

HUBUNGAN ANTARA FIBRONEKTIN URIN DAN PREEKLAMPSIA

RELATIONSHIP URINE FIBRONECTIN AND PREECLAMPSIA



MOHAMMAD SYARIF HIDAYATULLAH

C055201007

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



HUBUNGAN ANTARA FIBRONEKTIN URIN DAN PREEKLAMPSIA

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis
dan mencapai gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

MOHAMMAD SYARIF HIDAYATULLAH

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



TESIS
HUBUNGAN ANTARA FIBRONEKTIN URIN DAN PREEKLAMPSIA

Disusun dan diajukan oleh:

MOHAMMAD SYARIF HIDAYATULLAH
Nomor Pokok: C055201007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian
Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 23 Agustus 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG, Subsp. KEM, MHPE
NIP : 196903172000032001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Efendi Lukas, Sp. OG, Subsp. KEM
NIP : 196508121990101001

Ketua Program Studi



Praba Utama P., Sp. OG, Subsp. Onk
NIP : 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP : 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis berjudul **"HUBUNGAN ANTARA FIBRONEKTIN URIN DAN PREEKLAMSI"** adalah karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG Subsp. KFM, MHPE sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Efendi Lukas, Sp. OG Subsp. KFM sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulisan lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis kepada Universitas Hasanuddin



Makassar, April 2024

Mohammad Syarif Hidayatullah



PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan YME atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang Hubungan Antara Fibronektin Urin dan Preeklamsia agar dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM, MHPE sebagai pembimbing I, Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM sebagai pembimbing II dan sebagai pembimbing statistik dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK (K) atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG, Subsp. KFM dan dr. Eddy Hartono, Sp.OG, Subsp. Obginsos, FICS sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk; Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG, Subsp. Onk Sekretaris Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG, Subsp. Urogin, RE dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FKUNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.

Penasehat Akademik Dr. dr. Nur Rakhmah, Sp.OG, Subsp. Obginsos, M.Kes yang telah mendidik dan memberikan arahan selama saya mengikuti iproses pendidikan.

Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas



bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.

4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
6. Kedua orang tua saya yang tercinta dr. Roslina, Sp.OG dan alm. dr. Mohammad Irfan, serta kedua saudara saya, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.
7. Seluruh teman angkatan saya Obgin Juli 2020.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, April 2024

Mohammad Syarif Hidayatullah



ABSTRAK

MOHAMMAD SYARIF HIDAYATULLAH. *Hubungan antara Fibronektin Urin dan Preeklamsia* (dibimbing oleh Isharyah Sunarno, Efendi Lukas, Firdaus Hamid, Siti Maisuri T. Chalid, dan Eddy Hartono).

Hipertensi dalam kehamilan memengaruhi 5 – 10% kehamilan di seluruh dunia dan memberikan kontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas maternal. Di Kota Makassar, kasus preeklamsia yang ditangani di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dari tahun 2019 – 2020 sebanyak 108 kasus dengan angka kematian sebanyak delapan kasus. Penelitian ini bertujuan menilai apakah ada hubungan antara fibronektin urin dan preeklamsia. Penelitian ini merupakan penelitian analitik yang dikembangkan dengan desain penelitian *cross sectional*. Subjek penelitian adalah semua perempuan hamil tidak preeklamsia dan preeklamsia di RSUP Wahidin Sudirohusodo, RSIA Siti Khadijah 1 Makassar, RSKDIA Fatimah, dan RSKDIA Pertiwi. Pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling*. Data dianalisis dengan uji *chi square*, uji *independent sample t test*, dan uji *mann whitney*. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, terdapat sebanyak 130 subjek dan berdasarkan uji statistik ditemukan bahwa fibronektin urin tidak terdapat perbedaan bermakna pada subjek preeklamsia namun didapatkan bahwa pada trombosit terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar fibronektin urin tidak ada hubungan dengan preeklamsia sehingga tidak dapat dipakai untuk menjadi penanda diagnosis kejadian preeklamsia.

Kata kunci: fibronektin urin, preeklamsia



ABSTRACT

MOHAMMAD SYARIF HIDAYATULLAH. *Corelation Between Urinary Fibronectin and Preeclampsia*, (supervised by Isharyah Sunarno, Efendi Lukas, Firdaus Hamid, Siti Maisuri T. Chalid and Eddy Hartono)

Hypertension in pregnancy affects 5-10% of pregnancies worldwide and contributes to maternal morbidity and mortality. While, in Makassar alone, the cases of the preeclampsia treated in Wahidin Sudirohusodo General Hospital from 2019-2020 were 108 cases with the mortality rate of 8 cases. The research aims to assess whether there is an association between the urinary fibronectin and the preeclampsia. This was the analytical research developed with a cross sectional design. The research subjects were all pregnant women without the preeclampsia and preeclampsia in Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Siti Khadijah 1 Makassar Hospital, Fatimah Hospital and Pertiwi Hospital. Samples were selected using the simple random sampling technique. Data were analysed using the Chi square test, independent sample t test, and Mann-Whitney test. The research result indicates that there are 130 subjects and based on statistical tests it is found that the urinary fibronectin is not significantly different in the preeclampsia subjects but it is found that the platelets are significantly different with the p value <0.05. It can be concluded that the urinary fibronectin levels have no corelation with the preeclampsia, so it cannot be used as the marker for the preeclampsia diagnosis.

Key words: urinary fibronectin, preeclampsia





DAFTAR ISI

HALAMAN	Optimized using trial version www.balesio.com	i
PERNYATAAN PENGESAHAN		iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN		iv
PRAKATA		v
ABSTRAK		vii
DAFTAR ISI		ix
DAFTAR TABEL		xi
DAFTAR GAMBAR		xii
DAFTAR LAMPIRAN		xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN		xiv
BAB I PENDAHULUAN		1
1.1 Latar Belakang		1
1.2 Rumusan Masalah		2
1.3 Tujuan Penelitian		2
1.4 Manfaat Penelitian		2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA		3
2.1 Fibronektin		3
2.2 Preeklamsia		4
2.3 Fibronektin dan Preeklamsia		17
2.4 Metabolisme Fibronektin		18
2.5 Kerangka Teori		20
2.6 Kerangka Konsep		21
2.7 Hipotesis		22
2.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif		23
BAB III METODE PENELITIAN		26
3.1 Rancangan Penelitian		26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian		26
3.3 Populasi dan sampel penelitian		26
3.4 Teknik dan Besar Sampel Penelitian		26
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi		27
3.6 Ijin Penelitian dan Ethical Clearance		27
3.7 Instrumen dan Tata cara pengumpulan data		28
3.8 Alur Penelitian		30
3.9 Pengolahan Data		30
3.10 Aspek Etis		31

3.11 Waktu Penelitian	31
3.12 Personalia Penelitian	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	32
4.1 Hasil Penelitian	32
4.2 Pembahasan.....	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
5.1 Kesimpulan	44
5.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	51



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Tabel faktor resiko preeklamsia.	11
2. Definisi operasional	26
3. Karakteristik subyek penelitian	32
4. Hubungan antara faktor risiko pada tidak preeklamsia dan preeklamsia	33
5. Hubungan antara faktor risiko dan preeklamsia	34
6. Hubungan antara kadar fibronektin urin dan trombosit dengan kejadian preeklamsia	35
7. Hubungan antara kadar fibronektin urin dengan usia kehamilan	35



DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Ilustrasi susunan fibronektin	4
2. <i>Remodeling</i> pembuluh darah pada kehamilan tidak preeklamsia dan preeklamsia.	14
3. Ilustrasi blok reseptor oleh sFLT1 dan sEng	17
4. Ilustrasi mekanisme sFLT1	17
5. Alur penelitian	34



