

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Preeklampsia berat (PEB) merupakan salah satu komplikasi kehamilan yang masih menjadi ancaman utama keselamatan maternal dan perinatal terutama di negara berkembang. Di Indonesia, preeklampsia merupakan penyebab utama kematian ibu, dengan prevalensi nasional yang dilaporkan berkisar antara 4–6% dari seluruh kehamilan (Kemenkes RI, 2022). Sekitar 30–40% dari kasus tersebut tergolong sebagai preeklampsia berat, khususnya pada pasien rujukan ke fasilitas kesehatan tersier. Data dari beberapa rumah sakit di Indonesia khususnya di daerah Sulawesi Selatan seperti RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSIA Sitti Khadijah Makassar, menunjukkan bahwa beban kasus PEB cukup tinggi, dengan total 193 kasus tercatat selama tahun 2023. Di tingkat global, kejadian PEB berkisar antara 6–7% di negara maju dan lebih tinggi di negara berkembang, terutama di beberapa wilayah Afrika, dengan kisaran hingga 18% (Belay and Wudad, 2019; Tessema et al., 2015). Komplikasi ini terkait dengan respon inflamasi sistemik yang berat dan peningkatan sitokin proinflamasi dalam sirkulasi maternal. Wanita di negara berkembang memiliki risiko kematian maternal akibat komplikasi obstetri 14 kali lebih tinggi dibandingkan dengan di negara maju. WHO memperkirakan PEB bertanggung jawab atas 70.000 kematian maternal setiap tahun dan memengaruhi sekitar 3–8% kehamilan secara global (Chappell et al., 2021; Espinoza et al., 2020; Li et al., 2022).

Preeklampsia Berat digolongkan sebagai sindrom metabolik dan diketahui melibatkan proses inflamasi, stres oksidatif, disfungsi endotel, serta gangguan regulasi imun. Salah satu aspek patofisiologi yang semakin mendapat perhatian dalam beberapa tahun terakhir adalah peran *gut bacterial* dalam kehamilan. *Gut bacterial* terdiri dari komunitas mikroorganisme yang hidup dalam saluran cerna dan diketahui memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis imun, metabolik, dan endotelial. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus (disbiosis) telah dikaitkan dengan gangguan metabolik seperti obesitas, diabetes, dan hipertensi, serta kini diduga berkontribusi terhadap patogenesis preeklampsia (Qing et al., 2021).

Penelitian terkini menunjukkan adanya perbedaan bermakna dalam komposisi dan keanekaragaman genus bakteri usus antara ibu hamil dengan PEB dan kehamilan normotensif. Studi oleh Wang et al. (2023) melaporkan bahwa genus *Prevotella* ditemukan lebih tinggi pada kelompok preeklampsia berat dibandingkan kehamilan normal. Demikian pula, Liu et al. (2021) melalui telaah sistematis menemukan adanya perbedaan proporsi genus proinflamasi dan protektif yang signifikan antar kelompok, dengan rata-rata perbedaan proporsi genus utama dalam rentang 20–35%. Peran lipopolisakarida (LPS) dan metabolit seperti asam lemak rantai pendek (SCFA) yang diproduksi oleh *gut bacterial* juga turut memengaruhi inflamasi dan polarisasi makrofag, serta fungsi dan integritas plasenta (Chang et al., 2014; Wallace et al., 2019).

Sebagian besar penelitian sebelumnya menggunakan teknologi sequencing 16S rRNA berbasis NGS (Next Generation Sequencing), yang walaupun sangat informatif, tidak selalu dapat diimplementasikan secara luas di fasilitas kesehatan dengan keterbatasan sumber daya. Oleh karena itu, pendekatan berbasis PCR dan Sanger sequencing menjadi alternatif yang lebih efisien dan spesifik, dengan kemampuan mengidentifikasi genus bakteri yang relevan secara klinis. Penelitian mengenai hubungan antara *gut bacterial* dan PEB masih sangat terbatas di Indonesia, khususnya di wilayah Indonesia Timur yang memiliki karakteristik populasi, pola makan, dan kondisi sosial kesehatan yang berbeda. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan keterlibatan mikrobiota usus dalam patogenesis preeklampsia. Penelitian oleh Wang et al.

