

KARYA AKHIR

EKSPRESI BAX DAN CASPASE-3 SEBAGAI PENANDA APOPTOSIS PADA PLASENTA PENDERITA PREEKLAMPSIA

*THE EXPRESSION OF BAX AND CASPASE-3 AS THE APOPTOSIS
MARKER IN PLACENTA OF PREECLAMPSIA PATIENTS*

IKA MAGFIRAH

C 075 18 2 003



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EKSPRESI BAX DAN CASPASE-3 SEBAGAI PENANDA APOPTOSIS
PADA PLASENTA PENDERITA PREEKLAMPSIA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis
Patologi Anatomi

Disusun dan diajukan oleh:

IKA MAGFIRAH

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

KARYA AKHIR

EKSPRESI BAX DAN CASPASE-3 SEBAGAI PENANDA APOPTOSIS PADA PLASENTA PENDERITA PREEKLAMPSIA

Disusun dan diajukan oleh:

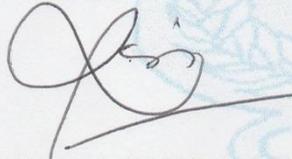
dr. Ika Magfirah

C075182003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 23 Agustus 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

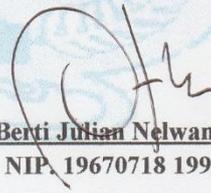
Pembimbing Utama



Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K)

NIP. 19670429 199202 2 002

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Berti Julian Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K)

NIP. 19670718 199903 1 001

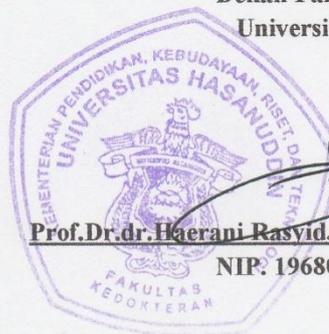
**Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Anatomi**



dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)

NIP. 19740330 200501 2 001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.PD-KGH,FINASIM,Sp.GK

NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ika Magfirah
NIM : C 075 18 2 003
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi
Anatomi Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 01 September 2022

Yang menyatakan,



Ika Magfirah

PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K)** sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini atas segala perhatian, bimbingan, dan dorongannya selama proses penelitian sampai penyusunan karya akhir ini, sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
2. **Dr. dr. Berti Julian Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K)** sebagai pembimbing kedua yang selalu menyempatkan diri untuk membimbing dan memberi masukan yang membangun untuk penulis.
3. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** yang banyak membimbing dan memberikan masukan kepada penulis dalam hal metodologi penelitian dan analisa statistik tesis ini.
4. **Dr. Djumadi Achmad, Sp.PA (K) dan Dr. dr. Gatot Lawrence, Sp.PA(K), FESC** sebagai penguji yang juga banyak membimbing, memberi arahan dan masukan kepada penulis dalam Menyusun karya akhir ini.
5. Seluruh staf pengajar dibagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.PA(K), dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S, dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K), dr. Truly D. Djimahit, Sp.PA(K), dr. Ni Ketut Sungowati, SpPA(K), dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K), dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, dr. Juanita, Sp.PA, dr. Imeldy Prihatni Ma'mun, M.Kes, Sp.PA, dr. Jeni Poniman, Sp.PA, dr. Amalia, M.Kes, Sp.PA**) atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan tesis ini.
6. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar.

7. Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
8. Teman PPDS terbaik Angkatan Januari 2019 (Lidya Mamonto, Vivi Talawo, Lenda Olivia Gaghana, Rafiqah Nurdin, Dzul Ikram), serta seluruh teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
9. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
10. Suami penulis yaitu dr. Muhammad Rizkinov Jumsa, M.Kes, Sp.OG, anak penulis yaitu Muhammad Attariz Azhim Jumsa dan Medina Qurratunnisa Jumsa, orang tua penulis yaitu dr. Abdullah, M.Kes, DHSM dan dra. Yulia Latjuba, beserta seluruh keluarga dan sahabat yang senantiasa mendukung, mendoakan dan menjadi sumber inspirasi serta semangat utama bagi penulis selama menjalani pendidikan.
11. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap agar karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Patologi Anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf dan kekeliruan mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan karya akhir ini.

Makassar, 01 September 2022
Yang menyatakan

(Ika Magfirah)

ABSTRAK

IKA MAGFIRAH. Ekspresi Bax dan Caspase-3 sebagai Penanda Apoptosis pada Plasenta Penderita Preeklampsia. (Dibimbing oleh **Rina Masadah, Berti J. Nelwan, Andi Alfian Zainuddin, Djumadi Achmad, dan Gatot S. Lawrence**)

Tujuan: Menilai ekspresi Bax dan Caspase-3 pada plasenta penderita preeklampsia, serta menganalisa apakah terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi Bax dan Caspase-3 dengan derajat preeklampsia (preeklampsia dan preeklampsia dengan gejala berat). **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian dengan metode potong lintang menggunakan sampel jaringan plasenta yang diambil dari ibu hamil dengan preeklampsia. Dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti-Bax dan antibodi monoklonal anti-Caspase-3 pada sampel kemudian dilakukan evaluasi ekspresi protein dengan mikroskop cahaya Olympus CX-43. Data dianalisis secara statistik dengan uji kategorikal komparatif Chi-Square menggunakan software SPSS 18. **Hasil:** Sampel berjumlah 77 buah dengan ekspresi Bax dan Caspase-3 didapatkan bervariasi dan terwarnai pada beberapa lokasi pada plasenta. Protein Bax dominan tidak tereksresi pada trofoblas villi, tereksresi lemah pada trofoblas ekstravilli dan desidua, serta tereksresi sedang pada muskularis pembuluh darah. Protein Caspase-3 dominan tereksresi kuat pada semua lokasi yaitu pada sel trofoblas ekstravilli, sel trofoblas villi, tunika muskularis pembuluh darah, dan pada sel desidua. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi Bax dan Caspase-3 berdasarkan derajat preeklampsia dengan uji Chi Square, dengan masing-masing nilai p pada tiap uji yaitu $p > 0,05$. **Kesimpulan:** Caspase-3 dominan tereksresi kuat pada plasenta yang dapat mengindikasikan adanya peningkatan aktifitas apoptosis pada plasenta preeklampsia, namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara Bax dan Caspase-3 pada preeklampsia dengan derajat preeklampsia.

Kata Kunci: Apoptosis, Bax, Caspase-3, Plasenta, Preeklampsia

ABSTRACT

IKA MAGFIRAH. The expression of Bax and Caspase-3 as apoptosis marker in placenta of preeclampsia patients. (Supervised by **Rina Masadah, Berti J. Nelwan, Andi Alfian Zainuddin, Djumadi Achmad, dan Gatot S. Lawrence**)

Objective: To evaluate the expression of Bax and Caspase-3 in placenta of preeclampsia patients, and analyze the correlation between Bax and Caspase-3 expression and degree of preeclampsia (preeclampsia and severe preeclampsia).

Method: A cross-sectional study using sample of placental tissue obtained from pregnant women with preeclampsia. Immunohistochemical staining using monoclonal anti-Bax antibody and monoclonal anti-Caspase-3 antibody and expression analysis were performed using an Olympus CX-43 light microscope. The data were statistically analyzed by Chi-Square tests using SPSS 18 software.

Hasil:

Expression of Bax and Caspase-3 were varied in 77 samples and stained in several type of cells. Bax were predominantly weak expressed and Caspase-3 were predominantly strong expressed in all type of cells evaluated. There were no correlation between Bax and Caspase-3 expression and the degree of preeclampsia, with p value for each tests were $>0,05$. **Conclusion:** Caspase-3 predominantly strong expressed that indicate the increasing apoptotic activity in placenta preeclampsia, but there were no correlation between Bax and Caspase-3 expression and the degree of preeclampsia.

Keywords: Apoptosis, Bax, Caspase-3, Placenta, Preeclampsia

DAFTAR ISI

KARYA AKHIR	i
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian.....	4
I.4. Hipotesis	4
I.5. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II	6
II.1 Preeklampsia.....	6
II.2 Plasenta.....	17
II.3 Apoptosis.....	26
II.4. Kerangka Teori.....	33
BAB III	34
III.1 Kerangka Konseptual dan Identifikasi Variabel	34
III.2 Definisi Operasional	34
III.3 Kriteria Objektif	35
BAB IV.....	36
IV.1 Desain Penelitian.....	36
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian	36
IV.3 Populasi Penelitian.....	36
IV.4 Cara Pengambilan Sampel	36
IV.5 Besar Sampel	36
IV.6 Kriteria Inklusi, Kriteria Eksklusi, dan Kriteria <i>Drop Out</i>	37
IV.7 Cara Kerja.....	37
IV.8 Pengolahan dan Analisis Data	40
IV.9 Alur Penelitian	41
BAB V.....	42
V.1. Hasil Penelitian.....	42
V.1.1 Karakteristik Sampel	43

V.1.2	Analisis Ekspresi Bax dan Caspase-3 Terhadap Derajat Preeklampsia	50
V.2.	Pembahasan	52
V.2.1	Karakteristik Sampel	52
V.2.2	Ekspresi Bax dan Caspase-3	54
V.1.3	Analisis Ekspresi Bax dan Caspase-3 Terhadap Derajat Preeklampsia	60
BAB VI	65
VI.1.	Kesimpulan	65
VI.2.	Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	77
Lampiran 1	: Persetujuan Etik	77

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Sebaran Usia dan Usia Gestasi Sampel Plasenta Preeklampsia	43
Tabel 2.	Karakteristik Plasenta Preeklampsia	43
Tabel 3.	Distribusi Lokasi dan Intensitas Ekspresi Antibodi Bax dan Caspase-3	44
Tabel 4.	Analisis Hubungan Ekspresi Bax Terhadap Derajat Preeklampsia	50
Tabel 5.	Analisis Hubungan Ekspresi Caspase-3 Terhadap Derajat Preeklampsia	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kriteria diagnostik Preeklampsia	8
Gambar 2.	Tanda klinis Preeklampsia dengan gejala berat	9
Gambar 3.	Kegagalan <i>remodeling</i> arteri spiralis uteri pada Preeklampsia	11
Gambar 4.	Invasi sel trofoblas pada kehamilan normal dan Preeklampsia	12
Gambar 5.	Mekanisme perkembangan plasenta pada kehamilan normal dan Preeklampsia	15
Gambar 6.	Dua tahapan pada patogenesis Preeklampsia	16
Gambar 7.	Tahap awal perkembangan plasenta	18
Gambar 8.	Anatomi dan histologi plasenta	19
Gambar 9.	Sisi maternal dan fetal, dan jenis-jenis sel trofoblas	21
Gambar 10.	Jalur diferensiasi sel trofoblas dan fungsinya	21
Gambar 11.	Anatomi arteri spiralis pada myometrium	23
Gambar 12.	Peredaran darah dan pertukaran oksigen dan karbon dioksida pada pembuluh darah ibu dan bayi	24
Gambar 13.	Mekanisme apoptosis jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik	27

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Preeklampsia merupakan salah satu kelainan hipertensi pada kehamilan dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal maupun neonatal, serta mempengaruhi luaran maternal (Rana et al., 2019; Tsabitah et al., 2020).

