

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi dan Diagnosis**

Preeklampsia-eklampsia merupakan suatu sindroma yang berhubungan dengan vasospasme, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer dan penurunan perfusi organ. Kelainan yang berupa lesi vaskuler terdapat pada banyak sistem organ termasuk plasenta, juga terdapat peningkatan aktivasi trombosit dan aktivasi sistem koagulasi. Sindroma ini terjadi selama kehamilan, dimana gejala klinis timbul pada kehamilan setelah 20 minggu atau segera setelah persalinan.<sup>2</sup>

Diagnosis preeklampsia berat adalah keadaan preeklampsia dengan tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 110$  mmHg, dengan atau tanpa kadar proteinuria  $> 5$  gr/24jam atau 4+ dalam pemeriksaan kualitatif, oliguria (produksi urine  $< 500$ cc dalam 24 jam) disertai kenaikan kadar kreatinin plasma, terdapat gangguan visus dan serebral, nyeri epigastrium atau nyeri kuadran kanan atas abdomen, edema paru atau sianosis, pertumbuhan janin terhambat dan sindroma HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzym, Low Platelet Count).<sup>13, 14</sup>

Proteinuri yang dimaksud adalah bila didapatkan protein dalam urin dengan kriteria yang melebihi 0,3 gram/liter dalam 24 jam, melebihi 1 gram.liter dalam 2 kali pengambilan urine selang 6 jam dan dari pemeriksaan kualitatif 2+ (++) pada pengambilan urine sewaktu.

Eklampsia adalah kelainan akut pada wanita hamil, bersalin atau nifas yang ditandai dengan preeklampsia dengan timbulnya kejang atau koma yang bukan karena kelainan neurologi.<sup>13</sup>

Kejadian PE-E antara 2-8 % dari seluruh kehamilan diseluruh dunia dan masih merupakan salahsatu dari penyebab meningkatnya angka morbiditias dan mortalitas ibu dan bayi pada negara-negara berkembang.<sup>1</sup>

## **2.2. Faktor Resiko Pre Eklampsia-Eklampsia**

Penelitian-penelitian sebelumnya telah menyimpulkan berbagai faktor resiko terjadinya PE-E yaitu penyakit ginjal kronis, hipertensi kronis, antiphosfolipid sindrom, riwayat PE-E pada keluarga, kehamilan kembar, nullipara-mutlipara, umur lebih dari 40 tahun, diabetes mellitus, dan ras amerika-afrika.

PE-E dikenal sebagai the disease of the theories karena merupakan kumpulan beberapa gejala dengan etiologi dan patogenesis yang masih belum jelas diketahui. Penelitian yang sedang dikembangkan saat ini untuk mencari etiologi PE-E gangguan transformasi trofoblas saat trofoblas melakukan invasi ke dalam intervillous sisi maternal. Sehingga menjadikan suatu reaksi penolakan plasenta oleh pihak maternal yang mengakibatkan perubahan sistem keseimbangan imunologis dan perubahan aktivitas sel baik pihak maternal maupun paternal.

Penelitian 2003 menyimpulkan terjadinya PE-E dipicu oleh adanya invasi plasenta yang mempunyai efek samping yang terjadi perlahan-lahan pada sisi

maternal berupa reaksi sistemik yang menghasilkan tanda dan simptom tertentu.<sup>14, 15</sup>

Perubahan-perubahan yang ditimbulkan akan berubah setelah persalinan dan dalam waktu 6 bulan pasca persalinan, patofisiologi dan keadaan patologis lain akan kembali normal. Pada masa ini tidak dijumpai lagi akibat-akibat pada sistem kardiovaskular, termasuk hipertensi.<sup>12</sup>

Adanya beberapa penyakit/kelainan dengan risiko tinggi seperti kencing manis, kelainan vaskuler dan kerusakan ginjal yang luas dan besar, menunjukkan bahwa kemungkinan menurunnya perfusi plasenta merupakan faktor penting terjadinya PE-E.<sup>6</sup>

Dari penelitian-penelitian sebelumnya, tahun 2002 dan 2003 menyimpulkan penderita dengan PE-E terjadi infark pada plasenta yang dibuktikan dengan keadaan trofoblas yang mengalami apoptosis pada plasenta. Hal itu diduga terjadi karena penurunan perfusi ke plasenta pada PE-E akan mengakibatkan trofoblas apoptosis lebih cepat.<sup>7,8</sup>

Perubahan penderita PE-E saat otopsi sama dengan penderita yang mengalami syok hipovolemik, dimana terjadi perubahan sel-sel endotel glomerulus sehingga terjadi mutasi gen EnaC sehingga Na di sekresi berlebihan sehingga gen ko-transporter NaCl menjadi peka dan terjadilah pembengkakan sel disertai inklusi pada sitoplasma sehingga terjadi penutupan lumen kaliper pada ginjal dan terjadi penurunan perfusi ke seluruh tubuh.<sup>9,10</sup>

Dengan pemeriksaan histopatologi, pada lapisan endotel pembuluh darah dari wanita dengan preeklampsia menunjukkan perubahan. Hal ini juga terlihat pada arteri pembuluh darah tali pusat. Penyebab kerusakan ini tidak jelas. Dengan teknik kultur sel endotel vena umbilikalis / tali pusat dalam studi PE-E menyebabkan dapat dikembangkan konsep baru tentang perubahan patogenesis dari preeklampsia secara invitro.<sup>11,12</sup>

PE-E terjadi defisiensi plasentasi akibat kegagalan invasi trofoblas, sehingga tidak terjadi perubahan fisiologi pada arteri spiralis. Perubahan hanya terjadi pada arteri spiralis segmen desidua. Banyak bukti yang menunjukkan perubahan kadar IL-6 akan mengakibatkan peningkatan aktifitas makrofag dan netrofil pada pembuluh darah arteria spiralis sehingga akan mengakibatkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan kegagalan endotel dalam melakukan kompensasi atau adaptasi adekuat terhadap stimuli spesifik yang ditandai dengan hilangnya atau disregulasi mekanisme homeostatik yang biasanya ada pada endotel yang sehat. Fungsi endotel dapat terganggu oleh adanya berbagai hal seperti shear stress hemodinamik, stress oksidatif, paparan dengan sitokin inflamasi. Adanya shear stress menyebabkan interaksi dinamik antara sel dan substratum dan mengubah bagian adhesive dari sel endotel yang ditandai dengan peningkatan berbagai molekul adhesi dan peningkatannya bergantung pada lama dan besarnya stress yang reversible. Sel endotel selain berfungsi sebagai target sitokin juga merupakan sumber sitokin. Sitokin merupakan mediator polipeptida terlarut yang menjaga komunikasi dengan leukosit dan

jaringan serta organ lain. Sitokin mengaktivasi endotel melalui pembentukan thrombus dan inflamasi. Pada pembentukan thrombus sitokin menginduksi aktifitas prokoagulan protein C dan menghambat penghancuran fibrin. Adanya disfungsi endotel pada PE-E yang dibuktikan dengan berkurangnya substansi tertentu yang disekresikan oleh plasenta yaitu faktor-faktor vasodilator seperti NO, PGI<sup>2</sup>, dan endotel derived relaxing factor (EDRF).<sup>13</sup>

Berkurangnya zat-zat yang bersifat vasodilator akan meningkatnya zat-zat yang mempunyai sifat vasokonstriksi seperti kenaikan sistem renin angiotensin melalui ATR vaskulernya, kenaikan sekresi katekolamin (norepineprin dan epinefrin), kenaikan kadar endotelin plasma sehingga akan menurunkan filtrasi ginjal dan nutriuresis akan menurun dan resistensi perifer akan meningkat yang akan mengakibatkan terjadinya hipertensi dan merupakan manifestasi utama preeklampsia.<sup>14</sup>

Teori ini berkaitan erat dengan faktor imunologi dimana hipotesis yang ada yaitu bahwa gangguan imunologis menyebabkan invasi plasenta yang abnormal yang menyebabkan turunnya perfusi plasenta. Perfusi yang abnormal tersebut dipicu oleh produksi sitokin inflamasi yang mengaktivasi atau merusak sel-sel endotel.<sup>15</sup>

### **2.3 Sistem Imuno-adaptif pada kehamilan**

Implantasi fetoplasenta ke permukaan miometrium membutuhkan beberapa elemen, yaitu toleransi imunologi antara fetoplasental dan maternal,

pertumbuhan trofoblas yang akan melakukan invasi ke dalam lumen arteria spiralis dan pembentukan sistem pertahanan sistem imun.

