

**HUBUNGAN ANTARA KISSPEPTIN 10 DENGAN
PREEKLAMPSIA BERAT DAN PREEKLAMPSIA BERAT
DENGAN KOMPLIKASI**

*ASSOCIATION BETWEEN KISSPEPTIN 10 WITH SEVERE
PREECLAMPSIA AND SEVERE PREECLAMPSIA WITH
COMPLICATIONS*

Dwi Arry Wibowo



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)
DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**HUBUNGAN ANTARA KISSPEPTIN 10 DENGAN
PREEKLAMPSIA BERAT DAN PREEKLAMPSIA BERAT
DENGAN KOMPLIKASI**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

DWI ARRY WIBOWO

Kepada

**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS**HUBUNGAN ANTARA KISSPEPTIN 10 DENGAN PREEKLAMPSIA
BERAT DAN PREEKLAMPSIA BERAT DENGAN KOMPLIKASI**

Disusun dan diajukan oleh:

DWI ARRY WIBOWO**Nomor Pokok: C055181009**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

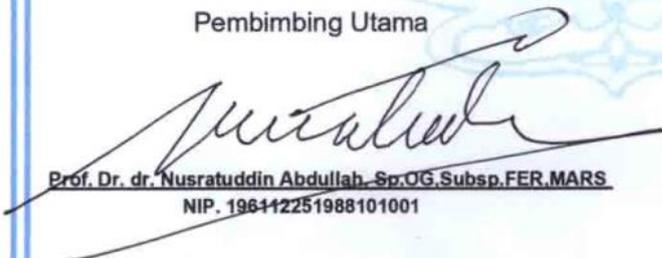
Pada tanggal 19 Mei 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp. OG, Subsp. FER, MARS
NIP. 196412251988101001
Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG, Subsp. KFM
NIP. 196903172000032001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp. OG, Subsp. Onk
NIP. 197406242006041009
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dwi Arry Wibowo

NIM : C055181009

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul:

HUBUNGAN ANTARA KISSPEPTIN 10 DENGAN PREEKLAMPSIA BERAT DAN PREEKLAMPSIA BERAT DENGAN KOMPLIKASI

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 19 Mei 2022



Dwi Arry Wibowo

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 Kissseptin 10 dengan Preeklampsia Berat dan Preeklampsia Berat dengan Komplikasi yang 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 Prof.Dr.dr. Nusratuddin Abdullah,Sp.OG(K),MARS sebagai pembimbing I, Dr.dr. Isharyah Sunarno,Sp.OG(K) sebagai pembimbing II, dr. Upik A. Miskad, PhD, Sp.PA(K) sebagai pembimbing III, dan Dr.dr.Isharyah Sunarno,Sp.OG(K) sebagai pembimbing statistik 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. Sharvianty Arifuddin,Sp.OG(K) dan dr. Nuraini Abidin,Sp.OG(K) 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(K);
Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), Sekretaris

Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG(K) dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.

2. Penasehat Akademik dr. A. Nursanty A. Padjalangi, Sp.OG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. 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 Sudarno dan Herry Mangani, mertua saya Daud Kondorura dan Nelly B. Simon, istri saya yang tercinta Fransisca Desiana, kedua anak saya Joceylin Hanessa Wibowo dan Javier Benedict Wibowo, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.
7. 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, 19 Mei 2022

Dwi Arry Wibowo

ABSTRAK

DWI ARRY WIBOWO. *Hubungan Antara Kissseptin-10 dan Preeklampsia Berat dan Preeklampsia Berat dengan Komplikasi* (dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah, Isheryah Sunamo, dan Upik A Miskad).

Preeklampsia merupakan masalah kesehatan serius dan kompleks karena tidak hanya berdampak pada ibu saat hamil dan melahirkan, tetapi juga menimbulkan masalah pascapersalinan. Masalah ini timbul sebagai akibat dari disfungsi endotel yang menimbulkan berbagai komplikasi, terutama timbul sebagai akibat preeklampsia berat. Sementara itu kissseptin-10 dinyatakan dapat menjadi alat untuk menilai derajat keparahan preeklampsia. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kissseptin-10 dan preeklampsia berat. Penelitian ini tergolong studi observasional dengan menggunakan desain kontrol kasus. Pasien preeklampsia berat dengan dan tanpa komplikasi dan pasien tidak preeklampsia sebagai kontrol di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik penyampelan konsekutif. Ekspresi kissseptin-10 diukur secara imunohistokimia dari plasenta saat melahirkan. Data dianalisis dengan uji chi-Square dan uji Kruskal Wallis. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 88 subjek penelitian yang terdiri atas 30 pasien kelompok tidak preeklampsia, 30 pasien kelompok preeklampsia berat, dan 28 pasien kelompok preeklampsia berat dengan komplikasi. Ekspresi kissseptin-10 preeklampsia berat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan tidak preeklampsia. Ekspresi kissseptin-10 preeklampsia berat dengan komplikasi lebih tinggi secara signifikan dibandingkan tidak preeklampsia. Ekspresi kissseptin-10 preeklampsia berat dengan komplikasi lebih tinggi, namun tidak secara signifikan dibandingkan preeklampsia berat. Ekspresi kissseptin-10 berbeda signifikan antara kelompok tidak preeklampsia berat, preeklampsia berat, dan preeklampsia berat dengan komplikasi ($p=0,001$). Disimpulkan bahwa semakin tinggi ekspresi kissseptin-10 sejalan dengan semakin beratnya derajat preeklampsia berat.

Kata kunci: kissseptin, komplikasi, preeklampsia berat



ABSTRACT

DWI ARRY WIBOWO. *Correlation between Kisspeptin-10 and Severe Preeclampsia and between Severe Preeclampsia and Complications* (supervised by Nusratuddin Abdullah, Isharyah Sunarno, and Upik A. Miskad)

Preeclampsia is a serious and complex health problem which does not only affect the mother during pregnancy and childbirth, but also causes post-partum problems. This problem arises as a result of endothelial dysfunction that causes various complications, especially as a result of severe preeclampsia. Meanwhile, kisspeptin-10 is stated to be a tool to assess the severity of preeclampsia. This study aims to determine the correlation between kisspeptin-10 and severe preeclampsia. This research was an observational study using a case control design. Patients with severe preeclampsia with and without complications and patients without severe preeclampsia as controls in dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin Univeristy Medical Faculty Network Hospital. The sample was determined using consecutive sampling technique. Kisspeptin-10 expression was measured immunohistochemically from placenta at delivery. Data were analyzed using chi square test and Kruskal Wallis test. The results show that there are 88 study subjects consisting of 30 patients in the non-severe preeclampsia group, 30 in the severe preeclampsia group, and 28 in the severe preeclampsia group with complications. The kisspeptin-10 expression of severe preeclampsia is significantly higher than that of without preeclampsia. Kisspeptin-10 expression with severe preeclampsia with complications is significantly higher than that of without preeclampsia. The kisspeptin-10 expression of severe preeclampsia with complications is higher, but it is not significantly higher than that of severe preeclampsia. The expression of kisspeptin-10 is significantly different between the groups without severe preeclampsia and severe preeclampsia, and between severe preeclampsia and complications ($p = 0.001$). In conclusion, the higher the expression of kisspeptin-10 corresponds to, the more severe the degree of severe preeclampsia is.

