

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Pre eklampsia merupakan penyulit utama dalam kehamilan dan penyebab utama kematian serta kesakitan maternal maupun perinatal. Diperkirakan setiap tahunnya 50.000 – 60.000 ibu meninggal karena pre eklampsia. Pada tahun 2015 *world health organization* (WHO) memperkirakan kasus pre eklampsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada negara maju. Prevalensi pre eklampsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden pre eklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3% (POGI, 2016).

Angka kematian ibu karena hipertensi, pre eklampsia, dan eklampsia di Sumatera Barat adalah sekitar 44,8% dan terus meningkat. Di Rumah Sakit Pusat Dr. M. Djamil, angka ini meningkat setiap tahun, yaitu 193 kasus (11,47%) dari 1.682 persalinan selama 2012, dan 206 kasus (12,02%) dari 1.714 persalinan pada 2013 (Suryanis, Nursyam dan Marlin, 2020).

Laporan Tahunan Dinas Kesehatan Kota Padang mencantumkan bahwa penyebab kematian maternal pada tahun 2012 dan 2013 adalah pre eklampsia – eklampsia, perdarahan, infeksi. Pada tahun 2014 penyebab kematian ibu yang utama adalah pre eklampsia – eklampsia sebanyak 31,25%, perdarahan 18,75%, dan infeksi 12,5% (Nursal, 2017).

Pre eklampsia (PE) merupakan sindrom pada kehamilan yang dapat mempengaruhi semua sistem organ dan terdiagnosis setelah minggu ke-20 kehamilan. Gejala dan tanda klinis PE mencakup tekanan darah tinggi, protein urea, pembengkakan, sakit kepala, pandangan kabur, dan peningkatan berat badan mendadak (Cunningham *et al.*, 2015).

Pre eklampsia juga berhubungan dengan keadaan janin yang buruk, diantaranya; pertumbuhan janin terhambat, solusio plasenta, oligohidramnion, dan kematian janin. Komplikasi yang dapat timbul terkait dengan PE adalah *disseminated intravascular coagulation* (DIC), perdarahan serebral, gagal ginjal akut, kerusakan hepar, edema pulmonal, kebutaan, dan kejang. PE juga berhubungan erat dengan penyakit kardiovaskular yang dapat timbul di kemudian hari seperti hipertensi, stroke, penyakit iskemik jantung, dan lain sebagainya. Makin awal muncul gejalanya, semakin kecil kemungkinan diagnosis pre eklampsia murni dan semakin tinggi kemungkinan penyakit ini menetap menjadi hipertensi setelah persalinan (Cunningham,*et al.*, 2014 ; Marpaung, 2020).

McCharty dan Kenny (2015) mengemukakan bahwa pre eklampsia terjadi akibat gangguan diferensiasi dan invasi trofoblas pada awal kehamilan yang mengakibatkan kegagalan sel trofoblas menghancurkan lapisan otot polos arteri spiralis. Hal ini menyebabkan terjadinya perfusi yang buruk pada plasenta serta timbulnya stimulasi respons inflamasi sistemik. Pengaruh tambahan dari faktor ibu (seperti obesitas dan nutrisi), genetik dan faktor lingkungan bersama-sama menyebabkan disfungsi endotel dan mengakibatkan terjadinya pre eklampsia.

Tujuan utama invasi trofoblas adalah untuk meningkatkan diameter pembuluh darah agar pasokan oksigen darah dan nutrisi ke plasenta berjalan lancar (Tenório, *et al.*, 2019). Invasi ini dilakukan oleh dua populasi dari ekstrasili trofoblas yakni; interstitial trofoblas yang mengelilingi arteri dan trofoblas endovascular yang menembus lumen arteri spiral (Sadler, 2014). Kegagalan remodeling arteri spiralis ini dapat menyebabkan kelainan pada plasenta seperti; ukuran kecil, jumlah kotiledon sedikit, kelainan insersi talipusat dan terjadinya iskemia serta hipoksia plasenta. (Knöfer *et al.*, 2019).

