

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1.1 PREEKLAMPSIA-EKLAMPSIA

##### 2.1.1 Definisi

Sesuai dengan batasan dari *National Institutes of Health (NIH) Working Group on Blood Pressure in Pregnancy*<sup>13,24-26</sup> **preeklampsia** adalah timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan. Saat ini oedema pada wanita hamil dianggap dianggap sebagai hal yang biasa dan tidak spesifik dalam diagnosis preeklampsia. **Hipertensi** didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg. Tekanan darah diastolik ditetapkan pada saat hilangnya bunyi korotkoff ( korotkoff 5 ). **Proteinuria** didefinisikan sebagai adanya protein dalam urin dalam jumlah  $\geq 300$  mg/ml dalam urin tampung 24 jam atau  $\geq 30$  mg/dl dari urin acak tengah yang tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi saluran kencing<sup>25,26</sup>.

Preeklampsia sendiri dibagi menjadi 2, yaitu preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. **Preeklampsia ringan** adalah preeklampsia, dengan tekanan darah sistolik 140 - <160 mmHg atau tekanan darah diastolik 90 - <110 mmHg.

Disebut dengan **preeklampsia berat** bila pada penderita preeklampsia didapatkan salah satu gejala berikut : Tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 110$  mmHg ; Proteinuria  $\geq 5$  gr / jumlah urin selama 24 jam atau dipstick 4 + ; Oliguria ; Peningkatan kadar kreatinin serum ( $> 1,2$  mg/dl) ; Edema paru dan sianosis ; Gangguan visus dan serebral disertai sakit kepala yang

menetap ; nyeri epigastrium yang menetap ; Trombositopenia  $< 100.000 \text{ sel/mm}^3$  ; Peningkatan enzim hepar (alanin aminotransferase [ALT] atau aspartate aminotransferase [AST] ; Hemolisis ; Trombositopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ), sindroma HELLP<sup>13,25</sup>.

**Eklampsia** adalah preeklampsia yang disertai kejang tonik klonik disusul dengan koma<sup>26</sup>.

**Superimposed preeklampsia/eklampsia** adalah timbulnya proteinuria pada wanita hamil yang sebelumnya telah mengalami hipertensi. Proteinuria hanya timbul setelah kehamilan 20 minggu<sup>26</sup>.

**Penyakit hipertensi kronis** adalah ditemukannya desakan darah  $\geq 140/90$  mmHg sebelum kehamilan atau sebelum kehamilan 20 minggu dan tidak menghilang setelah 12 minggu pasca persalinan<sup>26</sup>.

### 2.1.2 Epidemiologi

Dari data berbagai kepustakaan didapat angka kejadian preeklampsia di berbagai negara antara 7 – 10 %<sup>27</sup>. Di Indonesia sendiri angka kejadian preeklampsia berkisar antara 3,4 – 8,5 %<sup>26</sup>.

Pada penelitian di RS. Dr. Kariadi Semarang tahun 1997 didapatkan angka kejadian preeklampsia 3,7 % dan eklampsia 0,9 % dengan angka kematian perinatal sebesar 3,1 %<sup>28</sup>. Sedang pada periode tahun 1997 – 1999 didapatkan angka kejadian preeklampsia 7,6 % dan eklampsia 0,15 %<sup>29</sup>. Penelitian pada bulan Juni 2002 – Februari 2004 di RS. Dr. Kariadi Semarang didapatkan 28,1 % kasus persalinan dengan preeklampsia berat<sup>30</sup>. Dari data ini terlihat

kecenderungan peningkatan angka kejadian preeklampsia di RS. Dr. Kariadi dari tahun ke tahun.

### **2.1.3 Faktor risiko**

Beberapa faktor yang meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia diantaranya adalah sebagai berikut <sup>26</sup> :

1. Risiko yang berhubungan dengan partner laki-laki berupa primigravida ; umur yang ekstrim : terlalu muda atau terlalu tua untuk kehamilan ; partner laki-laki yang pernah menikahi wanita yang kemudian hamil dan mengalami preeklampsia ; inseminasi donor dan donor oocyte.
2. Risiko yang berhubungan dengan riwayat penyakit dahulu dan riwayat penyakit keluarga berupa riwayat pernah preeklampsia ; hipertensi kronis ; penyakit ginjal ; obesitas ; diabetes gestational.
3. Risiko yang berhubungan dengan kehamilan berupa Mola hidatidosa ; kehamilan multipel ; hydrops fetalis.

### **2.1.4 Etiologi dan Patogenesis**

Hingga saat ini Etiologi dan patogenesis dari preeklampsia masih belum diketahui dengan pasti. Telah banyak hipotesis yang diajukan untuk mencari etiologi dan patogenesis dari preeklampsia namun hingga kini belum memuaskan sehingga Zweifel menyebut preeklampsia sebagai *the diseases of theories* <sup>24</sup>. Adapun hipotesis yang diajukan diantaranya adalah :

#### **2.1.4.1 Genetik**

Terdapat suatu kecenderungan bahwa faktor keturunan turut berperan dalam patogenesis preeklampsia<sup>31,32</sup>. Telah dilaporkan adanya peningkatan angka kejadian preeklampsia pada wanita yang dilahirkan oleh ibu yang menderita preeklampsia<sup>31,32</sup>.

Bukti yang mendukung berperannya faktor genetik pada kejadian preeklampsia adalah peningkatan *Human leukocyte antigene* (HLA) pada penderita preeklampsia. Beberapa peneliti melaporkan hubungan antara histokompatibilitas antigen HLA-DR4 dan proteinuri hipertensi. Diduga ibu-ibu dengan HLA haplotipe A 23/29, B 44 dan DR 7 memiliki resiko lebih tinggi terhadap perkembangan preeklamsi dan IUGR daripada ibu-ibu tanpa haplotipe tersebut .

Peneliti lain menyatakan kemungkinan preeklampsia berhubungan dengan gen resesif tunggal<sup>32</sup>. Meningkatnya prevalensi preeklampsia pada anak perempuan yang lahir dari ibu yang menderita preeklampsia mengindikasikan adanya pengaruh genotip fetus terhadap kejadian preeklampsia. Walaupun faktor genetik nampaknya berperan pada preeklampsia tetapi manifestasinya pada penyakit ini secara jelas belum dapat diterangkan .

