

DIFFERENCE OF ACTIVIN A SERUM IN PREECLAMPSIA AND NORMAL PREGNANCY

Yusrawati, Marry Denita Wati. MZ

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

ABSTRACT

Preeclampsia is a major source of morbidity and maternal mortality in worldwide. Aproximately 10 % -15 % of maternal deaths are directly related to preeclampsia / eclampsia. The incidence of preeclampsia / eclampsia in Indonesia range from 2.1 % -8.5 % on all pregnant women² and the incidence of preeclampsia has increased from year to year in M Djamil Hospital , namely 111 cases in 2010 , 137 cases in 2011 , and 211 cases in 2013³. Preeclampsia is characterized by an inflammatory response after ischemia and reperfusion and than will release cytokine than trophoblast produce activin A so that the levels are increased. The aim of research to prove the difference between the levels of activin A preeclampsia with normal pregnancy. The study design was cross-sectional, observational taken with consecutive sampling technique. The study was conducted at the hospital. Tk III Dr. Reksodiwiryo, RS Bhayangkara Padang, Padang Rasidin hospitals, Anak Air Health Centre and C Laboratory of Biomedical Faculty of Medicine Andalas University Padang on July to November 2015. The level of activin A was measure by ELISA method in the laboratory of Biomedical Faculty of Medicine Unand. Test data normality by the Shapiro-Wilk test and unpaired t test for mean difference of activin A and using SPSS version 19.0. The results showed the mean levels of serum activin A in preeclampsia group was 3.163 ± 2.942 ng / ml and 0.922 ± 0.407 ng / ml in normal pregnant ($p < 0.001$). It is concluded that there are significant differences between the levels of serum activin A preeclampsia with normal pregnancy.

Keywords : Activin A, Preeclampsia, normal pregnancy

PENDAHULUAN

Preeklamsia adalah sindrom multi sistem yang didiagnosis dengan adanya hipertensi dan proteinuria setelah 20 minggu kehamilan pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan darah / tensi yang normal⁴. Menurut Haggerty (2012)⁵ patofisiologi preeklamsia berkembang karena adanya kelainan plasentasi dan gangguan vaskular sistemik maternal.

Angka kejadian preeklamsia/ eklamsiadi Indonesia berkisar antara 2,1%-8,5% pada seluruh wanita hamil² dan data di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang angka kejadian preeklamsia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun yaitu 111 kasus pada tahun 2010, 137 kasus pada

tahun 2011, 158 kasus pada tahun 2012, dan 211 kasus pada tahun 2013³

Preeklamsia ditandai dengan respon inflamasi setelah iskemia dan reperfusi⁶ yang akan mengeluarkan sitokin dan faktor inflamasi seperti TNF- α , dan IL-1 β dari plasenta yang memicu trofoblas menghasilkan aktivin A lebih banyak⁷. Aktivin A membantu invasi trofoblas pada awal kehamilan.⁸ Pada preeklamsia terjadinya peningkatan aktivin A merupakan mekanisme kompensasi plasenta agar invasi trofoblas terus berlanjut dan berhasil⁹.

Aktivin A meningkatkan transkripsi endotel NADPH oksidase 2(NOX2) yang merupakan molekul kunci dalam

yang dapat berkontribusi untuk peningkatan stres oksidatif endotel¹¹, mengganggu pembentukan tubulus endotel secara in vitro yaitu 55% lebih pendek dibandingkan kontrol sehingga mampu merusak fungsi endotel¹² selanjutnya akan menyebabkan permeabilitas vaskular meningkat, peningkatan tekanan darah, udem dan proteinuria¹⁵

Pada kehamilan normal konsentrasi aktivin A meningkat pada trimester ketiga dan terjadi peningkatan kadar pada wanita dengan preeklamsia berat⁹

Kadar serum aktivin A secara signifikan sudah meningkat sejak usia kehamilan 15-19 minggu dan didapatkan kadar yang tinggi pada usia kehamilan 27-30 minggu pada pasien preeklamsia dibandingkan dengan normotensi⁹