Komponen fetoplasental yang melakukan invasi ke miometrium melalui arteria spiralis secara imunologi akan menimbulkan dampak adaptasi atau maladaptasi yang sangat penting dalam proses kehamilan.<sup>16-19</sup>

Maladaptasi ini disebabkan karena fetoplasental mengandung lebih dari 50% antigen paternal dari suami. Antigen paternal akan mengaktifkan HLA- G sehingga pada saat trofoblas invasi ke dalam sistem imun maternal akan menimbulkan suatu respon imunologis dari sisi maternal untuk membuat suatu antibodi sebagai suatu *Anti-Paternal Cytotoxic Antigen* (APC antigen) yang seharusnya berfungsi untuk tidak menghancurkan kehamilan tersebut yang secara imunologis fetus dan trofoblas menjadi suatu semi allograft yang akan memberikan reaksi autoimune disease, sehingga terbentuk suatu maladaptasi imun antara fetoplasental dengan sisi maternal.

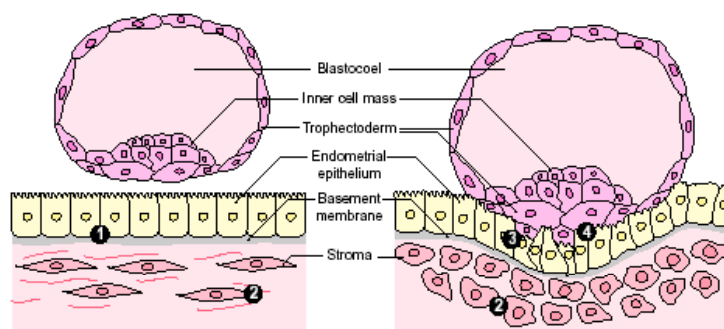
Selama proses kehamilan akan berkembang menjadi suatu sistem imun yang melakukan adaptasi terhadap antigen fetus dengan maternal melalui 2 sistem yaitu sistem imunitas humoral dan sistem cell mediated immunity. Cell mediated immunity akan menghasilkan sel T Helper yaitu Th1 dan Th2 yang akan sangat berperan dalam aktifitas sel-sel makrofag untuk mengaktifkan sel-sel NK dengan sitokin-sitokin dalam proses kehamilan.

Penyimpangan adaptasi pada sistem imunitas akan menyebabkan suatu maladaptasi dari sistem imun maternal yang secara klinis akan menyebabkan PE-E.

#### 2.4 Imunologi pada PE-E.

Pada kehamilan non PE-E, proliferasi trofoblas saat invasi ke desidua dan miometrium pada saat implantasi terjadi melalui dua tahap :

1. Sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteria spiralis maternal sehingga terjadi pergantian sel-sel endotel dan terjadi perusakan jaringan muskulo-elastik dinding arteri dan mengganti dinding arteri dengan maternal fibrinoid. Proses ini selesai pada akhir trimester 1 dan pada masa ini pula perluasan proses tersebut mengenai deciduamiometrial junction.
2. Pada usia kehamilan 14-16 minggu, terjadi invasi tahap kedua yaitu masuknya sel-sel trofoblas kedalam lumen arteria spiralis sampai dalam miometrium. Selanjutnya proses seperti tahap pertama kemudian terjadi lagi penggantian endotel, perusakan jaringan muskulo-elastik dan perubahan fibrinoid dinding arteri.



**Gambar 1.** Sel trofoblast meng-invasi desidua arteri spiralis maternal <sup>10</sup>

Akhir dari proses ini adalah pembuluh darah yang ber dinding tipis (*thin walled*), lemas (*flacid*) dan berbentuk seperti kantung (*sac-like*) yang memungkinkan terjadinya dilatasi secara pasif untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah yang meningkat.<sup>16</sup>

Pada PE-E proses implantasi ini tidak berjalan sebagaimana mestinya, keadaan ini disebabkan oleh karena tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tapi invasi tahap kedua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spiralis yang berada dalam miometrium tetap mempunyai dinding muskuloelastik sehingga terjadi resistensi vaskular dan arteriosis akut pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteria bertambah kecil atau bahkan dapat mengalami obliterasi.<sup>13</sup>

Penelitian tahun 2003 menyatakan bahwa pada PE-E terjadi penyempitan lumen arteria spiralis (diameter rata-rata 200  $\mu\text{m}$ , pada kehamilan tanpa PE-E diameter rata-rata 500  $\mu\text{m}$ ) dan juga terjadi penurunan perfusi plasenta 2-3 kali lebih rendah yang dibuktikan dengan terjadinya trofoblas apoptosis pada plasenta. Ditemukan bahwa sel trofoblas yang memiliki kontak dengan darah maternal ternyata negatif untuk antigen HLA kelas I dan HLA kelas II, meskipun bagi yang memiliki kontak dengan jaringan maternal sering positif untuk HLA kelas I. Oleh karena itu pada trimester pertama sinsitiotrofoblas dan noninvasif vilus sitotrofoblas tidak muncul sebagai alloantigen untuk HLA kelas I, tetapi ekstravilus sitotrofoblas pada ujung kolumna sel dan arteri spiralis positif terhadap HLA. Gen keluarga HLA kelas I mengkode glikoprotein permukaan sel



yang termasuk highly polymorphic transplantation molecules HLA-A, HLA-B dan HLA-C, yang menunjukkan ekspresi jaringan dan fungsi yang luas dalam kehadiran autologous peptide antigene terhadap sel T. Setidaknya ada 3 gen kelas I tambahan (HLA-E, HLA-F, HLA-G, yang di kenal sebagai gen nonklasik) telah diidentifikasi dan sangat homolog dengan gen HLA klasik. HLA-E dan HLA-F terekspresi pada berbagai jaringan fetus dan dewasa. Secara kontras, HLA-G hanya terekspresi pada trofoblas ekstravilus pada maternal interface, dimana tidak ada antigen klasik kelas I dan II; ekspresi yang terbatas ini diperkirakan bahwa HLA-G berperan pada toleransi imun dari semiallogenik fetus dari pihak maternal. HLA-G ternyata betul-betul mampu menghambat aktifitas sel NK oleh sel leukosit granula besar uterin melawan sel trofoblas pada permukaan fetomaternal. Maka tidak adanya ekspresi HLA regular dan kehadiran dari HLA-G pada sitotrofoblas invasif ternyata menjadi dasar yang signifikan terhadap perlindungan trofoblas terhadap pengenalan imunologi maternal atau serangan sitotoksik. Selama masa gestasi sel ekstravilus sitotrofoblas mempertahankan kemampuannya untuk meregulasi ekspresi HLA-G. HLA-G harus menghindari serangan imunologi maternal terus-menerus. Secara kontras, sel sitotrofoblas hanya menunjukkan sifat invasif secara transien dengan ekspresi metalloproteinase yang meningkat dan perubahan integrin.<sup>14</sup>