#### **2.1.4.2 Iskemik Plasenta**

Pada kehamilan normal, proliferasi trofoblas akan menginvasi desidua dan miometrium dalam 2 tahap. Pertama, sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteri spiralis yaitu dengan mengganti endotel, merusak jaringan elastis pada tunika media dan jaringan otot polos dinding arteri serta mengganti dinding arteri dengan

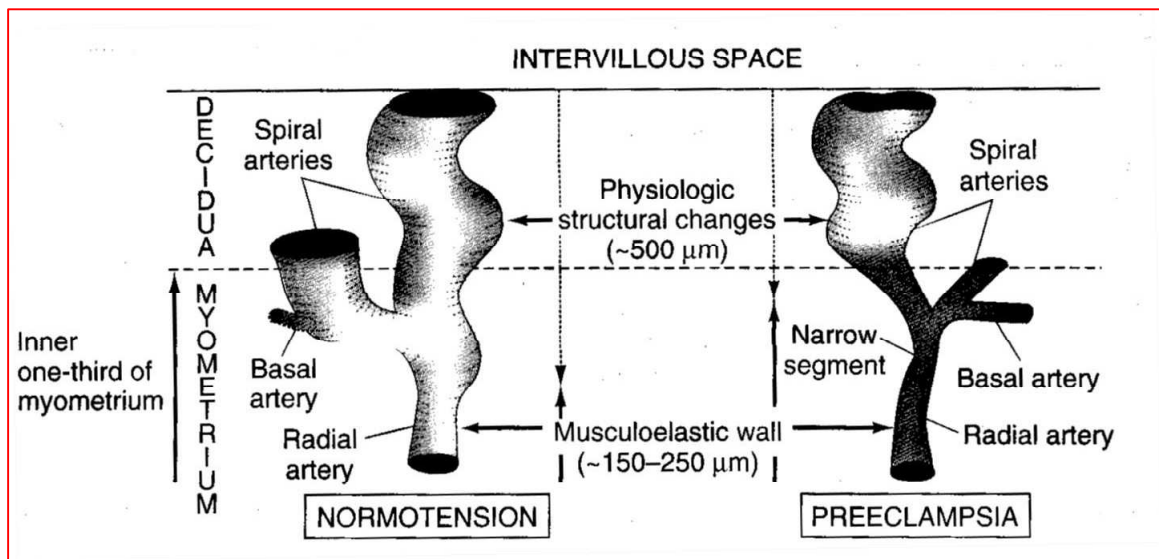
material fibrinoid. Proses ini selesai pada akhir trimester I dan pada masa ini proses tersebut telah sampai pada *deciduomyometrial junction*<sup>12</sup>.

Pada usia kehamilan 14 - 16 minggu terjadi invasi tahap kedua dari sel trofoblas dimana sel-sel trofoblas tersebut akan menginvasi arteri spiralis lebih dalam hingga kedalam miometrium. Selanjutnya terjadi proses seperti tahap pertama yaitu penggantian endotel, perusakan jaringan muskulo-elastis serta perubahan material fibrinoid dinding arteri. Akhir dari proses ini adalah pembuluh darah yang berdinding tipis, lemas dan berbentuk seperti kantong yang memungkinkan terjadinya dilatasi secara pasif untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah yang meningkat pada kehamilan<sup>12</sup>. (gambar 1)

Pada preeklampsia, proses plasentasi tersebut tidak berjalan sebagaimana mestinya oleh karena disebabkan 2 hal yaitu :

1. Tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel-sel trofoblas.
2. Pada arteri spiralis yang mengalami invasi, terjadi tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap ke dua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spiralis yang berada dalam miometrium tetap mempunyai dinding muskulo-elastik yang reaktif yang berarti masih terdapat resistensi vaskuler.

Disamping itu juga terjadi arterosis akut (lesi seperti atherosklerosis) pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteri bertambah kecil atau bahkan mengalami obliterasi. Hal ini akan menyebabkan penurunan aliran darah ke plasenta dan berhubungan dengan luasnya daerah infark pada plasenta<sup>12</sup>.



**Gambar 1. Plasenta pada kehamilan normotensi dan preeklampsia** <sup>10</sup>

Pada preeklampsia, adanya daerah pada arteri spiralis yang memiliki resistensi vaskular disebabkan oleh karena kegagalan invasi trofoblas ke arteri spiralis pada tahap ke dua. Akibatnya, terjadi gangguan aliran darah di daerah intervilli yang menyebabkan penurunan perfusi darah ke plasenta <sup>7,12,32</sup>. Hal ini dapat menimbulkan iskemik dan hipoksia di plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan bayi intra uterin (IUGR) hingga kematian bayi.

#### 2.1.4.3 Disfungsi endotel

Saat ini salah satu teori tentang preeklampsia yang sedang berkembang adalah teori disfungsi endotel. Endotel menghasilkan zat-zat penting yang bersifat relaksasi pembuluh darah, seperti *nitric oxide* (NO) dan prostasiklin (PGE<sub>2</sub>). Disfungsi endotel adalah suatu keadaan dimana didapatkan adanya ketidakseimbangan antara faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi.

Prostasiklin merupakan suatu prostaglandin yang dihasilkan di sel endotel

yang berasal dari asam arakidonat dimana dalam pembuatannya dikatalisir oleh enzim siklooksigenase. Prostaglandin akan meningkatkan cAMP intraselular pada sel otot polos dan trombosit dan memiliki efek vasodilator dan anti agregasi trombosit<sup>31,32,34</sup>.

Tromboksan  $A_2$  dihasilkan oleh trombosit, berasal dari asam arakidonat dengan bantuan enzim siklooksigenase. Tromboksan memiliki efek vasokonstriktor dan agregasi trombosit. Prostaglandin dan tromboksan  $A_2$  mempunyai efek yang berlawanan dalam mekanisme yang mengatur interaksi antara trombosit dan dinding pembuluh darah<sup>31,32,34</sup>.

Pada kehamilan normal terjadi kenaikan prostaglandin oleh jaringan ibu, plasenta dan janin. Sedangkan pada preeklampsia terjadi penurunan produksi prostaglandin dan kenaikan tromboksan  $A_2$  sehingga terjadi peningkatan rasio tromboksan  $A_2$  : prostaglandin<sup>10,32,34</sup>.

Pada preeklampsia terjadi kerusakan sel endotel akan mengakibatkan menurunnya produksi prostaglandin karena endotel merupakan tempat pembentukan prostaglandin dan meningkatnya produksi tromboksan sebagai kompensasi tubuh terhadap kerusakan endotel tersebut. Preeklampsia berhubungan dengan adanya vasospasme dan aktivasi sistem koagulasi hemostasis. Perubahan aktifitas tromboksan memegang peranan sentral pada proses ini dimana hal ini sangat berhubungan dengan ketidakseimbangan antara tromboksan dan prostaglandin<sup>12,32</sup>.