Aktivin A sebagai marker preeklamsia masih merupakan suatu perdebatan, oleh karena itu peneliti melakukan penelitian mengenai perbedaan kadar serum aktivin A pada penderita preeklamsia dengan kehamilan normal.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional dilakukan di RS. Tk III dr. Reksodiwiryono, RS Bhayangkara Padang, RSUD Rasidin Padang dan Puskesmas Anak Air Padang, untuk pemeriksaan kadar serum aktivin A dilakukan di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang

Pada subjek yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, setelah dilakukan penjelasan dan *informed consent* dilakukan pengambilan darah vena ibu hamil dan dijadikan serum untuk kemudian diperiksa kadar serum Aktivin A di laboratorium biomedik FK UNAND.

HASIL PENELITIAN

Pengumpulan data penelitian dilakukan pada bulan Juli sampai September 2015 di RS Tk III dr. Reksodiwiryono, RS Bhayangkara Padang, RSUD Rasidin Padang dan Puskesmas Anak Air Padang. Penelitian

dilakukan pada 20 orang subjek dengan preeklamsia dan 20 orang subjek hamil normal. Setelah semua sampel (serum) terkumpul, pemeriksaan kadar aktivin A dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Andalas Padang. Berdasarkan uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk (sampel ≤ 50), variabel kadar aktivin A didapatkan $p < 0,05$ kemudian dilakukan transformasi data kadar aktivin A.

Tabel 1 Rerata karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Status kehamilan	n	Mean	Standar Deviasi
Umur ibu (Tahun)	PEB	20	31,35	7,081
	Normal	20	29,05	5,424
Usia kehamilan (minggu)	PEB	20	35,75	3,905
	Normal	20	35,65	3,990
Paritas (orang)	PEB	20	2,70	1,455
	Normal	20	2,50	1,147
Kadar Hb (gr%)	PEB	20	11,60	1,157
	Normal	20	10,63	1,187
Kadar Leukosit (mm ³)	PEB	20	12201,50	3177,593
	Normal	20	9725,00	2490,165
Indeks masa tubuh (kg/m ²)	PEB	20	25,09626	2,929057
	Normal	20	21,06172	2,683400

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bahwa ibu dengan preeklamsia berat memiliki rerata usia ibu hamil pada kelompok cenderung lebih tua dari pada kelompok kehamilan normal yaitu 31,35 \pm 7,081 tahun pada kelompok preeklamsia berat dan 29,05 \pm 5,424 tahun pada kehamilan normal.

Usia kehamilan ibu hamil normal dan preeklamsia berat disamakan dengan rerata usia kehamilan adalah 35,65 minggu pada ibu hamil normal dan 35,75 minggu pada preeklamsia. Rerata paritas ibu hamil normal lebih kecil dari pada ibu dengan preeklamsia berat. Rerata kadar leukosit pada preeklamsia berat lebih tinggi dari pada ibu hamil normal, yaitu 12201,50 \pm 3177,593 mm³ pada preeklamsia berat dan 9725,00 \pm 2490,165 mm³ pada ibu hamil normal. Rerata kadar hemoglobin pada preeklamsia berat lebih tinggi dari pada ibu hamil normal, yaitu 11,61 \pm 1,157

gr% pada preeklamsia berat dan 10,63 \pm 1,187 gr% pada ibu hamil normal.

Rerata Indeks Masa Tubuh sebelum hamil pada preeklamsia berat lebih tinggi dari pada ibu hamil normal, yaitu 25,096 \pm 2,929 kg/m² pada preeklamsia berat dan 21,06 \pm 2,683 kg/m² pada ibu hamil normal.

Tabel 2 Distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian

Karakteristik		Status kehamilan			
		PEB (n=20)		Normal (n=20)	
		n	f	n	f
Riwayat preeklamsia	Ada riwayat	3	100%	0	0
	Tidak Ada riwayat	17	45,9%	20	54,1%
Riwayat Hipertensi	Ada riwayat	2	100%	0	0
	Tidak Ada riwayat	18	47,4%	20	52,6%

Riwayat preeklamsia pada subjek penelitian diketahui bahwa 3 orang (100%) ibu yang memiliki riwayat preeklamsia mengalami preeklamsia berat pada kehamilan sekarang, sedangkan pada subjek yang tidak ada riwayat preeklamsia didapatkan 17 orang (45,9%) mengalami preeklamsia pada kehamilan yang sekarang. Hasil juga menunjukkan bahwa 2 orang (100%) ibu yang memiliki riwayat hipertensi mengalami preeklamsia berat pada kehamilan sekarang dan 18 orang (47,4%) dengan tidak memiliki riwayat hipertensi, mengalami preeklamsia pada kehamilan yang sekarang.