Keywords: complications, kisspeptin, severe preeclampsia



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Preeklampsia.....	8
B. Kisspeptin	12
C. Farmakokinetik Isoform Kisspeptin: KP 10 dan KP 54	13
D. Kisspeptin dan Plasenta serta pembentukannya.....	15
E. Kisspeptin dan Patogenesis Preeklampsia.....	17
F. Studi Kisspeptin pada Preeklampsia	23
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	27
A. Kerangka Teori	27
B. Kerangka Konsep.....	28
C. Hipotesis.....	29
D. Definisi Operasional	29
BAB IV METODE PENELITIAN	32
A. Rancangan Penelitian	32

B. Tempat dan Waktu Penelitian	32
C. Populasi dan Sampel Penelitian	32
D. Teknik dan Besar Sampel Penelitian	33
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
F. Identifikasi variabel penelitian	35
G. Ijin Penelitian dan Ethical Clearance	36
H. Instrumen dan Tatacara Pengumpulan Data	36
I. Alur Penelitian	40
J. Pengolahan dan Analisis Data	41
K. Waktu Penelitian	41
L. Personalia Penelitian.....	41
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Hasil Penelitian.....	42
1. Karakteristik sosiodemografi.....	42
2. Hasil ekspresi kisspeptin-10	47
3. Perbandingan ekspresi kisspeptin-10 antara tidak preeklampsia, PEB, dan PEB dengan komplikasi..	49
B. Pembahasan	50
C. Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian.....	71
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	72
A. Kesimpulan.....	72
B. Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN.....	80

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
Tabel 1. Definisi Operasional	29
Tabel 2. Karakteristik sosiodemografi	43
Tabel 3. Hasil pemeriksaan tekanan darah	45
Tabel 4. Hubungan faktor risiko dengan kejadian preeklampsia berat	45
Tabel 5. Hasil ekspresi kisspeptin-10	47
Tabel 6. Hubungan antara ekspresi kisspeptin-10 dan derajat beratnya PEB	49

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 1	Struktur protein Kisspeptin dan GPR54 manusia	14
Gambar 2	Pembentukan plasenta	16
Gambar 3	Diagram skematik yang menunjukkan bagaimana sistem kisspeptin / KISS1R mengatur proses implantasi dan plasenta embrio	20
Gambar 4	Plasentasi buruk dan preeklampsia	22
Gambar 5	Dua tahap dalam perkembangan preeklampsia	22
Gambar 6	Kerangka Teori	27
Gambar 7	Kerangka Konsep	28
Gambar 8	Alur Penelitian	40
Gambar 9	Analisis imunohistokimia ekspresi kisspeptin-10 pada sampel plasenta	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden (Subyek)	80
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan (Informed Consent)	82
Lampiran 3. Kuisisioner Penelitian	84
Lampiran 4. Data Penelitian	86
Lampiran 5. Dummy Table	91
Lampiran 6. Rekomendasi Persetujuan Etik	93
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian	94
Lampiran 8. Hasil Olah Data	95

DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

AKI	= Angka kematian ibu
AT1	= Angiotensin receptor 1
EFW	= Estimated fetal weight
ERK	= Extracellular-signal-regulated kinase
EVT	= Extravillous trophoblast
FGR	= Fetal growth restriction
GPR	= G-protein-coupled receptor
HELLP	= Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets
IL6	= Interleukin 6
KP	= Kisspeptin
LIF	= Leukemia inhibitory factor
MMP	= Matrix metalloproteinases
NO	= Nitric Oxide
PE	= Preeklampsia
PEB	= Preeklampsia berat
PKC	= <i>Protein kinase C</i>
PIGF	= Placental growth factor
ROS	= <i>Reactive oxygen species</i>
sEng	= Soluble Endoglin
sFLt	= Tyrosine Kinase 1
TNF-alfa	= Tumor necrosis factor-alfa
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sekitar delapan juta perempuan/tahun mengalami komplikasi kehamilan dan lebih dari setengah juta diantaranya meninggal dunia, dimana 99% terjadi di Negara berkembang. Angka kematian akibat komplikasi kehamilan dan persalinan di Negara maju yaitu 1 dari 5000 perempuan, dimana angka ini jauh lebih rendah dibandingkan di Negara berkembang, yaitu 1 dari 11 perempuan meninggal akibat komplikasi kehamilan dan persalinan. Tingginya angka kematian ibu (AKI) masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia dan juga mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan selama kehamilan dan nifas. AKI di Indonesia masih merupakan salah satu yang tertinggi di negara Asia Tenggara. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran, 2016)

Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, AKI di Indonesia sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup. Tren AKI di Indonesia menurun sejak tahun 1991 hingga 2007, yaitu dari 390 menjadi 228 per 100.000 kelahiran hidup. Jika dibandingkan kawasan ASEAN, AKI pada tahun 2007 masih cukup tinggi, AKI di Singapura hanya 6 per 100.000 kelahiran hidup, Brunei 33 per 100.000 kelahiran hidup, Filipina 112 per 100.000 kelahiran hidup, serta Malaysia dan Vietnam sama-sama mencapai 160 per 100.000 kelahiran hidup. Meskipun,

Millenium development goal (MDG) menargetkan penurunan AKI menjadi 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015, namun pada tahun 2012 SDKI mencatat kenaikan AKI yang signifikan yaitu dari 228 menjadi 359 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup. Peningkatan jumlah penduduk dan jumlah kehamilan berisiko turut mempengaruhi sulitnya pencapaian target ini. Berdasarkan prediksi Biro Sensus Kependudukan Amerika, penduduk Indonesia akan mencapai 255 juta pada tahun 2015 dengan jumlah kehamilan berisiko sebesar 15 -20 % dari seluruh kehamilan. Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%). (Profil Kesehatan Dasar, 2014).

