

**KARYA AKHIR**

**EKSPRESI LC3 SEBAGAI PENANDA AUTOFAGI PADA PLASENTA  
PENDERITA PREEKLAMPSIA**

***THE EXPRESSION OF LC3 AS AN AUTOPHAGY MARKER IN  
PLACENTA OF PREECLAMPSIA PATIENTS***

**RAFIQAH NURDIN  
C075182006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU PATOLOGI ANATOMI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2022**

**EKSPRESI LC3 SEBAGAI PENANDA AUTOFAGI PADA PLASENTA  
PENDERITA PREEKLAMPSIA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Patologi Anatomi

Disusun dan diajukan oleh:

**RAFIQAH NURDIN**

Kepada

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

## LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

### KARYA AKHIR

#### EKSPRESI LC3 SEBAGAI PENANDA AUTOFAGI PADA PLASENTA PENDERITA PREEKLAMPSIA

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Rafiqah Nurdin**  
C075182006

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

#### Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil. Sp.PA(K)  
NIP. 19670429 199202 2 002

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Bertu Julian Nelyan, M.Kes. Sp.PA(K)  
NIP. 19670718 199903 1 001

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Anatomi

dr. Upik A. Miskad, Ph.D. Sp.PA(K)  
NIP. 19740330 200501 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes. Sp.PD-KGH.FINASIM, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rafiqah Nurdin

NIM : C075182006

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi  
Anatomi Universitas Hasanuddin

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

Makassar, 28 September 2022

Yang menyatakan,



Rafiqah Nurdin

## PRAKATA

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

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

7. Teman PPDS terbaik Angkatan Januari 2019 ( Lenda Gaghana, Lidya Mamonto, Vivi Talawo, Ika Magfirah, Dzul Ikram dan Nurul Fardillah), serta seluruh teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
8. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
9. Suami penulis, Ali Akbar Pammu, beserta seluruh keluarga dan sahabat yang senantiasa mendukung, mendoakan dan menjadi sumber inspirasi serta semangat utama bagi penulis selama menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

Makassar, 28 September 2022  
Yang menyatakan

**(Rafiqah Nurdin)**

## ABSTRAK

**RAFIQAH NURDIN.** Ekspresi LC3 Sebagai Penanda Autofagi pada Plasenta penderita Preeklampsia. (Dibimbing oleh : **Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA (K), DFM, Dr. dr. Berti J. Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K), Sp.F dan dr. Andi Alfian Zainuddin**)

**Tujuan Penelitian :** Penelitian ini bertujuan menganalisis ekspresi protein LC3 sebagai penanda proses Autofagi pada Plasenta penderita Preeklampsia.

**Metode Penelitian :** Penelitian *cross sectional* pada 77 sampel blok parafin jaringan plasenta preeklampsia. Dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi LC3 (*Light chain 3*) *mouse monoclonal antibody* dan analisis ekspresi dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-43. Data dianalisis secara statistik dengan uji Chi-Square serta disajikan dalam tabel menggunakan software SPSS 18.

**Kesimpulan dan Saran :** Tingkat ekspresi protein LC3 tampak signifikan terwarnai pada sel-sel trofoblast vili plasenta preeklampsia dibandingkan dengan plasenta preeklampsia berat ( $p=0,048$ ) tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan tingkat ekspresi protein LC3 pada sel-sel trofoblast ekstrasvillous, tunika muskularis pembuluh darah dan sel-sel desidua pada plasenta preeklampsia dibandingkan dengan plasenta preeklampsia derajat berat ( $p=0.991$ ,  $p=0,475$ , dan  $p=0,124$ )

**Kata Kunci :** Plasenta preeklampsia, autofagi, LC3 (Light chain-3), Preeklampsia Berat.

## ABSTRACT

**RAFIQAH NURDIN.** *The Expression of LC3 as an Autophagy Marker in Placenta of Preeclampsia Patients.* (Supervised by **Rina Masadah, Berti J. Nelwan, and Andi Alfian Zainuddin**)

**Objective :** This study aims to analyze the expression of LC3 protein as a marker of the autophagy process in the placenta of patients with preeclampsia.

**Research Methods:** Cross sectional study on 77 samples of placental tissue paraffin blocks from preeclamptic patients. Immunohistochemical staining using LC3 mouse monoclonal antibody and expression analysis were performed using an Olympus CX-43 light microscope. The data were statistically analyzed by using Chi-Square tests and presented in tables using SPSS 18 software.

**Conclusions and Recommendations:** The level of LC3 protein expression was showned significantly in the villous trophoblast cells of preeclamptic placenta compared with severe preeclampsia placenta ( $p=0.048$ ) but there was no significant difference in the level of LC3 protein expression in extravillous trophoblast cells, tunica muscularis vessels and decidual cells in preeclamptic placenta compared with severe preeclampsia placenta ( $p=0.991$ ,  $p=0.475$ , and  $p=0.124$ )

**Keywords :** Preeclampsia placenta, autophagy, LC3 (Light chain-3), Sever preeclampsia.



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	3
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1 Tujuan Umum .....	3
I.3.2 Tujuan Khusus .....	3
I.4 Hipotesis .....	3
I.5 Manfaat Penelitian.....	4
I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu .....	4
I.5.2 Manfaat Praktis .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
II.1 Preeklampsia.....	5
II.2 Plasenta .....	6
II.2.1 Anatomi dan Histologi Plasenta.....	6
II.2.2 Peran plasenta pada Preeklampsia.....	9
II.3 Autofagi.....	11
II.3.1 Autofagi pada kehamilan.....	12
II.3.2 Autofagi pada plasenta Preeklampsia .....	14
II.3.3 Microtubule-associated Protein 1 Light Chain 3 .....	15
II.4 Kerangka Teori.....	18
BAB III KERANGKA KONSEP.....	19
III.1 Konsep Penelitian .....	19
III.2 Definisi Operasional .....	19

III.3	Kriteria Objektif .....	19
<b>BAB IV</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>21</b>
IV.1	Desain Penelitian .....	21
IV.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
IV.3	Populasi.....	21
IV.4	Cara Pengambilan Sampel .....	21
IV.5	Besaran Sampel .....	21
IV.6	Kriteria Sampel .....	22
IV.6.1	Kriteria Inklusi .....	22
IV.6.2	Kriteria Eksklusi .....	22
IV.6.3	Kriteria Drop Out.....	22
IV.7	Prosedur Penelitian .....	22
IV.7.1	Alokasi Subjek .....	22
IV.7.2	Pewarnaan Haematoxilin Eosin .....	22
IV.7.3	Pewarnaan Imunohistokimia .....	23
IV.7.4	Interpretasi Hasil Pewarnaan Imunohistokimia .....	24
IV.8	Pengolahan dan Analisis Data.....	24
IV.9	Alur Penelitian .....	25
<b>BAB V</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>26</b>
V.1.	Hasil Penelitian.....	26
V.2.1.	Karakteristik Sampel.....	26
V.2.2.	Analisis Ekspresi LC3 terhadap derajat Preeklampsia .	30
V.2.	Pembahasan .....	31
V.2.1.	Karakteristik sampel .....	31
V.2.2.	Ekspresi Protein LC3 pada plasenta .....	33
V.2.3.	Analisis Ekspresi LC3 terhadap derajat Preeklampsia .	36
<b>BAB VI</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>39</b>
VI.1.	Kesimpulan .....	39
VI.2.	Saran .....	39
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>40</b>