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk responden penelitian	60
2. Formulir persetujuan kesediaan mengikuti penelitian	62
3. Kuisioner penelitian	64
4. Data penelitian	67
5. Surat Izin Penelitian	87
6. Surat Persetujuan Etik	92



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
cFn	<i>Cellular Fibronectin</i>
Fn	<i>Fibronectin</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HELLP	<i>Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IL	Interleukin
kDA	Kilodalton
pFn	<i>Plasma Fibronectin</i>
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
POGI	Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
sEng	<i>Soluble Endoglin</i>
sFlt1	<i>Soluble Fms-like Tyrosine Kinase1</i>
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
sICAM	<i>Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
Th	<i>T-Helper</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklamsia dapat didefinisikan sebagai hipertensi setelah usia kehamilan 20 minggu dengan proteinuria onset baru. Preeklamsia merupakan suatu kelainan yang spesifik pada kehamilan dan dapat mempengaruhi semua organ di tubuh oleh karena itu kriteria diagnosis preeklamsia juga memasukan gejala gangguan pada organ lain seperti gejala neurologis, trombositopenia, serta gangguan hepar maupun renal. (Reddy *et al.*, 2020) (Cunningham *et al.*, 2018).

Hipertensi dalam kehamilan mempengaruhi 5-10% kehamilan di seluruh dunia dan memberikan kontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas maternal. Di negara maju seperti Amerika dan Perancis kematian yang disebabkan oleh kondisi ini berkisar 7,4 % dan 10%, sementara di negara – negara berkembang seperti Asia, Afrika dan Amerika Latin kematian yang diakibatkan oleh kondisi ini sampai 16% - 25 %. Sementara di Makassar sendiri kasus preeklamsia yang ditangani di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dari tahun 2019 – 2020 sebanyak 108 kasus dengan angka kematian sebanyak 8 kasus. Sehingga dapat dilihat bahwa jumlah kematian maternal di negara berkembang lebih tinggi dibanding negara maju (Wisner, 2019) (Cunningham *et al.*, 2018) (Content dan Process, 2013) (Divisi Fetomaternal, 2019 – 2020)

Sampai sekarang belum ada biomarker yang dapat digunakan untuk menggantikan diagnosis klinis preeklamsia, meskipun berbagai biomarker angiogenik / antiangiogenik seperti reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular 1 (sFlt1), faktor pertumbuhan plasenta (PlGF), dan endoglin telah digunakan sebagai skrining preeklamsia namun didapatkan hasil yang tidak konsisten pada beberapa penelitian. Fibronektin (Fn) sendiri dikaitkan dengan preeklamsia dan merupakan protein yang melimpah dengan spektrum fungsi yang luas serta juga ditemukan dalam sirkulasi, terutama di berbagai kondisi patologis, termasuk dan peradangan (Rasanen *et al.*, 2015). Fibronektin adalah komponen matrik ekstraselular glomerular dan juga banyak ditemukan di plasma. Kondisi fisiologis, fragmen fibronektin disekresikan ke dalam urin.



Peningkatan fibronectin terlihat pada kasus – kasus penyakit ginjal serta kondisi yang melibatkan sistem di ginjal, sehingga dapat menjadi pertanda kondisi matriks dari ginjal (Gwinner, Jackle-Meyer dan Stolte, 1993). Penelitian sebelumnya yang mempelajari hubungan antara preeklamsia dengan fibronectin menggunakan sampel darah, sementara fibronectin sendiri dapat ditemukan dalam berbagai cairan tubuh termasuk urin, sehingga pengambilan sampel dari subyek penelitian akan menjadi lebih mudah dan lebih tidak invasif dibanding pengambilan pada plasma darah, maka pada penelitian ini akan dibahas hubungan fibronectin urin dan preeklamsia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar Fibronectin urin dan kejadian preeklamsia?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum
 - Mengetahui hubungan antara fibronectin urin dan preeklamsia
2. Tujuan Khusus
 1. Mengevaluasi kadar fibronectin urin pada kehamilan tidak preeklamsia
 2. Mengevaluasi kadar fibronectin urin pada preeklamsia
 3. Mengetahui hubungan antara kadar fibronectin urin antara kehamilan tidak preeklamsia dan preeklamsia

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Keilmuan
 - a. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar Fibronectin dalam urin pada pasien preeklamsia dan kehamilan tidak preeklamsia
 - b. Sebagai data dasar acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai perbandingan kadar Fibronectin dalam urin terhadap pasien preeklamsia dan kehamilan tidak preeklamsia



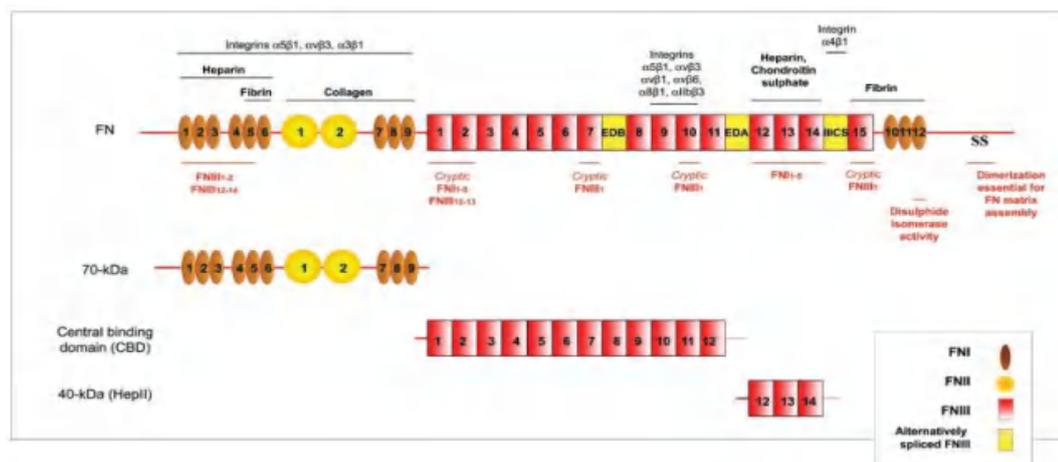
Manfaat Aplikasi:

Diharapkan kadar fibronectin dalam urin dapat digunakan sebagai biomarker prognostik terhadap pasien preeklamsia.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Fibronektin

Fibronektin adalah komponen esensial yang berperan dalam interaksi selular, terutama dalam hal adhesi sel, migrasi, diferensiasi dan pertumbuhan sel. Fibronektin sendiri berperan penting dalam perkembangan vertebrata dan juga dieskpresikan oleh banyak sel. Fibronektin tersusun dari *dimer* yang nyaris identik dengan ukuran sekitar 250 kDa. Fibronektin sendiri merupakan hasil dari satu gen namun dapat mensekresikan protein setidaknya sekitar 20 varian pada manusia dan dapat ditemukan juga pada proses penyembuhan luka (Pankov dan Yamada, 2002). Fibronektin hadir dalam bentuk fungsional yang terdiri dari jaringan yang berukuran dari nm sampai dengan μ yang saling terkait satu sama lain dan memiliki kemampuan untuk mengikat molekul dalam jumlah besar sehingga berperan dalam regulasi sel seperti pada *adhesi* dan migrasi (Zollinger dan Smith, 2016)



Gambar 1. Ilustrasi susunan fibronektin (To dan Midwood, 2011)

Fibronektin ditemukan dalam jumlah melimpah pada plasma maupun cairan tubuh lain dengan kadar sampai 300 μ g/ml pada serum darah. Fibronektin dapat dibagi kedalam dua subdivisi yaitu yang pertama *soluble* plasma n (pFN) yang disintesis di hepar oleh hepatosit dan memiliki pola yang lebih sederhana dan yang kedua adalah *less-soluble cellular* n (cFN) yang merupakan suatu bentuk yang terdistribusi lebih



melimpah dikarenakan merupakan hasil dari *splicing* yang spesifik dari masing – masing sel dan spesies (Pankov dan Yamada, 2002)