Menurut (WHO, 2019) preeklampsia dan eklampsia menduduki urutan ke-3 penyebab kematian maternal di seluruh dunia, dengan insidens preeklampsia secara global dilaporkan 4,6% dari seluruh kelahiran pada rentang tahun 2002-2010 (Abalos et al., 2013). Sedangkan di Indonesia sendiri kelainan hipertensi menjadi urutan kedua penyebab kematian maternal, dengan angka kematian ibu (AKI) yang masih terhitung tinggi (Profil Kesehatan Indonesia, 2020).

Patogenesis preeklampsia belum benar-benar jelas hingga saat ini, dipengaruhi oleh berbagai faktor dan teori, namun masih terus berkembang. Walaupun begitu, preeklampsia merupakan kelainan yang sangat kompleks dan melibatkan berbagai sistem organ (Palei et al., 2013; A. Wang et al., 2009).

Secara klinis preeklampsia ditandai oleh adanya *new-onset* proteinuria dan hipertensi (A. Wang et al., 2009). Penelitian-penelitian membuktikan plasenta memerankan peranan penting yang mendasari patogenesis preeklampsia. Menurunnya perfusi uteroplasenta yang disebabkan oleh kegagalan remodelling dan invasi sitotrofoblas yang abnormal pada arteri spiralis selanjutnya dianggap memicu terjadinya berbagai kelainan pada preeklampsia (Palei et al., 2013). Kelainan pada preeklampsia berasal dari plasenta, diawali oleh invasi sel sitotrofoblas yang inadekuat dan berakhir dengan disfungsi endotel maternal yang luas (Palei et al., 2013; A. Wang et al., 2009).

Banyak peneliti berpendapat bahwa disfungsi endotel juga ikut berperan dalam patogenesis preeklampsia. Penyebab dari disfungsi endotel adalah multifaktorial. Adanya produksi faktor anti-angiogenik, stres oksidatif, paparan sitokin inflamasi merupakan beberapa penyebab disfungsi endotel. Hal ini lebih lanjut menyebabkan terjadinya kerusakan endotel maternal sehingga terjadi hipertensi, proteinuria, dan manifestasi sistemik lain oleh karena fungsi renal yang terganggu dan peningkatan resistensi perifer (Palei et al., 2013; A. Wang et al., 2009).

Regulasi apoptosis pada sel-sel trofoblas sendiri diyakini menjadi dasar pada patomekanisme preeklampsia. Apoptosis adalah salah satu jenis kematian sel yang terjadi akibat stimulus tertentu yang terjadi melalui degradasi enzimatik DNA dan protein-protein sel. Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram (Kumar & Abbas, 2021). Proses apoptosis memegang peranan penting pada fisiologi dan homeostasis plasenta (Sgarbosa et al., 2006). Apoptosis berperan dalam proses remodelling dan pada hampir semua tahap perkembangan dan diferensiasi plasenta normal. Aktifitas apoptosis pada sel trofoblas meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan (Straszewski-Chavez et al., 2005). Sedangkan pada kehamilan dengan preeklampsia sel-sel trofoblas terpapar hipoksia yang menyebabkan terjadinya proses apoptosis yang berlebihan pada sel-sel trofoblas akibat invasi sitotrofoblas ke dalam miometrium dan remodelling arteri spiralis uterine yang tidak lengkap, yang akhirnya menimbulkan iskemia uteroplasenter. Hipoksia ini memicu proses apoptosis terutama melalui jalur intrinsik (Heazell et al., 2006; Levy, 2005; Straszewski-Chavez et al., 2005).

Proses apoptosis dapat dipicu dari ekstrinsik melalui jalur death receptor atau secara intrinsik melalui jalur mitokondrial (Kumar & Abbas, 2021; Straszewski-Chavez et al., 2005). Masing-masing jalur apoptosis dipicu oleh stimuli yang berbeda namun tidak selamanya berlangsung sendiri. Jalur intrinsik juga dapat memperkuat sinyal yang dihantarkan oleh jalur ekstrinsik dan kedua jalur ini juga dapat bertemu pada aktivasi enzim caspase, sehingga terdapat hubungan antara kedua jalur tersebut (Kumar & Abbas, 2021; Sprick & Walczak, 2004).

Bax merupakan salah satu anggota famili protein Bcl-2, bersama dengan Bak dan Bad, yang menjadi promotor dalam jalur apoptosis intrinsik yang terjadi dalam mitokondria sel. Adanya stres pada sel misalnya kerusakan DNA akan mengaktifkan protein p53, protein ini selanjutnya mengaktifasi kelompok protein pro-apoptosis dari famili Bcl-2 seperti Bax. Bax selanjutnya menyebabkan rangkaian proses dalam jalur intrinsik apoptosis yang akhirnya akan mengaktifasi eksekusioner apoptosis yaitu Caspase dan terjadilah kematian sel (Straszewski-Chavez et al., 2005). Bax merupakan regulator atau promotor apoptosis yang dapat mengatur sinyal kematian sel, Bax dapat menjadi penanda proses apoptosis yang efektif pada plasenta dengan preeklampsia (Gokalp-Ozkorkmaz et al., 2018).

Caspase-3 juga merupakan regulator apoptosis yang penting untuk homeostasis organisme, dimana Caspase-3 bersama dengan Caspase-6 dan Caspase-7 menjadi protein eksekusioner pada jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik (McIlwain et al., 2013). Pada jalur intrinsik terjadi kaskade aktifnya protein dari promotor apoptosis, kemudian selanjutnya melalui *caspase-dependent pathway* yaitu caspase inisiator dan caspase eksekusioner. Sedangkan jalur ekstrinsik apoptosis aktif melalui ikatan Fas dan Fas ligand (FasL) yang selanjutnya masuk ke dalam sel dan juga mengaktifkan *caspase-dependent pathway* yang sama dengan jalur intrinsik (Kumar & Abbas, 2021). Caspase memotong berbagai protein vital dalam sel yang menyebabkan terjadinya kematian sel atau kaskade apoptosis (Straszewski-Chavez et al., 2005). Identifikasi protein Bax dan Caspase-3 dapat menjadi penanda adanya proses apoptosis yang terjadi sebagai patomekanisme yang mendasari preeklampsia.

Bax merupakan promotor apoptosis pada jalur intrinsik, sedangkan Caspase-3 adalah eksekusioner apoptosis baik pada jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik. Penelitian dengan mengkombinasikan pemeriksaan dari kedua protein ini bertujuan untuk mengevaluasi apakah apoptosis yang terjadi pada preeklampsia terjadi melalui jalur intrinsik dengan *caspase-dependent pathway*. Penelitian mengenai preeklampsia ini dapat menjadi dasar penguatan teori mengenai patomekanisme yang terjadi pada preeklampsia, sehingga diharapkan dapat menjadi dasar untuk

pengembangan terapi ke depannya. Terdapat beberapa penelitian yang berkaitan dengan preeklampsia dengan menggunakan sampel plasenta yang dilakukan di Indonesia, namun belum pernah dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Oleh karena itu, peneliti mengevaluasi dan melakukan analisis ekspresi protein Bax dan Caspase-3 pada sampel plasenta preeklampsia.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian:

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi Bax dan Caspase-3 sebagai penanda apoptosis terhadap derajat preeklampsia?

I.3. Tujuan Penelitian

II.3.1. Tujuan Umum

Menilai ekspresi Bax dan Caspase-3 sebagai penanda apoptosis pada plasenta preeklampsia.

II.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan skor ekspresi protein Bax pada plasenta preeklampsia.
2. Menentukan skor ekspresi protein Caspase-3 pada plasenta preeklampsia.
3. Menilai perbedaan atau hubungan antara ekspresi Bax dan Caspase-3 terhadap derajat preeklampsia.

I.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan ekspresi protein Bax dan Caspase-3 pada plasenta preeklampsia berdasarkan derajat, yaitu ekspresi Bax dan Caspase-3 lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dengan gejala berat dibandingkan dengan kelompok preeklampsia.

I.5. Manfaat Penelitian

I.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai apoptosis pada preeklampsia sehingga dapat

meningkatkan pemahaman, memperkuat teori dasar, dan memperluas khasanah pengetahuan mengenai patomekanisme yang terjadi pada plasenta preeklampsia.

2. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar teori dari pengembangan penelitian-penelitian serupa dan selanjutnya yang diharapkan dapat menurunkan tingkat kesakitan dan kematian akibat preeklampsia.

I.5.2. Manfaat Aplikasi

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan penanda preeklampsia sebagai temuan baru pada penelitian plasenta preeklampsia, serta dapat menjadi landasan penemuan dan pengembangan terapi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Preeklampsia

Preeklampsia merupakan sindrom sistemik pada kehamilan yaitu berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel yang secara klinis ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik. Secara klinis preeklampsia dicirikan oleh adanya *new-onset* hipertensi dan proteinuria atau disfungsi sistem organ lainnya yang disebabkan oleh preeklampsia, yang terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu (Brown et al, 2018; Roberts et al, 2013).

Preeklampsia adalah salah satu di antara kelainan hipertensif yang terjadi pada kehamilan yang dapat menempatkan ibu hamil serta janinnya pada risiko dan komplikasi lebih lanjut, dan bahkan *sequele* sepanjang hidup (Roberts et al, 2013). Preeklampsia berkontribusi secara signifikan terhadap terjadinya penyakit ginjal kronik dan penyakit kardiovaskular (Sircar et al., 2015). Wanita dengan preeklampsia memiliki peningkatan risiko 5 kali lipat lebih besar untuk memiliki penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, stroke, dan penyakit jantung beberapa tahun setelah kehamilan, dibandingkan dengan wanita dengan normotensi pada kehamilannya (Leffert et al., 2015; Ramsay et al., n.d.; Wilson, 2003).