## DAFTAR SINGKATAN

Ambra1	: Activating molecule in beclin1-regulated autophagy
Atg8p	: Autophagy related protein-8
BECN-1	: Beclin-1-Phosporilation
DAB	: Diaminobenzidine
ETV	: Ekstravillous villi
LC3	: Light chain-3
MAPL1/3	: Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3
PE	: Preeklampsia
PEB	: Preeklampsia Berat
PLGF	: Placental growth factor
PI3K	: Phospatidil Inositol-3-Kinase
sENG	: Soluble endoglin
RTU	: Ready to use
SQSTM	: <i>Sequestosome</i>
TV	: Trofoblast Villi
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Plasenta manusia berbentuk cakram	7
Gambar 2.	Perkembangan awal pembentukan plasenta	7
Gambar 3.	Plasenta awal kehamilan	8
Gambar 4.	Gambaran skematik <i>basal plate</i> plasenta	8
Gambar 5.	Stres oksidatif plasenta dan inflamasi sistemik maternal menjadi 2 peristiwa utama penyebab preeklampsia	10
Gambar 6.	Tahapan autofagi	12
Gambar 7.	Autofagi pada embryogenesis	13
Gambar 8.	Peran autofagi pada kelangsungan blastosit hingga proses implantasi	13
Gambar 9.	Proses plasentasi pada awal kehamilan	14
Gambar 10.	Autofagi pada sel mamalia	15
Gambar 11.	Konjugasi sistem yang terlibat dalam pembentukan autofagosom	16
Gambar 12.	Intensitas ekspresi LC3 pada Trofoblast ekstravili	28
Gambar 13.	Intensitas ekspresi LC3 pada Desidua	29
Gambar 14.	Intensitas ekspresi LC3 pada Dinding pembuluh darah	29
Gambar 15.	Intensitas ekspresi LC3 pada Trofoblast Villous	30

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Sebaran Usia dan Usia Gestasi Sampel Plasenta Preeklampsia.	26
Tabel 2.	Karakteristik Sampel Plasenta Preeklampsia	27
Tabel 3.	Distribusi Lokasi dan Intensitas Ekspresi Antibodi LC3	28
Tabel 4.	Ekspresi LC3 Serta Lokasinya dan Derajat Preeklampsia	30

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Hipertensi pada kehamilan merupakan satu dari 3 penyebab resiko kematian maternal dan morbiditas janin, selain perdarahan dan infeksi. Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi hipertensi kehamilan yang dapat berkembang menjadi eklampsia berujung pada koma dan kematian, menyebabkan sekitar 14% angka kematian maternal (Say et al., 2014). Preeklampsia juga dikaitkan dengan pertumbuhan janin terhambat yang menyebabkan 13% kelahiran prematur di Amerika Serikat disertai dengan resiko pertumbuhan janin terhambat yang meningkat (McBride et al., 2015; Samadi et al., 1996). WHO memperkirakan kejadian kasus preeklampsia dengan komplikasi pada negara berkembang 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% - 16.7% (Osungbade & Ige, 2011; Weltgesundheits organisation, 2005).

Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak memperlihatkan adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklampsia di Indonesia, berbeda dengan insiden infeksi yang semakin menurun sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik (*POGI-PNPK*, 2016).

Preeklampsia (PE) merupakan salah satu komplikasi hipertensi kehamilan yang didiagnosa setelah usia kehamilan 20 minggu ditandai onset baru hipertensi (tekanan sistolik > 140 mmHg dan atau dengan tekanan diastolik > 90 mmHg dan proteinuria sebagai salah satu dari tanda-tanda edema, disertai meningkatnya agregasi platelet (*POGI-PNPK*, 2016). Jika tidak diobati, preeklampsia dapat berkembang menjadi eklampsia yang ditandai dengan hipertensi berat dan kejang, yang dapat berujung pada koma dan kematian (Say et al., 2014).

Meskipun penyebab utama preeklampsia masih belum jelas hingga saat ini, proses plasentasi abnormal dan gangguan plasenta diyakini memberikan implikasi pada kondisi preeklampsia. Plasenta merupakan organ vital dalam pemeliharaan dan perkembangan normal janin yang menyimpan catatan akurat kondisi prenatal bayi, merefleksikan kondisi intrauterin dan hasil janin pasca kelahiran. Hipertensi mempengaruhi plasenta secara signifikan baik secara

makroskopik maupun secara mikroskopis. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan yang menyeluruh pada jaringan plasenta (Sahay et al., 2016).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa aliran darah utero-plasental menurun pada kehamilan dengan gangguan hipertensi dan preeklampsia sehingga menyebabkan konstiksi pembuluh darah arteri fetus dan dikaitkan dengan perubahan plasenta baik secara makroskopik maupun mikroskopik. Dilaporkan pula peningkatan respon inflamasi berlebihan dan stres-oksidatif yang meningkat pada plasenta preeklampsia dibandingkan dengan plasenta dengan kehamilan normal (Crocker, 2007).

Autofagi merupakan proses degradasi intraseluler oleh lisosom dengan mengkonsumsi komponen sel melalui pembongkaran organel intraseluler, protein dan bagian dari sitosol milik sel sendiri untuk dapat bertahan hingga kondisi sel dan sekitarnya membaik. Respon autofagi ini penting untuk sejumlah proses fisiologi termasuk adaptasi terhadap kondisi hipoksia, kelaparan, dan pencegahan proses degeneratif (Mizushima et al., 2008). Peran autofagi pada kehamilan telah terbukti pada proses embryogenesis dan implantasi serta plasentasi (Nakashima et al., 2013). Gangguan autofagi pada plasenta yang hipoksia akan menyebabkan dangkalnya invasi trofoblats ekstravili sehingga menyebabkan tidak sempurna proses remodeling vaskular plasenta. Prosesnya yang tepat sangat penting dalam reproduksi sehingga bila terdapat inhibisi autofagi dapat memberikan efek plasentasi yang buruk sehingga berkontribusi terjadinya abortus spontan, gangguan remodeling vaskular dan gangguan invasi trofoblast pada kehamilan yang berperan terhadap patofisiologi terjadinya preeklampsia (Nakashima et al., 2019).

