

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklampsia, adalah bentuk dari hipertensi yang dipengaruhi kehamilan yang merupakan komplikasi dari 2-8% dari kehamilan di seluruh dunia, dan berperan utama pada pertumbuhan janin terhambat, persalinan prematur, dan morbiditas serta mortalitas dari janin dan maternal. Preeklampsia diyakini berkembang selama awal kehamilan dan akhirnya bermanifestasi sebagai disfungsi endothelial dan atau vaskular yang berujung pada hipertensi. (Anderson C.M., 2005; Telang, Bhutkar, & Hirwani, 2013) Preeklampsia adalah kondisi yang dapat berkembang dengan pesat ditandai dengan peningkatan tekanan darah, oedem, dan terdapatnya protein di urin. Jika tidak terdeteksi, preeklampsia dapat menjadi eklampsia, dimana merupakan salah satu dari penyebab morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi, dan menjadi penyebab 13% dari semua kematian maternal di seluruh dunia. (Telang, Bhutkar, & Hirwani, 2013) Di Indonesia preeklampsia dan eklampsia merupakan penyebab dari 30-40% kematian perinatal. (Roshadi, 2004) Penelitian tahun 2002 di RSUP. Dr. M. Djamil Padang, angka kejadian preeklampsia 5,5% dan eklampsia 0,88%. Dari 5,5% preeklampsia berat, 65% terjadi pada kehamilan aterm. (Madi J and Sulin D, 2003) Data penderita preeklampsia berat di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2008 sebanyak 27 orang, kemudian mengalami peningkatan penderita preeklampsia

berat hampir tiga kali lipat tahun 2009 yaitu sebanyak 70 orang. Pada tahun 2010, pasien hamil dengan komplikasi gestosis terhitung sebanyak 176 orang, dengan 140 orang diantaranya menderita preeklampsia berat dan 36 orang menderita eklampsia, dari 140 orang penderita preeklampsia berat berkembang menjadi DIC sebanyak 3 orang dan stroke sebanyak 2 orang. (Serudji, 2013) Pada tahun 2011, sebanyak 137 orang menderita preeklampsia berat dengan 24 orang menderita eklampsia. Pada tahun 2012, sebanyak 158 orang menderita preeklampsia berat dengan 73 orang menderita eklampsia, pada tahun ini berarti terjadi peningkatan sekitar 11,4% dari tahun sebelumnya. (Data Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang, 2013) Untuk itu diperlukan perhatian serta penanganan yang dini terhadap ibu hamil dengan penyakit ini.

Etiologi dari preeklampsia bersifat heterogen. Salah satu teori penyebab yang mendasari timbulnya preeklampsia-eklampsia adalah adanya disfungsi endotel sehingga bermanifestasi klinik menjadi hipertensi, proteinuria dan edema. Patofisiologi yang mendasari kejadian preeklampsia diantaranya yakni kegagalan invasi trofoblast, disfungsi plasenta dan endotel, maladaptasi imun pada antigen paternal, dan respons inflamasi sistemik yang berlebihan dari tubuh. Disebutkan juga faktor genetik, nutrisi dan faktor psikologi berperan penting dalam etiologi preeklampsia. (Sibai, Dekker, Kupferminc, 2005)

Teori yang paling populer yang menggambarkan patogenesis preeklampsia adalah *2-stage process*, stadium awal adalah kegagalan dari arteri spiralis maternal pada proses remodelling, untuk penyesuaian terhadap

kebutuhan janin. Pada kehamilan normal, sinsitiotrofoblast dari plasenta mengadakan invasi pada dinding lumen vaskuler arteri spiralis sehingga arteri tersebut kehilangan lapisan elastis tunika intima dan otot polos vaskuler. Diameter arteri meningkat sampai 4 kali lipat sebagai kompensasi aliran darah yang berkapasitas tinggi, resistensi rendah dan yang tidak berespon terhadap rangsangan vasoaktif. Perubahan ini terus berlangsung sampai pada sepertiga lapisan miometrium. Namun pada preeklampsia, proses remodelling ini terbatas pada desidua superfisial, dan segmen miometrium menjadi menyempit dan diameter arteri pun sempit. Hal inilah menjadi salah satu faktor yang menyebabkan bahwa pada preeklampsia terjadi *poor-plasentation*. (Cunningham FG et al, 2010) Pada proses tahap ke 2, kebutuhan janin melebihi penyediaan uteroplasenta, sehingga terjadilah *uteroplacental mismatch*. Jika hal ini terjadi, maka banyak produk akan di keluarkan ke dalam sirkulasi maternal yang menyebabkan disfungsi endotelial, vasospasme, aktivasi dari jalur kaskade koagulasi, yang pada akhirnya menyebabkan komplikasi pada multifungsi organ. (Cunningham FG et al, 2010)