Tabel 3. Rerata kadar aktivin A subjek penelitian

Variabel		n	Rerata (ng/ml)	Standar Deviasi
Kadar Aktivin A	Preeklamsia berat	20	3,077	2,976
	Hamil Normal	20	0,824	0,408

Berdasarkan tabel 3 dapat dilihat bahwa kadar serum aktivin A pada kelompok preeklamsia lebih tinggi dari hamil normal yaitu 3,077 \pm 2,976 ng/ml pada ibu

preeklamsia berat dan 0,824 \pm 0,408 ng/ml pada hamil normal.

Tabel 4. Perbedaan kadar serum Aktivin A subjek penelitian

Variabel	Beda Rerata	95% CI	p value
Kadar Aktivin A	2,253	0,893-3,613	<0,00

Berdasarkan tabel 4 dapat dilihat bahwa adanya perbedaan yang bermakna kadar serum aktivin A antara preeklamsia dengan ibu hamil normal dengan nilai $p < 0,001$ pada usia kehamilan yang sama.

DISKUSI

Berdasarkan hasil penelitian dapat dilihat bahwa ibu dengan preeklamsia berat memiliki rerata usia cenderung lebih tua dari pada kelompok kehamilan normal yaitu 31,35 \pm 7,081 tahun pada kelompok preeklamsia berat, dan 29,05 \pm 5,424 tahun pada kehamilan normal. Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian Jasovic-Siveska & Stoilova (2011) yaitu bahwa preeklamsia lebih banyak terjadi pada usia 31-35 tahun.¹³

Hasil penelitian dapat dilihat bahwa rerata paritas ibu preeklamsia lebih besar (2,70 \pm 1,455) dari pada hamil normal (2,50 \pm 1,147). Nulipara memiliki risiko hampir 3 kali lipat untuk terjadi preeklamsia Nulipara dan ibu memiliki riwayat tekanan darah tinggi memiliki risiko untuk terjadi preeklamsia. Preeklamsia sering terjadi pada wanita nulipara. Pada penelitian ini, baik ibu preeklamsia maupun ibu hamil normal memiliki rerata paritas di atas 2, sehingga ini menunjukkan banyak faktor risiko yang berhubungan dengan preeklamsia selain dari paritas.

Pada penelitian ini didapatkan kadar hemoglobin pada ibu preeklamsia lebih tinggi dari pada ibu hamil normal yaitu 11,61 \pm 1,157 pada ibu dengan preeklamsia berat dan 10,63 \pm 1,187 pada ibu hamil normal. Hasil penelitian ini memperkuat penelitian sebelumnya. Penelitian yang

dilakukan Sarrel(1990) mendapatkan hasil peningkatan kadar hemoglobin merupakan penyebab vasokonstriksi pada preeklamsia, sehingga ibu dengan preeklamsia cenderung memiliki kadar hemoglobin yang tinggi.¹⁴

Hasil penelitian ini didapatkan rerata kadar leukosit pada preeklamsia adalah $12201,50 \pm 3177,593/\text{mm}^3$, lebih tinggi dari pada ibu hamil normal yaitu $9725,00 \pm 2490,165/\text{mm}^3$. Hasil penelitian ini memperkuat penelitian sebelumnya yaitu penelitian Mihu(2010), bahwa kadar leukosit pada preeklamsia $12985,5 \pm 2128,9/\text{mm}^3$ lebih tinggi dari hamil normal yaitu $10908,5 \pm 2259,25/\text{mm}^3$, dan terdapat perbedaan kadar leukosit antara preeklamsia dengan hamil normal ($p < 0,001$).¹⁵

Hasil pada penelitian ini didapatkan bahwa indeks masa tubuh pada ibu preeklamsia lebih besar dari ibu hamil normal yaitu $25,096 \pm 2,929 \text{ kg/m}^2$ pada preeklamsia berat dan $21,06 \pm 2,683 \text{ kg/m}^2$ pada ibu hamil normal.