Pertumbuhan trofoblas dan invasi yang ada mungkin bergantung pada sitokin yang diproduksi oleh sel ini sebagai respon terhadap HLA-G yang diekspresikan pada sel sitotrofoblas. Aktifitas leukosit desidual dapat

mendukung pertumbuhan trofoblas dan fungsinya melalui sebuah fenomena imunotrophisme. Faktor koloni-stimulan diproduksi oleh makrofag desidua dan oleh plasenta yang sedang berkembang itu sendiri. Jumlahnya meningkat seiring dengan implantasinya. Faktor koloni-stimulan menstimulasi populasi makrofag endometrium, trofoblas laktogen plasenta, dan sintesa human chorionic gonadotropin, dan hal tersebut tampak terlibat dalam interaksi trofoblas desidua cukup erat selama masa kehamilan awal. Faktor GM-CSF, IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , dan CSF-1 kesemuanya berdampak pada perlekatan blastosit dan implantasi trofoblas, proliferasinya dan invasinya. Oleh karena TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$  dan faktor transforming growth (TGF)-1 $\beta$  diproduksi oleh plasenta dan menghambat sintesa asam deoksiribonukleat trofoblas, akan ikut ambil bagian dalam hal regulasi pertumbuhan trofoblas.<sup>17</sup>

Sel T helper sebagai tipe inhibitor mutual pada plasenta dengan tipe sel yang pertama, dinamai sel Th1, mensekresi IL-2, IFN- $\gamma$  dan limfotoksin. Hal ini kontras dengan tipe sel Th2, yang mensekresi IL-4, IL-6 dan IL-10. Sitokin Th1 dihubungkan dengan imunitas sel mediated dan reaksi hipersensitifitas lambat, sedang sitokin Th2 menangkap respon antibody dan reaksi alergi. Oleh karena sitokin Th1 diperhitungkan cukup berbahaya terhadap kehamilan dan sitokin Th2 (IL-10) dan men-down regulasi produksi sitokin Th1, maka itu telah diungkapkan bahwa kehamilan yang sukses merupakan fenomena Th2. Beberapa substansi seperti prostaglandin E2, TGF $\beta$ , GM-CSF, dan IL-10 berperan dalam rangkaian imunoendokrin

pada pemeliharaan kehamilan. PGE-2 mempunyai banyak perangkat immunosupresif, termasuk inhibisi semua sel system imun. IL-10 secara potensial memiliki 2 mekanisme yang mana dapat menginhibisi fungsi imun: secara langsung sebagai faktor inhibitor sintesis sitokin dan secara tak langsung sebagai pemacu trofoblas invasi ke dalam arteri spiralis.

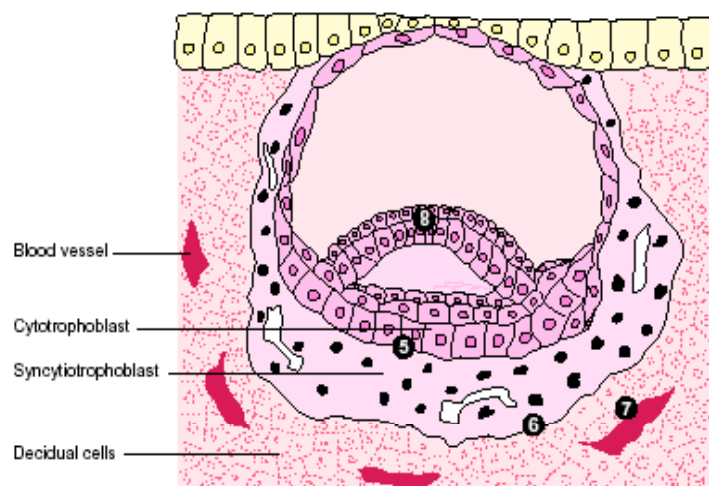
Dalam keadaan hipoksia maka plasenta mengeluarkan molekul berupa molekul adhesi interseluler-1 (ICAM-1) dan molekul adhesi sel vaskuler-1 (VCAM-1) dan meningkatkan aktifitas sintetase nitric oksida dan kadar beberapa prostaglandin, pada saat yang sama di mana aktifitas sintetase nitric oksida endotel di down-regulasi. Sejauh ini, sebagian besar studi melaporkan temuan adanya peningkatan kadar TNF- $\alpha$  plasma pada PE-E, ini terjadi setelah sindrom terdeteksi secara klinis. TNF  $\alpha$  plasenta merupakan marker yang lebih dapat diandalkan untuk aktifitas sitokin pro inflamasi. Terdapat 2 reseptor TNF- $\alpha$  75 dan 55 kd berat molekul (p75 dan p55). Masing-masing merupakan protein yang larut dalam air yang secara spesifik mengikat TNF- $\alpha$ . Kadar TNF solubel telah diketahui meningkat setelah naiknya TNF- $\alpha$ , mengikat TNF- $\alpha$ , dan ia memberikan mekanisme perlindungan melawan berlebihnya produksi TNF- $\alpha$ .<sup>18</sup>

Sumber produksi berlebih ini mungkin adalah leukosit (desidual) yang teraktifasi oleh plasenta itu sendiri, karena sinsitiotrofoblas mengandung asam ribonukleat messenger TNF- $\alpha$  PE-E memperlihatkan beberapa aspek respon fase akut, yang mungkin disebabkan pula oleh meningkatnya kadar IL-6. Berubahnya protein plasma, yang termasuk pula naiknya

seruloplasmin plasma,  $\alpha$ 1-antitripsin, dan haptoglobin, hipoalbuminemia dan berkurangnya transferrin plasma merupakan gambaran dari reaksi fase akut, seperti halnya perubahan nyata pada aktifitas komplemen.<sup>19,20</sup>

Invasi trofoblas akan memicu aktifitas leukosit sehingga terjadi reaksi inflamasi sehingga akan terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi IL-6 yang memiliki efek terhadap sel endotel seperti meningkatnya permeabilitas, stimulasi sintesis faktor pertumbuhan asal dari platelet, dan terhentinya sintesa prostasiklin. Radikal bebas oksigen telah diketahui memacu sintesa IL-6 endotel. Produksi IL-6 berhubungan dengan TNF- $\alpha$ . IL-6 merupakan umpan balik negative secara langsung terhadap produksi TNF- $\alpha$ , produksinya dalam desidua dan trofoblas dikadarkan oleh TNF- $\alpha$  dan IL-1. kadar IFN- $\gamma$  meningkat pada PE-E. IFN- $\gamma$  berhubungan dengan ekspresi ICAM-1, sel endotel dan sintesa IL-6, yang mungkin merupakan penjelasan lain untuk meningkatnya kadar IL-6 pada PE-E.<sup>21</sup>

Pelepasan sitokin ini ke dalam peredaran darah maternal oleh plasenta yang mengalami hipoksia menyebabkan Endotel Growth Factor (EGF) dan



**Gambar 2.**

Sel trofoblast masuk kedalam lumen arteria spiralis sampai asal arteria tersebut dalam miometrium<sup>10</sup>

Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) akan menurun sehingga akan mengakibatkan disfungsi endotel dan sel trofoblast akan mengalami apoptosis lebih cepat pada pasien PE-E.<sup>22,23</sup>

