

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. KAJIAN PUSTAKA

#### 1. Preeklampsia

Preeklampsia adalah merupakan satu penyebab klinis morbiditas dan mortalitas wanita hamil dan neonatus di seluruh dunia, dimana penyebabnya sampai saat sekarang belum dapat dijelaskan secara baik. Mayoritas kasus preeklampsia terjadi *late onset* (>34 minggu) dan 10% terjadi *early onset* (<34 minggu) (Jain, 2012)

Menegakkan diagnosa preeklampsia tidaklah sukar apabila ibu hamil disertai dengan hipertensi, edema dan proteinuri maka diagnosis sudah dapat ditegakkan dengan baik. Ada yang berpendapat bahwa tidak diperlukan tambahan gejala tersebut secara lengkap, cukup dua gejala saja salah satu dari gejala tersebut adalah hipertensi, rupanya hipertensi merupakan suatu gejala yang sangat penting pada preeklampsia (Roeshadi, 2004).

Gejala hipertensi rupanya merupakan tanda awal yang timbul pada proses terjadinya preeklampsia. Tekanan darah yang naik 30 mmHg dari sebelum hamil atau didapatkan tekanan systole 140 mmHg sudah dapat dimasukkan dalam pengertian hipertensi. Demikian pula kenaikan 15 mmHg pada tekanan diastole atau tertera 90 mmHg sudah dapat dikategorikan pada kenaikan tekanan darah/hipertensi. Gejala edema yang merupakan penimbunan cairan yang berlebihan dalam tubuh akan timbul kemudian. Timbunan cairan ini dimulai dari kaki, dilanjutkan pada tangan, ke muka dan tak sering ke seluruh badan. Keadaan edema biasanya sudah dapat diketahui dengan bertambah beratnya ibu yang berturut-turut sudah diperkirakan bahwa ibu hamil tersebut akan terjadi edema. Sedangkan gejala protein uri akan terjadi terakhir. Hal tersebut dapat dianggap sebagai tanda adanya kerusakan pada organ sehingga tingkat preeklampsia disini sudah mulai serius. Angka yang sudah menunjukkan patologis ialah 0,3 g/l dalam 24 jam (Cunningham, 2010)

Penyebab terjadinya preeklampsia sampai saat ini belum dapat diketahui dengan pasti. Teori yang ada ternyata belum dapat menerangkan dengan baik kejadian-kejadian yang kita dapatkan pada gejala-gejala preeklampsia (Roeshadi, 2004).

*commit to user*

Pada perjalanan penyakit preeklampsia terutama yang berat pada tubuh dan organ akan terjadi kelainan patologi anatomi, berupa perdarahan, infark, nekrosis, dan trombosis pembuluh darah kecil. Keadaan itu semua diyakini akibat dari adanya vasospasmus arteriola. Adapun organ tubuh yang terkena adalah plasenta, ginjal, hati, otak, mata, paru dan kelenjar adrenal. Akibat dari perubahan tersebut diatas maka fungsi organ akan menurun dan akan mengakibatkan morbiditas bahkan mortalitas ibu dan anak / janin meningkat (Jain, 2012)

### 1. 1 Definisi dan Faktor Risiko

Preeklampsia menurut *American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)* adalah hipertensi (tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan diastolik  $\geq 90$  mmHg) disertai proteinuria ( $\geq 30$  mg/liter/urin atau  $\geq 300$  mg/24 jam) yang didapatkan setelah umur kehamilan 20 minggu. Penyebab preeklampsia belum sepenuhnya diketahui. Beberapa faktor yang dianggap berperan pada kejadian preeklampsia adalah gen, plasenta, respon imun, dan penyakit vaskular pada ibu (Li, 2011).

Faktor risiko yang paling kuat untuk preeklampsia adalah primiparitas dengan 75% kasus terjadi pada primigavida dibanding dengan multipara (George 2011). Salah satu interpretasinya adalah bahwa ibu mempunyai memori imunologi untuk kehamilan pertamanya dan secara terminologi imunologi konvensional, kehamilan akan menginduksi toleransi pada kehamilan berikutnya. Belum ada penjelasan yang memuaskan mengapa kehamilan pertama berisiko preeklampsia dan mengapa kehamilan berikutnya secara umum normal (Myatt, 2007).

Kurang lebih 40 sampai 50 persen wanita multipara yang didiagnosis preeklampsia, mempunyai riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya (Noori 2007). Jika kondisinya mengharuskan persalinan sebelum usia kehamilan 32 minggu pada kehamilan sebelumnya, maka risiko untuk terulangnya preeklampsia meningkat lebih dari 40%. Selanjutnya usia ibu lebih dari 35 tahun juga meningkatkan kemungkinan preeklampsia, walaupun belum ada penjelasan patogenesisnya.

Predisposisi pewarisan dari maternal telah lama dicatat meningkatkan risiko empat kali lipat mengalami preeklampsia berat jika wanita tersebut mempunyai riwayat keluarga. Akhir-akhir ini penelitian berbasis populasi besar memperlihatkan

bahwa gen paternal juga berperan menjadi risiko wanita mengalami preeklampsia (Myatt, 2007).

Penderita obesitas dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) (berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat dari tinggi badan dalam meter) lebih dari 25 pada awal kehamilan akan mengalami hipertensi dibandingkan dengan yang IMT-nya lebih rendah, tetapi belum tentu menjadi hipertensi gestasional maupun preeklampsia (Noori, 2007). Terjadi peningkatan risiko preeklampsia dari 4,3% pada penderita dengan IMT kurang dari  $19,8 \text{ kg/m}^2$  menjadi 13,3% pada penderita dengan IMT lebih dari  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Kehamilan multipel mempunyai dua kali risiko mengalami preeklampsia. Sedangkan diabetes mellitus pragestasional juga merupakan faktor risiko lain untuk preeklampsia; insidensinya berkisar antara 9% sampai dengan 66% pada penderita dengan riwayat diabetik nefropati. Besarnya masa plasenta baik pada kehamilan multipel maupun kehamilan dengan diabetes merupakan sebab masalahnya (Noori, 2007).