Preeklampsia dan eklampsia secara signifikan juga mempengaruhi berat plasenta dan juga luaran bayi. Derajat infark pada plasenta berhubungan terbalik terhadap berat badan lahir bayi, dimana semakin tinggi derajat keparahan preeklampsia, semakin kecil berat badan bayi. Oleh karena itu dengan memeriksa plasenta dapat memprediksi status bayi pada masa neonatus, sehingga dapat menjadi indikator dalam perkembangan bayi secara umum pada kasus-kasus preeklampsia dan eklampsia (Ezeigwe et al., 2018).

Berdasarkan derajat keparahannya, kelainan-kelainan hipertensif pada kehamilan yaitu sebagai berikut: (1) hipertensi kronik, yaitu keadaan tekanan darah sistol ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg

yang terjadi sejak sebelum kehamilan hingga kehamilan berlangsung; (2) hipertensi gestasional, yaitu hipertensi yang didiagnosa setelah usia kehamilan 20 minggu tanpa adanya proteinuria; (3) preeklampsia dan eklampsia, yaitu hipertensi yang baru terjadi pada masa kehamilan (new onset) dan disertai proteinuria yang juga baru terjadi pada masa kehamilan (new onset); dan (4) hipertensi kronik dengan superimposed preeklampsia yaitu hipertensi kronik disertai new onset proteinuria atau tanda dan gejala preeklampsia lain setelah usia kehamilan 20 minggu, atau proteinuria kronik yang disertai new onset hipertensi, atau hipertensi kronik dengan superimposed preeklampsia dapat diartikan sebagai hipertensi kronik yang berhubungan dengan preeklampsia (Brown et al, 2018; Roberts et al, 2013).

II.1.1. Epidemiologi dan Faktor Risiko

Insidens preeklampsia di seluruh dunia dilaporkan 4,6% dari seluruh kelahiran pada rentang tahun 2002-2010 dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kebanyakan kasus preeklampsia terjadi pada nullipara yang sehat, dimana terjadinya preeklampsia dapat terjadi hingga 7,5% (Abalos et al., 2013).

Preeklampsia juga dapat terjadi pada multipara dengan pasangan baru, karena berhubungan dengan adanya perubahan pada faktor paternitas. Beberapa faktor risiko lain yang dapat menyertai yaitu bertambahnya jarak atau interval kehamilan dari kehamilan sebelumnya, riwayat kehamilan sebelumnya dengan preeklampsia, dan preeklampsia yang terjadi pada saudara kandung (Carr et al., 2005; Galaviz-Hernandez et al., 2019).

Selain itu, beberapa kondisi medis berhubungan dengan meningkatnya kasus preeklampsia, seperti hipertensi kronik, diabetes melitus, penyakit ginjal, obesitas, dan penyakit hiperkoagulabilitas. Usia maternal yang lebih tua juga merupakan faktor risiko independen pada preeklampsia, juga beberapa kondisi yang berhubungan dengan peningkatan massa plasenta, seperti kehamilan ganda (Bdolah et al., 2008; Duckitt & Harrington, 2005).

II.1.2. Gejala Klinis

Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan yang baru terjadi (*new onset*) yang didefinisikan sebagai tekanan sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg, dan proteinuria yaitu kadar protein urin $\geq 0,3$ gr dalam 24 jam atau rasio protein terhadap kreatinin $> 0,30$ dan hasil tes dipstik +1 (jika pemeriksaan kuantitatif tidak tersedia), disertai gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan di atas 20 minggu (Fox et al., 2019; L. A. Magee et al., 2014; PNPk POGI, 2016) (Roberts et al., 2013).

Pada keadaan *new-onset* hipertensi yang tidak disertai oleh proteinuria, diagnosis preeklampsia dengan gejala berat dapat ditegakkan dengan beberapa tanda yaitu tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg, atau salah satu dari tanda berikut: trombositopenia, insufisiensi ginjal, fungsi hepar yang terganggu, edema pulmonal, dan gejala serebral atau penglihatan (Fox et al., 2019; PNPk POGI, 2016) (Roberts et al., 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)
Or in the absence of proteinuria, new-onset hypertension with the new onset of any of the following:	
Thrombocytopenia	<ul style="list-style-type: none">• Platelet count less than 100,000/microliter
Renal insufficiency	<ul style="list-style-type: none">• Serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease
Impaired liver function	<ul style="list-style-type: none">• Elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal concentration
Pulmonary edema	
Cerebral or visual symptoms	

*Each measured as mg/dL.

Gambar 1. Kriteria diagnostik Preeklampsia (Roberts et al., 2013)

- 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

Gambar 2. Tanda klinis Preeklampsia dengan gejala berat (Roberts et al., 2013)

Preeklampsia memiliki spektrum yang luas dan bervariasi. Untuk kepentingan klinis, preeklampsia diklasifikasikan dalam derajat ringan dan berat berdasarkan gambaran klinis menurut (PNPK POGI, 2016). Konsensus obstetri menggolongkan preeklampsia ke dalam kategori Preklampsia dan Preeklampsia dengan gejala berat. Derajat proteinuria bervariasi dari minimal hingga nefrotik, namun kadar proteinuria ternyata tidak memiliki efek baik pada luaran maternal ataupun fetal. Komplikasi maternal yang serius dapat terjadi yaitu gagal ginjal akut, abruptio plasenta, kejang, edema pulmonary, gagal hati akut, hemolisis, dan/atau trombositopenia. Tiga tanda terakhir sering terjadi bersamaan sebagai bagian dari sindroma HELLP (hemolisis, peningkatan enzim hati, dan trombositopenia). Sindroma HELLP berhubungan dengan peningkatan risiko maternal dan neonatal dibandingkan dengan preeklampsia saja, sedangkan risiko terjadinya eclampsia meningkat pada sindroma HELLP (Kinay et al., 2015; Lisonkova et al., 2020).

II.1.3. Patogenesis

Patogenesis preeklampsia masih belum diketahui dengan pasti. Preklampsia dan eklampsia sampai saat ini masih dianggap sebuah *disease of theory*. Belum dapat diterangkan dengan jelas penyebab pasti dari preeklampsia, sehingga belum ada pengobatan definitif pada kelainan ini. Banyak teori yang telah dikemukakan tentang teori terjadinya preeklampsia, yaitu: teori kelainan vaskularisasi plasenta atau kegagalan plasentasi; teori iskemia plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel; teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin; teori adaptasi kardiovaskuler; teori

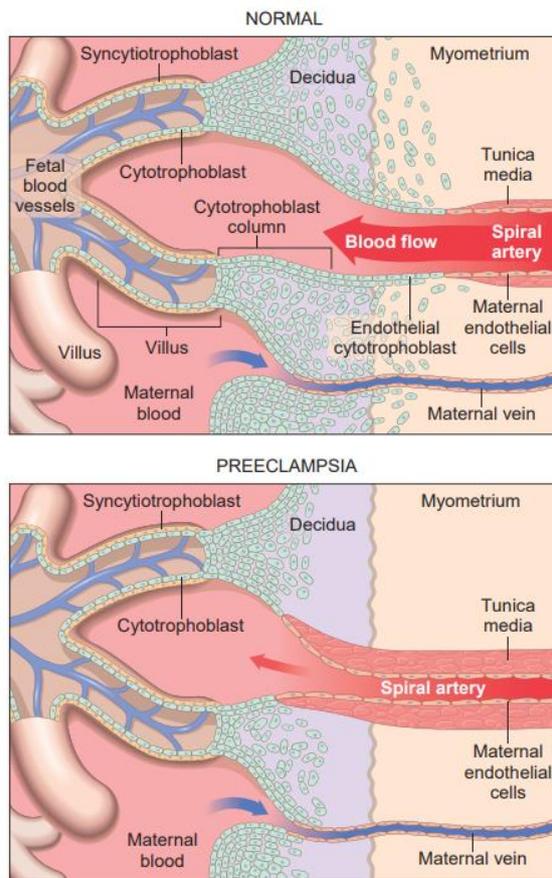
defisiensi genetik; dan teori inflamasi (Palei et al., 2013; E. Phipps et al., 2016).

Proses Plasentasi yang Abnormal

Kelainan yang mendasari pada preeklampsia berasal dari plasenta, dimana terjadi invasi sel sitotrofoblas yang tidak adekuat pada dinding uterus dan berakhir dengan disfungsi endotel maternal yang luas (A. Wang et al., 2009).

Pada tahap awal perkembangan plasenta, sitotrofoblas extravilli pada bagian fetal menginvasi uterus dan menginduksi arteri spiralis uterine untuk *remodeling* pada desidua dan myometrium. Sel-sel sitotrofoblas yang menginvasi ini secara normal menggantikan lapisan endotel dari arteri spiralis maternal, dan bertransformasi dari pembuluh darah yang kecil dan memiliki resistensi tinggi menjadi pembuluh darah dengan kapasitas kaliber yang besar dengan resistensi besar, dengan mengganti lapisan dinding muskuloelastik dengan material fibrinoid. Hal ini memungkinkan perfusi plasenta yang adekuat dengan peningkatan jumlah aliran darah yang besar untuk menjamin sirkulasi fetus yang sedang berkembang (Ojha et al., 2018; Palei et al., 2013).

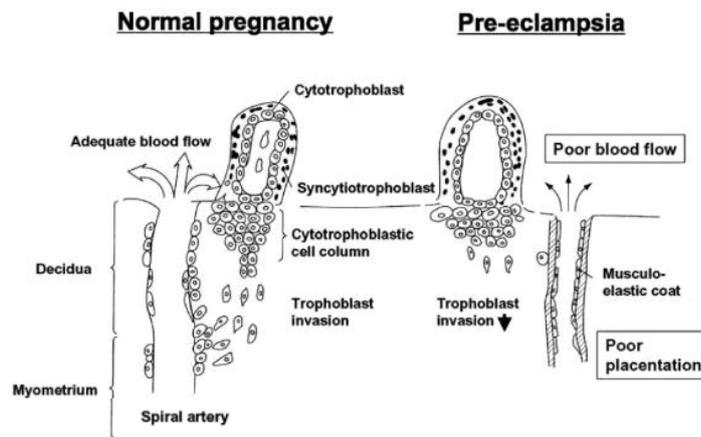
Pada preeklampsia transformasi yang normal ini tidak terjadi. Invasi sel sitotrofoblas pada arteri spiralis terbatas hanya pada desidua bagian superfisial, dan dangkal pada myometrium (Ahenkorah et al., 2020; Kumar & Abbas, 2015; A. Wang et al., 2009).