Aktivasi proses autofagi diperlihatkan dengan meningkatnya protein autofagi atau produk degradasi seperti Beclin-1-Phosphorylation (BECN1), p62 dan *microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3* atau disebut juga LC3. LC3 didistribusikan secara luas pada sitosol sel jaringan mamalia yang merupakan salah satu protein penanda utama dari pembentukan autofagosom (Klionsky et al., 2012).

Autofagi telah mulai diidentifikasi pada plasenta manusia dan dilaporkan meningkat aktivitasnya pada beberapa penelitian plasenta preeklampsia dan plasenta dengan kehamilan pertumbuhan janin terhambat (S.-Y. Oh et al., 2008).

Penelitian mengenai aktivitas autofagi pada plasenta manusia masih menjadi hal yang baru dan menarik banyak perhatian peneliti sehingga dapat

menjadi dasar penguatan teori patomekanisme yang terjadi pada preeklampsia serta diharapkan dapat menjadi acuan penelitian dan dapat dikembangkan menjadi dasar terapi. Penelitian-penelitian yang berkaitan dengan autofagi pada preeklampsia khususnya dengan menggunakan sampel plasenta masih terhitung sedikit dilaporkan di Indonesia, dan belum pernah dilakukan dengan menggunakan sampel dari Makassar. Oleh karena itu peneliti melakukan studi untuk menganalisis ekspresi aktivitas autofagi pada plasenta pasien penderita preeklampsia dengan menilai ekspresi protein LC3.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian: Apakah terdapat perbedaan tingkat ekspresi protein LC3 sebagai penanda autofagi pada plasenta preeklampsia dan plasenta preeklampsia gejala berat?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Menilai ekspresi protein LC3 sebagai penanda autofagi pada plasenta preeklampsia dan plasenta preeklampsia dengan gejala berat.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menentukan skor ekspresi protein LC3 pada plasenta ibu hamil preeklampsia.
2. Menentukan skor ekspresi protein LC3 pada plasenta ibu hamil preeklampsia dengan gejala berat.
3. Membandingkan skor ekspresi protein LC3 pada plasenta preeklampsia dan plasenta preeklampsia dengan gejala berat

## **I.4 Hipotesis**

Terdapat perbedaan ekspresi protein LC3 sebagai penanda autofagi antara plasenta preeklampsia dengan plasenta preeklampsia derajat berat, yaitu ekspresi LC3 lebih tinggi pada kelompok plasenta preeklampsia dibandingkan kelompok plasenta preeklampsia derajat berat.



## **I.5 Manfaat Penelitian**

### **I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu**

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi temuan baru, meningkatkan pemahaman dan wawasan ilmiah, memperkuat teori dasar mengenai patomekanisme autofagi serta mengungkap salah satu mekanisme dasar yang terjadi pada plasenta preeklampsia.
2. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar teori dari pengembangan penelitian-penelitian selanjutnya.

### **I.5.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar teori penanda autofagi pada preeklampsia sebagai temuan baru pada plasenta preeklampsia dan menjadi landasan penemuan dan pengembangan terapi sehingga mampu menurunkan tingkat kesakitan dan kematian akibat preeklampsia.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Preeklampsia

Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi hipertensi kehamilan yang terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu dan merupakan sindrom dengan karakteristik disfungsi plasenta dan menifestasi klinis berupa respon maternal akibat adanya inflamasi sistemik (Braunthal & Brateanu, 2019).

Frekuensi preeklampsia berkisar 2-7% pada wanita hamil nullipara dengan 75% memberikan onset ringan dan biasanya muncul pada akhir kehamilan atau mendekati intrapartum (Gustaaf, 2011). Kematian maternal terkait preeklampsia diperkirakan 10-15%. Studi di Singapore tahun 1999 hingga 2003 menunjukkan insiden preeklampsia dari 61.595 kelahiran sebesar 2.47 persen (1,518) dan preeklampsia derajat berat sebesar 0.97 persen (599) (Tan et al., 2006). Studi lain di Surabaya tahun 2015 memperlihatkan insiden preeklampsia dan eklampsia sebesar 91 kasus dengan faktor-faktor resiko seperti usia >35 tahun, kehamilan multipel, riwayat DM dan atau hipertensi sebelumnya serta riwayat obesitas (Setyorini et al., 2015).

Wanita hamil dengan riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya memiliki resiko tinggi mengalami preeklampsia atau eklampsia kembali (Wilson, 2003). Obesitas memberikan resiko tinggi untuk mengalami preeklampsia (Gustaaf, 2011).

Secara klinis preeklampsia dicirikan dengan adanya *new-onset* hipertensi dan proteinuria, yang terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu dengan manifestasi berkembang <34 minggu usia gestasi, >34 minggu usia gestasi, saat persalinan atau postpartum (Sibai, 2008). Manifestasi klinis berupa sindrom maternal (hipertensi dan proteinuria dengan atau tanpa gangguan multisistem) dan dapat disertai atau tanpa adanya sindrom fetal (pertumbuhan janin terhambat, berkurangnya cairan amnion, dan oksigenasi abnormal) (Gustaaf, 2011).

Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan yang baru terjadi (*new onset*) yang didefinisikan sebagai tekanan sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan diastolik  $\geq 90$  mmHg, dan proteinuria yaitu kadar protein urin  $\geq 0,3$  gr dalam 24 jam atau rasio protein terhadap kreatinin  $> 0,30$  dan hasil tes dipstik +1 (jika pemeriksaan kuantitatif tidak tersedia), dengan atau tanpa disertai gangguan sistem organ lainnya pada usia

kehamilan di atas 20 minggu. Sedangkan preeklampsia dengan gejala berat dapat ditegakkan dengan beberapa tanda yaitu tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 110$  mmHg, atau salah satu dari tanda berikut: trombositopenia, insufisiensi ginjal, fungsi hepar yang terganggu, edema pulmonal, dan gejala serebral atau penglihatan (Martadiansyah et al., 2019; *POGI-PNPK*, 2016).