Wanita dengan riwayat kelainan medis karena disfungsi endotel, seperti hipertensi kronik dan diabetes, akan meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia (Noori, 2007). Penderita yang memiliki tekanan darah sistolik atau diastolik relatif tinggi sebelum kehamilan 20 minggu, meningkatkan risiko preeklampsia. Sebagai contoh, pada penelitian terhadap 13.000 wanita hamil trimester pertama dengan tekanan darah sistolik 130 mmHg atau lebih, akan mempunyai kemungkinan empat kali menjadi preeklampsia dibandingkan dengan wanita dengan tekanan sistolik lebih rendah dari 110 mmHg. Tekanan darah diastolik dilaporkan pengaruhnya sebagai faktor risiko lebih lemah dibandingkan tekanan darah sistolik.

## 1.2 Patogenesis

Patogenesis preeklampsia sangat kompleks karena melibatkan beberapa faktor genetik, imunologi, dan faktor lingkungan yang saling berinteraksi. Patogenesis preeklampsia secara umum terdiri dari dua tahapan proses. Tahap pertama merupakan tahap asimtomatik yang ditandai perkembangan plasenta yang abnormal selama trimester I yang mengakibatkan insufisiensi plasenta dan pelepasan beberapa material plasenta ke dalam sirkulasi maternal. Tahap kedua yaitu tahap

simtomatik atau sindrom maternal yang ditandai oleh hipertensi, gangguan ginjal, dan proteinuria (Siddiqui, 2010 ; Li, 2011).

#### **a. Tahap I: Abnormalitas Plasentasi**

Pada pasien preeklampsia terjadi gangguan remodelling plasenta. Preeklampsia hanya terjadi bila ada plasenta meskipun tidak ada fetus misalnya pada mola hidatidosa. Preeklampsia akan sembuh dengan sendirinya setelah plasenta diangkat. Pada kasus preeklampsia dengan kehamilan di luar kandungan, pengangkatan bayi saja tidak cukup, gejala preeklampsia akan tetap ada sampai plasenta diangkat (Li, 2007).

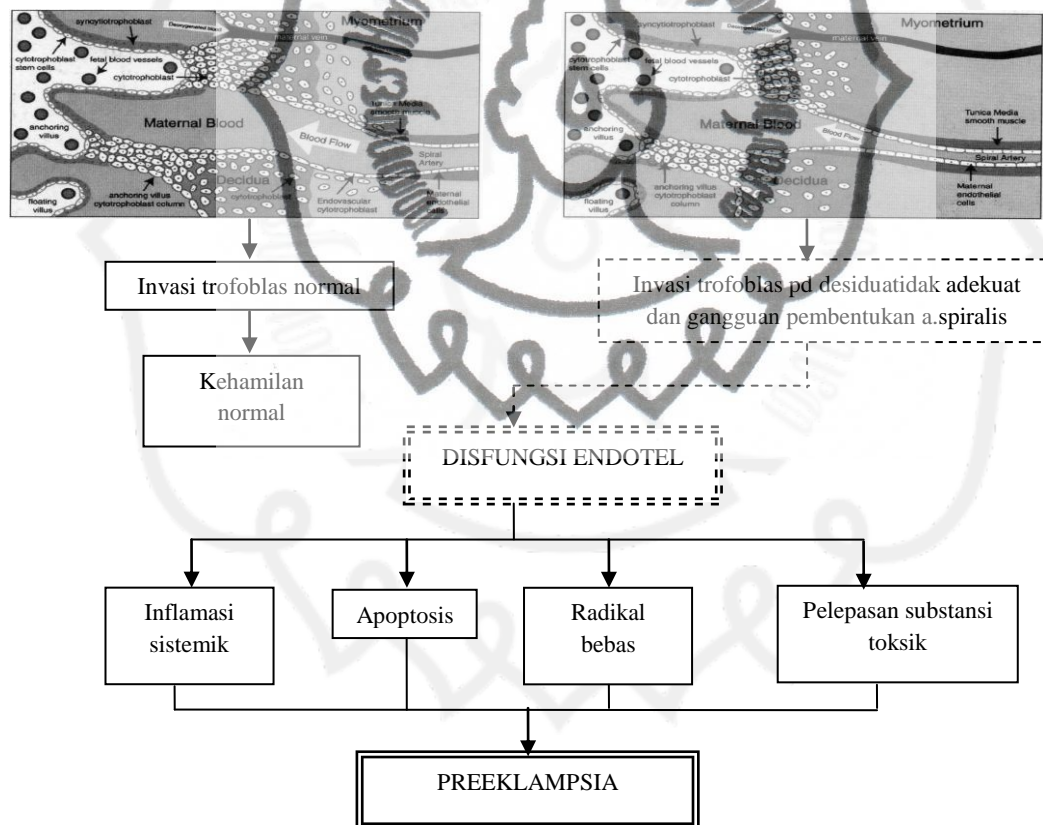
Oleh sebab itu cukup masuk akal apabila mengasumsikan bahwa plasenta berperan utama dalam patogenesis penyakit. Uji patologi plasenta pada kehamilan dengan preeklampsia umumnya menunjukkan terjadinya infark pada plasenta, penyempitan arteri dan arteriole karena sklerosis, yang ditandai dengan adanya invasi endovaskular yang dangkal oleh sitotrofoblas dan remodeling yang tidak memadai pada arteri spiral uterus ( Siddiqui, 2010 ; Li, 2011).

Pada awal plasentasi, ekstravilli sitotrofoblas mempengaruhi uterus pada makrofag desidua. Pada kehamilan normal invasi sitotrofoblas di arteri spiralis menyebabkan *down* regulasi sel trofoblas yang akan mengadopsi fenotip sel endotel. Proses ini dikenal sebagai pseudovaskulogenesis. Transformasi sel epitel menjadi sel endotel ini akan memungkinkan peningkatan laju darah ke uterus yang diperlukan untuk kelanjutan hidup janin selama dalam kandungan. Transformasi ini juga diikuti oleh perubahan ekspresi molekul adhesi yang semula merupakan karakter sel epitel (integrin  $\alpha 6/\beta 5$ ,  $\alpha \omega/\beta 3$ , dan E-chaderin) menjadi bersifat adhesi yang diekspresikan oleh sel endotel (integrin  $\alpha 1/\beta 1$ ,  $\alpha \omega/\beta 3$ , *platelet endothelialcells adhesion molecule* dan *vascular endothelial-chaderin*) (Myatt, 2007).