Leptin yang ditemukan pada manusia dan hewan pengerat, adalah hormon protein yang disintesis dari jaringan adiposa, merupakan produk dari gen obesitas (*ob*) (Mumtaz F, 2008; Saylik S.A, 2009). Selain disekresi terutama oleh jaringan adiposa putih, leptin juga disintesis dalam beberapa organ jaringan non-adiposa termasuk plasenta, oleh trofoblas plasenta manusia. Secara umum leptin berperan sebagai faktor perasaan kenyang yang berasal dari sel

lemak, yang terlibat dalam regulasi asupan makanan dan pengeluaran energi. Studi terbaru mengungkapkan bahwa leptin memiliki variasi yang luas terhadap efek biologi pada fungsi neuroendokrin dan reproduksi. (Yura S, 1998) Leptin menstimulasi respon inflamasi melalui induksi dari sitokin proinflamasi dalam plasenta dan jaringan adipose. Ditunjukkan bahwa leptin mengakibatkan peroksidasi lipid pada kultur sel endothelial manusia, sehingga diperkirakan bahwa leptin merangsang atherogenesis pada preeklampsia. (Khosrowbeygi A, 2011)

Leptin plasenta distimulasi oleh hipoksia, meningkat pada eklampsia dan dapat mempengaruhi keluaran janin. Kadar mRNA leptin dan protein dalam jaringan adiposa dan plasma berhubungan positif dengan lemak tubuh dan ukuran adipositas. Sehingga, orang dengan obesitas memiliki kadar mRNA leptin dan protein lebih tinggi dibandingkan orang yang kurus. Sebagai contoh pada wanita normal yang tidak hamil leptin menurun selama puasa, keluar dari proporsi menuju penurunan dari lemak tubuh. Sebaliknya mRNA leptin dan protein meningkat beberapa jam setelah makan. Efek dari nutrisi dimediasi setidaknya sebagian oleh insulin, seperti yang terlihat oleh stimulasi langsung pada sintesis dan pelepasan leptin ketika adiposit dipelihara dengan adanya insulin. Pada manusia dan hewan pengerat, peningkatan leptin postprandial mengikuti sekresi puncak insulin. Sebaliknya, defisiensi insulin berakibat pada pengurangan cepat dari kadar protein dan mRNA leptin. (Ahima RS and Osei SY, 2004)

Preeklampsia merupakan komplikasi berat dari kehamilan yang ditandai dengan disfungsi multisistemik dan kerusakan endotel yang menyebabkan

terjadinya hipertensi, perubahan adipokin dan peningkatan inflamasi. Pada keadaan kehamilan yang seperti ini, leptin sirkulasi maternal dan ekspresi gen leptin plasenta dan kadar protein meningkat dibandingkan dengan hamil normal. (Tessier, Ferraro, & Gruslin, 2013) Pada kehamilan normal, peningkatan konsentrasi serum leptin meningkat sejalan dengan peningkatan berat badan ibu dan menurun dengan tinggi badan ibu, tetapi tidak dipengaruhi oleh faktor maternal lain seperti usia, asal ras, paritas, merokok atau metode kontrasepsi. Pada penelitian sebelumnya kehamilan dengan preeklampsia telah dilaporkan mengalami peningkatan konsentrasi leptin sirkulasi pada maternal. (Nanda, S; et al, 2012) Preeklampsia berat dihubungkan dengan adanya invasi trofoblas yang abnormal pada arteri spiralis sehingga menimbulkan perubahan aliran darah di arteri subplasenta, peningkatan resistensi aliran darah plasenta dan arteri umbilikal serta adanya tanda-tanda gangguan pertumbuhan janin. (Huppertz B, 2008) Dari uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa keadaan hipoksia plasenta pada preeklampsia berat tersebut dapat mencetuskan terjadinya peningkatan kadar leptin, tetapi peningkatan leptin dapat mendahului onset klinis dari penyakit. (Nanda, S; et al, 2012) Peningkatan kadar leptin plasma pada preeklampsia dengan peningkatan usia gestasi. Dapat diambil secara independen atau dengan parameter lain sebagai marker untuk keparahan dari preklampsia. (Mumtaz F, 2008) Keuntungan lain dari pemeriksaan leptin ini lebih sederhana, lebih cepat dalam mendeteksi tingkat keparahan preeklampsia, serta lebih murah dan lebih mampu laksana.

Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui bagaimana perbedaan peningkatan kadar leptin serum maternal pada kehamilan normal dan preeklampsia.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar leptin serum maternal pada kehamilan dengan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal?