Penyebab pasti dan patogenesis preeklampsia sampai saat ini masih kontroversi, belum dapat diterangkan dengan jelas sehingga pengobatan definitif belum ada (Say et al., 2014). Patogenesis preeklampsia dihubungkan dengan insufisiensi plasenta dimana terjadi disfungsi sel endotel dan invasi sel sitotrofoblast yang tidak adekuat pada dinding uterus yang ujungnya berakhir dengan disfungsi endotelial maternal yang luas (Gustaaf, 2011). Banyak peneliti berpendapat bahwa disfungsi endotel memainkan peranan penting dalam patogenesisnya. Penyebab dari disfungsi endotel adalah multifaktorial. Stress oksidatif, paparan sitokin inflamasi, dan hiperkolestrolemia merupakan beberapa penyebab disfungsi endotel (Simbolon, 2014).

## **II.2 Plasenta**

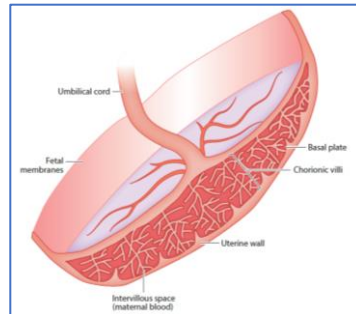
Selama kehamilan plasenta merupakan organ fetomaternal yang menghubungkan ibu dan bayi melalui tali pusat dan menyokong perkembangan fetus dengan mentransportasikan oksigen, nutrisi, dan hasil pembuangan metabolisme (Maltepe & Fisher, 2015). Plasenta merupakan organ vital dalam pemeliharaan dan perkembangan normal janin yang menyimpan catatan akurat kondisi prenatal bayi, merefleksikan kondisi intrauterin dan hasil janin pasca kelahiran. (Sahay et al., 2016)

### **II.2.1 Anatomi dan Histologi Plasenta**

Struktur plasenta yaitu tali pusat, membran fetal termasuk amnion dan korion, banyak vili plasenta, dan "*basal plate*" yang menghubungkan myometrium dari uterus maternal (Benirschke et al., 2012).

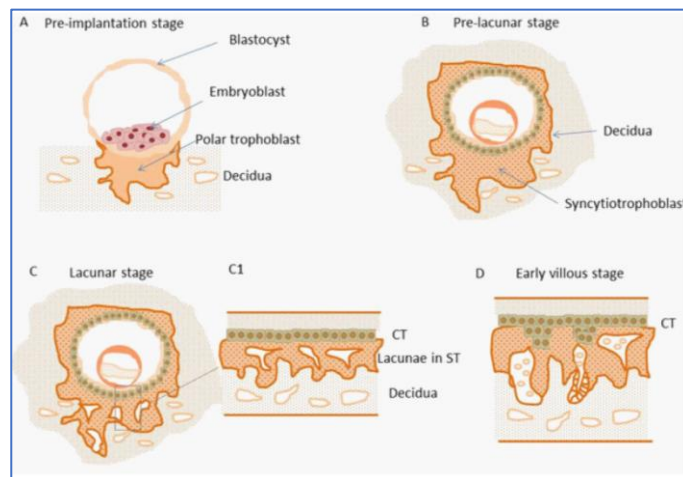
Pada persalinan aterm, plasenta yang dilahirkan berbentuk cakram dengan ukurannya dapat mencapai diameter 22 cm, tebal 2,5 cm, dan berat sekitar 450-500 gram (Avagliano, Massa, et al., 2013). Plasenta berkembang melalui proses seluler yang dinamis seperti proliferasi, differensiasi, dan kematian trophoblast invasif (Benirschke et al., 2012), tersusun oleh banyak sel dengan jenis yang beragam yang menyatu serta melibatkan plasentasi normal dan perkembangan

fetal. Namun demikian perkembangan abnormal plasenta akibat disfungsi trophoblast dapat menyebabkan penyakit ginekologi berat hingga malformasi pada fetus (Benirschke et al., 2012; Moore, 2013).



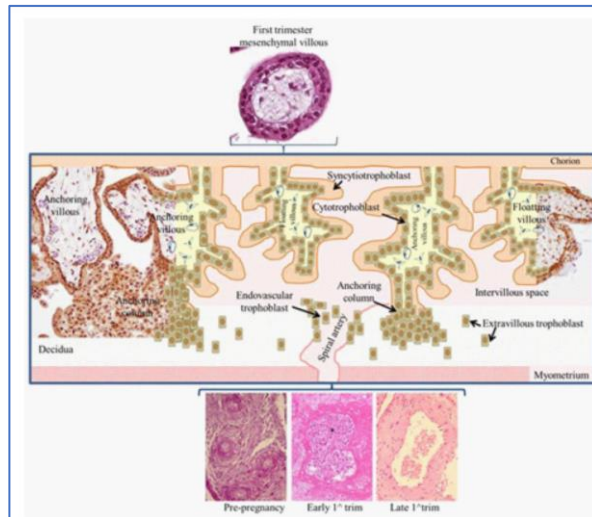
Gambar 1. Plasenta manusia berbentuk cakram. Vili korionik tempat pertukaran udara, nutrisi dan hasil pembuangan metabolisme (Maltepe & Fisher, 2015).

Trophoblast berkembang menjadi jaringan plasenta yang akan mengsekresikan sitokin sehingga memungkinkan kehamilan dapat dipertahankan. Plasenta berasal dari trophoblast dari lapisan luar blastosit pada fase awal kehamilan. Sebagian sel trophoblast terus menembus bagian dalam lapisan endometrium mendekati lapisan basal endometrium dimana terdapat ujung pembuluh spiralis, kemudian terbentuk lakuna yang berisi plasma ibu (Avagliano, Massa, et al., 2013; Maltepe & Fisher, 2015).



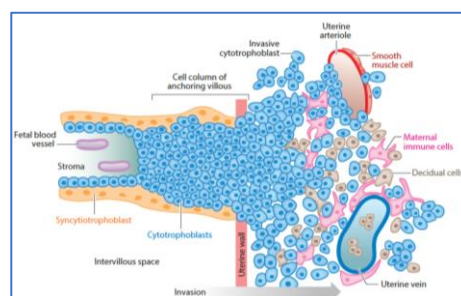
Gambar 2. Perkembangan awal pembentukan plasenta (Avagliano, Massa, et al., 2013).

Sitotrophoblast berdiferensiasi menjadi sel trophoblast ekstravili yang memiliki kemampuan invasi sehingga masuk ke desidua maternal, melakukan perlekatan dan infiltrasi ke matriks ekstraseluler endometrium dan merombak arteri spiralis membentuk trophoblast endovaskuler sehingga terbentuk sirkulasi primitif maternal pada plasenta (Moore, 2013; Avagliano, Massa, et al., 2013).



Gambar 3. Plasenta awal kehamilan (Avagliano, Massa, et al., 2013).