Iskemia dan hipoksia plasenta menghasilkan radikal hidroksil yang sangat toksik. Radikal hidroksil ini merusak membran sel endotel yang kaya akan kandungan asam lemak tidak jenuh, merubahnya menjadi lipid peroksida yang produk akhirnya adalah *malondialdehyde* (MDA). Peningkatan MDA bersamaan dengan hipoksia menandakan terjadinya stres oksidatif (Chen dan Wang, 2013 ; Tenório *et al.*, 2019 ).

Stres oksidatif yang terjadi secara berlebihan menyebabkan pelepasan vesikula plasenta ke sirkulasi ibu. Vesikula ini menyatu dengan sel endotel ibu, menyebabkan terjadinya respon inflamasi. Akhirnya, endotelium organ ibu terpengaruh dan rusak. Kerusakan endotel paling banyak terjadi di ginjal, hati, dan otak (Aouache, *et al.*, 2018).

Stres Oksidatif juga dapat menginduksi apoptosis melalui sinyal eksternal atau internal. Sinyal apoptosis eksternal diregulasi dalam sitoplasma melalui jalur caspase-8, sedangkan internal melalui jalur caspase-9 yang dimediasi mitokondria. Dua jalur pensinyalan ini tidak

seungguhnya terpisah karena keduanya mengaktivasi caspase-3 yang menghasilkan kondensasi kromatin mirip-apoptosis dan penyusutan sel. Stres Oksidatif juga dapat memodifikasi beberapa regulator apoptosis utama, seperti protein dari keluarga *B-Cell Lymphoma-2* (BCL-2), p53, dan komponen seperti *apoptosis signal-regulating kinase-1* (ASK-1), *c-Jun N-terminal kinase* (c-JNK), dan *p53-mitogen-activated protein kinase* (p38MAPK) (Wu, Tian dan Lin, 2015).

Apoptosis merupakan proses normal dalam perkembangan plasenta. Sel tropoblas menginvasi uterus dan mengatur ulang sistem aliran darah dalam uterus untuk membentuk plasenta selama kehamilan. Dalam proses ini, terjadi pengendalian yang ketat antara proliferasi dan apoptosis. Namun dari beberapa penelitian, peningkatan *apoptotic marker* dapat diamati pada plasenta pasien patologis pre eklampsia, sindrom *haemolysis elevated liver enzymes low platelet* (HELLP) dan *intrauterine growth retardation* (IUGR) (Astawa, 2016; Wu *et al.*, 2015).

Regulasi pada proses apoptosis bervariasi. Menurut Iriani (2019) fungsi dari BCL-2 sebagai antiapoptosis akan memblokir program kematian sel dan memperpanjang waktu hidup sel. Peningkatan BCL-2 ini melindungi limfosit dari apoptosis dan memungkinkan sel tersebut bertahan untuk periode yang lama. BCL-2 juga mempunyai fungsi lain sebagai suatu antioksidan untuk melindungi sel. Peningkatan *BCL-2 Associated X protein* (BAX) selalu berbanding terbalik dengan BCL-2, yang bekerja mempercepat kematian sel. Rasio anti dan proapoptotik protein keluarga BCL-2 menentukan reaksi terhadap berbagai stimulus

apoptosis. Keseimbangan antara BCL-2 dan BAX juga berperan penting untuk memelihara keseimbangan kelangsungan hidup sel (Iriani 2019; Kasture, Sundrani dan Joshi, 2018).

Apoptosis trofoblas mencakup jalur ekstrinsik dan intrinsik yang berpuncak pada aktivasi caspases. Spesies oksigen reaktif (ROS) telah terbukti mempengaruhi produksi protein BAX dalam sitosol. Kemudian pelaksana utama apoptosis adalah caspases yang mencakup caspases inisiator (caspase-8) dan caspases algojo (caspase-3). Pada penelitian yang dilakukan, pemberian antioksidan bersama asam lemak omega-3 dapat mempengaruhi penanda apoptosis tersebut (Kasture *et al.*, 2019).

