

DISERTASI

**ANALISIS KADAR RESEPTOR VITAMIN D (VDR),
EKSPRESI MRNA GEN FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1
(SFLT-1) DAN VASKULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR (VEGF) PADA IBU PRE-EKLAMPSIA DAN
NORMOTENSI**

**ANALYSIS OF VITAMIN D RECEPTOR (VDR) LEVELS, FMS-
LIKE TYROSINE KINASE-1 (SFLT-1) GENE MRNA
EXPRESSION, AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR (VEGF) IN PRE-ECLAMPSIA AND
NORMOTENSION MOTHERS**

**NURNAENI
P0200316401**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

DISERTASI

**PENGARUH KADAR VITAMIN D RESEPTOR (VDR) TERHADAP
EKSPRESI mRNA GEN FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 (sFlt-1)
dan VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)
PADA PREEKLAMPSIA**

Disusun dan diajukan oleh

NURNAENI
P0200316401

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 26 Juni 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)
Nip. 19570416198503 1 001

Co. Promotor

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok
Nip. 19551019 198203 1 001

Co. Promotor

Dr. dr. Elizabeth Catherine Jusuf, Sp. OG(K), M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 19691213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nurnaeni
NIM : P0200316401
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

ANALISIS KADAR RESEPTOR VITAMIN D (VDR), EKSPRESI MRNA GEN FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 (SFLT-1) DAN VASKULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) PADA IBU PRE-EKLAMPSIA DAN NORMOTENSI.

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 14 September 2021

Yang menyatakan,



Nurnaeni

ABSTRAK

Tingkat Kecemasan Perawatan Gigi pada Remaja di Kabupaten Kepulauan Selayar
(dibimbing oleh Mochammad Hatta, Rosdiana Natzir, Elizabeth Catherine Yusuf)

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi tingkat kecemasan pelayanan gigi pada remaja di Kecamatan Benteng Kabupaten Kepulauan Selayar. Kesehatan gigi belum terlihat adanya hasil yang nyata yang perlu mendapat perhatian dan memerlukan kerjasama dari berbagai pihak. Salah satu faktor penyebabnya adalah kurangnya data tentang tingkat kesehatan gigi dan mulut masyarakat kebutuhan pelayanan kesehatan gigi dan mulut yang dimiliki oleh pemerintah daerah agar terwujudnya masyarakat yang sehat termasuk kesehatan gigi dan mulut yang kurang optimal.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian purposive-sampling, remaja berusia antara 17 hingga 21 tahun di sekolah menengah atas negeri. Penelitian ini memperoleh siswa 511 dari tiga sekolah yang berbeda dan diolah dengan SPSS Versi 16.

Hasil : Sebanyak 511 siswa menunjukkan tingkat kecemasan, Tidak Cemas, Kurang Cemas, Cemas dan Sangat Cemas. Sebagian besar siswa mengalami tingkat tidak cemas (56,8%), sedangkan hanya 2,3 % siswa menunjukkan tingkat sangat cemas. Selain itu, responden dibagi menjadi dua kelompok, berdasarkan kunjungan dokter gigi dalam dua tahun terakhir. Responden yang terakhir kali berkunjung ke dokter gigi lebih banyak dari 2 tahun menyaksikan lebih banyak kecemasan daripada mereka yang mengunjungi dokter gigi dalam dua tahun terakhir. Penyebab kecemasan terhadap perawatan gigi dipengaruhi oleh banyak faktor, yang berhubungan erat dengan rasa sakit riwayat perawatan gigi baik pada orang dewasa maupun anak-anak.

Kata kunci: Anxiety, Perawatan Dokter Gigi, Adolescents, Kabupaten Kepulauan Selayar.



ABSTRACT

NURNAENI. Anxiety Level of Dental Care among Adolescents in Kepulauan Selayar District (supervised by Mochammad Hatta, Rosdiana Natzir, Elizabeth Catherine Jusuf)

The aim of the study is to identify the level of anxiety of dental services among adolescents in Kecamatan Benteng, Kepulauan Selayar District. Dental health has not seen any tangible results that needs an attention and require cooperation from various parties. One of the contributing factors is the lack of data on the level of community dental and oral health care needs that owned by the local government so that efforts to actualize healthy communities including dental and oral health are less than optimal. The objective of the study is to identify the level of anxiety of dental services among adolescents in Kecamatan Benteng, Kepulauan Selayar District.

Methods: The present study is a purposive-sampling study, adolescents between the age of 17 to 21 years old in state senior high school. This study obtained 511 students from three different schools and processed with SPSS Version 16.

Results : A total of 511 students showed four level of anxiety- Not Anxious, Less Anxious, Anxious and Very Anxious. Most student experienced a not anxious level (56,8%), while only 2,30/o students showed a very anxious level. In addition, the respondent was divided into two groups, based on visiting dentist in the last two years. Respondents who have had last visit to the dentist more than 2 years witnessed more anxiety than they who are visiting dentist in the last two years. The cause of anxiety to dental treatment is influenced by many factors, which relate closely to the pain history on dental treatment both in the adult and children.

Keywords: Anxiety, Dentist Care, Adolescents, Kepulauan Selayar District.



DAFTAR ISI

Isi	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
PRAKATA	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian	9
D. Manfaat Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
A. Preeklamsia	11
B. Faktor Kontributor Terhadap Perkembangan Pre-eklamsia	48
C. Bukti Yang Menyokong Hipotesis Mengenai Peranan Vitamin D Pada PE	62
D. Bukti Yang Menyatakan Tidak Ada Hubungan Antara Defisiensi Vitamin D Maternal dan PE	76
E. Peranan Faktor Angiogenik Pada Pre-eklamsia	87
F. Vitamin D Reseptor	95
G. Kerangka Teori	99
H. Kerangka Konsep	100
BAB III Metode Penelitian	101
A. Jenis Penelitian	101

B. Tempat dan Waktu Penelitian	101
C. Populasi dan Subyek Penelitian	101
D. Prosedur Penelitian	102
E. Defenisi Operasional	112
F. Pengolahan dan Analisa Data	113
G. Etika Penelitian	113
H. Alur Penelitian	115
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	118
A. Hasil Penelitian	118
B. Pembahasan	124
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	146
A. Kesimpulan	146
B. Saran	146
DAFTAR PUSTAKA	147

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Faktor Resiko Pre-eklamsia	22
Tabel. 2.2 Kriteria Diagnostik Pre-eklamsia	44
Tabel. 2.3 Kriteria Pre-eklamsia Berat	45
Tabel. 2.4 Karakteristik Penelitian Pre-eklamsia	65
Tabel 3 Asosiasi Antara Vitamin D dan PE Pada Studi Kasus Observasional	71
Tabel 4 Hubungan Suplementasi Vitamin D dan Outcome Hipertensi Kehamilan (PIH) Pada Uji Klinis	77
Tabel 4.1 Karakteristik Responden Pada Pre-eklamsia dan Normotensi	118
Tabel 4.2 Perbandingan ekspresi mRNA sFlt-1 pada ibu hamil Pre-eklampsia dan Normotensi	120
Tabel 4.3 Perbandingan ekspresi mRNA VEGF pada ibu hamil Pre-eklampsia dan Normotensi	122
Tabel 4.4. Perbandingan Kadar Reseptor Vitamin D (VDR) pada ibu hamil pre-eklampsia dan Normortensi	123

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme yang diteliti dapat menyebabkan Pre-eklampsia dan komplikasinya, eklampsia dan sindrom HELLP	20
Gambar 2.2. Uterus dengan plasenta in situ	23
Gambar 2.3. Kelainan plasenta pada pre-eklampsia	24
Gambar 2.4. Efek dari ekspresi faktor angiogenik dan anti angiogenik yang berubah dalam pre-eklampsia	34
Gambar 2.5. Konsentrasi PlGF yang bersirkulasi meningkat secara bertahap selama kehamilan untuk mencapai puncak pada kehamilan - 30 minggu	38
Gambar 2.6. Peranan sFlt-1 pada Pre-eklampsia	41
Gambar 2.7. Perbedaan Kadar Proangiogenik dan Antiangiogenik pada Kehamilan Normal dan Pre-eklampsia	42
Gambar 2.8. Disfungsi Endotel pada Pre-eklampsia	42
Gambar 5. Kesimpulan dari patogenesis PE. Angiotensin II Type I Receptor Activating Autoantibodies (AT1-AA), faktor imunologik, stress oksidatif, dan faktor lain (seperti penurunan ekspresi heme oksigenase) dapat menyebabkan disfungsi plasental, sehingga mengarah pada pelepasan faktor antiangiogenik (seperti sFlt-1 dan sEng) dan mediator inflamatori lainnya yang menginduksi PE. NK menunjukkan Natural Killer; HTN, hipertensi	50
Gambar 8. mekanisme vitamin d mempengaruhi angiogenesis pada pre-eklampsia	100
Gambar 10. Ekspresi mRNA sFlt-1 ibu normotensi dan Pre-eklampsia.....	121
Gambar 11. Ekspresi mRNA Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	123

Gambar 12 Kadar Reseptor Vitamin D (VDR) pada ibu Pre-eklampsia dan Normotensi 124

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Hidayah-NYA serta Salawat dan salam terhatur kepada Nabi Muhammad SAW sehingga Hasil penelitian Disertasi dengan judul " Analisis Kadar Reseptor Vitamin D (VDR), Ekspresi mRNA gen fms-like tyrosine kinase-1 (sfllt-1) dan Vaskular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada ibu pre-eklampsia dan normotensi" ini dapat terselesaikan.

Disertasi ini dapat terselesaikan dengan baik dan lancar atas kerjasama dan bantuan berbagai pihak Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof.dr. Mochammad hatta, Ph.D. SpMK(K) selaku Promotor yang telah memberikan banyak masukan, bimbingan dan arahan, sehingga penulis dapat menyelesaikan Disertasi ini
2. Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D.SpBiok, selaku Kopromotor yang telah bersedia meluangkan waktunya dan sabar untuk memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Disertasi ini.
3. Dr. dr. Elizabeth C Jusuf, Sp.OG(K).M.KES selaku Kopromotor memberikan banyak masukan, bimbingan dan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan Disertasi ini
4. Kedua Orang Tua, Mertua, Suami, Anak, Saudara dan seluruh keluargaku tercinta atas kasih sayang dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan Disertasi ini
5. dr.Agussalim Bukhari, M.Med,Ph.D,Sp.GK (K) selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran yang telah memberikan banyak masukan bimbingan dan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan Disertasi ini.

6. Dr.dr.Nasruddin Andi Mappeware, Mars,Sp.OG(K) selaku Penguji Eksternal yang telah memberikan banyak masukan, bimbingan dan arahan demi kesempurnaan Disertasi ini.
7. Prof.Dr.dr.A.Wardihan Sirang,MS,Sp.And selaku Penguji yang telah memberikan banyak masukan bimbingan dan arahan demi kesempurnaan Disertasi ini.
8. dr.Rahmawati Minhajat,Ph.D,Sp.PD-KOHM selaku Penguji yang telah memberikan banyak masukan bimbingan dan arahan demi kesempurnaan Disertasi ini.
9. Dr.dr.Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K) selaku Penguji yang telah memberikan banyak masukan, bimbingan dan arahan demi kesempurnaan Disertasi ini.
- 10.Dr.dr.Burhanuddin Bahar,MS selaku Penguji yang telah memberikan banyak masukan, bimbingan dan arahan demi kesempurnaan Disertasi ini.
- 11.Semua Pihak yang telah ikut membantu dalam kelancaran penulisan Disertasi ini.

Akhir kata semoga ALLAH SWT selalu melimpahkan karuniaNya kepada kita semua dan semoga Disertasi ini bermanfaat bagi semua pihak dan perkembangan ilmu pengetahuan

Makassar, 23 Juli 2021

Nurnaeni

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Angka Kematian ibu masih menjadi prioritas utama dari kementerian kesehatan Republik Indonesia, hal ini dikarenakan angka kematian ibu di Indonesia masih tinggi, berkisar empat hingga lima kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan negara tetangga di Asia Tenggara, seperti Malaysia dan Thailand. Menurut WHO (World Health Organization) tahun 2014, AKI (Angka Kematian Ibu) dinegara-negara Asia Tenggara, diantaranya: Indoensia 214 per 100.000 kelahiran hidup, Filipina 170 per 100.000 kelahiran hidup, Vietnam 160 per 100.000 kelahiran hidup, Thaliand 44 per 100.000 kelahiran hidup, Brunei 60 per 100.000 kelahiran hidup dan Malaysia 39 per 100.000 kelahiran hidup. Tercatat ada 305 ibu meninggal per 100.000 kelahiran hidup data Kementerian Kesehatan tahun 2015. Angka ini tiga kali lipat lebih tinggi dari pada target MDGs (Millenium Development Goals) yaitu 102 ibu meninggal per 100.000 kelahiran hidup. Pada tahun 2030 kita ingin angka kematian ibu berkurang menjadi 70 per 100.000 kelahiran hidup inii merupakan target dari SDGs (Sustainable Development Goals) / Target Tujuan Pembangunan Berkelanjutan. (Kemenkes RI tahun 2015, WHO 2015).

Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%) dan infeksi (12%). WHO memperkirakan kasus preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Prevalensi pre-eklampsia di Negara maju adalah 1,3%-6%, sedangkan di Negara berkembang adalah 1,8%-18%. Insiden pre-eklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden pre-eklampsia, berbeda dengan insiden infeksi terlihat adanya penurunan sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik.(Kemenkes RI tahun 2015, PNPk Pre-eklampsia tahun 2016.)

Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) tahun 2017 mengadakan program Zero Mother Mortality Pre-eklampsia (ZOOM) yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian ibu karena pre-eklampsia yang sudah dirancang sejak tahun 2016. Pre-eklampsia merupakan penyebab kematian ibu sekitar 30-40% dan kecenderungan meningkat bila disertai komplikasi organ lain. POGI menargetkan tidak ada lagi kematian ibu akibat pre-eklampsia (NOL : No Mother Preeklampsia). Pre-eklampsia merupakan sasaran pertama untuk menurunkan angka kematian ibu karena dapat dilakukan deteksi dini dan pencegahan. (Wulansari, 2019).

Provinsi Sulawesi Selatan masuk 10 besar daftar wilayah

provinsi penyumbang angka kematian ibu di Indonesia pada tahun 2017. Data Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan kematian ibu hamil dan melahirkan 115 kasus tahun 2017 dan tahun 2018 naik lagi menjadi 139 kasus. Penyebab kematian ibu di Sulawesi Selatan disebabkan perdarahan terbanyak dikisaran 40 kasus dan hipertensi kehamilan 35 kasus. Pre-eklampsia belum bergeser dari penyebab terbanyak kematian ibu.

Menurut data dari rekam medik BLUD H.PADJONGGA DAENG NGALLE Kabupaten Takalar dari periode januari sampai desember, di Tahun 2018 jumlah persalinan normal sebanyak 1092 persalinan sedangkan kejadian pre-eklampsia 76 kasus. Tahun 2019 jumlah persalinan normal sebanyak 895 persalinan sedangkan kejadian pre-eklampsia 92 kasus. Tahun 2020 jumlah persalinan normal sebanyak 640 persalinan sedangkan kejadian pre-eklampsia 91 kasus. (Data rekam medik BLUD H.PADJONGGA DAENG NGALLE Kabupaten Takalar).

Secara global 80% penyebab kematian ibu tergolong pada kematian ibu secara langsung. Artinya kematian ibu yang terjadi akibat komplikasi kehamilan, persalinan, atau masa nifas dan segala intervensi atau penanganan tidak tepat dari komplikasi tersebut. Komplikasi penyebab langsung yaitu perdarahan (28% biasanya perdarahan pasca persalinan), Pre-eklampsia dan Eklampsia (13%), infeksi pada kehamilan (10%), partus macet (8 %) dan sebab-sebab

lain (8%) (Prawirohardjo, 2014).

Pre-eklampsia sampai saat ini masih menjadi penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas maternal-fetal diseluruh dunia. Pre-eklampsia sebagai suatu sindroma spesifik pada kehamilan berupa berkurangnya perfusi plasenta akibat vasospasme dan aktivasi endotel yang akhirnya dapat mempengaruhi seluruh sistem organ, ditandai dengan hipertensi dan proteinuria pada pertengahan akhir kehamilan atau diatas 20 minggu kehamilan (Baxter, 2007, Magee et al.,2007, Xia and Kellems, 2009, Cunningham et al., 2010, Trogstad et al., 2011).

Terdapat beberapa faktor resiko yang dapat meningkatkan ibu hamil alami Pre-eklampsia antara lain nulipara, kehamilan ganda, usia kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun, punya riwayat keturunan dan obesitas. (Tabesh,et all,2012, Wei et all, 2012).

Penyebab utama dari Pre-eklampsia sampai saat ini masih belum dikteahui secara jelas, begitu juga patogenesisnya belum dapat dipahami sepenuhnya. Berbagai teori telah dikemukakan, salah satunya adanya peran faktor angionegenik dalam Pre-eklampsia. Studi baru-baru ini menunjukkan bahwa terdapat disregulasi dan ketidakseimbangan di tingkat produksi dari sirkulasi faktor-faktor plasenta pro-angionegenik dan anti-angionegenik, sebagai akibat dari keadaan hipoksia dan iskemik plasenta oleh karena invasi sitotrofoblas yang abnormal pada Pre-eklampsia. Vascular endothelial

growth factor (VEGF) merupakan faktor proangiogenik yang berperan penting dalam memelihara kelangsungan hidup sel endotel dan homeostasis vaskular. Adanya hambatan terhadap sinyal VEGF oleh faktor antiangiogenik yang meningkat pada keadaan hipoksia dapat menginduksi terjadinya disfungsi endotel dan pada akhirnya timbul gejala klinis pre-eklampsia berupa hipertensi dan proteinuria. (Yelumalai dkk.,2010; Cunningham dkk.,2010;Masoura dkk.,2014).

Hipotesis yang ada selama ini mengenai Pre-eklampsia bahwa Pre-eklampsia terjadi dengan dua tahapan kelainan (Redman C.W., et al., 1992). Tahap pertama, reduksi perfusi plasenta sehingga menyebabkan implantasi plasenta yang defektif. Pada tahap kedua, penurunan vaskularisasi pada bagian plasenta yang mengaktifkan respon inflamasi maternal. Hal ini mengarah pada disfungsi endotel secara general dan pelepasan faktor anti-angiogenik dalam jumlah besar menuju aliran darah maternal sehingga terjadi hipertensi. Pada kasus Pre-eklampsia, fms-like tyrosine kinase 1 solubel (sFLT-1) diproduksi oleh plasenta dalam jumlah besar. Secara kompetitif, sFLT-1 akan berikatan dengan PlGF (Placental growth factor) dan VEGF (Vascular endothelial growth factor) dan menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan angiogenik pada lingkup vaskular sehingga mencegah preservasi endothelial yang stabil (Wei S.Q., et al., 2013; Woodham P.C., et al., 2011). Modifikasi terhadap hipotesis PE yang berlangsung dua tahap telah dikembangkan, yang mengemukakan

faktor konstitusional maternal (genetik, obesitas, diet, dan penyakit penyerta) yang berkombinasi dengan inflamasi normal dan mengakibatkan perubahan pada saat kehamilan yang mengarah pada disfungsi endothelial dengan atau tanpa kontribusi penurunan perfusi plasenta (Roberts J.M., et al., 2009; Young B.C., et al., 2010).

Hipovitaminosis D memiliki asosiasi dengan Pre-eklampsia (Bodnar L.M., et al., 2007). Sedangkan patogenesis Pre-eklampsia melibatkan sejumlah proses biologis, dimana terdapat sejumlah hipotesis yang menjelaskan bagaimana mekanisme kerja vitamin D mempengaruhi mekanisme biologis di dalam tubuh. Tahap (1) ditandai dengan karakteristik Pre-eklampsia berupa inflamasi yang berkaitan dengan implantasi plasenta abnormal, menyebabkan penurunan predisposisi vitamin D terhadap pro-inflamasi (Evans K.N., et al., 2004). Tahap (2a) ditandai dengan karakteristik Pre-eklampsia berupa disfungsi vaskular endothelial, dimana peningkatan vitamin D menyebabkan peningkatan struktur vaskular, elastisitas, dan ketebalan tunika intima dan intima media; menyebabkan penurunan tekanan darah (regulasi sistem renin-angiotensin (Velloso E.P., et al., 2007) dan penurunan stres oksidatif (Tarcin O., et al., 2009). Tahap (2b) ditandai dengan karakteristik Pre-eklampsia berupa proteinuria yang dimediasi VEGF (vascular endothelial growth factor), dimana peningkatan vitamin D menyebabkan peningkatan proliferasi massa sel pembuluh kapiler dengan peningkatan transkripsi gen VEGF

(Cardus A., et al., 2006). Sehingga dapat dikatakan bahwa vitamin D memodulasi respon pro-inflamasi dan menurunkan stres oksidatif pada kasus Pre-eklampsia, menginisiasi angiogenesis melalui modulasi gen dan VEGF, serta menurunkan tekanan darah melalui sistem renin- angiotensin (RAS) (Fischer D., et al., 2007; Halhali A., et al., 2000; Marya R.K., et al., 1987; Tarcin O., et al., 2009; Robinson C.J., et al., 2010).

Vitamin D juga mempunyai peran penting selama kehamilan, seperti di fasilitasi transportasi beberapa nutrisi melalui plasenta, termasuk metabolisme kalsium, dan modulasi respon imun maternal (Hollis dan Wagner, 2011; Liu et al., 2011). Vitamin D juga merupakan faktor gizi penting dalam kesehatan ibu selama kehamilan dan janinnya, yang mengatur ekspresi gen dalam tubuh manusia (Pratumvinit et al. 2015).