Hasil ini mendukung hasil penelitian Bodnar (2005) yaitu peningkatan IMT berhubungan dengan preeklamsia. Wanita dengan obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) berisiko untuk preeklamsia hampir 3 kali lipat.¹⁷

Hasil penelitian didapatkan bahwa ada 3 orang (100%) ibu yang memiliki riwayat preeklamsia mengalami preeklamsia berat pada kehamilan sekarang dan ada 2 orang (100%) ibu yang memiliki riwayat hipertensi mengalami preeklamsia berat pada kehamilan sekarang. Studi Hnat, (2002) melaporkan bahwa preeklamsia secara signifikan lebih tinggi terjadi pada wanita dengan riwayat preeklamsia sebelumnya (17,9%) dibandingkan pada wanita nullipara (5,3%).¹⁶

Pada penelitian ini rerata kadar serum aktivin A pada hamil normal adalah $0,824 \pm 0,408 \text{ ng/ml}$ dan rerata kadar aktivin A pada ibu dengan preeklamsia adalah $3,077 \pm 2,976 \text{ ng/ml}$. Uji statistik lebih lanjut didapatkan perbedaan kadar serum aktivin A yang bermakna antara preeklamsia dengan hamil normal dengan nilai $p < 0,001$. Hasil penelitian ini mendukung penelitian

sebelumnya yaitu kadar aktivin A lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan dengan hamil normal. Hasil penelitian Diesch (2006), kadar serum aktivin A lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan hamil normal ($12,056 \text{ vs } 7,068 \text{ ng/mL}$, $p < 0,001$) pada rerata usia kehamilan 35,0 minggu. Perbedaan kadar aktivin A sudah terlihat sejak awal onset preeklamsia muncul di trimester dua kehamilan ($3,483 \text{ vs } 1,324 \text{ ng/mL}$, $p < 0,001$). Peningkatan kadar ini menunjukkan bahwa aktivin A dapat menjadi biomarker independen untuk identifikasi awal dan pemantauan preeklamsia.¹⁷

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Grobman & Wang (2000) di Chicago Amerika pada 12 orang preeklamsia dan 24 ibu hamil normal dengan usia kehamilan disamakan dengan rerata usia ibu dengan preeklamsia adalah 23,9 tahun dan ibu hamil normal 22,6 tahun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kadar aktivin A antara preeklamsia dengan hamil normal yaitu kadar aktivin A pada ibu hamil normal yaitu $0,111 \text{ ng/ml}$ ($0,105-0,123$) dan pada preeklamsia berat $0,113$ ($0,109-0,125$) ng/ml .

Pemeriksaan aktivin A bebas dilakukan dengan satu langkah monoklonal antibodi dengan ELISA dan diukur pada panjang gelombang 490 nm setelah penambahan *orthophenylene diamina* dan hidrogen peroksida. Perbedaan hasil penelitian Grobman dengan peneliti adalah rerata usia kehamilan ibu, rerata usia ibu dan metode yang digunakan dalam melakukan pemeriksaan aktivin A.¹⁸

Sumber dihasilkannya aktivin A lebih banyak adalah plasenta. Disfungsi endotel adalah masalah utama pada preeklamsia. Sindrom maternal ini dapat disebabkan oleh oksidatif stres yang berhubungan dengan penyakit arteri spiral (Keelan & Mitchell, 2007).¹⁹ Pada penelitian Bersinger (2002) mengatakan bahwa keberadaan aktivin A distimulasi karena adanya sitokin proinflamasi yang meningkat pada