Kerusakan endotel vaskuler pada preeklampsia menyebabkan penurunan produksi prostaglandin, peningkatan aktivasi agregasi trombosit dan fibrinolisis yang kemudian akan diganti trombin dan plasmin. Trombin akan mengkonsumsi antitrombin III sehingga terjadi deposit fibrin. Aktivasi trombosit menyebabkan

pelepasan tromboksan  $A_2$  dan serotonin sehingga akan terjadi vasospasme dan kerusakan endotel.

#### **2.1.4.4 Immunologis**

Beberapa penelitian menyatakan kemungkinan maladaptasi imunologis sebagai patofisiologi dari preeklampsia. Pada penderita preeklampsia terjadi penurunan proporsi T-helper dibandingkan dengan penderita yang normotensi yang dimulai sejak awal trimester dua. Antibodi yang melawan sel endotel ditemukan pada 50 % wanita dengan preeklampsia, sedangkan pada kontrol hanya terdapat 15 %<sup>12</sup>.

Maladaptasi sistim imun dapat menyebabkan invasi yang dangkal dari arteri spiralis oleh sel sitotrofoblast endovaskuler dan disfungsi sel endotel yang dimediasi oleh peningkatan pelepasan sitokin (TNF- $\alpha$  dan IL-1), enzim proteolitik dan radikal bebas oleh desidua<sup>12</sup>.

Sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-1 berperan dalam stress oksidatif yang berhubungan dengan preeklampsia<sup>32</sup>. Didalam mitokondria, TNF- $\alpha$  akan merubah sebagian aliran elektron untuk melepaskan radikal bebas-oksigen yang selanjutnya akan membentuk lipid peroksida dimana hal ini dihambat oleh antioksidan<sup>32</sup>.

Radikal bebas yang dilepaskan oleh sel desidua akan menyebabkan kerusakan sel endotel. Radikal bebas-oksigen dapat menyebabkan pembentukan lipid peroksida yang akan membuat radikal bebas lebih toksik dalam merusak sel endotel. Hal ini akan menyebabkan gangguan produksi nitrit oksida oleh endotel vaskuler yang akan mempengaruhi keseimbangan prostasikin dan tromboksan



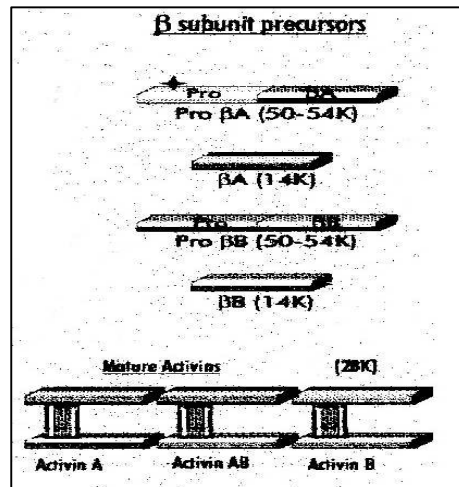
dimana terjadi peningkatan produksi tromboksan  $A_2$  plasenta dan inhibisi produksi prostasiklin dari endotel vaskuler<sup>32</sup>.

Akibat dari stress oksidatif akan meningkatkan produksi sel makrofag lipid laden, aktivasi dari faktor koagulasi mikrovaskuler (trombositopenia) serta peningkatan permeabilitas mikrovaskuler (oedem dan proteinuria)<sup>32</sup>.

Antioksidan merupakan kelompok besar zat yang ditujukan untuk mencegah terjadinya over produksi dan kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Telah dikenal beberapa antioksidan yang poten terhadap efek buruk dari radikal bebas diantaranya vitamin E( $\alpha$ -tocopherol) , vitamin C dan  $\beta$ -caroten<sup>30</sup>. Zat antioksidan ini dapat digunakan untuk melawan kerusakan sel akibat pengaruh radikal bebas pada preeklampsia.

## 2.2 AKTIVIN

Aktivin adalah suatu glikoprotein yang termasuk dalam keluarga *Transforming Growth Factor- $\beta$  superfamily*, sebuah group protein yang mengontrol proliferasi dan diferensiasi sel dari banyak sistem tubuh<sup>1-3,14,15,19,35-38</sup>. Aktivin tersusun dari subunit  $\beta$  , baik yang homodimer maupun yang heterodimer dan terdiri dari aktivin **A** ( $\beta_A$ - $\beta_A$ ), aktivin **B** ( $\beta_B$ - $\beta_B$ ) atau aktivin **AB** ( $\beta_A$ - $\beta_B$ )<sup>1,12,35,36</sup>. (Gambar 2)



**Gambar 2. Aktivin** <sup>40</sup>

### 2.2.1 Aktivin pada wanita

Aktivin merupakan suatu agen pelepas FSH yang spesifik. Aksi utama dari aktivin pada wanita dalam suatu siklus menstruasi adalah merangsang produksi FSH dari hipofise anterior. Dalam proses regulasi produksi FSH aktivin akan bekerja sama dengan inhibin dan follistatin, yang mana hal tersebut berlangsung dengan suatu harmoni dalam suatu siklus menstruasi. Diduga dalam memacu sintesis dari mRNA FSH $\beta$  dan pelepasan FSH dari hipofise anterior, pengaruh aktivin tidak jauh berbeda dengan GnRH. Penelitian di massachusetts memperlihatkan peningkatan pembentukan mRNA FSH $\beta$  hingga 55 kali lipat pada pemberian aktivin secara kontinu dibandingkan dengan 3 kali lipat pada pemberian GnRH secara pulsatif <sup>14</sup>. Penelitian tersebut memberikan gambaran bahwa baik aktivin dan GnRH merupakan suatu regulator yang potensial dalam sintesis dan pelepasan FSH.

Kadar aktivin dalam suatu siklus menstruasi akan berfluktuasi sesuai dengan tahapan dari menstruasi. Pada fase luteal, kadar aktivin akan menurun,

sedangkan kadar inhibin dan follistatin akan meningkat. Ini akan menyebabkan kadar FSH akan menurun. Sebaliknya, pada akhir fase luteal kadar aktivin akan meningkat disertai dengan penurunan kadar inhibin dan follistatin. Ini semua diperlukan untuk pengaturan siklus menstruasi<sup>14</sup>.

