

TESIS

HEPARIN BINDING PROTEIN PADA IBU PREEKLAMPSIA
*HEPARIN BINDING PROTEIN OF PREGNANT WOMAN WITH
PREECLAMPSIA*

NURRAHMA LAYUK
P102182024



PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2021

HALAMAN PENGANTAR
HEPARIN BINDING PROTEIN PADA IBU PREEKLAMPSIA
TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Kebidanan

Disusun dan Diajukan Oleh :

NURRAHMA LAYUK

Kepada

SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

TESIS

HEPARIN BINDING PROTEIN PADA IBU PREEKLAMPSIA

Disusun dan diajukan oleh

NURRAHMA LAYUK
Nomor Pokok P102182024

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis


Pada tanggal Juni 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



dr. Siti Wahyuni Ph.D
NIP.196612191996032001


Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)
NIP.197308312006042001

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Kebidanan,


Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)
NIP.197308312006042001

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc.
NIP.196703081990031001



PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN

Bahwa yang bertanda tangan di bawah ini :
Nama : NURRAHMA LAYUK
Nomor Induk : P102182024
Program Studi : ILMU KEBIDANAN

Menyatakan dengan benar dan sesungguhnya bahwa semua tulisan tesis yang berjudul heparin binding protein pada ibu preeklampsia merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan plagiat, atau hasil pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari ditemukan plagiarisme sebagian atau keseluruhan dalam tesis maka saya bersedia menerima konsekuensi yang berlaku.

Makassar, 9 Juni 2021

Yang menyatakan,


NURRAHMA LAYUK



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT karena atas kehendak-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "*Heparin Binding Protein Pada Ibu Preeklampsia*" sebagai syarat kelulusan dalam menyelesaikan studi di sekolah pascasarjana magister kebidanan universitas hasanuddin.

Dalam penyusunan ini, penulis banyak mendapat arahan dan bimbingan yang sangat membantu penulis dalam mengatasi kendala selama penyusunan tesis. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini mengucapkan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA., selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof.Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Si., selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Dr.dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K)., selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar.
4. dr. Sitti Wahyuni Ph.D selaku Ketua Komisi Penasehat dan Dr.dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K) Selaku Sekertaris Komisi Penasehat yang telah membimbing penulis dalam penyusunan proposal sehingga proposal ini dapat diujikan didepan penguji.
5. Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk, M.Kes, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, dan Dr.dr. Sitti Maisuri Tadjuddin Chalid, Sp.OG (K) Selaku Tim Penguji yang telah menyempatkan diri untuk hadir pada seminar dan memberikan saran dan masukan dalam perbaikan tesis ini.
6. Kepala Dinas Kesehatan Kota Kendari yang telah memberi izin dalam melakukan penelitian
7. Kepala Puskesmas Lepo-lepo dan Kepala rumah sakit Aliyah yang telah memberikan izin dalam melakukan penelitian
8. Ibu hamil di Puskesmas Lepo-lepo dan RS Aliyah yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini

9. Para Dosen dan Staff Program Studi Magister Kebidanan yang telah dengan tulus memberikan ilmunya selama menempuh pendidikan.
10. Kepada Orangtua tercinta bapak dan ibu, suami Adi Pratama Sunardi dan keluarga yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis
11. Teman-teman magister kebidanan angkatan IX dan untuk Nur Istiqamah Fatimah selaku teman penelitian yang selalu kompak dan saling membantu dalam proses penyelesaian tesis.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Akhir kata, penulis memohon maaf apabila terdapat kekurangan dalam penulisan proposal ini. Penulis berharap kritik dan saran yang membangun untuk menjadikan tesis ini menjadi lebih baik.

Makassar, Juni 2021

Penulis

NURRAHMA LAYUK

ABSTRAK

NURRAHMA LAYUK. *Heparin Binding Protein pada Ibu Preeklampsia* (dibimbing oleh Sitti Wahyuni dan Sharvianty Arifuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara infeksi saluran kemih pada kehamilan dengan kejadian preeklampsia dan mengetahui perbedaan kadar heparin binding protein pada ibu preeklampsia dan tanpa preeklampsia.

Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Lepo-lepo, Rs Aliyah Kota Kendari dan Laboratorium Penelitian RSP Universitas Hasanuddin Desain penelitian yaitu *cross sectional* pada 65 responden dengan teknik *accidental sampling*. Data penelitian diperoleh dari kuesioner yang berisi daftar pertanyaan yang diberikan kepada responden. pengukuran sampel urin tengah untuk mengukur nitrit urin, leukosit urin menggunakan metode carik celup dan untuk mengetahui kadar HBP (*Heparin Binding Protein*) menggunakan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) di Unit Laboratorium Penelitian RSP Universitas Hasanuddin, pada bulan Oktober 2020-Februari 2021. Analisis data menggunakan uji *chi-square* untuk melihat hubungan antara kejadian infeksi saluran kemih pada ibu hamil dengan preeklampsia dan uji *mann-whitney* untuk melihat rerata kadar Heparin Binding Protein pada ibu preeklampsia.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara infeksi saluran kemih dan preeklampsia dengan $p=0,074$, terdapat perbedaan kadar HBP yang signifikan pada ibu preeklampsia dan tanpa preeklampsia. Perbandingan kadar *Heparin Binding Protein* pada ibu hamil tanpa preeklampsia yaitu $1,90 \pm 0,22$ Ng/ml dan kadar HBP pada ibu hamil preeklampsia yaitu $2,39 \pm 0,3$ Ng/ml. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara infeksi saluran kemih dengan kejadian preeklampsia. Rerata kadar HBP lebih tinggi pada ibu yang mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklampsia.