Gambar 3. Kegagalan *remodeling* arteri spiralis uteri pada Preeklampsia (Kumar & Abbas, 2021)

Studi mengenai invasi sel trofoblas ini juga menunjukkan pada perkembangan plasenta yang normal sel sitotrofoblas dianggap membawa fenotipe endotelial yang dinamakan *pseudovasculogenesis* atau mimikri vaskular, dengan cara mendownregulasi ekspresi karakteristik molekul adhesi dari asal sel epitelnya dan mengadopsi fenotipe adhesi permukaan pada sel endotel (Ojha et al., 2018; A. Wang et al., 2009).

Pada preeklampsia, sel sitotrofoblas tidak melakukan proses *switching* molekul permukaan sel ini, oleh karenanya sitotrofoblas tidak dapat menginvasi arteri spiralis myometrium dengan adekuat. Proses *remodeling* ini terganggu, oksigenasi pada plasenta terganggu dan menyebabkan iskemia serta peningkatan stres oksidatif pada keadaan perfusi yang berkurang (Kurjak & Chervenak, 2006; A. Wang et al., 2009).



Gambar 4. Invasi sel trofoblas pada kehamilan normal dan Preeklampsia (Kurjak & Chervenak, 2006)

Hipoksia dianggap memiliki pengaruh yang penting dan faktor-faktor lain seperti adanya perubahan pada axis-angiotensin-aldosteron, maladaptasi sistem imun, pelepasan debris trofoblas yang berlebihan, stres oksidatif, dan faktor genetik dapat ikut berkontribusi pada patogenesis plasentasi yang abnormal pada preeklampsia (A. Wang et al., 2009).

Mekanisme Preeklampsia Lain

a. Perubahan keseimbangan angiogenik

Faktor-faktor anti-angiogenik juga dianggap mengambil peran penting dalam regulasi perkembangan vaskular plasenta. Pada keadaan normal, terdapat keseimbangan antara VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dan PlGF (*placental growth factor*) sebagai faktor-faktor angiogenik dengan protein sFlt-1 yang berperan sebagai faktor anti-angiogenik. Faktor angiogenik berfungsi memelihara fungsi dan kesehatan sel endotel dan angiogenesis (Goulopoulou & Davidge, 2015; A. Wang et al., 2009).

Pada preeklampsia terjadi ketidakseimbangan faktor-faktor ini, dimana sFlt-1 sebagai anti-angiogenik mengalami upregulasi dan diproduksi berlebih dibandingkan faktor angiogenik. Peningkatan ekspresi sFlt1 yang berhubungan dengan penurunan pensinyalan PlGF dan VEGF. Beberapa faktor anti-angiogenik atau faktor pro inflamasi serta proapoptotik dilepaskan ke sirkulasi

maternal, seperti sFlt1 dan soluble endoglin yang dapat berefek merusak endotelial maternal dan sistemik yang luas sehingga menyebabkan abnormalitas pada endotel berupa vasokonstriksi pada seluruh tubuh (Goulopoulou & Davidge, 2015; Makris et al., 2007; Maynard & Karumanchi, 2011). Keadaan ini lebih lanjut mempengaruhi fungsi ginjal yang penting yaitu regulasi tekanan arteri yang kemudian menyebabkan hipertensi, proteinuria, dan manifestasi sistemik lainnya pada preeklampsia (Palei et al., 2013).

b. Intoleransi Imunitas dan Inflamasi / Stres Oksidatif

Maladaptasi imunitas menjadi hal yang menarik dalam patogenesis preeklampsia. Proses plasentasi normal membutuhkan penyesuaian sistem imun pada ibu hamil berupa toleransi oleh adanya fetus, sebagai *semi-allograft* atau dalam hal ini benda asing atau baru di dalam lingkungan maternal. Hal ini akan membentuk suatu keadaan inersia imunitas atau imunotoleransi akibat adanya peran dari mediator-mediator inflamasi. Sejak proses implantasi terjadi pada awal kehamilan, sel trofoblas telah berinteraksi secara langsung dengan berbagai sel imun pada maternal baik yang bersirkulasi maupun yang menetap di desidua (Kanellopoulos-Langevin et al., 2003; Sun et al., 2021).

Preeklampsia pada umumnya terjadi pada kehamilan pertama, setelah terjadi perubahan dari paternitas (misalnya kehamilan dengan pasangan yang baru), atau pada kehamilan dengan jarak yang panjang dari kehamilan sebelumnya. Intoleransi imunitas oleh adanya interaksi sisi maternal dan paternal ikut memainkan peran penting pada patogenesis preeklampsia (Hsu et al., 2012). Pengamatan-pengamatan ini menunjukkan bahwa preeklampsia dapat berupa respon imun maternal yang abnormal terhadap antigen fetal yang berasal dari pihak paternal yang berbeda atau baru.

Insiden preeklampsia juga meningkat pada penggunaan kontrasepsi dengan metode barrier dimana paparan sperma berkurang pada maternal. Risiko preeklampsia meningkat tiga kali lebih besar pada ibu hamil yang konsepsi dengan injeksi sperma

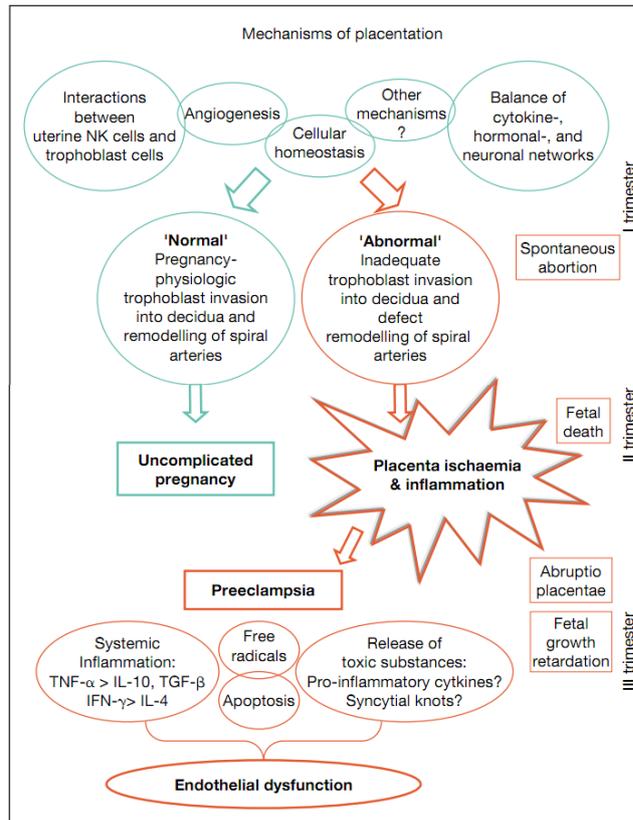
intrasisitoplasmik (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) dimana sperma diperoleh dari pihak paternal melalui tindakan operasi, dibandingkan dengan injeksi sperma yang dilakukan melalui ejakulasi (Hernández-Valencia et al., 2000; J. X. Wang et al., 2002). Di sisi lain, ibu hamil dengan HIV yang tidak diobati memiliki insiden preeklampsia yang rendah, namun insidens menjadi normal pada ibu hamil dengan HIV positif yang sedang dalam terapi anti-retroviral (Premkumar et al., 2019; A. Wang et al., 2009).

Sel *Natural Killer* (NK) pada maternal atau fetal juga dianggap memainkan peran yang penting pada patogenesis preeklampsia. Sel NK merupakan leukosit yang paling banyak terdapat pada desidua pada trimester pertama (Matthiesen et al., 2005; Tong & Abrahams, 2020). Sel NK dianggap penting dalam modulasi toleransi imunitas yang dibutuhkan untuk perkembangan plasenta normal sebagaimana induksi faktor angiogenik dan *remodeling* vaskular. Adanya perubahan pada pensinyalan sel NK pada desidua dan kerusakan setelahnya akibat keluarnya sitokin dan faktor angiogenik dapat mendasari plasentasi yang abnormal pada preeklampsia (Kanellopoulos-Langevin et al., 2003; Sun et al., 2021).

Beberapa teori dianggap menyebabkan disfungsi plasenta yang terjadi pada tahap 1 patogenesis preeklampsia, yaitu stres oksidatif, sel *Natural Killer* (NK) yang abnormal pada hubungan antara komponen maternal dan fetal, serta genetik dan faktor lingkungan, namun belum ada bukti konklusif yang ditemukan pada manusia. Walaupun begitu, adanya bukti-bukti substansif lain yang mendukung dapat ikut menyimpulkan bahwa plasenta yang mengalami kelainan ini menyebabkan dilepaskannya faktor toksik terlarut ke dalam sirkulasi maternal dan lebih lanjut menyebabkan inflamasi, disfungsi endotel, dan penyakit sistemik maternal (Rana et al., 2019; Romero & Chaiworapongsa, 2013).

Respon inflamasi sistemik meningkat pada keadaan kehamilan normal kemudian menjadi lebih hebat lagi pada keadaan preeklampsia. Terdapat bukti peningkatan DNA fetal yang bersirkulasi dan debris sinsitiotrofoblas pada pada sirkulasi

maternal pada ibu hamil dengan preeklampsia. Debris ini terdiri dari mikropartikel membran sel sinsitiotrofoblas dan fragmen cytokeratin yang merupakan faktor pro inflamasi dan seperti menjadi penyebab pada meningkatnya stres oksidatif (Hung et al., 2002).