(2023) melaporkan bahwa genus *Prevotella* ditemukan lebih tinggi pada kelompok preeklampsia berat dibandingkan kehamilan normal (38% vs 12%). Demikian pula, Liu et al. (2021) melalui telaah sistematis menemukan adanya perbedaan proporsi genus proinflamasi dan protektif yang signifikan antar kelompok, dengan rata-rata perbedaan proporsi genus utama dalam rentang 20–35%. Dengan mempertimbangkan keterbatasan penelitian serupa di Indonesia dan potensi kontribusi mikrobiota terhadap patogenesis PEB, maka penelitian ini penting dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara profil terbatas gut bacterial, khususnya genus-genus bakteri tertentu, terhadap kejadian preeklampsia berat, dengan menggunakan pendekatan PCR dan konfirmasi sekuensing Sanger berbasis sampel feses. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan biomarker mikrobiota yang relevan secara lokal serta membuka peluang untuk strategi preventif dan terapeutik berbasis *gut bacterial* di masa mendatang

1.1.1. Gut Bacterial

Mikroflora normal pada usus manusia adalah suatu mikroekosistem yang sangat kompleks, yang untuk mempertahankan homeostasis kolonisasinya diperlukan adanya nutrisi yang masuk ke dalam usus, *Gut bacterial* adalah sangat penting untuk host (pejamu) dalam arti fungsi metabolik dan ketahanan terhadap infeksi bakteri terutama gastroenteritis, kadar lemak darah, sifat anti tumor, toleransi laktosa, imunitas usus. Diet dan lingkungan akan mempengaruhi proses kolonisasi. Pada manusia (bayi) kolonisasi bakteri segera setelah lahir. Populasi mikrobiota saluran cerna didominasi oleh lima filum bakteri yaitu Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, dan Verrucomicrobia dan satu Archae, yaitu Euryarchaeota. Mikrobiota usus memiliki keragaman 500 hingga 15.000 spesies, selebihnya sekitar 80% belum berhasil dikultur dan teridentifikasi (Kovatcheva-datchary et al., 2013). Didalam saluran cerna terdapat dua kelompok besar mikroorganisme, yaitu mikroorganisme menguntungkan (friendly bugs), seperti gram positif *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria* (>85% total bakteri saluran pencernaan), kelompok kedua yaitu bakteri atau mikroorganisme potensial patogen yang berada dalam simbiosis. Data menunjukkan bahwa mikrobiota intestinal memberikan energi untuk metabolisme imunitas sel host. Dalam konsep ini, keadaan disequilibrium mikrobiota dapat mengakibatkan penyakit baik gastrointestinal maupun ekstraintestinal (Priyantoro & Mustika, 2015). *Microbiome* mewakili sejumlah besar mikrobiota yang berada di bagian tubuh manusia, diantaranya rongga mulut, rongga hidung, usus, paru, saluran kemih, cairan amnion, dan plasenta. *Microbiome* memainkan peran penting dalam mempertahankan kesehatan manusia. (Qing et al., 2021). *Microbiome* terdiri dari komunitas genom kolektif dari mikroorganisme simbiotik, komensal, dan terkadang patogen yang berada di suatu lingkungan, seperti rongga tubuh. Komunitas ini dapat terdiri dari bakteri, archaea, jamur, protista, dan virus. Oleh karena itu, *Microbiome* adalah genom kolektif dari anggota komunitas mikrobiota, dan studi tentang hal ini disebut metagenomic (Beckers et al., 2020). Adanya ketidakseimbangan pada mikroba atau disebut juga disbiosis dikaitkan dengan penyakit metabolik. Metabolit mikroba, seperti asam lemak rantai pendek, asam empedu, metabolit kolin, dan metabolit indol, memainkan peran sebagai penyebab gangguan metabolik, seperti hipertensi, obesitas, dan diabetes. Preeklampsia digolongkan ke dalam sindrom metabolik pada beberapa tahun terakhir (Qing et al., 2021). Diperkirakan bahwa remodeling arteri spiralis yang tidak memadai pada awal kehamilan menyebabkan preeklampsia. Banyak faktor inflamasi dan vasoaktif yang berperan penting dalam perkembangan preeklampsia (Ali et al., 2015) Namun, kelainan imun bawaan di daerah uteroplasenta yang disebabkan oleh makrofag diduga sebagai etiologi utama preeklampsia. *Microbiome* dan metabolitnya merupakan pengatur utama sistem kekebalan

tubuh inhost termasuk makrofag (Sun et al., 2017). Lipopolisakarida dan asam lemak rantai pendek (SCFA) yang diproduksi oleh gut bacterial dapat mengatur polarisasi makrofag dan inflamasi dengan cara menghambat histone deacetylase (Chang et al., 2014). Mikrobiota usus dan metabolitnya juga telah dilaporkan berkaitan erat dengan fungsi plasenta. Sebagai contoh, SCFA berkontribusi terhadap integritas plasenta dan meningkatkan vaskularisasi plasenta (Wallace et al., 2019). Meskipun telah banyak diteliti, etiologi preeklampsia berat belum sepenuhnya dipahami. Saat ini diketahui bahwa preeklampsia berat merupakan kondisi multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara disfungsi endotel, inflamasi sistemik, stres oksidatif, dan respon imun abnormal.