Kata kunci: Heparin Binding Protein, Preeklampsia, Infeksi Saluran Kemih



ABSTRACT

NURRAHMA LAYUK. *Heparin Binding Protein Levels in Preeclampsia Women*
(supervised by **Sitti Wahyuni** and **Sharvianty Arifuddin**)

The aims of this study are to determine correlation between urinary tract infections in pregnancy and the occurrence of preeclampsia and to find out the levels of heparin binding protein in preeclampsia and non-preeclampsia women.

The research was conducted at Lepo-Lepo Health Center, Aliyah Hospital, Kendari City and Hasanuddin University Hospital Research Laboratory. The research was a cross sectional design consisting of 65 respondents determined using accidental sampling technique. The data were obtained using questionnaire containing a list of questions given to the respondents. Middle urine sample was used to measure urine nitrite and urine leukocytes using urine dipstick method, and HBP (Heparin Binding Protein) level was determined using the ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method at Hasanuddin University RSP Research Laboratory from October 2020 to February 2021. Data analysis used chi-square test to determine the correlation between urinary tract infections in pregnant women and preeclampsia, and Mann-Whitney test was used to determine the mean levels of Heparin Binding Protein in preeclampsia women.

The results of the study indicate that there is no significant correlation between urinary tract infections and preeclampsia with $p = 0.074$; there is a significant difference in HBP level in preeclamptic and non-preeclamptic women. Comparison of Heparin Binding Protein level in pregnant mothers without preeclampsia is $1.90 + 0.22$ Ng / ml, and HBP level in preeclamptic pregnant women is $2.39 + 0.3$ Ng / ml. Thus, this study indicates that there is no significant correlation between urinary tract infections and the occurrence of preeclampsia. The mean HBP level is higher in women with preeclampsia than in pregnant women without preeclampsia.

Key words: heparin binding protein, preeclampsia, urinary tract infection



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN	xiv
BAB I.	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II.	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tinjauan Tentang Preeklampsia	5
B. Heparin Binding Protein.....	16
C. Hubungan Heparin Binding Protein Dengan Infeksi Saluran kemih...	18
D. Hubungan Infeksi Saluran Kemih dan Preeklampsia.....	19
E. Kerangka Teori	20
F. Kerangka Konsep	21
21	
G. Hipotesis Penelitian	21
BAB III.	22
METODE PENELITIAN	22

A. Desain, Waktu, dan Lokasi Penelitian	22
B. Populasi dan Sampel.....	22
C. Definisi Operasional	24
D. Alur Penelitian	25
E. Alat Pengumpulan Data.....	26
F. Prosedur Penelitian	26
BAB IV.....	30
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
A. HASIL PENELITIAN.....	30
B. PEMBAHASAN	32
1. Karakteristik Responden.....	32
2. Perbandingan heparin binding protein pada ibu hamil dengan infeksi saluran kemih dan tanpa infeksi saluran kemih	34
3. Perbandingan heparin binding protein pada ibu hamil preeklampsia dan tanpa preeklampsia.....	35
4. Hubungan infeksi saluran kemih pada kehamilan dengan preeklampsia.....	37
C. Keterbatasan penelitian	39
BAB V.....	40
PENUTUP.....	40
A. RESUME	40
B. KESIMPULAN	40
C. SARAN	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	38
Tabel 4.1	44
Tabel 4.2.....	45
Tabel 4.3	45
Tabel 4.4.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.....	32
Gambar 2.2.....	34
Gambar 2.3.....	35
Gambar 3.1.....	36
Gambar 3.2.....	39
Gambar 3.3.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	
Lampiran 2	
Lampiran 3	
Lampiran 4	
Lampiran 5	
Lampiran 6	

DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

Dinkes	: Dinas Kesehatan
mmHg	: Milimeter hektogram
<i>HELLP</i>	: <i>Hemolysis elevated liver enzyme low platelets count</i>
HBP	: Heparin binding protein
<i>HLA-G</i>	: <i>Human Leucocyte Antigen Protein G (HLA-G)</i>
ACOG	: The american college of obstetricans and gynecologists
BBLR	: Berat badan lahir rendah
IUGR	: Intra uterin growth restriction)
TD	: Tekanan darah
ALT	: Alanin aminotransferase
AST	: Aspartat amino transferase
IL	: Interleukin
TNF	: Tumor Necrosis Factor
ICAM1	: Intercelullar adhesion molecule1

BAB I.

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Secara global, angka kematian ibu sepanjang tahun 2017 berkisar 800 wanita yang meninggal dikarenakan komplikasi pada saat kehamilan dan persalinan (World Health Organization 2018). Angka kematian ibu di Indonesia mencapai 177 per 100.000 kelahiran hidup (World Health Organization 2018). Kematian ibu di Kota Kendari dalam kurun waktu 4 tahun terakhir berkisar antara 65-75 (Dinkes Sultra 2017). Komplikasi utama yang menyebabkan kematian ibu adalah perdarahan pasca persalinan, infeksi, tekanan darah tinggi selama kehamilan (preeklampsia dan eklampsia), komplikasi persalinan, dan aborsi yang tidak aman (World Health Organization 2018).

Kematian maternal akibat eklampsia secara global berkisar 50.000 kasus setiap tahunnya (World Health Organization 2018). Kematian ibu di Indonesia akibat preeklampsia mencapai 26,57% dari 100.000 kelahiran hidup (Kemenkes 2018). Berdasarkan hasil rekam medik RS Provinsi Sulawesi Tenggara pada Januari sampai 31 Oktober tahun 2019 terdapat 83 ibu hamil dengan preeklampsia dan terdapat 6 kematian ibu hamil dikarenakan preklampsia.