Defisiensi vitamin D bisa berdampak serius terhadap kesehatan karena vitamin itu mempengaruhi lebih dari 200 gen, termasuk yang berkaitan dengan kanker dan penyakit autoimun. Vitamin D mempengaruhi DNA melalui sesuatu yang disebut vitamin D receptor (VDR), yang terikat pada lokasi khusus dari gen manusia (Pike & Meyer. 2012). Gen VDR ketika berfungsi dengan baik memainkan peran yang sangat penting dimana akan mentranskripsi ratusan gen. Tubuh mengontrol aktivitas VDR melalui regulasi metabolit vitamin D, dimana pada 25-hydroxyvitamin D. (25(OH)D)

bersifat antagonis (antagonis) atau berfungsi untuk menginaktivasi reseptor VDR sementara 1,25- dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) bersifat agonis (agonis) atau berfungsi untuk mengaktifkan reseptor VDR. Ketika terkena infeksi terutama yang disebabkan oleh patogen, tubuh akan mengadakan respon imun. Tubuh akan mengubah bentuk tidak aktif 25-hydroxyvitamin D, menjadi bentuk aktif berupa 1,25-dihydroxyvitamin D. Kemudian peningkatan 1.25- dihydroxyvitamin D akan mengaktifkan gen Vitamin D Reseptor (VDR) (Prietl et al., 2013; Lagishetty et al., 2011; Setiabudiawan, 2010).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti ingin mengetahui perbedaan Kadar VDR, Ekspresi mRNA Vascular endothelial growth factor (VEGF) dan Ekspresi mRNA FMS Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1) pada ibu normotensi dan pre-eklampsia.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana perbedaan kadar Reseptor Vitamin D (VDR) pada ibu pre-eklampsia dan normotensi ?
2. Bagaimana perbedaan Ekspresi mRNA gen fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan vascular endothelial growth factor (VEGF) pada ibu pre-eklampsia dan normotensi?
3. Menganalisis Perbedaan kadar VDR terhadap ekspresi mRNA gen

fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan vascular endothelial growth factor (VEGF) pada ibu Pre-eklampsia dan normotensi?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum :

Untuk Menganalisis Kadar Reseptor Vitamin D (VDR), Ekspresi mRNA gen fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada ibu Pre-eklampsia dan normotensi

2. Tujuan Khusus :

- a. Diketuainya Perbedaan kadar Reseptor Vitamin D (VDR) ibu pre-eklampsia dan ibu hamil normal.
- b. Diketuainya Perbedaan Ekspresi mRNA gen fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) antara ibu pre-eklampsia dan ibu hamil normal.
- c. Diketuainya Perbedaan Ekspresi mRNA gen vascular endothelial growth factor (VEGF) antara ibu pre-eklampsia dan ibu hamil normal.
- d. Diketuainya Perbedaan Perbedaan kadar VDR terhadap ekspresi mRNA gen fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan vascular endothelial growth factor (VEGF) pada ibu Pre-eklampsia dan normotensi.

D.Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu

Memberikan Kontribusi Pengetahuan tentang Peran Reseptor Vitamin D (VDR) dalam patogenesis pre-eklampsia yang menyangkut Ekspresi mRNA gen fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

2. Manfaat Aplikasi

Reseptor Vitamin D (VDR) dapat dijadikan sebagai salah satu strategi penanganan untuk mencegah atau mengatasi pre-eklampsia

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PRE-EKLAMPSIA

1. DEFINISI PRE-EKLAMPSIA

Pre-eklampsia adalah sindroma klinis yang mencakup onset baru hipertensi pada kehamilan trimester kedua, walaupun sering bersamaan dengan proteinuria onset baru, pre-eklampsia dapat berhubungan dengan banyak gejala lainnya seperti gangguan penglihatan, nyeri kepala, nyeri epigastrik dan perkembangan edema yang cepat (ACOG, 2013).

Pre-eklampsia adalah sindrom klinis pada masa kehamilan (setelah kehamilan 20 minggu) yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah (>140/90 mmHg) dan proteinuria (0,3 gram/hari) pada wanita yang tekanan darahnya normal pada usia kehamilan sebelum 20 minggu. Pre-eklampsia merupakan penyakit sistemik yang tidak hanya ditandai oleh hipertensi, tetapi juga disertai peningkatan resistensi pembuluh darah, disfungsi endotel secara difus, proteinuria, dan koagulopati (Podymow, 2013).

Pre-eklampsia menurut definisi adalah hipertensi onset baru (> 140/90 mmHg) dan setidaknya satu dari: proteinuria (> 300 mg/hari), trombositopenia (<105 mg/uL), insufisiensi ginjal

(kreatinin serum > 1,1 mg/dL), gangguan fungsi hati, edema paru, sakit kepala atau gangguan penglihatan setelah minggu ke-20 kehamilan. Gambaran menyeluruh dari Pre-eklampsia telah dijelaskan dengan baik sebagai inflamasi vaskular sistemik. Banyak gangguan pada tingkat molekul angiogenik mendahului dan menyertai tanda-tanda klinis, seperti rendahnya faktor pertumbuhan plasenta (VEGF) dan peningkatan bentuk larut dari reseptornya (sFlt-1) (Dang, 2016).

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan (setelah 20 minggu) yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal berupa peningkatan tekanan darah ($\geq 140/90$ mmHg) dan proteinuria ($\geq 0,3$ gram/hari atau $0,30$ mg / protein mmol / rasio kreatinin) terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi pada wanita yang sebelumnya normotensi, dan akan hilang sepenuhnya pada postpartum ≤ 6 minggu (PNPK, 2016., Dulay, 2014). Tidak hanya ditandai oleh hipertensi dan proteinuria, pre-eklampsia juga disertai peningkatan resistensi pembuluh darah, disfungsi endotel, dan koagulopati. 20% wanita pre-eklampsia berat juga didapatkan sindrom HELLP yang ditandai dengan hemolisis, peningkatan enzim hepar, trombositopenia akibat kelainan hepar dan sistem koagulasi. Angka kejadian sindrom HELLP ini sekitar 1 dari 1000 kehamilan (Myrta, 2015).

2. SUBKLASIFIKASI PRE-EKLAMPSIA

Prinsip diagnosis dan manajemen pre-eklampsia berdasarkan Canadian hypertension Society (Helewa M.E., et al., 1997), US National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (Report of The National High Blood Pressure education, 2000), Australasian Society for the Study of Hypertension in pregnancy (ASSHP) (Brown M.A., et al., 2000) menyatakan bahwa pre-eklampsia ringan diklasifikasikan berdasarkan tekanan darah (BP) 140/90 mm Hg atau lebih tinggi disertai proteinuria 0,3 sampai 3 g/hari. Pre-eklampsia berat diartikan sebagai pre-eklampsia ringan dengan penambahan ciri tertentu seperti tekanan darah antara 160 dan 170/100 dan 110 mm Hg, proteinuria 3 sampai 5 g/hari, dan atau disertai sakit kepala. Jika mengelompokkan pre-eklampsia berdasarkan hal tersebut, maka untuk membedakan wanita dengan resiko rendah dan resiko tinggi sangat jelas tanpa adanya karakteristik yang bias.

Pendekatan tersebut membuat diferensiasi menjadi tidak jelas disebabkan dasar pengelompokan tidak memperhitungkan faktor resiko yang luas pada situasi klinis, dan tidak memperhatikan gejala lain yang memiliki potensi utama. Semua klasifikasi didasarkan pada kejadian hipertensi dan proteinuria,

dimana kemungkinan kedua hal tersebut tidak ditemukan pada 10% wanita yang mengalami kondisi eklamptik di minggu pertama (Douglas, KA., et al., 1994). Dan juga, usia gestasi bukan merupakan kriteria untuk diagnosis, derajat keparahan, atau subklasifikasi.

Usia gestasi yang bukan merupakan dasar untuk penentuan klasifikasi pre-eklampsia saat ini merupakan suatu masalah besar. Usia gestasi merupakan variabel klinis yang penting untuk memprediksi outcome maternal dan perinatal. Onset awal PE (Early Onset Preeclampsia (EOSPE)) menunjukkan resiko maternal tambahan, dimana mortalitas maternal 20 kali lipat lebih tinggi pada 32 minggu gestasi sampai masa munculnya PE (MacKay A.P., et al., 2007). Data menunjukkan bahwa onset awal PE secara kualitatif merupakan penyakit yang berbeda. Hal ini didasari oleh observasi bahwa patofisiologi pada onset wala PE berbeda dari onset akhir penyakit dalam hal fungsi neutrofil (Von Dadelszen P., et al., 2002) dan level sitokin (Vince G.S., et al., 1995; Von Dadelszen P., et al., 2002; Opsjon S.L., et al., 1993). Terdapat pula sejumlah bukti epidemiologik yang menunjukkan bahwa onset awal PE (didefinisikan sebagai onset yang terjadi lebih cepat dari 28 minggu) berkaitan dengan resiko rekurensi pada masa kehamilan (Sibai B.M., et al., 1991), dan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular dan kematian. Proses melahirkan

pada waktu kurang dari 37 minggu gestasi pada kehamilan PE menyebabkan peningkatan resiko kematian akibat penyakit kardiovaskular 7,1 sampai 8,1 kali lipat. Terlebih lagi, konkurensi restriksi pertumbuhan intrauterine (berat lahir terendah), pre-eklampsia, kelahiran prematur (<37 minggu gestasi) dapat mempengaruhi rasio faktor resiko kematian akibat kardiovaskular 16,1 (95% confidence interval 3.6,72.6) dibandingkan dengan kehamilan normotensi dengan kelahiran prematur (Sibai B.M., et al., 1986; Sibai B.M., et al., 1761; Smith G.C., et al., 2001; Irgens H.U., et al., 2001; Roberts D.M., et al., 2001).

Morbiditas dan mortalitas perinatal bersifat dependen terhadap usia gestasional. Selama masa fetus diploid, usia gestasi merupakan determinan utama outcome perinatal (Magee L.A., 1999; Sibai B.M., et al., 1994). 50% probabilitas kelahiran fetus pada wanita PE dapat berhasil hanya pada masa gestasi lebih dari 27 minggu dan atau berat lahir sama dengan atau lebih besar dari 600 g (Von Dadelzen P., et al., 2002). Onset awal PE merupakan prediktor penting terhadap kasus restriksi pertumbuhan intrauterine (Xiong X., et al., 2002). Fakta menunjukkan bahwa restriksi pertumbuhan intrauterine merupakan sebuah fungsi PE yang muncul sebelum 37 minggu gestasi, dan terdapat peningkatan berat bayi pada wanita PE yang melahirkan setelah 37 minggu gestasi (Xiong X., et al., 2000). Sehingga berdasarkan uraian

tersebut diatas, maka onset awal PE dapat menunjukkan data beragam yang menunjukkan perubahan kondisi PE berasal dari kehamilan normotensi.

Onset awal PE dapat disebabkan oleh faktor plasenta, sedangkan onset akhir PE (Late-Onset Preeclampsia (LOSPE)) disebabkan oleh faktor maternal dan merupakan onset yang terjadi diatas 34 minggu gestasi, disebut juga hipertensi gestasional dengan peningkatan output kardiak (model hiperdinamik). Hipotesis ini didasarkan oleh beragam eksperimen yang menemukan asosiasi antara onset awal PE dengan lesi plasenta, PIGF, sFLT-1, dan STBM, tapi tidak memiliki hubungan dengan onset akhir PE (Esterling T.R., et al., 1992; Sibai B.M., et al., 2008; Wikstrom A.K., et al., 2007).

3. EPIDEMIOLOGI

Kondisi hipertensi kehamilan dapat berupa pre-eklampsia-eklampsia, hipertensi kronik (hipertensi primer, maupun hipertensi sekunder yang disebabkan oleh insufisiensi renal, penyakit endokrin, dan penyebab lain), hipertensi kronik dengan superimposed preeklampsia, dan hipertensi transien. Pre-eklampsia yang merupakan bagian dari kondisi hipertensi dalam kehamilan adalah gangguan multiorgan pada kehamilan yang sangat berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas maternal dan perinatal. Komplikasi kehamilan berupa pre-eklampsia di

Amerika Serikat mencapai angka 6-11%, dengan insidensi 23,6 kasus per 1000 persalinan, sementara angka pre-eklampsia di negara berkembang dipastikan lebih tinggi daripada angka di Amerika Serikat (Myrtha, 2015).

Data terbaru menyatakan bahwa pre-eklampsia menyebabkan 15,9% kematian ibu di Amerika Serikat dan merupakan penyebab utama angka mortalitas dan morbiditas perinatal. Angka kejadian pre-eklampsia sangat bervariasi antara satu negara dengan negara lainnya. Insidensinya berkisar antara 5-10% dari seluruh kehamilan dan menyebabkan 3-25 kali lipat peningkatan risiko komplikasi obstetri yang berat. Pre-eklampsia dan eklampsia merupakan penyebab dari 30-40% kematian penderita (Tan, Kwek & Yeo, 2006).

Cara untuk memprediksi pre-eklampsia selama awal kehamilan secara klinis dapat memprediksi terjadinya pre-eklampsia awitan dini sebesar 37%, preeklampsia awitan lambat sebesar 20% dengan angka positif palsu 5% (Tan, Kwek, Yeo, 2006).

4. ETIOLOGI DAN FAKTOR RESIKO

Etiologi pre-eklampsia sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Banyak teori-teori yang dikemukakan oleh para ahli yang mencoba menerangkan penyebabnya, namun belum ada teori yang

pasti. Adapun teori-teori tersebut adalah; (Young, Levine & Karumanchi, 2015; Aghamohammadi A, 2011).

1) Peran Prostaglandin dan Tromboksan

Pada pre-eklampsia dan eklampsia didapatkan kerusakan pada endotel vaskuler, sehingga sekresi vasodilatator prostaglandin oleh sel-sel endotelial plasenta berkurang, sedangkan pada kehamilan normal, prostaglandin meningkat. Sekresi tromboksan oleh trombosit bertambah sehingga timbul vasokonstriksi generalisata dan sekresi aldosteron menurun. Akibat perubahan ini menyebabkan pengurangan perfusi plasenta sebanyak 50%, hipertensi dan penurunan volume plasma.

2) Peran Faktor Immunologis

Pre-eklampsia sering terjadi pada kehamilan pertama karena pada kehamilan pertama terjadi pembentukan blocking antibodies terhadap antigen plasenta tidak sempurna. Pada preeklampsia terjadi kompleks imun humoral dan aktivasi komplemen. Hal ini dapat diikuti dengan terjadinya pembentukan proteinuria.

3) Peran Faktor Genetik

Adanya riwayat pre-eklampsia pada ibu, anak perempuan, saudara perempuan dan cucu perempuan, maka perempuan tersebut akan beresiko sebesar 2-5 kali lebih tinggi mengalami pre-

eklampsia dibandingkan bila riwayat tersebut terdapat pada ibu mertua atau saudara ipar perempuannya.

4) Iskemik dari Uterus.

Hal ini terjadi karena penurunan aliran darah di uterus.

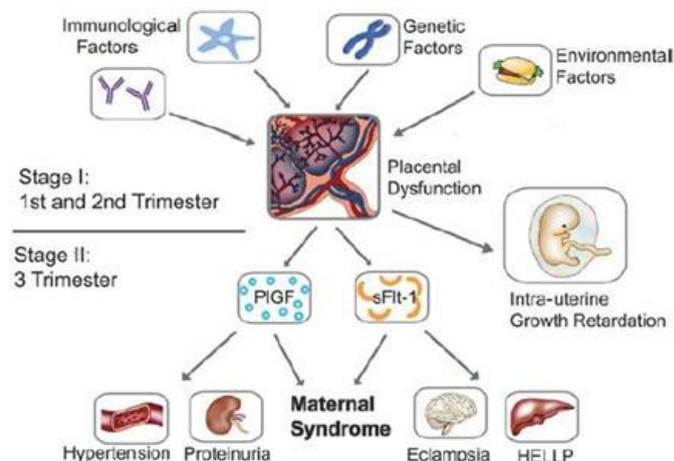
5) Defisiensi kalsium

Kalsium berfungsi membantu mempertahankan vasodilatasi dari pembuluh darah.

6) Disfungsi dan aktivasi dari endotelial.

Kerusakan sel endotel vaskuler maternal memiliki peranan penting dalam patogenesis terjadinya pre-eklampsia.

Fibronektin dilepaskan oleh sel endotel yang mengalami kerusakan dan meningkat secara signifikan dalam darah wanita hamil dengan pre-eklampsia. Kenaikan kadar fibronektin sudah dimulai pada trimester pertama kehamilan dan kadar fibronektin akan meningkat sesuai dengan kemajuan kehamilan.



Gambar 2.1 Mekanisme yang diteliti dapat menyebabkan preeklampsia dan komplikasinya, eklampsia dan sindrom HELLP (Verlohren, 2012).

Risiko terjadinya pre-eklampsia meningkat 2-4 kali jika pasien memiliki riwayat penyakit dan meningkat 7 kali apabila mengalami pre-eklampsia pada kehamilan sebelumnya seperti dapat dilihat pada Tabel 2.1. Kehamilan kembar juga merupakan faktor risiko tambahan, kehamilan kembar tiga memiliki risiko yang lebih besar dibandingkan kehamilan kembar dua. Faktor risiko penyakit kardiovaskular memiliki hubungan dengan peningkatan terjadinya pre-eklampsia. Selain itu, usia maternal diatas 40 tahun, diabetes, obesitas dan memiliki hipertensi juga merupakan faktor risiko pre-eklampsia. Peningkatan prevalensi hipertensi kronis dan penyakit komorbid lainnya pada wanita usia diatas 35 tahun dapat menjelaskan peningkatan frekuensi terjadinya pre-eklampsia pada wanita dengan usia tua. Insidensi pre-eklampsia berdasarkan perbedaan ras sulit dinilai karena dipengaruhi oleh faktor sosioekonomi dan kultural. Perlu diingat bahwa kebanyakan pre-eklampsia terjadi pada wanita nullipara yg sehat tanpa faktor risiko yg jelas (ACOG, 2013 ; Myrtha, 2015 ; Young, Levine & Karumanchi, 2015).

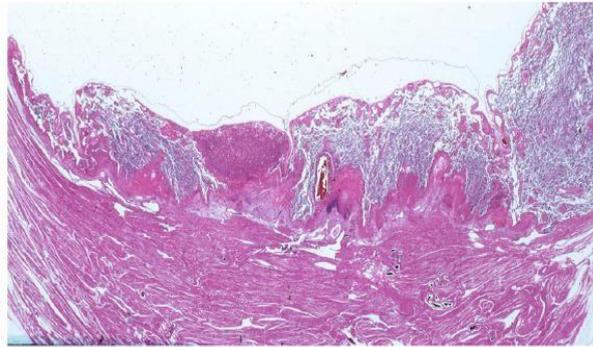
Tabel 2.1. Faktor Risiko Pre-eklampsia (ACOG, 2013)

BOX 3-1. Risk Factors for Preeclampsia ⇐
<ul style="list-style-type: none">• Primiparity• Previous preeclamptic pregnancy• Chronic hypertension or chronic renal disease or both• History of thrombophilia• Multifetal pregnancy• In vitro fertilization• Family history of preeclampsia• Type I diabetes mellitus or type II diabetes mellitus• Obesity• Systemic lupus erythematosus• Advanced maternal age (older than 40 years)

5. PATOGENESIS PRE-EKLAMPSIA

Pre-eklampsia merupakan sindrom sistemik pada kehamilan yang berasal dari plasenta. Hal ini diketahui disebabkan oleh tidak adekuatnya invasi sitotrofoblas, diikuti oleh disfungsi endotel maternal yang luas. Pada awal kehamilan, sel sitotrofoblas menginvasi arteri spiralis uterus, mengganti lapisan endothelial dari arteri tersebut dengan merusak jaringan elastis medial, muskular, dan neural secara berurutan. Sebelum trimester kedua kehamilan berakhir, arteri spiralis uteri dilapisi oleh sitotrofoblas, dan sel endotel tidak lagi ada pada bagian endometrium atau bagian superfisial dari miometrium. Proses remodeling arteri spiralis uteri menghasilkan pembentukan sistem arteriolar yang rendah tahanan serta mengalami peningkatan suplai volume darah yang signifikan untuk kebutuhan pertumbuhan janin (Levine et al, 2004).