Antioksidan adalah molekul yang menghambat oksidasi molekul lainnya pada tumbuhan dan hewan. Ada berbagai jenis antioksidan, diantaranya adalah glutathione, vitamin C, A dan E serta enzim seperti katalase, SOD dan berbagai peroksidase. Ketika antioksidan tidak mencukupi atau enzim antioksidan terhambat, maka akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang dapat merusak atau membunuh sel (Tripathi *et al.*, 2016).

Stres oksidatif plasenta meningkat pada pre eklampsia sejak usia kehamilan 8 sampai 10 minggu. Namun, aktivitas antioksidan endogen seperti *glutathione peroksidase* (GPx), *superoksida dismutase* (SOD), dan katalase juga meningkat pada awal kehamilan normal. Apabila terjadi penurunan antioksidan pada jaringan plasenta ditambah dengan kondisi stres oksidatif maka dapat menyebabkan terjadinya peningkatan apoptosis dalam jaringan plasenta (Cardoso dan Surve, 2016; Iriati 2019).

Vitamin E, khususnya  $\alpha$ -tokoferol mempunyai aktivitas utama sebagai antioksidan, yaitu sebagai *chain breaking antioxidant* yang akan menangkap radikal peroksil dan memberikan hidrogen fenoliknya. Sehingga terbentuk produk yang kurang reaktif dan menghentikan lingkaran peroksidasi lipid (Archana dan Sugiratama, 2009).

Vitamin E juga memiliki aktivitas fisiologis lainnya, yaitu sebagai penstabil struktur biomembran, melindungi pembuluh darah dengan menurunkan jumlah *low density lipo protein* (LDL) yang teroksidasi, mencegah terjadinya trombosis dengan meningkatkan produksi prostaglandin  $I_2$  sehingga menghambat koagulasi dari platelet dan memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim lipoxigenase. Vitamin E juga diketahui mereduksi Peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) melalui suplai elektron. Konsentrasi serum dan kadar vitamin E dalam jaringan plasenta menurun pada pre eklampsia berat, artinya ada penurunan aktivitas antioksidan pada kondisi PEB (Archana dan Sugiratama, 2009 ; Matsubara *et al.*, 2015).

Cordoso dan Surve (2016) pada penelitiannya tentang suplementasi vitamin C dan vitamin E untuk pencegahan pre eklampsia mengungkapkan bahwa terjadi 46% pengurangan risiko kejadian pre eklampsia dalam kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Insiden pre eklampsia berat dalam kasus adalah 2% dan kontrol adalah 7%. Hasil ini menunjukkan 72% mengurangi risiko perkembangan pre eklampsia berat dalam kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol.

Selain Vitamin E, asam lemak dan *long chain poli unsaturated fatty acid* (LCPUFA) memainkan banyak peran penting pada berbagai tahap kehamilan. Selama implantasi, asam lemak dan LCPUFA diperlukan sebagai komponen untuk membangun dan mengatur proses pertumbuhan hasil konsepsi yang normal. Wietrak *et al.*, (2015) menemukan bahwa ada hubungan antara asam lemak omega-3 dengan *apoptosis marker* pada plasenta wanita hamil. Wanita yang diberi suplemen *docosahexaenoic acid* (DHA) selama kehamilan dilaporkan memiliki tingkat caspase-3 plasenta lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak diberi suplemen (Burchakov, 2017; Wietrak *et al.*, 2015).