Trofoblas pada preeklamsia mengalami maltransformasi saat menginvasi arteri spiralis. Hal tersebut menyebabkan abnormalitas plasentasi di mana invasi sitotrofoblas pada arteri terbatas tidak sampai endotel, sangat dangkal, dan tidak menyebar (Gambar 2.1). Diferensiasi abnormal plasenta ini

merupakan awal hipoksia yang pada akhirnya menyebabkan iskemia plasenta. (Concard, 2006).

Abnormalitas plasentasi yang terjadi akan menimbulkan gangguan pada oksigenasi sel-sel trofoblast. Sel trofoblast pada penderita preeklampsia sangat rentan terhadap pengaruh hipoksia yang berbeda dengan sel trofoblast normal, yang lebih tahan terhadap oksigen yang kurang. Sel sitotrofoblast seperti ini cenderung mudah berkembang menjadi dasar patogenesis preeklampsia (Li, 2011). Hal ini akan memacu sel trofoblast preeklampsia untuk mensekresikan berbagai mediator, seperti sFlt-1 dan sEng yang mengaktifkan Endothelin-1. Hal ini akan menimbulkan umpan balik positif yang memperparah preeklampsia (George, 2012).



**Gambar 2.1.** Perbandingan plasentasi kehamilan normal dan preeklampsia (Powe et al, 2011).

## b. Tahap II: Sindrom Maternal

Dalam banyak cara, perubahan inflamatorik diduga merupakan kelanjutan perubahan tahap I yang disebabkan oleh kecacatan dalam plasentasi seperti yang dibahas sebelumnya. Sebagai respon terhadap faktor-faktor plasenta yang dilepaskan akibat perubahan iskemik atau akibat faktor pencetus lainnya. Karena itu, faktor metabolik dan antiangiogenik serta mediator inflamasi lainnya diduga memicu cedera endotel (Emery, 2005; Duley, 2006)

Telah diajukan suatu teori bahwa disfungsi endotel disebabkan oleh keadaan leukosit hiperaktivasi dalam sirkulasi ibu. Secara singkat, sitokin seperti faktor nekrosis tumor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin (IL) mungkin berperan dalam timbulnya stress oksidatif terkait preeklampsia. Stress oksidatif ini ditandai dengan terdapatnya spesies oksigen reaktif dan radikal bebas yang menyebabkan terbentuknya peroksida lipid yang berpropagansi sendiri. Hal ini kemudian membentuk radikal-radikal yang amat toksik yang akan mencederai sel-sel endotel mengubah produksi nitrat oksida mereka, dan mengganggu keseimbangan prostaglandin. Akibat lain stress oksidatif mencakup produksi sel busa makrofag yang penuh lipid yang tampak pada arteriosis, aktivasi koagulasi mikrovaskular, yang bermanifestasi sebagai trombositopenia, dan peningkatan permeabilitas kapiler, yang ditandai dengan edema dan proteinuria (Davidson, 2004; Cunningham, 2010)

Abnormalitas plasentasi sebagai akibat maltransformasi sitotrofoblas pada arteri spiralis uterus yang menyebabkan pelepasan faktor-faktor antiangiogenik tersekresi ke sirkulasi maternal dan mencapai puncaknya pada simptom klinis preeklampsia yang dikenal dengan sindrom maternal (Li, 2011). Manifestasi klinis preeklampsia antara lain *glomerular endotheliosis*, peningkatan permeabilitas vaskular, dan respon inflamasi sistemik yang mengakibatkan kerusakan organ atau hipoperfusi. Manifestasi klinis biasanya terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu (Davidson, 2004).

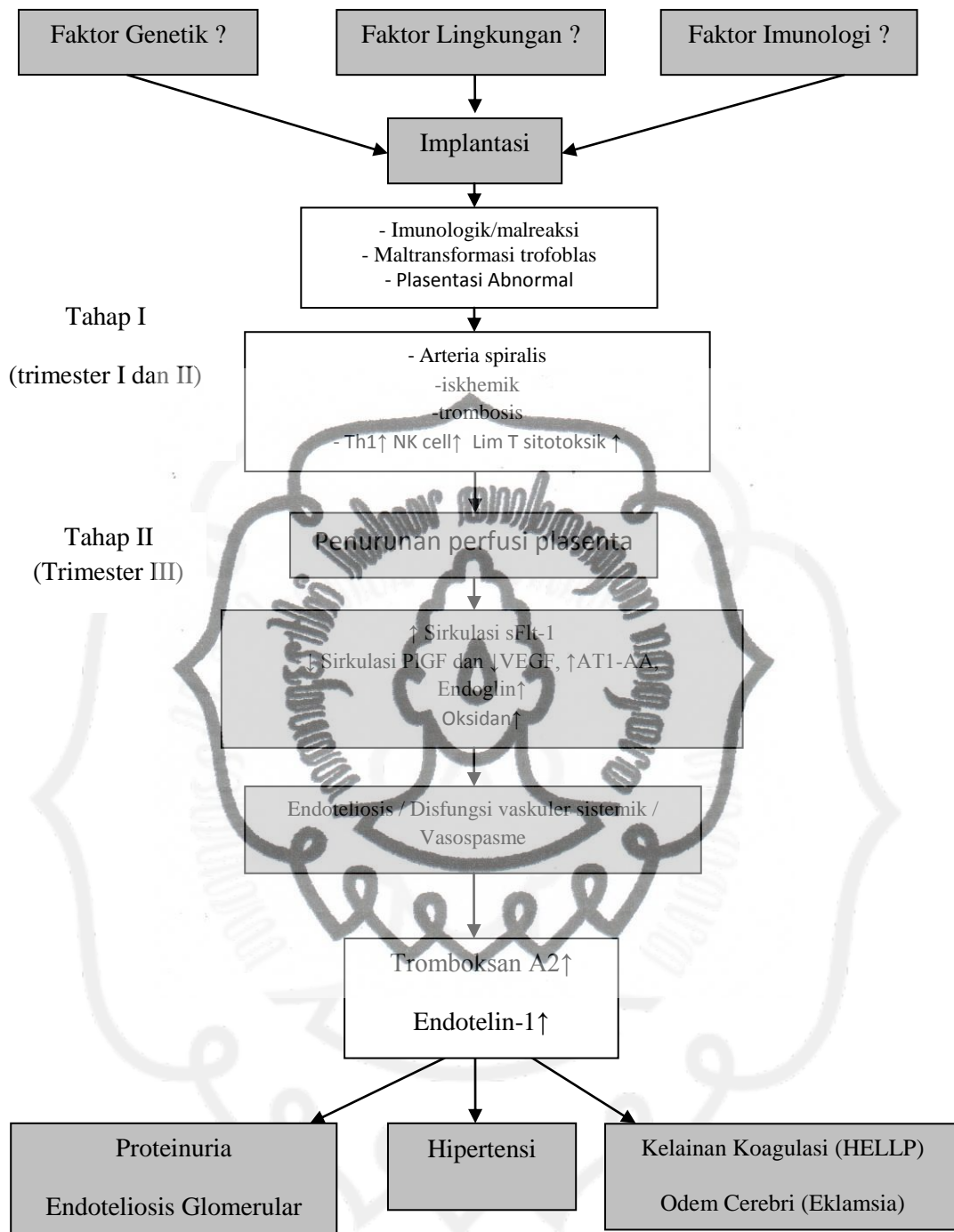
Glomerular endotheliosis pada sindrom maternal ini disebabkan karena sekresi antiangiogenik dibuktikan melalui penelitian dari Li (2007), yang menyatakan timbulkan endotheliosis pembuluh darah pada tikus yang disuntik