Kemudian dapat terjadi efek trauma yang lebih luas sehingga mengakibatkan peningkatan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak bebas akan mengakibatkan inflamasi jaringan pada plasenta. Keadaan ini akan memperberat stres oksidatif dan disfungsi endotel dari plasenta. Selanjutnya akan terjadi vasospasme plasenta, sebagai akibat dari produksi lokal mitokondria dan netrofil dari plasenta. TNF  $\alpha$  dan IL-6 akan menurunkan aktivitas lipoprotein lipase, meningkatkan lipolisis jaringan adiposa, dan merupakan mediator resistensi insulin. Secara hipotetis, peningkatan produksi TNF- $\alpha$  dan IL-6 oleh plasenta dan jaringan adiposa maternal berperan dalam resistensi hormon insulin, dislipidemia, dan stres oksidatif pada preeklampsia.<sup>24,25</sup>

## **2.5 Perubahan Imunologi pada proses persalinan**

Persalinan terjadi akibat suatu mekanisme hormonal sehingga terjadilah pelepasan oksitoksin dan prostaglandin. Pada saat persalinan uterus dan servik akan meregang sehingga Interleukin 1 (IL-1) akan berperan dalam proses ini. IL-1 akan berperan penting dalam proses kerusakan lingkungan mikro sel dari jaringan miometrium dan servik akibat peregangan yang disintesis oleh limfokin dan protein yang bertindak sebagai chemoattractant dan limfosit, dimana dari penelitian 2003 didapatkan peningkatan IL-1 pada

saat persalinan dari 1.63 pg/mL menjadi 1.89 pg/mL. Sedangkan tidak tampak peningkatan secara bermakna dari sitokin pro inflamasi IL-6. Pada penelitian tahun 2002 pada proses persalinan hanya terjadi perubahan secara bermakna dengan meningkatnya kadar IL-1 dari serum dan secara invitro pada penelitian 2004 pada biopsi jaringan biopsi miometrium dan servik terjadi peningkatan dua kali lipat IL-1 dan IL-10, sedangkan IL-6 dan TNF  $\alpha$  tidak meningkat. Perubahan ekspresi mRNA IL-8 pada desidua dan cairan amnion saat persalinan terjadi pada penelitian pada tahun 2003 yang secara pemeriksaan histologi juga didapatkan peningkatan dari lekosit, netrofil dan makrofag.<sup>28,41,42</sup>

## **2.6 Peran integrin pada PE-E**

Selama invasi, sel trofoblas tidak bersifat sitolitik tapi memproduksi enzim yang mempengaruhi matrik ekstraseluler. Studi imunohistopatologi telah melokalisir aktivator plasminogen, seperti metaloproteinase, yang akan menginduksi kolagenase pada trofoblas ekstravilus. Metaloproteinase memiliki aktifitas untuk mempengaruhi berbagai macam mediator. Sekresi dari metaloproteinase merupakan plasmin dependen tetapi dihambat oleh human choriogenic gonadotropin, yang dapat mendukung sistem regulasi autokrin. Interleukin-1 (IL-1) terstimulasi dan karena sel trofoblas melepaskan IL-1 dan mengekspresikan reseptor IL-1, maka terjadi sebuah autocrine stimulatory loop. Migrasi sel tergantung pada adhesi dari matrik protein ekstraseluler sebagai jangkar dan traksi. Sebagai tambahan untuk

mediasi adhesi, matrik ekstraseluler terikat pada spesifik reseptor transmembran yang juga mempengaruhi pertumbuhan sel dan diferensiasinya. Tingkah laku trofoblas selama implantasi dipengaruhi juga oleh matrik protein ekstraseluler. Sel terikat pada matrik protein ekstraseluler oleh reseptor permukaan yang sesuai yang disebut molekul adhesi. Empat famili utama dari molekul adhesi adalah integrin, cadherin, immunoglobulin superfamily, dan selektin. E-cadherin terlibat dengan diferensiasi dari sel sitotrofoblas jadi sinsitiotrofoblas, sedangkan integrins memediasi adhesi pada matrix ekstraseluler. Integrins adalah glikoprotein transmembran yang mengandung sifat nonkovalen yang berhubungan dengan sub unit. Tingkah laku migrasi atau invasi dari trofoblas berhubungan dengan pergeseran ekspresi integrins, sehingga timbul perubahan tendensi ikatan trofoblas dari lamina basal (laminin) kepada stromal type matrix (fibronectin).<sup>26</sup>

Pertukaran integrin oleh sitotrofoblas invasif tidak normal pada PE-E, sehingga ikatan-ikatan pada trofoblas pada matriks ekstraseluler fibronectin dan vitronectin akan gagal di placental bed pada PE-E. Hal ini mungkin menggambarkan perbedaan dari ekspresi integrins trofoblas. Pada kera, hipoksia didemonstrasikan dan berhubungan dengan peningkatan invasi trofoblas.

Sitotrofoblas adalah bagian dari interface fetomaternal yang mengalami proliferasi selama proses implantasi. Sitotrofoblas akan berproliferasi membentuk 2 jalur replikasi yaitu multinucleat

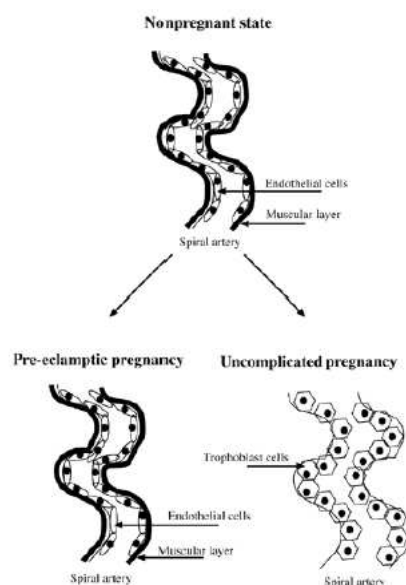
(sinsitiotrofoblas) dan mononucleat (villous sitotrofoblas) yang keduanya akan memicu sinsitiotrofoblas untuk melakukan aktivitas perpindahan oksigen, nutrisi dan gas antara ibu dan janin.<sup>27</sup>

Integrin terdiri dari kumpulan reseptor-respetor protein sel yang mengenali ekstraseluler matriks, sehingga akan berfungsi sebagai mediator saat sel-sel itu bermigrasi dan melakukan proses adhesi antara sel-sel. Saat invasi ke endometrium, maka sel-sel trofoblas juga menghasilkan fibronectin dan kolagen tipe IV sehingga reseptor-reseptor integrin seperti integrin  $\alpha 6\beta 4$  akan melemah dan integrin  $\alpha 5\beta 1$  dan  $\alpha 1\beta 1$  akan meningkat, tapi pada PE – E karena ada proses remodeling dan reaksi antigen-antibodi maka terjadi aktifitas reseptor-reseptor protein ini akan meningkat, dimana integrin  $\alpha 6\beta 4$  akan meningkat dan integrin  $\alpha 5\beta 1$  dan  $\alpha 1\beta 1$  akan melemah.