WHO memperkirakan kasus preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Prevalensi preeklampsia di Negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di Negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden preeklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklampsia, berbeda dengan insiden infeksi yang semakin menurun sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik.

Preeklampsia merupakan masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Besarnya masalah ini bukan hanya karena preeklampsia berdampak pada ibu saat hamil dan melahirkan, namun juga menimbulkan masalah pasca persalinan akibat

disfungsi endotel di berbagai organ, seperti risiko penyakit kardiometabolik dan komplikasi lainnya. Hasil meta analisis menunjukkan peningkatan bermakna risiko hipertensi, penyakit jantung iskemik, stroke dan tromboemboli vena pada ibu dengan riwayat preeklampsia dengan risiko relatif 3,7 (95% CI 2,70 – 5,05), 2,16 (95% CI 1,86 – 2,52), 1,81 (95% CI 1,45 – 2,27), dan 1,79 (95% CI 1,37 – 2,33). Dampak jangka panjang juga dapat terjadi pada bayi yang dilahirkan dari ibu dengan preeklampsia, seperti berat badan lahir rendah akibat persalinan prematur atau mengalami pertumbuhan janin terhambat, serta turut menyumbang besarnya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. Penyakit hipertensi dalam kehamilan merupakan penyebab tersering kedua morbiditas dan mortalitas perinatal. Bayi dengan berat badan lahir rendah atau mengalami pertumbuhan janin terhambat juga memiliki risiko penyakit metabolik pada saat dewasa. Penanganan preeklampsia dan kualitasnya di Indonesia masih beragam di antara praktisi dan rumah sakit. Hal ini disebabkan bukan hanya karena belum ada teori yang mampu menjelaskan patogenesis penyakit ini secara jelas, namun juga akibat kurangnya kesiapan sarana dan prasarana di daerah. Selain masalah kedokteran, preeklampsia juga menimbulkan masalah ekonomi, karena biaya yang dikeluarkan untuk kasus ini cukup tinggi. Dari analisis yang dilakukan di Amerika memperkirakan biaya yang dikeluarkan mencapai 3 milyar dollar Amerika pertahun untuk morbiditas maternal, sedangkan untuk morbiditas neonatal mencapai 4 milyar dollar Amerika per tahun.

Biaya ini akan bertambah apabila turut menghitung beban akibat dampak jangka panjang preeklampsia. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran, 2016)

Meskipun mekanisme utama preeklampsia masih belum diketahui, kondisi ditandai dengan gangguan fungsi plasenta dan invasi trofoblas abnormal. Kegagalan invasi trofoblas normal menyebabkan gangguan perkembangan dari arteri spiral ibu, yang kemudian mengganggu perkembangan vilus normal dan mengurangi perfusi plasenta. (Qiao *et al.*, 2012) (Söber *et al.*, 2015)

Invasi trofoblas ekstravilli ke dalam jaringan uterus adalah kunci keberhasilan embriogenesis dan plasentasi. Kisspeptin (KP) dan reseptornya berperan penting dalam proses plasentasi. (Vodneva, Dubova and Pavlov, 2014)

Kisspeptin (KP)s adalah produk peptida dari gen KISS-1, yang bekerja melalui pengikatan dengan reseptor *G-protein coupled receptor 54* (GPR54), yang juga dikenal sebagai reseptor KISS-1. Produk protein awal dari gen KISS-1 adalah peptida asam amino 145, yang dipecah menjadi peptida aktif yang lebih pendek yang dikenal sebagai KP-54, KP-14, KP-13, dan KP-10, dimana setiap angka berkaitan dengan jumlah asam amino. (Ziyaraa, Hamdan and Mousa, 2016a)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa KP bekerja sebagai regulator invasi trofoblas. KP-10 diproduksi oleh sel trofoblas selama trimester

pertama, dan telah terbukti menghambat migrasi sel. Kemampuan untuk menghambat migrasi sel ini dapat dilihat dimana pergerakan trofoblas primer yang penting untuk perkembangan plasenta selama kehamilan dapat dihentikan dengan pengobatan KP-10 (Bilban, Ghaffari-Tabrizi and Hintermann, 2004)

Preeklampsia adalah komplikasi serius dari kehamilan, yang mempengaruhi 2-8% dari semua kehamilan dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal di seluruh dunia. (Qiao *et al.*, 2012)

Plasenta memediasi implantasi, invasi trofoblas, proliferasi dan diferensiasi, dan proses vaskulogenesis dan angiogenesis melalui sifat endokrin dan imunomodulatornya. Selain itu, plasenta menghasilkan hormon yang mengubah fisiologi ibu selama kehamilan dan membentuk *barrier* terhadap sistem kekebalan ibu. (Sarah and P, 2015)

Matjila dkk melaporkan bahwa peningkatan ekspresi kisspeptin plasenta konsisten dengan berkurangnya trofoblas invasif dan mungkin menjadi mekanisme molekuler yang menjelaskan perkembangan preeklampsia. (Matjila *et al.*, 2016). Studi lainnya menunjukkan bahwa kadar plasma kisspeptin-10 secara signifikan lebih rendah pada kelompok preeklampsia dan berbanding terbalik dengan derajat keparahan penyakit. Kisspeptin-10 dapat menjadi alat untuk menilai derajat keparahan preeklampsia. (Armstrong *et al.*, 2009; Ziyaraa, Hamdan and Mousa,

2016a) Informasi dan data mengenai hubungan kadar kisspeptin-10 dengan kejadian preeklampsia dan preeklampsia berat pada trimester dua masih sedikit tersedia dan menjadi penting untuk diteliti kedepannya. Berdasarkan hal tersebut di atas maka penulis merasa tertarik untuk melakukan penelitian apakah terdapat hubungan antara kisspeptin-10 dengan preeklampsia.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara kisspeptin-10 dan preeklampsia berat?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kisspeptin-10 dengan preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui ekspresi kisspeptin-10 pada pasien tidak preeklampsia, preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi.
- b. Membandingkan ekspresi kisspeptin-10 pada pasien tidak preeklampsia, preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik:

Memberikan informasi ilmiah mengenai kisspeptin-10 pada pasien dengan preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi

2. Manfaat bagi pelayanan:

a. Menggunakan kisspeptin-10 sebagai salah satu modalitas pemeriksaan penunjang pada preeklampsia berat

b. Mengetahui peran kisspeptin-10 terhadap patofisiologi preeklampsia berat

3. Manfaat bagi penelitian:

Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran kisspeptin-10 pada preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Preeklampsia

1. Definisi preeklampsia dan preeklampsia berat

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi (Wibowo *et al.*, 2016). Preeklampsia (*de novo*) didefinisikan sebagai hipertensi gestasional pada kehamilan ≥ 20 minggu disertai dengan satu atau lebih dari kondisi onset baru (Magee *et al.*, 2022).