faktor anti-angiogenik yang disekresikan plasenta preeklampsia. Hal ini akan menimbulkan efek pada pembuluh darah ibu secara sistemik.

Manifestasi klinis yang dijumpai meliputi hipertensi, proteinuria, dan sindrom fetal seperti pertumbuhan janin terhambat. Meskipun penelitian tentang patogenesis preeklampsia sudah sangat ekstensif dilakukan, namun etiologinya masih belum jelas. Patofisiologi yang dapat menjelaskan mekanisme yang mengakibatkan perkembangan preeklampsia antara lain (Lam, 2005) : gangguan diferensiasi dan invasi trofoblas ke arteri spiralis, disfungsi endotel arteri spiralis, maladaptasi imunitas terhadap antigen paternal dan respon inflamasi sistemik.

Faktor penting terjadinya disfungsi endotel maternal yang berhubungan dengan preeklampsia adalah meningkatnya kadar ET-1. Jenis peptida ini pertama kali ditemukan pada tahun 1988 oleh Yanagisawa et al sebagai vasokonstriktor kuat. ET-1 diubah oleh enzim proteolitik menjadi 21-amino acid peptide dan diaktivasi oleh 2 protein G reseptor yaitu endothelin reseptor-A dan -B (ET<sub>A</sub>, ET<sub>B</sub>). ET-1 yang bersirkulasi meningkat pada preeklampsia dibandingkan dengan wanita hamil normal sebagai kontrol dan kadarnya akan menurun sampai ke level normal setelah persalinan (Lim, 2008).

Pada beberapa penelitian pada hewan blokade ET<sub>A</sub> menghasilkan adanya keadaan hipertensi pada kehamilan. Disebutkan bahwa ET-1 kemungkinan menjadi kunci penting gangguan perfusi plasenta sehingga menyebabkan gangguan fungsi plasenta pada sirkulasi darah pasien preeklampsia (Lim, 2008).



Gambar 2.2. Skema Patogenesis Preeklamsia (Lam, 2005)

### c. Tahap III: Disfungsi Endotelial Sistemik

Data dari berbagai studi telah mengindikasikan bahwa disfungsi endotel merupakan penyebab abnormalitas klinis pada preeklamsia. Secara spesifik, hilangnya kontrol endotel pada tonus vascular menyebabkan hipertensi, meningkatnya permeabilitas vaskuler glomerulus menyebabkan proteinuria dan



terganggunya ekspresi endotel faktor-faktor koagulasi menghasilkan koagulopati. Selain itu, vasokonstriksi dan iskemia yang muncul dari cedera endotel dapat menyebabkan disfungsi hati. Sampel biopsi ginjal dan pasien preeklamsia menunjukkan karakteristik pembengkakan sel endotel glomerulus yang menyebar, yang dikenal sebagai “endotheliosis glomerular” (Siddiqui, 2010).

Serum dari wanita preeklamsia telah ditemukan menunjukkan peningkatan data penanda (*markers*) cedera sel endotel, seperti fibronektin, antigen factor VIII dan trombomodulin. Studi-studi *in vitro* dengan sel-sel endotel pembuluh darah di sekitar pusar menunjukkan bahwa serum pada pasien preeklamsia memicu aktivasi sel endotel. Disfungsi endotel pembuluh arteri pada pasien dengan preeklamsia telah ditunjukkan oleh meningkatnya sensitivitas pressor dan abnormalitas pada vasolidasi yang dipicu aliran darah, bahkan sebelum munculnya onset penyakit tersebut. Meningkatnya sensitivitas vaskuler terhadap Angiotensin II dan meningkatnya produksi endotelin, serta berkurangnya produksi vasodilator yang berasal dari endothelium seperti prostasiklin, juga telah dilaporkan ditemukan pada wanita dengan preeklamsia (Davidson, 2004).

#### **d. Tahap IV : Faktor Angiogenik pada Preeklamsia**

Sampai saat ini preeklamsia dikenal sebagai “*disease of theory*”, karena begitu banyak teori-teori yang berusaha menjelaskan etiologi preeklamsia. Pada milenium telah ditemukan penanda untuk memprediksi preeklamsia dengan pasti. Selain itu, strategi manajemen preeklamsia yang ada masih bersifat suportif simptomatik dan terminasi masih merupakan terapi definitif. Namun penelitian-penelitian pada sepuluh tahun terakhir telah merubah paradigma tersebut, karena penemuan mengenai prediktor preeklamsia mulai menunjukkan titik terang, ditemukannya jalur molekular yang mengatur pseudo vaskulogenesis membuka potensi faktor-faktor yang terlibat di dalamnya menjadi prediktor preeklamsia. Faktor-faktor tersebut antara lain faktor angiogenik dan reseptornya (Davidson, 2004).