28 29

## 2.7 Morfologi plasenta pada PE-E

Pada keadaan hipoksia akibat PE-E akan terjadi penurunan perfusi plasenta yang menyebabkan aliran darah menuju ke ruang intervili berkurang dimana hal ini akan berakibat perubahan morfologi plasenta.<sup>17</sup>



**Gambar 3.** Perbedaan arteria spiralis pada kehamilan normal dan PE-E<sup>17</sup>



**a. Perubahan morfologi plasenta**

Bersamaan dengan bertambahnya umur kehamilan maka berat plasenta juga akan bertambah. Pada usia kehamilan 23-26 minggu perbandingan berat plasenta dengan berat badan janin adalah berkisar antara 0,164 – 0,510 sedangkan pada umur kehamilan aterm menjadi 0,098 – 0,238 dengan berat plasenta antara 400 – 600 gram

Menurunnya aliran darah ke ruang intervilli menyebabkan berat plasenta pada PE-E menjadi lebih rendah dari berat plasenta kehamilan non PE-E. Plasenta yang kecil ini dapat berpengaruh terhadap pertumbuhan, outcome bahkan sampai kematian janin. Hal ini dikarenakan plasenta yang kecil secara fungsional tidak adekuat menyuplai kebutuhan janin akan nutrisi dan oksigen. Selain oleh PE-E ada faktor lain yang berpengaruh terhadap kejadian plasenta yang kecil seperti faktor genetik, berat badan sebelum ibu hamil yang rendah, peningkatan berat badan ibu selama hamil yang rendah dan penyakit sistemik metabolik pada ibu.<sup>13,16</sup>

**b. Infark plasenta**

Infark merupakan daerah nekrotik pada villi yang sebelumnya mengalami iskemia. Infark ini merupakan kelainan yang paling banyak ditemukan dan terjadi akibat terganggunya sirkulasi pada plasenta karena obstruksi aliran darah pada arteria spiralis.<sup>29</sup>

Infark yang kecil pada kehamilan non PE-E umumnya tidak mempunyai arti klinis yang bermakna, tetapi bila luas infark lebih dari

10% dari luas plasenta maka akan berhubungan dengan hipoksia janin, pertumbuhan janin terhambat dan bahkan sampai kematian janin.<sup>28</sup>

Pada tahap awal, infark berupa daerah kemerahan pada permukaan plasenta, makin lama akan berubah menjadi coklat, abu-abu dan akhirnya pada infark yang lama akan menjadi putih. Secara mikroskopis, infark pada tahap awal berupa hilangnya daerah intervilli sehingga tampak saling berdekatan, sedangkan pada tahap lanjut nukleus dari sinsitiotrofoblast sudah tidak tampak lagi.<sup>19,23</sup>

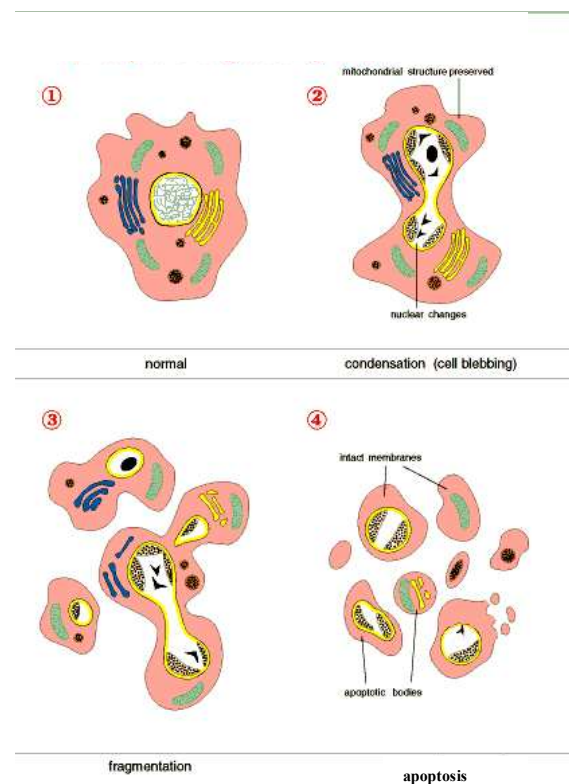
### c. Hematom

Hematom adalah suatu kumpulan jendalan darah yang mengisi rongga sentral lobulus dan dikelilingi oleh villi yang mengalami infark. Kelainan ini terjadi karena dilatasi dan ruptura daerah proksimal dari arteri spiralis yang mengalami oklusi.

Pada PE-E, tingginya tekanan darah dan adanya kelainan pada dinding arteria spiralis menyebabkan mudahnya hematom.<sup>17,22</sup>

### d. Apoptosis Trofoblas

Apoptosis atau kematian sel terprogram adalah proses bunuh diri sel, dalam hal ini adalah sel trofoblas. Melalui



**Gambar 4.** Proses apoptosis sel trofoblast<sup>20</sup>

proses ini sel trofoblas yang mengalami iskemik akan apoptosis dini. Sel trofoblas yang mengalami apoptosis mempunyai beberapa ciri termasuk penyusutan volume sel, pembesaran membran plasma, kondensasi sitoplasma, kondensasi kromatin dan pembentukan DNA menjadi bentuk tangga berukuran oligonukleosom dan akhirnya sel trofoblas akan apoptosis.

Pada PE-E menurunnya aliran darah pada ruang intervilli akibat stenosis dan oklusi arteria spiralis akan menyebabkan perubahan gambaran histologis plasenta. Perubahan gambaran histologis ini berupa :proliferasi sel-sel trofoblas, syncitial knots, penebalan membrana basalis trofoblas, nekrosis fibrinoid, aterosklerosis akut, pengurangan jumlah (hipovaskuler/avaskuler) dan penebalan dinding arteri serta fibrosis villi koriales.<sup>16, 27</sup>

Sel-sel sitotrofoblas merupakan sel benih trofoblas yang diperlukan saat pertumbuhan trofoblas. Di sel inilah terjadi aktivitas sintesis DNA dan mitosis sehingga dengan demikian sel-sel trofoblas merupakan sel yang merupakan sel yang membentuk daerah germinal (germinative zone). Sedangkan sel-sel sinsiotrofoblas akan mengalami reduksi (pengurangan jumlah) seiring dengan makin bertambahnya usia kehamilan usia kehamilan. Saat mencapai usia kehamilan aterm, jumlah sel-sel sitotrofoblas sangat sedikit dan hanya ditemukan pada  $\pm 20\%$  villi koriales. Jika diperlukan pembentukan sel sinsiotrofoblas baru, seperti misalnya pada keadaan menurunnya perfusi plasenta, maka sel-sel

sitotrofoblas kembali reaktif dan berproliferasi dengan tujuan mengganti sel sinsisiotrofoblas yang rusak.<sup>14, 24</sup>

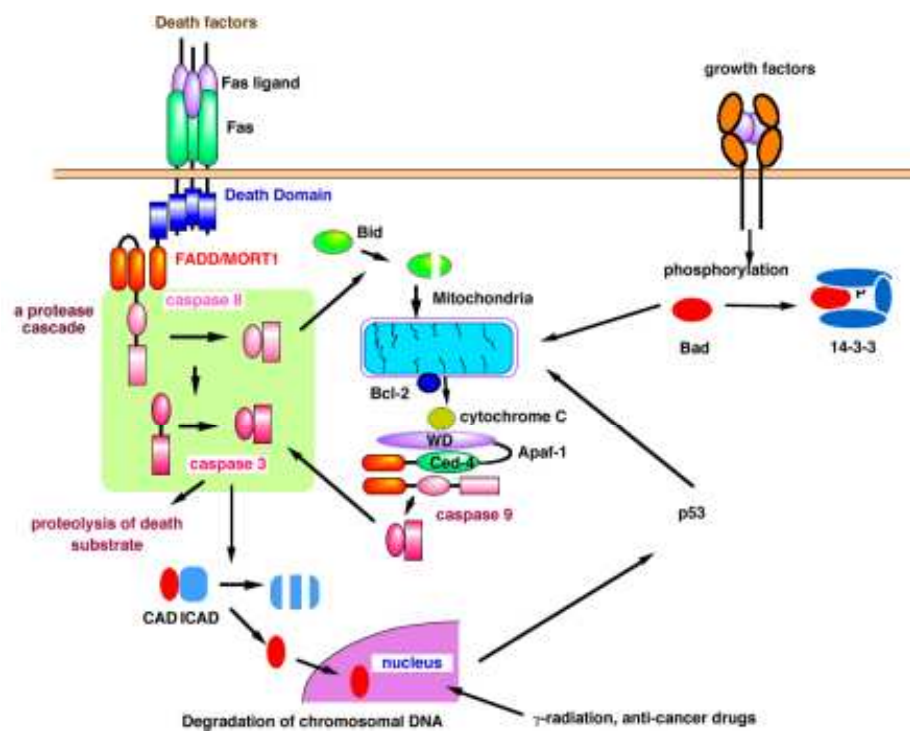
Penebalan membrana basalis trofoblas, seperti yang sering ditemukan pada keadaan iskemia merupakan hasil proliferasi sel-sel sitotrofoblas. Hal tersebut terjadi karena sel sitotrofoblas juga menghasilkan protein untuk pembentukan membrana basalis trofoblas, sehingga dengan proliferasi sel sitotrofoblas akan disertai dengan terjadinya penebalan membrana basalis.<sup>8</sup>