Proses invasi trofoblas selanjutnya akan mencapai lapisan miometrium terjadi pada kehamilan 14-15 minggu dan saat ini perkembangan plasenta telah lengkap, dan lakuna yang terbentuk akan menjadi ruang intervilli (Avagliano, Massa, et al., 2013). Lapisan sel-sel multinuklear sinsitiotrofoblast melapisi proyeksi yang berbentuk menyerupai jari-jari ke vili khorionik. Sel sitotrofoblast dan membantu tertanamnya plasenta ke uterus dan menginvasi arteri spiralis maternal, menginduksi apoptosis sel-sel endotel dan berdiferensiasi menjadi sel endotel (Maltepe & Fisher, 2015). Pada akhir perkembangan vili plasenta tersusun dari lapisan endotel kapiler fetal, jaringan ikat longgar mengelilingi pembuluh vili fetal, lapisan sitotrofoblastik vili, dan lapisan sinsitiotrofoblastik vili. Keempat lapisan ini membentuk pembatas plasenta (*placental barrier*) sebagai tempat pertukaran nutrisi, transfer molekul dan gas dari darah ibu ke darah janin (Avagliano, Massa, et al., 2013).



Gambar 4. Gambaran skematik *basal plate* plasenta yang menunjukkan komponen seluler *anchoring villous* dan hubungannya dengan bagian maternal (Maltepe & Fisher, 2015).

Fungsi plasenta melibatkan proses transfer molekul dari ibu ke anak, melalui proses difusi, yaitu perpindahan molekul dari larutan yang berkonsentrasi tinggi ke larutan yang berkonsentrasi rendah melalui membran semi-permeabel.

Proses difusi terbagi menjadi difusi aktif yang terdiri dari reaksi enzimatik dan pinositosis, dan difusi pasif yang terdiri dari difusi sederhana dan difusi dengan media (Zakowski & Geller, 2014). Vaskularisasi yang luas di dalam vili dan perjalanan darah ibu dalam ruang intervilius yang relatif pelan memungkinkan pertukaran O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub> antara darah ibu dan janin melalui difusi pasif. Saturasi dalam ruang intervilius sebesar 90 – 100% dan PO<sub>2</sub> sebesar 90 – 100 mmHg, eritrosit janin mengambil oksigen dengan saturasi 70% dan PO<sub>2</sub> 30 – 40 mmHg, pada keadaan ini sudah memadai untuk memenuhi kebutuhan janin (Donnelly & Campling, 2014).

Plasenta merupakan organ yang memiliki banyak fungsi dalam satu organ, yaitu fungsi organ paru-paru mengatur pertukaran gas, fungsi organ gastrointestinal untuk nutrisi, fungsi organ ginjal sebagai pengatur keseimbangan cairan dan sisa hasil metabolisme, serta fungsi endokrin sebagai tempat pembuatan hormon-hormon, khususnya korionik gonadotropin, korionik somatomotropin (*placental lactogen*), estrogen, progesterone, dan hormon steroid dan peptida ke dalam sirkulasi maternal dan fetal. Progesterone yang dikeluarkan berfungsi mempertahankan kehamilan dengan menghambat kontraksi uterus (Donnelly & Campling, 2014).

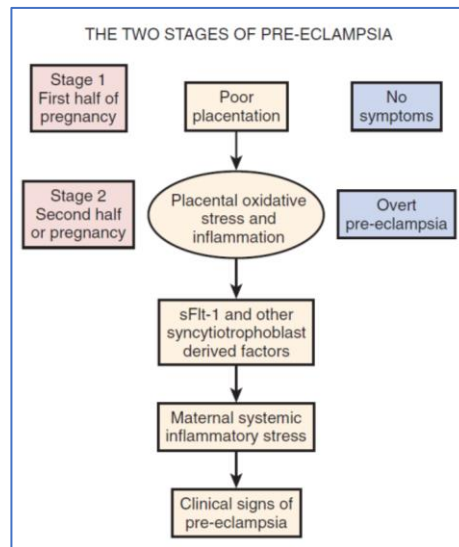
## **II.2.2 Peran plasenta pada Preeklampsia**

Plasenta menjadi cerminan yang menggambarkan status intrauterin fetus sehingga pada kondisi preeklampsia dapat tergambar secara makroskopis maupun pada pemeriksaan mikroskopis kondisi intrauterin (Sahay et al., 2016). Hampir semua kasus preeklampsia berakhir setelah kelahiran karena lahirnya plasenta. Lahirnya bayi saja belum cukup untuk mengatasi preeklampsia, dan gejala akan mereda setelah plasenta dilahirkan (Ezeigwe et al., 2018).

Preeklampsia dikaitkan sangat erat dengan buruknya proses plasentasi di trimester pertama yaitu dangkalnya invasi sel sitotrofoblast sehingga tidak mampu menginvasi arteri spiralis myometrium dengan adekuat. Proses remodeling arteri spiralis terganggu, oksigenasi pada plasenta terganggu dan menyebabkan iskemia serta peningkatan stres oksidatif pada keadaan perfusi yang berkurang. Faktor genetik dapat ikut berkontribusi pada pathogenesis plasentasi (Gustaaf, 2011).

Kehamilan menyebabkan respon inflamasi sistemik dengan stimulasi berasal dari debris sinsitiotrofoblast yang masuk ke sirkulasi maternal. Debris ini terdiri dari mikropartikel membran sel sinsitiotrofoblas dan fragmen sitokeratin

yang merupakan faktor pro-inflamasi dan sepertinya menjadi penyebab pada meningkatnya stres oksidatif. (Hung et al., 2002) Respon inflamasi sistemik yang meningkat pada keadaan kehamilan normal, menjadi lebih hebat lagi pada keadaan preeklampsia dimana respon imun sudah mencapai tahap dekompensasi (Gustaaf, 2011).



Gambar 5. Stres oksidatif plasenta dan inflamasi sistemik maternal menjadi 2 peristiwa utama penyebab preeklampsia (Gustaaf, 2011).

Pelepasan faktor angiogenik endogen pada sel endotel, yaitu VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang menstabilkan sel endotel pada pembuluh darah dan PLGF (*placental growth factor*) yang berperan pada angiogenesis dan memelihara endotel, bila dalam jumlah yang berlebihan dapat berefek merusak endotelial maternal dan sistemik yang luas sehingga menyebabkan abnormalitas pada endotel berupa vasokonstriksi pada seluruh tubuh (Gustaaf, 2011).