Kadar Fibronektin dapat ditemukan mengalami peningkatan pada beberapa kondisi seperti disfungsi endotel, penyakit jantung, penyakit ginjal dan diabetes melitus. Sampai saat ini belum ada yang mengukur kadar fibronectin urin pada ibu hamil, sedangkan pada kasus disfungsi endotel saluran kemih seperti pada kasus carcinoma kandung kemih dapat ditemukan peningkatan fibronectin urin dari nilai normal 20 ng/ml tanpa ada perbedahan pada jenis kelamin maupun kelompok umur. Pada kehamilan tidak preeklamsia tidak ditemukan kondisi disfungsi endotel, sehingga kondisi disfungsi endotel pada preeklamsia dapat dikaitkan dengan peningkatan fibronektin (Kanters *et al.*, 2001; Aydin, Varol dan Sayin, 2006) (Abdul-rasheed, Habash dan Al-nasiri, 2014)

2.2. Preeklamsia

2.2.1 Definisi

Preeklamsia adalah suatu kondisi multisistemik yang ditandai dengan munculnya onset baru hipertensi yang disertai dengan proteinuria atau onset baru hipertensi yang disertai dengan gangguan *end-organ* yang signifikan dengan atau tanpa onset proteinuria. Kondisi ini bisa disebabkan oleh disfungsi vascular maternal maupun placental. Kebanyak kasus preeklamsia sekitar 90% terjadi pada *late preterm* (>34 minggu sampai <37 minggu), aterm (37 minggu sampai 41 minggu 6 hari) dan postpartum dan kurang lebih 10% kasus terjadi pada usia gestasi yang lebih muda (<34 minggu) dan terkait dengan risiko preterm. Kondisi preeklamsia akan membaik seiring waktu setelah post partum namun tidak lepas dengan risiko jangka panjang baik berupa gangguan kardiovaskular dan gangguan sistem renal (August dan Sibai, 2021)

Dari data yang dimiliki FIGO disebutkan bahwa ada sekitar kurang lebih 76.000 wanita dan 500.000 bayi meninggal tiap tahun yang disebabkan oleh hipertensi dan preeklamsia, kondisi ini masih menjadi pencetus morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal yang signifikan. Berdasarkan data *World Health* *tation* (WHO) tahun 2008, angka kejadian preeklamsia di seluruh dunia 0,51%-38,4%. Di negara maju, angka kejadian preeklamsia berkisar frekuensi preeklamsia untuk tiap negara berbeda-beda karena banyak



faktor yang mempengaruhi. Harapan hidup wanita yang menderita preeklamsia yang mengharuskan terjadinya persalinan dibawah usia gestasi 37 minggu, diprediksi berkurang rata – rata 10 tahun dan wanita ini kedepannya memiliki risiko tinggi terkait kesehatannya (FIGO, 2019)

2.2.2 Klasifikasi

Terkait pembagian gangguan hipertensi pada kehamilan, ada beberapa kriteria (Berghella, 2017) (POGI, 2016)

1. Hipertensi Kronik didefinisikan sebagai riwayat hipertensi sebelum terjadinya kehamilan dengan atau tanpa pengobatan hipertensi atau tekanan darah $>140/90$ mmHg sebelum usia gestasi 20 minggu
2. Hipertensi Gestational didefinisikan sebagai tekanan darah lebih $>140/90$ mmHg setelah usia kehamilan 20 minggu tanpa adanya proteinuria dan gejala preeklamsia lainnya atau riwayat hipertensi sebelumnya
3. Preeklamsia didefinisikan sebagai tekanan darah $>140/90$ mmHg disertai proteinuria (>300 mg dalam 24 jam pada wanita tanpa riwayat proteinuria sebelumnya) yang terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu dan tanpa riwayat hipertensi sebelumnya
4. Superimposed Preeklamsia didefinisikan sebagai adanya onset baru proteinuria saat usia kehamilan 20 minggu pada wanita dengan penyakit hipertensi kronik sebelumnya atau disebutkan juga sebagai terjadinya peningkatan tekanan darah yang tiba – tiba pada wanita yang sebelumnya dengan hipertensi terkontrol oleh pengobatan. Kondisi ini juga dapat ditemukan dengan pemberatan baik itu berupa jumlah trombosit yang rendah, peningkatan enzim hati, perburukan atau munculnya onset baru insufisiensi renal, edema paru hingga gangguan neurologis lainnya
5. Preeklamsia Berat didefinisikan sebagai kondisi preeklamsia dengan beberapa karakteristik tambahan salah satu dari berikut:
 - Tekanan darah $>160/110$ dalam 2 kali pengukuran dengan jarak 4 jam
 - Adanya onset trombositopenia (<100.000 mm³)
 - Peningkatan enzim hati SGOT dan atau SGPT melebihi 2 kali batas nilai normal (sesuai masing – masing laboratorium)



- Adanya insufisiensi renal yang progresif (kreatinin >1.1 mg/dl atau dua kali peningkatan serum kreatinin) atau terjadinya oliguria
 - Sakit kepala yang menetap, gangguan cerebral maupun visual lainnya
 - Nyeri ulu hati yang menetap
 - Edema paru ataupun adanya sianosis
 - Adanya gangguan pertumbuhan janin dan tanda aliran uteroplacental yang tidak adekuat
6. Sindrom HELLP yang diklasifikasikan berdasarkan *Tennessee Clasifikasi* ataupun *Mississippi Classification*
 7. Eklampsia yang merupakan kejang grand mal pada kondisi preeklamsia maupun sindrom HELLP

2.2.3 Faktor Risiko

Walaupun berdasarkan teori preeklamsia masih dikaitkan dengan banyak teori – teori, namun ada beberapa faktor – faktor risiko yang dianggap memiliki peran dalam memperbesar kemungkinan seorang wanita untuk menderita preeklamsia seperti obesitas, kehamilan ganda, usia ibu lebih dari 35 tahun, serta ras Afrika–Amerika. Hubungan antara berat badan ibu dan preeklamsia cukup signifikan. Risiko ini meningkat dari 4,3% pada perempuan yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) 20 kg/m² menjadi 13,3% pada wanita yang memiliki IMT > 35 kg/m². Peningkatan berat badan 5 – 7 kg/m² dari berat badan pra-kehamilan meningkatkan dua kali lipat risiko untuk preeklamsia. Perempuan dengan kehamilan kembar dibandingkan kehamilan tunggal, insiden hipertensi gestasional meningkat secara signifikan. (Cunningham et al., 2018) (August dan Sibai, 2021) (Berghella, 2017)

Berikut jabaran faktor resiko preeklamsia (Cunningham et al., 2018) (Luger, 2021)

1. Usia

Ibu dengan usia ≥ 40 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklamsia. Dari penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa risiko preeklamsia meningkat hingga 30% setiap penambahan 1 tahun setelah ibu mencapai usia 34 tahun.