preeklamsia. Sitokin pro inflamasi (TNF- α dan IL-1 β) menghasilkan aktivin A⁷

SIMPULAN

1. Rerata kadar serum aktivin A ibu preeklamsia adalah $3,163 \pm 2,942 \text{ ng/ml}$
2. Rerata kadar serum aktivin A ibu hamil normal adalah $0,922 \pm 0,407 \text{ ng/ml}$
3. Terdapat perbedaan kadar aktivin A antara preeklamsia dengan hamil normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Duley, L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*, 33 : 130–7.
2. Anom, I., & Kusuma, A. (2012). High Level of Tumor Necrosis Factor (TNF)- α is a risk Factor for Preeclampsia. *Indones J Obstet Gynecol*, 107-11.
3. Bagian Rekam Medik RSUP M.Djamil. (2013). Data Medical Record. Padang: RS. Dr. M. Djamil.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2002). Diagnosis and Management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 77(1) : 67-75.
5. Haggerty, C. L., Seifert, M. E., Tang, G., Olsen, J., Bass, D. C., Karumanchi, S. A., (2012). Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertensi. NIH Public Access*, 158–163.66
6. Poston, L., Igosheva, N., Mistry, H., Seed, P., Shennan, A., & Rana, S. (2011). Role of oxidative stress and anti oxidant supplementati on in pregnancy disorders. *Am.J.Clin.Nutr.*, 1980S–1985S.
7. Mohan, A., Asselin, J., Sargent, I., Groome, N., & Muttukrishna, S. (2001). Effect of cytokines and growth factors on the secretion of inhibin A, Activin A and follistatin by term

placental villous trophoblasts in culture. *Eur J Endocrinol*, 145:505-511.

8. Bearfield, C., Jauniaux, E., Groome, N., Sargent, I., & Muttukrishna, S. (2005). The secretion and effect of inhibin A, activin A and follistatin on first-trimester trophoblasts in vitro. *Journal of Endocrinology*, 909–916.
9. Rebecca, L. J., Stoikos, C., Findlay, J. K., & Salamonsen, L. A. (2006). TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction*, 217-232.
10. Rebecca, L., Rutu, A., Pavitra, D., Sebastian, H., Christopher, G. S., Grant, R., et al. (2014). Activin and NADPH-oxidase in preeclampsia: insights from in vitro and murine studies. *Am J Obstet Gynecol*, 1e1-1e12
11. Seshini, G., Euan, M., Wallace, & Rebecca, L. (2014). The relationship between Activin A and anti-angiogenic factors in the development of preeclampsia. *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 3-6.
12. Powe, C., Levine, R., & Karumanchi, S. (2011). Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium ; The role of antiangiogenic factor and implication for later cardiovascular disease. American Heart Association, Inc, 2856-2869. Preeclampsia Foundation. (2010). Preeclampsia: A Decade of Perspective, Building a Global Call to Action. Melbourne, Florida: Preeclampsia Foundation.
13. Jasovic-Siveska, & Stoilova, J. (2011). Previous pregnancy history, parity, maternal age and risk of pregnancy induced hypertension. *BMJ*, 188-91.
14. Sarrel, P., Lindsay, D., Poole-Wilson, P., & Collins, P. (1990). Hypothesis: inhibition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of pre-eclampsia. Elsevier, 1030–1032.
15. Mihu, D., Sabau, L., Costin, N., Ciortea, R., Oancea, M., & Malutan,

- A. (2010). Evaluation of Leukocytes and Neutrophils, Markers of Inflammatory Syndrome in Preeclampsia. *Appl Med Inform*, 15-22.
16. Hnat, M., Sibai, B. M., Caritis, S., Hauth, J., Lindheimer, M. D., MacPherson, C., et al. (2002). Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *AJOG*, 422-426.
17. Diesch, C., Holzgreve, W., Hahn, S., & Zhong, X. (2006). Comparison of activin A and cell-free fetal DNA levels in maternal plasma from patients at high risk for preeclampsia. *Prenat Diagn*, 1267-1270.
18. Grobman, W., & Wang, E. (2000). Serum Levels of Activin A and Inhibin A and the Subsequent Development of Preeclampsia. *ACOG*, 390-4.
19. Keelan, J. A., & Mitchell, M. (2007). Placental cytokines and preeclampsia. *Frontiers in Bioscience*, 2706-2727.