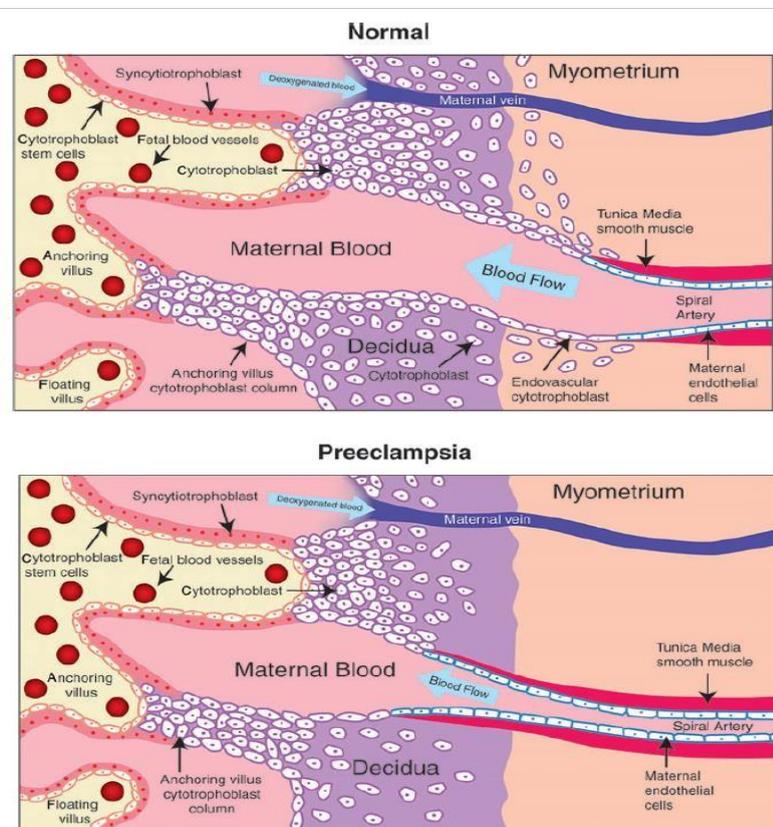
Uterus with placenta *in situ*
Uterine arteries injected with Indian ink



Gambar 2.2. Uterus dengan plasenta *in situ*. (Brosens, 2017)

Pada awal perkembangan plasenta yang normal, sitotrofoblas ekstravili menyerang arteri spiralis uterus desidua dan miometrium. Sel-sel janin invasif ini menggantikan lapisan endotel pembuluh-pembuluh rahim, mentransformasi mereka dari pembuluh-pembuluh kecil yang resisten menjadi pembuluh-pembuluh kapasitas kaliber berkaliber tinggi. Transformasi vaskular ini memungkinkan peningkatan aliran darah uterus yang diperlukan untuk menopang janin melalui kehamilan. Pada pre-eklampsia, transformasi ini tidak lengkap. Invasi sitotrofoblas pada arteri terbatas pada desidua superfisial, dan segmen miometrium tetap sempit. Fisher et al. telah menunjukkan bahwa dalam perkembangan plasenta yang normal, sitotrofoblas invasif menurunkan regulasi ekspresi molekul adhesi yang merupakan karakteristik dari asal sel epitel mereka dan mengadopsi fenotip

adhesi permukaan sel endotel, suatu proses yang disebut pseudovasculogenesis atau mimikri vaskular. Pada pre-eklampsia, sitotrofoblas tidak mengalami peralihan integrin sel-permukaan dan molekul adhesi, dan mereka gagal menginvasi arteri spiralis miometrium secara adekuat (Maynard, 2008; Brosens, 1972; Wolf, 1974).



Gambar 2.3. Kelainan plasenta pada pre-eklampsia (Maynard, 2008)

Pada pre-eklampsia, invasi arteri spiralis uteri hanya terbatas pada bagian desidua proksimal, dengan 30%-50% arteri spiralis dari placenta dari proses remodeling trofoblas endovaskuler. Segmen miometrium dari arteri tersebut secara

anatomis masih intak dan tidak dilatasi. Rerata diameter eksternal dari arteri spiralis uteri pada ibu dengan pre-eklampsia adalah 1,5 kali lebih kecil dari diameter arteri yang sama pada kehamilan tanpa komplikasi. Kegagalan dalam proses remodeling vaskuler ini menghambat respon adekuat terhadap kebutuhan suplai darah janin yang meningkat yang terjadi selama kehamilan (Levine et al, 2004).

Kegagalan invasi trofoblas pada pre-eklampsia menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenta, sehingga menghasilkan plasenta yang mengalami iskemi progresif selama kehamilan. Selain itu, plasenta pada ibu dengan pre-eklampsia menunjukkan peningkatan frekuensi infark plasenta dan perubahan morfologi yang dibuktikan dengan proliferasi sitotrofoblas yang tidak normal. Bukti empiris lain yang mendukung gagasan bahwa plasenta merupakan etiologi dari pre-eklampsia adalah periode penyembuhan pasien yang cepat setelah melahirkan (Yelumalai, 2010).

Jaringan endotel vaskuler memiliki beberapa fungsi penting, termasuk diantaranya adalah fungsi pengontrolan tonus otot polos melalui pelepasan substansi vasokonstriktor dan vasodilator, serta regulasi fungsi anti koagulan, anti platelet, fibrinolisis melalui pelepasan faktor yang berbeda. Hal ini menyebabkan munculnya gagasan bahwa pelepasan faktor dari

plasenta yang merupakan respon dari iskemi menyebabkan disfungsi endotel pada sirkulasi maternal. Data dari hasil penelitian mengenai disfungsi endotel sebagai patogenesis awal pre-eklampsia menunjukkan bahwa hal tersebut kemungkinan merupakan penyebab dari pre-eklampsia, dan bukan efek dari gangguan kehamilan tersebut. Selanjutnya, pada ibu dengan pre-eklampsia, faktor gangguan kesehatan pada ibu yang sudah ada sebelumnya seperti hipertensi kronis, diabetes, dan hiperlipidemia dapat menjadi faktor predisposisi atas kerusakan endotel maternal yang lebih lanjut (Uzan, 2011).

Penelitian menunjukkan adanya kuantitas faktor antiangiogenik yaitu soluble-fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) dan soluble endoglin (sEng) yang dikeluarkan oleh plasenta ke darah ibu, menyebabkan disfungsi endotel yang luas sehingga terjadi hipertensi, proteinuria dan manifestasi sistemik pre-eklampsia lainnya. Dasar molekul untuk disregulasi plasenta dari faktor patogen ini belum diketahui dengan jelas. Peran protein antiangiogenik pada perkembangan awal pembuluh darah plasenta dan invasi trofoblas baru akan diteliti. Hipoksia merupakan regulator yang penting. Sebagai tambahan, gangguan aksis renin-aldosteron-angiotensin II, stress oksidatif yang berlebihan, gangguan adaptasi sistem imun dan kerentanan genetik dapat

mengkontribusi terhadap patogenesis pre-eklampsia (Yelumalai, 2010; Maynard, 2003).

a. Peran plasenta (Yelumalai, 2010 ; Uzan, 2011 ; Sela et al, 2008)

Plasenta penting untuk perkembangan dan remisi pre-eklampsia. Pentingnya peran plasenta ditunjukkan pada kasus mola hidatidosa. Wanita dengan mola hidatidosa dimana tidak dijumpai fetus, dapat terjadi pre-eklampsia. Hal ini menunjukkan bahwa plasenta dibutuhkan untuk perkembangan pre-eklampsia. Pada kasus pre-eklampsia dengan kehamilan ektrauterin, lahirnya fetus tidak cukup; gejala dapat bertahan hingga plasenta dilahirkan. Pada kasus pre-eklampsia postpartum berhubungan dengan fragmen plasenta yang tersisa dan kondisi pasien akan membaik setelah kuretase. Pre-eklampsia berat berhubungan dengan hipoperfusi plasenta dan iskemia. Adapun temuan yang diperoleh adalah aterosklerosis akut, suatu lesi obstruksi vaskular difus yang terdiri atas deposisi fibrin, penebalan tunika intima, nekrosis, aterosklerosis dan kerusakan endotel. Infark plasenta, kemungkinan disebabkan oleh oklusi arteri spiralis, merupakan analisis patologi yang paling sering dijumpai. Arteri uterina yang abnormal pada Doppler menunjukkan adanya penurunan perfusi uteroplasenta, umumnya dijumpai sebelum onset pre-eklampsia. Keparahan plasenta secara patologi berkorelasi dengan

keparahan penyakit, walaupun temuan ini tidak bersifat universal.

b. Perkembangan Vaskular Plasenta (Uzan, 2011)

Oleh karena plasenta memiliki peran penting pada patogenesis pre-eklampsia, penelitian berfokus pada hubungan antara perkembangan abnormal vaskular plasenta dan perkembangan pre-eklampsia. Selama perkembangan awal plasenta normal, ekstravili sitotrofoblas masuk ke arteri spiralis pada desidua dan miometrium. Invasi sitotrofoblas ini menggantikan lapisan endotel arteri spiralis maternal, mengubahnya dari pembuluh darah kecil, resisten tinggi menjadi pembuluh darah besar, kapasitas besar yang mampu memberikan perfusi plasenta adekuat untuk menutrisi fetus. Pada pre-eklampsia, transformasi ini menjadi tidak lengkap. Invasi sitotrofoblast arteri spiralis terbatas pada desidua superfisial, dan segmen miometrium menjadi sempit. Sekelompok peneliti mengungkapkan bahwa apabila dijumpai molekul adhesi untuk ekspresi sitotrofoblas berarti terdapat plasenta abnormal yang biasanya dijumpai pada plasenta pre-eklampsia. Selama perkembangan plasenta normal, sitotrofoblas menjalani pseudovaskulogenesis atau vaskular mimikri yang dianggap sebagai fenotip endotel. Pseudovaskulogenesis terjadi pada down-regulation molekul

adhesi dan fenotip endothelial cell-surface adhesion. Pada pre-eklampsia, sitotrofoblas tidak mengalami perubahan molekul sel permukaan sehingga menyebabkan ketidakmampuan invasi arteriol spiral miometrium secara efektif.

Faktor angiogenik dianggap penting dalam perkembangan vaskular plasenta. Reseptor Flt-1 (juga dikenal sebagai vascular endothelial growth factor receptor 1/VEGFR-1), VEGFR-2, Tie-1 dan Tie-2 penting untuk perkembangan vaskular plasenta normal. Gangguan pada regulasi dan signaling jalur angiogenik menyebabkan invasi sitotrofoblas yang tidak adekuat, terjadi pada kasus preeklampsia. Penelitian rekayasa genetika pada tikus menunjukkan adanya delesi gen yang menyebabkan defek vaskulogenesis plasenta dan mortalitas awal embrio.

Pada manusia, ligan dan reseptor VEGF diekspresikan oleh jaringan plasenta pada trimester pertama. Invasi sitotrofoblas mengekspresikan VEGF, suatu growth factor plasenta (Placenta Growth Factor/ PlGF) dan VEGFR-1; ekspresi protein ini dapat dijelaskan pada pemeriksaan imunohistokimia.

sFlt-1 menunjukkan penurunan invasi sitotrofoblas in vitro. Pada kehamilan normal, kadar sFlt-1 stabil selama trimester 1 dan 2, kemudian meningkat stabil diawal usia kehamilan 33-36

minggu. Peningkatan kadar sFlt-1 sejalan dengan kadar PIGF bebas yang menurun pada trimester akhir kehamilan normal. Hal ini menunjukkan adanya pergeseran antiangiogenik fisiologis pada plasenta dari trimester awal hingga trimester akhir, sesuai dengan selesainya fase angiogenik plasenta. Gangguan jalur angiogenik ini pada awal kehamilan menyebabkan invasi sitotrofoblas yang tidak adekuat, seperti pada kasus pre-eklampsia. Pada penelitian ekspresi gen dari biopsi vilus korionik pada wanita dengan usia gestasi 11 minggu yang kemudian mengalami preeklampsia, menunjukkan bahwa adanya gangguan pada faktor angiogenik, termasuk upregulation sFlt-1. Pada trimester ketiga, sFlt-1 plasenta diproduksi berlebihan yang menunjukkan derajat keparahan iskemia plasenta dan berakumulasi di darah maternal serta berefek pada organ-organ. Namun, pada penelitian in vivo tentang peran sFlt-1 pada plasenta masih kurang. sFlt-1 dan transforming growth factor beta (TGF- β) memiliki korelasi negatif dengan invasi sitotrofoblas. TGF- β meningkat pada plasenta preeklampsia. Pada kehamilan normal, kadar TGF- β menurun pada usia kehamilan 9 minggu, tetapi meningkat pada plasenta preeklampsia. Hambatan aktivitas TGF- β dengan antibodi dapat meningkatkan aktivitas invasi trofoblas ex vivo. Caniggia et al memberikan hipotesis bahwa gagalnya downregulate TGF- β

menyebabkan invasi trofoblas dan preeklampsia. Hal yang sama juga dijumpai pada endoglin, reseptor untuk TGF- β , memiliki korelasi negatif dengan invasi sitotrofoblas.

Hambatan pada endoglin dengan antibodi yang spesifik juga meningkatkan diferensiasi trofoblas dan invasi *ex vivo*. Oleh karena itu, kemungkinan untuk sEng diproduksi oleh plasenta merupakan mekanisme kompensasi untuk membatasi efek endoglin pada membran atau permukaan. Pada preeklampsia, produksi endoglin yang berlebihan menyebabkan peningkatan sEng pada sirkulasi maternal. sEng bersamaan dengan sFlt-1 bertanggung jawab terhadap

6. Patogenesis pre-eklampsia secara molekuler

Sejumlah mekanisme berkontribusi pada patogenesis pre-eklampsia. Masih belum jelas apakah jalur patogenesis yang sudah diketahui saling berhubungan, memiliki efek sinergis atau bekerja secara independen (Fisher dan McMaster, 2009).

Ketidakseimbangan faktor angiogenik memiliki peran penting dalam patogenesis preeklampsia. Peningkatan ekspresi sFlt-1 berhubungan dengan penurunan signaling PlGF dan VEGF. Penelitian menunjukkan bahwa pada pasien dengan pre-eklampsia berat, dijumpai penurunan signifikan kadar PlGF dan VEGF bebas dan kadar sFlt-1 meningkat secara signifikan. VEGF menstabilkan

sel endotel pada pembuluh darah matur dan penting dalam mempertahankan endothelium di ginjal, hati dan otak.

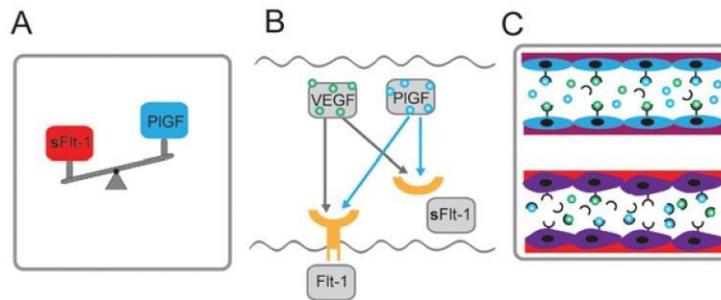
Salah satu reseptor utama VEGF adalah sFlt-1. sFlt-1 merupakan varian reseptor membran VEGF, terdiri atas domain extracellular ligand-binding tanpa transmembran dan domain pensinyalan intraseluler; disekresi utama oleh sinsitiotrofoblas ke sirkulasi maternal. sFlt-1 juga dapat ditemukan pada monosit. sFlt-1 menghambat VEGF dan PlGF dengan mengikat keduanya pada sirkulasi darah dan mencegah interaksi dengan reseptor endogen. Ekspresi plasenta sFlt-1 meningkat pada pre-eklampsia dan berhubungan dengan peningkatan sFlt-1 yang bebas pada sirkulasi maternal. Beberapa penelitian menyatakan bahwa adanya peningkatan sFlt-1 bebas lebih dahulu terjadi dibandingkan onset gejala klinis penyakit serta berhubungan dengan keparahan penyakit. Efek pemberian sFlt-1 secara in vivo yaitu vasokonstriksi dan disfungsi endotel.

Maynard et al menunjukkan bahwa sFlt-1 eksogen yang diberikan secara sistemik pada tikus yang hamil dan tidak hamil dapat menyebabkan sindrom menyerupai pre-eklampsia dengan manifestasi klinis seperti proteinuria, hipertensi dan endoteliosis glomerular. Varian sFlt-1 yang baru telah ditemukan yaitu sFlt-1-14 yang merupakan inhibitor poten VEGF. sFlt-1-14 (dikenal juga dengan sFlt-1-e15a) merupakan inhibitor VEGF utama yang

diproduksi oleh sel endotel manusia. sFlt-1-14 berakumulasi pada sirkulasi selama kehamilan dan dapat memicu kerusakan endotel pada target organ pre-eklampsia seperti digambarkan pada Gambar 2.1 (Ahmed, 2011).

Etiologi peningkatan sFlt-1 pada preeklampsia masih belum diketahui. Meskipun plasenta tampaknya menjadi sumber utama sirkulasi sFlt-1, sumber lain, seperti sel mononuklear yang diaktifkan, juga dapat berkontribusi pada peningkatan tingkat sirkulasi. Sedangkan peran sFlt-1 dalam menginduksi sindrom maternal cukup dipahami dengan baik, tindakannya dalam plasenta masih belum diketahui. sFlt-1 menghambat migrasi trofoblas dan diferensiasi in vitro dan oleh karena itu telah dihipotesiskan untuk bertanggung jawab setidaknya sebagian untuk kelainan plasenta yang dicatat pada pre-eklampsia. Sangat menarik bahwa tingkat sirkulasi ibu dari sFlt-1 meningkat menjelang akhir kehamilan, meskipun tidak sejauh yang terlihat pada pre-eklampsia. Sangat menggoda untuk berhipotesis bahwa produksi 'normal' dari protein antiangiogenik ini adalah cara alami untuk memperlambat dan membalik angiogenesis plasenta yang menandai kehamilan mamalia. Namun, bukti in vivo untuk hipotesis ini kurang. Mengingat bahwa sFlt-1 menjadi meningkat menjelang waktu penyakit klinis (biasanya pada paruh terakhir kehamilan), faktor lain yang merusak plasentasi di awal kehamilan dapat menyebabkan iskemia plasenta/

hipoksia yang pada gilirannya menyebabkan sFlt-1 upregulation. Memang, sFlt-1 diregulasi sebagai respons terhadap hipoksia in vitro (Karumanchi, 2007; Schnettler, 2013).



Gambar 2.4. Efek dari ekspresi faktor angiogenik dan anti angiogenik yang berubah dalam pre-eklampsia. (Verlohren, 2012)

VEGF penting untuk mempertahankan stabilitas endotel dan hambatan pada VEGF memiliki peran penting pada patofisiologi preeklampsia. VEGF dibutuhkan untuk perbaikan kapiler glomerulus dan penting dalam mempertahankan kestabilan endothelium. VEGF dieskresikan oleh podosit glomerulus dan reseptor VEGF berada pada sel endotel glomerulus. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terapi anti-VEGF yang diberikan ke hewan dewasa dapat menyebabkan kerusakan endotel glomerulus, sehingga terjadi proteinuria. Pada penelitian tentang pengobatan kanker dengan anti-VEGF, hampir semua subjek penelitian mengalami proteinuria, hipertensi dan kerusakan endotel glomerulus. Endotelium yang fenestrated dijumpai pada glomerulus, pleksus koroidalis dan sinusoid hepar, yang merupakan target

organ pada pre-eklampsia. Dengan demikian, defisiensi VEGF, yang dipicu oleh antibody anti-VEGF, delesi gen atau kelebihan sFlt-1 mungkin berperan dalam terjadinya proteinuria dan endoteliosis glomerulus (Ahmed, 2011).

PlGF memiliki struktur yang sama dengan VEGF-A dan juga merupakan faktor pertumbuhan angiogenik yang poten, yang dianggap mengamplifikasi pensinyalan VEGF dengan menggeser VEGF dari reseptor Flt-1 serta memudahkan PlGF untuk berikatan pada reseptor domain kinase (RDK) atau VEGFR-2. PlGF memiliki 4 isoform yang memiliki ukuran berbeda-beda. PlGF-1 dan PlGF-2 diyakini merupakan isoform yang utama, terdiri atas PlGF-1 dan PlGF-2 yang memiliki 131 dan 152 residu asam amino. PlGF merupakan protein dimer dan monomer yang terikat oleh ikatan disulfida. Masing-masing monomer PlGF memiliki 8 residu sistein dan 2 diantaranya dihubungkan oleh ikatan disulfida antara monomer-monomer.

PlGF juga dapat membentuk heterodimer dengan VEGF, terutama ketika kedua protein tersebut diekspresikan pada sel yang sama (Elmer, 2015; Tayade, 2007).

Sel endometrium ibu manusia juga mengekspresikan PlGF dan VEGF. VEGF diekspresikan oleh kelenjar endometrium dan makrofag, sedangkan sel uterus NK (uNK) mengekspresikan PlGF dan VEGF. Sel-sel uNK adalah subset limfosit endometrium

yang berlimpah yang ditemukan secara transien selama desidualisasi endometrium pada akhir siklus menstruasi dan pada awal kehamilan. Baru-baru ini, sel-sel NK manusia terbukti berbeda dari sel-sel darah oleh kemampuan mereka untuk menghasilkan faktor angiogenik aktif biologis, termasuk PIGF, dan untuk mempromosikan invasi trofoblas. VEGF-C, sebuah molekul yang penting untuk diferensiasi sel endotel limfatik, dan NK, mitogen sel endotelial, diekspresikan oleh sel-sel NK manusia. Studi genetik lebih lanjut menunjukkan bahwa hubungan mempromosikan aktivasi sel NK manusia menurunkan risiko pre-eklampsia. Tingkat rendah PIGF telah disarankan sebagai alat diagnostik yang berguna untuk sindrom ini sebelum manifestasi klinis (Tayade, 2007; Saffer, 2013).

PIGF diekspresikan oleh sel endothelial, trofoblas, monosit dan sel eritroid. Faktor transkripsi glial cell missing 1 (GCM1) merupakan faktor transkripsi PIGF pada trofoblas. Hipoksia memicu degradasi GCM1, sehingga menyebabkan penurunan ekspresi PIGF. Selain itu, faktor transkripsi MTF-1 telah dilaporkan meregulasi ekspresi PIGF pada sel trofoblas. Serupa dengan GCM1, ekspresi MTF-1 menurun akibat hipoksia yang disebabkan oleh penurunan ekspresi PLGF (Elmer, 2015).