Tidak semua jenis aktivin berperan dalam maturitas folikel. Diduga aktivin A memegang peranan penting dalam perkembangan maturitas dari folikel dibandingkan dengan aktivin B maupun AB. Penelitian di Boston memperlihatkan terjadinya penghentian pertumbuhan dan maturasi dari folikel serta kematian perinatal pada sampel yang mendapat aktivin B maupun AB tanpa aktivin A. Sedangkan pada sampel yang mendapat aktivin A terjadi maturasi folikel yang normal serta perkembangan perinatal yang baik<sup>14</sup>. Hal ini memperkuat dugaan bahwa aktivin A memegang peranan penting dalam maturasi folikel serta perkembangan perinatal.

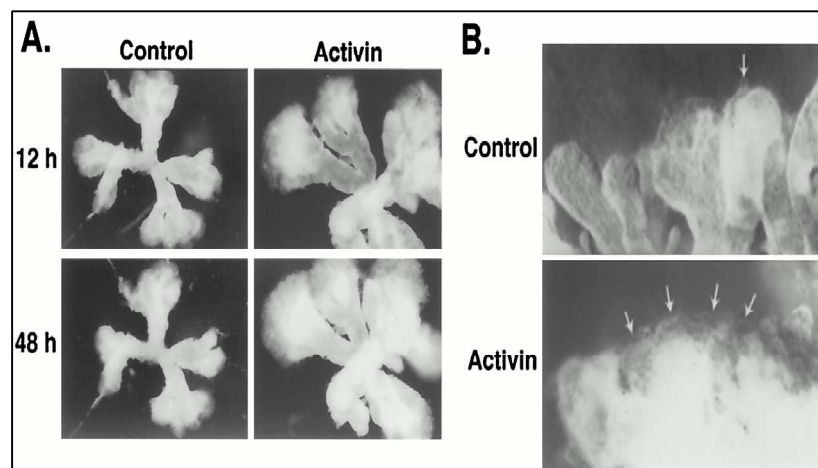
### **2.2.2 Aktivin dalam kehamilan**

Pada kehamilan, pertumbuhan plasenta secara normal bergantung pada keseimbangan dari proliferasi dan diferensiasi sel sitotrofoblas villus menjadi sitotrofoblas invasif. Penyimpangan dari proses ini akan dapat menimbulkan kelainan pada perjalanan kehamilan berupa abortus, intra uterine growth restriction (IUGR) maupun preeklampsia.

Pada wanita hamil hanya aktivin A yang dapat ditemukan dalam sirkulasi darah maternal dimana secara dominan dihasilkan di plasenta dan sebagian lainnya dihasilkan oleh sel endotel vaskuler serta sel monosit dan makrofag

perifer dengan pengaruh dari sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ <sup>1,2,15,25,28,38-46</sup>. Aktivin A memegang peranan penting dalam pengaturan dari invasi sel sitotrofoblas ke dalam arteri spiralis. Hal ini untuk menjamin kecukupan aliran darah uteroplasenta selama kehamilan.

Aktivin A memacu migrasi dan invasi sel trofoblas melalui reseptor aktivin A yang berada dalam sel sitotrofoblas<sup>31,39</sup>. Pada percobaan invitro, penelitian di Toronto memperlihatkan pertumbuhan trofoblas yang progresif 12 jam setelah pemberian aktivin A pada sel trofoblas trimester I, dimana pertumbuhan ini terus berlangsung hingga beberapa hari<sup>15</sup>. (gambar 3)



**Gambar 3. Aktivin memacu migrasi dan invasi sitotrofoblas<sup>39</sup>**

Langkah – langkah progresifitas dari sel trofoblas dimulai dari sel sitotrofoblas villus yang lepas dari membran dasar villus dan akan bermigrasi menjadi sel sitotrofoblas transisional ekstravillus pada collum , yang pada akhirnya akan menjadi sel sitotrofoblas invasif yang akan menembus desidua. Pada tiap langkah dari progresifitas sel trofoblas ini akan dilepaskan mediator-mediator yang diperlukan untuk mengatur langkah selanjutnya dari proses ini<sup>15</sup>.

Aktivin A menginduksi sel sitotrofoblas meninggalkan dasar membran villus dan menuju ke collum dan menjadi sitotrofoblas ekstravillus transisional. Dalam proses ini akan dilepaskan molekul adhesi seperti Integrin  $\alpha 6\beta 4$  dan E-cadherin serta matriks metallo proteinase 2 (MMP-2), dimana molekul adhesi dan matriks metallo proteinase ini berfungsi sebagai jangkar dan traksi dalam proses migrasi dari sitotrofoblas<sup>40,41</sup>. Aktivin A secara bermakna menginduksi MMP-2 (60 dan 68 kDa) untuk proses migrasi sel sitotrofoblas villus menuju sitotrofoblas ekstravillus. Telah dapat dibuktikan bahwa efek dini dari aktivin A pada migrasi sel sitotrofoblas adalah dengan menginduksi ekspresi dari MMP-2, dimana proses ini akan berakhir dengan berhasilnya sel sitotrofoblas villus bermigrasi menjadi sitotrofoblas ekstravillus<sup>15</sup>.

Pada tahap selanjutnya akan terjadi proses invasi dari sel sitotrofoblas pada desidua. Pada proses ini akan diekspresikan enzim penghancur matriks ekstraselular seperti plasminogen aktivator dan matriks metallo proteinase 9 (MMP 9) serta sel molekul adhesi (Integrin  $\alpha 5\beta 1$ ), dimana sekresi dari MMP 9 juga dirangsang oleh Interleukin- $1\beta$  melalui aktivasi reseptor IL- $1\beta$  tipe 1 pada sel sitotrofoblas<sup>39,40,42</sup>. Hal ini akan menyebabkan sel sitotrofoblas menjadi lebih invasif. Semua ini diperlukan untuk keberhasilan proses invasi sel sitotrofoblas kedalam endotel vaskuler sehingga memungkinkan terjadinya konversi pada arteri spiralis menjadi suatu lumen yang elastis dan memiliki resistensi yang rendah yang sangat diperlukan untuk memelihara kelangsungan kehamilan yang normal.