2. Paritas
Nuliparitas meningkatkan kemungkinan terjadinya preeklamsia sebanyak 3 kali lipat.
3. Riwayat preeklamsia sebelumnya
Ibu yang mengalami preeklamsia pada kehamilan pertamanya, akan memiliki risiko 7 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklamsia pada kehamilan berikutnya.
4. Kehamilan multipel
Risiko ibu mengalami preeklamsia meningkat 3 kali lipat bila janin yang dikandungnya lebih dari satu.
5. Penyakit terdahulu
Bila ibu pernah menderita diabetes, maka risiko terkena preeklamsia meningkat 4 kali lipat, ibu yang pernah didiagnosis dengan sindrom antifosfolipid meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia secara signifikan.
6. Jarak antar kehamilan
Hubungan antara risiko terjadinya preeklamsia dengan interval kehamilan lebih signifikan dibandingkan dengan risiko yang ditimbulkan dari pergantian pasangan seksual. Risiko pada kehamilan kedua atau ketiga secara langsung berhubungan dengan waktu persalinan sebelumnya, ketika intervalnya adalah lebih dari sama dengan 10 tahun, maka risiko ibu tersebut mengalami preeklamsia adalah sama dengan ibu yang belum pernah melahirkan sebelumnya.
7. Indeks masa tubuh
Penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko munculnya preeklamsia pada setiap peningkatan indeks massa tubuh. Sebuah studi kohort mengemukakan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh $> 35 \text{ kg/m}^2$ memiliki risiko untuk mengalami preeklamsia sebanyak 2 kali lipat. Sebuah studi lain yang membandingkan risiko antara ibu dengan indeks massa tubuh rendah dan normal menemukan bahwa risiko terjadinya preeklamsia menurun pada ibu dengan indeks massa tubuh $< 20 \text{ kg/m}^2$.



8. Usia kehamilan

Preeklamsia dapat dibagi menjadi 2 sub tipe dideskripsikan berdasarkan waktu onset dari preeklamsia. preeklamsia *early-onset* terjadi pada usia kehamilan < 34 minggu, sedangkan *late onset* muncul pada usia kehamilan \geq 34 minggu. preeklamsia *early onset* merupakan gangguan kehamilan yang dapat mengancam jiwa ibu maupun janin yang dikandungnya. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa insidensi preeklamsia meningkat seiring dengan semakin tuanya usia kehamilan yang dibuktikan dengan preeklamsia yang terjadi pada usia kehamilan 20 minggu adalah 0.01 / 1000 persalinan dan insidensi preeklamsia pada usia kehamilan 40 minggu adalah 9.62 / 1000 persalinan.

Tabel 1. Tabel Faktor resiko Preeklamsia. (Cunningham et al., 2018)

Faktor Resiko	Jumlah Kehamilan (dalam juta)
Sistemik Lupus Eritematosus	2,43
Nulipartitas	2,98
Usia lebih dari 35 tahun	5,24
Riwayat <i>stillbirth</i> sebelumnya	0,063
Penyakit Ginjal Kronik	0,97
Teknologi reproduksi berbatu	1,46
Index Massa Tubuh $>35 \text{ kg/m}^2$	5,92
Kehamilan <i>multifetal</i>	7,31
Riwayat solusio	0,29
Diabetes	2,55
Riwayat Preeklamsia	3,72
Penyakit Hipertensi Kronik	6,59
indrom antifosfolipid	0,22



2.2.4 Etiopatogenesis

Hal yang menyebabkan terjadinya preeklamsia masih berupa teori, namun ada beberapa hal yang dianggap dapat mencetuskan terjadinya preeklamsia (Cunningham et al., 2018)

1. Paparan terhadap vili korionik untuk pertama kali
2. Paparan vili korionik dalam jumlah banyak, seperti contoh pada kehamilan kembar maupun mola
3. Ibu dengan riwayat penyakit yang terkait dengan aktivasi sel endotel atau inflamasi baik itu obesitas, diabetes melitus, penyakit jantung, penyakit ginjal, gangguan imunologis dan faktor herediter

Banyak mekanisme penjelasan mengenai preeklamsia namun dianggap belum memuaskan, oleh karena banyaknya teori yang ada mengenai etiologi dan patofisiologi sehingga disebut "*the disease of theories*". Hal ini menyebabkan preeklamsia dianggap merupakan penyakit multifaktorial yang meliputi faktor ibu, janin, dan plasenta serta interaksi abnormal antara trofoblas janin dan desidua ibu, termasuk sel-sel imunitas tubuh ibu, akan mengakibatkan invasi plasenta yang tidak adekuat dan gangguan *remodelling* vaskular maternal (Cunningham et al., 2018) (Berghella, 2017)

Beberapa mekanisme yang dipercaya terkait dengan preeklamsia,

1. Implantasi plasenta dengan abnormalitas dari invasi trofoblas pada pembuluh darah uterus
2. Gangguan adaptasi serta toleransi antara maternal, paternal dan jaringan fetal
3. Gangguan adaptasi dari perubahan sistem kardiovaskular dan inflamasi pada kehamilan tidak preeklamsia
4. Faktor – faktor genetik

Invasi Trofoblastik yang Abnormal

Pada kehamilan tidak preeklamsia terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut. Proses ini *remodelling* arteri spiralis terjadi melalui proses

degenerasi lapisan otot yang menyebabkan lapisan menjadi lebih lunak, sehingga lumen arteri spiralis dengan mudah mengalami *remodelling* berupa restriksi dan vasodilatasi, yang akan member dampak penurunan tekanan



darah, penurunan resistensi, dan peningkatan aliran darah uteroplasenta. Hal ini menyebabkan aliran darah ke janin mencukupi dan perfusi jaringan meningkat, proses ini bertujuan untuk pertumbuhan janin dengan baik (Decherney, 2013)

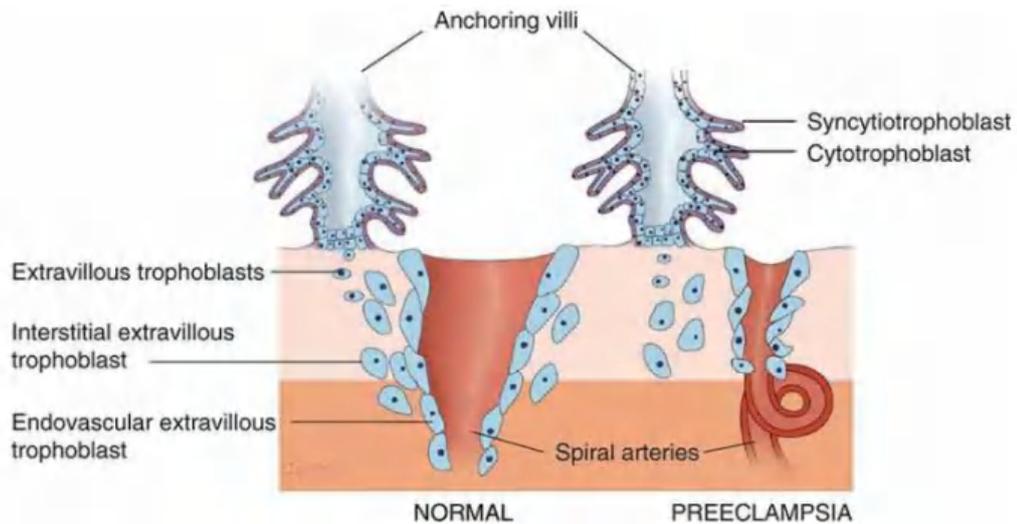
Proliferasi trofoblas akan menginvasi lapisan desidua dan miometrium dalam dua tahap, yaitu intersisial dan endovaskuler. Pertama, sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteri spiralis ibu dengan mengganti endotelium dan merusak jaringan elastis pada tunika media dan jaringan otot polos dinding arteri serta menggantinya dengan material jaringan fibrinoid. Proses ini selesai pada akhir trimester I dan proses terjadi sampai decidua myometrial junction (Decherney, 2013)