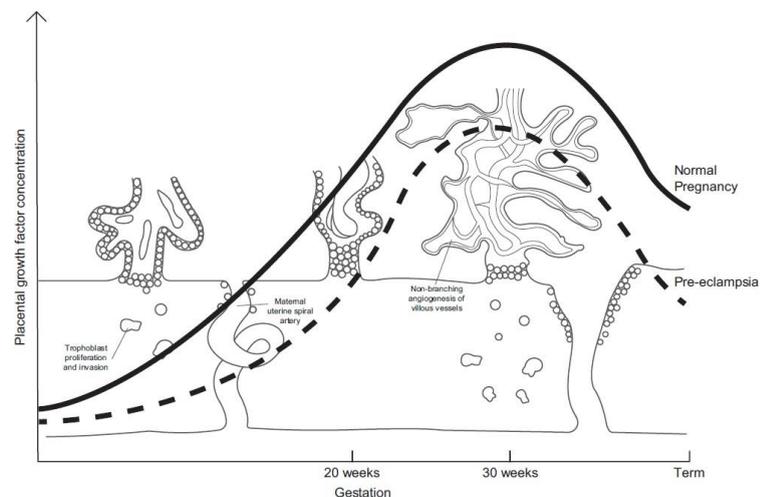
PIGF menstimulasi angiogenesis pada kondisi iskemia, inflamasi dan penyembuhan luka serta dapat menyebabkan

terjadinya aterosklerosis. Selama kehamilan, inhibisi pada PIGF dan VEGF akan menyebabkan terjadinya sindrom seperti pre-eklampsia, mengindikasikan bahwa hambatan pada PIGF juga penting pada patogenesis sFlt-1 yang memicu disfungsi endotel. Perubahan pada PIGF tercatat sering terjadi cepat pada wanita yang akan mengalami pre-eklampsia, menunjukkan bahwa kadar PIGF yang sangat rendah merupakan faktor risiko yang penting (Khan, 2005; Knuth, 2014).

PIGF terkait dengan kelangsungan hidup dan jalur angiogenesis melalui phosphatidylinositol 3-kinase, hilir reseptor VEGF-1. PIGF juga secara signifikan meningkatkan regulasi aktivitas sinyal-ditaur ekstraseluler kinase (ERK)-1 dan ERK-2 dalam sel-sel endotel. Selain itu, PIGF mengaktifkan ERK1/ 2 kinase, yang terkait dengan kelangsungan hidup dan proliferasi sel. Aktivasi ERK di plasenta sangat penting untuk perkembangan vaskular. Tikus di mana gen yang mengkodekan anggota jalur ini dirusak sering menunjukkan kematian embrio karena perkembangan abnormal plasenta. Dengan demikian, ada kemungkinan bahwa ekspresi abnormal PIGF selama kehamilan mempengaruhi fungsi trofoblas sebanyak vaskularisasi di tempat tidur plasenta (Kang, 2014; Athanassiades, 1998).

PIGF serum dan urin ditemukan menurun pada wanita baik pada saat diagnosis dengan pre-eklampsia dan jauh sebelum

onset sindrom. Kekurangan dalam PIGF mungkin karena kombinasi penurunan ekspresi PIGF dan penurunan PIGF bebas karena berikatan dengan sFlt-1, yang meningkat pada wanita yang terkena. Pada awal kehamilan, konsentrasi PIGF lebih rendah pada wanita yang kemudian mengembangkan



Gambar 2.5. Konsentrasi PIGF yang bersirkulasi meningkat secara bertahap selama kehamilan untuk mencapai puncak pada kehamilan ~ 30 minggu (Chau, 2017)

Namun, menuju penyelesaian kehamilan, ada hubungan timbal balik antara sFlt-1 dan PIGF dengan meningkatnya level total (bebas dan terikat ke VEGF atau PIGF) sFlt-1 dan tingkat PIGF bebas yang lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa pada paruh terakhir kehamilan, konsentrasi PIGF rendah terjadi terutama karena pelepasan PIGF oleh sFlt-1 (Chau, 2017; Duhig, 2014).

PIGF yang bersirkulasi rendah mungkin merupakan konsekuensi dari kejadian awal yang abnormal pada plasentasi dan

faktor yang berkontribusi untuk pertumbuhan abnormal yang berlanjut selama paruh terakhir kehamilan. Hipotesis bahwa PIGF adalah indikator plasentasi abnormal didukung oleh pengamatan bahwa wanita tanpa pre-eklampsia yang melahirkan kecil untuk bayi usia kehamilan juga memiliki PIGF rendah pada awal kehamilan. Data mengenai ekspresi PIGF dalam jaringan plasenta bertentangan. Ekspresi PIGF dipostulasikan untuk diturunkan karena penekanan oleh hipoksia plasenta persisten akibat sirkulasi uteroplasenta yang kurang berkembang. Namun, penelitian juga menunjukkan peningkatan atau tidak ada perubahan dalam ekspresi PIGF di jaringan plasenta pra-eklampsia. Peraturan ekspresi PIGF tidak jelas, tetapi beberapa mekanisme telah dieksplorasi seperti stres retikulum endoplasma dan perubahan epigenetik yang mengubah efek faktor transkripsi hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1- α), meskipun peran HIF1- α dalam pertumbuhan trofoblas diperdebatkan. Peradangan juga dapat mempengaruhi ekspresi PIGF karena konsentrasi PIGF meningkat pada sepsis (Chau, 2017; Duckworth, 2016).

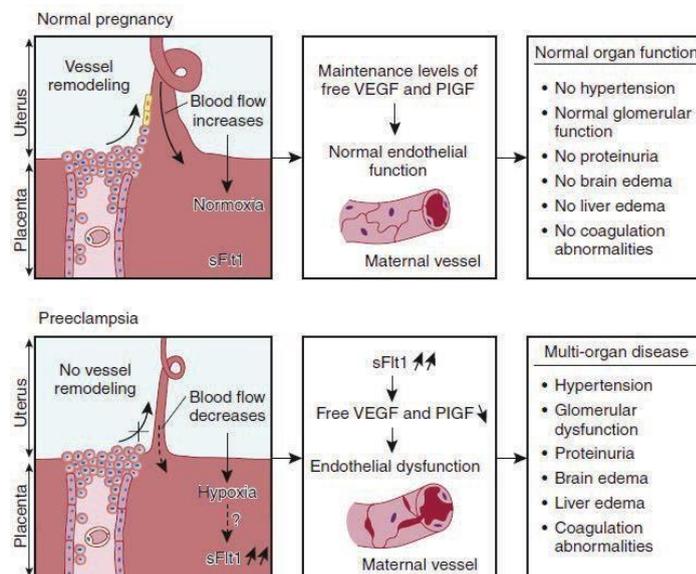
Endoglin (Eng) juga disebut sebagai CD105 merupakan protein transmembran terglykosilasi yang bekerja sebagai reseptor beberapa anggota protein TGF- β . Endoglin diekspresikan oleh sel endotel dan sinsitiotrofoblas. Endoglin diekspresikan secara berlebihan selama preeklampsia. Ekspresi mRNA endoglin pada

villi korion pada usia kehamilan 11-14 minggu dapat meningkat pada wanita yang mengalami pre-eklampsia. Temuan ini menunjukkan adanya peningkatan yang dapat memicu terjadinya pre-eklampsia awitan dini. Perkembangan plasenta selama awal kehamilan yang normal berada dalam kondisi tekanan oksigen yang rendah hingga usia kehamilan 10-12 minggu. Saat itu, rongga intravilli dipenuhi oleh darah ibu dan kadar oksigen mulai meningkat.

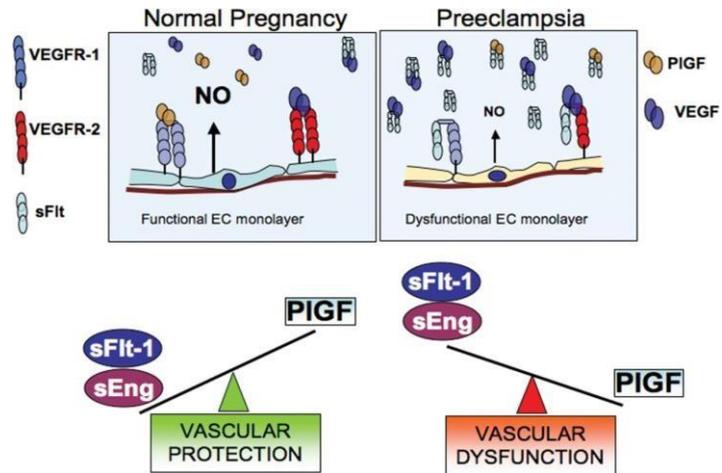
Kadar endoglin yang tinggi dapat dijumpai pada tahap awal gestasi ketika kadar oksigen masih rendah, tetapi pada tahap akhir kadar endoglin mulai menurun. Namun, pada plasenta pasien preeklampsia, pelepasan soluble endoglin (sEng) pada kondisi hipoksia (2% tekanan oksigen) pada trofoblas dapat dijumpai lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan normal. Hal ini membuktikan bahwa kondisi hipoksia memicu ekspresi endoglin dan memiliki peran penting dalam patogenesis preeklampsia (Roque & Novoa, 2014). sEng meningkat secara signifikan pada preeklampsia dengan pola yang sama seperti sFlt-1. sEng mengamplifikasi kerusakan vaskular yang dimediasi oleh sFlt-1, menyebabkan sindrom seperti preeklampsia berat dengan manifestasi klinis sindrom HELLP. Ekspresi berlebihan sFlt-1 dan sEng akan memicu vasospasme fokal, hipertensi, endoteliosis pleksus koroidalis dan peningkatan permeabilitas vaskular dengan edema otak. Efek ini dapat dimediasi oleh nitric oxide (NO) yang menyebabkan

vasodilatasi. Kadar sEng bebas meningkat beberapa minggu sebelum onset pre-eklampsia. Kadar sEng jga meningkat pada kehamilan dengan usia gestasi kecil, namun tidak berhubungan dengan terjadinya pre-eklampsia (Khan, 2005). Peningkatan kadar protein angiogenesis bebas/ faktor dalam serum atau plasma ibu selama kehamilan dapat membedakan kehamilan normal dari preeklampsia seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.6. dan Gambar2.7 (Myrtha, 2015; Yelumalai, 2010).

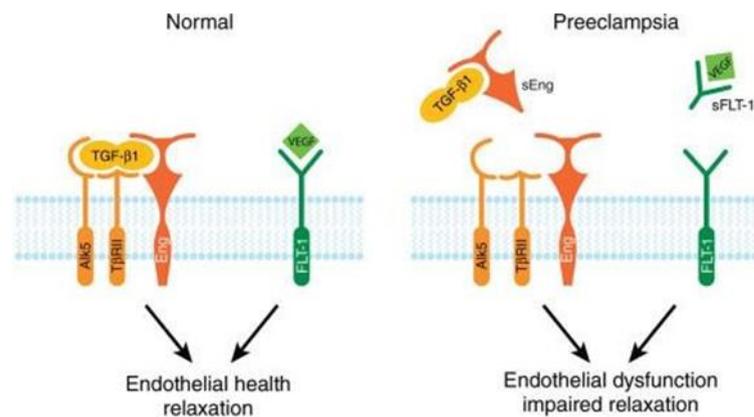
Pre-eklampsia dibandingkan pada wanita hamil normal, tetapi tingkat sFlt-1 tidak berbeda, menunjukkan bahwa ekspresi PIGF dalam plasenta menurun.



Gambar 2.6. Peranan sFlt-1 pada Pre-eklampsia (Myrtha, 2015).



Gambar 2.7. Perbedaan Kadar Proangiogenik dan Antiangiogenik pada Kehamilan Normal dan Pre-eklampsia (Yelumalai, 2010).



Gambar 2.8. Disfungsi Endotel pada Pre-eklampsia (Yelumalai,2010).

7. MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS

Pemeriksaan klinis dan laboratorium dilakukan untuk menegakkan diagnosis dan menilai keparahan pre-eklampsia. Nyeri kepala, tinnitus, gangguan penglihatan, dan refleks brisk tendon berhubungan dengan edema serebri; oligouria berhubungan dengan gagal ginjal akut; kontraksi uterus, perdarahan pervaginam

hingga abruptio plasenta; muntah pada sindrom HELLP; nyeri epigastrik dan dispnea pada gagal jantung. Eklampsia merupakan komplikasi neurologis utama dari preeklampsia, didefinisikan sebagai episode kejang atau tanda gangguan kesadaran lainnya selama preeklampsia dan tidak dapat dihubungkan dengan kondisi neurologis lainnya. Pemeriksaan klinis yang sebaiknya dilakukan yaitu pengukuran tekanan darah, berat badan, edema (termasuk tanda-tanda edema pulmoner akut dan edema serebri), kardiomiopati dan gagal ginjal akut.

Pemeriksaan laboratorium yang harus diperiksa yaitu darah lengkap, laktat dehidrogenase, hapusan darah untuk menilai schistosit; bilirubin, aspartat transaminase dan alanin transaminase untuk mengidentifikasi sindrom HELLP potensial; elektrolit, ureum dan kreatinin untuk memeriksa gagal ginjal akut atau uremia; proteinuria 24 jam serta *hemorrhagic screening test* (HST). Pemeriksaan lainnya yaitu *ultrasound* fetus dengan velosimetri doppler pada arteri umbilikalis, serebral dan uterina, perkiraan berat fetus, penilaian kondisi fetus menggunakan skor Manning dan pemeriksaan plasenta (Sibai, Dekker dan Kupferminc, 2005).

Meskipun definisi pre-eklampsia berat masih berbeda-beda, beberapa komponen dari definisi yang biasanya diterima yaitu: tekanan darah ibu sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg; gangguan neurologis ibu seperti nyeri kepala

persisten, *phosphene signals*, tinnitus, refleks tendon polikinetik, eklampsia, edema pulmoner akut, proteinuria $\geq 5\text{g/hari}$, oliguria ($< 500\text{ cc/hari}$, kreatinin $>120\ \mu\text{mol/L}$, sindrom HELLP, trombositopenia $<100.000/\text{mm}^3$, dan kriteria fetus terutama *intrauterine growth retardation*, oligohidramnion atau kematian fetus dalam kandungan. Pre-eklampsia ringan dikatakan apabila tekanan darah diastolik $\geq 90\text{mmHg}$ yang diukur pada 2 perhitungan minimal dengan selang 6 jam, digabung dengan proteinuria (≥ 2 kali dijumpai adanya protein pada lab urinalisa, $> 300\text{ mg}$ protein total pada urin 24 jam atau rasio protein kreatinin $> 30\text{ mg/mmol}$) (Yelumalai, 2010). Adapun kriteria diagnostik preeklampsia dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Beberapa gejala klinis meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada preeklampsia, dan jika gejala tersebut dijumpai, akan dikategorikan menjadi kondisi pemberatan pre-eklampsia atau disebut dengan pre-eklampsia berat. Kriteria diagnosis preeklampsia berat dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.2. Kriteria Diagnostik Pre-eklampsia (ACOG, 2013).

Blood pressure	<ul style="list-style-type: none"> • Greater than or equal to 140 mm Hg systolic or greater than or equal to 90 mm Hg diastolic on two occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a woman with a previously normal blood pressure • Greater than or equal to 160 mm Hg systolic or greater than or equal to 110 mm Hg diastolic, hypertension can be confirmed within a short interval (minutes) to facilitate timely antihypertensive therapy
and	
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Greater than or equal to 300 mg per 24 hour urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection) or • Protein/creatinine ratio greater than or equal to 0.3* • Dipstick reading of 1+ (used only if other quantitative methods not available)

Tabel 2.3. Kriteria Pre-eklampsia Berat (ACOG, 2013).

BOX 2-1. Severe Features of Preeclampsia (Any of these findings) ←
<ul style="list-style-type: none">• Systolic blood pressure of 160 mm Hg or higher, or diastolic blood pressure of 110 mm Hg or higher on two occasions at least 4 hours apart while the patient is on bed rest (unless antihypertensive therapy is initiated before this time)• Thrombocytopenia (platelet count less than 100,000/microliter)• Impaired liver function as indicated by abnormally elevated blood concentrations of liver enzymes (to twice normal concentration), severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses, or both• Progressive renal insufficiency (serum creatinine concentration greater than 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease)• Pulmonary edema• New-onset cerebral or visual disturbances

Namun, pada pedoman terbaru dari ACOG, diagnosis pre-eklampsia tidak bergantung lagi pada adanya proteinuria. Apabila tidak ditemukan proteinuria, pre-eklampsia dapat didiagnosa dengan adanya trombositopenia (trombosit < 100.000/mikroliter), gangguan fungsi hati (peningkatan kadar enzim transaminase 2 kali melebihi kadar normal), gangguan ginjal yang baru muncul (peningkatan kadar kreatinin > 1,1 mg/dl atau kadar serum kreatinin 2 kali melebihi normal tanpa adanya penyakit ginjal), edema pulmonal atau gangguan serebral atau penglihatan yang baru muncul. Selain itu, pada beberapa penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa terdapat hanya sedikit hubungan antara proteinuria dengan pre-eklampsia (ACOG, 2013).

8. PENATALAKSANAAN

Pada deteksi awal prenatal, frekuensi kunjungan prenatal meningkat pada trimester ketiga agar dapat mendeteksi terjadinya pre-eklampsia lebih awal. Wanita dengan hipertensi ($\geq 140/90$

mmHg) sering dirawat di rumah sakit selama 2-3 hari untuk mengevaluasi keparahan hipertensi awitan baru. Wanita dengan penyakit kronik harus diobservasi dengan ketat. Sebaliknya, wanita dengan penyakit yang ringan sering disarankan untuk berobat jalan (Cunningham, 2018).

Perawatan di rumah sakit dipertimbangkan pada wanita dengan hipertensi awitan baru terutama pada hipertensi kronik atau hipertensi yang memburuk dan telah dijumpai proteinuria. Hal-hal yang harus dievaluasi selama dirawat di rumah sakit yaitu : (Haddad, 2009)

- a. Pemeriksaan terperinci termasuk gejala klinis yang sering muncul seperti nyeri kepala, gangguan penglihatan, nyeri epigastrik dan peningkatan berat badan yang cepat.
- b. Berat badan saat awal dirawat dan setiap hari selama dirawat.
- c. Analisis proteinuria saat awal dirawat, hari kedua dan ketiga perawatan.
- d. Pemeriksaan tekanan darah saat posisi pasien duduk setiap 4 jam, kecuali tengah malam dan pagi hari.
- e. Pengukuran plasma atau serum kreatinin, hematokrit, platelet dan enzim hati.
- f. Evaluasi ukuran fetus dan volume cairan amnion baik secara klinis atau dengan ultrasonografi.

Pengobatan antihipertensi berguna hanya untuk preeklampsia berat karena terbukti dapat menurunkan risiko komplikasi pada ibu (perdarahan otak, eklampsia atau edema paru akut).

Empat obat antihipertensi yang digunakan sebagai pengobatan hipertensi pada preeklampsia berat yaitu nikardipin, labetalol, clonidine dan dihidralazine. Tidak ada target tekanan darah dan penurunan tekanan darah yang terlalu agresif dapat mengancam fetus. Pengobatan menggunakan 1 jenis obat disarankan sebagai pengobatan lini pertama, diikuti oleh kombinasi terapi apabila terdapat indikasi (Uzan et al., 2011).

Kematangan paru menggunakan kortikosteroid perlu dipertimbangkan. Untuk kematangan paru dapat diberikan bethamethason injeksi dua kali 12 mg/24 jam; pengobatan ini akan mengurangi risiko penyakit membran hialin, perdarahan intraventrikular dan mortalitas neonatal (Uzan et al., 2011).

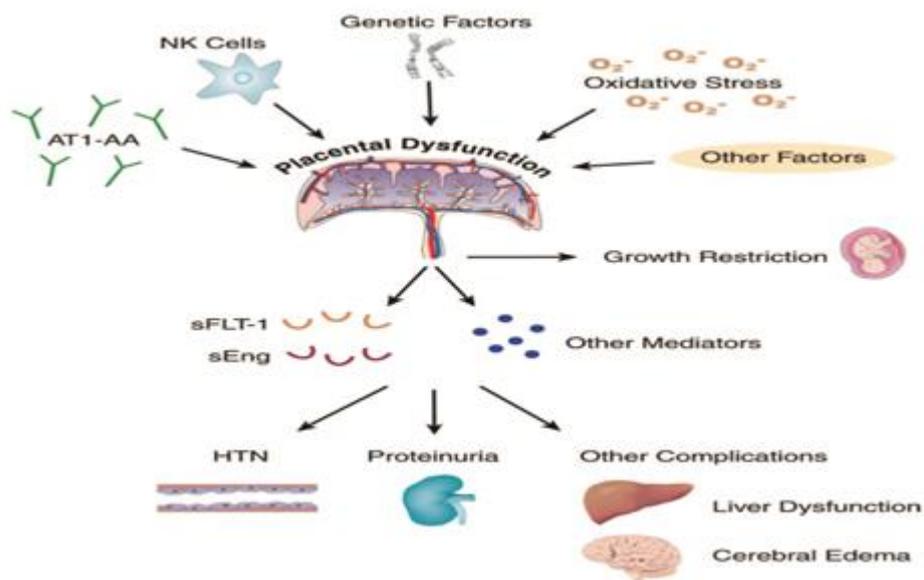
Magnesium sulfat ($MgSO_4$) dapat menjadi bagian dari terapi preeklampsia berat. $MgSO_4$ diindikasikan sebagai terapi kejang pada eklampsia sebagai pencegahan sekunder eklampsia, dapat digantikan oleh diazepam, fenitin dan pethidine. Efikasi $MgSO_4$ dalam menurunkan komplikasi maternal dan neonatal pada eklampsia telah terbukti. $MgSO_4$ diberikan dengan dosis loading 4 gram selama 15-20 menit, dimana dapat berulang dengan dosis

setengah (2 gram) jika kejang kembali muncul, diikuti oleh dosis pemeliharaan sebesar 1 gram/jam selama 24 jam. Pengobatan menggunakan MgSO₄ harus diobservasi di ruang perawatan intensif karena gagal multiorgan dapat terjadi. Observasi MgSO₄ dilakukan dengan pemeriksaan kesadaran dengan Glasgow Score, pemeriksaan refleks tendon, frekuensi nafas >12 per menit dan diuresis >30 ml/jam. Apabila gejala overdosis muncul, maka penghentian infus MgSO₄ harus dilakukan, pertimbangkan pemberian injeksi kalsium glukonas dan pemeriksaan kadar magnesium darah (Experts Guidelines, 2009).