Untuk melindungi sel trofoblas terhadap imunitas seluler maternal maka pada permukaan sel sitotrofoblas ekstravillus pada bagian distal dari collum dan

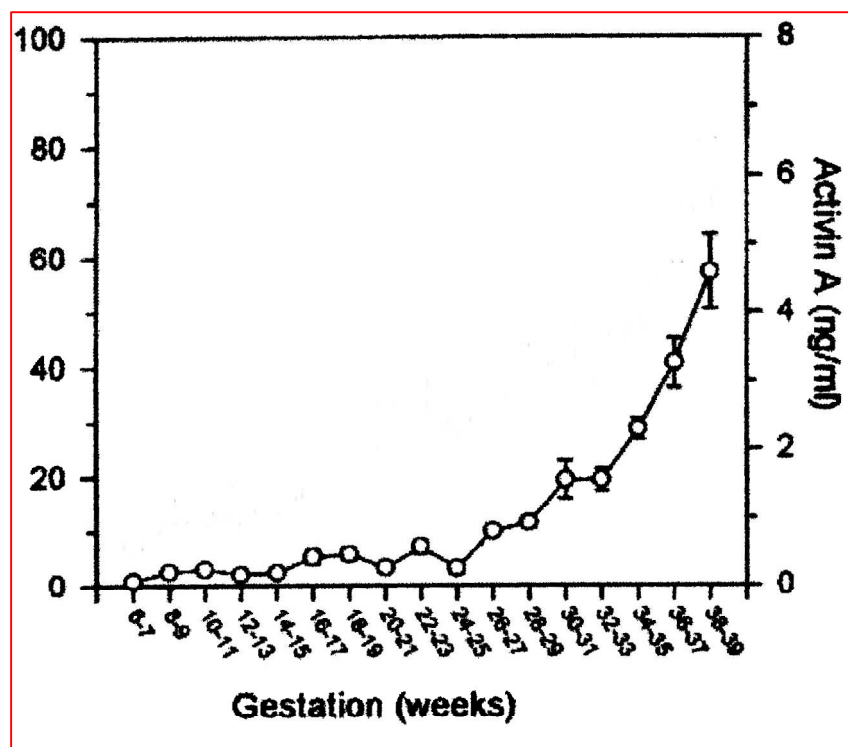
pada bagian yang menembus desidua akan dilepaskan *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-G. HLA-G ini hanya diekspresikan oleh sel trofoblas ekstravillus dan diduga hal ini akan melindungi sel trofoblas pada permukaan maternal terhadap aktivitas sel NK (Natural Killer Cell) melalui pengenalan imunologi maternal<sup>15,33</sup>.

Pada kehamilan normal akan didapatkan peningkatan kadar aktivin A yang diproduksi oleh sel sitotrofoblas dan sinsitiotrofoblas mulai trimester I dan peningkatan maksimal didapatkan pada trimester III<sup>15,39</sup>. Penelitian di Inggris memperlihatkan peningkatan kadar aktivin A pada wanita hamil normal<sup>43</sup>. (gambar 3) Sedangkan penelitian di Boston memperlihatkan peningkatan kadar aktivin A hingga 2 ng/ml hingga usia kehamilan 26-28 minggu, dimana setelah usia kehamilan 28 minggu kadar aktivin A akan meningkat dengan pesat mencapai 25 ng/ml pada saat aterm<sup>2</sup>.

Selain di plasenta, aktivin A juga dihasilkan oleh sel mononuklear perifer (monosit dan makrofag) serta sel endotel teraktivasi yang dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ ). Penelitian secara invitro juga memperlihatkan peningkatan sekresi aktivin A oleh monosit dan makrofag oleh pengaruh TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ <sup>2</sup>. Kadar aktivin A yang disekresi oleh monosit dan makrofag ternyata akan meningkat sesuai dengan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-1.

Pada penelitian di Boston dengan menggunakan *Human Umbilical Vein Endothelial Cell* (HUVEC) berhasil memperlihatkan peningkatan sekresi aktivin A pada endotel yang diaktivasi oleh TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6. Peningkatan kadar aktivin A pada endotel yang telah teraktivasi oleh sitokin pro inflamasi didapatkan sesuai dengan peningkatan kadar TNF- $\alpha$ <sup>2</sup>. Hal ini memperlihatkan pengaruh

sitokin yang signifikan terhadap produksi aktivin A melalui aktivasi endotel serta pengaruh pada monosit dan makrofag. Pada kehamilan normal, kadar aktivin A pada kehamilan normal didapatkan tertinggi pada trimester III sesuai dengan peningkatan kadar  $\text{TNF-}\alpha$  dan  $\text{IL-1}\beta$  dimana kadar tertinggi didapatkan pada kehamilan trimester III <sup>2</sup>.



**Gambar 3. Peningkatan kadar aktivin A pada kehamilan normal** <sup>45</sup>

Pada kehamilan aktivin A secara dominan akan diproduksi oleh plasenta, memiliki fungsi autokrin dan parakrin dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi dari sitotrofoblas dalam villi chorialis. Aktivin A secara lokal akan merangsang pembentukan hCG, progesteron, matriks metallo proteinase, sekresi

okситosin dan sintesis fibronektin, dimana hal ini secara fungsional akan dihambat oleh inhibin A<sup>15</sup>.

### 2.2.3 Aktivin pada preeklampsia

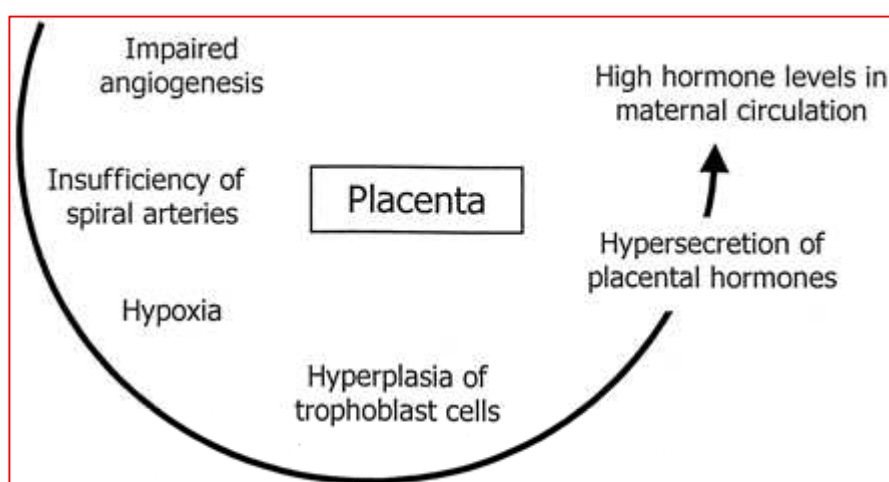
Pada kehamilan normal sel sitotrofoblas yang diinduksi oleh aktivin A berhasil menginvasi endotel vaskuler arteri spiralis hingga ke tunika media dan mengubahnya menjadi suatu saluran yang elastis yang memungkinkan suplai darah yang cukup untuk janin yang sedang berkembang. Ini akan menjamin oksigenisasi uteroplasenter yang adekuat untuk perkembangan janin selama kehamilan.

