

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklampsia merupakan penyakit yang sering terjadi pada masa kehamilan. Di negara maju, angka kejadian preeklampsia berat sebesar 6-7%. Di negara-negara berkembang, kejadian preeklampsia berat dan eklampsia terjadi dengan angka kejadian 4-18% pada beberapa negara bagian Afrika. Pada preeklampsia berat, intensitas respon inflamasi sistemik lebih berat dengan peningkatan secara signifikan pada sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi dibandingkan dengan kehamilan dengan normotensi. Pelepasan faktor plasenta ke dalam sirkulasi ibu merupakan salah satu hal yang penting yang mendasari etiologi dan patofisiologi preeklampsia berat meskipun proses yang lebih spesifik masih belum dipahami sepenuhnya. Faktor plasenta termasuk faktor angiogenik, komponen sistem renin-angiotensin dan sitokin inflamasi dapat memicu disfungsi vaskular dan inflamasi pada ibu. (Ajuzieogu, 2011; Asha, 2017)

Patogenesis preeklampsia berat adalah pelepasan faktor plasenta ke dalam sirkulasi ibu yang menginduksi lingkungan inflamasi pada ibu. Salah satu faktor tersebut adalah fraktalkin (CX3CL1), kemokin pro-inflamasi, yang diekspresikan dalam sinsitiotrofoblas plasenta manusia. Fraktalkin, juga dikenal sebagai neurotactin, adalah satu-satunya anggota famili kemokin CX3C. CX3CL1 adalah protein besar yang terdiri dari 373 asam amino yang diekspresikan sebagai molekul terikat membran. Kadar fraktalkin akan meningkat pada preeklampsia berat. Secara keseluruhan, penelitian menunjukkan peningkatan regulasi fraktalkin di unit uteroplasenta sebagai respons terhadap kondisi inflamasi (August dan Sibai, 2021; Badan Pusat Statistik, 2013).

Peningkatan regulasi fraktalkin plasenta dapat meningkatkan perekrutan leukosit ibu pada PEB. Dengan cara ini, fraktalkin plasenta dapat berkontribusi pada aktivasi monosit ibu dan limfosit Th1, jenis sel dominan yang memediasi kaskade inflamasi pada wanita dengan preeklampsia berat. Aktivasi leukosit oleh faktor-faktor plasenta, menyebabkan pro-inflamasi uteroplasenta berlebihan yang persisten pada preeklampsia berat (Badan Pusat Statistik, 2013; FIGO, 2019).

Ada peran fraktalkin terhadap angiogenesis sehingga fraktalkin menjadi salah satu faktor angiogenesis selain *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *placental growth factor* (PlGF) yang membedakan antara kehamilan normal dan preeklampsia. Kadar fraktalkin dan sFlt-1 lebih tinggi pada kelompok preeklampsia, sedangkan kadar PlGF lebih rendah pada kelompok preeklampsia dibandingkan kehamilan normal. sFlt-1 dikenal sebagai salah satu biomarker dalam prediksi preeklampsia, bersama dengan PlGF. Kadar serum sFlt-1 yang tinggi pada trimester kedua diamati pada wanita yang mengalami preeklampsia, dengan kadar tertinggi 5 minggu sebelum timbulnya preeklampsia secara klinis. PlGF sangat berguna pada trimester pertama dalam skrining bagi wanita yang berisiko mengalami preeklampsia, dan pada trimester ketiga dapat mengindikasikan wanita yang kemungkinan memerlukan persalinan dalam 2 minggu ke depan karena preeklampsia. Sementara itu, fraktalkin belum banyak diteliti (Szewczyk *et al.*, 2021). Pengukuran kadar fraktalkin serum dan ekspresi fraktalkin plasenta serta luaran pada bayi menjadikan fraktalkin tidak hanya berpotensi sebagai marker yang dapat berguna untuk memprediksi kejadian preeklampsia namun juga memprediksi prognosis luaran bayi.