Oksigen 4-6 liter per menit diberikan untuk mengatasi hipoksemia dan asidemia, juga dibutuhkan perawatan kejang untuk melindungi pasien dari kemungkinan cedera serius. Pencegahan risiko aspirasi pneumonia dapat dilakukan dengan membaringkan pasien pada sisi kiri dan setelah kejang, dapat dilakukan aspirasi mulut dan tenggorokan jika perlu. Tindakan perawatan pada penderita yang mengalami kejang dan koma sangat penting dilakukan misalnya meliputi perawatan penderita dalam kamar isolasi, mencegah aspirasi, mengatur pemberian cairan infus dan monitoring produksi urin. Sikap terhadap pasien eklampsia adalah dengan mengakhiri kehamilan tanpa memandang umur kehamilan dan keadaan janin dan persalinan hanya boleh dilakukan apabila keadaan pasien sudah stabil (Cunningham, 2018).

B. FAKTOR KONTRIBUTOR TERHADAP PERKEMBANGAN PRE-EKLAMPSIA

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan protein angiogenik yang berkaitan dengan PE (Gambar 5). Beberapa faktor-faktor tersebut juga menunjukkan pengaruh ekspresi sFlt-1 atau sEng, dapat berperan sebagai modulator terhadap konsentrasi penting pada sirkulasi maternal.



Gambar 2.9. Kesimpulan dari patogenesis PE. Angiotensin II Type I Receptor Activating Autoantibodies (AT1-AA), faktor imunologik, stress oksidatif, dan faktor lain (seperti penurunan ekspresi heme oksigenase) dapat menyebabkan disfungsi plasental, sehingga mengarah pada pelepasan faktor antiangiogenik (seperti sFlt-1 dan sEng) dan mediator inflamatori lainnya yang menginduksi PE. NK menunjukkan Natural Killer; HTN, hipertensi.

a. Hipoksia Plasenta

Karena hipoksia plasenta dianggap berperan dalam patogenesis PE, efek hipoksia terhadap ekspresi sFlt-1 merupakan hal yang umum dikaji. Kultur sitotrophoblast in vitro dengan kadar oksigen rendah menunjukkan induksi terhadap ekspresi dan pelepasan sFlt-1 (Nagamatsu t., et al., 2004; Gerber H.P., et al., 1997). sFlt-1 juga dikaji dengan menggunakan hewan model pre-eklampsia dimana operasi ischemia uteroplasental diinduksi dan menyebabkan hipertensi dan proteinuria. Pada kedua hewan uji tikus dan babon, pembedahan ischemia uterine menunjukkan induksi terhadap elevasi level sFlt-1 sirkulasi pada kondisi yang serupa dengan PE. Overekspresi bentuk stabil hipoksia yang diinduksi faktor 1α selama masa kehamilan pada tikus berkaitan dengan fenotip yang menyerupai PE, termasuk peningkatan kadar sFlt-1 dan sEng (Tal r., et al., 2010). Namun studi hipoksia pada hewan uji berkaitan dengan peningkatan invasi trophoblast (Rosario G.X., et al., 2008) yang mengindikasikan pembentukan plasenta abnormal menjadi ciri utama yang mengarah pada hipoksia plasental, sehingga dapat membebaskan faktor solubel yang penting pada kondisi sindrom maternal.

b. Faktor Imunologik

Faktor resiko PE berkaitan dengan eksposur antigen paternal, sehingga diduga bahwa disfungsi imunologik antara fetal-maternal dapat menyebabkan PE. Wanita dengan sistem imun yang baik yang menderita HIV, sangat jarang mengalami perkembangan PE, dimana pengobatan HIV dan rekonstruksi sistem imun pasien dapat mengembalikan kemungkinan resiko PE pada tingkat populasi secara umum (Wimalasundera R.C., et al., 2002). Pembentukan plasenta normal membutuhkan toleransi imunologik terhadap antigen fetal, yang dapat mengalami alterasi pada kasus PE, karena pemeriksaan patologik plasenta PE menunjukkan peningkatan sel dendritik dan infiltrasi makrofag, betu juga dengan tanda inflamasi kronik (Huang S.J., et al., 2008; Lockwood C.J., et al., 2006; Hiby S.E., et al., 2004). Disregulasi sistem komplemen dianggap sebagai regulator angiogenesis plasental pada hewan uji (Girardi G., et al., 2005). Sel NK (Natural Killer) desidual yang mempengaruhi angiogenesis dan terlibat pada invasi trophoblast, dapat pula menjadi kontributor perkembangan plasenta abnormal seperti yang terlihat pada penyakit tersebut (Hanna J., et al., 2006). Sel-sel tersebut lebih jauh lagi terimplikasi pada studi genetik asosiasi antara polimorfisme killer immunoglobulin reseptor (ditemukan pada sel NK), HLA-C (killer immunoglobulin receptor pada trophoblast), dan PE (Hiby S.E., 2004). Studi ini menunjukkan temuan yang menarik dimana

disregulasi imun terlibat pada patogenesis PE, tetapi mekanisme sampai hal ini bisa terjadi belum diteliti lebih mendalam.

c. Jalur Renin-Angiotensin-Aldosteron

Kehamilan normal dikarakterisasi oleh resistensi efek vasokonstriktif angiotensin II (Signore C., 2006). Kadar renin-angiotensin dan aldosteron meningkat walaupun terjadi penurunan resistensi sistem vaskular (Rinsler M.G., 1957; Weir R.J., 1970; Weir R.J., 1973). Pada kehamilan yang terinduksi hipertensi (PE atau hipertensi gestasional), resistensi ini tidak ditemukan, sehingga menghasilkan peningkatan sensitivitas angiotensin II bila dibandingkan dengan wanita hamil normotensi (Signore C., 2006). Fakta tentang reseptor angiotensin sirkulasi AT1 mengaktivasi level autoantibodi yang mengarah kepada hipertensi, proteinuria, kerusakan glomerular endotelial, elevasi level sFlt-1 dan sEng yang memberi kontribusi terhadap patogenesis PE (Zhou C.C., 2008). Karena pada sejumlah wanita dengan riwayat autoantibodi PE tetap meningkat, hal ini juga menjadi kontributor terhadap perkembangan hipertensi di masa mendatang (Hubel C.A., 2007). Akhir-akhir ini, ditemukan bentuk baru angiotensinogen sirkulasi yang teroksidasi, yang dapat meningkatkan formasi angiotensin, ditemukan pada sistem sirkulasi subjek PE (Zhou A., 2010). Namun angiotensin II sirkulasi dan aldosteron disupresi pada subjek PE (dan tidak mengalami elevasi seperti hipotesis yang ada). Diperlukan

penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi apakah bentuk teroksidasi angiotensinogen mengalami perubahan sebelum munculnya manifestasi klinis penyakit.

d. Alterasi pada Enzim Plasental

Mutasi genetik enzim katekol-O-metiltransferase (COMT) menunjukkan dapat merekapitulasi beberapa tanda dan simptom PE (Kanasaki A., 2008). Mutasi COMT menyebabkan defisiensi 2-methoxyestradiol yang merupakan inhibitor hipoksia inducibel faktor 1 α yang merupakan faktor transkripsi yang berperan sebagai mediator respon seluler terhadap hipoksia. Mutasi COMT pada tikus menyebabkan hipoksia plasental, hipertensi, proteinuria, dan elevasi level sFlt-1 yang menunjukkan perbedaan dengan tikus wild-type. Defisiensi 2-methoxyestradiol juga ditemukan pada serum wanita PE, namun pada beberapa wanita yang mengalami penurunan ekspresi COMT atau defisiensi 2-methoxyestradiol dapat mengelevasi level proksimal sFlt-1 (Kanasaki K., 2008). Hemeoksigenase-1 merupakan enzim plasental yang menghasilkan produk CO, dianggap sebagai regulator negatif produksi sFlt-1. Studi in vitro menunjukkan bahwa over-ekspresi hemeoksigenase-1 atau produksi CO menghambat sFlt-1 yang dilepaskan dari organ plasenta (Cudmore M., 2007). Hal yang mendukung studi in vitro yang dilakukan, level akhir yang berkorelasi dengan CO lebih rendah pada wanita PE (Baum M., 2000). Supresi sFlt-1 oleh CO

dapat pula menjelaskan faktor resiko PE yang rendah pada perokok (Karumanchi S.A., 2010).

e. Stres Oksidatif/Debris Plasental

Pada PE, stres oksidatif terjadi di plasenta dan sirkulasi maternal (Raijmakers M.T., 2004; Hubel C.A., 1999). Plasenta PE memproduksi superoksida dalam jumlah besar dan memiliki kapasitas antioksidan lebih sedikit dibandingkan plasenta normal. Serum maternal kehamilan PE menunjukkan bukti bahwa terjadi modifikasi oksidatif protein dan partikel lipoprotein. Kadar antioksidan pada darah dilaporkan menurun pada wanita PE. Namun, studi dengan jumlah sampel acak tidak menemukan efek antioksidan vitamin C dan vitamin E terhadap resiko PE (Roberts J.M., 2010; Rumbold A.R., 2006; Spinnato J.A., 2007; Poston L., 2006; Villar J., 2009). Pelepasan debris plasental diduga menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan disfungsi endotelial pada PE. Abnormalitas plasenta dan ischemia uroplasental dapat menginduksi pelepasan (shedding) mikropartikel plasenta menuju sirkulasi maternal, dan partikel tersebut dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan vaskular (Redman C.W., 2005). Konsisten dengan konsep tersebut, wanita PE mengalami elevasi level debris plasenta sirkulasi (Knight M., 1998; Chua S., 1991). Yang menarik adalah mikropartikel ini memiliki hubungan dengan sFlt-1 pada

sirkulasi maternal dan merupakan sumber tambahan sFlt-1 sirkulasi pada PE (Lok C.A., 2008).

Setiap faktor tersebut memiliki peran regulasi dan pelepasan faktor antiangiogenik pada sirkulasi maternal, namun tidak satupun dari faktor tersebut yang menunjukkan peran utamanya terhadap keseimbangan protein angiogenik yang ditemukan pada PE. Kemungkinan disregulasi faktor tersebut memiliki etiologi yang banyak, dengan overproduksi faktor antiangiogenik pada jalur yang umum terjadi pada PE. Ketidakseimbangan protein angiogenik mungkin merupakan penyebab utama disfungsi faktor angiogenik yang secara langsung terlibat pada tahap awal perkembangan plasenta. Regulasi tentang mekanisme ekspresi protein angiogenik pada plasenta masih terus diteliti.

1. Probabilitas Biologik Peranan Vitamin D pada PE

Vitamin D₃ atau cholecalciferol secara endogenous dibentuk pada saat 7-dehydrocholesterol keratinosit dikonversi menjadi seco-steroid pro- hormon akibat radiasi sinar UV-B. kemudian secara berturut-turut diikuti oleh dua proses hidroksilasi – pertama pada posisi 25 membentuk 25- hydroxyvitamin D [25(OH)D] yang di liver, dan bentuk kedua adalah metabolit hormonal aktif 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] yang juga disebut calcitriol, yang secara garis besarnya berada di ginjal.

Calcitriol mengikat koneksi reseptor nukleat dan memodulasi ekspresi gen yang mayoritas berkaitan dengan absorpsi kalsium pada area intestin. Calcitriol dapat pula memodulasi fungsi imun melalui jalur cepat dengan mengikat reseptor membran plasma saat sintesis in-situ hormon aktif oleh beberapa jaringan extra-renal, yang disebut makrofag, endothelium, sel prostat, dan keratinosit, yang kesemuanya mengekspresikan reseptor vitamin D (Robinson C.J., 2010).

Status vitamin D dideterminasi melalui pengukuran bentuk sirkulasinya, 25-dihydroxyvitamin D [25(OH)D] (Hollis B.W., 2004). Vitamin D dianggap adekuat bila level 25(OH)D diatas 50 nmol/L, yang merupakan standar dari Institute of Medicine (IOM). Kadar yang berkisar antara 30 dan 50 nmol/L dianggap tidak cukup, dan bila kurang dari 30 nmol/L dianggap defisiensi (IOM, 2011).

Pada dekade lalu, insufisiensi dan defisiensi vitamin D dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat. Insufisiensi dikaitkan dengan gangguan maternal dan gangguan janin, termasuk de-mineralisasi tulang pada fetus dan bayi (Javaid M.K., 2006; Weiler h., 2005), hipokalsemia dan de-kalsifikasi pada neonatus (Kovacks C.S., 2008). Sejumlah studi prospektif observasional menunjukkan tingkat prevalensi tinggi vitaminosis D selama kehamilan pada negara-negara berkembang (Sachan A., 2005). Faktor resiko yang mempengaruhi status vitamin D

diantaranya musim, waktu, letak geografis, pakaian dan warna kulit (Holick M.F., 2004). Defisiensi vitamin D umumnya ditemukan pada wanita hamil pada beragam populasi etnis (vand der Meer, 2006; Datta S., 2002; Finch V.J.,1992; Dror D.K., 2010; Shand A.W., 2010). Wanita afrika-amerika pada usia reproduksi memiliki resiko defisiensi vitamin D (Bodnar L.M., 2007). Pakaian yang tertutup (Skull S.A.,2003; Hobbs P.D., 2009), peningkatan arus urbanisasi, pigmentasi kulit (Nesby O'Dell, 2002), dan diet vegetarian dipercaya sebagai faktor yang memberikan kontribusi terhadap defisiensi vitamin D secara global.

Selama masa kehamilan, bukti dari studi observasional menunjukkan data yang divergen mengenai level konsentrasi serum 25(OH)D pada berbagai trisemester kehamilan, atau bahkan penurunan kadar (Ardawi M.S., 1997), peningkatan kadar (Sanchez P.A., 1997), atau ketiadaan perubahan progresifitas level vitamin D (Reddy G.S., 1983; Seely E.W.,1997).

Kemungkinan defisiensi vitamin D dan penurunan jumlah produk metabolit vitamin D memegang peranan penting terhadap etiologi PE. Sel endometrium spesifik pada manusia mengalami pengikatan dan pembentukan fetal-maternal aktif 1,25(OH)D melalui 1-alpha-hydroxylase (CYP72B1) (Gray T.K., 1979; Weisman Y., 1979; Chan S.Y., 2015). Tropoblast syncytium bertanggung jawab terhadap invasi dinding uterin untuk implantasi

fetal dan juga mengekspresikan CYP27B1 aktif, dengan keberadaan vitamin D reseptor (VDR), vitamin D binding protein (VDBP), 25-hydroxylase dan 24-hydroxylase. Homeostasis metabolik protein tersebut secara signifikan dapat menyebabkan alterasi jaringan plasenta pada masa kehamilan PE bila dibandingkan dengan kontrol (Diaz L.,2002; Ma R., 2012). Studi yang menggunakan tropoblast extravilli yang diberi perlakuan penambahan 1,25(OH)₂D atau 25(OH)D secara in vitro, menunjukkan peningkatan invasi EVT pada kultur sel jika dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,01$) (Chan S.Y., 2015).

Selain itu, vitamin D memegang peranan penting pada patologi pre- eklampsia yang mempengaruhi tekanan darah melalui homeostasis kalsium dan atau memodulasi inflamasi dan immunitas.

2. Peranan Vitamin D sebagai agen anti-inflamasi dan Modulator Immun

Vitamin D diduga memiliki peran signifikan pada kasus PE sebagai modulator immun (Thorne L.A., 2012). Vitamin D dapat meningkatkan respon immun maternal ke plasenta dengan mencegah pelepasan faktor antiangiogenik menuju aliran darah dan memodulasi hipertensi. Sebagai contoh, 1,25(OH)₂D menekan sel T reseptor untuk menginduksi proliferasi sel, alterasi ekspresi profil sitokin dan mengurangi produksi interferon- γ dan interleukin-2

(Kamen D.L., 2010). 1,25(OH)₂D menyebabkan down-regulasi sitokin pro-inflamasi, tumor necrosis factor- α , dan sekresi interleukin-6 ($p < 0,05$) pada preparasi tropoblastik di plasenta wanita hamil yang mengalami PE, sampel diambil pasca melahirkan dan dikultur dengan penambahan calcitriol dan dibandingkan dengan kultur plasenta tanpa penambahan 1,35(OH)₂D (Noyola M.N., 2013). Pada sebuah penelitian yang menggunakan 100 wanita normotensi dan 100 wanita PE, kedua kelompok memiliki defisiensi plasma vitamin D (OR 4,2 95% CI:1,8-10,8, $p < 0,01$) yang secara independen dikaitkan dengan PE. Namun demikian, tidak terdapat hubungan antara defisiensi plasma vitamin D dan peningkatan interleukin-6 (Xu L., 2014).

1,25(OH)₂D juga diduga terlibat pada regulasi IL-10, yang memiliki efek inhibitor terhadap ekspresi sitokin pro-inflamasi pada plasenta manusia. Sebagai contoh, 1,25(OH)₂D dapat melawan efek anti-inflamasi IL-10 secara independen untuk menghambat ekspresi sitokin Th1 plasenta yang meningkat pada kasus PE. Barrera et al, menunjukkan bahwa calcitriol menyebabkan down-regulasi IL-10 dibawah normal, inflamasi alami dan eksperimental pada kultur tropoblast manusia. Calcitriol juga dapat menurunkan ekspresi TNF- α dan IL-6 Barrera D.,2012).

Pada kondisi down-regulasi faktor antiangiogenik, vitamin D mampu menginisiasi angiogenesis pada sel progenitor

endothelial, dengan cara meningkatkan ekspresi VEGF dan aktivitas promatriks metalloproteinase (pro-MMP-2) (Grundman M., 2012). MMPs terlibat pada patogenesis disfungsi vaskular yang berhubungan dengan PE (Merchant S.J., 2004; Sankaralingam S., 2006). Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa 1,25(OH)₂D disintesis pada sel endothelial vaskular (Merke J., 1989) dan menginduksi proliferasi otot halus pada dinding pembuluh vaskular (VSMC). Brodowski et al, menunjukkan bahwa suplementasi 1,25(OH)₂D pada sel progenitor endothelial dapat menginversi disfungsi endothelial yang ada pada preeklampsia (Brodowski L., 2014). Cardus et al, menemukan bahwa 1,25(OH)₂D pada proliferasi VSMC dimediasi melalui peningkatan ekspresi VEGF, sedang peneliti lain tidak menemukan hubungan antara vitamin D dan faktor proangiogenik. Tidak terdapat sejumlah bukti yang cukup kuat untuk menyokong hipotesis bahwa dis-abilitas angiogenesis dapat menjelaskan hubungan antara defisiensi vitamin D dan PE (Wei S.Q., 2012).

3. Peranan Vitamin D dan Regulasi Tekanan Darah

Perbandingan terbalik antara plasma 1,25(OH)₂D dan aktifitas plasma renin telah diobservasi. RAS memegang peranan penting dalam meregulasi tekanan darah. Selama masa kehamilan normal, RAS distimulasi sehingga terjadi peningkatan sirkulasi kadar renin, angiotensinogen, dan agiotensin II (Irani R.A., 2008).

Pada PE, sirkulasi serum angiotensin I, angiotensin II, dan aldosteron sangat rendah jika dibandingkan kadarnya pada wanita normotensi, sedangkan level plasma renin aktif dan autoantibodi angiotensin II reseptor tipe I menstimulasi reseptor pensinyalan untuk meningkatkan tekanan darah sistemik agar lebih tinggi (Langer B., 1998; Faulkner J.R., 2017). Temuan ini mengindikasikan dis-regulasi hemodinamik pada PE yang melibatkan RAS. Metabolit vitamin D dapat menekan transkripsi gen renin melalui jalur dependen vitamin D reseptor (VDR) atau mengurangi autoantibodi reseptor tipe I angiotensin II (Faulkner J.L., 2017). Pada sebuah studi, pemberian oral vitamin D (VD2, 270 IU/hari) dan vitamin D3 (VD3, 15 IU/hari) menurunkan rerata tekanan darah (mm Hg) pada tikus hamil yang diinjeksi autoantibodi reseptor tipe I angiotensin II (VD: 105 +/-2, VD3: 109+/-2) dibandingkan dengan tikus yang diinjeksi autoantibodi reseptor tipe I angiotensin II tetapi tidak mendapatkan VD2 dan VD3 (121 +/- 4) (Faulkner J.L., 2017). Studi juga menunjukkan hubungan terbalik antara level plasma 1,25(OH)2D dan tekanan darah (Kristal B.E., 2017), dan level plasma 1,25(OH)2D dan hipertensi primer (Resnick L.M., 1986). Studi in vitro dan in vivo telah menemukan reseptor calcitriol pada otot halus pembuluh darah (Merke J., 1987) dan otot jantung (Walters M.R., 1986). Studi yang menggunakan mencit menemukan reseptor calcitriol di ganglion tulang belakang dan batang otak

memiliki asosiasi dengan regulasi tekanan darah (Stumpf W.E., 1987).

4. Peranan Vitamin D dan Vitamin D Reseptor (VDR) pada Homeostasis Kalsium

Dampak suplementasi kalsium pada kelainan kehamilan yang diinduksi hipertensi telah dikarakterisasi secara jelas. Sebuah meta analisis cochrane yang melibatkan 13 percobaan random pada 15,730 wanita menemukan bahwa sedikitnya 1 gr suplementasi kalsium setiap hari menurunkan hampir setengah resiko PE (relative risk [RR]: 0,45 95% CI: 0,31-0,65) (Hofmeyer G.J., 2010). Level kalsium rendah dapat menyebabkan kondisi hipertensi melalui stimulasi hormon paratiroid (PTH) atau pelepasan renin, dan menghasilkan vasokonstriksi akibat peningkatan kalsium intraseluler pada otot halus dinding pembuluh darah (Hofmeyer G.J., 2007; Belizan J.M., 1991). Lebih jauh lagi, absorpsi kalsium secara positif berkaitan dengan konsentrasi serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pada akhir masa kehamilan (Cross N.A., 1995; Ritchie L.D., 1998). Peningkatan konsentrasi metabolit tersebut dapat menghambat sintesis dan sekresi serum PTH, menginisiasi absorpsi kalsium aktif pada usus.