Terdapat fase istirahat hingga kehamilan mencapai 14-16 minggu, tahap kedua terjadi invasi sel trofoblas ke dalam lumen arteri spiralis hingga kedalaman miometrium. Kemudian proses berulang seperti tahap pertama, yaitu penggantian sel endotel, rusaknya jaringan elastis dan jaringan otot polos, dan penggantian material fibrinoid pada dinding arteri. Akhir dari proses ini adalah dinding pembuluh darah menjadi tipis, otot dinding arteri lemas berbentuk seperti kantung yang berdilatasi secara pasif untuk menyesuaikan kebutuhan aliran darah ke janin (Decherney, 2013)

Pada preeklamsia tidak terjadi invasi sel – sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis. Lapisan otot menjadi kaku dan keras, sehingga lumen arteri spiralis tidak mungkin menjadi distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relative mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta yang tentunya akan berpengaruh juga terhadap keadaan janin intrauterine (Decherney, 2013) (Berghella, 2017)

Preeklamsia dapat terjadi akibat kegagalan pada proses invaginasi plasenta. Pertama, tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel trofoblas. Kedua arteri yang mengalami invasi, pada tahap pertama berjalan normal, tetapi pada tahap kedua tidak berlangsung normal sehingga bagian arteri spiralis dalam miometrium tetap berbentuk dinding muskuloelastis reaktif (Decherney, 2013)





Gambar 2. Remodeling pembuluh darah pada kehamilan tidak preeklamsia dan preeklamsia. (Cunningham et al., 2018)

Proses arteriosis akut (seperti arteriosklerosis) berkembang pada arteri spiralis segmen miometrium pada penderita preeklamsia. Lesi ini menyebabkan lumen arteri mengecil atau bahkan obliterasi mengakibatkan penurunan aliran darah ke plasenta dan berhubungan dengan luasnya infark plasenta (Decherney, 2013)

Pada preeklamsia, adanya daerah pada arteri spiralis yang memiliki resistensi vaskuler disebabkan karena kegagalan invasi trofoblas ke arteri spiralis pada tahap kedua. Akibatnya terjadi gangguan aliran darah di daerah intervili yang menyebabkan penurunan perfusi darah ke plasenta. Hal ini dapat menimbulkan iskemia dan hipoksia di plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan bayi intrauterine hingga kematian bayi (Berghella, 2017)

Faktor Immunologi

Dasar yang menyatakan bahwa preeklamsia didasari oleh faktor imunologi dikarenakan peningkatan risiko preeklamsia meningkat seiring pembentukan antibodi terhadap antigen pada area plasenta yang terganggu. Pada kondisi ini, kehamilan pertama mempunyai risiko yang lebih tinggi.

Gangguan toleransi juga dapat menjelaskan bertambahnya risiko bila riwayat hipertensi parental meningkat. Sebagai contoh, wanita dengan kehamilan sebelumnya mempunyai insidensi preeklamsia dengan onset awal lebih tinggi. Genetik juga merupakan faktor ini, yaitu sFLT-1. Sebaliknya, wanita yang mempunyai riwayat preeklamsia pada kehamilan



sebelumnya pernah terpapar antigen parental dengan pasangan yang sama menunjukkan toleransi imunitas terhadap preeklamsia. Penelitian di Parkland Hospital tahun 1986 pada 9.000 kehamilan disebutkan bahwa penyakit hipertensi menurun secara bermakna pada perempuan yang sebelumnya pernah aborsi dibandingkan dengan nulipara. Penelitian lain menunjukkan bahwa wanita multipara yang hamil dengan pasangan yang berbeda mempunyai risiko preeklamsia lebih tinggi. (Cunningham et al., 2018)

Gangguan toleransi sistem imun ibu terhadap antigen janin dan antigen plasenta yang berasal dari paternal merupakan teori lain yang menjelaskan penyebab preeklamsia. Perubahan histologis pada dari maternal - plasental diduga menyebabkan reaksi *acute graft rejection* (Cunningham et al., 2018)

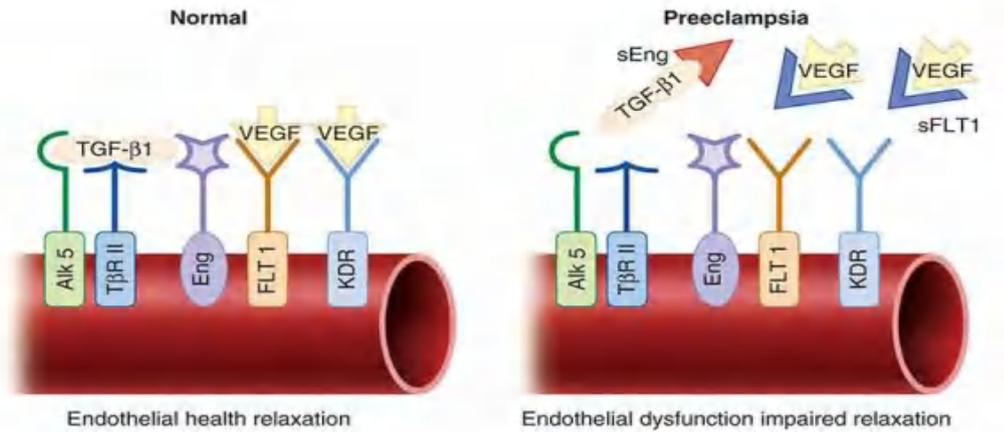
Pada awal kehamilan yang akan menjadi preeklamsia, trofoblas ekstravili mengekspresikan penurunan kadar Human Leukosit Antigen G (HLA-G) yang immunosupresif menyebabkan rusaknya vaskularisasi plasenta pada tahap I. Immunogenitas trofoblas selama kehamilan kembali normal, limfosit T-helper (Th) yang diproduksi meningkatkan aktivasi tipe 2. Sel-sel Th-2 meningkatkan imunitas humoral, sedangkan sel Th-1 merangsang sekresi sitokin inflamasi. Pada permulaan trimester kedua pada wanita preeklamsia, aksi Th-1 meningkat dan terjadi perubahan rasio Th1/Th2. (Cunningham et al., 2018)

Faktor Angiogenik dan Antiangiogenik

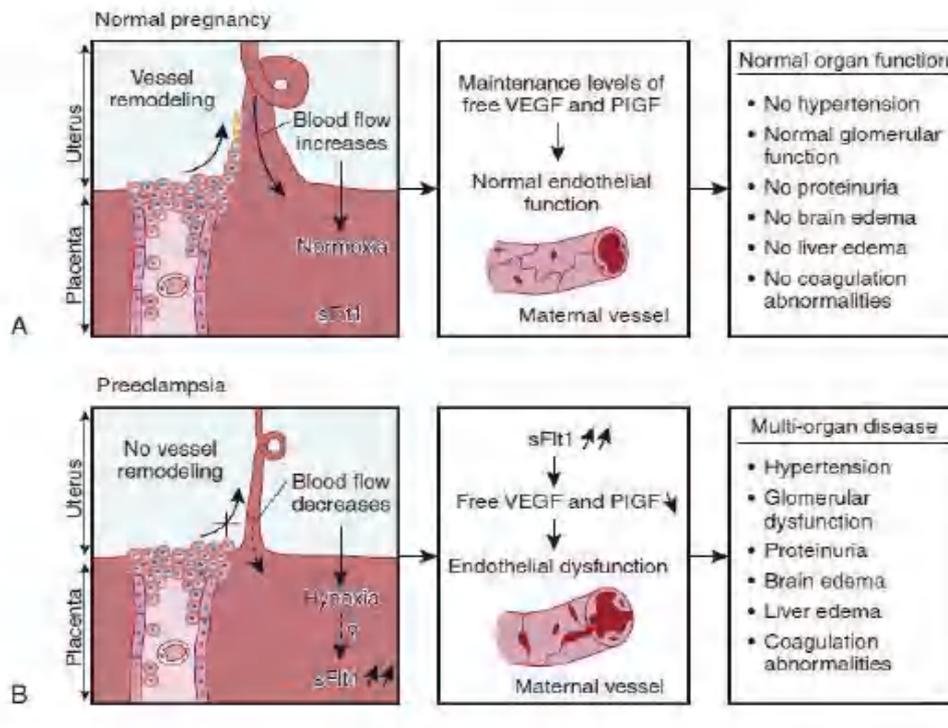
Ketidakseimbangan angiogenik dipercaya menyebabkan kondisi hipoksia pada sistem uteroplacental. Pada wanita yang mengalami perkembangan kearah preeklamsia ditemukan setidaknya dua produksi berlebihan dari peptide antiangiogenik yang memasuki sirkulasi maternal, pertama peningkatan serum maternal *soluble fms-like trysoine kinase* (sFlt-1) yang apabila terjadi peningkatan akan menyebabkan tidak aktifnya dan mengurangi sirkulasi dari *free ental growth factor* (PGIF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang akan menyebabkan disfungsi endotel. Kondisi ini bisa at dari beberapa bulan sebelum preeklamsia terdiagnosis. Kedua,