Preeklampsi merupakan komplikasi kehamilan yang ditandai dengan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg dan protein urine yang terjadi setelah 20 minggu kehamilan atau segera setelah persalinan (ACOG

2020). Respon inflamasi memiliki peran penting dalam inisiasi dan peningkatan aterosclerosis uteroplasenta sehingga infeksi yang meningkatkan inflamasi sistemik dapat meningkatkan risiko preeklampsia (Yan et al. 2018). Infeksi yang sering dialami pada saat kehamilan adalah infeksi saluran kemih (Minassian et al. 2013). Infeksi saluran kemih berpotensi menyebabkan aktivasi respon inflamasi sistemik sehingga menyebabkan hipoksia plasenta, aterosclerosis uteroplasenta, disfungsi endotel dan akhirnya terjadi preeklampsia dan eklampsia (Yan et al. 2018).

Hasil penelitian yang dilakukan di Inggris mendapati bahwa infeksi pada kehamilan dapat meningkatkan risiko kejadian preeklampsia dan eklampsia (Minassian et al. 2013). Penelitian lain yang dilakukan di Tanzania pada tahun 2019 mendapati bahwa keterkaitan antara infeksi saluran kemih dan preeklampsia di buktikan dengan tingginya bakteriuria pada ibu hamil dengan preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklampsia (Kaduma et al. 2019).

Heparin binding protein termasuk protein anti mikroba yang diturunkan dari keluarga polymorphonuclear leukocyte (PMN) dan merupakan satu-satunya protein granula PMN yang disimpan dalam dua kompartmen berbeda yaitu didalam vesikel sekretori dan granula azurophilic dari neutrofil (Honore et al. 2019). Heparin binding protein yang dilepaskan karena aktivasi neutrophil yang mengalami kemotaksis akan mengakibatkan peningkatan pelepasan sitokin pada monosit, meningkatkan fagositosis, dan adhesi ke endotelium (Fisher and Linder

2017). Monosit yang pada akhirnya melewati endotelium dan mengalami ekstravasasi akan berdiferensiasi menjadi makrofag yang bermigrasi ke lokasi inflamasi (Honore et al. 2019).

Penelitian yang dilakukan di Tanzania pada tahun 2019 mendapati adanya kaitan antara infeksi saluran kemih dan preeklamsia yang buktikan dengan tingginya bakteriuria pada ibu hamil dengan preeklamsia dan eklamsia dibandingkan dengan ibu hamil normal (Kaduma et al. 2019). Penelitian yang dilakukan di Swedia, Canada, dan Amerika mendapati bahwa heparin binding protein merupakan salah satu biomarker terbaik dalam memprediksi infeksi dengan disfungsi organ (Linder et al. 2015)

Melihat adanya kaitan antara infeksi saluran kemih dan heparin binding protein, serta adanya kaitan antara inflamasi dengan preeklamsia, maka peneliti bermaksud untuk mengidentifikasi hubungan antara preeklamsia dan kejadian infeksi pada kehamilan dengan menganalisis heparin binding protein ibu hamil.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Bagaimanakah perbandingan heparin binding protein pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi saluran kemih?
2. Bagaimanakah perbandingan heparin binding protein pada ibu hamil dengan dan tanpa preeklamsia?

3. Apakah terdapat hubungan infeksi saluran kemih dengan kejadian preeklampsia melalui eksplorasi heparin binding protein pada ibu preeklampsia dan tanpa preeklampsia?

C. Tujuan Penelitian

1. Membandingkan heparin binding protein pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi saluran kemih.
2. Membandingkan heparin binding protein pada ibu hamil dengan dan tanpa preeklampsia.
3. Identifikasi hubungan antara infeksi saluran kemih dengan kejadian preeklampsia melalui eksplorasi heparin binding protein pada ibu preeklampsia dan tanpa preeklampsia.

D. Manfaat Penelitian

Dapat diketahui hubungan antara infeksi saluran kemih dengan kejadian preeklampsia melalui jalur heparin binding protein.

BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Tentang Preeklampsia

1. Definisi Preeklampsia

Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan yang dapat membuat semua organ terlibat, terjadi setelah 20 minggu kehamilan atau segera setelah persalinan ditandai dengan tekanan darah $>140/90$ mmHg dan protein urine ≥ 300 mg/dl atau $>+1$ dipstik (ACOG 2018). Eklampsia merupakan konsekuensi cedera otak pada preeklampsia yang disertai dengan kejang (Triana and Sa 2019).

Preeklampsia pada kehamilan mempengaruhi banyak organ vital, pasca konvulsi pada eklampsia dapat menyebabkan kerusakan ginjal, kerusakan hati, edema paru, perdarahan serebral, dan ablasi retina (Prawirohardjo 2014). Preeklampsia merupakan penyebab meningkatnya mortalitas dan morbiditas ibu dan penyebab berat badan lahir rendah (BBLR) dan pertumbuhan janin terhambat (PJT) pada bayi (Satish et al. 2019).

2. Klasifikasi Preeklampsia

Klasifikasi preeklampsia berdasarkan William Obstetrics edisi 23, yaitu:

a. Hipertensi gestasional, dengan diagnosis :

- 1) Tekanan sistolik 140 atau tekanan diastolik 90 mmHg terjadi pertama kali selama kehamilan

- 2) Tidak terdapat protein dalam urin
- 3) Tekanan darah kembali normal sebelum 12 minggu pascapersalinan
- 4) Diagnosis akhir hanya dibuat pascapersalinan
- 5) Memiliki tanda atau gejala preeklampsia lainnya, misalnya nyeri epigastrik ataupun trombositopenia

b. Sindrom preeklampsia

Kriteria sedang:

- 1) Tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg setelah kehamilan ≥ 20 minggu.
- 2) Proteinuria ≥ 300 mg / 24 jam atau $\geq + 1$ dipstick.