Preeklampsia secara luas didefinisikan sebagai perkembangan hipertensi dan proteinuria pada wanita normotensi sebelumnya. Ada beberapa definisi untuk diagnosis preeklampsia yang telah dilaporkan dalam literatur yang diterbitkan dan diusulkan oleh berbagai badan profesional. Definisi preeklampsia yang disepakati secara internasional adalah bahwa dari International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), yang didukung oleh FIGO. Menurut ISSHP, preeklampsia didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik (sBP) pada ≥ 140 mm Hg dan / atau tekanan darah diastolik (dBP) pada ≥ 90 mm Hg pada setidaknya dua kesempatan diukur 4 jam terpisah berkembang setelah 20 minggu kehamilan pada wanita yang sebelumnya normotensif. Preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi gestasional

disertai dengan ≥ 1 dari kondisi onset baru berikut pada atau setelah 20 minggu kehamilan (Poon *et al.*, 2019; Magee *et al.*, 2022):

- a. Proteinuria (yaitu ≥ 30 mg/mol protein:rasio kreatinin; ≥ 300 mg/24 jam; atau ≥ 2 + dipstick);
- b. Bukti disfungsi organ ibu lainnya, termasuk: cedera ginjal akut (kreatinin ≥ 90 $\mu\text{mol} / \text{L}$; 1 mg / dL); keterlibatan hati (transaminase tinggi, misalnya alanin aminotransferase atau aminotransferase aspartat >40 IU / L) dengan atau tanpa kuadran atas kanan atau sakit perut epigastric; komplikasi neurologis (misalnya eklampsia, status mental yang berubah, kebutaan, stroke, clonus, sakit kepala parah, dan scotomata visual persisten); atau komplikasi hematologis (jumlah trombositopenia-trombosit $<150\ 000 / \mu\text{L}$, koagulasi intravaskular yang disebarluaskan, hemolisis); atau
- c. Disfungsi uteroplacental (seperti pembatasan pertumbuhan janin, analisis bentuk gelombang Doppler arteri umbilikalis abnormal, atau kelahiran mati).

Tekanan darah sistolik 160 mm Hg atau lebih, atau tekanan darah diastolik 110 mm Hg atau lebih pada dua kesempatan setidaknya 4 jam terpisah setelah 20 minggu kehamilan pada wanita dengan tekanan darah yang sebelumnya normal didefinisikan sebagai preeklampsia berat (The American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee, 2020).

2. Kriteria diagnosis preeklampsia

Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklampsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklampsia tersebut. Kebanyakan kasus preeklampsia ditegakkan dengan adanya protein urin, namun jika protein urin tidak didapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis preeklampsia (Wibowo *et al.*, 2016). Kriteria minimal preeklampsia yaitu (Wibowo *et al.*, 2016; The American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee, 2020):

- a. Hipertensi: tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama dan protein urin: protein urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1.
- b. Jika tidak didapatkan protein urin, hipertensi dapat diikuti salah satu dibawah ini:
 - 1) Trombositopenia : jumlah trombosit < 100.000/ μ L
 - 2) Gangguan ginjal: kreatinin serum diatas 1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum dari sebelumnya 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) Gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus
- 6) Gangguan Sirkulasi Uteroplasenta: oligohidramnion, *fetal Growth Restriction (FGR)* atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity (ARDV)*

Beberapa gejala klinis meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada preeklampsia, dan jika gejala tersebut didapatkan, akan dikategorikan menjadi kondisi pemberatan preeklampsia atau disebut dengan preeklampsia berat (Wibowo *et al.*, 2016). Kriteria gejala dan kondisi yang menunjukkan kondisi pemberatan preeklampsia atau preeklampsia berat adalah salah satu dibawah ini (Wibowo *et al.*, 2016; The American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee, 2020):

- a. Hipertensi: tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama
- b. Trombositopenia : jumlah trombosit < 100.000 / μ L
- c. Gangguan ginjal: kreatinin serum diatas 1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum dari sebelumnya pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya

- d. Gangguan liver: peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
- e. Edema paru
- f. Gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus
- g. Gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya Absent or Reversed End Diastolic Velocity (ARDV).

B. Kisspeptin

Kisspeptin adalah sejumlah peptida yang berasal dari diferensiasi proteolitik 145 prekursor umum asam amino yang dikode oleh gen KISS1. Kisspeptin bekerja melalui ikatan dan aktivasi reseptor protein G coupled, GPR54. (Kanda and Oka, 2013; Nejad, Tehrani and Zadeh-Vakili, 2014)

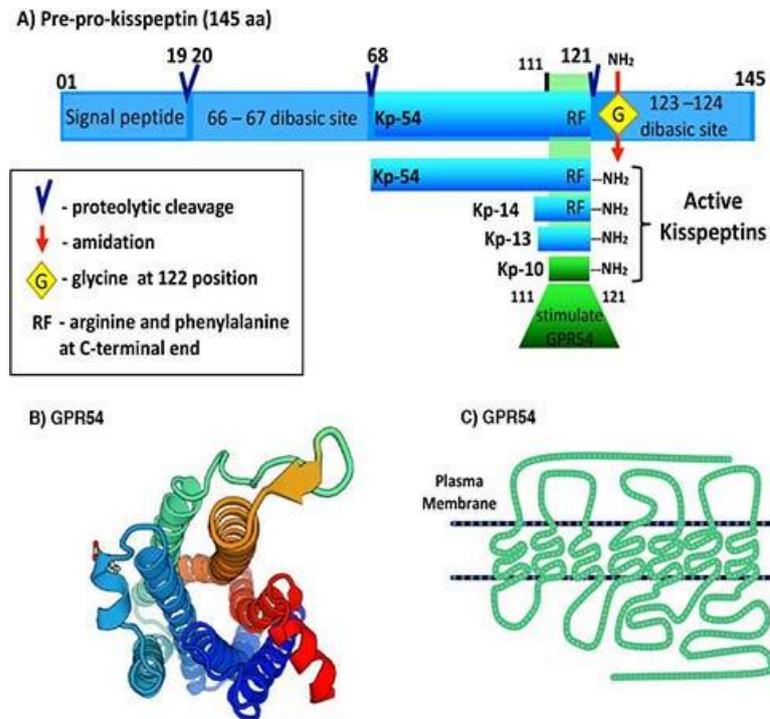
Produk protein awal gen KISS-1 adalah peptida asam amino 145, yang dipecah menjadi peptida aktif biologis yang lebih pendek yang dikenal sebagai KP-54, KP-14, KP-13, dan KP-10. KP-10 mewakili urutan decapeptide C-terminal. (Ziyaraa, Hamdan and Mousa, 2016a)