Preeklampsia diawali dengan kegagalan invasi sel sitotrofoblas pada arteri spiralis dimana hal ini akan menghalangi konversi arteri spiralis menjadi suatu saluran yang memiliki resistensi rendah. Akibatnya terjadi penurunan perfusi uteroplasenter dan diikuti kegagalan dari unit fetoplasenter untuk mendapatkan oksigen yang cukup dari ruang intervillus yang pada akhirnya menimbulkan suatu keadaan hipoksia pada plasenta. Hal ini akan menyebabkan pengeluaran TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dari plasenta serta suatu faktor yang disebut *hypoxia-inducible transcription factors* yang akan memacu trofoblas untuk menghasilkan aktivin A lebih banyak. Hal ini diperlukan untuk memacu lebih banyak sel sitotrofoblas villus untuk bermigrasi menjadi sitotrofoblas ekstravillus dan pada akhirnya akan menjadi sitotrofoblas invasif yang akan menginvasi endotel vaskuler lebih dalam pada arteri spiralis<sup>9,10</sup>. Hal ini merupakan suatu proses dari plasenta untuk menjamin suplai oksigen yang adekuat untuk perkembangan janin selama



kehamilan. Ini semua akan menyebabkan peningkatan kadar aktivin A pada sirkulasi darah maternal.

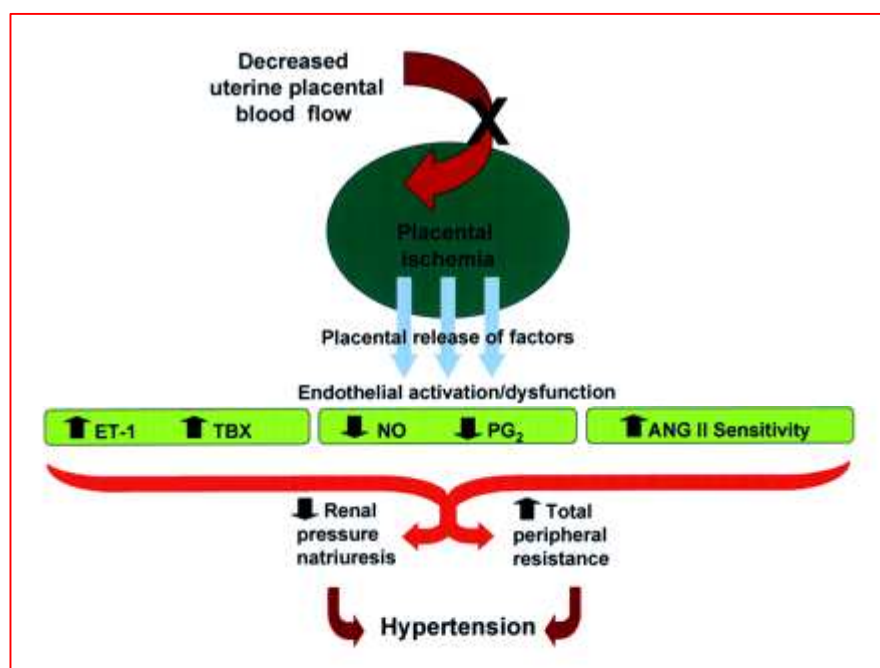
Selain meningkatkan produksi aktivin A pada plasenta dengan menginduksi sel trofoblas, ternyata  $\text{TNF}\alpha$  dan  $\text{IL-1}\beta$  juga akan memacu sel monosit dan makrofag pada sirkulasi darah perifer untuk menghasilkan aktivin A dimana kadar aktivin A yang dihasilkan oleh sel monosit dan makrofag ini akan meningkat sesuai dengan peningkatan kadar sitokin  $\text{TNF}\alpha$  dan  $\text{IL-1}\beta$ <sup>2</sup>.  $\text{TNF}\alpha$  dan  $\text{IL-1}\beta$  juga mengaktifasi sel endotel vaskuler untuk menghasilkan aktivin A. Hal ini semua akan menyebabkan kadar aktivin A akan meningkat secara dini sebelum manifestasi klinis dari preeklampsia muncul<sup>2</sup>.



**Gambar 5 .Mekanisme peningkatan kadar hormon plasenta pada preeklampsia<sup>8</sup>**

Lipid peroksida yang juga dihasilkan oleh plasenta sebagai akibat dari hipoksia plasenta akan menghambat sintesa prostasiklin dan meningkatkan produksi tromboksan, yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya vasospasme sistemik<sup>33</sup>. Lipid peroksidase juga akan menyebabkan perubahan

permeabilitas kapiler pembuluh darah terhadap protein yang bermanifestasi sebagai proteinuria<sup>33</sup>.



**Gambar 6. Mekanisme terjadinya hipertensi pada iskemik plasenta<sup>43</sup>**

Disfungsi endotel vaskuler akibat iskemik plasenta akan menyebabkan terjadinya perubahan keseimbangan dari prostasiklin dan tromboksan dimana kadar prostasiklin yang dihasilkan pada endotel vaskuler akan menurun dan diikuti dengan peningkatan kadar tromboksan sebagai kompensasi tubuh. Selain itu juga terjadi peningkatan sintesis endothelin sebagai vasokonstriktor dan penurunan kadar nitrit oksid (NO) yang bersifat vasodilator dan memegang peranan penting dalam regulasi fungsi ginjal dan tekanan arterial pembuluh darah. Ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan tahanan perifer yang pada akhirnya akan memicu terjadinya preeklampsia<sup>33,34</sup>.

Pada penderita preeklampsia akan mulai didapatkan peningkatan kadar aktivin A pada usia kehamilan 15 – 19 minggu dimana peningkatan kadar tersebut

secara signifikan ditemukan pada usia kehamilan 21 – 25 minggu dibandingkan dengan kehamilan normal. Kadar aktivin A serum maternal ini akan terus meningkat hingga kehamilan aterm<sup>8</sup>.

#### **2.2.4 Keadaan lain yang meningkatkan kadar aktivin A**

Beberapa penyakit atau keadaan tertentu dapat menyebabkan peningkatan kadar serum aktivin A dalam sirkulasi darah maternal.