Kriteria berat:

- 1) Tekanan darah $\geq 160/110$ mmHg
- 2) Proteinuria $\geq 2,0$ g / 24 jam atau ≥ 2 dipstick
- 3) Kreatinin serum $1,2$ mg / dL kecuali diketahui peningkatan sebelumnya
- 4) Trombosit < 100.000 / nL
- 5) Hemolisis mikroangiopati — peningkatan LDH
- 6) Peningkatan kadar transaminase serum — ALT atau AST
- 7) Sakit kepala persisten atau gangguan otak dan gangguan penglihatan
- 8) Nyeri epigastrium

c. Eklampsia

Terjadinya kejang yang tidak berkaitan dengan penyebab lain pada wanita dengan preeklampsia

d. Sindrom preeklampsia yang terjadi pada hipertensi kronis

- 1) Proteinuria ≥ 300 mg /24 jam pada wanita hipertensi tetapi tidak proteinuria sebelum kehamilan 20 minggu

2) Peningkatan proteinuria atau tekanan darah atau jumlah trombosit mendadak $<100.000/nL$ pada wanita dengan hipertensi dan proteinuria sebelum kehamilan 20 minggu

e. Hipertensi kronis.

Tekanan darah $\geq 140/90\text{mmHg}$ sebelum kehamilan atau didiagnosis sebelum kehamilan 20 minggu tanpa disertai penyakit trofoblas gestasional atau hipertensi yang pertama kali didiagnosis setelah kehamilan 20 minggu dan menetap sampai 12 minggu pascapersalinan (Mayrink, Costa, and Cecatti 2018).

3. Epidemiologi Preeklampsia

Menurut WHO, setiap tahun terdapat 50.000 kematian ibu hamil yang disebabkan preeklampsia dan eklampsia diseluruh dunia. Kejadian preeklampsia bervariasi antara 5-7% dari seluruh kehamilan (World Health Organization 2018). Angka kematian ibu di Indonesia akibat preeklampsia mencapai 26,57% dari 100.000 kelahiran hidup (Kemenkes 2018). Angka kejadian preeklampsia di RS Provinsi Sulawesi Tenggara pada tahun 2019 dari Januari-Oktober 2019 adalah 83 ibu dengan preeklampsi dan pada kurun waktu tersebut juga didapati 6 kasus kematian ibu dikarenakan preeklampsia/eklampsia.

4. Patofisiologi Preeklampsia/ eklampsia

Patofisiologi preeklampsia sampai saat ini masih belum jelas (Ahmed, Rezai, and Broadway-Stringer 2017). Banyak teori yang menjelaskan tentang patofisiologi preeklampsia seperti disregulasi faktor angiogenik dan anti-angionik, kelainan vaskularisasi plasenta, iskemia plasenta, radikal bebas, intoleransi imunologik

antara ibu dan janin, defisiensi gizi, inflamasi, dan disfungsi endotel (Prawirohardjo 2014) (Çelik et al. 2019).

a. Teori kelainan vaskularisasi plasenta

Pada kehamilan normal terjadi invasi trofoblas kedalam lapisan otot arteri spiralis yang menimbulkan degenerasi lapisan otot sehingga terjadi dilatasi arteri spiralis. Invasi trofoblas yang memasuki jaringan sekresi arteri spiralis membuat jaringan matrix menjadi gembur dan lumen arteri spiralis mudah mengalami distensi dan dilatasi. Distensi dan vasodilatasi lumen arteri spiralis ini membuat dampak penurunan tekanan darah. Penurunan resistensi vaskular dan peningkatan aliran darah pada daerah uteroplasenta ini menyebabkan aliran darah kejanin cukup banyak. Proses ini yang dinamakan remodelling arteri spiralis. Pada hipertensi dalam kehamilan, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi dan menyebabkan kegagalan remodeling arteri spiralis sehingga aliran darah uteroplasenta menurun, terjadi hipoksia dan iskemia plasenta. Dampak dari iskemia plasenta menimbulkan perubahan-perubahan dalam patogenesis hipertensi dalam kehamilan selanjutnya (Cunningham et al. 2001) (Prawirohardjo 2014).

b. Teori iskemia plasenta dan radikal bebas

Iskememia plasenta terjadi saat kegagalan remodeling arteri spiralis. Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan

menghasilkan radikal bebas (radikal hidroksil yang sangat toksis, khususnya terhadap membran sel endotel pembuluh darah). Radikal hidroksil akan merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida akan merusak membran sel, merusak nukleus, dan merusak protein sel endotel. Pada hipertensi kehamilan, kadar oksidan (peroksida lemak) akan meningkat sedangkan antioksidan (vitamin E) menurun. Peroksida lemak sebagai oksidan/ radikal bebas yang sangat toksis akan beredar diseluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak sel endotel (Prawirohardjo 2014). Stres oksidatif berperan penting dalam modulasi sinyal, menekan sintesis enzim antioksidan, dan memberikan dampak pada proses reparasi, peradangan, apoptosis, dan proliferasi sel. Stress oksidatif dapat memicu respon pro-inflamasi dan pelepasan sitokin seperti Tumor Necrosis Factor (TNF) $-\alpha$, IL-6, IL-2, dapat memicu aktivasi komplemen, stimulasi sintesis faktor antiangiogenik : soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan soluble endoglin (sEng), serta mengurangi produksi dari placentar growth factor (PLGF). (Mirkovic, Nejkovic, and Micic 2018)

c. Teori disfungsi endotel

Dominasi kadar oksidan peroksida lemak yang relatif tinggi pada ibu hamil dengan hipertensi mampu menyebabkan

membran sel endotel lebih mudah mengalami kerusakan karena letaknya langsung berhubungan dengan aliran darah yang mengandung asam lemak tidak jenuh yang sangat rentan terhadap oksidan radikal hidroksil, yang akan berubah menjadi peroksida lemak. Sel endotel yang terpapar peroksida lemak akan membuat membran sel endotel mengalami kerusakan dan menyebabkan kerusakan sel endotel yang mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel (Prawirohardjo 2014). Rusaknya seluruh struktur sel endotel (disfungsi endotel) berperan besar terhadap terjadinya protein urin pada ibu hamil sebagai salah satu diagnosis preeklampsia (Nagarajappa et al. 2019).