Sistem KP/GPR54 memiliki peran fisiologis yang penting dalam regulasi reproduksi neuroendokrin melalui regulasi poros hipotalamus-hipofisis-gonad; ia memainkan peran penting dalam permulaan pubertas dan bertindak sebagai pengatur reproduksi musiman. Selain itu, itu mempengaruhi kehamilan dan implantasi, dan mengatur nutrisi dan

kesuburan, stres, dan efek variabel pada berbagai tahap siklus menstruasi. Anggota keluarga KP (KP-10, KP-13 dan KP-54) juga memiliki aktivitas vasoaktif, dan KP-54, yang dikenal sebagai metastin, ditemukan menghambat metastasis sel melanoma ganas. (Ziyaraa, Hamdan and Mousa, 2016a)

C. Farmakokinetik Isoform Kisspeptin: Kisspeptin-10 dan Kisspeptin-54

Hanya sedikit studi yang menilai pemberian kisspeptin eksogen pada manusia. Jalur pemberian kisspeptin bervariasi, antara lain dosis tunggal, dosis multipel, bolus intravena atau subkutan, dan infus intravena durasi pendek dan panjang. Dosis pada pemberian akut bervariasi dari 0.0077 nmol/kg hingga 72.3 nmol/kg selama 22.5 jam infus (Calley and Dhillon, 2014).



Gambar 1. Struktur protein Kisspeptin dan GPR54 manusia. (A) Pra-pro-kisspeptin dan jalur pembelahan proteolitik, menghasilkan kisspeptin aktif (kp-54, kp-14, kp13 dan kp-10). Kp-10 memiliki panjang minimal untuk sepenuhnya merangsang struktur GPR54 (B) GPR54 dari SWISS-MODEL (Q969F8 - KISSR_HUMAN) (C) Struktur GPR54 diilustrasikan dalam membran plasma dengan tujuh heliks transmembran, domain N-terminal ekstraseluler, domain N-terminal ekstraseluler dan diakhiri dengan domain sitoplasmik C-terminal. (Trevisan *et al.*, 2018)

Kisseptin (KP)-10 dan KP-54 memiliki aktivitas biologis yang hampir identik dan potensi *in vitro*. Walaupun kisspeptin-10 memiliki bioaktivitas intrinsik yang sama dengan fragmen kisspeptin yang lebih panjang, kisspeptin-10 memiliki waktu paruh yang lebih singkat dan awitan kerja

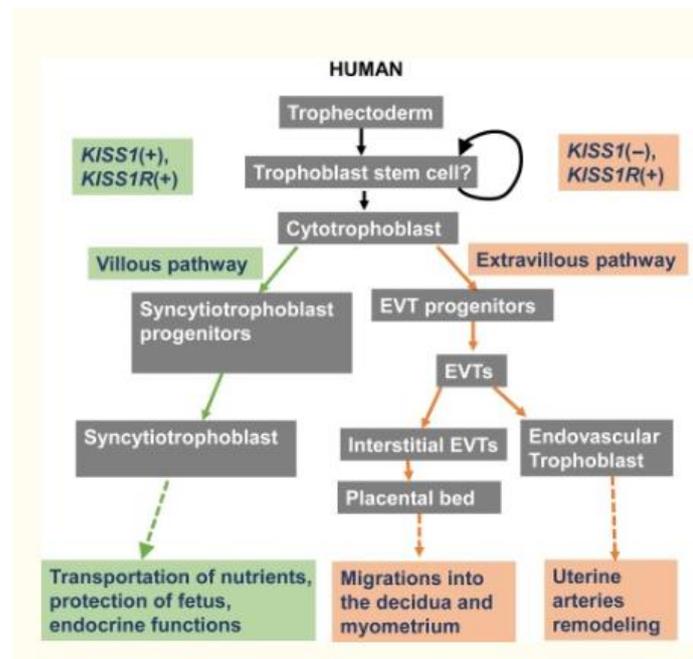
yang lebih cepat setelah pemberian intravena pada tikus. (George *et al.*, 2011) Waktu paruh kedua isoform pada manusia sehat telah dihitung menggunakan kurva peluruhan kisspeptin IR. KP-10 memiliki waktu paruh sekitar 4 menit (Calley and Dhillon, 2014).

D. Kisspeptin dan plasenta serta pembentukannya

Plasenta manusia adalah organ khusus yang membentuk interface antara ibu dan janin, memasok janin dengan nutrisi dan mengeliminasi produk sisa janin. Plasenta melepaskan produk metabolisme ke dalam sirkulasi ibu dan janin. Selain itu, plasenta melepaskan hormon ke dalam sirkulasi ibu dan janin untuk memodulasi berbagai fungsi kehamilan, termasuk metabolisme, pertumbuhan janin, proses kelahiran dan fungsi terkait kehamilan lainnya. (Gude *et al.*, 2004)

Segara setelah implantasi, sel-sel induk trofoblas berkembang biak dan berdiferensiasi menjadi dua jenis sel utama yang digambarkan sebagai vili dan ekstravili. Sel sitotrofoblas vili (migran) vili yang tidak bermigrasi berfusi untuk membentuk sel sinsitiotrofoblas vili berinti berinti (vST), yang berada di lapisan epitel terluar vilus korionik vili. Sebagai unit fungsional dasar plasenta, vilus korionik bertanggung jawab untuk semua pertukaran nutrisi-limbah antara ibu dan sirkulasi janin, bertindak untuk melindungi janin dan menggunakan berbagai fungsi endokrin (Gude *et al.*, 2004; Hu *et al.*, 2019)

Sel trofoblas extravillous (EVTs) akhirnya berdiferensiasi menjadi placental bed (PB) dan trofoblas endovaskular. PB bertanggung jawab untuk migrasi embrio ke desidua, dan trofoblas endovaskular bertanggung jawab untuk *remodeling* arteri spiral uterina (Gude *et al.*, 2004; Hu *et al.*, 2019).