##### **2.2.4.1 Inflamasi**

Kadar aktivin A akan meningkat pada keadaan inflamasi sistemik seperti pada sepsikemia. Pada inflamasi didapatkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi TNF $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dimana sitokin proinflamasi tersebut akan menyebabkan peningkatan kadar aktivin A melalui aktivasi sel monosit, makrofag dan sel endotel vaskuler.

Beberapa percobaan mendapati kadar aktivin A mulai meningkat 30 menit setelah mendapat paparan IL-1 $\beta$  dan *lipopolysaccharide*. Hal ini disebabkan peningkatan produksi aktivin A dari sel-sel imunitas seluler yang diaktivasi oleh mediator inflamasi TNF $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Peningkatan kadar aktivin A serum akan sebanding dengan peningkatan kadar TNF $\alpha$ <sup>1,11,14</sup>.

##### **2.2.4.2 Partus prematurus**

Pada partus prematurus terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IFN- $\gamma$  yang dihasilkan dari berbagai sumber seperti serviks,

miometrium dan kulit ketuban<sup>16</sup>. IL-1 $\beta$  akan menyebabkan peningkatan kadar cyclooxygenase-2 dan Prostaglandin E<sub>2</sub>, suatu agen kimia yang sangat efektif untuk proses dilatasi dari serviks dan kontraksi dari miometrium.

Ternyata 30 % dari kejadian partus prematurus disebabkan oleh infeksi dimana infeksi mikroorganisme tersebut akan menyebabkan aktivasi yang prematur dari sitokin pro inflamasi. Didapatkan kadar sitokin proinflamasi yang tinggi pada liquor amnii penderita partus prematurus dibandingkan dengan kontrol pada umur kehamilan yang sama<sup>16</sup>.

#### **2.2.4.3 Diabetes melitus**

Pada diabetes melitus, keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama dapat menyebabkan disfungsi endotel sebagai efek langsung angiopati pada diabetes melitus maupun secara tidak langsung dengan pembentukan sitokin dan radikal bebas yang bertanggung jawab terhadap kejadian disfungsi endotel. Akibatnya akan dilepaskan aktivin A dalam jumlah yang besar<sup>17,18</sup>. Penelitian di Roma mendapati kadar aktivin A yang tinggi pada penderita diabetes gestational ( $34,8 \pm 8,20$  ng/mL) dibandingkan kontrol ( $11,1 \pm 3,7$  ng/mL) pada umur kehamilan yang sama<sup>13</sup>.

Aktivin A diduga berperan dalam pengaturan metabolisme glukosa dengan cara merangsang glikogenesis pada hepatosit. Pasca pemberian insulin pada penderita gestational diabetes tersebut didapatkan penurunan kadar aktivin A secara signifikan ( $12,5 \pm 4,1$  ng/mL)<sup>15</sup>.

#### **2.2.4.5 Hipertensi kronis**

Pada hipertensi kronis terjadi jejas pada endotel vaskuler yang dapat menyebabkan hipertrofi dan proliferasi sel endotel vaskuler hingga kerusakan sel endotel<sup>17,18</sup>. Akibatnya, sel endotel vaskuler akan melepaskan aktivin A pada sirkulasi darah maternal.

#### **2.2.4.6 Kehamilan ganda dan mola hidatidosa**

Peningkatan kadar aktivin A juga dijumpai akan meningkat pada kehamilan ganda dan pada kehamilan dengan mola hidatidosa. Ini menggambarkan kelainan plasentosis dan fungsi dari trofoblas<sup>1,8-11</sup>. Pada kehamilan ganda terjadi hiperplasia dari plasenta yang diikuti dengan peningkatan jumlah produk yang dihasilkan plasenta termasuk aktivin A. Pada molla hidatidosa diduga terdapat gangguan fungsi dari trofoblas yang diikuti dengan peningkatan kadar aktivin A sebagai mekanisme kompensasi.

#### **2.2.5 Penghambat aktivin**

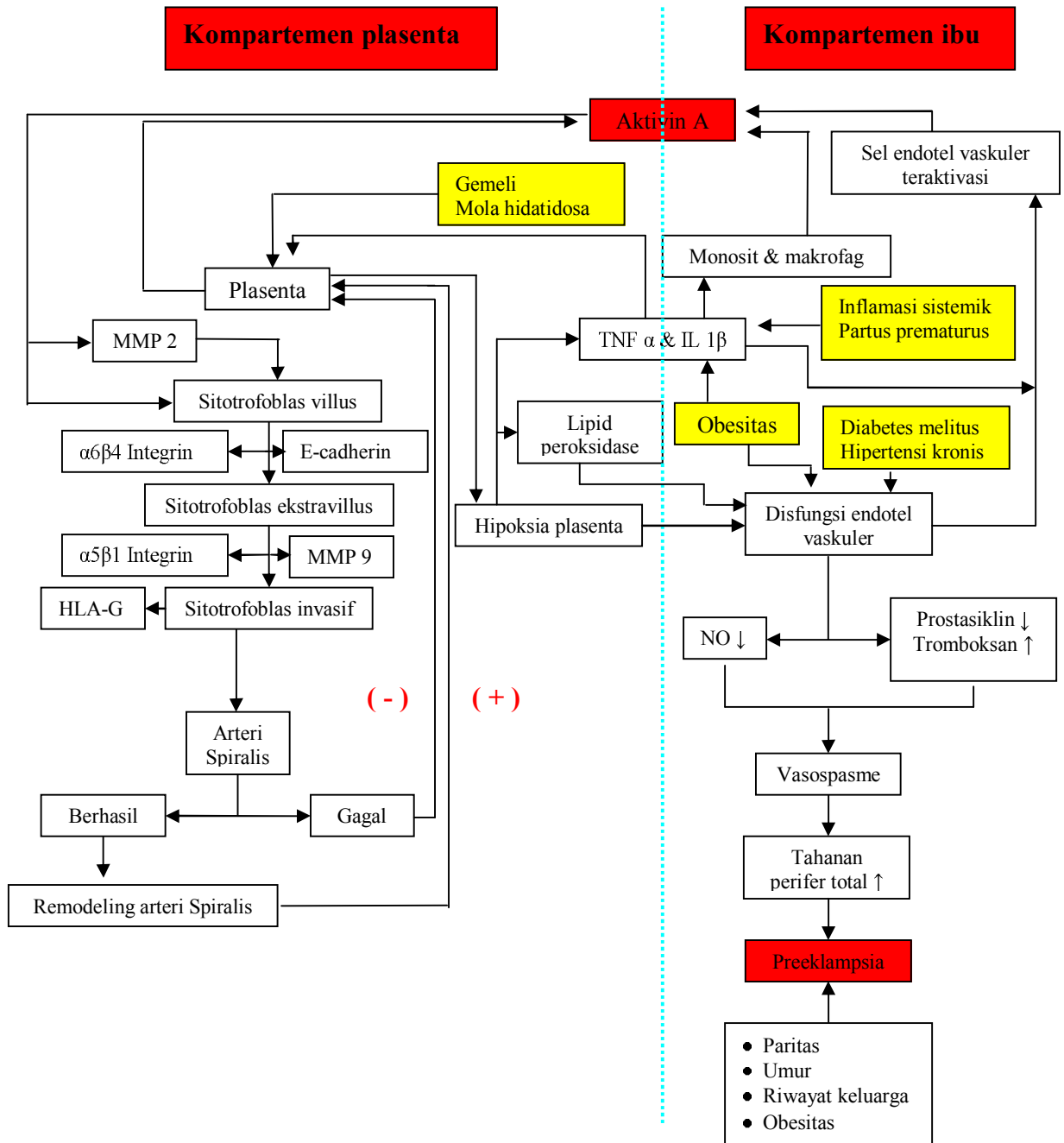
Aktivitas biologis dari aktivin A di jaringan akan dihambat oleh *follistatin*, keluarga dari 4-glikoprotein yang merupakan *glycoprotein binding* dengan aktivitas tinggi terhadap aktivin<sup>1,9</sup>.