Diduga ketidakseimbangan antara faktor-faktor proangiogenik dan antiangiogenik berhubungan erat dengan terjadinya perkembangan

preeklampsia. Beberapa penelitian yang sudah dipublikasikan menunjukkan bahwa terdapat ketidakseimbangan antara faktor-faktor proangiogenik dan antiangiogenik yang bersirkulasi pada saat sebelum *onset* preeklampsia (Barton, 2008).

Mamalia termasuk manusia memerlukan angiogenesis yang ekstensif untuk memastikan jaringan kerja yang baik untuk menyuplai oksigen dan nutrisi ke janin. Angiogenesis ini melibatkan berbagai macam faktor proangiogenik dan antiangiogenik yang bekerja sama dalam perkembangan plasenta. Pada preeklampsia terdapat dua protein antiangiogenik yang diproduksi secara berlebihan sehingga menyebabkan peningkatan pada sirkulasi maternal yang bertanggungjawab terhadap fenotipe preeklampsia yaitu *soluble Fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble Endoglin* (sEng) dimana ET -1 sebagai mediator terjadinya hipertensi. Sejak 20 tahun yang lalu ET-1 pertamakali disebut sebagai potensial vasokonstriktor. Dibentuk dari rantai panjang 203 asam amino yaitu preproendothelin, suatu protolitik peptida yang aktif dengan ujung rantai 21-asam amino. Pada penyakit kardiovaskuler, hipertensi, penyakit jantung kongestif, dan gagal ginjal kronis ET-1 meningkat signifikan. Banyak penelitian ET-1 menghubungkan reseptor endothelin tipe A (ETA) yang ditemukan pada otot halus pembuluh darah dan berperan penting dalam proses vasokonstriksi dan proliferasi sel. (George, 2012)

Dengan adanya peningkatan radikal bebas dan sitokin pada proses plasentasi akan menyebabkan disfungsi endotel (endoteliosis) plasenta dan sistemik. Keadaan ini mengakibatkan stres oksidatif sehingga terjadi ketidakseimbangan antarfaktor-proangiogenik (*Vascular Endothelial Growth Factor*) VEGF, *Placental Growth Factor* (PlGF), *Tissue Growth Factor  $\beta$ -1/TGF $\beta$ -1*) dan antiangiogenik (*Soluble fms-like tyrosine kinase-1*)sFlt-1 dan *Soluble Endoglin/sEng*) (Karumanchi, 2008). *Soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) merupakan inhibitor endogen VEGF, yang akan meningkat sebelum *onset* preeklampsia (Lam, 2008).

## 2. **ENDOTHELIN-1 (ET-1)**

*Endothelin-1* pertama kali ditemukan oleh Yanasigawa pada tahun 1988. ET-1 diproduksi oleh sel endotel, merupakan famili peptida yang terdiri dari 21 asam amino. ET-1 merupakan vasokonstriktor endogen yang paling kuat dan dominan pada sistem kardiovaskuler. Aktivitas ET-1 terjadi melalui ikatan dengan reseptor, yaitu ET<sub>A</sub> dan ET<sub>B</sub>. Reseptor ET-1 tersebar pada berbagai jaringan dan sel. Di dalam pembuluh darah reseptor ini terletak dalam otot polos pembuluh darah, menyebabkan efek vasokonstriksi. Waktu paruh plasma dari ET-1 adalah 1 menit dan berikatan dengan ET<sub>B</sub> reseptor. Penurunan jumlah maupun blokade reseptor ET<sub>B</sub> akan menurunkan ekskresi ET-1 sehingga meningkatkan jumlah dari ET-1 tanpa meningkatkan produksinya (Dhaun *et al*, 2008)

## 3. **ENDOTHELIN-1 (ET-1) dan PREEKLAMPSIA**

*Endothelins*, sekelompok polipeptida membantu dalam aktivitas vasomotor, termasuk vasokonstriksi, proliferasi sel otot polos, dan produksi hormon. Ada macam *endothelins* yaitu: *endothelin-1 (ET-1)*, *endothelin-2 (ET-2)*, dan *endothelin-3 (ET-3)*. Masing-masing mengikat dengan tiga jenis reseptor endothelin yakni: endothelin A (ET<sub>A</sub>), endothelin B (ET<sub>B</sub>), dan endothelin C (ET<sub>C</sub>). ET<sub>A</sub> receptors ditemukan dalam jaringan otot polos pembuluh darah dan menyebabkan vasokonstriksi. ET<sub>B</sub> terletak dilapisan dinding pembuluh darah dan yang terkait dengan merilis vasodilators nitratoksida dan prostasiklin. Sedangkan peran ET<sub>C</sub> masih sedang diteliti (Susanti, 2011).

Konsentrasi sirkulasi endothelin, yang merupakan vasokonstriktor kuat dan mitogen, yang mengangkat dan mendensitaskan endothelin converting enzyme yang tinggi. Sedangkan prostasiklin dan NO, adalah vasodilators dengan properti *antiproliferative* dan *antimigratory* yang rendah (Saha, 2013). Meskipun endothelins memiliki efek vasodilatory, namun efek yang paling menonjol dari ET-1 adalah vasokonstriksi pembuluh darah jangka panjang. Kemampuan ET-1 lainnya termasuk peningkatan densitas molekul adhesi endotel, bertindak sebagai agen untuk *chemotactic monosit*, dan merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos vaskular. Peranan ET-1 dalam aterosclerosis khususnya penyakit arteri koroner sudah banyak diteliti.

Namun pada preeklampsia masih sedikit yang ditemukan, sementara pada preeklampsia di mana disfungsi endotel mendahului perkembangan secara klinis dari preeklampsia dan didapatkan terjadinya aterosclerosis dimulai dengan akumulasi makrofag dan lipid pada permukaan endotel dinding arteri. Lapisan lemak ini sering berkembang tanpa gejala atau peringatan yang nyata. Setelah fase asimtomatik panjang ini, yang menumpuk berkembang menjadi plak fibrolipid dewasa (Susanti, 2011).