Di Indonesia sampai saat ini belum banyak penelitian ataupun publikasi data yang menganalisis antara ekspresi fraktalkin pada preeklampsia berat dengan komplikasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

1.2 Rumusan Masalah



1. Bagaimana hubungan antara kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi?

2. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hubungan antara kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

H1 : Terdapat hubungan antara kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi serta mengetahui peran fraktalkin dalam pathogenesis preeklampsia berat yang dapat kemudian dapat mengetahui efeknya untuk prognostik kasus kedepannya

1.4.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar fraktalkin serum dan plasenta pada kehamilan normal
- b. Mengukur kadar fraktalkin serum dan plasenta pada preeklampsia berat dengan komplikasi
- c. Membandingkan kadar fraktalkin serum dan plasenta antara kehamilan normal dan preeklampsia berat dengan komplikasi

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat akademis

Dapat memberikan informasi tambahan dan data penelitian awal di Indonesia dalam bidang obstetri terkait hubungan antara kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi. Memberikan informasi, pengetahuan, dan pemahaman yang dapat dijadikan landasan untuk penelitian lebih lanjut.

1.5.2 Manfaat Klinis

Sebagai dasar teori yang dapat digunakan sebagai dasar terapan praktik klinis dalam pengambilan keputusan klinis kepada pasien khususnya pasien dengan preeklampsia berat dengan komplikasi

1.5.3 Manfaat praktis

Sebagai masukan ilmiah berbasis bukti (*evidence-based*) dalam pengembangan penelitian di bidang obstetri terkait hubungan kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi. Apabila terbukti, maka hasil penelitian ini dapat menjadi masukan terhadap pedoman diagnosis dan penatalaksanaan yang sudah ada. Memberikan data empiris mengenai hubungan kadar fraktalkin serum dan plasenta dan preeklampsia berat dengan komplikasi sehingga dapat dijadikan literatur edukasi pada masyarakat



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah sebuah penelitian analitik observasional dengan desain case control yaitu jenis penelitian yang menekankan pada waktu pengukuran/observasi data variabel independen dan dependen hanya dalam satu kali pengukuran. Penelitian ini bertujuan untuk perbandingan fraktalkin plasenta sebagai biomarker pada preeklampsia berat dengan komplikasi. Tujuan penelitian dicapai melalui observasi kasus yang dibantu pemeriksaan penunjang, namun tanpa adanya intervensi eksperimental. Penelitian observasional adalah penelitian dimana peneliti hanya melakukan pengamatan tanpa melakukan intervensi terhadap subjek penelitian. Analitik adalah suatu penelitian yang menggali bagaimana dan mengapa fenomena kesehatan itu terjadi.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dimulai dari Maret 2023- Maret 2024 atau sampai dengan jumlah sampel terpenuhi. Penelitian dilakukan di:

1. Kamar Bersalin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
2. Kamar Bersalin RSPTN. UNHAS Makassar
3. Kamar Bersalin RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar
4. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
5. Laboratorium NECHRI Lt. 6 Universitas Hasanuddin

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah pasien ibu hamil dengan preeklampsia berat dengan komplikasi di kamar bersalin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN UNHAS Makassar dan ibu dengan kehamilan normal di kamar bersalin RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar.

2. Sampel

Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dari populasi yang dijangkau dengan metode *consecutive sampling* dengan sampel minimum yang dihitung berdasarkan formula sampel minimum. Data yang diambil diekstraksi ke dalam bentuk penelitian dan dianalisis menggunakan komputer.