C. Kerangka Pemikiran

Pada kehamilan normal, sinsitiotrofoblast dari plasenta mengadakan invasi pada dinding lumen vaskuler arteri spiralis sehingga arteri tersebut kehilangan lapisan elastis tunika intima dan otot polos vaskuler. Diameter arteri meningkat sampai 4 kali lipat sebagai kompensasi aliran darah yang berkapasitas tinggi, resistensi rendah dan yang tidak berespon terhadap rangsangan vasoaktif. Perubahan ini terus berlangsung sampai pada sepertiga lapisan miometrium. Namun pada preeklampsia, proses remodelling ini terbatas pada desidua superfisial, dan segmen miometrium menjadi menyempit dan diameter arteri pun sempit. Hal inilah menjadi salah satu faktor yang menyebabkan bahwa pada preeklampsia terjadi *poor-plasentation*. (Cunningham FG et al, 2010) Preeklampsia adalah suatu proses penyakit kompleks yang melibatkan mekanisme patofisiologis yang berbeda pada populasi pasien yang berbeda. Dalam penelitian Hendler dan kawan-kawan (2005), ditemukan bukti bahwa

pada wanita kelebihan berat badan dan obesitas terdapat peningkatan leptin dan penurunan tingkat adiponektin dan ini merupakan penanda peningkatan resistensi insulin, mungkin memainkan peran dalam patofisiologi preeklamsia berat. Di sisi lain, dalam populasi berat badan normal di mana mekanisme patofisiologis untuk preeklamsia mungkin tidak melibatkan resistensi insulin, kadar leptin tetap meningkat disertai dengan peningkatan adiponektin. (Hendler I., 2005)

Secara ideal, wanita hamil harus mempertahankan keseimbangan energi positif untuk menyokong kebutuhan energi untuk perkembangan janin; sehingga, tidak mungkin peningkatan konsentrasi leptin dapat mempengaruhi individu untuk mengurangi asupan makanannya sejalan dengan perkembangan kehamilannya. Leptin adalah hormon terbaru yang diproduksi eksklusif oleh adiposit, dan memainkan peranan penting pada fisiologis pada hewan eksperimental dan manusia. Leptin merupakan sinyal hormonal ke otak berkaitan tentang kecukupan simpanan energi, dan mengaktifasi pusat hipotalamus yang mengatur pemasukan dan pengeluaran energi. (Laivuori H, 2000)

Leptin diproduksi terutama oleh jaringan lemak, dan sebagai tambahan juga diproduksi oleh sel-sel lemak sumsum tulang, epitel fundus dari lambung, otot, sel-sel granulosa dan kumulus pada folikel ovarium yang matang, plasenta, sel-sel epitel mamalia yang menyusui. Leptin menyediakan komunikasi (transmisi) antara jaringan lemak dan sistem saraf dan memainkan peranan dalam pemasukan nutrisi dan konsumsi energi. Lebih lanjut, leptin juga

memainkan peranan pada beberapa peristiwa fisiologis seperti sistem reproduksi, angiogenesis, hematopoiesis, sistem imun, metabolisme lemak dan tulang, metabolisme glukosa dibawah kontrol sensitifitas insulin, fungsi ovarium, aktifitas simpatis, fungsi pencernaan dan perkembangan otak. (Saylik S.A, 2009)

Pada wanita hamil kadar leptin ditentukan tinggi selama kehamilan, terutama pada trimester kedua dan ketiga, jika dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil dan akan menurun sebelum persalinan. (Saylik S.A, 2009)

Peningkatan kadar leptin dalam kehamilan telah diindikasikan bahwa leptin dapat menjadi faktor yang mengindikasikan situasi makanan antara ibu dan janin. Kadar leptin juga tinggi pada janin aterm. Ekspresi leptin dan reseptor pada tulang janin diperkirakan bahwa leptin dapat menjadi penting dalam pertumbuhan tulang dan kartilago dan atau hematopoiesis dalam kehidupan intrauterin. (Saylik S.A, 2009)