Defek pada plasenta pasien preeklampsia memperlihatkan mekanisme kompensasi dimana sejumlah besar trofoblast vili terdampak buruknya plasentasi akan menginduksi gangguan sistemik pembuluh darah maternal meskipun masih terdapat bagian plasenta lain yang mampu mendukung pertumbuhan janin (Huppertz, 2018). Selain itu dilepaskannya material apoptotik trofoblast ke sirkulasi maternal bila diiringi oleh kemampuan ibu yang rentan dalam metabolisme material tersebut, akan mengakibatkan material ini tertahan di pembuluh darah kapiler yang dapat menjadi nekrosis sekunder sehingga mengaktifasi sistemik dan defek pembuluh darah ibu (Huppertz et al., 1998).

Secara makroskopis dapat ditemukan berat, luas dan diameter plasenta pasien preeklampsia yang lebih rendah dibandingkan dengan plasenta kehamilan

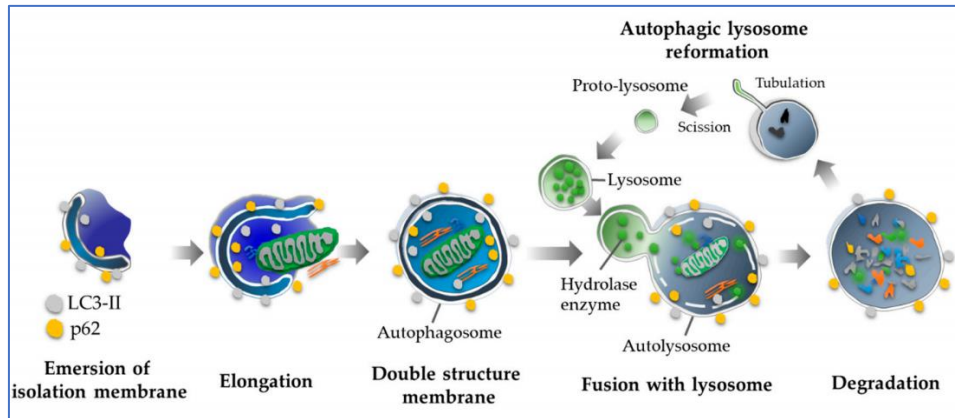
normal serta gambaran infark dan kalsifikasi (Paules, Youssef, Rovira, Miranda, et al., 2019). Pada pemeriksaan histopatologi tampak lesi vaskular pada bagian maternal plasenta secara signifikan yaitu peningkatan simpul sinsitial (*syncytial knots*) pada villi chorialis sebagai akibat dari malperfusi uteroplasenta, fibrinoid nekrosis yaitu terganggunya villus dan dinding pembuluh arteri spiralis oleh fibrin disertai pelebaran pembuluh darah dengan atau tanpa aterosklerosis akut (ditandai kehadiran makrofag berbuih) dan trombosis luminal, villi mengalami hyalinisasi akibat hipovaskularisasi, fibrosis stroma, dan kalsifikasi. Dapat pula tampak gambaran korioamnionitis sebagai respon inflamasi yaitu kehadiran leukosit polimorfonuklear yang menginfiltrasi lempeng subkorionik yang dapat menyebar ke korion, amnion, hingga membentuk mikroabses dan nekrosis epitel amnion (Paules, Youssef, Rovira, Crovetto, et al., 2019; Simbolon, 2014; Vinnars, 2013).

### II.3 Autofagi

Autofagi disebut juga kematian sel tipe II (Gozuacik & Kimchi, 2004) merupakan proses degradasi intraseluler melalui pembentukan autofagosom dan bergabung dengan lisosom untuk mengonsumsi komponen sel melalui pembongkaran organel intraseluler, protein dan bagian dari sitosol milik sel sendiri untuk dapat bertahan hingga kondisi sel dan sekitarnya membaik. Kata autofagi berdasarkan Bahasa latin yaitu “memakan diri sendiri” (*self-eating*). (Klionsky, 2007). Respon autofagi ini penting untuk sejumlah proses fisiologi termasuk adaptasi terhadap kondisi hipoksia, kelaparan, dan pencegahan proses degeneratif (Mizushima et al., 2008).

Seiring dengan berkembangnya pemahaman mengenai autofagi, selain untuk menghasilkan nutrisi dan energi serta sebagai respon adaptif terhadap tekanan yang beragam, autofagi juga menjadi salah satu bentuk perlindungan terhadap adanya agregasi protein-protein yang terbentuk namun tidak sesuai lipatannya (*misfolded protein*) (Reggiori et al., 2012).





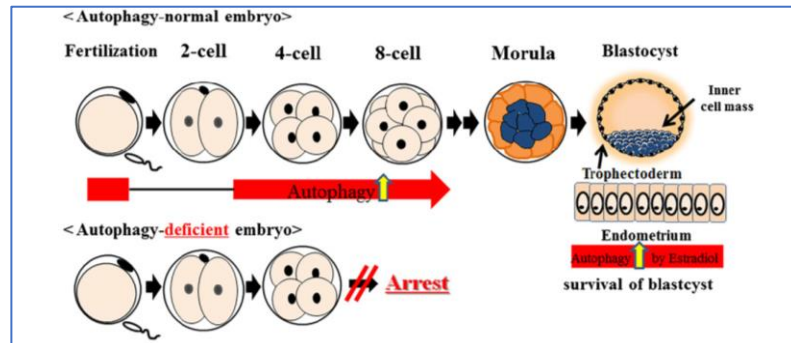
Gambar 6. Tahapan autofagi (Nakashima et al., 2019).

Ada lima tahapan dalam proses autofagi (Gambar 4). Sebuah membran pemisah masuk ke dalam sitoplasma melalui kompleks PI3K. Setelah melakukan pemanjangan, membran akan menutup dan terbentuklah autofagosom yang terdiri dari membran ganda. Pada akhirnya, autofagosom akan menghasilkan autolisosom melalui penggabungan dengan lisosom dan mencerna komponen membran bagian dalam. Selanjutnya terjadilah degradasi dan terbentuk lisosom setelah komponen membran proto-lisosomal terdaur ulang (Nakashima et al., 2019). Pada kondisi tertentu autofagosom dapat secara selektif mengisolasi dan mendegradasi retikulum endoplasma, peroksisom endosom, lisosom, droplet lemak, granul sekretori, agregat sitoplasma, ribosom, protein dan virus. Sebagai contoh, salah satu bentuk autofagi yang selektif mendegradasi mikroba, disebut juga xenofagi merupakan mekanisme selektif yang mengeleminasi pathogen yang masuk di dalam sel (Mizushima & Komatsu, 2011).