3. Besar sampel

Besar sampel minimum ditetapkan berdasarkan dengan rumus estimasi besar sampel satu proporsi adalah X dengan perhitungan :

$$n = \frac{Z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

n = jumlah sampel masing-masing kelompok

P = 1/2 (P₁ + P₂) = 0,3

P₁ = proporsi efek yang diteliti = 0,4 (Tranquili et al., 2016)

P₂ = proporsi efek standar (kelompok kontrol) = 0,179

Z_α = 1,96 Z_β = 0,842



Umlah perkiraan besar sampel minimal yang akan diteliti adalah:

$$n = \frac{Z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n = \frac{[1,96\sqrt{2(0,3 \times 0,7)} + 0,842\sqrt{(0,4 \times 0,6) + (0,2 \times 0,8)}]^2}{(0,4 - 0,179)^2}$$

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{[1,96\sqrt{0,361662} + 0,842\sqrt{0,2 + 0,1}]^2}{(0,22)^2} \\
 n &= \frac{[1,96 \times 0,6 + 0,842 \times 0,5]^2}{0,0484} \\
 n &= \frac{[1,17 + 0,4]^2}{0,0484} \\
 n &= \frac{2,46}{0,048} \\
 n &= 50
 \end{aligned}$$

Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel di atas, maka didapatkan besar sampel minimal sebanyak 50 sampel. Perbandingan antara kelompok kontrol (kehamilan normal) dan kelompok kasus (kehamilan PEB dengan komplikasi) adalah 1:1. Sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 100 sampel.

2.4 Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi :

- a. Memenuhi Kriteria (salah satu dari kriteria berikut):
 - Wanita normotensif dengan kehamilan usia kehamilan > 20 minggu yang tidak memiliki komplikasi medis, obstetri atau bedah
 - Kehamilan PEB dengan komplikasi : Kehamilan usia >20 minggu dengan TD sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada 2 kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama, disertai dengan salah satu gejala dan gangguan lain yaitu :
 1. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter
 2. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
 3. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali atau nyeri di daerah epigastrik/regio kanan atas abdomen.
 4. Edema paru
 5. Gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus
 6. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion. Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV). Restriksi pertumbuhan janin (FGR) didefinisikan sebagai berat lahir kurang dari 10 persentil.

Ditambah dengan adanya satu atau lebih komplikasi preeklampsia, baik komplikasi preeklampsia pada ibu antara lain: sindrom HELLP, eklampsia, gagal jantung, kardiomiopati peripartum, edema paru, stroke, gangguan ginjal ,maupun komplikasi preeklampsia pada janin antara lain : Intrauterine Uterine Growth Restriction (IUGR), kelahiran prematur, Intrauterine Fetal Death (IUFD)
- b. Kehamilan tunggal dan gemelli
- c. Persalinan dengan pervaginam dan seksio caesaria
- d. Usia kehamilan > 20 minggu
- e. Inpartu

Kriteria eksklusi:

- a. Hipertensi kronis
 - b. Riwayat dengan penyakit tiroid, penyakit ginjal sebelum kehamilan, adanya anomali janin; diabetes mellitus; hipertensi kronis atau penyakit jaringan ikat; HIV positif; HCV positif; toksosis positif; penggunaan dosis profilaksis aspirin selama kehamilan; merokok selama kehamilan
 - c. Tidak bersedia mengikuti seluruh prosedur penelitian
- Output:



- Pasien meninggal sebelum plasenta lahir
- Hasil imunohistokimia tidak dapat diinterpretasi

2.5 Izin Penelitian dan Ethical Clearance

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan sertifikat laik etik atau ethical clearance dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Surat permohonan penelitian dari Unit Pengelola Karya Tulis Ilmiah (UP –KTI) dan SMF Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSPTN UNHAS Makassar dan RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar diajukan kepada bagian Tata Usaha dan Pendidikan dan Penelitian (Diklit) di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSPTN UNHAS Makassar, dan RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar untuk diproses dan kemudian diserahkan kepada Direktur RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSPTN UNHAS Makassar dan RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar. Pada setiap tindakan diperlukan persetujuan tertulis (*informed consent*) dari pasien atau keluarganya. Kepada subjek dan keluarganya diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian serta manfaat yang diharapkan dari penelitian ini. Setelah memahami dengan jelas, subjek atau keluarganya diminta untuk menandatangani surat persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian.