Syncitial knot adalah suatu penonjolan fokal inti sel sinsisiotrofoblas dari permukaan villi koriales ke dalam ruang intervilli. Gambaran histologi plasenta ini umumnya ditemukan pada kehamilan mulai kehamilan 32 minggu. Mekanisme terjadinya Syncitial knot ini disebabkan karena adanya penurunan aliran darah pada villi khoriales karena adanya trombosis arteria pada permukaan plasenta yang dibuktikan dengan adanya sel-sel trofoblas yang mengalami apoptosis.<sup>17, 23</sup>

Pada PE-E kejadian apoptosis sel trofoblas karena adanya vasokonstriksi dan kerusakan pembuluh darah akibat turunnya aliran pembuluh darah dalam sirkulasi plasenta, dimana respon pembuluh darah terhadap angiotensin II dan kadar tromboksan akan meningkat beberapa kali lipat, tetapi di lain pihak, prostasiklin yang berperan dalam relaksasi pembuluh darah dan dihasilkan oleh sel endotel vaskular uterus, arteria umbilikalis dan vena plasenta akan menurun, sehingga efek

vasokonstriksi dari angiotensis II dan tromboksan tidak dapat dicegah secara efektif. Hal inilah yang diduga menyebabkan perubahan gambaran histologis berupa penebalan dinding pembuluh darah dan berkurangnya pembuluh darah villi khorialis.<sup>20, 22</sup>

Penyebab utama secara biomelukuler adalah adanya kaspase (protease spesifik sisteinil-aspartat) setara dengan CED-3. Sehingga ini 13 kaspase dinamakan sebagai kaspase 1-13. Kaspase ini, pada dasarnya, adalah protease sistein yang membelah protein dan mempunyai fungsi yang berbeda-beda. Kaspase-kaspase ini berkaitan antara satu dengan yang lain melalui homologi urutan bersama dalam pentapeptida QACRG yang mengandung sisa Sis aktif yang penting untuk ikatan dan pembentukan substrat.



**Gambar 5.** Signal transduksi terjadinya apoptosis pada trofoblas.<sup>18</sup>

Kaspase disintesis dalam sitoplasma sel sebagai molekul prekursor tidak aktif yang menjalani proses proteolitik menjadi dua subunit untuk pengaktifan. Analisis struktur kristal mendapatkan bahwa kaspase 1 terdiri daripada tetramer yang membuat proteolisis untuk membentuk enzim heterodimer yang aktif sebagai dua subunit 20 kDa dan 10 kDa. Proteolisis adalah kemungkinan pengaktifan sendiri (auto) atau protease lain seperti ICE yang bertanggungjawab. Semua kaspase 2–13 yang diketahui nampaknya mempunyai organisasi proenzim dan ciri-ciri pengaktifan yang serupa. Bukti yang semakin bertambah menunjukkan bahwa keluarga kaspase mungkin memainkan peranan dalam peradangan dan apoptosis dalam sel.<sup>18, 25</sup>

Faktor-faktor yang dapat menginduksi apoptosis dikategorikan menjadi 3 kelompok yaitu *death factor*, obat anti kanker yang bersifat toksik terhadap gen dan faktor deprivasi. Fas ligand merupakan suatu contoh dari *death factor*, yang akan mengikat reseptor Fas dan menyebabkan trimerisasi. Trimerisasi pada death domain pada bagian sitoplasma Fas akan mengaktifkan pro-caspase 8 menjadi caspase 8 melalui adaptor FADD/MORT1. Caspase 8 yang telah teraktivasi merupakan enzim yang fungsional yang selanjutnya caspase 8 akan mengaktifkan caspase 3.

Ada 2 jalur yang digunakan untuk aktivasi caspase 3 melalui caspase 8, yaitu:

- Caspase 8 secara langsung mengaktifkan pro-caspase 3 menjadi caspase 3. Caspase 3 akan memecah ICAD menjadi CAD, dimana selanjutnya CAD akan menggradasi DNA pada kromosom.
- Caspase 8 akan memecah Bid (protein pro-apoptosis yang merupakan kelompok Bcl-2). Bid akan berpindah ke mitokondria dan menyebabkan pelepasan sitokrom C. Sitokrom C selanjutnya akan mengaktifkan caspase 9 dan selanjutnya caspase 9 akan mengaktifkan caspase 3.

Sinyal adanya kerusakan pada DNA kromosom akan ditransfer ke mitokondria melalui p53 yang selanjutnya akan menyebabkan penglepasan sitokrom C seperti pada jalur ke-2.<sup>25</sup>

## **2.8 PE-E sebagai penyakit genetik**

PE-E memiliki kecenderungan familial. Pada penelitian sebelumnya ditemukan 26% insiden preeklampsia pada anak perempuan dan wanita dengan preeklampsia tapi hanya 8% insiden pada anak perempuan menantu. Laporan yang ada sejalan dengan alel pada umumnya, bertindak sebagai ‘gen utama’ mendukung susptibilitas terhadap PE-E.<sup>30</sup>

Perkembangan PE-E mungkin berdasar pada gen resesif tunggal atau dominant dengan penetrasi tidak lengkap. Penurunan multi factorial adalah

kemungkinan yang lain. Meningkatnya prevalensi PE-E pada anak perempuan yang lahir dari ibu PE-E, dibandingkan dengan kehamilan non PE-E dari ibu yang sama, dapat mengindikasikan adanya pengaruh genotip fetus pada susptibilitas terhadap PE-E. Satu contoh pengaruh genotip fetus pada PE-E adalah asosiasi antara sindrom HELLP (hemolisis, elevated liver enzymes, and low platelets) dengan kelainan metabolik fetal yang jarang dan insiden yang meningkat dari pre eklampsia pada kasus abnormalitas kromosom fetus (contoh: triploid, trisomi 13).