### II.3.1 Autofagi pada kehamilan

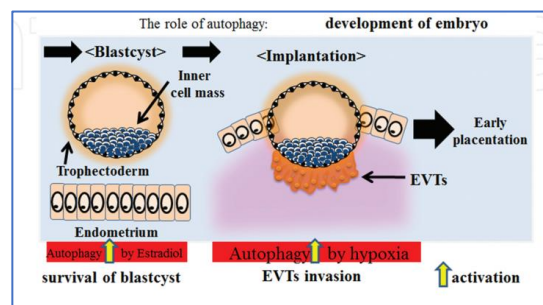
Autofagi telah berlangsung pada tahap embriogenesis yang diinduksi pada oosit yang telah dibuahi dalam waktu 4 jam setelah pembuahan (Tsukamoto et al., 2008). Transisi oosit-menjadi-embrio melibatkan banyak proses yaitu sintesis protein, degradasi dan sintesis RNA dan perombakan organel. Terdapat banyak protein maternal yang disimpan di oosit yang akan diberikan kepada zigot (embrio yang telah terbuahi), dimana sejumlah besar protein ini akan terdegradasi dan disintesis kembali dengan untaian kode protein baru (F. Aoki et al., 1997). Oosit yang terbuahi dan menunjukkan aktivitas autofagi secara sempurna pada tahap pembelahan menjadi dua sel mampu melanjutkan tahap fertilisasi selanjutnya hingga menjadi morula dan kemudian blastosit, sedangkan oosit yang tidak mampu mendegradasi dan mengeleminasi protein maternal berlebih melalui

autofagi menunjukkan ketidakmampuan melanjutkan tahap fertilisasi dan terhenti pada tahap pembelahan dari 4 sel menjadi 8 sel (Rezeck Nunes et al., 2019; Tsukamoto et al., 2008).



Gambar 7. Autofagi pada embryogenesis. (Nakashima et al., 2017).

Penelitian pada mencit memperlihatkan autofagi membantu kelangsungan hidup blastosit dengan pemberian estradiol (E2). Selanjutnya, invasi extravillous trofoblas, yang penting untuk plasentasi normal ditunjang dengan pengaktifan autofagi pada kondisi hipoksia (Nakashima et al., 2017; Rezeck Nunes et al., 2019).

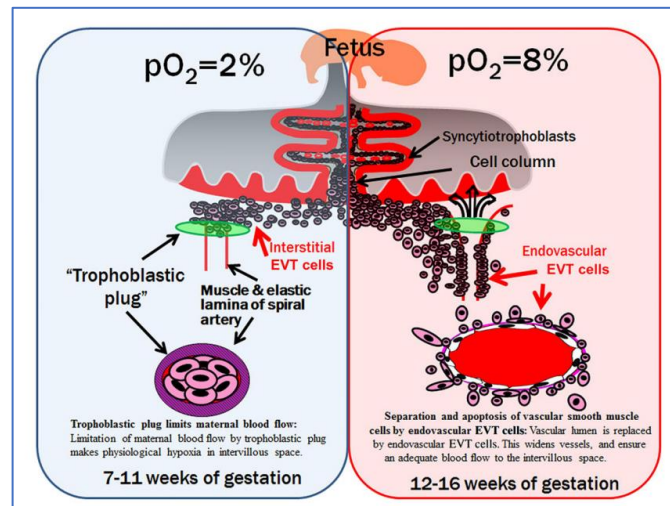


Gambar 8. Peran autofagi pada kelangsungan blastosit hingga proses implantasi (Rezeck Nunes et al., 2019).

Salah satu gangguan autofagi yaitu defek fungsional pada Ambra1 (*activating molecule in beclin1-regulated autophagy*) menyebabkan kematian embrio melalui defek perkembangan neural pada otak tengah/otak belakang dengan atau tanpa spina bifida (Maria Fimia et al., 2007). Dengan demikian autofagi memegang peranan penting pada perkembangan embryonal (Nakashima et al., 2019).

Sel punca trofoblast pada manusia akan berdiferensiasi menjadi dua jenis sel: trofoblast vili dan trofoblast ekstravili. Trofoblast yang menginvasi disebut sel trofoblast ekstravili interstisial akan bermigrasi ke endometrium yang telah mengalami reaksi desidua dan sel trofoblast ekstravili endovaskular akan bermigrasi di sepanjang lumen arteriol spiralis (Zhou et al., 1997). Agregat sel

trofoblast endovaskular pada lumen pembuluh darah akan membentuk gumpalan trofoblast (*trophoblast plug*) sehingga kadar oksigen sekitarnya menjadi rendah dan memungkinkan perkembangan embrio dan plasenta pada kondisi hipoksia fisiologis tersebut (Huppertz, 2007). Sel-sel trofoblast ekstravili ini dapat menginvasi hingga ke desidua maternal hanya bila kondisi sulit seperti konsentrasi oksigen yang sangat rendah (2-5% O<sub>2</sub>) dan konsentrasi glukosa rendah (1mM) hingga minggu ke 11 usia kehamilan (Jauniaux et al., 2005; Tuuli et al., 2011). Trofoblast akan berlanjut menginvasi uterus dan setelah minggu ke 12 kehamilan, sel-sel trofoblast ekstravili akan menginvasi arteri spiralis uterus menggantikan sel-sel endotel arteri spiralis dan bersama-sama mendegradasikan sel-sel otot polos tunika media (Saito & Nakashima, 2013). Proses perombakan arteri spiralis ini penting untuk memungkinkan perfusi plasenta yang baik (Saito & Nakashima, 2014).



Gambar 9. Proses plasentasi pada awal kehamilan. Sel trofoblast ekstravili interstitial menginvasi ke bagian maternal dan terbentuk gumpalan trofoblast (*trophoblast plug*) sehingga terjadi kondisi hipoksia fisiologis pada ruang intervili (Huppertz, 2007; Nakashima et al., 2017).

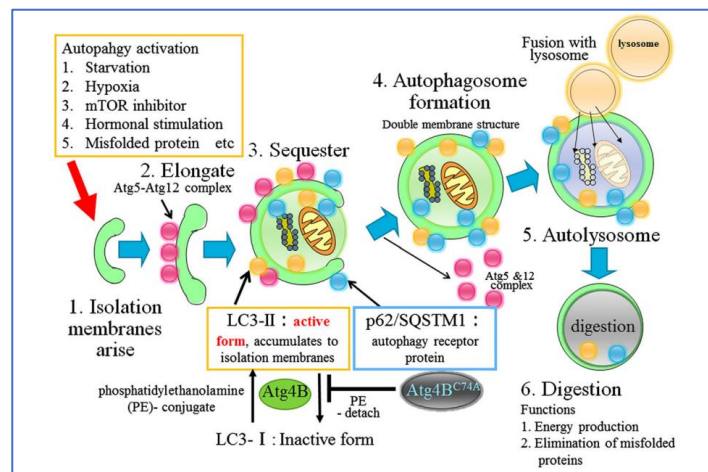
### II.3.2 Autofagi pada plasenta Preeklampsia