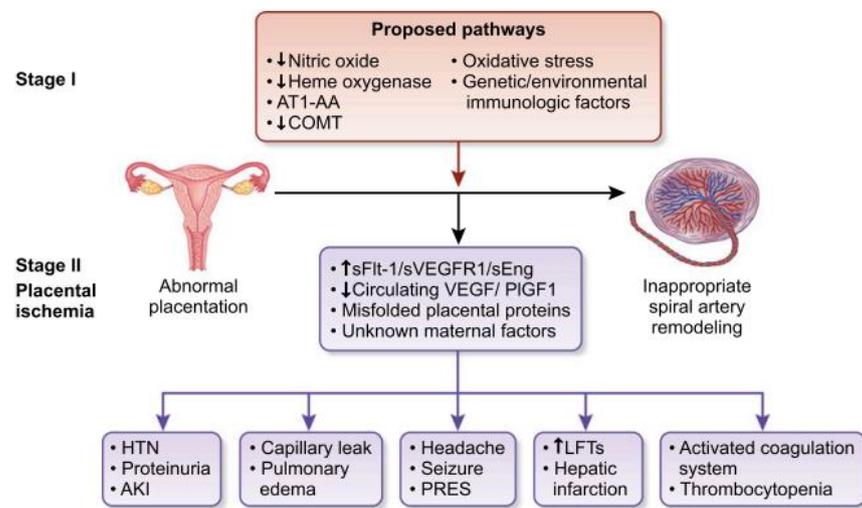


Gambar 5. Mekanisme perkembangan plasenta pada kehamilan normal dan Preeklampsia (Matthiesen et al., 2005)

c. Faktor genetik

Kebanyakan kasus preeklampsia tidak berhubungan dengan riwayat keturunan keluarga, namun risiko preeklampsia meningkat sebanyak dua kali hingga empat kali lipat lebih besar pada ibu hamil dengan riwayat saudara kandung dengan preeklampsia. Risiko preeklampsia juga meningkat hampir dua kali lipat pada ibu hamil dengan suami yang pernah memiliki anak dari wanita lain yang preeklampsia. Hal ini tampaknya memberikan gambaran bahwa pihak paternal (juga fetal) memiliki kontribusi yang kuat terhadap predisposisi genetik pada preeklampsia (Carr et al., 2005; Lie et al., 1998).

Secara umum terdapat dua tahapan patogenesis pada preeklampsia yaitu: plasentasi abnormal dan *remodeling* arteri spiralis yang inkomplit pada uterus dan yang menyebabkan iskemia pada plasenta yang terjadi pada fase awal trimester pertama (Tahap 1); dan keluarnya faktor-faktor angiogenik dari plasenta yang iskemik ke dalam sirkulasi maternal yang menyebabkan kerusakan endotel yang terjadi pada trimester kedua akhir hingga trimester ketiga dan menyebabkan manifestasi pada maternal (Tahap 2) (Ojha et al., 2018; Rana et al., 2019; Romero & Chaiworapongsa, 2013).



Gambar 6. Dua tahapan pada patogenesis Preeklampsia (E. Phipps et al., 2016)

Beberapa penelitian pada objek hewan dan manusia juga telah membuktikan hipotesis bahwa invasi sel trofoblas yang tidak adekuat ini berhubungan dengan hipoperfusi uteroplacenta yang menyebabkan preeklampsia (Sircar et al., 2015). Dan beberapa model hewan coba telah menunjukkan bahwa iskemia pada uteroplacental lah yang menyebabkan hipertensi dan kegagalan multiorgan yang diamati pada sindrom preeklampsia maternal pada tahap 2 (Palei et al., 2013).

II.2 Plasenta

Terminologi plasenta mulai diperkenalkan oleh Realdus Columbus pada tahun 1559. Plasenta diambil dari istilah Latin yang memberi arti *flat cake* (Power & Schulkin, 2012). Plasenta merupakan organ fetal yang terbesar dan yang paling pertama berkembang, berfungsi sebagai media penyambung atau penghubung antara organ fetus dan jaringan maternal agar pertukaran fisiologis dapat terjadi. Plasenta memerankan peranan yang penting pada kesehatan janin dan ibu hamil, dan memberikan dampak seumur hidup ke depannya (Gude et al., 2004; Turco & Moffett, 2019).

Perkembangan plasenta bergantung pada diferensiasi dan invasi sel trofoblas yang merupakan komponen seluler utama pada plasenta. Pertumbuhan dan perkembangan sel trofoblas sangat berperan dalam transfer nutrisi dari maternal ke janin selama kehamilan (Straszewski-Chavez et al., 2005).

II.2.1. Perkembangan Plasenta

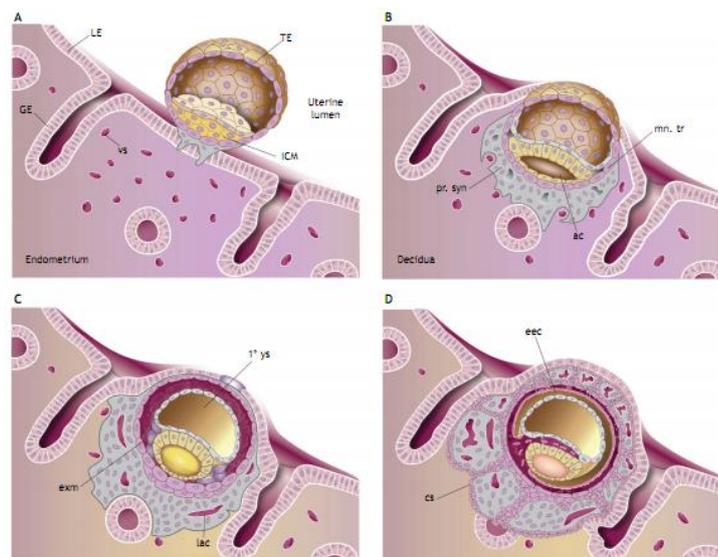
Pada saat implantasi, embrio atau blastosis akan menempel pada epitel permukaan dari uterus, yang selanjutnya akan membentuk sinsitial primer. Jaringan sinsitial primer kemudian menginvasi dengan cepat permukaan epitel hingga endometrium, dan bertransformasi menjadi jaringan khusus yang disebut sel desidua. Endometrium di mana terjadi nidasi menjadi pucat dan besar disebut reaksi desidua yang berfungsi sebagai sumber pasokan makanan (James et al., 2012; Turco & Moffett, 2019).

Pada minggu ke 9 kehamilan sebagian sel trofoblas terus menembus bagian dalam lapisan endometrium mendekati lapisan basal endometrium dimana terdapat ujung pembuluh arteri spiralis uteri, kemudian terbentuk lakuna di dalam sinsitial yang berisi cairan sekresi dari uterus dan plasma ibu. Lakuna berupa ruang-ruang yang terbentuk akibat lisisnya jaringan desidua atau endometrium oleh aktifitas invasi dari sel sinsitiotrofoblas (Avagliano et al., 2016; James et al., 2012) (Huppertz, 2008).

Setelah nidasi, trofoblas terdiri atas 2 lapisan, yaitu bagian dalam disebut sitotrofoblas dan bagian luar disebut sinsitotrofoblas.

Sitotrofoblas merupakan stem cell yang pada perkembangannya mengalami fusi sel mononuklear menjadi sinsitiotrofoblas. Sel trofoblas berproliferasi dengan cepat dengan penonjolan ke dalam sinsitial primer membentuk villi choralis primer. Tahapan ini merupakan tahap perkembangan villous. Proliferasi selanjutnya akan membentuk struktur pohon villi yang bercabang (Huppertz, 2008; Turco & Moffett, 2019).

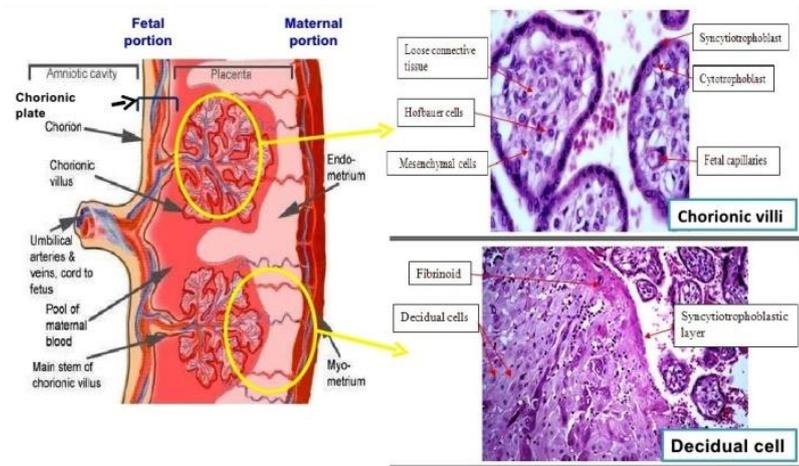
Proses invasi trofoblas tahap kedua akan mencapai bagian miometrium yang terjadi pada kehamilan 14-15 minggu dan terbentuk *anchoring* sitotrofoblas (Avagliano et al., 2016; Huppertz, 2008). Blastosis akhirnya diliputi oleh 3 lapisan: lempeng korionik terdalam pada bagian fetal, villi-villi choralis dengan ruang-ruang intervilli, dan permukaan sel sitotrofoblas pada desidua (Gude et al., 2004).



Gambar 7. Tahap awal perkembangan plasenta (Turco & Moffett, 2019)

Selanjutnya jumlah dan ukuran pembuluh darah fetal meningkat, sedangkan dinding vilinya menjadi lebih tipis, sehingga selama trimester tengah permeabilitas plasenta meningkat. Kemudian plasenta terus bertambah luas, tetapi tidak bertambah tebal sampai pada kehamilan cukup umur (aterm) diameternya sekitar 23 cm, merupakan organ yang bulat, datar, dengan ketebalan 2 cm di bagian tengahnya tetapi lebih tipis di tepi-tepinya dan memiliki berat \pm 500 g (Avagliano et al., 2016; Huppertz, 2008).

II.2.2. Anatomi Plasenta



Gambar 8. Anatomi dan histologi plasenta (Gude et al., 2004)

a. Permukaan Fetal

Permukaan ini menghadap ke bayi didalam kandungan yang permukaannya ditutupi oleh struktur yang disebut amnion, atau membran amniotik. Selaput amniotik mengeluarkan cairan ketuban, Di bawah lapisan amonion terdapat korion, merupakan membran yang lebih tebal (Gude et al., 2004; Huppertz, 2008).

Pada korion terdapat pembuluh darah janin yang merupakan muara dari kapiler yang berada pada vili. Pembuluh darah ini nantinya akan membentuk arteri umbilikalis yang membawa darah menuju plasenta bersama-sama dengan vena umbilikalis berpilin pada funiculus umbilikalis. Arteri umbilikalis bercabang menjadi arteri pada korionik dan vili, berjumlah 2 buah dan membawa darah yang *deoxygenated* dari fetus. Sedangkan vena umbilikalis juga berasal dari aliran darah cabang vili, berjumlah 1 buah dan membawa darah yang *oxygenated* menuju fetus (Gude et al., 2004; Huppertz, 2008).

b. Bagian Tengah

Sebagian besar struktur plasenta pada bagian tengah dibentuk oleh vili korialis yang memanjang dan menyebar didalam rongga intervili. Villi akan berkembang seperti akar pohon dimana di bagian tengah akan mengandung pembuluh darah janin (Gude et al., 2004).