Pada hasil observasi juga dipahami bahwa kalsium adekuat dapat terjadi secara independent tanpa pengaruh vitamin D adekuat. Pada sebuah studi menggunakan mencit betina dengan

mutasi VDR invalid dan defektif mineralisasi, terjadi penurunan signifikan absorpsi kalsium dan keseluruhan konten mineral di usus bila dibandingkan dengan mencit wildtype (WT) sebelum masa kehamilan ($\pm 0,381 \pm 0,026$ vs. $0,529 \pm 0,023$, $p < 0,001$). Selama kehamilan, level $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ meningkat dua kali lipat di kedua kelompok perlakuan dan mencit mutasi VDR invalid mengalami peningkatan 1585 konten mineral dari kondisi normal. Pada hari ke 16,5 kehamilan, absorpsi kalsium pada intestinal untuk mencit VDR ekuivalen dengan absorpsi kalsium intestinal mencit WT, tetapi tidak menunjukkan level yang sama dengan mencit WT hamil (Fudge N.J., 2010). Mengingat peranan vitamin D pada modulasi inflamasi dan fungsi imun, omplantasi plasenta, angiogenesis dan kekurangan outcome proses kelahiran seperti penurunan berat fetus/bayi dan SGA, maka kami ingin membuktikan bahwa vitamin D memiliki peranan terhadap etiologi dan pencegahan PE pada penelitian ini.

C. Bukti yang menyokong hipotesis mengenai peranan Vitamin D pada PE

Beberapa penelitian kohort dan case-control mengukur vitamin D sebelum perkembangan PE menunjukkan hubungan vitamin D dan PE (tabel 3 dan 4). Pada studi kohort melibatkan 22.057 wanita yang tidak melahirkan anak, tidak ditemukan hubungan antara intake vitamin D saja terhadap kejadian PE. Namun, bila

dilakukan perhitungan intake vitamin D (diet + suplemen) 15-20µg/hari dibandingkan dengan intake kurang dari 5µg/hari, terdapat nilai OR yang dapat disesuaikan yaitu 0,76 (95% CI:0,60-0,95) untuk diagnosis PE (Haugen M., 2009). Terdapat nilai OR yang dapat disesuaikan pada kelompok wanita dengan intake 10-15µg/hari suplementasi vitamin D saja bila dibandingkan dengan kelompok wanita tanpa suplementasi. Kelemahan penelitian ini adalah intake asam lemak n-3 rantai panjang yang tidak dapat disesuaikan, dan memiliki korelasi intake vitamin D di sistem dietari Norwegia. Sebuah studi prospektif kohort pada wanita yang tidak melahirkan anak (nulliparous) dengan resiko saat melahirkan (singleton pregnancies) menemukan tidak ada asosiasi antara defisiensi vitamin D dengan trisemester pertama serta resiko PE; namun pada 24-26 minggu gestasi rerata maternal 25(OH)D rendah secara signifikan pada wanita dengan resiko PE dibandingkan kelompok yang tidak ($p=0,03$). Nilai OR 3,24 untuk PE (95% CI:1,37-7,69) pada wanita dengan level 25(OH)D kurang dari 50nmol/l. kelebihan penelitian ini adalah vitamin D diukur baik pada kelompok wanita dengan resiko PE tinggi maupun rendah, yang mewakili skenario klinis. Sebuah studi retrospektif kohort menunjukkan bahwa pada awal perawatan ($13,7 \pm 5,7$ minggu) terdapat peningkatan resiko PE pada wanita dengan level 25(OH)D kurang dari 49,9nmol/L dan paratiroid hormon tinggi (> 62 pg/mL) (aOR 2,86; 95% CI: 1,28-6,41) (Scholl T.O., 2013). Namun tidak ada

hubungan antara wanita yang kekurangan vitamin D dan level PTH pun meningkat.

Tabel 2.4 Karakteristik Penelitian Preeklampsia

Autor, lokasi, tahun	Desain penelitian	Subjek penelitian	Waktu pengukuran vitamin D
August et al., USA, 1992	Cross-sectional	11 – wanita PE 9 – HTN kronik 12 – kontrol wanita hamil normotensi	Trisemester ke 3
Fernandez-Alonzo et al., Spain, 2012	Cross-sectional	466 – wanita hamil (7 memiliki PE)	Trisemester pertama
Pena HR, et al. Brazil 2015	Cross-sectional	179 – wanita hamil yang dijadikan responden sebelum melahirkan	Mendekati saat persalinan
Abedi et al., Iran, 2014	Case-control	59 wanita PE 59 wanita hamil sebagai kontrol	Pada saat melahirkan
Achkar et al., Canada, 2015	Case-control	169 wanita PE 1975 wanita hamil sebagai kontrol	<20 minggu gestasi
Anderson et al., USA, 2015	Case-control	11 gestasional HTN 10/11 dengan PE) 37 wanita hamil sebagai kontrol	Pada saat melahirkan
Baker et al., 2010	Nested case-control	51 yang mengalami perkembangan PE 204 wanita hamil kontrol	Trisemester kedua
Bodnar et al., USA, 2007	Nested case-control	55 yang mengalami	< 22 minggu

		perkembangan PE 219 wanita hamil kontrol	
Bodnar et al., USA, 2014	Case control	717 yang mengalami perkembangan PE (560 PE ringan, 157 PE berat) 2986 wanita hamil kontrol	< 26 minggu gestasi
Gidlof S, et al. Sweden, 2015	Nested case-control	39 mengarah PE 120 wanita hamil kontrol	12 minggu gestasi
Halhali, Mexico, 2004	Case-control	10 perkembangan PE 40 wanita hamil kontrol	Median 20,7 minggu gestasi
Halhali et al., Mexico, 2007	Case-control	26 wanita PE dan 26 wanita hamil kontrol	Trisemester ketiga
Lechtermann C, et al. Germany, 2-14	Case-control	20 wanita PE, 43 wanita hamil kontrol	Saat melahirkan
Mohaghegh et al., Iran, 2015	Case-control	41 wanita PE, 50 wanita hamil kontrol	Saat melahirkan
Powe, USA, 2010	Nested case-control	39 perkembangan PE, 131 wanita hamil kontrol	Trisemester pertama
Robinson et al., USA, 2010	Case-control	50 wanita dengan onset awal PE (EOSPE) 100 wanita hamil kontrol	29 minggu gestasi
Schneuer et al., Australia, 2014	Nested case-control	5109 wanita hamil (233 dengan PE dan 29/223 EOSPE)	10-14 minggu gestasi

Singla et al., India, 2015	Case-control	74 wanita nulliparous dengan PE 100 wanita nulliparous kontrol	> 30 minggu gestasi
Ullah et al., Bangladesh, 2013	Case-control	33 wanita PE 79 wanita hamil kontrol	> 20 minggu gestasi
Wetta et al., UK, 2013	Case-control	100 wanita PE 200 wanita hamil kontrol	15-21 minggu gestasi
Woodham et al., USA, 2011	Nested case-control	41 wanita dengan PE berat 121 wanita KB	Trisemester kedua
Xu et al., USA, 2014	Case control	100 wanita PE 100 wanita KB	≤ 24 minggu gestasi
Yu et al., UK, 2012	Case-control	60 PE akhir 30 PE awal 1000 kontrol	11-13 minggu gestasi
Alvarez-Fernandez et al., Spain, 2014	Retrospective cohort	257 wanita yang mengikuti perawatan obstetrik kemungkinan PE	Trisemester pertama dan 20 minggu gestasi
Scholl et al., USA, 2013	Retrospective cohort	1141 wanita hamil dengan pendapatan rendah dan minoritas	Masuk perawatan (mean 13,7±5,7 minggu)
Burris et al., USA, 2014	Prospective cohort	1591 wanita hamil	16,4-36,9 minggu gestasi
Haugen et al., Norway, 2000	Prospective cohort	23,423 wanita hamil	Intake vitamin d pada minggu ke 15, 22, dan 30 masa gestasi
Shand et al., Canada, 2010	Prospective cohort	221 wanita dengan resiko PE	10-20 minggu gestasi
Wei et al., Canada 2012	Prospective cohort	697 wanita hamil yang	12-18 minggu gestasi, 24-26

		menerima suplementasi vitamin C dan E untuk mencegah PE	minggu gestasi
Wei, Canada, 2013	Prospective cohort	697 wanita hamil yang menerima suplementasi vitamin C dan E untuk mencegah PE	24-26 minggu gestasi
Zhou, China, 2014	Prospective cohort	74 wanita PE	16-20 minggu gestasi

Studi kasus kohort pada 12 wanita di Amerika Serikat (US) yang memiliki level vitamin D (25(OH)D) lebih dari 50nmol/L yang diukur pada ≤ 26 minggu gestasi menunjukkan 40% penurunan resiko PE (0,65 [95% CI:0,43 menjadi 0,98]), walaupun tidak terjadi reduksi pada resiko absolut dan relatif pada subtype klinis PE ringan ketika level 25(OH)D lebih besar dari 50nmol/L (Bodnar L.M., 2014). Pada studi nested case-control yang melibatkan 274 wanita hamil nulliparous yang dilakukan oleh peneliti yang sama, terdapat nilai OR 5,0 untuk PE diawal kehamilan (< 22 minggu) saat maternal 25(OH)D kurang dari 37,5 nmol/L setelah dikontrol dengan edukasi sebagai faktor perancu (95% CI:1,7-14,1). Menariknya, dilaporkan bahwa bayi berasal dari wanita PE memiliki 25(OH)D dua kali lipat lebih rendah dari 37,5 nmol/L (aOR=2,2, 95% CI: 1,2-4,1) dibandingkan bayi dari wanita sehat sebagai kontrol. Sebuah studi nested case-control melibatkan 225 wanita dengan singleton pregnancies memiliki

OR 5,41 dengan PE berat pada wanita pertengahan gestasi yang defisiensi vitamin D setelah dikontrol untuk faktor multiparity (memiliki lebih dari satu anak dalam sekali kelahiran) (95% CI: 2,02-14,52) dibandingkan dengan wanita dengan level vitamin D 75 nmol/L (Baker A.M., 2010). Studi case-control di Kanada dilaporkan bahwa nilai odd dua kali lipat untuk wanita PE dengan kadar 25(OH)D kurang dari 30nmol/L dibandingkan dengan wanita yang memiliki 25(OH)D 50nmol/L (95% CI:1,29-3,83). Terdapat respon dosis yang berhubungan antara 25(OH)D maternal dan resiko PE yang nilai efek threshold pada 50nmol/L (Achkar M., 2015).

Studi observasional yang mengukur status vitamin D setelah onset PE mendekati saat melahirkan (Pena H.R., 2015) atau pada saat melahirkan (Abedi P., 2014; Lechtermann C., 2014) menunjukkan asosiasi terbalik dengan PE. Studi case-control di Amerika Serikat melaporkan sebuah tren peningkatan resiko PE dengan level 25(OH)D kurang dari 15,0 nmol/L (OR=2,5 [95% CI: 0,89-6,9]) saat dibandingkan dengan kontrol (pemilihan secara acak pada wanita normotensi selama masa kehamilan dan tidak mengidap diabetes mellitus gestasional atau melahirkan bayi SGA). Namun trend ini tidak signifikan setelah disesuaikan nilai BMI dan kovariatnya. Peneliti mengamati tren peningkatan resiko PE dengan level 25(OH)D yang sangat rendah, sehingga diduga terdapat hubungan pada kadar terendah (Powe c.E.,2010). Studi case-control

di utara india pada wanita PE nulliparous dan singleton pregnancies menunjukkan vitamin D serum sangat rendah pada kasus PE versus kontrol pada saat melahirkan ($24,2 \pm 12,4$ nmol/L, $36,9 \pm 16,7$ nmol/L secara berurutan, $p=0,0001$). Level vitamin D serupa ditemukan pada wanita dengan derajat PE ringan dan berat (Singla R., 2015). Dua studi cross-sectional melaporkan level 25(OH)D dan 1,25(OH)2D rendah pada wanita PE di trimester ketiga. Walaupun penelitian ini menemukan hubungan terbalik level vitamin D dan PE, asosiasinya mungkin terganggu oleh faktor umur gestasional pada saat pengumpulan serum. Penelitian ini juga terbatas pada ratio ODD yang tidak dilaporkan (August P., 1992).

Tabel 2.5. Asosiasi antara vitamin D dan PE pada studi observasional

Autor, lokasi, tahun	Temuan penelitian	Hasil
August et al., USA, 1992	Penurunan 1,25(OH)2D pada wanita PE versus wanita normal dan kronik HTN	Level 1,25 OH2D: PE: 37.8 ± 15 pg/ml chronic HTN: 75 ± 15 pg/ml ($p < 0.05$); wanita normal: 65 ± 10 pg/ml ($p < 0.05$)
Fernandez-Alonzo et al., Spain, 2012	Level PE dan 25(OH)D sama	25(OH)D: < 49.9 nmol/L: 28.6% (2/7 wanita); $49.9 - 74.9$ nmol/L: 42.9% (3/7 wanita); ≥ 74.9 nmol/L: 28.6% (2/7 wanita) ($p = 0.91$)
Pena HR, et al. Brazil 2015	Kenaikan frekuensi dari defisiensi 25(OH)D < 20 ng/mL pada PE dibandingkan dengan kontrol sehat yang	PE: 52.1% (25 wanita) kontrol non-obese: 14.9% (7 wanita) ($P = 0.0006$)

	tidak obes	
Abedi et al., Iran, 2014	Kenaikan defisiensi vitamin D (<25,0 nmol/L) pada kasus PE	OR = 24.04 95% CI: 2.14–285.4
Achkar et al., Canada, 2015	Kenaikan derajat PE pada wanita dengan level 25(OH)D <30 nmol/L berbanding wanita dengan level 25(OH)D 50nmol/L	Penyesuaian OR: 2.23 95% CI: 1.29–3.83
Anderson et al., USA, 2015	Jumlah proporsi level 25(OH)D yang tidak adekuat <30ng/mL pada kelompok HTN dan kelompok kontrol relatif sama	73% (HTN/PE) vs 69% (kontrol) (p = 0.22)
Baker et al., 2010	Peningkatan derajat 25(OH)D <50nmol/L dibandingkan dengan level ±75nmol/L pada wanita PE	penyesuaian OR: 5.41 95% CI: 2.02–14.52 (P = 0.001)
Bodnar et al., USA, 2007	Peningkatan kasus PE yang memiliki level 25(OH)D <37,5 nmol/L vs. level >37,5nmol/L	penyesuaian OR: 5.0 95% CI: 1.7–14.1
Bodnar et al., USA, 2014	Penurunan derajat PE pada wanita dengan level 25(OH)D ≥50nmol/L vs level <50nmol/L	penyesuaian RR: 0.65 95% CI: 0.43–0.98
Gidlof S, et al. Sweden, 2015	Kesamaan level 25(OH)D pada wanita PE dan kontrol; level defisiensi 25(OH)D sama pada wanita PE dan normal	25(OH)D: PE: 52.2 ± 20.5 nmol/L; kontrol: 48.6 ± 20.5 nmol/ L (p = 0.3); defisiensi 25(OH)D: PE: 38%, kontrol: 51.7% (p = 0.1)
Halhali, Mexico, 2004	Kesamaan level 1,25(OH)2D sebelum perkembangan PE	1,25(OH)2D: median (kisaran interquartile) PE: 31 pg/mL (26–34) NT: 29 pg/mL (24–36) (p = 0.44)

Halhali et al., Mexico, 2007	Penurunan level 1,25(OH)2D pada wanita PE dan kontrol	25(OH)D: PE: 486.7 ± 167.2 nmol/L kontrol: 731.1 ± 262.1 nmol/L (p < 0.05)
Lechtermann C, et al. Germany, 2–14	Penurunan 25(OH)D PE dan kontrol pada saat musim panas, dan penurunan level 1,25(OH)2D hanya pada musim dingin	25(OH)D: PE: 18.2 ± 17.1; kontrol: 49.2 ± 29.2 ng/mL, (P < 0.001); 1,25(OH)2D: 291 ± 217 vs 612.3 ± 455 pmol/mL (P < 0.05)
Mohaghegh et al., Iran, 2015	Penurunan nilai mean 25(OH)D pada wanita hamil PE dan kontrol tanpa PE	25(OH)D PE: 37.9 ± 33.9 nmol/L kontrol: 58.2 ± 38.2 nmol/L (p = 0.001)
Powe, USA, 2010	Level 25(OH)D pada wanita PE dan kontrol sama <15,0 nmol/L	penyesuaian OR: 1.35 95% CI: 0.40 to 4.50
Robinson et al., USA, 2010	Peningkatan EOSPE pada wanita dengan level 25(OH)D maternal ≤19,6 nmol/L vs >19,6 nmol/L	OR: 3.60 95% CI: 1.71–7.58 (p < 0.001)
Schneuer et al., Australia, 2014	Kesamaan PE dan EOSPE dengan level 25(OH)D rendah (<25 nmol/L)	penyesuaian OR- semua PE: 0.46 95% CI: 0.19–1.10 penyesuaian OR- EOSPE: 1.40 95% CI: 0.20 to 9.89
Singla et al., India, 2015	Penurunan mean vitamin D serum pada wanita PE dan kontrol	PE: 24.2 ± 12.4 nmol/L kontrol: 36.9 ± 16.7 nmol/L; (p = 0.0001)
Ullah et al., Bangladesh, 2013	Kenaikan level 25(OH)D PE per 25 nmol/L	penyesuaian OR: 1.66 95% CI: 1.05–3.02
Wetta et al., UK, 2013	Kesamaan level antara PE dan 25-OH D < 30ng/mL dan > 37,4 nmol/L	<30 ng/mL penyesuaian OR: 1.1 95% CI: 0.6–2.0 penyesuaian OR: 1.4 (<37.4 nmol/L) 95% CI: 0.7–3.0
Woodham et al., USA, 2011	Penurunan derajat PE pada wanita dengan level 25(OH)D maternal meningkat 10	penyesuaian OR: 0.62 95% CI: 0.51–0.76

nmol/L		
Xu et al., USA, 2014	Peningkatan PE pada wanita dengan defisiensi vitamin D (<37,5 nmol/L)	OR: 4.4 95% CI: 1.8–10.8
Yu et al., UK, 2012	Kesamaan nilai vitamin D pada PE dan kontrol	Level 25(OH)D: kontrol: 46.8 nmol/L (27.8–70.0); PE awal : 32.2 nmol/L (22.7–50.4); PE akhir: 39.2 nmol/L (22.1–63.0) (P = 0.231)
Alvarez-Fernandez et al., Spain, 2014	Kenaikan PE pada wanita dengan level 25(OH)D < 50nmol/L berbanding >50 nmol/L setelah 20 minggu gestasi	OR: 4.6 95% CI:1.4–15 (P = 0.010)
Scholl et al., USA, 2013	Kenaikan PE pada wanita dengan level 25(OH)D <49,9 nmol/L dan hiperparatiroidisme	penyesuaian OR: 2.86 95% CI: 1.28–6.41
Burris et al., USA, 2014	Kesamaan level PE dan 25(OH)D yang dibandingkan satu sama lain dengan peningkatan 25(OH)D 25 nmol/L	penyesuaian OR: 1.14 95% CI: 0.77–1.67
Haugen et al., Norway, 2000	Penurunan PE pada wanita yang mengkonsumsi 10-15 mcg/hari vs. kontrol tanpa suplemen	penyesuaian OR: 0.73 95% CI: 0.58–0.92
Shand et al., Canada, 2010	Level PE dan 25(OH)D sama <37,5 nmol/L	penyesuaian OR: 0.91 95% CI: 0.31–2.62
Wei et al., Canada 2012	Level PE dan 25(OH)D sama <50 nmol/L	penyesuaian OR: 1.24 95% CI: 0.58–2.67 (p = 0.58)
Wei, Canada, 2013	Peningkatan PE dan wanita dengan penurunan level PIGF dan 25(OH)D maternal	penyesuaian OR: 2.97 95% CI: 1.23–7.20

<50 nmol/L			
Zhou, China, 2014	Level PE dan 25(OH)D sama	Level	25(OH)D
		kelompok A (n = 13):	41.4 ± 6.5 nmol/L;
		kelompok B (n = 36):	62.1 ± 7.0 nmol/L;
		kelompok C (n = 25):	89.6 ± 13.0 nmol/L; (p = 0.900)

Korelasi antara serum vitamin D rendah pada wanita yang memiliki PE juga ditemukan pada populasi penelitian yang memiliki resiko defisiensi vitamin D spesifik seperti ras atau paparan sinar matahari. Sebuah studi nested case control menunjukkan hubungan antara EOSPE dan defisiensi vitamin D setelah diagnosis EOSPE. Serum 25(OH)D diukur pada saat diagnosis EOSPE (\approx 29 minggu gestasi). Kontrol dicocokkan dengan kasus berdasarkan umur gestasi pada saat EOSPE dan ras responden. Dengan pasien EOSPE (n=50), 25(OH)D rendah secara signifikan bila dibandingkan dengan kontrol (n=100) (44,9 vs. 79,9 nmol/L; $p < 0,001$). Terdapat penyesuaian ratio ODD (aOR) 3,6 [95% CI1,71-7,58], $p < 0,001$] pada EOSPE pada saat 25(OH)D maternal kurang dari atau sama dengan 19,6 nmol/L. terdapat pula peningkatan 12 kali lipat pada odd diagnosis EOSPE wanita afrika amerika, yang memiliki nilai mean konsentrasi 25(OH)D diantara kelompok kategori berdasarkan ras responden (Robinson C.J., 2010). Pada studi case control di Irania yang dilakukan pada musim panas dan musim dingin, level 25(OH)D

diukur pada 41 wanita preeklampitik saat melahirkan dan 50 wanita normal serta diambil sampel tali pusarnya segera setelah melahirkan. Studi ini memiliki level mean 25(OH)D rendah secara signifikan pada wanita preeklampitik dibandingkan wanita normal ($39,7 \pm 33,9$ nmol/L vs. $58,2 \pm 38,2$ nmol/L secara berturut-turut, $p=0,001$). Terdapat hubungan yang signifikan antara level vitamin D pada wanita PE dengan level neonatusnya ($r=0,901$, $p=0,0001$) (Mogahhegh Z., 2015).