Hingga saat ini diketahui ada tiga bentuk dari follistatin, yaitu 288 kDa, 303 kDa dan 315 kDa dimana semua jenis follistatin dapat berikatan dan menetralkan dua molekul aktivin secara irreversible<sup>38,44</sup>. Mekanisme pengikatan

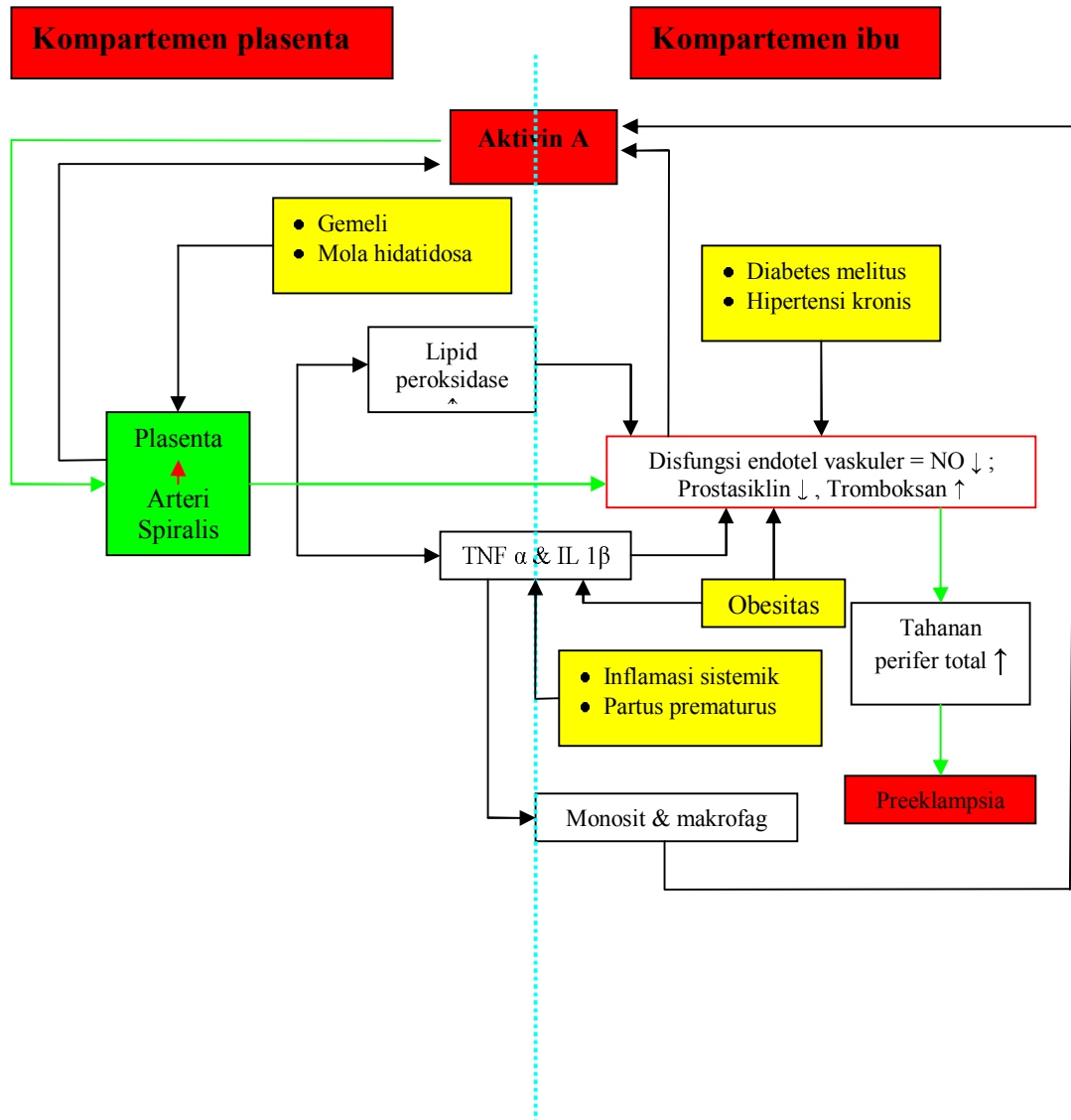
aktivin A oleh folistatin melalui blok secara lengkap pada reseptor aktivin-RI dan RII/RIIB mRNA oleh folistatin dimana ikatan ini bersifat irreversibel<sup>14,39</sup>.

Selain itu, Inhibin A sebagai antagonis aktivin A juga akan menghambat fungsi dari aktivin A melalui kompetisi pada ikatan reseptor yang sama dengan reseptor dari aktivin A<sup>5</sup>.

## Bagan Patofisiologi Aktivin A dan Kejadian Preeklampsia



### 2.3 Kerangka teori





## 2.4 Kerangka Konsep