Hipotesis terkait etiologi preeklampsia salah satunya adalah invasi trofoblast yang dangkal dan gangguan perombakan vaskular berakibat buruknya plasentasi (Saito & Nakashima, 2014). Fungsi trofoblast pada kondisi hipoksia tidak maksimal jika autofagi sel trofoblast ekstravili tidak sempurna. Penghambatan autofagi pada trofoblas di awal kehamilan akan berakibat tidak optimalnya fungsi vilus extratrofoblast sehingga menginduksi plasentasi yang buruk. Selanjutnya, plasentasi yang buruk dan abnormalitas bentuk vili

menciptakan kondisi hipoksia yang buruk pada plasenta sehingga meningkatkan sekresi anti-angiogenik dari vili, salah satunya sENG (soluble endoglin) (Nakashima et al., 2019) yang dapat berefek merusak endotelial maternal dan sistemik yang luas sehingga menyebabkan abnormalitas pada endotel berupa vasokonstriksi pada seluruh tubuh (Gustaaf, 2011).

### II.3.3 Microtubule-associated Protein 1 Light Chain 3

LC3 (Microtubule-associated Protein 1 Light Chain 3) merupakan salah satu protein struktural membran autofagosom yang digunakan secara luas untuk mendeteksi autofagi (Klionsky, 2007).



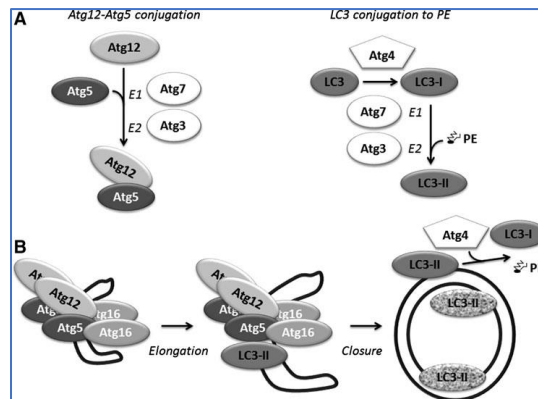
Gambar 10. Autofagi pada sel mamalia (Nakashima et al., 2017).

Ketika sel mengalami stimulasi (kehabisan nutrisi, hipoksia, inhibitor mTOR, stimulasi hormonal, dan rangsangan lainnya) proses autofagi akan teraktivasi oleh induksi kompleks protein kelas III PI3K/ Vps34, Beclin-1, Ambra1, Vps15 dan Atg14L (Hamacher-Brady, 2012) yang selanjutnya akan menyebabkan terpisahnya substrat sitosol oleh dan terbentuklah membran pemisah yang memanjang, berfusi dan menjadi dua lapisan membrane autofagosom (Hamacher-Brady, 2012; Nakashima et al., 2017).

Protein LC3-I (bentuk inaktif) akan dibelah oleh autofagin Atg4 sehingga terbentuklah bentuk aktif LC3-II pada sitosol yang diaktivasi lagi oleh Atg7 dan berkonjugasi dengan fosfatidylethanolamine dan kemudian menyusun membran autofagosom dan berakumulasi di membran luar, sedangkan LC3-II yang berada di bagian dalam membran autofagosom akan didegradasi oleh enzim hidrolase (Kabeya et al., 2000; Hamacher-Brady, 2012).

LC3-II yang terlokalisasi pada membran autofagosom menjadi penanda aktivitas autofagi. Molekul ini memiliki berat 30 kDa, merupakan homolog Atg8p

(*Autophagy related protein 8*) dari ragi yang esensial dalam proses autofagi (Kabeya et al., 2000).



Gambar 11. Sistem konjugasi yang terlibat dalam pembentukan autofagosom (Hamacher-Brady, 2012).

Selanjutnya autofagosom akan bergabung dengan lisosom sehingga menghasilkan degradasi dari komponen sitoplasma menggunakan enzim lisosomal hidrolase. Proses ini untuk mendapatkan energi atau mengeliminasi protein yang salah terbentuk (*misfolded protein*) (Nakashima et al., 2017).

Protein p62 merupakan substrat selektif autofagi dan reseptor penanda produk degradasi autofagi. Protein ini ditemukan dalam badan inklusi seluler bersama dengan protein poliubiquitinasi dan dalam agregat protein sitosol (Pankiv et al., 2007). Terbentuknya badan inklusi setelah pengenalan protein salah lipat berlanjut dengan proses degradasi oleh proteasome (Johansen & Lamark, 2011). Sehingga akumulasi badan inklusi p62 dikaitkan dengan kondisi stress akibat protein salah lipat yang akan menginduksi autofagi (Szeto et al., 2006). Protein ini juga ditemukan terakumulasi pada penyakit neurodegeneratif dan proteinopathy hati yang menandakan inhibisi autofagi pada penyakit tersebut (Kuusisto et al., 2001). Tampak pula protein p62/*sequestosome* (protein yang didegradasikan oleh autofagosom) secara signifikan berkurang dimana ekspresi LC3 meningkat pada sel trofoblast ekstravili plasenta preeklampsia yang menandakan aktivitas autofagi meningkat pada plasenta pasien preeklampsia (Akaishi et al., 2014).

Ekspresi mRNA LC3 atau ekspresi protein LC3 secara signifikan meningkat pada plasenta pasien dengan preeklampsia gejala berat dibandingkan dengan plasenta kehamilan normal. (Hashimoto et al., 2008; S. Oh & Roh, 2017). Aktivasi autofagi juga diekspresikan pada vilous trofoblast plasenta preeklampsia dengan pertumbuhan janin terhambat (Melland-Smith et al., 2015). Penelitian lainnya memperlihatkan peningkatan jumlah titik LC3 pada villous trofoblast yang diobservasi dari plasenta pasien preeklampsia dengan pertumbuhan janin

terhambat (PJT) dibandingkan dengan plasenta kehamilan normal (Hashimoto et al., 2008).

Aktivitas autofagi selain terlihat oleh akumulasi protein LC3 dapat pula dinilai pada pemeriksaan beclin-1 pada plasenta preeklampsia dengan metode bervariasi yaitu pemeriksaan imunohistokimia, pemeriksaan mikroskopik elektron ditandai dengan hadirnya autofagosom pada sitoplasma trofoblast, pemeriksaan PCR dan metode imunofluoresensi dimana bila terdapat ekspresi beclin-1 secara difus yang terlokalisasi di sitoplasma sel-sel trofoblast, menandakan induksi aktivitas autofagi meningkat (Akaishi et al., 2014; S.-Y. Oh et al., 2008).

## II.4 Kerangka Teori