soluble endoglin (sEng) menghambat transforming growth factor beta (TGF-β) dimana kondisi ini akan menyebabkan vasokonstriksi. (Cunningham et al., 2018)



Gambar 3. Ilustrasi blok reseptor oleh sFLT1 dan sEng (Cunningham et al., 2018)



Gambar 4. Ilustrasi mekanisme sFlt1 (Myrtha, 2015)



Invasi Sel Endotel

Perubahan inflamasi diduga merupakan kelanjutan perubahan tahap yang disebabkan oleh invaginasi plasenta yang abnormal. Serangkaian

keadaan terjadi sebagai terhadap factor plasenta yang dilepaskan akibat perubahan iskemik atau penyebab lain. Cedera endotel diduga dipicu oleh faktor metabolik dan anti angiogenik serta mediator inflamasi. (Cunningham et al., 2018)

Disfungsi endotel disebabkan karena hiperaktivasi dalam sirkulasi maternal. Secara singkat, sitokin, seperti tumor necrosis faktor- α (TNF- α) dan interleukin (IL) berperan dalam terjadinya stress oksidatif pada preeklamsia. Hal ini ditandai oleh Reactive Oxygen Species (ROS) dan radikal bebas yang menyebabkan terbentuknya peroksida lemak. Peroksida lemak akan membentuk radikal toksik yang akan merusak sel endotel, mengubah produksi nitrit oksida, dan mengganggu keseimbangan prostaglandin. Akibat lain stress oksidatif adalah meningkatkan produksi sel busa yang kaya lemak yang terdapat pada aterosclerosis, aktivasi koagulasi mikrovaskular, yang ditandai trombositopenia, dan peningkatan permeabilitas kapiler yang bermanifestasi klinis edema dan proteinuria. (Cunningham et al., 2018)

Faktor Nutrisi

Tekanan darah pada populasi dengan intake konsumsi buah dan sayuran dengan antioksidan tinggi memperlihatkan risiko preeklamsia yang rendah, sedangkan pada perempuan yang mengkonsumsi asam askorbat kurang dari 85 mg per hari insiden preeklamsia meningkat dua kali lipat. Populasi dengan asupan kalsium rendah yang diberi suplementasi kalsium akan mendapat sedikit efek dalam menurunkan angka kematian bayi, tetapi tidak berpengaruh pada kejadian preeklamsia. Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa suplementasi antioksidan vitamin C dan E tidak memberikan efek yang bermanfaat. (Cunningham et al., 2018).

Faktor Genetik

Preeklamsia adalah penyakit multifaktorial dan poligenik. Dari hasil penelitian yang dilakukan tahun 2009 terdapat risiko terjadinya preeklamsia pada anak perempuan dengan ibu yang pernah preeklamsia sebesar 20-30%, pada saudara perempuan dengan preeklamsia 11-37%, dan pada saudara kembar sebesar 22-47%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Johnson dkk (2004) menyebutkan adanya komponen genetik untuk



terjadinya hipertensi gestasional disertai preeklamsia. Disebutkan juga bahwa angka kejadian preeklamsia meningkat hingga 60% pada kembar monozigotik perempuan.

Kecenderungan hereditas ini merupakan interaksi ratusan gen yang diwariskan, baik ibu maupun ayah, yang mengontrol fungsi metabolik dan enzimatis di setiap organ. Dengan demikian manifestasi klinis setiap perempuan penderita preeklamsia akan menempati spektrum yang dibahas pada konsep gangguan dua tahap. Dalam hal ini ekspresi fenotip akan berbeda meskipun genotip sama karena dipengaruhi interaksi dengan faktor lingkungan. (Cunningham et al., 2018)

Patogenesis dari etiologi preeklamsia dapat dijelaskan sebagai berikut (Gilbert *et al.*, 2008)

1. Kelainan uteroplasenta : Arteri spiralis uterus gagal membentuk sinusoid yang cukup luas untuk memenuhi vaskularisasi plasenta. Pada kehamilan tidak preeklamsia, invasi trofoblastik ke dalam miometrium dan desidua mengubah arteri spiralis menjadi sinusoid dengan resistensi yang rendah. Perubahan ini memungkinkan vaskularisasi plasenta dan janin terpenuhi. Pada preeklamsia, kelainan invasi trofoblastik pada pembuluh darah rahim dapat menyebabkan gangguan aliran darah yang mengarah pada hipoksia. Kelainan perfusi dan hemodinamika dapat menyebabkan pembentukan aterosklerosis akut dan plak aterosklerotik pada arteri spiralis. Beberapa faktor dari plasenta dilepaskan untuk mengompensasi aliran darah ke plasenta. Faktor ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan pada maternal. Faktor yang dilepaskan dari plasenta berupa angiogenik, sitokin, produk peroksidasi lipid, autoantibodi, dan sisa-sisa sel plasenta.
2. Faktor angiogenik: iskemik plasenta diyakini berpengaruh terhadap disfungsi sel endotel dengan mengubah keseimbangan antara tingkat sirkulasi faktor pertumbuhan angiogenik dan anti angiogenik. Faktor ini adalah Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF), Placental Growth Faktor (PlGF), dan Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1). Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1) berfungsi untuk menghambat aktivitas VEGF dan PlGF. Soluble Endoglin (s-Eng) adalah protein antiangiogenik lain yang terlibat dalam pathogenesis



- preeklamsia. Baik sFlt-1 dan s-Eng ditemukan meningkat dalam sirkulasi ibu sebelum onset preeklamsia.
3. Peroksidasi lipid: oksidasi lipoprotein (stress oksidatif) terjadi pada kehamilan tidak preeklamsia namun sangat meningkat pada preeklamsia. Peroksidasi lipid dari sinsitiotrofoblast menyebabkan pelepasan oksidatif metabolik yang stabil seperti malondialdehid dan 4-hidroksinonenal yang menyebabkan kerusakan endotel.
 4. Inflamasi dan sitokin: peran plasenta dalam peningkatan sitokin proinflamasi belum diketahui secara pasti. Tetapi plasentasi yang buruk selain menyebabkan hipoksia juga dapat meningkatkan pelepasan mediator inflamasi pada sirkulasi ibu. Leukosit di tempat implantasi plasenta dan vena uterus diaktifkan untuk melepaskan sitokin pro inflamasi seperti TNF alfa, IL-1, dan IL-6, serta melepaskan oksigen reaktif. Sel positif-elastase yang merupakan penanda aktivasi neutrofil ditemukan meningkat di desidua dan tempat implantasi plasenta.
 5. Fragmen plasenta dan mikropartikel: banyak mikropartikel dari permukaan plasenta dan sinsitiotrofoblas yang beredar dalam sirkulasi ibu dengan preeklamsia akibat kematian sel karena hipoksia. Hal ini meningkatkan respon inflamasi ibu terhadap kehamilan. Sitokeratin dan DNA janin secara langsung merusak sel endotel vaskular. Hal tersebut juga berinteraksi dengan sel fagosit dan berkontribusi pada respon inflamasi.
 6. Autoantibodi: penelitian terbaru menunjukkan bahwa wanita dengan preeklamsia memiliki autoantibodi yang disebut ATI-AA. Antibodi ini mengaktifkan reseptor angiotensin II. Ini didapatkan dalam sirkulasi ibu 2 tahun setelah kelahiran anak dan menunjukkan bahwa preeklamsia adalah penyakit autoimun yang diinduksi oleh kehamilan.
 7. Genetik: preeklamsia adalah kelainan genetik dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya angka kejadian preeklamsia pada ibu, anak perempuan, saudara perempuan, dan cucu perempuan yang memiliki riwayat keluarga dengan preeklamsia. Kecenderungan preeklamsia pada anggota