d. Teori inflamasi

Respon inflamasi pada ibu hamil dengan preeklampsia didapati berlebihan dibanding ibu hamil dengan kehamilan normal (Minassian et al. 2013). Respon inflamasi berkaitan dengan inisiasi dan peningkatan aterosclerosis uteroplasenta (Hartono, Astuti, and Danianto 2019). Peningkatan aterosclerosis uteroplasenta menyebabkan iskemia plasenta yang terjadi karena invasi debris trofoblas di dalam sirkulasi darah akibat reaksi stress oksidatif yang terkait dengan ketidakseimbangan sistem imun dimana sel T-CD4+ proinflamasi meningkat dan sel regulator T berkurang (Harmon et al. 2016).

Jumlah debris trofoblas dalam kehamilan normal masih dalam batas wajar berbeda dengan kehamilan yang disertai preeklampsia, dimana terdapat peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan produksi debris apoptosis dan nekrotik trofoblas juga meningkat. Makin banyak sel trofoblas plasenta maka makin besar pula peningkatan reaksi stres oksidatif yang menimbulkan terjadinya beban inflamasi (Prawirohardjo 2014). Tingginya beban inflamasi akan mengaktivasi sel endotel, dan sel-sel makrofag/granulosit sehingga terjadinya reaksi inflamasi sistemik yang menimbulkan gejala preeklampsia pada ibu hamil (Prawirohardjo 2014).

e. Intoleransi imunologik

Faktor imunologik berperan besar terhadap kejadian preeklampsia (Prawirohardjo 2014). Primigravida lebih berisiko mengalami preeklampsia dibandingkan dengan multigravida dikarenakan mekanisme bloking antibody terhadap antigen plasenta oleh *Human Leukocyte Antigen Protein –G* (HLA-G) belum matang pada primigravida (Sariyani, 2019). *Human Leukocyte Antigen Protein G* (HLA-G) pada perempuan yang hamil normal berfungsi melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel natural killer (NK) ibu. Fetoplasental yang melakukan invasi ke miometrium melalui arteria spiralis secara imunologi akan menimbulkan dampak adaptasi atau maladaptasi pada

kehamilan. Antigen paternal mengaktifkan HLA-G dan pada saat trofoblas invasi ke dalam sistem imun ibu akan menimbulkan suatu respon imunologis dari sisi ibu sehingga membuat antibodi yang berfungsi untuk tidak menghancurkan kehamilan. Pada ibu hamil dengan preeklampsia terjadi penurunan HLA-G dan menghambat invasi trofoblas ke dalam desis dua. Ibu hamil dengan preeklampsia memiliki respon imunologis yang abnormal ke unit feto-plasenta ditandai dengan respon penolakan berupa protein urin (Monday Banda 2019).

5. Etiologi Preeklampsia

Preeklampsia memiliki faktor risiko sebagai berikut :

a. Primigravida

Pada primigravida, pembentukan antibodi penghambat terhadap antigen plasenta dapat terganggu, sehingga meningkatkan risiko imun yang dapat menyebabkan sindrom preeklampsia (Opitasari and Lelly 2014). Primigravida memiliki risiko 2,6 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan dengan multigravida (Harun, Anita, and Putri 2019). Hal ini dikarenakan mekanisme imunologik pada primigravida belum sempurna dibandingkan multigravida (Sariyani 2019).

b. Usia

Preeklampsia lebih sering terjadi pada ibu hamil <20 tahun atau >35 tahun (ACOG 2018). Preeklampsia akan meningkat pada ibu hamil dengan usia <20 tahun dikarenakan belum sempurnanya organ reproduksinya dan meningkat pada ibu hamil dengan usia >35 tahun dikarenakan perubahan jaringan sel-sel dalam organ hingga terjadinya penuaan pembuluh darah uterus dan kekakuan arteri menjadi meningkat yang menyebabkan secara bertahap berkurangnya pemenuhan pembuluh kardiovaskular dan akhirnya menyebabkan disfungsi endotel (Das et al. 2019).

c. Faktor genetik

Riwayat ibu dari ayah dengan kasus preeklampsia juga meningkatkan terjadinya risiko preeklampsia dikarenakan plasenta merupakan produksi dari ibu dan ayah (Maynard and Karumanchi 2011). Wanita dengan risiko tinggi genetik terhadap tekanan darah tinggi (hipertensi esensial) akan berisiko lebih tinggi mengalami preeklampsia (Smith et al. 2016). Pria yang lahir dari ibu dengan riwayat preeklampsia meningkatkan risiko terhadap pasangannya. HLA-G janin yang berasal dari ayah meningkatkan risiko ketidakcocokan kekebalan dengan ibu (Galaviz-Hernandez et al. 2019).