#### 4. NITRIT OXIDE (NO)

NO adalah suatu zat mediator parakrin yang sangat penting dalam regulasi tonus vaskular dan homeostasis. Selain menstimuli relaksasi sel otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi, NO juga memberi efek antiaterogenik yang poten. Vasodilator poten ini disintesis dari L-arginin oleh sel endotel melalui kerja enzim yang disebut dengan NOS. Ada 3 isoform dari NOS yaitu: neuronal (nNOS atau NOS1) *cytokineinducible* (cNOS atau NOS2), dan endotelial (eNOS atau NOS3). eNOS merupakan enzim yang paling banyak berpengaruh dalam metabolisme NO pada membran sel endotel. Radikal bebas terutama O<sub>2</sub><sup>-</sup> mengakibatkan terpacainya NO yang berlebihan membentuk ONOO<sup>-</sup> yang sangat radikal. ONOO<sup>-</sup> mengakibatkan peroksidasi lipid dan kerusakan protein (Klabunde, 2008; Saha, 2013).

Konsentrasi yang adekuat dari L-arginin juga dibutuhkan untuk mencegah pembentukan O<sub>2</sub><sup>-</sup> ini. Normalnya radikal bebas ini akan dimetabolisir oleh enzim superoksida dismutase (SOD) menjadi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang selanjutnya akan dikatalisir oleh enzim katalase. Tetapi O<sub>2</sub><sup>-</sup> dapat bereaksi dengan NO untuk memproduksi peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>). Reaksi O<sub>2</sub><sup>-</sup> dan NO tiga kali lebih cepat daripada SOD, sehingga bila O<sub>2</sub><sup>-</sup> meningkat maka ONOO<sup>-</sup> akan meningkat dan NO yang siap pakai akan berkurang (Klabunde, 2008)

Penurunan drastis nitrit oxide (NO) menyebabkan gambaran klinis yang serupa dengan preeklampsia. Inhibisi sintesis NO meningkatkan tekanan arteri rerata, menurunkan laju jantung membalikkan ketidaksensitifan terhadap vasopressor yang diinduksi kehamilan.

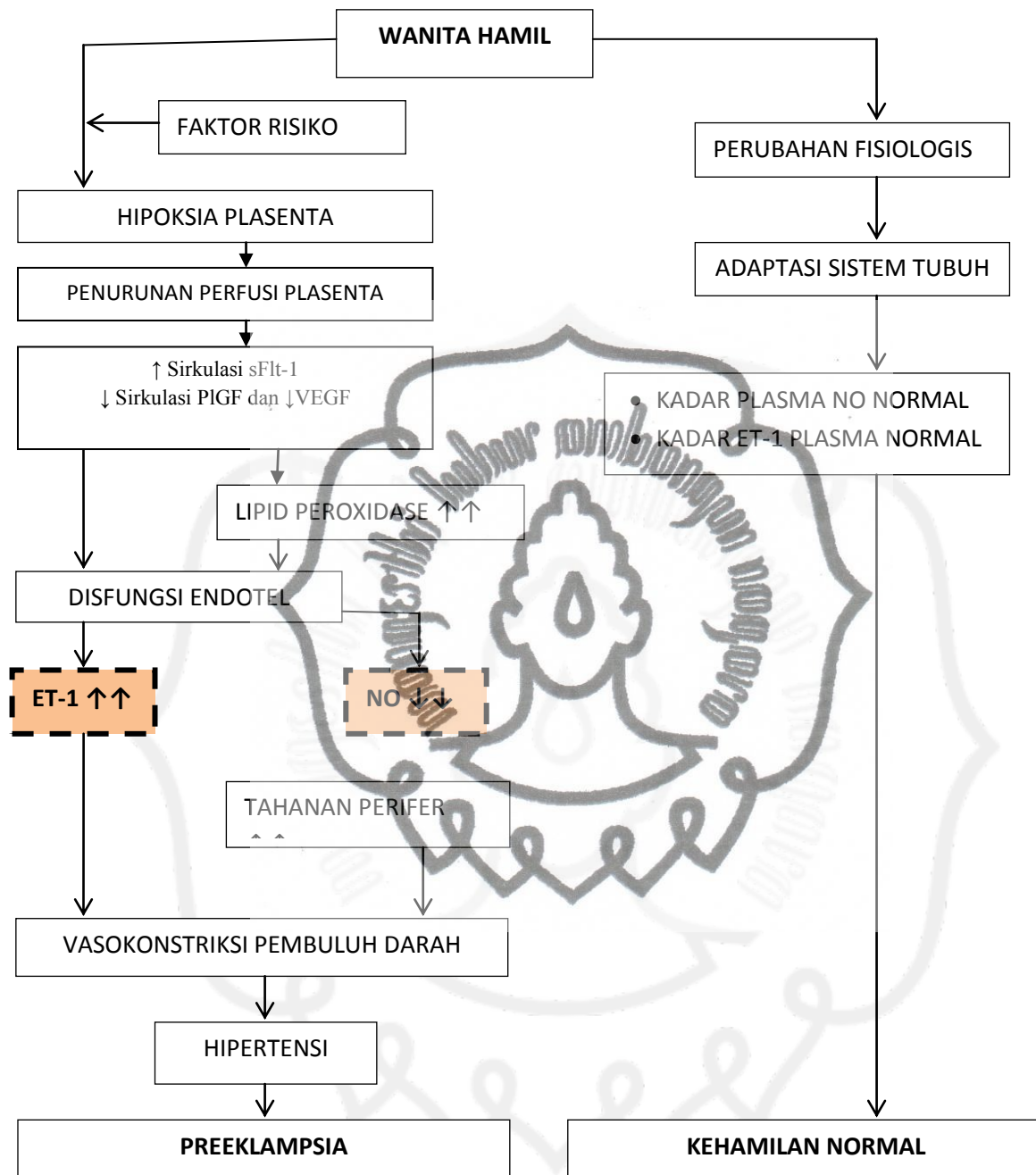
Pada manusia, NO tampaknya merupakan senyawa yang mempertahankan kondisi normal pembuluh darah yang berdilatasi dan bertekanan darah rendah yang khas untuk perfusi fetoplasenta. Zat ini juga dihasilkan oleh endotel janin dan kadarnya meningkat sebagai respon terhadap preeklampsia diabetes dan infeksi (Cunningham, 2010)

## 5. NITRIT OXIDE (NO) DAN PREEKLAMPSIA

Penelitian membuktikan bahwa plasenta penderita preeklampsia ternyata mengalami iskemia akibat menurunnya aliran darah ke plasenta yang disebabkan karena adanya perubahan pada arteri spiralis. Pada plasenta yang mengalami iskemia akan diproduksi peroksida lipid yang tidak terkendali karena tidak diimbangi dengan kenaikan antioksidan (Saha, 2013).