Mikrobiota usus bertindak sebagai agen pelindung terhadap banyak agen yang berpotensi berbahaya dengan cara mikrobiota usus dapat meningkatkan asupan energi untuk memungkinkan sintesis protein, sehingga mengubah asam lemak bebas, asam empedu, dan LPS untuk membantu menjaga integritas membran (Harsch et al., 2018). Beberapa perubahan metabolisme, kekebalan tubuh, dan hormonal terjadi selama kehamilan dan sangat mempengaruhi perkembangan janin. Obesitas dikaitkan dengan komposisi mikrobiota tertentu selama masa kehamilan, dengan tingkat *Bacteroides* dan *Staphylococcus* yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita dengan berat badan yang normal. Selain itu, seorang wanita yang mengalami obesitas dapat menunjukkan perubahan kadar sitokin proinflamasi, penurunan sel natural killer di desidua uterus, dan berkurangnya produksi faktor proangiogenik. Beberapa penelitian mendukung hipotesis bahwa perubahan (disbiosis) pada mikrobiota usus selama awal kehamilan dapat meningkatkan risiko diabetes gestasional dan hipertensi, terutama jika dikaitkan dengan obesitas (Wang et al., 2018).

Lv et al. menemukan hubungan yang signifikan antara perubahan mikrobiota usus (disbiosis) dan preeklampsia (PE). Mereka menggambarkan bagaimana komposisi mikrobiota usus pada pasien dengan PE secara signifikan berbeda dari pada wanita hamil yang sehat. Mereka mengidentifikasi bahwa bakteri yang terkait dengan PE berhubungan dengan penyakit lain, seperti obesitas, gangguan metabolisme glukosa, kondisi proinflamasi, dan disfungsi barier usus. Selain itu, mikroorganisme ini memengaruhi beberapa parameter kekebalan inang, termasuk interleukin-6 (IL-6) dan lipopolisakarida (LPS), yang merupakan komponen utama membran luar bakteri Gram-negatif. Temuan ini menunjukkan bahwa adanya mikrobiota usus patologis selama awal kehamilan karena sistem kekebalan ibu yang berubah dan peningkatan sitokin proinflamasi. Hal ini mungkin terlibat dalam perkembangan komplikasi terkait kehamilan seperti PE (Lv et al., 2019). Huang dkk. Menunjukkan adanya penurunan yang signifikan *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Varibaculum*, dan *Lactobacillus* dalam mikrobioma usus wanita dengan preeklampsia dibandingkan dengan wanita hamil yang sehat (Huang et al., 2021). *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* terlibat dalam memproduksi asam lemak rantai pendek (SCFA), seperti butirat, yang menurunkan tekanan darah ibu selama kehamilan. Butirat adalah sumber energi utama untuk sel-sel yang membentuk epitel usus dan terlibat dalam diferensiasi limfosit T. Beberapa penelitian menunjukkan efek perlindungan butirat terhadap terjadinya preeklampsia dengan menghambat sintesis *plasminogen activator-1 inhibitor* (PAI-1), yang menyebabkan penurunan vasokonstriksi dan penurunan sekresi oksida nitrat (NO) yang merusak endotel pembuluh darah (Giannella., 2023).

Gut bacterial dengan berbagai fungsinya, memiliki dampak yang signifikan terhadap kesehatan manusia dan saat ini menjadi topik utama yang menarik bagi banyak peneliti. *Gut bacterial* memengaruhi metabolisme inang melalui beberapa mekanisme dan memainkan peran penting dalam ekstraksi energi (Turnbaugh., 2006). Gut bacterial yang memfermentasi serat, seperti *Bacteroides*, sangat penting untuk metabolisme polisakarida yang tidak dapat dicerna. Bakteri ini mengatur penyimpanan lemak dan menghasilkan