d. Riwayat hipertensi yang pernah diderita

Riwayat hipertensi sebelum hamil memiliki presentase 55,6% terhadap preeklampsia. Sama halnya apabila preeklampsia terjadi pada kehamilan kedua maka risiko berulang pada kehamilan ke tiga ibu akan meningkat sebanyak 7 kali (Duckitt and Harrington 2005).

e. Kehamilan ganda

Kehamilan lebih dari satu merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklampsia (ACOG 2018). Kehamilan ganda memberikan risiko lebih besar pada ibu dan bayi dibanding pada kehamilan janin tunggal dikarenakan adanya beban penambahan sirkulasi darah kejanin sehingga menyebabkan terjadinya preeklampsia.

f. Nutrisi

Ibu hamil yang mengkonsumsi suplemen kalsium dan mengkonsumsi minyak ikan dapat menghambat aktivasi trombosit dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah yang dapat menyebabkan preeklampsia (Prawirohardjo 2014).

g. Infeksi

Infeksi *human immunodefisiensi virus* (HIV), malaria, chlamydia, dan infeksi saluran kemih merupakan infeksi yang dapat meningkatkan inflamasi sistemik. (Easter et al. 2016). Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi yang paling umum

dalam kehamilan dan memiliki peran penting terhadap peningkatan respon inflamasi sistemik ibu terhadap kejadian preeklampsia (Yan et al. 2018). Ibu hamil yang memiliki ISK pada kehamilan trimester III akan mengakibatkan peningkatan beban inflamasi, mengakibatkan kerusakan endotel sehingga menjadi disfungsi dan mampu menyebabkan kejadian preeklampsia parah pada ibu (Rejali and Ahmadi 2019).

6. Dampak preeklampsia pada kehamilan

a. Penyulit pada ibu

Sindroma HELLP (*hemolysis elevated liver enzyme low platelets count*), gangguan sistem saraf pusat (perdarahan intrakranial, trombosis vena sentral, edema serebri, edema retina, dan kebutaan korteks), gangguan gastrointestinal-hepatik (subskapular hematoma hepar dan ruptur kapsul hepar), gangguan ginjal (gagal ginjal akut dan nekrosis tubular akut), gangguan hematologik (trombositopenia dan hematoma luka operasi), gangguan kardiopulmonar (edema paru kardiogenik atau non kardiogenik, iskemia miokardium, kardiak arest), dan gangguan lain-lainnya (asites, edema faring, hipertensi yang tidak terkontrol)(Prawirohardjo 2014).

b. Penyulit pada janin

Pada janin preeklampsia bisa menyebabkan Intrauterine fetal growth restriction (IUGR), solusio plasenta, sindrom distres

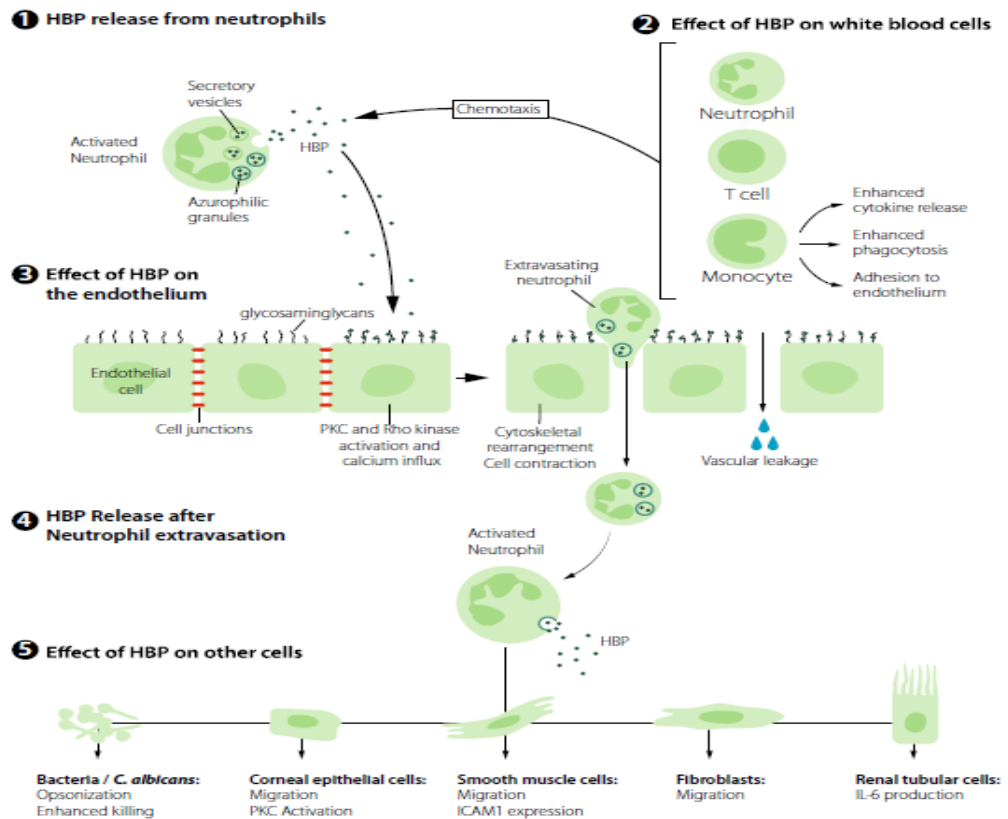
pernafasan, prematuritas, *necrotizing enterocolitis*, sepsis dan *cerebral palsy*, dan kematian janin intrauterin (Prawirohardjo 2014).