2.6 Biaya Penelitian

Biaya penelitian dan pemeriksaan ditanggung oleh peneliti sendiri dan tidak dibebankan kepada pasien.

2.7 Bahan dan Cara Pengambilan Sampel

1. Bahan dan Alat
 - *Kit specimen*
 - Formulir pengambilan data penelitian
 - Kamera digital
 - Perangkat komputer untuk analisis data dan pembuatan laporan

2.8 Teknik Pemeriksaan

1. Melakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan, dan apabila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
2. Peneliti melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang untuk mengetahui apakah subjek sudah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi
3. Pasien dibagi menjadi dua kelompok: Kelompok 1 wanita hamil normotensif (kehamilan normal) sebagai kelompok kontrol; dan Kelompok 2 wanita hamil preeklampsia dengan komplikasi **dan dilakukan matching**
4. Sampel plasenta diambil untuk penilaian ekspresi CX3CL1
 - a. Sampel plasenta diambil segera setelah plasenta lahir baik pervaginam maupun seksio caesaria.
 - b. Setiap sampel adalah blok kubik plasenta dibagian permukaan, masing-masing sisi 1 cm, diambil dari daerah yang kompak.
 - c. Fragmen jaringan segera direndam dalam formalin bufer netral 10%.
 - d. Setelah periode pengawetan 24 jam, fragmen jaringan digunakan untuk membuat blok parafin.
 - e. Prosedur histologis standar digunakan untuk mengeringkan dan menanamkan fragmen jaringan.



ng pada mikrotom rotasi (Leica Microsystems, UK) menjadi bagian jaringan setebal idian dipasang pada slide kaca berperekat.

ni-kuantitatif pada bagian parafin dengan *immunostained* CX3CR1 dari spesimen intensitas pewarnaan diberi skor menggunakan nilai 0–3 dan persentase sel positif rgan perangkat lunak morfometrik (FIJI / ImageJ) setelah menyimpan gambar yang ari mikroskop *confocal*. Penilaian untuk intensitas adalah sebagai berikut: skor 0

untuk tidak ada reaksi atau reaksi lemah fokal; skor 1 untuk reaksi lemah fokal atau difus yang intens; skor 2 untuk reaksi difusi sedang; skor 3 untuk reaksi difuse yang intens. Dengan demikian, ekspresi CX3CR1 dihitung sebagai multiplikasi skor intensitas dengan angka persentase