Gambar 2 Pembentukan plasenta (Hu *et al.*, 2019)

Plasenta merupakan sumber utama kisspeptin pada manusia. Studi menunjukkan hati berkontribusi terhadap kadar kisspeptin dan metabolisme meningkat 2-10 kali lipat sesuai basal. (Song, Mondal and Wolfe, 2014)

Namun, kadar kisseptin ini jauh lebih rendah daripada yang disekresikan pada akhir kehamilan oleh plasenta [meningkat hampir 10.000 kali lipat. Peningkatan dramatis ini telah didukung oleh sebuah

penelitian yang menunjukkan kadar kisspeptin urin lebih tinggi 200 kali lipat pada wanita hamil trimester ketiga dibandingkan pada wanita yang tidak hamil. (Jayasena *et al.*, 2015)

Kadar kisspeptin menurun dengan cepat setelah melahirkan. Analisis kiss1 mRNA pada plasenta cukup bulan menunjukkan ekspresi pada bagian luar sinsitiotrofoblas merupakan lokasi ideal untuk mensekresikan kisseptin kedalam sirkulasi maternal. (Horikoshi *et al.*, 2003)

Kisspeptin juga berperan dalam membatasi interaksi trofoblas dan sel uterine melalui peran inhibisi metastasis. Oleh karena itu, peningkatan produksi kisspeptin pada sinsitiotrofoblas semester satu berperan terhadap regulasi invasi trofoblas. Signaling kisspeptin diperlukan untuk implantasi dan plasentasi. (Babwah, 2015)

E. Kisseptin dan patogenesis preeklampsia

Menariknya, di antara empat kisspeptin, hanya kisspeptin-10 yang menyebabkan peningkatan Ca^{2+} intraseluler dalam sel trofoblas plasenta awal dan kemudian menghambat migrasi trofoblas tetapi tidak menghambat proliferasi, menunjukkan bahwa kisspeptin-10 adalah aktivator fisiologis KISS1R dalam plasenta manusia. Studi yang sama juga menunjukkan bahwa kisspeptin-10 memicu penurunan aktivitas kolagenase dan mengurangi aktivitas MMP-2 dalam pola dose-dependent

sehingga mengakibatkan berkurangnya migrasi trofoblas. (Bilban, Ghaffari-Tabrizi and Hintermann, 2004)

Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa terapi kisspeptin-10 mengurangi ekspresi MMP-2 dalam sel-sel trofoblas primer dan kemudian mengurangi kemampuan migrasi sel-sel trofoblas. (Francis *et al.*, 2014)

Studi yang sama juga menunjukkan bahwa kisspeptin-10 menghambat ekspresi MMP-1, 3, 7, 9, 10 dan 14 serta VEGF dan meningkatkan ekspresi inhibitor jaringan metalloproteinases 1 dan 3 dalam sel trofoblas primer. Efek-efek ini mungkin dimediasi melalui jalur pensinyalan ERK1 / 2 karena terapi kisspeptin-10 secara signifikan mendorong fosforilasi ERK1 / 2, sementara *co-treating* sel dengan antagonis kisspeptin hampir sepenuhnya memblokir aktivasi ERK1 / 2. (Francis *et al.*, 2014)

Menariknya, kisspeptin juga memberikan efek anti-invasif pada EVT. Sebuah studi sebelumnya menunjukkan bahwa kisspeptin menginduksi peningkatan adhesi EVT manusia ke kolagen tipe-I dalam pola sesuai dosis dan waktu yang merupakan komponen utama dari plasenta manusia. Efek ini dimediasi melalui jalur PKC dan ERK1 / 2 karena inhibisi PKC dan ERK1 / 2 melemahkan peningkatan kisspeptin yang bergantung pada adhesi EVT. (Taylor *et al.*, 2014)

Dalam garis sel plasenta manusia HTR8 / SVneo yang berasal dari EVT trimester pertama, tingkat ekspresi KISS1 dan KISS1R mengenai tingkat mRNA dan protein secara signifikan lebih rendah daripada yang ada di sel trofoblas primer.(Radic, Kaliterna and Radic, 2013)

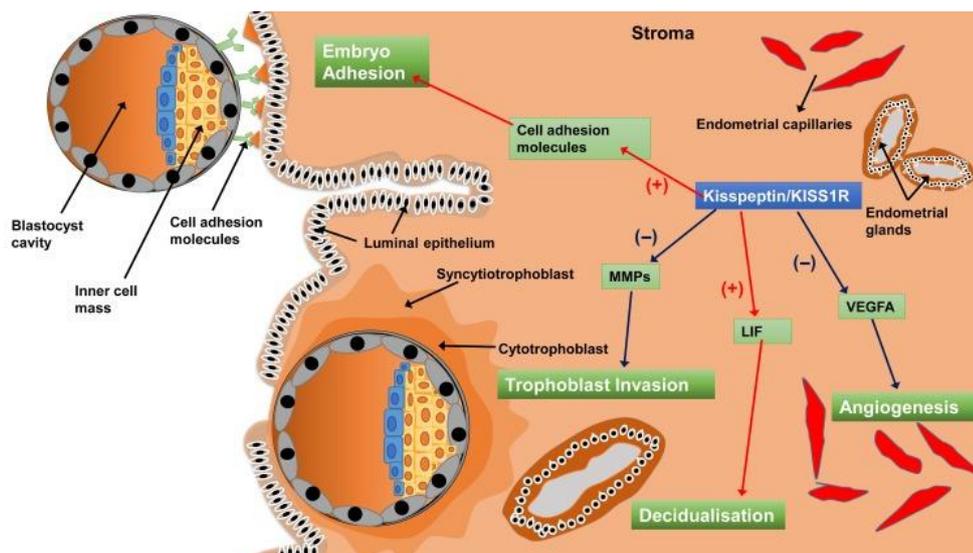
Namun demikian, terapi dengan kisspeptin-10 mengarah pada fosforilasi ERK1 / 2 dalam sel HTR8 / SVneo, menunjukkan bahwa jalur pensinyalan ERK1 / 2 yang diaktifkan oleh kisspeptin dilestarikan dalam EVTs dan juga dalam garis sel yang berasal dari EVTs. Selain itu, kisspeptin-10 menghambat migrasi sel HTR8 / SVneo dengan merangsang ERK1 / 2-p90rsk-GSK3 interaksi umpan balik beta-FAK yang kompleks.(Roseweir, Katz and Millar, 2012)

Menariknya, sistem kisspeptin / KISS1R secara negatif mengatur proliferasi sel dalam garis sel kotiledon plasenta sapi yang diisolasi pada trimester pertama kehamilan, yang tidak diamati pada sel trofoblas manusia.(Martino *et al.*, 2015)

Namun, pada sel endotel vena umbilikal manusia/*human umbilical vein endothelial cells* (HUVEC), perlakuan kisspeptin-10 menginduksi penghambatan proliferasi dan migrasi sel yang bergantung pada konsentrasi tetapi tidak mempengaruhi viabilitas atau apoptosis sel HUVEC.(Alshatwi *et al.*, 2013)

Kita dapat menarik kesimpulan bahwa pensinyalan kisspeptin / KISS1R menghambat migrasi kedua sel trofoblas dan EVT melalui

aktivasi ERK1 / 2 dan penekanan ekspresi dan aktivitas MMP. Oleh karena itu, pensinyalan kisspeptin / KISS1R menghambat proliferasi beberapa jenis sel yang berasal dari plasenta, tetapi tidak pada sel-sel trofoblas manusia.