B. Heparin Binding Protein

Heparin binding protein (HBP) atau biasa disebut azurocidin atau cationic antimicrobial protein of 37 kDa merupakan suatu protein bermuatan positif dengan berat molekul 37 kDa termasuk dalam protein anti mikroba yang diturunkan dari keluarga polymorphonuclear leukocyte (PMN) dan merupakan satu-satunya protein granula PMN yang disimpan dalam dua kompartmen berbeda yaitu didalam vesikel sekretori dan granula azurophilic dari neutrofil (Soehnlein and Lindbom 2009)(Honore et al. 2019).

Heparin binding protein memiliki sifat sebagai chemo-attractant dan aktivator monosit, aktivasi dari heparin binding protein dimulai dari monosit dan makrofag yang dimediasi melalui beta2-integrins kemudian diinduksi oleh heparin binding protein dan di atur ulang oleh sitoskeletal dari sel endotel yang bertujuan untuk menghambat pemecahan sel dan peningkatan eflux makromolekul (Gautam et al. 2001). Heparin binding protein adalah protein terkait granul yang dimobilisasi dengan cepat dari migrasi leukosit polimorfonuklear pada saat PMN diaktifkan (Liu et al. 2018). Heparin binding protein yang dilepaskan karena aktivasi neutrophil yang mengalami kemotaksis akan mengakibatkan peningkatan pelepasan sitokin pada monosit,

meningkatkan fagositosis, dan adhesi ke endotelium (Fisher and Linder 2017). Monosit yang pada akhirnya melewati endotelium dan mengalami ekstravasasi akan berdiferensiasi menjadi makrofag yang bermigrasi ke lokasi infeksi (Honore et al. 2019). Heparin binding protein mampu membunuh bakteri gram positif, bakteri gram negatif dan candida albicans. Pelepasan heparin binding protein juga memiliki efek terhadap jenis sel lainnya seperti menginduksi migrasi fibroblas yang berperan terhadap respon inflamasi dan proses penyembuhan luka. Heparin binding protein juga menginduksi migrasi sel-sel otot polos dan meningkatkan ekspresi sel ICAM1, migrasi dari sel epitel korneal, dan heparin binding protein juga menginduksi aktivasi produksi IL-6 (Fisher and Linder 2017). Dengan begitu, Heparin binding protein merupakan penginduksi kuat terhadap kebocoran vaskular dan terhadap respon inflamasi yang diinduksi oleh bakteri (Wasson et al. 1985).



Gambar 2.1 Heparin Binding Protein
(J. Fisher & A. Linder. 2017)

C. Hubungan Heparin Binding Protein Dengan Infeksi Saluran kemih

Heparin binding protein merupakan protein proinflamasi yang dilepaskan dari neutrofil dan memiliki fungsi aktivasi antimikroba terhadap bakteri gram positif (misalnya *Escherichia faecalis*), bakteri gram negatif (misalnya *Escherichia coli*) dan *Candida albicans* (Linder, Soehnlein, and Kesson 2010). Konsentrasi urin heparin binding protein meningkat tajam pada infeksi saluran kemih (Masajtis-Zagajewska and Nowicki 2017). Peningkatan kadar heparin binding protein pada urine lebih sensitif dan lebih spesifik untuk mendiagnosis

infeksi saluran kemih dibandingkan dengan leukositosis dan peningkatan kadar IL-6. (Masajtis-Zagajewska and Nowicki 2017).

Penelitian yang dilakukan di Swedia mendapati bahwa peningkatan kadar HBP dalam urin dikaitkan dengan infeksi saluran kemih dan mungkin menjadi penanda diagnostik yang berguna pada pasien dewasa dengan dugaan infeksi saluran kemih (Kjölvmark et al. 2014)

D. Hubungan Infeksi Saluran Kemih dan Preeklampsia

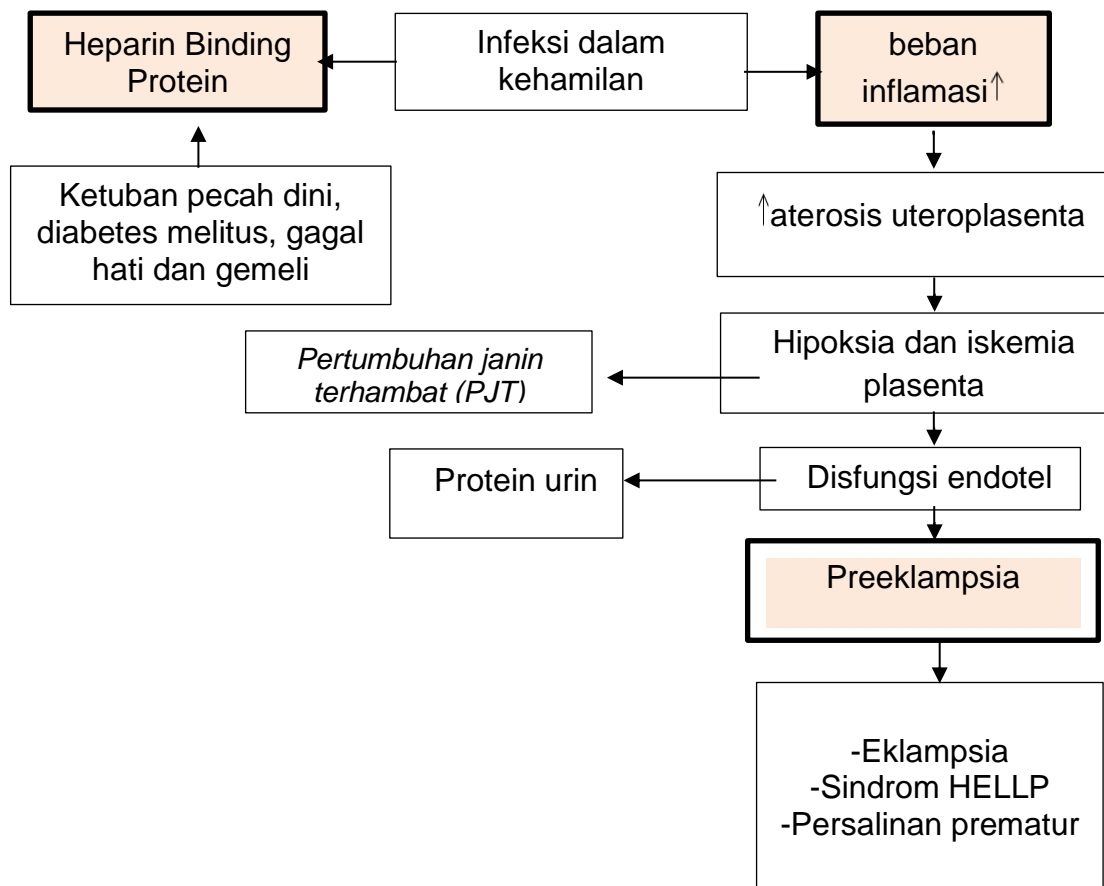
Infeksi saluran kemih merupakan infeksi yang sering terjadi pada kehamilan dikarenakan perubahan adaptasi fisiologis seperti peningkatan volume plasma dapat menyebabkan penurunan konsentrasi urin sehingga membuat pertumbuhan bakteri meningkat (Michelim, Bosi, and Comparsi 2016). Penelitian di Nigeria melaporkan bakteriuria asimtomatik mencapai 86,6% pada kehamilan, bakteriuria asimtomatik selama kehamilan memiliki konsekuensi yang serius seperti preeklampsia dan persalinan prematur (Michelim, Bosi, and Comparsi 2016).