Bagian tengah villi adalah stroma villi yang terdiri dari fibroblas, beberapa sel hofbauer dan kapiler janin (Turco & Moffett, 2019). Bagian luar villi terdiri dari 2 lapis, yaitu sinsitotrofoblas dan sitotrofoblas yang pada kehamilan akhir, lapisan sitotrofoblas akan menipis. Darah ibu yang mengisi ruang intervilli berasal dari arteri spiralis yang terletak pada desidua basalia. Ruang intervilli berisi kira-kira 150 ml darah yang diganti paling sedikit tiga kali setiap menit. Darah tersebut membanjiri semua villi korialis dan kembali perlahan-lahan ke pembuluh balik (vena) di desidua (Donnelly & Campling, 2014; Gude et al., 2004).

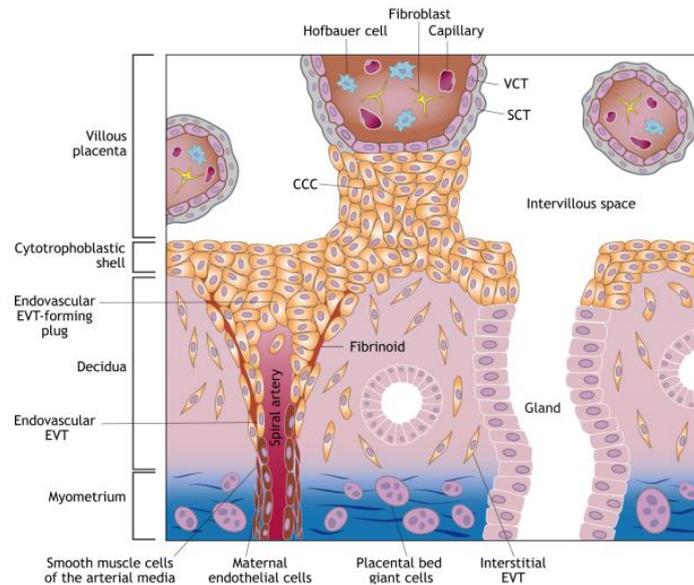
c. Permukaan Maternal

Permukaan maternal plasenta yaitu lapisan basal yang terdiri dari sel-sel dan stroma desidua di permukaan uterus, sel NK, makrofag, dan sel-sel imunitas (Huppertz, 2008). Villi korion pada permukaan maternal tersusun dalam lobus-lobus atau kotiledon yang dipisahkan oleh septa (Avagliano et al., 2016; Witkin, 2005).

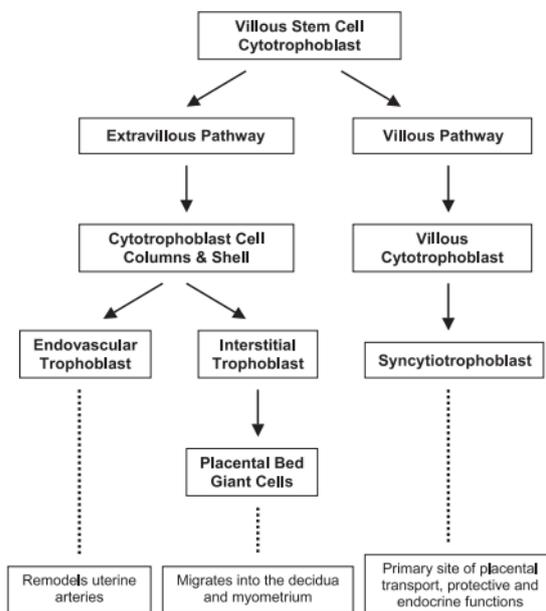
Sel trofoblas merupakan sel yang memerankan fungsi utama dari plasenta, yaitu membawa nutrisi dari maternal ke fetal dan membentuk barrier pelindung antara ibu dan bayi, seperti pertama kali terminologi sel trofoblas ini digunakan oleh ahli embriologi Belanda yaitu Ambrosius Hubrecht pada tahun 1889 (Turco & Moffett, 2019).

Dalam mempertahankan keberlangsungan hidupnya, sel trofoblas bergantung pada sel desidua. Sel trofoblas villi terdiri dari sitotrofoblas villi dan sinsitotrofoblas, dimana sel sitotrofoblas adalah sel-sel trofoblas yang melapisi struktur villi chorialis pada lapisan terdalam. Pada perkembangannya sel sitotrofoblas akan berfusi membentuk sel *multinucleated* yaitu sinsitotrofoblas. Sinsitotrofoblas adalah lapisan terluar pada villi, yang langsung berhubungan dengan sirkulasi maternal atau produk sekresi dari maternal dan aliran darah dari ruang intervilli (Mayhew, 2001). Sinsitotrofoblas merupakan tempat utama terjadinya pertukaran

nutrisi dan gas antara maternal dan fetal yang dibutuhkan untuk pertumbuhan fetus (Gude et al., 2004; Turco & Moffett, 2019).



Gambar 9. Sisi maternal dan fetal, dan jenis-jenis sel trofoblas (Turco & Moffett, 2019)



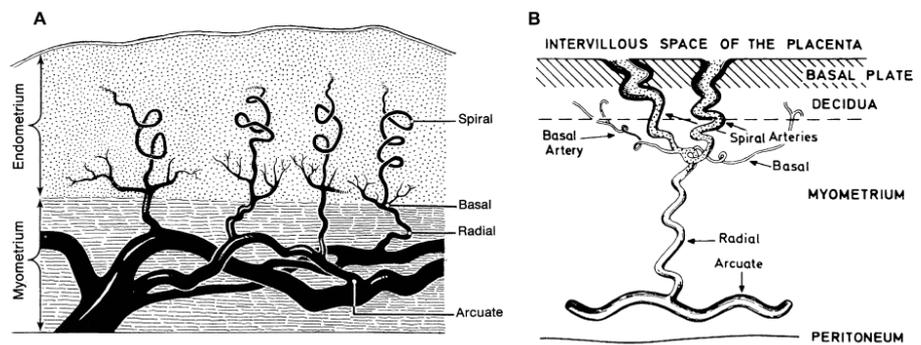
Gambar 10. Jalur diferensiasi sel trofoblas dan fungsinya (Gude et al., 2004)

Setelah proses implantasi, sel trofoblas berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi dua jalur, yaitu jalur villi dan dan ekstravilli. Jalur vili merupakan sel trofoblas yang meliputi villi choralis yang

melayang, sedangkan di luar dari struktur tersebut sel trofoblas mengalami diferensiasi menjadi trofoblas ekstravili karena telah meninggalkan villi yang melayang (Gude et al., 2004; Turco & Moffett, 2019). trofoblas ekstravilli merupakan sel-sel sitotrofoblas khusus yang memiliki kemampuan untuk menginvasi lapisan desidua dan remodel pembuluh darah uteri untuk memungkinkan aliran darah yang adekuat untuk fetus. Sel trofoblas ekstravilli dapat terbagi lagi menjadi sel trofoblas interstitial yang menginvasi jaringan interstitial atau dinding uterus, dan sel trofoblas endovascular yang dapat menginfiltrasi dan melakukan *remodeling* pada arteri spiralis dengan menggantikan lapisan muskularis terutama tunika media pada pembuluh darah (Avagliano et al., 2016; Gude et al., 2004; Kaufmann et al., 2003).

Transformasi sel trofoblas ekstravilli yang sempurna pada arteri spiralis di lapisan myometrium ini merupakan tahapan yang sangat penting dan kritis untuk pertumbuhan dan perkembangan fetal normal (Witkin, 2005). Arteri spiralis uterine memegang peranan penting dalam mensuplai nutrisi ke plasenta dan fetus, dimana pada keadaan normal atau fisiologis, arteri spiralis mengalami remodelling atau transformasi menjadi pembuluh darah yang melebar akibat invasi sel trofoblas (Pijnenborg et al., 2006; Turco & Moffett, 2019).

Jika arteri tidak berhasil bertransformasi dan mempertahankan kontraktilitasnya, terjadilah gangguan perfusi aliran darah maternal ke ruang intervilli dan dilepaskannya bahan-bahan vasoaktif. Hal ini, bersama dengan suplai nutrisi dan oksigen yang tidak adekuat akan mengurangi pertumbuhan struktur villi seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, luas permukaan villi yang berfungsi untuk pertukaran nutrisi menjadi berkurang, sehingga lebih lanjut menyebabkan keadaan iskemia dan hipoksia, dan meningkatkan risiko terjadinya pertumbuhan janin yang terhambat (A. Wang et al., 2009; Witkin, 2005).

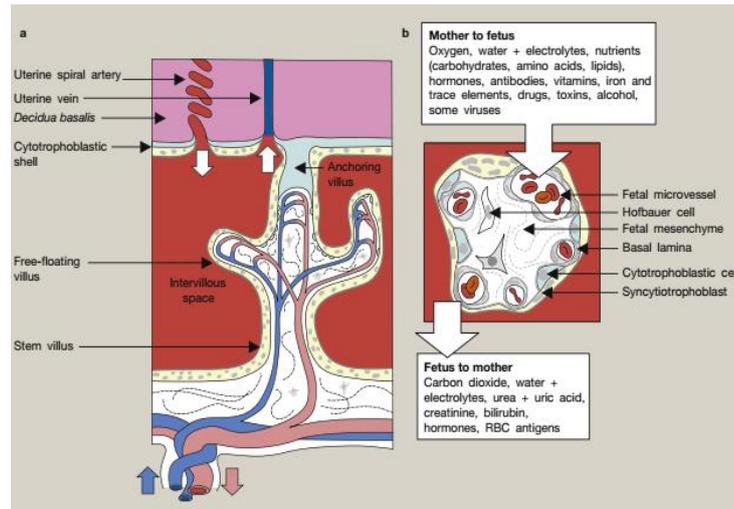


Gambar 11. Anatomi arteri spiralis pada myometrium (Pijnenborg et al., 2006)

II.2.3. Fungsi Plasenta

Plasenta merupakan organ penting pada perkembangan kehamilan dan pertumbuhan fetus. Umumnya, lapisan trofoblas dan lapisan endotel pembuluh darah fetus berfungsi sebagai membran semipermeable. Fungsi plasenta antara lain adalah untuk respirasi, nutrisi, pembuangan bahan sisa metabolisme, imunologi serta sebagai organ endokrin yang menyokong kehamilan (Avagliano et al., 2016; Donnelly & Campling, 2014).