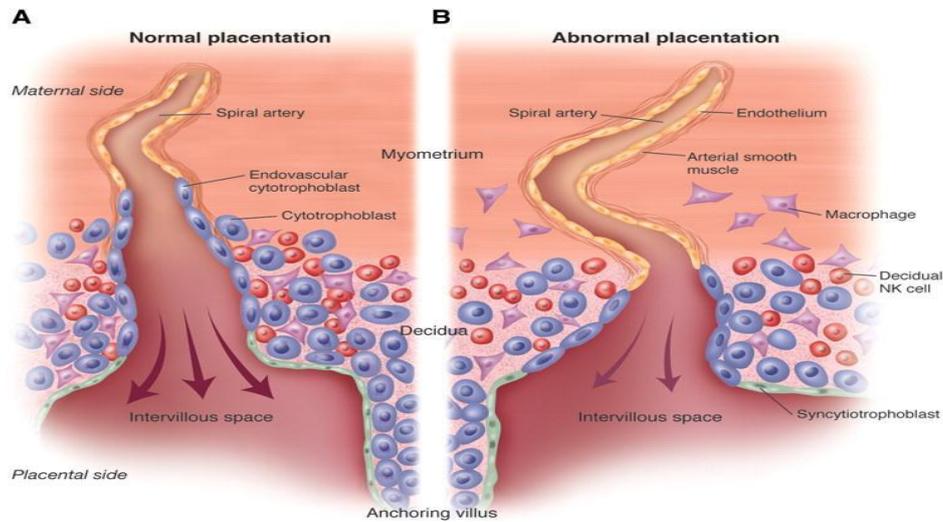
Gambar 3 Diagram skematik yang menunjukkan bagaimana sistem kisspeptin / KISS1R mengatur proses implantasi dan plasenta embrio.

Kisspeptin meningkatkan adesi embrio ke endometrium dan desidualisasi stroma dengan meningkatkan molekul adhesi sel dan LIF.

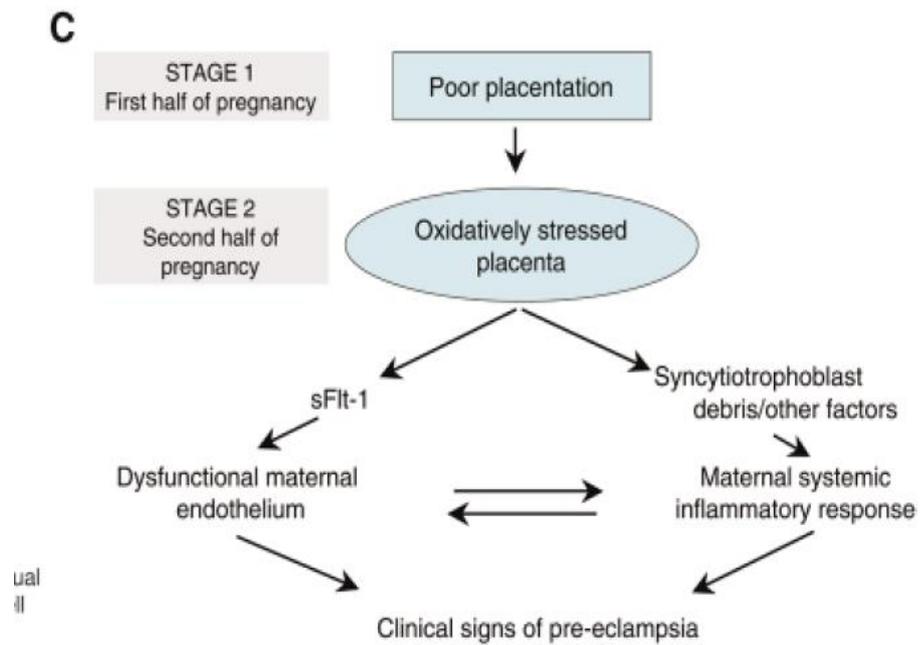
Kisspeptin menghambat invasi trofoblas dan angiogenesis melalui regulasi-down MMPs dan VEGFA, masing-masing. VEGFA, faktor pertumbuhan endotel vaskular A; MMP, matrix metalloproteinases; LIF, faktor penghambat leukemia. (Hu *et al.*, 2019)

Aliran plasenta kapasitansi tinggi dengan resistensi rendah terjadi pada wanita hamil normal sebagai akibat dari invasi arteriol spiral oleh

trofoblast. Pada pasien preeklampsia, terdapat kegagalan dalam invasi arteriol spiral oleh trofoblast janin. Kegagalan ini menghasilkan dilatasi plasenta *bed* yang tidak memadai;.(Staff, Dechend and Redman, 2013; Nelson *et al.*, 2014) Proses plasentasi dijelaskan pada gambar 1. Pada kehamilan 15 - 16 minggu, plasenta melekat dengan desidua ibu dengan anchoring vili. Pada plasentasi normal, sitotrofoblas (biru) melintasi jembatan plasenta-maternal dan menginvasi desidua maternal dan arteri spiral yang berdekatan. Sitotrofoblas menembus dinding arteri dan menggantikan bagian endothelium ibu (kuning), merangsang renovasi dinding arteri sehingga otot polos hilang dan arteri melebar. Dalam desidua, sitotrofoblas dikonfrontasi oleh banyak sel NK (merah) dan beberapa makrofag (ungu). Selama kehamilan normal, sel-sel kekebalan ini memfasilitasi invasi yang dalam dari sitotrofoblas ke dalam segmen miometrium (Gambar 4A) dan mempromosikan remodeling arteri spiral yang luas. Pada tahap preeklampsia praklinis, invasi dibatasi (Gambar 4B) dengan gangguan remodeling arteri. (Redman CW, 2005)



Gambar 4 Plasentasi buruk dan preeklampsia (Redman CW, 2005)



Gambar 5 Dua tahap dalam perkembangan preeklampsia (Redman CW, 2005)

Dengan demikian, terjadi penurunan suplai darah plasenta dan janin. Stres oksidatif yang timbul menyebabkan pelepasan radikal bebas.