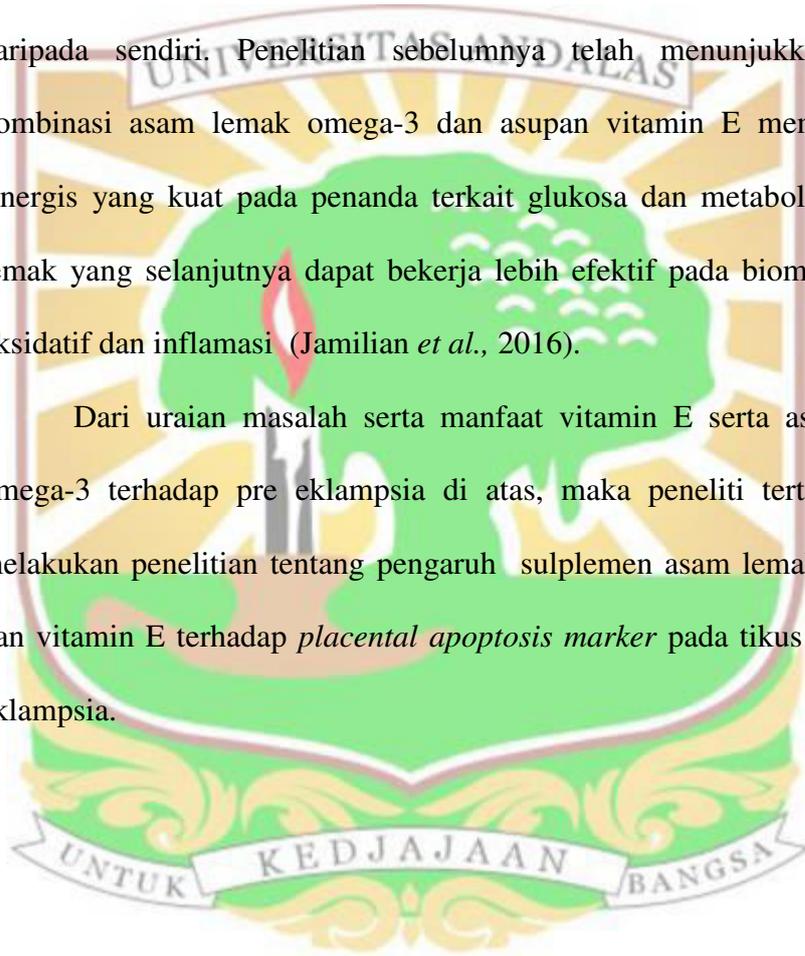
*Arachidonat acid* (AA) salah satu jenis asam lemak omega-6. Turunan prostaglandin dari AA penting sebagai permeabilitas pembuluh darah dan invasi sitotrofoblas. Namun, prostaglandin yang berlebihan dapat menyebabkan kegagalan implantasi. Oleh karena itu, rasio pemberian omega-3 atau omega-6 yang abnormal dapat mendukung peristiwa inflamasi. Inflamasi dan oksidasi yang berlebihan dapat menghambat atau mengganggu perkembangan embrio dan plasentasi. Kemse (2014) pada penelitiannya menyatakan bahwa peradangan plasenta dan stres oksidatif pada ibu yang mendapatkan suplemen Omega-3 PUFA sangat terbatas dibanding yang tidak mendapatkan suplemen tersebut (Burchakov, 2017; Kemse *et al.*, 2014).

Utami (2018) juga menyimpulkan bahwa suplementasi omega-3 selama kehamilan baik untuk perkembangan plasenta dan janin serta sangat bermanfaat untuk kesehatan ibu dan janin. Hal ini sejalan dengan

penelitian yang dilakukan oleh Kemse *et al.*, (2017) pada hewan coba, yang menunjukkan bahwa suplementasi gabungan vitamin B12, folat asam dan asam lemak omega-3 bermanfaat untuk manajemen pre eklampsia.