Peroksida lipid selanjutnya akan masuk dalam sirkulasi darah dan terikat dengan lipoprotein. Kontak sel dengan peroksida lipid akan menimbulkan kerusakan peroksidatif membran sel yang disebut dengan disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan banyak hal, salah satunya yaitu terjadinya penurunan NO sehingga menimbulkan peningkatan tahanan perifer dan pada akhirnya terjadi hipertensi (Klabunde, 2008)

### B. KERANGKA KONSEP



: Yang diperiksa

## 1. Penjelasan Kerangka Konsep

Pada wanita hamil normal terjadi suatu perubahan fisiologis menyeluruh dan mengalami adaptasi dari semua sistem tubuh. Pada sistem kardiovaskular, NO tampaknya merupakan senyawa yang mempertahankan kondisi normal pembuluh darah yang berdilatasi yang khas untuk perfusi fetoplasenta dan blokade reseptor ET-1 mempertahankan tonus vaskular. Pada wanita hamil dengan faktor resiko seperti penyakit maternal dan stress oksidatif dimana terjadi gangguan dari faktor-faktor angiogenik tersebut.

Plasenta yang hipoksia akan menyebabkan penurunan perfusi plasenta. Pada keadaan tersebut terjadi ketidakseimbangan antara faktor proangiogenik dan antiangiogenik. Pada preeklampsia terdapat dua protein antiangiogenik yang diproduksi secara berlebihan pada sirkulasi maternal yaitu soluble Fms-like tyrosin kinase-1 (sFlt-1) dan soluble Endoglin dimana ET-1 sebagai mediator terjadinya hipertensi. Dengan adanya peningkatan radikal bebas dan sitokin yang mengakibatkan stress oksidatif dan penurunan faktor proangiogenik VEGF, PlGF, TGF $\beta$ -1 serta peningkatan peroksida lipid yang tidak terkendali. Hal ini akan menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah yaitu disintegrasi dari struktur maupun fungsi endotel. Dengan adanya stimulus radikal bebas dan kurangnya antioksidan pada ibu menyebabkan ketidakseimbangan produksi NO sehingga terjadi penurunan sintesis NO dalam sirkulasi darah. Kadar NO yang rendah menimbulkan peningkatan tahanan perifer dan pada akhirnya terjadi hipertensi. Kondisi plasenta yang hipoksia juga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar ET-1 sebagai mediator vasokonstriktor pada preeklampsia. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya aterosclerosis dimulai dengan akumulasi makrofag dan lipid pada permukaan endotel dinding arteri serta vasokonstriksi pembuluh darah jangka panjang. Seluruh kejadian tersebut memicu terjadinya suatu keadaan preeklampsia.

## C. HIPOTESIS

Dari kerangka konsep penelitian di atas disusun suatu hipotesis:

1. Kadar serum *Endothelin 1 (ET-1)* lebih tinggi pada preeklampsia *late onset* dibanding kehamilan normal.
2. Kadar serum *Nitric Oxide (NO)* lebih rendah pada preeklampsia *late onset* dibanding kehamilan normal.

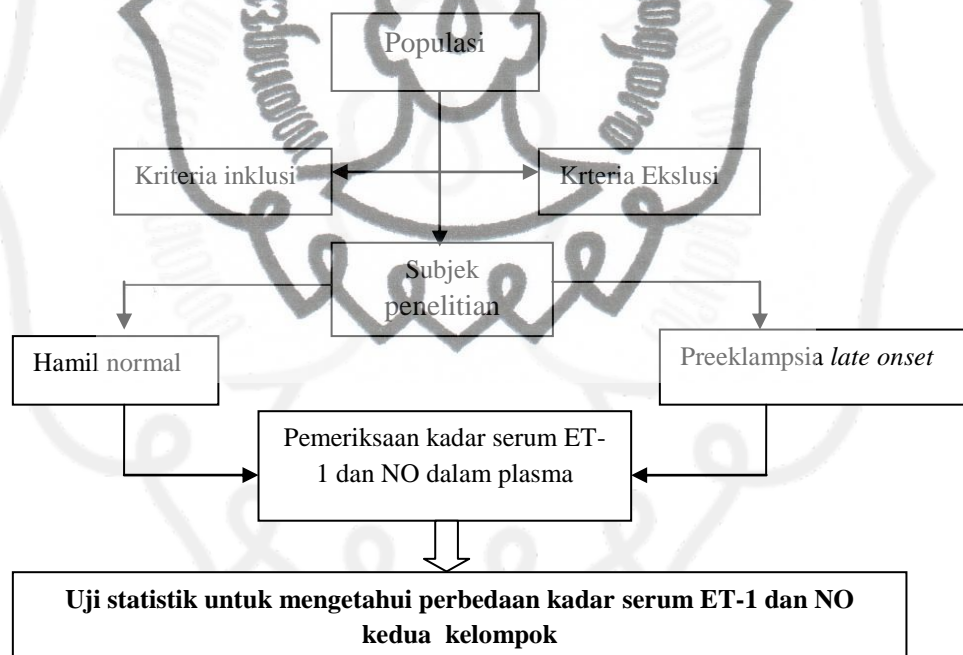
### BAB III METODE PENELITIAN

#### A. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional analitik menggunakan pendekatan *Cross sectional* dengan melakukan uji klinis kadar serum ET-1 dan NO pada penderita Preeklampsia tipe late onset dan kehamilan normal dengan menggunakan metode ELISA.

#### B. WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN

Penelitian dilakukan mulai bulan Oktober 2014 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi, dibagian Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr Moewardi Surakarta dan Laboratorium Klinik PRODIA .