Fungsi plasenta melibatkan proses transfer molekul dari ibu ke anak, melalui proses difusi, yaitu perpindahan molekul dari larutan yang berkonsentrasi tinggi ke larutan yang berkonsentrasi rendah melalui membran semi-permeabel. Proses difusi terbagi menjadi difusi aktif dan difusi pasif. Difusi aktif melibatkan pergerakan suatu bahan melewati membrane sel dan membutuhkan energi seluler. Difusi pasif atau transfer pasif tidak membutuhkan energi seluler, bergantung pada beberapa hal yaitu konsentrasi dan perbedaan komponen elektrokimia, berat molekul, kelarutan lemak, derajat ionisasi, serta luas area dan ketebalan membrane (Zakowski & Geller, 2015).



Gambar 12. Peredaran darah dan pertukaran oksigen dan karbon dioksida pada pembuluh darah ibu dan bayi (Donnelly & Campling, 2014)

Plasenta merupakan organ fetus yang memiliki banyak fungsi dalam satu organ, yaitu: sebagaimana fungsi organ paru-paru mengatur pertukaran gas; fungsi organ gastrointestinal untuk nutrisi; fungsi organ ginjal sebagai pengatur keseimbangan cairan dan sisa hasil metabolisme; serta fungsi endokrin dengan melepaskan hormon steroid dan peptida ke dalam sirkulasi maternal dan fetal (Donnelly & Campling, 2014; Witkin, 2005).

II.2.4. Plasenta pada Kehamilan Preeklampsia

Plasenta menjadi unit fungsional yang menghubungkan antara maternal dan fetal. Plasenta diibaratkan sebagai “catatan harian atau diary dari kehidupan intrauterine fetus”, dimana perkembangan fetus sangat bergantung pada pembentukan dan perkembangan plasenta yang baik. Karena plasenta menjadi cerminan yang menggambarkan status intrauterine dari fetus, sehingga pemeriksaan plasenta dapat memberikan gambaran mengenai kehidupan prenatal yang dialami oleh fetus selama masa di dalam kandungan atau gestasi (Londhe & Mane, 2012; Ojha et al., 2018).

Terganggunya keadaan pada plasenta dapat menyebabkan kelainan baik pada morfologi plasenta dan histologis yang

berpengaruh pada fungsi vital plasenta, sehingga menyebabkan penyakit tertentu (Ojha et al., 2018).

Kelainan hipertensi pada kehamilan memiliki pengaruh yang penting pada plasenta baik secara morfologi, histologi, dan lebih lanjut dapat mempengaruhi perkembangan plasenta. Gambaran morfologi secara makroskopis yang dapat terlihat yaitu adanya penurunan berat dan dimensi plasenta (Salmani et al., 2014). Perubahan morfologi ini juga dapat menggambarkan aliran darah utero-plasenta dan secara signifikan mempengaruhi berat badan lahir bayi (Ojha et al., 2018).

Sedangkan gambaran histologi plasenta pada ibu hamil dengan preeklampsia yaitu adanya simpul sinsitial sel trofoblas pada villi chorialis sebagai akibat dari malperfusi uteroplacenta, proliferasi sel sitotrofoblas, perubahan vaskularisasi pada villi, hyalinisasi, kalsifikasi, endarteritis obliteratif, atherosclerosis dan infark, trombosis, fibrosis atau hyalinisasi stroma villi akibat hipovaskularisasi, dan nekrosis fibrinoid, kerusakan endotel, serta dapat terjadi proliferasi tunika media muskularis dari pembuluh-pembuluh darah (Sahay et al., 2016; Salmani et al., 2014; Simbolon, 2014). Pada pemeriksaan ini juga dapat ditemukan gambaran hipoksia plasenta yaitu infark, yang berkorelasi dengan derajat keparahan klinis serta luaran dari bayi. Adanya gambaran infark dan luasnya infark meningkat pada preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal (Ezeigwe et al., 2018).

Pada keadaan preeklampsia terjadi stres pada sel sinsitiotrofoblas yang dapat disebabkan oleh malperfusi maternal akibat sekunder dari malplasentasi pada kehamilan awal atau kehamilan akhir. Keadaan ini berhubungan dengan pertumbuhan plasenta dan kompresi, yang menyebabkan malperfusi dan hipoksia. Stres sinsitiotrofoblas dapat menjelaskan patologi plasenta pada preeklampsia dan konsekuensi selanjutnya, seperti simpul sinsitial dan adanya deposisi fibrin perivilli (Redman, 2020).

Perubahan-perubahan tersebut dapat dihubungkan oleh karena terjadinya insufisiensi vaskular plasenta dan penurunan aliran darah utero-plasenta yang memiliki pengaruh besar pada berat badan janin, selain itu juga selanjutnya dapat menyebabkan hipoksia fetus, distres fetal, hingga kematian yang bisa terjadi pada kelainan hipertensif dalam kehamilan (Sahay et al., 2016; Salmani et al., 2014).

II.3 Apoptosis

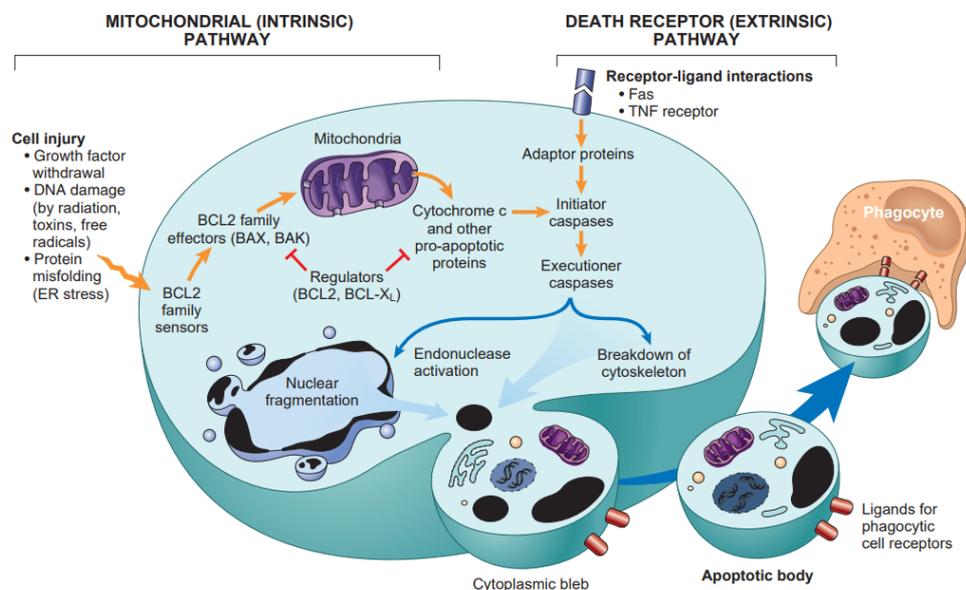
Terminologi apoptosis diciptakan oleh Kerr et al pada tahun 1972, berasal dari bahasa Yunani yaitu "*falling off*" yang berarti jatuh seperti halnya daun-daun di musim gugur oleh karena gambaran morfologi fragmen sel yang terbentuk pada sel yang mengalami apoptosis (Kerr et al., 1972; Kumar & Abbas, 2021).

Proses kematian sel pada tubuh dapat berupa apoptosis dan nekrosis. Apoptosis adalah kematian sel yang terprogram yang berbeda dengan kematian sel akibat nekrosis, dimana kerusakan sel, pembengkakan sitoplasma, dan proses inflamasi akibat lepasnya organel-organel sel yang keluar menjadi karakteristik dari nekrosis. Tidak seperti halnya nekrosis, pada apoptosis terjadi pengecilan ukuran sel atau pengerutan sel, kondensasi dan kolapsnya kromatin, dengan fragmentasi DNA pada inti (disebut sebagai *apoptotic body*) yang kemudian difagositosis oleh makrofag tanpa menimbulkan proses inflamasi (Kumar & Abbas, 2021)(Sivakumar et al., 2018).

Perubahan morfologi pada apoptosis ini dapat menjadi bagian dari proses fisiologi normal ataupun sekunder terhadap gangguan patologis. Sebagai contoh, pada proses fisiologis normal apoptosis terjadi pada masa perkembangan embrionik yang normal dan pada proses turnover dari jaringan matur. Sedangkan pada keadaan sekunder terhadap keadaan patologis, apoptosis dapat terjadi pada jaringan yang terpapar rangsangan eksogen seperti hipoksia atau agen sitotoksik. Secara umum apoptosis

terlibat dalam berbagai proses seperti respon imunitas, perkembangan organ, supresi tumor, dan homeostasis jaringan (Levy, 2005).

Proses apoptosis terjadi melalui dua jalur yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Pada jalur ekstrinsik, apoptosis diperantarai oleh TNF (*Tumor Necrosis Factor*) death receptor, dimediasi oleh adanya ikatan antara Fas ligand (FasL) dan Fas reseptor serta bergantung pada sinyal death receptor yang berasal dari luar sel sehingga dinamakan *death receptor pathway*. Jalur ekstrinsik juga dapat dipicu oleh rangsangan eksogen seperti sitokin. Sedangkan pada jalur intrinsik sinyal apoptosis diperantarai langsung dari mitokondria sehingga dinamakan *mitochondrial pathway*, sebagai respon terhadap stres seperti yang berasal dari kerusakan DNA atau hilangnya faktor pertumbuhan (Elmore, 2007; Straszewski-Chavez et al., 2005). Namun masing-masing jalur apoptosis tidak selamanya berlangsung sendiri. Jalur intrinsik juga dapat memperkuat sinyal yang dihantarkan oleh jalur ekstrinsik dan kedua jalur ini juga dapat teraktivasi silang, sehingga terdapat hubungan antara kedua jalur tersebut (Sprick & Walczak, 2004).



Gambar 13. Mekanisme apoptosis jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik (Kumar & Abbas, 2021)

Apoptosis telah lama dihubungkan dengan preeklampsia pada berbagai tahapan yang akhirnya menyebabkan manifestasi klinis dari preeklampsia (Ishihara et al., 2002). Apoptosis dan berbagai faktor yang terkait di dalamnya berhubungan pada hampir semua fase perkembangan sel trofoblas pada plasenta, yaitu mulai dari invasi dan attachment sel trofoblas, transformasi arteri spiralis, diferensiasi dan turnover sel trofoblas, hingga proses kelahiran janin (Ashton et al., 2005; Straszewski-Chavez et al., 2005). Apoptosis juga berperan dalam toleransi imun ibu hamil terhadap antigen paternal yang diekspresikan oleh sel trofoblas (Abrahams, 2004; Tong & Abrahams, 2020).