Asam lemak omega-3 dan suplemen vitamin E telah banyak digunakan di masa lalu. Asam lemak omega-3 sensitif terhadap oksidasi, jadi kemungkinan akan dapat bekerja lebih baik bersama vitamin E daripada sendiri. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kombinasi asam lemak omega-3 dan asupan vitamin E memiliki efek sinergis yang kuat pada penanda terkait glukosa dan metabolisme asam lemak yang selanjutnya dapat bekerja lebih efektif pada biomarker stres oksidatif dan inflamasi (Jamilian *et al.*, 2016).

Dari uraian masalah serta manfaat vitamin E serta asam lemak omega-3 terhadap pre eklampsia di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh suplemen asam lemak omega-3 dan vitamin E terhadap *placental apoptosis marker* pada tikus model pre eklampsia.



## 1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah ada pengaruh suplemen asam lemak Omega-3 terhadap kadar BCL-2 tikus model Pre Eklampsia?
- 1.2.2. Apakah ada pengaruh suplemen Vitamin E terhadap kadar BCL-2 tikus model Pre Eklampsia?
- 1.2.3. Apakah ada pengaruh suplemen asam lemak Omega-3 dan Vitamin E terhadap kadar BCL-2 tikus model Pre Eklampsia?
- 1.2.4. Apakah ada pengaruh suplemen asam lemak Omega-3 terhadap kadar BAX tikus model Pre Eklampsia?
- 1.2.5. Apakah ada pengaruh suplemen Vitamin E terhadap kadar BAX tikus model Pre Eklampsia?
- 1.2.6. Apakah ada pengaruh suplemen asam lemak Omega-3 dan Vitamin E terhadap kadar BAX tikus model Pre Eklampsia?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis adanya pengaruh pemberian suplemen asam lemak omega-3 dan vitamin E terhadap *placental apoptosis marker*; BCL-2 dan BAX pada tikus model pre eklampsia.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh suplemen asam lemak Omega-3 terhadap kadar BCL-2 plasenta tikus model pre eklampsia.
- b. Mengetahui pengaruh suplemen vitamin E terhadap kadar BCL-2 plasenta tikus model pre eklampsia.

- c. Mengetahui pengaruh suplemen Asam Lemak Omega 3 dan vitamin E terhadap kadar BCL-2 plasenta tikus model pre eklampsia.
- d. Mengetahui pengaruh suplemen asam lemak Omega-3 terhadap kadar BAX plasenta tikus model pre eklampsia.
- e. Mengetahui pengaruh suplemen vitamin E terhadap kadar BAX plasenta tikus model pre eklampsia.
- f. Mengetahui pengaruh suplemen Asam Lemak Omega 3 dan vitamin E terhadap kadar BAX plasenta tikus model pre eklampsia.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Bagi Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah serta menjadi referensi bagi pengembangan pengetahuan tentang Pre-Eklampsia selanjut nya.

##### **1.4.2. Bagi Praktisi**

Sebagai acuan bagi praktisi dalam memberikan suplementasi kepada ibu hamil yang mempunyai faktor risiko pre eklampsia.

##### **1.4.3. Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh pemberian omega-3 dan vitamin E terhadap pencegahan terjadinya masalah pre eklampsia.

## 1.5 Hipotesis Penelitian

1.5.1. Suplemen asam lemak Omega 3 berpengaruh terhadap tingginya kadar *BCL-2* pada tikus model pre eklampsia

1.5.2. Suplemen vitamin E berpengaruh terhadap tingginya kadar *BCL-2* pada tikus model pre eklampsia

1.5.3. Suplemen asam lemak Omega-3 dan vitamin E berpengaruh terhadap tingginya kadar *BCL-2* pada tikus model pre eklampsia

1.5.4. Suplemen asam lemak omega-3 berpengaruh terhadap rendahnya kadar *BAX* pada tikus model pre eklampsia

1.5.5. Suplemen vitamin E berpengaruh terhadap rendahnya kadar *BAX* pada tikus model pre eklampsia

1.5.6. Suplemen asam lemak omega-3 dan vitamin E berpengaruh terhadap rendahnya kadar *BAX* pada tikus model pre eklampsia