Gambar 3.1. Rancangan Penelitian

#### C. POPULASI DAN SUBYEK PENELITIAN

Pasien dengan preeklampsia *late onset* ( usia kehamilan >34 minggu) dan kehamilan normal di kamar bersalin Kebidanan dan Kandungan RSUD Moewardi Surakarta dari bulan Oktober 2014 sampai dengan November 2014, yang sesuai



dengan syarat penerimaan sampel (kriteria inklusi) yang telah menyatakan setuju untuk ikut penelitian setelah mendapat penjelasan mengenai penelitian ini.

**1. Kriteria Inklusi :**

1. Ibu hamil usia 20-35 tahun
2. Usia kehamilan 37-40 minggu
3. Pasien yang sedang bersalin di RSUD Dr Moewardi Surakarta, yang memenuhi kriteria preeklampsia *late onset*, baik pervaginam maupun perabdominal.
4. Bersedia mengikuti penelitian

**2. Kriteria Eksklusi**

1. Ibu hamil dengan penyakit kronis, antara lain Diabetes Militus, kelainan ginjal, kelainan jantung, hipertensi kronis
2. Kehamilan kembar
3. Kematian janin *intra uterine*
4. Ibu hamil dengan ketuban pecah dini
5. Ibu hamil dengan infeksi kronis
6. Janin dengan kelainan kongenital
7. Adanya kelainan plasenta

**D. BESAR SAMPEL**

Insiden preeklampsia di Indonesia sekitar 3-10% (Sulistyowati 2010). Proporsi disini sebesar 5% atau  $P = 0,05$  sehingga  $Q = 1 - P$  atau 0,95.

Penentuan besar sampel didasarkan pada rumus (Murti B., 2010) :

$$\frac{Z\alpha^2PQ}{d^2}$$

Maka besarnya sampel ( n ) adalah :  $\frac{(1,96)^2 \times 0,05 \times 0,95}{(0,1)^2}$   
:  $\frac{3,841 \times 0,05 \times 0,95}{0,01}$   
: 0,1824 *it to user*

$$0,01 \\ = 18,24 \sim 19$$

Keterangan :

n = besar sampel

P = persentase kejadian Preeklampsia

$\alpha$  = tingkat kemaknaan yaitu  $\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{\alpha} = 1,96$

d = tingkat presisi (tingkat kesalahan penduga ) yaitu 0,1

Dari rumus tersebut didapatkan besar sampel : 19 sampel untuk tiap kelompok, yaitu 19 sampel untuk kelompok yang diteliti dan 19 sampel untuk kelompok kontrol.

#### E. VARIABEL PENELITIAN

- Variabel bebas : Kadar serum ET-1  
Kadar serum NO
- Variabel terikat : Preeklampsia *late onset*  
Kehamilan normal

#### F. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL

1. Preeklampsia *late onset* adalah suatu kondisi ibu hamil yang diikuti dengan peningkatan tekanan darah sistolik sama atau di atas 140 mmHg dan atau diastolik sama atau di atas 90 mmHg disertai dengan proteinuria pada usia kehamilan >34 minggu (Cunningham, 2010).
2. Kehamilan normal adalah kehamilan dimana selama *antenatal care* semenjak hamil sampai melahirkan tidak ada komplikasi bagi ibu dan janin /bayinya (kehamilan dengan janin tunggal, berat badan lahir 2500-4000 gram dan dengan persalinan normal) (Cunningham, 2010).
3. *Endothelin-1* adalah polipeptida asam amino 21, vasokonstriktor kuat yang diproduksi dan dikeluarkan terutama dari sel-sel endotel. ET1 juga diproduksi oleh epitel kelenjar termasuk sel-sel amnion berkaitan dengan regulasi dari aliran darah. Konsentrasinya diukur menggunakan analisator otomatis pada tiap sampel serum darah yang dianalisa ke dalam satuan pg/mL. Reagen kit yang digunakan untuk pemeriksaan Human Endothelin-1 adalah produk R&D System, Inc, Minneapolis, MN 55413, USA, Cat: DET100, Lot: 316019, ED: 18.03.1

4. Nitrit Oxide (NO) adalah suatu zat mediator parakrin yang sangat penting dalam regulasi tonus vaskular dan homeostasis. Selain menstimuli relaksasi sel otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi, NO juga memberi efek antiaterogenik yang poten. Vasodilator poten ini disintesis dari L-arginin oleh sel endotel melalui kerja enzim yang disebut dengan NOS. Kadar NO diukur dengan metode Elisa, menggunakan reagen Griess I dan II (Assay Design) Total Nitric Oxide Assay Kit. dan satuan NO dinyatakan dalam mmole/L

## G. INSTRUMEN DAN PENGAMBILAN SAMPEL

Alat :

1. S spuit disposable 5 ml.
2. Tabung reaksi.
3. Alat tulis kantor dan seperangkat komputer.
4. Seperangkat alat untuk diagnosis Pertumbuhan Janin Terhambat

Bahan :

1. Endothelin-1 Microplate
2. Endothelin-1 Conjugate
3. Endothelin-1 Standard
4. Assay Diluent RD1-105
5. Calibrator Diluent RD5-48 Concentrate
6. Wash Buffer Concentrate
7. Color Reagent A
8. Color Reagent B
9. Stop Solution
10. Plate Covers

## H. PROSES PENELITIAN

1. Penderita yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberikan penjelasan mengenai tindakan yang akan dilakukan dan penderita menandatangani persetujuan jika telah bersedia.
2. Dilakukan pengambilan darah vena cubiti sebanyak 5 ml untuk pemeriksaan ET-1 dan NO. Sampel didiamkan selama 30 menit sebelum dilakukan

sentrifuge dengan kecepatan 1000 rpm selama 15 menit selanjutnya serum yang diperoleh disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  dan selanjutnya dikirim ke Jakarta dengan menggunakan Ice pack untuk mempertahankan suhu penyimpanan dilakukan pemeriksaan ET-1 dan NO di Laboratorium Prodia Jakarta. Pemeriksaan kadar serum ET-1 dan NO dilakukan dengan cara kuantitatif, menggunakan metode ELISA.

## I. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA

Data yang diperoleh dari kadar serum ET-1 dan NO pada Preeklampsia *late onset* dan kehamilan normal dikumpulkan dan dibandingkan kemaknaannya secara statistik menggunakan uji t dengan menggunakan SPSS versi 17.00 *for windows*.