Penelitian lain memberikan bukti epidemiologis bahwa predisposisi genetic terhadap pre eklampsia dapat berhubungan dengan implantasi dari plasenta. Polimorfisme fragmen HLA-DR4 pada keturunan yang dapat memberikan informasi tersebut. Asosiasi tersebut mungkin mengindikasikan kecenderungan yang menggarisbawahi penyakit autoimun di mana HLA-DR4 berhubungan, sehingga memiliki resiko lebih tinggi terhadap perkembangan PE-E dan IUGR daripada ibu-ibu tanpa haplotipe tersebut.<sup>31</sup>

Perubahan genetik pada reseptor angiotensin II saat ini sedang dipelajari karena perubahan dalam ekspresinya mungkin ikut terlibat dalam regulasi vasodilatasi vasa uteroplamenta dan fetoplamenta. Keterlibatan disfungsi mitokondrial TNF- $\alpha$  sebagai etiologi PE-E didukung oleh naiknya insiden PE-E pada keluarga dengan kegagalan reduksi step oksidoreduktase ubiquinon dinukleotid adenine nikotinamid di rantai electron mitokondrialnya.<sup>32,33</sup>



Gen yang mengkode TNF terletak pada bagian sentral (class III region) dari Major Histocompatibility Complex (MHC) yang dikelilingi oleh banyak gen yang mengatur sistem imunologis. Hasil penelitian dewasa ini menunjukkan adanya hubungan antara berbagai macam penyakit dengan polimorfisme gen TNF. Produksi TNF yang optimal, tidak berlebihan diperlukan sebagai respon tubuh adekuat terhadap stimulus antigen. Hasil-hasil penelitian dewasa ini juga melaporkan adanya hubungan antara polimorfisme TNF dengan produksi TNF.<sup>34</sup>

Hasil penelitian di Finlandia melaporkan adanya hubungan antara polimorfisme gen TNF- $\alpha$  dengan kejadian pre-eklampsia. Dilaporkan bahwa polimorfisme gen TNF- $\alpha$  G-308A dengan C-A haplotype lebih banyak dijumpai pada wanita dengan PE-E dibanding wanita sehat, kebalikannya haplotype T-G lebih sedikit dijumpai pada penderita PE-E. Penelitian di Finlandia juga melaporkan polimorfisme gen TNF- $\alpha$  C-850T dengan variant alele T lebih banyak dijumpai pada penderita pre-eklampsia dibanding wanita sehat. Penelitian di Australia melaporkan adanya perbedaan yang bermakna pada kejadian polimorfisme gen TNF- $\alpha$ -307 antara kelompok penderita eklampsia dengan wanita sehat, akan tetapi pada wanita dengan PE-E dan wanita sehat perbedaan tersebut tidak bermakna.

35-39

## **2.9. *Tumor Necrosis Factor (TNF)***

TNF telah ditemukan karena kemampuannya menginduksi perdarahan karena nekrosis pada tumor tertentu dan pada penemuan lain pada penderita

penyakit parasit dikenal sebagai "cachectin" . Penemuan tera-khir tersebut karena timbulnya gejala kurus yang sangat (kaheksi), yang diduga oleh mediator tersebut.

TNF terutama dihasilkan oleh sel makrofag dan sel-sel jenis lain dengan berbagai aktivitas biologik dan sel-sel sasaran baik yang termasuk dalam sistem imun maupun bukan. Sejumlah jenis sel dapat menghasilkan TNF setelah mendapatkan rangsangan yang cocok, misalnya limfosit dan sel NK. Sangat menarik terungkapnya jaringan pengawasan induksi dan efek dari TNF. Misalnya IL-1 rquinduksi produksi TNF dan sebaliknya TNF menginduksi produksi IL-1 oleh makrofag, produksi IFN-Pj dan IFN-P<sub>2</sub> oleh fibroblas dan produksi GM-CSF oleh beberapa jenis sel.

Gena untuk TNF terdapat pada lengan pendek khromosom 6 yang diduga di dekat atau dalam kompleks MHC. TNF manusia memiliki homologi sebesar 80% dengan TNF mencit atau kelinci dan 28% dengan limfotoksin. Efek dari TNF dapat bermanifestasi sebagai sitotoksin, radang, hematopoietik dan imunologik.

Efek sitotoksik terlihat pada beberapa jenis tumor yang mengalami kemunduran dan nekrosis yang disertai perdarahan. Mekanisme pembunuhan sel tumor in vivo belum jelas, tetapi yang jelas kematian sel tumor membutuhkan adanya reseptor untuk TNF dan dipercepat dengan terjadinya hambatan sintesis protein dalam sel tumor. Kerusakan tumor mencit in vivo diduga bukanlah pengaruh langsung TNF, melainkan secara tidak langsung. Mungkin nekrosis terjadi oleh karena adanya gangguan vaskularisasi tumor.

Makrofag teraktifkan dapat membunuh sel tumor, sedangkan terdapat bukti-bukti bahwa TNF berperan dalam situasi tersebut.

Kini TNF dianggap sebagai mediator utama dalam radang. Lagipula TNF yang diperoleh kemurniannya secara biokimiawi ternyata bertanggung jawab kepada aktivitas "cachectin" yang umumnya bekerja pada penderita yang mengalami infeksi parasit. Mekanisme pada beberapa kejadian radang setempat diramalkan berdasarkan pengamatan percobaan in vitro. Misalnya sel netrofil yang bereaksi dengan TNF meningkat pengikatannya dengan sel endotel, letupan respiratori dan de-granulasinya. Pola kerusakan radang mirip dengan kerusakan oleh IL-1. Demikian pula kemampuannya dalam menginduksi proliferasi fibroblas, TNF seperti IL-1, sehingga penting dalam proses penyembuhan luka.

Efek hematopoietik TNF terlihat sebagai hambatan pembentukan koloni biakan granulosit-monosit, eritroid dan koloni sel multi-potensial pada manusia. Namun sebaliknya pada mencit, TNF meningkatkan sel-sel progenitor apabila diberikan in vivo.

Walaupun TNF dalam beberapa aktivitas biologik mirip IL-1, namun ada beberapa perbedaan dalam pengaturan mekanisme imun. Secara umum nampak bahwa TNF tidak banyak terlibat dalam pengaturan tersebut. TNF mempunyai aktivitas perangsangan yang multipel terhadap limfosit T teraktifkan, misalnya respons proliferasi terhadap antigen, peningkatan reseptor IL-2 dan induksi produksi INF- $\gamma$ . Demikian juga imunitas spesifik terhadap tumor ditingkatkan oleh TNF. Di samping itu telah dilaporkan pula

