janin dan atau cairan amnion melalui interaksi TrkB dan transpor melalui transitosi setelah endositosis (pada tingkat kompartemen maternal), transpor transeluler dan kemudian eksositosis ligan (kompartemen janin). Namun, intensitas proses transplasental BDNF dan NT4/5 dari darah ini secara fisiologi tidak begitu menonjol saat memasuki aterm mengingat kadarnya yang sangat rendah pada plasma mencit dan manusia selama masa gestasi.¹⁸

Mekanisme molekuler yang tepat yang mengatur invasi trofoblas selama kehamilan dan hubungannya dengan perkembangan fetoplasenta sebagian besar tidak diketahui, tetapi beberapa proteinase, sitokin, dan faktor pertumbuhan tampaknya terlibat. *Matrix Metalloproteinase* (MMP) adalah endopeptidase yang bersifat *metal-dependent* yang mampu mendegradasi matriks ekstraseluler. MMP dan regulatornya, termasuk ke dalam *Tissue Inhibitors of Metalloproteinase* (TIMPs), memainkan peran penting dalam memediasi invasi trofoblas. Pada penelitian Kuzniewska *et al* tahun 2013, mengenai BDNF menginduksi ekspresi MMP-9 via jalur *Factor Respon Serum* (c-Fos), didapatkan bahwa stimulasi neuron

kortikal primer tikus dengan BDNF meningkatkan mRNA (*messenger Ribonucleic Acid*) *Matrix Metaloproteinase-9* (MMP-9) dan kadar protein serta meningkatkan aktivitas enzimatik. Transkripsi MMP-9 yang diinduksi oleh BDNF bergantung pada jalur ERK1/2 (*Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2*) ekstraseluler dan ekspresi c-Fos. Stimulasi BDNF pada neuron menginduksi pengikatan c-Fos endogen ke daerah promotor MMP-9 proksimal. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa BDNF merangsang transkripsi MMP-9 melalui persinyalan c-Fos yang bergantung pada TrkB.¹⁹

Persinyalan BDNF yang diinduksi melalui reseptor TrkB berfungsi untuk mengatur perkembangan saraf, fungsi dan plastisitas otak janin. Aktivasi TrkB oleh BDNF merangsang ekspresi *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF) melalui *Hypoxia Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α). Peningkatan ekspresi HIF-1 α menyebabkan peningkatan ekspresi VEGF. VEGF merupakan salah satu faktor angiogenesis yang berperan penting dalam mengatur perkembangan plasenta.²⁶⁻³¹ Selain merangsang angiogenesis dan perkembangan plasenta, BDNF juga memiliki efek neuroprotektif dan pertumbuhan janin. Sistem persinyalan BDNF selama implantasi dan perkembangan plasenta berfungsi meningkatkan pertumbuhan dan kelangsungan sel trofoblas. Peran neurotropin BDNF sebagai regulator angiogenesis 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.²⁰⁻²²

Penelitian Mardiah *et al* tahun 2018 mengenai perbedaan kadar BDNF dari ibu hamil normal dan anemia defisiensi besi, didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar BDNF pada neonatus dari ibu hamil normal dan ibu anemia defisiensi besi.⁹² Penelitian oleh Yusrawati *et al.* tahun 2018 mengenai perbedaan BDNF antara neonatus yang lahir dari ibu dengan ferritin normal dan ferritin rendah, didapatkan bahwa BDNF plasma lebih rendah pada neonatus yang lahir dari ibu dengan ferritin serum rendah.⁹³ Penelitian yang dilakukan oleh Sara *et al.* tahun 2014 mengenai pemberian besi mencegah penurunan BDNF dan perilaku seperti depresi yang diikuti oleh stress kronik, didapatkan hasil yang mengindikasikan bahwa pemberian besi dosis tinggi pada situasi stress memperburuk degenerasi dan