keluarga telah dipelajari dengan kemungkinan diturunkan. (Gilbert *et al.*, 2008)

2.3. Fibronektin dan Preeklamsia

Disfungsi endotel adalah salah satu dari teori yang mendasari terjadinya preeklampsia yang menyebabkan terjadinya perubahan pada reaktifitas dan integritas vascular. Beberapa marker dapat digunakan untuk menilai disfungsi endotel seperti *soluble intercellular adhesion molecule 1* (sICAM-1), *soluble vascular cell adhesion molecule 1* (sVCAM-1), E-selectin, plasma fibronektin dan *cellular* fibronektin. Fibronektin merupakan salah satu marker yang disintesis oleh sel endotel sebagai respons terhadap kerusakan sel endotel. Pada penelitian yang dilakukan oleh Powers *et al* ditemukan kadar fibronektin dalam plasma darah wanita dengan preeklamsia mengalami peningkatan dibandingkan dengan ibu *normotensive* dan tidak ditemukan kaitan antara IMT sebelum hamil dengan kadar fibronektin (Powers, 2014)

Peningkatan kadar fibronektin dalam plasma darah dilaporkan mulai meningkat setelah trisemester 2 dan pada penelitian oleh Chavarría *et al* menemukan bahwa peningkatan kadar fibronektin mulai terlihat meningkat setelah usia kehamilan 20 minggu hingga 40 minggu dan semakin tua usia gestasi kadar fibronektin yang didapatkan semakin tinggi dibandingkan dengan populasi wanita yang tidak mengalami preeklamsia. Peningkatan kadar fibronektin terlihat paling tinggi hingga dua kali lipat pada usia kehamilan 33 – 40 minggu. Sementara pada penelitian yang dilakukan oleh Dane *et al* ditemukan bahwa peningkatan fibronektin pada plasma darah paling dapat terlihat di usia kehamilan 19 – 25 minggu. Pada kedua penelitian tersebut wanita yang tidak mengalami preeklamsia kadar fibronektin dalam plasma ditemukan tidak mengalami peningkatan yang signifikan. Kondisi ini terkait dengan terjadinya disfungsi endotel yang mendasari terjadinya preeklamsia dan juga sesuai dengan diagnosis preeklamsia dapat ditegakan setelah usia kehamilan 20 minggu (Chavarría *et al.*, 2002) (Dane *et al.*, 2009)

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa fibronektin berperan dalam proses koagulasi, adhesi sel dan penyembuhan jaringan yang oleh banyak organ maupun jaringan tubuh, salah satunya adalah sel ginjal. Peningkatan tekanan darah pada pasien preeklamsia dengan peningkatan resistensi perifer dibandingkan dengan



peningkatan cardiac output sehingga menyebabkan kondisi hipoperfusi yang mengakibatkan terjadinya *acute tubular necrosis*. Pada wanita dengan preeclampsia dapat ditemukan lesi pada glomerulus yang khas berupa glomerular endotheliosis (Karumanchi *et al.*, 2005; Stillman dan Karumanchi, 2007)

2.4 Metabolisme Fibronektin

Secara umum, metabolisme fibronektin dapat dijelaskan sebagai berikut. Fibronektin adalah glikoprotein dengan berat molekul tinggi yang ada sebagai dimer terlarut yang bersirkulasi dalam darah dan cairan tubuh lainnya, atau sebagai fibril multimerik yang tidak larut yang dimasukkan ke dalam matriks ekstraseluler (ECM) (Aziz-Seible *et al.*, 2011). Berdasarkan kelarutannya, fibronektin dapat dibagi menjadi dua bentuk yaitu fibronektin plasma larut dan fibronektin seluler kurang larut. Fibronektin plasma sebesar 300 µg/ml dan cairan tubuh lainnya dan juga bagian dari matriks ekstraseluler yang tidak larut (Pankov dan Yamada, 2002). Fibronektin plasma secara antigenik terkait dengan fibronektin seluler tetapi berbeda terutama sehubungan dengan struktur subunit dan kelarutan. Fibronektin plasma dapat dimasukkan ke dalam matriks ekstraseluler yang berkode distribusi dengan fibronektin jaringan endogen. Konsentrasi fibronektin plasma adalah keseimbangan antara laju sintesis dan laju penghilangannya dari plasma (Thompson *et al.*, 1989).

Plasma fibronektin, yang sebagian besar ada sebagai dimer terlarut yang diproduksi oleh hepatosit, memiliki residu karbohidrat terminal yang dibatasi oleh asam sialat. Sebaliknya, 80%-85% fibronektin seluler, yang disintesis dalam bentuk terlarut oleh sel mesenkim, epitel dan inflamasi sebelum dideposisi di



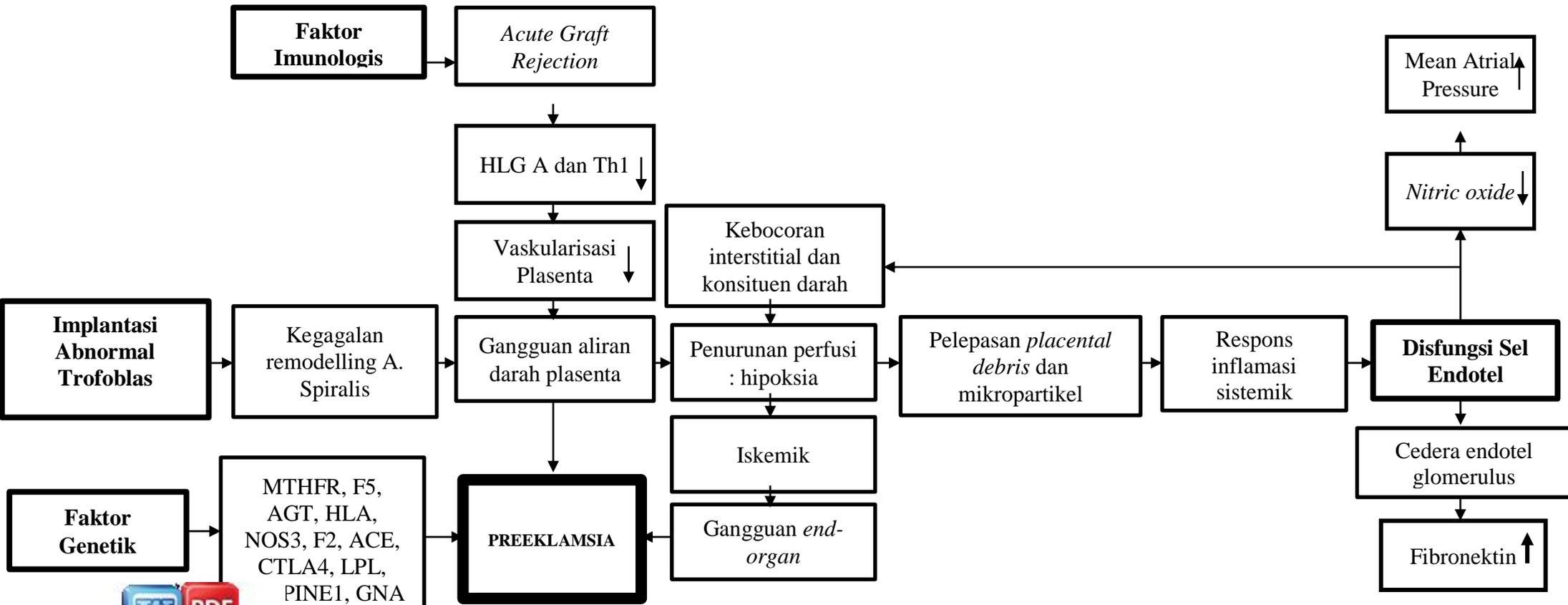
tuk membentuk fibril, mengandung residu galaktosa terminal yang tidak oleh asam sialat (Aziz-Seible *et al.*, 2011). Fibronektin cepat lisme dengan tingkat katabolik fraksional 4,81% per jam (kisaran, 4,0