Infeksi saluran kemih adalah sumber peradangan yang dapat memicu atherosis uteroplasenta akut, mengakibatkan peradangan sistemik, dan disfungsi endotel sehingga menyebabkan terjadinya preeklampsia (Minassian et al. 2013). Infeksi saluran kemih secara signifikan berhubungan dengan wanita hamil yang mengalami preeklampsia dibandingkan wanita hamil normal (Izadi et al. 2016). Ibu hamil trimester tiga dengan infeksi saluran kemih sangat berhubungan

dengan preeklampsia dikarenakan risiko preeklampsia terkait dengan risiko inflamasi ibu yang berperan penting dalam patogenesis preeklampsia (Easter et al. 2016).

Penelitian yang dilakukan di Tanzania mendapati adanya hubungan antara wanita hamil dengan preeklampsia terhadap peningkatan bakteriuria dengan metode penelitian menggunakan kultur urin. Penelitian tersebut tidak menganalisis lebih jauh tentang biomarker lain atau sitokin proinflamasi dari respon imun terhadap agen bakteri yang menyebabkan infeksi (Kaduma et al. 2019).

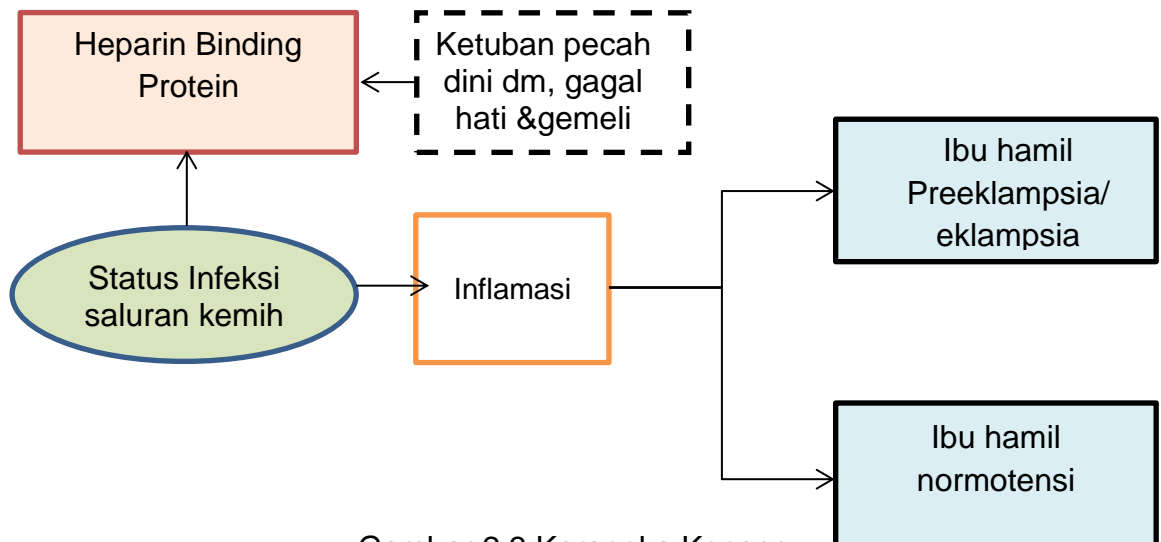
E. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

Modifikasi Teori dari Minassian *et al* (2013), Prawirohardjo (2014), Yan *et al* (2018), dan Satish *et al* (2019)

F. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

Keterangan :

- : Variabel Dependent
- : Variabel Independent
- : Variabel Antara
- : Variabel Kontrol
- : Variabel pendahulu

G. Hipotesis Penelitian

1. Kadar heparin binding protein pada ibu hamil dengan infeksi saluran kemih lebih tinggi dibanding yang tanpa infeksi saluran kemih.
2. Kadar heparin binding protein pada ibu preeklamsia lebih tinggi dibanding tanpa preeklamsia
3. Ada hubungan antara infeksi saluran kemih dan kejadian preeklamsia yang dimediasi oleh kadar heparin binding protein