Dua studi vitamin D pada kasus PE mengevaluasi kemungkinan hubungan dengan faktor angiogenik. Pada penelitian nested case control kecil yang mencocokkan kasus derajat PE berdasarkan ras dan etnisitas terhadap kontrol sehat, level 25(OH)D dinyatakan sebagai prediktor independent untuk keparahan PE. Pada wanita dengan peningkatan 25(OH)D maternal 10 nmol/L terdapat 38% reduksi pada nilai OD PE berat (aOR = 0,62, 95% CI: 0,51-0,76). Wanita dengan PE berat memiliki level PIGF rendah ($p=0,03$) dan VEGF ($p=0,0007$) dan ratio sFLT-1/PIGF tinggi ($p=0,02$) berbanding kontrol. Namun, tidak terdapat korelasi independent antara level 25(OH)D dan marker angiogenik ini. Kelemahan penelitian ini karena heterogenitas paritas, variabel confounding potensial, pada kasus PE (44% multiparous) (Woodham P.C., 2011). Penelitian retrospektif kohort blinded (buta) terhadap 257 wanita hamil di layanan UGD obstetric Spanyol menemukan

tidak terdapat hubungan antara sFlt-1/PlGF dan level 25(OH)D pada wanita PE. Namun penelitian ini menemukan resiko besar terhadap onset akhir PE diantara wanita yang memiliki level 25 (OH)D rendah (<50nmol/L (OR 4,6, 95% CI: 1,4-1,5) dan meningkatnya resiko onset awal dan akhir PE ketika ratio sFlt-1/PlGF dibawah poin cut-off (Ors 58 [95% CI 11-312] dan 12 [95% CI 5,0-2,7] secara berurut (Alvares F.I., 2015).

Terdapat sejumlah uji klinis yang mempelajari hubungan antara vitamin D maternal dan kelainan hipertensi pada kehamilan (Tabel 5). Pada kontrol uji berumur 50 tahun terhadap 56444 wanita, Olsen dan Secher mengevaluasi efek preventif suplemen multivitamin mineral, termasuk zat besi, kalsium, iodin, mangan, tembaga, vitamin B kompleks, vitamin C, dan 260mg/ hari kalsium dan minyak liver ikan halibut yang mengandung 2500IU/g vitamin D per hari. Diantara wanita yang memperoleh suplementasi selama 20 minggu gestasi secara bergiliran, terdapat 31,5% reduksi nilai ODD PE ($p < 0,005$). Tidak ada dampak signifikan pada nilai ODD reponding dengan perkembangan hipertensi gestasional (Olsen S.F., 1990). Sebagai tambahan, asam lemak omega 3 bersama dengan vitamin D pada minyak liver ikan cod memegang peranan independet untuk pencegahan PE (Jensen C.L., 2006; Williams M.A., 1995).

Tabel 2.6. Hubungan suplementasi vitamin D dan outcome hipertensi kehamilan (PIH) pada Uji klinis

Autor, Lokasi,	Desain penelitian	Subjek peneliti	Intervensi penelitian	Penemuan penelitian	Hasil penelitian
---------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------------	--------------------------------	-----------------------------

tahun	an				
Olsen dan Secher, Denmark, 1990	Percobaan klinis acak terkontrol	5644 wanita hamil	2500IU suplemen vitamin D versus tanpa suplemen pada minggu 20 kehamilan	Penurunan PE	31,5% reduksi nilai ODD (p<0,005)
Olsen et. Al., Eropa, 2000	Percobaan klinis plasebo acak terkontrol	386 wanita yang memiliki riwayat PIH	2,7 gr asam lemak n-3/hari pemberian mulai minggu ke 33 sampai persalinan versus minyak zaitun placebo	Resiko PIH rekuren	OR=0,98 95% CI: 0,63-1,53

D. Bukti yang menyatakan tidak ada hubungan antara defisiensi vitamin D maternal dan PE

Sementara penelitian terdahulu mendukung hubungan antara defisiensi vitamin D selama kehamilan dan resiko PE, beberapa studi menunjukkan hasil yang sebaliknya. Kebanyakan penelitian tersebut bersifat observasional, dan mengukur konsentrasi vitamin D maternal sebelum didiagnosis PE berbanding pengukuran konsentrasi vitamin D pada saat diagnosis atau melahirkan (Juhi M., et al., 2017). Tahun 2010 sebuah penelitian prospektif kohort tidak menemukan hubungan antara level 25(OH)D serum kadar rendah (<37,5nmol/L) pada pertengahan pertama masa kehamilan dan

perkembangan PE (aOR =1,55 CI: 0,58-4,17) pada wanita dengan resiko tinggi PE yang dikontrol kebiasaan merokok dan paritas. Penelitian ini menggunakan wanita PE resiko tinggi, baik nulliparous maupun multiparous, yang tidak mengalami perkembangan PE sebagai kontrol (Shand A.W., 2010). Sebuah studi kohort lain pada tahun 2014 menemukan tidak ada hubungan antara kadar plasma 25(OH)D rendah (<25 nmol/L) dengan PE pada wanita 16,6-36,9 minggu masa gestasi (aOR = 0,60 95% CI:0,14-2,56). Namun peneliti menemukan bahwa setiap 25 nmol/L peningkatan 25(OH)D, nilai aOR untuk PE menjadi 1,14 (95% CI: 0,77-1,67) (Burriss H.H., 2014).

Pada tahun 2012, Wei, et al. melakukan analisis retrospektif yang menganalisis status vitamin D dan resiko PE pada 697 wanita nulliparous dengan singleton pregnancies secara acak, percobaan kontrol placebo suplementasi vitamin C dan E untuk pencegahan PE. Setelah faktor merokok dikontrol, hasil menunjukkan pada trisemester pertama (mean 11 minggu) defisiensi vitamin D tidak berhubungan signifikan dengan peningkatan resiko PE (aOR=1,24 95% CI: 0,58-2,67; p=0,58) (Wei S.Q.,2012). Pada tahun 2013 sebuah studi follow-up kohort pada wanita yang sama, Wei et al, menemukan bahwa level PIGF berhubungan terbalik dengan PE (p<0,05) (Redman C.W., 1992). Pada model logistik multivariat untuk mengontrol PIGF terdapat aOR 2,97 (95% CI: 1,23-7,20) untuk PE diantara wanita dengan level 25(OH)D tidak lebih dari 50 nmol/L.

hanya 8,3% reduksi resiko PE dibandingkan dengan level PIGF jika tidak diukur. Tidak terdapat bukti statistik interaksi PIGF dan vitamin D ($p=0,54$) (Wei S.Q., 2013).

Pada tahun 2004, penelitian case kontrol longitudinal kohort tidak menemukan perubahan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sirkulasi selama pertengahan masa kehamilan pada wanita yang mengarah pada perkembangan PE dibandingkan dengan wanita sehat dan normotensi (Halhali A., 2004). Pada tahun 2010, Powe, et al, mengemukakan penelitian yang mengukur total $25(\text{OH})\text{D}$ sebagai vitamin D/vitamin D binding Protein (VDP) kompleks, dan bukan dalam bentuk vitamin bebas. Sehingga Powe et al melakukan penelitian yang mengukur level total dan $25(\text{OH})\text{D}$ bebas pada trisemester pertama kehamilan PE dan kehamilan normotensi. Mereka menemukan level total dan bebas $25(\text{OH})\text{D}$ adalah sama antara kelompok kasus dan kontrol $68,4 \pm 4,7$ nmol/L vs. $71,9 \pm 2,0$ nmol/L, $p=0,435$). Tidak ada kaitan antara level $25(\text{OH})\text{D} < 15,0$ nmol/L dan resiko PE (aOR =1,3595% CI: 0,40-4,50) (Powe C.E., 2010). Pada studi nesten case kontrol wanita dengan singleton pregnancies, menggunakan responden 100 wanita hamil dengan PE dan 200 wanita sehat sebagai kontrol yang akan melahirkan pada minggu 39-40. Level $25(\text{OH})\text{D}$ diperiksa dari sampel darah yang diambil antara minggu ke 15 dan 21 masa gestasi untuk multipel screening. Setelah menghilangkan covariat, kecukupan dan defisiensi

vitamin D tidak berkaitan dengan PE secara signifikan (aOR =1,1 95% CI: 0,6-2,0; aOR = 1,4 95% CI: 0,7-3,0 secara berurutan) (WettaL.A., 2014).

Pada studi cross-sectional pada 466 wanita hamil di klinik kesehatan Spanyol, dilakukan pengukuran 25(OH)D serum antara 11 dan 14 minggu kehamilan. Tidak ditemukan hubungan antara 49,9 nmol/L 25(OH)D maternal atau 49,9 dan 74,9 nmol/L 25(OH)D pada kasus PE dan hipertensi kehamilan selama follow-up (Fernandez-Alonso A.M., 2012).

Pada tahun 2000, uji kontrol placebo acak mengevaluasi efek 2,7 g suplementasi minyak ikan yang diberikan secara profilaktik mulai minggu ke 20 sampai masa persalinan pada wanita yang sebelumnya sudah pernah mengalami hipertensi kehamilan (PIH) (n=386). Hasil menunjukkan resiko rekuren tidak mempengaruhi resiko PIH pada uji profilaksis (OR =0,98 CI: 0,63-1,53). Konsentrasi vitamin D yang digunakan tidak diketahui (Olsen S.F., 2000).

Studi observasional yang mengevaluasi hubungan antara vitamin D dan PE menunjukkan hasil yang tidak konsisten dan harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Hal ini dapat disebabkan oleh pengaruh desain dan metodologi penelitian, termasuk kontrol variabel perancu dan metode pengukuran vitamin D.

Studi penelitian harus diinterpretasikan pada konteks desain penelitian yang dilakukan. Kebanyakan telaah penelitian

bersifat kohort yang mengumpulkan data klinis dan menyimpan spesimen darah pada repositori secara berkala. Kebanyakan peneliti menggunakan desain case-control yang bersifat kohort, atau melakukan penelitian cross-sectional. Faktor perancu tambahan dan perbedaan pada kelompok sampel dapat menjelaskan hubungan antara defisiensi vitamin D dan PE.

Kebanyakan penelitian melakukan kontrol umur maternal, indeks massa tubuh, musim, pengumpulan spesimen pada trisemester pertama, bahkan beberapa diantaranya melakukan kontrol kebiasaan merokok. Merokok secara konsisten menunjukkan penurunan resiko PE dan hipertensi kehamilan (Marcoux S., 2007; England L., 2007). Hal ini dapat disebabkan oleh adanya pengaruh kebiasaan merokok dengan konsentrasi protein anti-angiogenic pada sirkulasi darah dan konsentrasi protein-pro-angiogenic yang tinggi (Jeyabalan A., 2008). Kebiasaan merokok juga memiliki hubungan dengan konsentrasi vitamin D rendah (Shand A.W., 2010). Kebiasaan merokok mungkin merupakan faktor perancu penting dan sebaiknya dipertimbangkan penggunaannya untuk telah kasus vitamin D dan PE. Patofisiologi PE juga mungkin bervariasi disebabkan faktor paritas (Badria L.F., 2005). Wetta et al., Shand et al., dan Bodnar et al., melakukan kontrol paritas pada penelitiannya.

Individu yang mendapatkan suplai vitamin D melalui paparan sinar matahari, dapat dikatakan memiliki hubungan antara

musim dengan kejadian PE. Pengaruh musim juga dianggap sebagai faktor perancu, terutama pada penelitian yang ingin melihat efek kausal antara vitamin D dan PE. Variasi musim dan latitude memiliki pengaruh pada pembentukan vitamin D3 pada kulit (Webb A.R., 1988). Menurut penelitian Magnus dan Eskild di Norwegia, ibu dari anak yang melahirkan di bulan agustus memiliki resiko PE rendah. Resiko PE meningkat pada saat musim dingin pada penelitian ini (untuk bulan Desember aOR = 1,26 95% CI: 1,20-1,31) (Magnus P., 2001). Hal yang sama dikemukakan Bodnar et al., bahwa insiden PE pada wanita kulit putih di Amerika lebih tinggi pada saat musim dingin, saat produksi vitamin D3 dikulit dipengaruhi oleh temperatur wilayah sehingga serum 25(OH) berada pada konsentrasi terendah. Namun, disamping hubungan yang telah diketahui ini, tidak semua penelitian melaporkan resiko PE berkait musim sebagai outcome, variasi latitude dan paparan sinar matahari serta gaya hidup mungkin juga akan mempengaruhi hasil penelitian pada kelompok populasi tersebut.

Intake dietari maternal vitamin D dari makanan atau suplemen bervariasi. Minyak ikan dan minyak liver ikan cod (asam lemak n3) merupakan sumber yang kaya akan vitamin D. Pada dietari orang Norwegia, intake vitamin D berkorelasi dengan intake asam lemak n-3 rantai panjang. Penggunaan minyak liver ikan cod sebagai suplemen merupakan faktor penghambat untuk menentukan

pengaruh asupan vitamin D secara tunggal. Hal ini dikemukakan oleh Haugen et al., yang tidak dapat mengontrol intake asam lemak pada analisis datanya. Pada analisis sekunder dengan pengaruh intake asam lemak n-3 dan vitamin D, ditemukan hubungan yang sangat kecil pada resiko kejadian PE yang diamati (Haugen M., 2009). Walaupun uji klinis acak (RCT) dapat digunakan pada desain penelitian dan menghasilkan bukti yang cukup kuat, hanya beberapa penelitian yang dilakukan dengan metode ini. Penelitian yang menggunakan RCT tidak dapat memberikan pengaruh tunggal suplementasi vitamin D disamping efek suplementasi kalsium dan atau multivitamin/mikronutrien. Pada review Cochrane terhadap suplementasi vitamin D wanita hamil, wanita dengan asupan vitamin D dan kalsium memiliki resiko PE rendah dibandingkan wanita hamil tanpa intake suplemen (RR 0,51 95% CI: 0,32-0,80; 3 uji, 114 wanita sebagai responden, kualitas moderat), namun meningkatnya resiko melahirkan pre-term (RR 1,57 95% CI: 1,02-2,43, 3 uji, 789 responden, kualitas moderat). Pada studi intervensi vitamin D tanpa intake kalsium, wanita yang memperoleh suplement vitamin D memiliki resiko rendah PE yang tidak signifikan dibanding kelompok tanpa intervensi dan plasebo (8,9% vs15,5%; ratio resiko (RR) 0,52; 95% CI: 0,25-1,05; kualitas rendah) tanpa adanya efek negatif (De-Regil L.M., 2012). Peranan asupan minyak ikan terhadap kasus PE masih merupakan tanda tanya dan merupakan tantangan tersendiri

untuk menentukan pengaruh vitamin D tunggal pada saat mendesain penelitian. Studi dengan desain RCT tidak dapat menarik kesimpulan apapun mengenai peranana vitamin D untuk mencegah atau mengobati PE.

Penelitian juga harus diartikan sesuai dengan cara pendefinisian paparan vitamin D dan pengukurannya. Postulat The free hormone hypothesis merupakan hormon yang bebas dari pengikatan protein dapat masuk ke dalam sel dan melakukan fungsi biologis (Mendel C.M., 1989). Selama masa kehamilan, VDBP meningkat 2 kali lipat (Powe C.E., 2010). Penelitian mendatang harus mempertimbangkan pengukuran VDBP konkuren dan memperhitungkan level vitamin D bebas saat akan mengkaji peranan vitamin D terhadap PE (Bodnar L.M., 2007). Peneliti harus mempertimbangkan untuk memasukkan evaluasi prokonsepsi dan intake dietari awal kehamilan, paparan sinar matahari atau status baseline vitamin D.

Studi yang menemukan peranan awal pada kehamilan sebelum onset klinis PE, mengemukakan bahwa vitamin D memegang peranan dalam hal modulasi respon pro-inflamasi atau regulasi faktor angiogenic. Sangat memungkinkan bahwa biomarker PE seperti faktor angiogenik VEGF dan PIGF menjadi mediator jalur yang menghubungkan metabolisme vitamin D dan PE. Disamping fakta bahwa vitamin D kadar rendah meningkatkan resiko PE selama

kehamilan, hanya sedikit penelitian yang mencoba melihat hubungan antara efek ini terhadap regulasi angiogenic atau faktor anti-angiogenic. Walaupun bukti terbaru menyokong hubungan antara faktor angiogenic dengan PE, namun studi tersebut tidak menemukan hubungan antara level vitamin D dan faktor angiogenic (Wei S.Q., 2013; Woodham P.C., 2011). Desain longitudinal secara seksama mengontrol sekuen temporal perubahan kadar vitamin D pada wanita PE yang dibutuhkan untuk mengidentifikasi peranan vitamin d dan mediator potensial pada jalur yang menghubungkan antara vitamin D dan PE.

Terdapat pertimbangan klinis yang menyatakan diperlukan studi lebih lanjut mengenai hal ini. Tidak terdapat cukup data yang menjelaskan mengenai dosis efektif vitamin D untuk mencegah PE dan menghindari toksisitas. Dosis vitamin D yang digunakan pada penelitian berkisar 400-2500 IU per hari (Olsen S.F., 1990). Studi ini menjelaskan tidak ada pengaruh jelas mengenai dosis vitamin D tersebut (March K.M., 2015; Shakiba M., 2013; Boucher B.E., 2011). Partisipan vitamin D untuk antenatal asma (VDAART) pada desain kontrol plasebo double-blind acak menggunakan dosis 4000 IU per hari ditambah dosis multivitamin D 400 IU atau plasebo (pil plasebo dengan multivitamin 400 IU vitamin D) untuk mengevaluasi dampak suplementasi vitamin D terhadap frekuensi PE wanita hamil yang memiliki resiko penyakit atopik tinggi (Mirzakhani A.,2016).

Penelitian Haugen et al, menunjukkan peranan potensial frekuensi dan timing suplementasi vitamin D dar resiko PE, dengan total intake lebih besar dari 800 IU/hari tidak mengurangi resiko PE. Namun Haugen et al menemukan bahwa wanita yang mengkonsumsi suplemen pada tiga titik di masa kehamilannya (sebelum hamil, kehamilan awal, dan masa kehamilan akhir) memiliki resiko PE rendah dibandingkan wanita yang tidak mengkonsumsi suplemen pada awal dan akhir masa kehamilan (Haugen M., 2009). Pada VDAART, frekuensi PE pada wanita hamil dengan resiko penyakit atopik (atopic disease) tidak menurun walaupun dengan suplemen vitamin D 4400 IU/hari pada awal masa kehamilan 10-18 minggu. Namun wanita dengan vitamin D serum ≥ 75 nmol/L yang dipertahankan sampai akhir masa kehamilan, memiliki resiko PE rendah dibandingkan wanita dengan vitamin D serum < 75 nmol/L ($p=0,04$). Tetapi level vitamin D tersebut dipertahankan hanya pada 75% kehamilan pada kelompok yang memperoleh suplemen pada minggu ke 32-38 masa gestasi, mengindikasikan bahwa walaupun suplemen diperoleh pada awal masa kehamilan atau bahkan sebelum masa kehamilan menjadi sangat penting untuk mempertahankan level vitamin D yang cukup di dalam tubuh untuk proteksi PE. Hal ini didukung oleh ekspresi gen pada sampel darah perifer yang berkaitan dengan imun dan inflamasi yang khusus pada wanita yang mengalami perkembangan gejala PE (Mirzakhani H.,2016).

Sebagai tambahan, fitur klinis EOSPE dan LOSPE bersifat khas sehingga diperlukan biomarker dan prognosis sebagai panduan untuk penetapan dosis klinis yang direkomendasikan. Penelitian melaporkan sejumlah derajat resiko tipe PE sublikinikal diantara wanita yang memiliki kadar vitamin D rendah (Alvares F.I., 2015). Untuk membuat pedoman rekomendasi, peneliti harus menggunakan set standar pada definisi penyakit dan subtipe klinis di penelitian mendatang. Pada literatur terbaru, definisi PE tidak konsisten, sehingga membatasi pemikiran kita untuk melakukan generalisasi. Contoh, cut off klinis untuk proteinuria bervariasi pada semua penelitian (Powe C.E., 2010; Singla R., 2015). Penemuan berulang pada beberapa penelitian yang menggunakan definisi seragam untuk definis PE dan subtipe klinis dapat melaporkan penggunaan suplementasi vitamin D untuk pencegahan PE.

Robinson et al., menyatakan bahwa defisiensi vitamin D merupakan sebuah faktor pada insiden yang tidak proporsional terhadap outcome kehamilan wanita Afrika Amerika karena kelompok tersebut memiliki level vitamin D terendah diantara semua kelompok studi. Walaupun sejumlah penelitian berhasil memasukkan jumlah mewakili dari populasi wanita Afrika Amerika (Wetta L.A., 2014), dibutuhkan sejumlah penelitian mengenai populasi yang memiliki kadar vitamin d rendah dalam rangka memahami dan mengidentifikasi

faktor yang mempengaruhi kelompok dengan resiko PE tinggi dan pada jenis tipe subklinis yang lebih beresiko.