hingga 6,27) (Pussell *et al.*, 1985). Fibronektin diekskresi melalui urin (Nishizawa *et al.*, 1998).

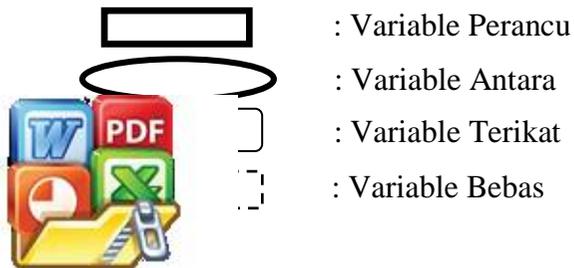
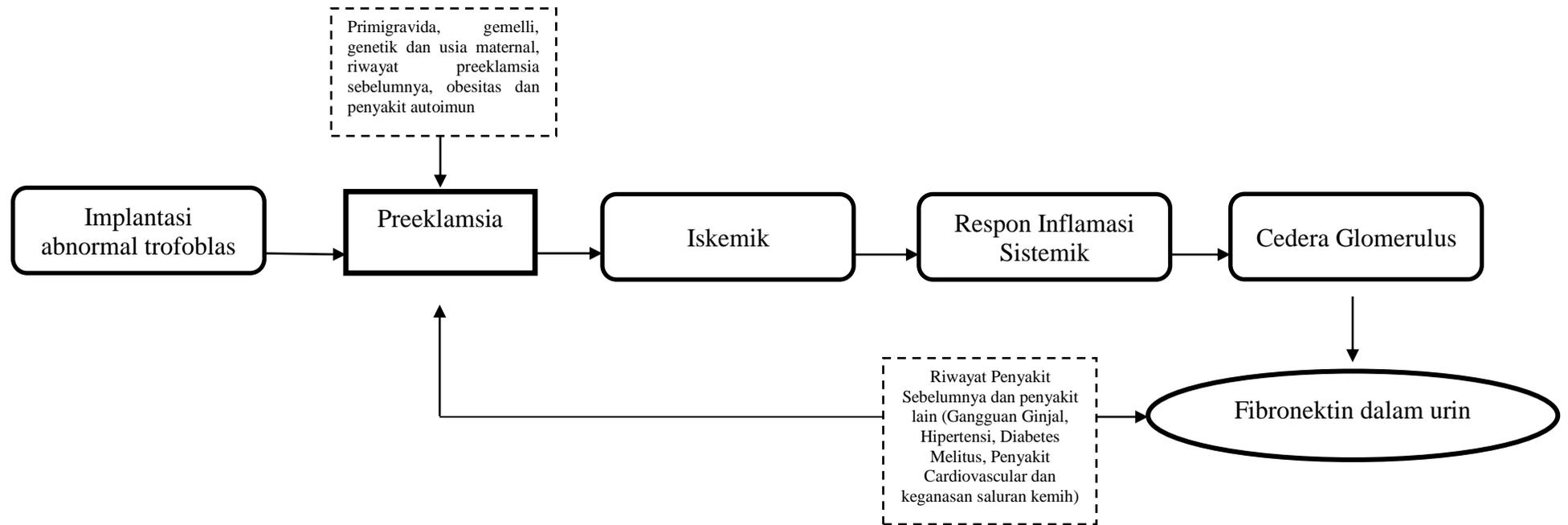
Fibronektin juga ditemukan di ginjal yang dibuktikan dalam penelitian bahwa sel glomerulus menghasilkan fibronektin. Fibronektin adalah komponen normal mesangium di glomeruli dimana didistribusikan terutama di sepanjang proses sel mesangial dan pada antarmuka antara mesangium dan endotelium kapiler. Fibronektin meningkat pada mesangium yang diperluas dari berbagai gangguan glomerulus dan pada penyakit glomerulus iskemik dan imunologis tertentu (Schena dan Pertosa, 1988). Fibronektin urin juga dapat berasal dari plasma, karena fibronektin plasma ditemukan dapat ditukar dengan fibronektin jaringan (Eriksen *et al.*, 1984).



2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



2.7. Hipotesis

Kadar fibronektin urin meningkat pada pasien preeklamsia.



a. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 2. Definisi operasional

No	Variable	Definisi Operasional	Kriteria Objektif	Cara Pengukuran	Alat	Skala
1.	Usia maternal	Usia Ibu saat datang ke poliklinik berdasarkan tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun. Dibagi menjadi <20 tahun, 21 – 35 tahun, dan >35 tahun	Usia risiko rendah; usia 21 – 35 tahun Usia risiko tinggi; usia <20 tahun dan >35 tahun	Anamnesis	Kartu tanda penduduk	Ordinal
2.	Usia kehamilan	Usia kehamilan yang dihitung dari hari pertama haid terakhir.	Aterm; 37-41 minggu 6 hari Preterm; <37 minggu Post term; >42 minggu	Anamnesis	Kuisoner	Ordinal
3.	Paritas	Gravida; paritas adalah jumlah total kehamilan Ibu.	Primigravida; Ibu pertama kalinya Multigravida; Ibu yang sudah pernah hamil	Anamnesis	Kuisoner	Ordinal
4.	Preeklamsia	Preeklamsia merupakan hipertensi pada kehamilan dengan tekanan darah 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik. Sedangkan preeklamsia berat adalah	Tidak Preeklamsia; kehamilan dengan tekanan darah dibawah 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik	PPDS Obgin	Kuisoner	Nominal



tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama, disertai dengan salah satu gejala dan gangguan lain yaitu:

1. Trombositopenia: trombosit < 100.000 / mikroliter
2. Gangguan ginjal: kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
3. Gangguan liver: peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen
4. Edema paru
5. Didapatkan gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus
6. Gangguan pertumbuhan janin yang

Preeklamsia; hipertensi pada kehamilan dengan tekanan darah 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik disertai dengan gejala dan gangguan lain



menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV)

- | | | | | | | |
|----|-------------|---|-------|-------------------|-----------|---------|
| 5. | Fibronektin | Fibronektin adalah biomarker yang berperan dalam interaksi selular, terutama dalam hal adhesi sel, migrasi, diferensiasi dan pertumbuhan sel. | ng/ml | Thermo Scientific | ELISA KIT | Numerik |
|----|-------------|---|-------|-------------------|-----------|---------|
-