Pada pertengahan lanjut usia kehamilan, penambahan lemak menunjukkan kebutuhan kalori utama dari janin harus didukung dengan asupan nutrisi maternal yang adekuat. Sehingga, satu kemungkinan fungsi dari peningkatan kadar leptin maternal adalah untuk meningkatkan mobilisasi dari penyimpanan lemak maternal untuk meningkatkan ketersediaannya dan untuk mendukung transfer transplasental zat lemak. Hal ini diantisipasi bahwa leptin mengaktifkan metabolisme lemak dengan menginduksi ekspresi dari enzim oksidasi lemak seperti yang ditunjukkan pada manusia dan tikus yang tidak hamil. Sebagai tambahan, kadar leptin yang tinggi dapat menunjukkan keadaan

resisten leptin yang sejalan dengan individu obesitas dimana peningkatan kadar leptin tidak berhasil mengatur homeostasis energi. Penjelasan lain dari peningkatan konsentrasi leptin dalam kehamilan adalah meningkatnya ikatan antara rasio bebas dari leptin sirkulasi. Leptin dapat berikatan dengan reseptor leptin ekstraseluler (terlarut) yang dilepaskan ke dalam sirkulasi oleh peluruhan membrane plasenta. Ikatan dengan isoform terlarut ini dapat menunda bersihan leptin dari sirkulasi, yang berakibat puncak peningkatan pada kadar plasma maternal. (Mouzon Sylvie H, 2006)

Kehamilan dengan komplikasi preeklampsia juga berhubungan dengan perubahan leptin dalam unit fetoplasental (contohnya terdapat peningkatan sintesis plasenta tetapi konsentrasi umbilikus yang rendah). Sehingga jelas sekarang bahwa konsentrasi leptin di umbilikus yang rendah yang dikenal pada awalnya sebagai tanda dari insufisiensi plasenta merupakan konsekuensi dari massa lemak janin yang lebih kecil dan pertumbuhan intrauterin yang buruk. Sebagai tambahan pada perubahan dalam kompartemen fetoplasental, preeklampsia diikuti dengan peningkatan konsentrasi leptin maternal berhubungan dengan keparahan dari penyakit. Karena kebanyakan dari leptin dilepaskan oleh plasenta dan dibawa ke dalam sirkulasi maternal, dipercayai bahwa peningkatan pelepasan leptin bertanggung jawab pada hiperleptinemia ibu pada ibu non obesitas. Selanjutnya, hiperleptinemia ibu tampaknya tidak dipengaruhi oleh gangguan fungsi ginjal atau hemokonsentrasi, yang kemudian lebih mendukung bahwa peningkatan leptin sirkulasi maternal berasal dari

plasenta. Seperti yang diamati pada diabetes mellitus, peningkatan sintesis leptin plasenta merupakan hasil dari peningkatan ekspresi mRNA leptin plasenta. Rangsangan yang bertanggung jawab untuk peningkatan ekspresi leptin tidak diketahui, tapi hipoksia telah muncul sebagai kandidat yang baik untuk peningkatan produksi leptin plasenta. (Mouzon Sylvie H, 2006)

Konsekuensi dari peningkatan produksi leptin plasenta dan hiperleptinemia ibu belum dapat dijelaskan. Leptin juga mungkin memodifikasi trombosis arterial setelah cedera endotelial melalui interaksi dengan reseptor leptin trombosit. Ini dapat memberikan penghubung yang potensial antara peningkatan produksi leptin plasenta dan insufisiensi plasenta. Secara alternatif, leptin juga memiliki efek imunomodulator lokal atau merangsang angiogenesis plasenta. Pengukuran leptin plasma telah diajukan sebagai marker non invasif prediksi preeklampsia dan dapat juga dipakai sebagai indeks disfungsi plasenta. (Mouzon Sylvie H, 2006)

Menurut Khosrowbeygi dan kawan-kawan (2011), leptin menstimulasi respon inflamasi melalui induksi dari sitokin proinflamasi dalam plasenta dan jaringan adipose. Ditunjukkan bahwa leptin mengakibatkan peroksidasi lipid pada kultur sel endothelial manusia, sehingga diperkirakan bahwa leptin merangsang atherogenesis pada preeklampsia. (Khosrowbeygi A, 2011)

D. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan kadar leptin serum maternal pada kehamilan dengan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal.

E. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui terdapat perbedaan kadar leptin serum maternal pada kehamilan dengan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar leptin serum maternal pada preeklampsia
- b. Mengetahui kadar leptin serum maternal pada kehamilan normal.

F. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pelayanan

Meningkatkan pelayanan *antenatal care* dengan mengetahui peningkatan kadar leptin pada pasien preeklampsia untuk mendapatkan prognosis dari preeklampsia, sebagai dasar untuk mendeteksi keparahan dari preeklampsia.

2. Untuk Ilmu pengetahuan

- a. Menambah khasanah dalam ilmu pengetahuan mengenai peningkatan kadar leptin serum maternal pada preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal.
- b. Sebagai data awal bagi penelitian selanjutnya

3. Untuk peneliti

- a. Menambah pengetahuan peneliti dalam patogenesis preeklampsia berat
- b. Menambah pengetahuan peneliti dalam mengkaji hubungan leptin serum pada kehamilan normal dengan Preeklampsia