Iskemik plasenta merusak keseimbangan antara faktor angiogenik dan anti-angiogenik. Hipoksia disebabkan oleh plasentasi yang rusak dan peradangan yang dihasilkan menyebabkan pelepasan sitokin ke dalam sirkulasi ibu dan aktivasi neutrofil. Selain itu, peradangan sistemik berkembang sebagai akibat dari fragmen plasenta dan mikro-partikel, auto-antibodi dan faktor imunologi, dan peristiwa inflamasi seperti peroksidasi lipid di syncytiotrophoblasts. Komplikasi medis ibu seperti hipertensi kronis juga mempengaruhi kegagalan vaskular plasenta dan menyebabkan preeklampsia selama kehamilan dini. (Staff, Dechend and Redman, 2013; Nelson *et al.*, 2014)

F. Studi kisspeptin pada preeklampsia

Cetkovic *et al.* menemukan kadar kisspeptin plasma secara signifikan lebih rendah pada wanita hamil dengan diabetes mellitus tipe 1, diabetes gestasional, hipertensi, emboli paru, dan disfungsi plasenta dibandingkan dengan kontrol hamil yang sehat. (Ćetković *et al.*, 2012)

Menurut Catwright *et al* ekspresi KISS1 ditemukan berkurang dalam PE dibandingkan dengan pada kehamilan normal. Menariknya, ekspresi KISS1R pada level mRNA dan protein ditemukan meningkat pada PE dibandingkan dengan kehamilan normal. Temuan saat ini dari peningkatan ekspresi KISS1R dapat mewakili mekanisme dimana aktivitas fungsional KISS1 lebih tinggi pada PE dibandingkan pada kehamilan normal. Tingkat aktivitas KISS1R yang lebih tinggi mungkin terlibat dalam

penghambatan invasi trofoblas dan angiogenesis, yang berhubungan dengan PE. (Cartwright and Williams, 2012)

Ziyaraa et al. Tingkat kisspeptin-10 plasma lebih rendah pada kelompok preeklampsia dan berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan penyakit. Levelnya berkorelasi langsung dengan estimasi berat janin dalam rahim selama kedua trimester pada pasien dengan preeklampsia berat dan dengan berat lahir janin pada pasien dengan preeklampsia ringan, sedangkan korelasi terbalik diamati pada mereka dengan preeklampsia berat selama trimester kedua. Level Kisspeptin-10 berhubungan langsung dengan indeks resistansi pada trimester kedua pada pasien dengan preeklampsia berat, sementara itu berkorelasi terbalik dengan rasio sistolik / diastolik dan indeks resistansi pada trimester ketiga pada pasien dengan preeklampsia ringan. (Ziyaraa, Hamdan and Mousa, 2016a)

Hal serupa dilaporkan oleh Adali et al (Adali *et al.*, 2012) and Cetkovic et al (Ćetković *et al.*, 2012). KP-10 dan reseptornya telah diidentifikasi baik pada sitotrofoblas manusia yang invasif dan invasif, dan memiliki lokasi utama pada antarmuka fetomaternal. Dengan demikian, karena KP-10 memainkan peran penting dalam regulasi invasi plasenta, ini menunjukkan pentingnya dalam patofisiologi PE.

Studi menunjukkan bahwa peran kunci KP-10 dalam regulasi invasi plasenta dikuatkan oleh peningkatan level plasenta KISS1 mRNA dan KP

pada PE, yang ditandai dengan berkurangnya invasi trofoblas. (Ziyaraa, Hamdan and Mousa, 2016a)

Demikian pula, Smets et al (Smets, Deurloo and Go, 2008) dan Armstrong et al (Armstrong et al., 2009) menyarankan bahwa level KP secara signifikan lebih rendah dalam plasma ibu selama trimester kedua pada kehamilan yang berakhir dengan PE berikutnya sebagai akibat dari plasentasi yang buruk yang ditandai dengan invasi plasenta yang tidak mencukupi. Temuan ini tampaknya menyangkal peran KP-10 dalam menghambat invasi. Namun, hasil ini tidak setuju dengan Nijher et al (Nijher et al., 2010) yang tidak menemukan perbedaan dalam sirkulasi kadar KP antara pasien dengan penyakit hipertensi kehamilan dan kontrol normotensive yang disesuaikan dengan trimester.

Konsentrasi KP-10 secara langsung berkorelasi dengan EFW dalam rahim selama trimester kedua dan ketiga pada pasien dengan bentuk PE parah dan pada wanita normotensif selama trimester ketiga. Hasil ini konsisten dengan pengamatan Ćetković et al. (2012) dan Kavvasoglu et al. (2012), yang menemukan hubungan yang signifikan antara penurunan kadar KP-10 dan parameter disfungsi plasenta, dan hasil kehamilan pada kehamilan dengan PE, yaitu rendah. Tingkat KP-10 berkorelasi dengan insiden yang lebih tinggi dari hasil yang merugikan dan gangguan dalam sirkulasi fetoplacental, dan berat janin dan plasenta secara signifikan lebih rendah pada pasien PE.

Sebaliknya, Lunghi *et al.* (2007) dan Rampello *et al.* (2009) menemukan kadar KP-10 yang tinggi dikaitkan dengan berat janin yang rendah (kejadian yang biasa terlihat pada PE). Hal ini disebabkan oleh kekurangan perfusi uterus/darah plasenta yang mengurangi suplai nutrisi dari ibu ke janin yang sedang tumbuh.

Pada pasien dengan PE ringan dan selama trimester kedua, kadar KP-10 plasma ibu secara langsung berkorelasi dengan FBW, sebuah temuan yang juga dilaporkan oleh Kavvasoglu *et al.* (2012). Sebaliknya, level KP-10 berbanding terbalik dengan FBW pada pasien dengan PE berat, yang juga diperhatikan oleh Vazquez-Alaniz *et al.* (2011) Di antara semua KP, KP-10 memiliki efek penghambatan invasi terkuat, yang menunjukkan peran utamanya dalam mengatur invasi trofoblas. Ini mungkin menjelaskan hubungan antara tingkat tinggi yang terlihat pada pasien PE dan perannya dalam berat badan bayi baru lahir yang rendah.