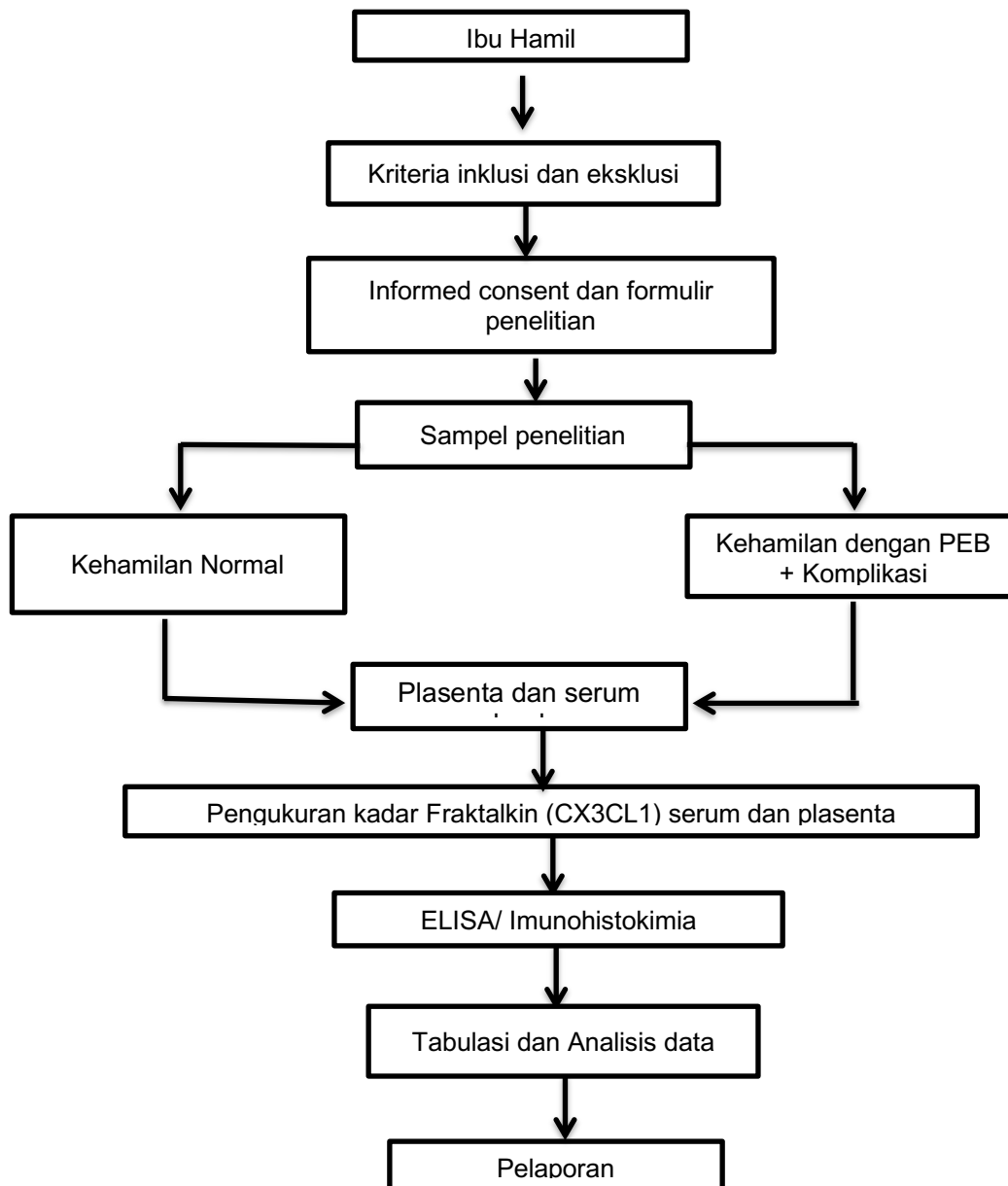
5. Sampel darah diambil untuk pemeriksaan kadar serum CX3CL1.
6. Kadar CX3CL1 diukur dengan kit ELISA (Fraktalkin/CX3CL1 Human ELISA Kit, Abcam) yang menggunakan metode Sandwich-ELISA.
7. Sampel plasenta diinkubasi pada stripplate mikroelisa yang disediakan bersama kit, yang telah dilapisi sebelumnya dengan antibodi khusus untuk CX3CL1.
8. Densitas optik (OD) dari reaksi enzimatis warna-warni diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 450 nm menggunakan pembaca lempeng mikro ASYS Biogenet. Dosis minimum CX3CL1 yang dapat dideteksi ditetapkan sebagai 1,18 pg/ml.
9. Hasil penelitian dicatat dalam lembar format penelitian kemudian data dianalisis dan hasilnya disajikan dalam bentuk narasi, tabel dan grafik.