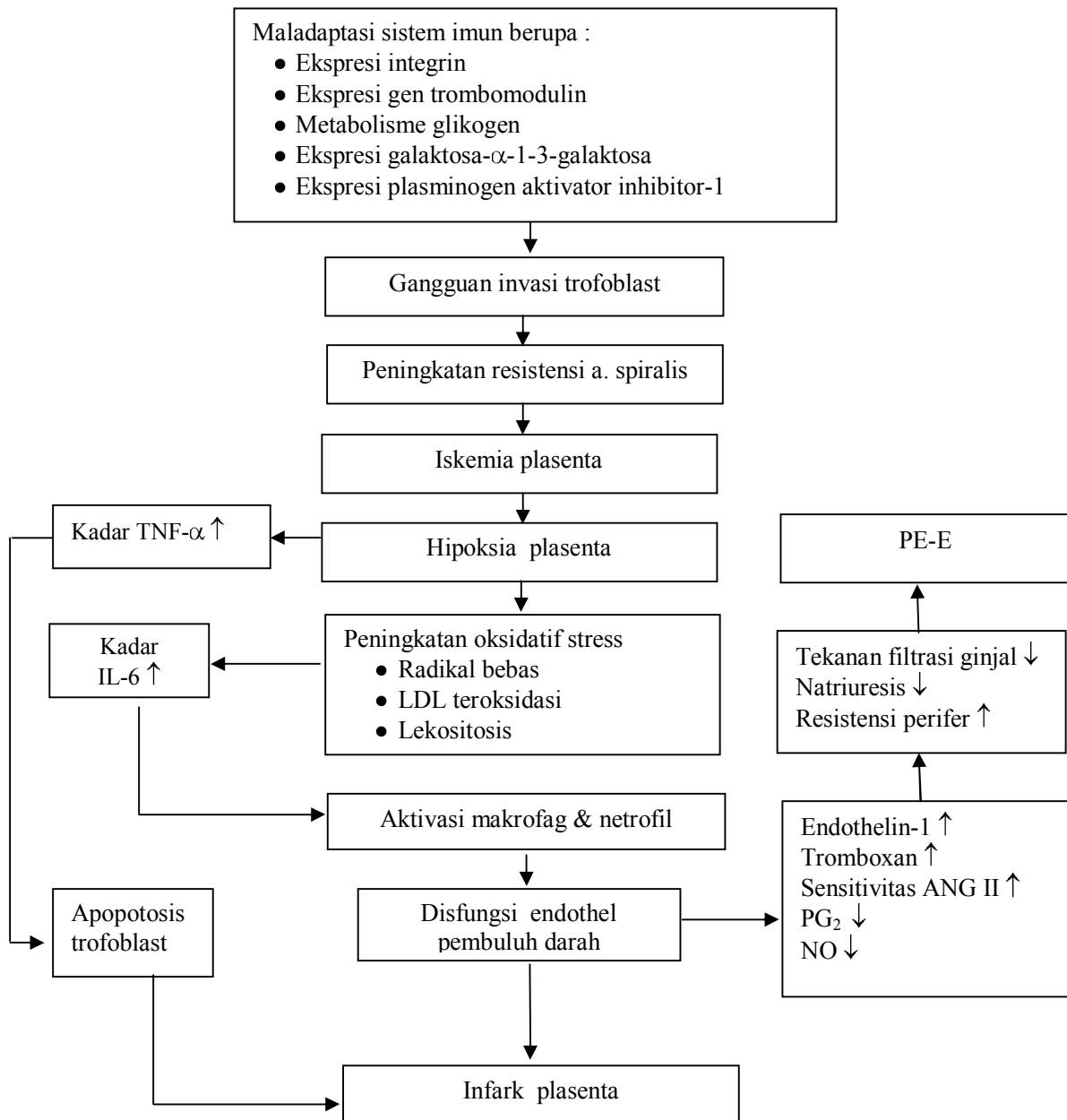
adanya pengaruh peningkatan aktivitas limfosit B setelah mendapatkan TNF. TNF dapat meningkatkan eks-presi antigen MHC kelas I pada fibroblas dan sel endotel. Efek perlindungan nonspesifik terhadap patogen telah dilaporkan pula untuk TNF. Misalnya aktivitas antivirus dan beberapa parasit.

### **2.10 Interleukin-6 (IL-6)**

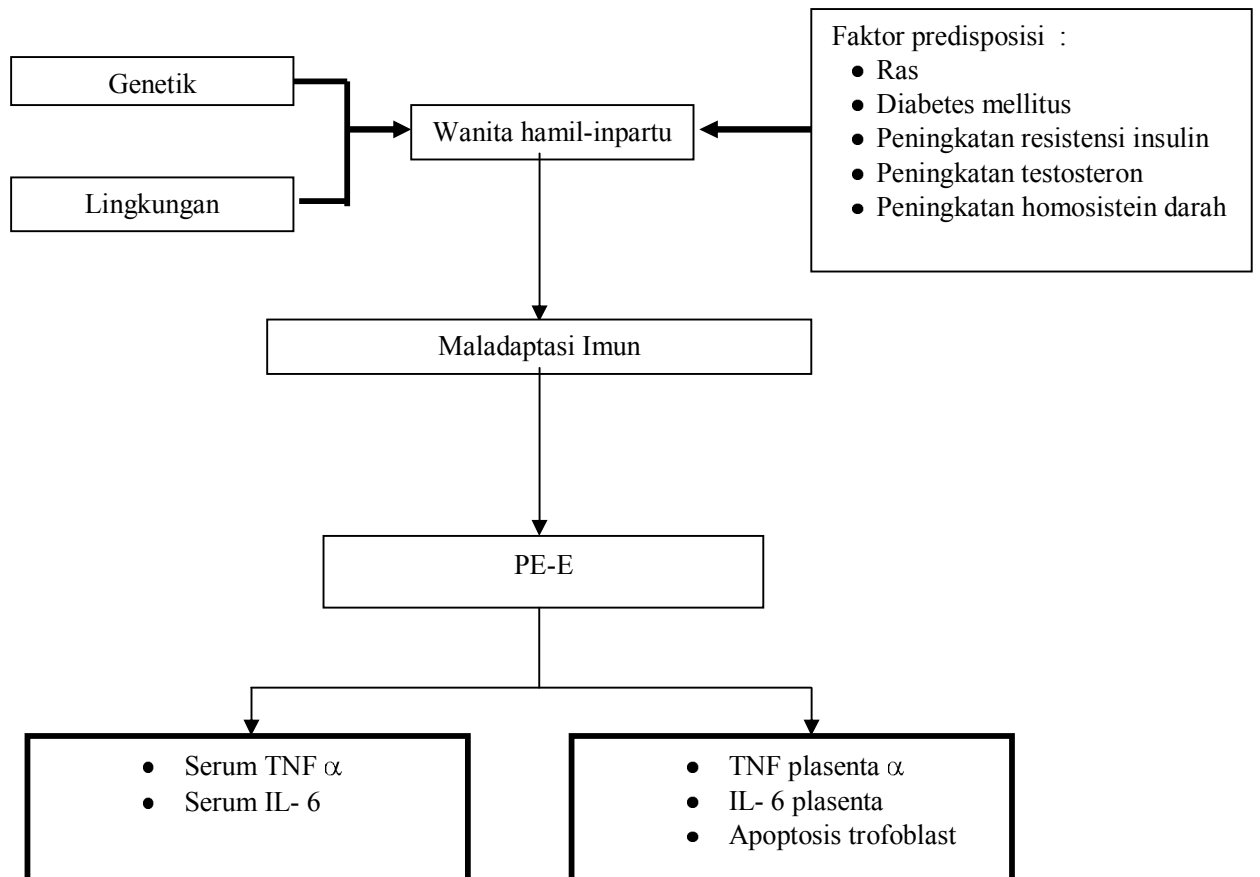
Di samping adanya faktor pendorong proliferasi limfosit B yang telah diketemukan yaitu IL-4 dan IL-5, IL-6 merupakan faktor yang menentukan diferensiasi limfosit B.

Pengkajian lain menunjukkan bahwa IL-6 bersama dengan IL-3 bekerja sama dalam memperkuat proliferasi sel-sel induk dari jaringan sumsum tulang. Akhirnya IL-6 bersama IL-2 menginduksi proliferasi limfosit T dan meningkatkan pembentukan sel-sel efektor sitotoksik. IL-6 merupakan interleukin yang berfungsi sebagai penghubung antara sejumlah jenis sel dengan cara berperan dalam mendorong proliferasi dan diferensiasi limfosit B, limfosit T, sel-sel induk darah, hepatosit. Pada pasal monokin, IL-6 yang juga merupakan faktor yang dihasilkan oleh monosit disebutkan sebagai komponen mediator peradangan. Di samping monosit dan limfosit, IL-6 juga diproduksi oleh sejumlah jenis sel lain.

## 2.11 Patofisiologi



## 2.12. Kerangka Teori



### 2.13. Kerangka konsep