Walaupun terdapat hubungan yang jelas mengenai defisiensi level serum dan PE, pemahaman yang lebih mendalam mengenai efek variabel terhadap suplementasi sangat perlu diidentifikasi potensial genetik dan interaksi lingkungan, sama halnya data preconsepsi untuk mengidentifikasi waktu penting dan kritis penerapan terapeutik vitamin D jika ada (Juhi M., et al., 2017).

Terdapat sejumlah bukti yang tidak konsisten dan seragam mengenai hubungan antara konsentrasi vitamin D dan efek merugikan PIH. Hasil dari suplementasi vitamin D selama masa kehamilan tidak menunjukkan data statistik yang signifikan secara independet terhadap resiko PE dan PIH (Juhi M., et al., 2017).

Saat ini, pemahaman kita mengenai dosis suplementasi vitamin D ideal untuk menurunkan resiko PIH masih belum lengkap. Penelitian mendatang sebaiknya memasukkan pasien follow up preconsepsi sampai periode kelahiran untuk menjelaskan secara mendalam mekanisme dan interaksi mengenai status vitamin D, respon dan onset PE agar diperoleh dosis suplementasi yang tepat bagi masyarakat (Juhi M., et al., 2017).

E. PERANAN FAKTOR ANGIONGENIK PADA PRE-EKLAMPSIA

Patogenesis preeklampsia melibatkan ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan faktor antiangiogenik, yang mengatur

endotel plasenta dan sistemik (Maynard,2009), Pada tahun 1939, EW. Page pertama kali mengemukakan bahwa defek pada plasenta dapat menyebabkan preeklampsia, hal ini berhubungan dengan vaskulogenesis plasenta normal dan patofisiologi preeklampsia. Proses terjadinya preeklampsia terbagi dalam 2 tahap yaitu tahap pertama disebabkan kesalahan remodelling endovaskular trofoblastik berupa penurunan perfusi plasenta yang terjadi mulai awal kehamilan sampai awal trimester dua kehamilan dan bersifat asimtomatis, serta tahap kedua berupa sindrom maternal dengan gejala klinis edema, proteinuria dan hipertensi Hladunewich, 2007). Gejala tersebut disebabkan oleh proses vasokonstriksi, iskemi dan stres oksidatif, yang akan menimbulkan disfungsi endotel. Sebagian besar organ yang mengalami disfungsi endotel pada preeklampsia adalah organ-organ dengan endotel yang berfenestra yang secara fisiologis berperan dalam difusi air dan solut, seperti ginjal, liver dan otak (Cunningham, 2010)

Endotelium manusia merupakan organ endokrin, parakrin dan autokrin Organ ini mengatur tonus pembuluh darah aktivasi platelet, adhesi monosit, trombogenesis, inflamasi, metabolisme lipid dan pertumbuhan pembuluh darah dan remodelling. Sifat utama sel endotelial vaskular adalah kemampuan untuk berproliferasi dan membentuk sistem jaringan kapiler, yang kita kenal sebagai proses angiogenesis (Espinoza, 2010).

Mekanisme disfungsi endotel yang disebabkan oleh interaksi s-Fit-1 VEGF dan PlGF pada preeklampsia terjadi hal yang paradoks, dimana terjadi hipoksia plasenta, tapi kadar VEGF dan PlGF yang beredar dalam sirkulasi mengalami penurunan. Perubahan ini mungkin disebabkan oleh meningkatnya factor inhibitor angiogenic, soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFit-1). sebuah splice variant dari VEGF reseptor Fit-1. Pada tahun 2003, Karumanchi dkk, membandingkan profil ekspresi gen dari plasenta wanita normal dan pre-eklampsia. Mereka menemukan bahwa sFit-1 diekspresikan berlebihan dalam plasenta pre-eklampsia. Mereka juga menemukan bahwa kadar plasma sFit-1 maternal saat persalinan lebih tinggi pada pre-eklampsia dibandingkan kehamilan normal sFit-1 mengikat VEGF dan PlGF dan mencegah terjadinya interaksi dengan reseptor endotelial, sehingga kadar VEGF bebas dan PlGF bebas menurun dalam sirkulasi wanita dengan pre-eklampsia. Tsatsans et al menemukan bahwa kadar plasma VEGF bebas biasanya tidak terdeteksi dalam pre-eklampsia sedangkan VEGF total meningkat. Kontradiksi ini dapat dijelaskan bahwa kadar sFit-1 yang berlebih mengikat VEGF bebas tetapi tidak mempengaruhi VEGF total Levine et al., menegaskan bahwa kadar sFit-1 tinggi secara signifikan dalam serum wanita dengan pre-eklampsia Peningkatan kadar plasma dari sFit-1 ditemukan 5 minggu sebelum terjadinya manifestasi klinis pre-eklampsia (Park, 2007)

1. FAKTOR ANGIOGENIK

Pada plasentasi terjadi proses angiogenesis, yakni suatu pertunasan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Angiogenesis adalah proses perkembangan pembuluh darah baru dari endotelium yang ada yang merupakan pertumbuhan plasenta normal. Proses angiogenesis terjadi melalui 3 tahap, yakni inisiasi, proliferasi invasi dan maturasi-diferensiasi. Vaskularisasi pada vil plasenta di mulai pada hari ke-21 pasca konsepsi, berupa pembentukan kapiler-kapiler lokal plasenta. Dalam perkembangannya jaringan meserkimal plasenta menghasilkan makrofag (sel hofbauer) yang akan mengekspresikan angiogenic growth factors. Angiogenic growth factors tersebut diduga memiliki peran parakrin dalam inisiasi vasculogenesis. Angiogenic growth factors juga diekspresikan oleh jaringan desidua maternal dan maternal (Benedict Ancar, Didier Chardonens, 2008).

Faktor-faktor angiogenik berperan dalam regulasi angiogenesis plasenta. Faktor-faktor yang meregulasi proses perkembangan plasenta baru dalam beberapa tahun terakhir ini mulai diteliti. Faktor-faktor regulator angiogenesis yang paling umum adalah VEGF dan PlGF. Faktor pertumbuhan angiogenik (VEGF dan PlGF) menyebabkan proliferasi dan diferensiasi endotel vaskular, migrasi sel meningkatkan permeabilitas vaskular,

menghambat apoptosis, memediasi vasodilatasi endotelium mendukung kelangsungan hidup vaskular, pertumbuhan dan proliferasi dari sel endotel glomerulus dan peritubular.

Angiogenesis mengacu pada pertumbuhan pembuluh darah baru. dan merupakan proses penting untuk pertumbuhan jaringan normal Meskipun banyak faktor yang terlibat dalam angiogenesis, penelitian terbaru pada tikus, telah dapat mengidentifikasi faktor utama yang mengatur proses angiogenik, termasuk yang terjadi selama vaskularisasi plasenta Faktor angiogenik meliputi (VEGF. FGF (fibroblast growth faktor), dan golongan protein angiopoietin (ANG), serta reseptor masing masing (Reynold, 2001). Ada dua peptida antiangiogenik yang diproduksi plasenta sFit-1 dan Soluble endoglin (Carty, 2008).

2. Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF)

VEGF adalah disulfida-linked homodimer heparin yang mengikat glikoprotein dengan berat molekul 34-42 kDa VEGF memiliki potensi angiogenik, mitogenik dan meningkatkan permeabilitas vaskular pada sel endotel VEGF merupakan faktor pro-angiogenik yang potensial. Peran utama VEGF adalah menstimulasi endotelial cell survival pada pembuluh darah yang baru terbentuk VEGF juga merupakan stimulator kuat untuk proliferasi sel endotel, serta produksi dan migrasi aktivator plasminogen yang dibutuhkan untuk degradasi matriks

ekstraseluler VEGF merangsang neovaskularisasi, menurunkan tekanan darah dan penting untuk pembentukan dan pemeliharaan filtrasi baner glomerular VEGF secara khusus juga berperan dalam stabilisasi endotel berfenestra dan endotel sinudoidal yang ditemukan pada glomerulus, otak dan hepar (Varughese, 2010).

VEGF berikatan dengan reseptor thyrosine kinase atau disebut juga vascular endothelial growth factors receptor (VEGFR) pada permukaan selnya sehingga terjadi dimerisasi dan aktivasi melalui jalur trans fosforilasi. VEGF merupakan faktor angiogenik yang unik, karena memiliki dua macam reseptor, yakni VEGFR-1 (fms like thyrosine kinase 1/ Fit-1) dan VEGFR 2 yang hanya terekspresikan pada sek endotel dan sel trofoblas manusia VEGF terikat baik pada VEGFR-1 maupun VEGFR 1. menghasilkan branching angiogenesis, sedangkan PGF hanya terikat pada VEGFR-1 sehingga menghasilkan non-branching angiogenesis Benedict Ancar Didier Chardonens, 2008).

Kemampuan lain dari VEGF adalah berespon terhadap hipoksia, oleh karena itu diperkirakan bahwa up-regulasi dan VEGF merupakan mekanisme utama terjadinya angigenesis yang terinduksi oleh hipoksia jaringan. Peningkatan transkripsi VEGF-MRNA sebagai respon terhadap hipoksia sebagian besar dimediasi oleh aktivitas hypoxia-inducible factors (HIF). seperti HIF-1 dan HIF-2 Proses tersebut tidak hanya berfungsi sebagai

kontrol terhadap angiogenesis patologis seperti pada neoplasma, melainkan juga pada perkembangan angiogenesis fisiologis pada manusia dewasa (Benedict Ancar, Didier Chardonens, 2008).

Faktor Antiangiogenik Faktor ini menghambat proses angiogenesis dengan inhibisi kerja VEGF dan PlGF. Faktor antiangiogenik yang telah dikenal adalah sFlt-1 DAN S-Endoglin, Pada tahun 2003, Maynard dkk, mengobservasi hubungan antara protein dan plasenta penderita preeklampsia soluble fms-like tyrosine kinase 1 (SF-1) dan protein-protein proangiogenik seperti VEGF dan PlGF Mereka berhipotesis sFlt-1 memasuki sirkulasi maternal yang kemudian mengikat dan menginaktivasi VEGF bebas dan PlGF serta mencegah terjadinya interaksi dengan reseptor permukaan sel endotel. Selanjutnya konsentrasi tinggi sFlt-1 dalam sirkulasi akan menciptakan kondisi intravaskular yang tidak seimbang antara faktor faktor antiangiogenik dan proangiogenik yang merupakan kondisi yang mendasar terjadinya sindroma preeklampsia Ekspresi sFlt-1 yang berlebihan pada tikus menyebabkan hipertensi, proteinuria dan glomeruloendoteliosis yang merupakan cardinal sign preeklampsia (Rizal, 2008; Hogan, 2009; Wang, 2009).

3. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase (sFlt-1)

Soluble FLT-1 (Juga dikenal sebagai soluble VEGF reseptor 1 atau sFlt-1) disekresi variasi splice FLT-1. Flt-1

mengikat dan menentralisir aksi angiogenik dari VEGF dan PlGF dan diduga menjadi peptida kunci yang terlibat dalam perkembangan preeklampsia. Level serum maternal sFlt-1 telah terbukti meningkat pada wanita dengan preeklampsia dibandingkan dengan wanita yang berkorelasi dengan keparahan penyakit dan menurun nyata setelah melahirkan serum sFlt-1 juga meningkat pada nulliparitas (salah satu faktor resiko utama yang dikenal pada preeklampsia) bila dibandingkan dengan wanita multipara.

Rangkaian penelitian oleh Maynard dkk mengungkapkan bahwa mRNA dari sFlt-1 diatur plasenta pada perempuan dengan preeklampsia, yang meningkat pada sistemik. Selain itu, penulis menunjukkan bahwa ketika rekombinan adenovirus yang mengkode sFlt-1 disuntikkan ke tikus hamil, hipertensi dan proteinuria serta glomerular endoteliosis, diamati salah satu lesi patologis terlihat pada preeklampsia. Selanjutnya ada bukti peningkatan sFlt-1 yang berasal dari plasenta yang diberikan oleh Staf et al (2005).

Mengingat "persalinan" meliputi baik janin maupun plasenta, ada kelompok penelitian menyelidiki apakah level sFlt-1 janin maupun maternal meningkat pada preeklampsia. Dan mereka menemukan bahwa meskipun level sFlt-1 janin (diukur dari darah tali pusat) meningkat pada preeklampsia, level serum

sFit-1 maternal meningkat sebanyak 29 kali lebih tinggi dan menyimpulkan bahwa tidak ada kontribusi janin yang substansial pada peningkatan sFit-1 dalam sirkulasi maternal preeklampsia. Pada wanita dengan preeklampsia, konsentrasi sFit-1 di vena uterina lebih tinggi dan pada vena cubiti, hal ini menunjukkan sFit-1 fetoplasenta berlebihan masuk dalam sirkulasi maternal. Akhinya, serum sFit-1 menunjukkan peningkatan pada wanita dengan hipertensi sepempose preeklampsia, sistemik lupus eritematosus dan glomerulonefritis (Carry. 2008).

F. VITAMIN D RESEPTOR

Vitamin D juga mempunyai peran penting selama kehamilan, seperti di fasilitasi transportasi beberapa nutrisi melalui plasenta, termasuk metabolisme kalsium, dan modulasi respon imun maternal (Hollis dan Wagner, 2011; Liu et al., 2011). Vitamin D juga merupakan faktor gizi penting dalam kesehatan ibu selama kehamilan dan janinnya, yang mengatur ekspresi gen dalam tubuh manusia (Pratumvinit et al. 2015).

Sebuah systematic review artikel yang dipublikasikan di PubMed oleh Urrutia and Thor (2012), melaporkan bahwa asupan vitamin D yang cukup selama kehamilan dapat mengurangi risiko komplikasi pada kehamilan dan janin. Sebaliknya, kekurangan atau defisiensi vitamin D ibu pada awal kehamilan telah dikaitkan dengan

peningkatan risiko kehamilan dan hasil kehamilan, diantaranya gestational diabetes mellitus (GDM), peningkatan risiko pre-eklampsia, ketuban pecah dini, aborsi berulang, berat badan lahir rendah, pembatasan pertumbuhan perasi caesar, Vitamin D memiliki efek langsung pada sistem kekebalan adaptif (Kaushal & Magon, 2013. Olmos,2013).

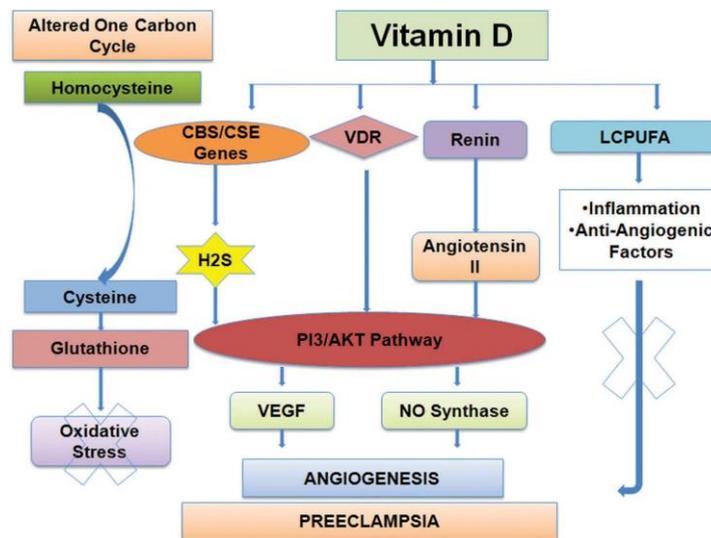
Defisiensi vitamin D bisa berdampak serius terhadap kesehatan karena vitamin itu mempengaruhi lebih dari 200 gen, termasuk yang berkaitan dengan kanker dan penyakit autoimun. Vitamin D mempengaruhi DNA melalui sesuatu yang disebut vitamin D receptor (VDR), yang terikat pada lokasi khusus dari gen manusia (Pike & Meyer. 2012). Gen VDR ketika berfungsi dengan baik memainkan peran yang sangat penting dimana akan mentranskripsikan ratusan gen. Tubuh mengontrol aktivitas VDR melalui regulasi metabolit vitamin D, dimana pada 25-hydroxyvitamin D. (25(OH)D) bersifat antagonis (antagonis) atau berfungsi untuk menginaktivasi reseptor VDR sementara 1,25- dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) bersifat agonis (agonis) atau berfungsi untuk mengaktifkan reseptor VDR. Ketika terkena infeksi terutama yang disebabkan oleh patogen, tubuh akan mengadakan respon imun. Tubuh akan mengubah bentuk tidak aktif 25-hydroxyvitamin D, menjadi bentuk aktif berupa 1,25- dihydroxyvitamin D. Kemudian peningkatan 1.25- dihydroxyvitamin D

akan mengaktifkan gen Vitamin D Reseptor (VDR) (Prieti et al., 2013; Lagishetty et al., 2011; Setiabudiawan, 2010).

Vitamin D Reseptor (VDR) dikenal karena hubungannya dengan metabolisme tulang, termasuk penyerapan kalsium usus. Vitamin D kan peran penting dalam jalur metabolik lainnya, seperti lam respon imun dan kanker, sehingga gen VDR adap pertumbuhan janin (Kovacs, 2008). Vitamin D pertumbuhan tulang yang sehat dan kuat, memelihara konsentrasi kalsium dan fosfor di dalam tubuh. Vitamin D penting sekali bagi bayi dan anak kecil yang tulang-tulangnya sedang tumbuh dengan cepat. Vitamin D juga memperkuat sistem kekebalan tubuh, mencegah dari beberapa jenis kanker, depresi, penyakit jantung. Ibu hamil membutuhkan kalsium untuk pembentukan tulang dan gigi, membantu pembuluh darah berkontraksi dan berdilatasi serta mengantarkan sinyal saraf, kontraksi otot dan sekresi hormone. Menurut WHO dan Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) menganjurkan untuk kebutuhan kalsium bagi ibu hamil sekitar 1200 mg per hari (WHO, 2013).

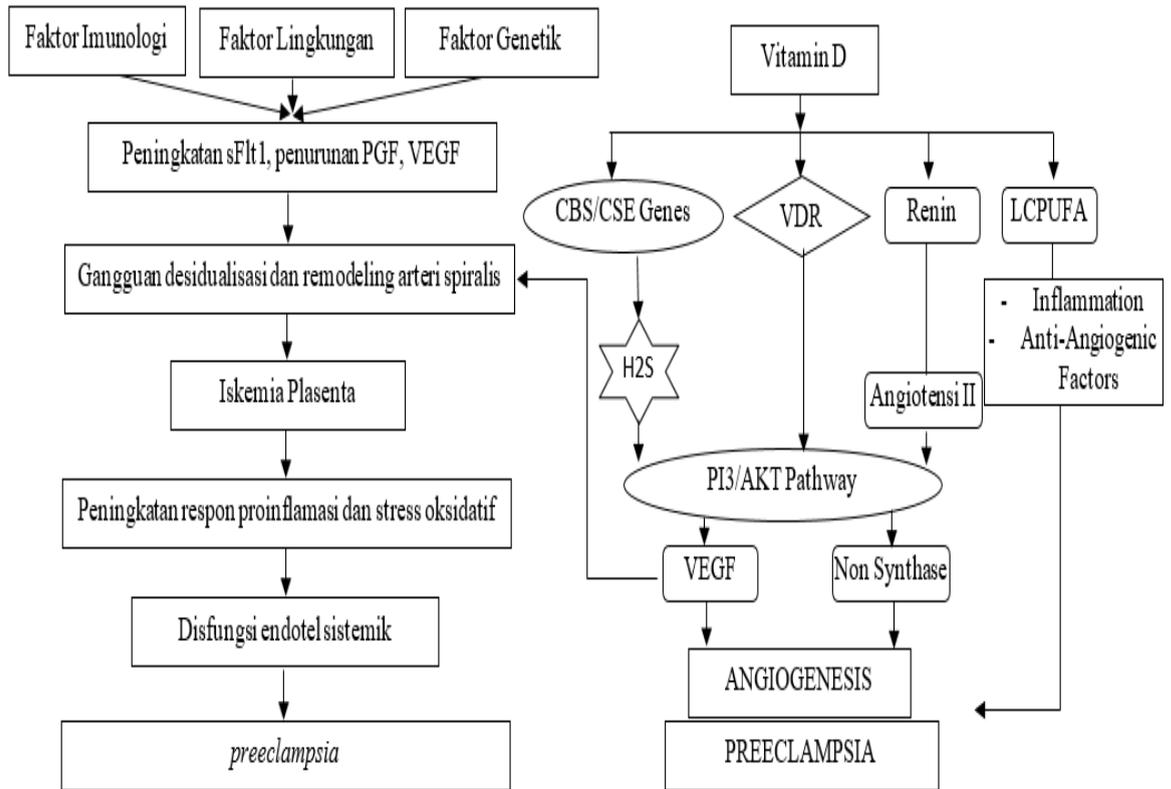
Gen VDR meliputi suatu kluster polimorfisme pada FokI, ApaI, TagI dan BsmI (Uitterinden et al., 2004). Polimorfisme gen VDR mempengaruhi derajat atau fungsi VDR, polimorfisme ini dapat mempengaruhi mineralisasi tulang intrauterin dan pertumbuhan janin. Kedua reseptor nuklir untuk 1,25 (OH)₂D (VDR dan enzim vitamin D

mengaktifkan hidrosilase 1-a yang ada dalam berbagai jaringan non-muskuloskeletal termasuk plasenta. Hal ini dapat menimbulkan kemungkinan bahwa secara lokal $1,25(OH)_2D$ dihasilkan terlibat dalam perkembangan dan fungsi janin-plasenta (Manzon et al., 2014).



Gambar 2.10. mekanisme vitamin d mempengaruhi angiogenesis pada pre-eklampsia.

G. KERANGKA TEORI



H. KERANGKA KONSEP