hilangnya saraf, kemungkinan karena akumulasi zat besi. Deferiprone sebagai kelator besi dapat membalikkan efek ini. Selama stres ringan kronis, cairan serebrospinal mungkin mengurangi kandungan zat besi dan dapat menyebabkan pengurangan monoamina yang terlibat dalam pengaturan suasana hati. Pemberian zat besi dalam dosis sedang dapat meningkatkan neurotransmitter dan ekspresi BDNF ini.⁹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Flora *et al.* mengenai korelasi antara kadar BDNF dan kadar besi serum pada anak yang stunting yang tinggal di area endemik malaria, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar BDNF dan kadar besi serum pada anak stunting yang tinggal di daerah endemis malaria.⁹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Tran *et al* tahun 2008 mengenai anemia defisiensi besi pada awal kehidupan, terbukti menurunkan ekspresi faktor neurotropin dan differensiasi neuron hipokampus pada mencit jantan menunjukkan bahwa defisiensi zat besi pada awal kehidupan menurunkan kadar BDNF pada hipokampus tikus yang sedang berkembang. Kekurangan zat besi mempengaruhi hipokampus yang dibuktikan dengan penurunan metabolisme energi, gangguan morfologi dan transmisi saraf, dan peningkatan kerentanan terhadap infark.²³ Penelitian Estrada *et al* tahun 2014 mengenai mekanisme molekuler gangguan kognitif pada defisiensi zat besi; perubahan faktor neurotropik serta ekspresi dan fungsi faktor pertumbuhan mirip insulin dalam sistem saraf pusat, menunjukkan bahwa terdapat beberapa mekanisme yang berdampak pada penurunan kadar BDNF pada sistem saraf pusat seperti, defisiensi besi yang menurunkan kadar BDNF pada area hipokampus, defisiensi seruloplasmin yang menurunkan kadar BDNF dan reseptor Trkb pada area hipokampus, kondisi hipoksia pada kehamilan, kondisi inflamasi, defisiensi triptofan, dan defisiensi vitamin B12.²⁴ Belum banyak penelitian yang langsung menilai hubungan atau korelasi antara kadar ferritin serum dan BDNF sehingga belum ada penjelasan yang rinci mengenai mekanisme proses menurunnya kadar BDNF pada subjek dengan kadar ferritin rendah.

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya yang telah dijabarkan diatas, kejadian anemia defisiensi besi, yang ditandai dengan penurunan kadar ferritin serum, mengakibatkan penurunan kadar BDNF ibu.^{23,24} Penurunan kadar BDNF dimulai bahkan sebelum masa konsepsi meningkatkan risiko kejadian

preeklamsia saat kehamilan melalui mekanisme terangnya proses perkembangan dan implantasi blastokista, penurunan persinyalan MMP-9, terangnya invasi trofoblas sehingga berakhir pada keadaan ketidakseimbangan angiogenesis yang berdampak pada hipoksia jaringan. Hipoksia plasenta akan menyebabkan disfungsi endotel dan peningkatan radikal bebas.^{25,26} Disfungsi endotel dan stress oksidatif akibat peningkatan kadar radikal bebas menimbulkan manifestasi preeklamsia.²⁷ Berdasarkan latar belakang diatas, penulis ingin melakukan penelitian terhadap korelasi antara kadar ferritin serum dengan kadar BDNF serum pada ibu hamil dengan preeklamsia.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana korelasi kadar ferritin dengan kadar BDNF pada preeklamsia?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa korelasi kadar ferritin dengan kadar BDNF pada preeklamsia.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar ferritin pada preeklamsia.
- b. Mengetahui kadar BDNF pada preeklamsia.
- c. Menganalisa korelasi kadar ferritin dengan kadar BDNF pada preeklamsia.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Keilmuan

Diharapkan dari penelitian ini dapat menambah wawasan keilmuan tentang korelasi antara kadar ferritin serum terhadap terhadap kadar BDNF pada ibu hamil dengan preeklamsia.

1.4.2 Pelayanan

Menjadi bahan pertimbangan dalam pengelolaan kasus preeklamsia di lapangan dan pemeriksaan klinis terkait patofisiologi preeklamsia.

1.4.3 Penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat menstimulasi penelitian selanjutnya, untuk meneliti terkait ferritin dan BDNF.