2.9 Pengolahan dan Analisis Data

Hasil penelitian frekuensi dan persentase nilai rata-rata, standar deviasi, median, minimum, dan maksimum akan ditampilkan secara deskriptif dengan menggunakan jumlah dan persentase untuk variabel kategorik serta rerata dan SD untuk variabel numerik atau median dan interquartile range jika didapatkan sebaran yang tidak rata. Dilakukan analisis secara statistik menggunakan program SPSS 26. Dilakukan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov untuk melihat distribusi data. Uji T student digunakan untuk membandingkan kelompok yang berdistribusi normal, jika distribusi tidak normal, uji Mann-Whitney U digunakan. Uji Kruskal-Wallis digunakan untuk membandingkan subkelompok dengan kelompok kontrol. Analisis korelasi Spearman dilakukan untuk menggambarkan hubungan antara hasil biokimia dan klinis. Dalam menyesuaikan hasil untuk faktor confounding, analisis GLM multidimensi dilakukan. Pemilihan model regresi yang paling sesuai berdasarkan statistik AIC (kriteria informasi Akaike). Model regresi diterapkan untuk menyesuaikan data biokimia dengan usia, berat badan dan BMI (indeks massa tubuh). Koefisien beta (slopes) digunakan untuk mengukur ukuran efek dan signifikansi faktor berdasarkan model regresi.



2.10 Alur Penelitian



Gambar 2.1 Alur Penelitian

2.11 Kriteria dan Definisi Operasional Variabel

1. Variabel bebas
Variabel bebas/independent adalah kadar fraktalkin plasenta sebagai biomarker
2. Variabel tergantung
Variabel terikat adalah variabel yang nilainya ditentukan oleh variabel lain. Dalam penelitian ini variabel dependennya adalah preeklampsia berat dengan komplikasi dan kehamilan normal
3. Definisi operasional



Tabel 2.1 Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala
Usia ibu	Usia pasien saat datang ke poliklinik sesuai tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun.	Lembar data penelitian	Anamnesis	< 20 tahun 21-35 tahun > 35 tahun	Ordinal
Paritas	Jumlah persalinan yang dialami oleh ibu	Lembar data penelitian	Anamnesis	Primipara (1) Multipara (2-4) Grandemultipara (≥5)	Ordinal
Usia gestasi	Lamanya kehamilan dalam minggu dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT). Aterm bila UK 37-42 minggu, preterm bila < 37 minggu, post term bila >42 minggu	Lembar data penelitian	Anamnesis Pemeriksaan USG	Preterm Aterm Posterm	Ordinal
Kadar fraktalkin serum	Kemokin pro-inflamasi, yang diekspresikan dalam sinsitiotrofoblas plasenta manusia, yang dilepaskan ke dalam sirkulasi ibu melalui pelepasan konstitutif. Sampel diambil dari serum darah seperti pada prosedur pengambilan sampel plasenta	Fraktalkin/CX3CL1 Human ELISA Kit, Abcam	Laboratorium sesuai prosedur kit ELISA	Konsentrasi atau kadar fraktalkin dalam satuan pg/ml	Numerik
Ekspresi fraktalin pada plasenta	Skor intensitas ekspresi CX3CL1-CX3CR1 dari sampel yang diambil dari plasenta dengan tingkat skor 0-3 sebagai skor intensitas	<i>Confocal microscopy</i>	% sel positif dihitung dengan perangkat morfometrik		
Jenis Kehamilan	Kehamilan normal adalah kehamilan yang tidak memiliki komplikasi medis, operasi atau bedah, kehamilan dengan eklampsia berat		Anamnesis, Pemeriksaan Fisik, Pemeriksaan Penunjang	Kehamilan Normal PEB dengan komplikasi	Ordinal



(PEB) dan
komplikasi: PEB
adalah TD
sekurang-
kurangnya 160
mmHg sistolik atau
110 mmHg
diastolik pada dua
kali pemeriksaan
berjarak 15 menit
menggunakan
lengan yang sama,
disertai dengan
salah satu gejala
dan gangguan lain
yaitu :

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

Growth
restriction (FGR)
didapatkan
ya absent or
sed end
olig velocity
(V), disertai



dengan adanya satu atau lebih komplikasi preeklampsia, antara lain :

- komplikasi ibu :
sindrom HELLP, eklampsia, gagal jantung, kardiomiopati peripartum, edema paru, stroke, gangguan ginjal, gagal hepar
- komplikasi janin :
intrauterine uterine growth restriction (IUGR), kelahiran prematur