Kegagalan invasi trofoblas menyebabkan penurunan perfusi uteroplasental, dan plasenta menjadi hipoksia dan iskemia seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Plasentasi abnormal juga dapat menyebabkan perfusi yang intermitten pada celah intervilli, tekanan oksigen yang berfluktuasi, gangguan reperfusi pada villi, dan berakibat pada peningkatan turnover sel sinsitiotrofoblas (Crocker et al., 2003; Levy, 2005). Mekanisme hipoksia menginduksi apoptosis ini dianggap melibatkan jalur intrinsik apoptosis (jalur mitokondria) dengan mengaktifkan protein-protein proapoptosis seperti Bax dan p53 serta menekan aktifitas Bcl-2 (Levy et al., 2000).

Proses apoptosis yang terjadi pada preeklampsia juga berhubungan dengan peningkatan ekspresi p53 yang juga berkontribusi terhadap terjadinya apoptosis. Pada jalur intrinsik apoptosis, sinyal kematian distimulasi melalui modulasi ekspresi gen spesifik yang berhubungan dengan apoptosis seperti p53 dan protein dari keluarga Bcl-2 (A. Wang et al., 2009).

P53 memainkan peranan penting pada respon seluler terhadap kerusakan DNA, dengan menghambat siklus sel melakukan perbaikan DNA. Jika perbaikan tidak terjadi, p53 kemudian akan menyebabkan apoptosis. P53 merupakan protein yang tidak stabil dengan waktu hidup yang singkat; stimulus eksogen seperti hipoksia dan stres

oksidatif dapat menstabilkan hal tersebut. p53 memainkan peranan penting pada kematian sel yang diinduksi hipoksia pada berbagai tipe sel, yaitu sel jantung, hepatosit, dan sel neuron. Ekspresi p53 ini juga meningkat pada trofoblas yang terpapar dengan hipoksia seperti jaringan plasenta dengan preeklampsia dan perkembangan fetal yang terhambat (Elmore, 2007). Bukti-bukti pada penelitian terbaru juga menunjukkan transformasi arteri spiralis dimediasi oleh proses apoptosis pada sel-sel endotel yang melapisi lumen pembuluh darah melalui sinyal proapoptosis yang dikeluarkan oleh sel-sel trofoblas yang menginvasi arteri spiralis (Cartwright et al., 2002; Straszewski-Chavez et al., 2005).

Penelitian-penelitian yang membandingkan jaringan villi-uterus dari pasien preeklampsia dengan jaringan normal, menunjukkan bahwa sampel yang berasal dari pasien preeklampsia menunjukkan gambaran apoptosis yang luas dibanding dengan jaringan normal. Apoptosis pada kehamilan normal berhubungan dengan fase perkembangan dan diferensiasi sel trofoblas pada plasenta. Gambaran morfologi apoptosis dapat terlihat pada trofoblas villi yang menggambarkan bahwa apoptosis trofoblas merupakan suatu proses fisiologis yang terjadi pada kehamilan normal (Levy, 2005; Ratts et al., 2000; Smith et al., 1997).

II.3.1 Bax sebagai protein Proapoptosis

Famili protein Bcl-2, di antaranya yaitu protein proapoptosis Bax yang berfungsi sebagai promotor terjadinya apoptosis dan anti-apoptosis Bcl-2 yang mencegah terjadinya apoptosis, merupakan protein yang paling signifikan yang terlibat dalam regulasi apoptosis atau dapat mengatur sinyal kematian sel (Cobanoglu et al., 2015; Elmore, 2007; Gokalp-Ozkorkmaz et al., 2018).

Terjadinya apoptosis pada sel-sel trofoblas melibatkan peran mitokondria dalam meregulasi proses apoptosis tersebut. Apoptosis yang terjadi pada patogenesis preeklampsia melibatkan jalur intrinsik mitokondrial atau diinisiasi secara langsung, yang melibatkan berbagai

protein yaitu Bax, Bak, dan Bad sebagai protein proapoptosis serta Bcl2 dan Bcl-XI sebagai protein anti-apoptosis. Bax, Bak, Bad, Bcl-2, serta Bcl-XI merupakan anggota famili Bcl-2 (Elmore, 2007; Sharp et al., 2010).

Pada saat sel kehilangan sinyal untuk bertahan hidup atau mengalami stres, Bax dan protein proapoptosis lainnya akan muncul pada membran mitokondria, yang kemudian meningkatkan permeabilitas membran mitokondria. Selanjutnya, terjadi pelepasan faktor-faktor proapoptosis seperti sitokrom-c dan Smac/Diablo melalui pori-pori mitokondria atau *Permeability Transition Pore* (PTP) yang terbentuk. Selanjutnya sitokrom-c dilepaskan ke sitosol dan berinteraksi dengan protein Apaf-1, kemudian kompleks multiprotein ini bersama dengan procaspase-9 dan ATP membentuk apoptosom. Formasi apoptosom akan mengaktifkan caspase 9 dan selanjutnya mengaktifkan caspase eksekusioner atau efektor downstream yaitu caspase-3, caspase-6, dan caspase-7 pada titik dimana jalur intrinsik dan ekstrinsik overlap. Bax secara tidak langsung juga diaktivasi oleh protein Bid yang diaktivasi dari jalur eksternal (*death receptor* Fas ligand dan Fas reseptor) melalui caspase 8 (Sharp et al., 2010; Sharpe et al., 2004; Suzuki et al., 2001).

Sedangkan protein anti-apoptosis yaitu Bcl-2 dan Bcl-XI bekerja menghambat pelepasan sitokrom-c dan faktor proapoptosis yang lain dari mitokondria, sehingga mampu mencegah terjadinya PTP dan lebih lanjut mencegah terjadinya apoptosis. Pada saat sel kehilangan sinyal untuk bertahan hidup atau mengalami stres yaitu saat yang sama dimulainya pengaktifan Bax, Bcl-2 dan Bcl-XI akan hilang dari membran mitokondria dan digantikan oleh anggota famili proapoptosis yaitu Bax atau Bak (Elmore, 2007; Sharp et al., 2010).

Protein Bax juga dapat bekerja dengan membuka saluran Ca²⁺ atau menghambat Bcl2 sehingga membuat efek anti apoptotik terhalang. Protein Bad juga dapat menghambat kerja Bcl-XI. Selain itu, selain melalui cara pelepasan sitokrom-c proses apoptosis pada jalur

apoptosis intrinsik juga dapat melalui beberapa cara, yaitu: AIF (*Apoptosis Inducing Factor*) yang terletak di intermembran mitokondria, yang keluar oleh karena pecahnya membran mitokondria kemudian masuk ke dalam nukleus dan menyebabkan fragmentasi nucleus; dan aktifnya berbagai endonuclease seperti Endonuclease G (Elmore, 2007).

Bcl-2 terekspresi pada plasenta sejak trimester pertama kehamilan hingga trimester ketiga, namun konsentrasinya berkurang seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Sedangkan kadar Bax rendah pada trimester pertama kemudian meningkat pada akhir kehamilan yang menunjukkan bahwa Bcl-2 dan Bax memainkan irama dalam memelihara plasenta dengan proses apoptosis (Gokalp-Ozkorkmaz et al., 2018). Adanya disregulasi dari protein-protein ini menyebabkan aktifitas apoptosis yang abnormal pada kelainan-kelainan plasenta (T. R. Magee et al., 2014).

Ekspresi Bax yang tinggi biasanya berhubungan dengan area sel trofoblas yang mengalami kerusakan atau degenerasi, seperti deposit fibrinoid dan simpul sinsitial (Kos & Matkovich, 2014). Berdasarkan beberapa penelitian, salah satu di antaranya yaitu yang dilakukan oleh (Kos & Matkovich, 2014), ekspresi protein Bax meningkat pada jaringan plasenta pada kehamilan dengan preeklampsia atau dengan pertumbuhan janin terhambat, dibandingkan dengan plasenta pada kehamilan normal. Ekspresi atau immunoreaktifitas Bax pada kasus preeklampsia dapat dinilai pada beberapa area pada plasenta, yaitu trofoblas extravilli (*extravillous trophoblast*, EVT) pada desidua basalis, sel desidua, sitotrofoblas villi (*villous cytotrophoblast*, CT) dan sinsitiotrofoblas villi (*syncytiotrophoblast*, ST), sel stroma pada villi, dinding dan endotel pembuluh darah pada chorionic plate, dan pada epitel amnion chorionic plate (Gokalp-Ozkorkmaz et al., 2018; Kos & Matkovich, 2014).

II.3.2 Caspase-3 sebagai Eksekusioner Apoptosis

Caspase merupakan famili dari endoprotease sistein yang secara umum terbagi dalam 2 kelompok, yang berperan dalam proses apoptosis yaitu Caspase-3/6/7/8/9, dan berperan dalam proses inflamasi yaitu Caspase-1/4/5/12. Caspase yang terlibat dalam apoptosis sendiri terdiri dari caspase inisiator yaitu caspase-9 yang menginisiasi apoptosis dengan mengaktifkan kelompok caspase berikutnya yaitu caspase eksekusioner. Caspase eksekusioner merupakan efektor downstream yang bekerja memotong protein-protein vital intraseluler, termasuk enzim perbaikan untuk DNA dan protein sitoskeletal sehingga terjadilah kematian sel dengan kaskade apoptosis. Caspase-3, caspase-6, dan caspase-7 adalah contoh caspase eksekusioner (Fischer et al., 2003; McIlwain et al., 2013).

Caspase-3 adalah eksekusioner utama yang berperan penting dalam mengeksekusi kaskade atau rangkaian proses apoptosis (Arroyo et al., 2010). Dalam sel Caspase-3 berupa proenzim inaktif dan dapat diaktifasi dengan proses proteolitik menjadi bentuk subunit aktifnya ketika sel mengalami apoptosis (Agata et al., 2009). Caspase-3 dipotong dan diaktifasi oleh Caspase-8 dan Caspase-9 yang bertindak sebagai inisiator, dan bentuk aktif dari Caspase-3 akan mendegradasi multiple protein selular yang selanjutnya menyebabkan fragmentasi DNA dan menyebabkan perubahan morfologi sel (Liu et al., 2017; McIlwain et al., 2013).

Ekspresi protein Caspase-3 pada kasus preeklampsia dapat dideteksi dengan pewarnaan imunohistokimia yang dapat dievaluasi baik pada sitoplasma ataupun inti sel, baik sel desidua dan sel-sel trophoblast villi pada jaringan plasenta (Agata et al., 2009; Monson et al., 2017).

II.4. Kerangka Teori