nutrisi penting. *Gut bacterial* menyediakan zat-zat makanan, seperti vitamin dan mineral, dan membawa makanan yang tidak tercerna melalui saluran terakhir sistem pencernaan. *Gut bacterial* juga mendetoksifikasi dan menghilangkan xenobiotik dari organisme. Mikrobioma usus membantu menjaga integritas epitel usus dan bertindak sebagai penghalang, mencegah mikroba patogen memasuki aliran darah (Giannella., 2023). Golongan gilum gut bacterial utama berasal dari Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, dan Fusobacteria (Hermann-Bank et al., 2013). Firmicutes adalah bakteri gram positif yang sebagian besar termasuk kelas Clostridia dan bakteri asam laktat, sedangkan Actinobacteria adalah bakteri gram positif yang sebagian besar termasuk Colinsella dan Bifidobacterium spp. Bakteri asam laktat dan Bifidobacteria merupakan dua jenis gut bacterial yang penting yang merupakan bakteri *autochthonous* yang sudah ada sejak lahir atau didapat dari makanan yang dicerna. Lactobacillus dan Leuconostoc spp. adalah bakteri asam laktat utama yang ditemukan dalam usus manusia. Bifidobacterium spp. adalah bakteri utama yang ditemukan di antara kolonisasi pertama bayi yang baru lahir, dan bertahan pada tingkat yang rendah pada orang dewasa (Vaughan et al., 2005). Gut bacterial memainkan peran penting dalam kesehatan manusia, termasuk berkontribusi pada sistem pertahanan usus inang dan membantu usus mempertahankan fungsi normal, sementara komposisinya dapat dipengaruhi oleh inang (Zhang et al., 2015). Biasanya gut bacterial dan inang hidup secara komensal. Namun, gut bacterial dapat berpotensi berbahaya ketika ekosistem mengalami perubahan yang tidak normal. Disbiosis pada komunitas *gut bacterial* pada pasien atau model hewan dapat menyebabkan banyak penyakit. Sebagai contoh, pengobatan antibiotik dan pembedahan menyebabkan kolitis pseudomembran karena produksi toksin oleh Clostridium difficile dan sepsis Escherichia coli, Enterococcus faecalis dan Enterococcus faecium, dan abses intraabdomen karena Bacteroides fragilis. Ketidakseimbangan komposisi gut bacterial dikaitkan dengan gejala usus, seperti kembung, sakit perut, dan diare (Zhang et al., 2015).

Salah satu kemungkinan mekanisme yang terjadi antara *Gut bacterial* dan preeklampsia berat adalah adanya destruksisawar usus dan translokasi bakteri patogenik dari usus ke plasenta, yang menyebabkan terjadinya respons imun abnormal. Sebuah studi menyatakan adanya aksis usus-plasenta yang memerankan peran penting dalam memahami etiologi preeklampsia (Chen et al., 2020). Sebagai sebuah faktor risiko, *gut bacterial* dapat diperlakukan sebagai target terapi potensial dan preventif untuk preeklampsia berat (Qing et al., 2021).

1.1.1. Preeklampsia Berat

1.1.1.1. Definisi Preeklampsia

Preeklampsia berat paling tepat didefinisikan sebagai suatu sindrom spesifik kehamilan yang dapat mempengaruhi setiap sistem organ. Proteinuria merupakan marker objektif dan merupakan penanda adanya kebocoran pada endotel vaskular secara sistemik. Proteinuria dikatakan bermakna apabila terdapat 300 mg protein dalam urin 24 jam.

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. Kriteria gejala dan kondisi yang menunjukkan kondisi pemberatan preeklampsia atau preeklampsia berat adalah salah satu dibawah ini (Tranquilli et al., 2014; POGI, 2016):

1. Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolic pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama
2. Trombositopenia: trombosit < 100.000 / microliter

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

Tabel 1 Kriteria Diagnosis Preeklampsia (POGI, 2016)

Kriteria Minimal Preeklampsia	
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
Jika tidak didapatkan protein urin, hipertensi dapat diikuti salah satu dibawah ini:	
Trombositopeni	Trombosit <100.000/mikroliter
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.
Gangguan Liver	Peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
Edema paru	
Gejala Neurologis	Stroke, nyeri kepala, gangguan visus
Gangguan sirkulasi Uretroplasenta	Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV)
Kriteria Preeklampsia berat (diagnosis preeklampsia dipenuhi dan jika didapatkan salah satu kondisi klinis dibawah ini :	
Hipertensi	
Trombositopeni	Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama
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.
Gangguan Liver	Peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
Edema paru	
Gejala Neurologis	
Gangguan sirkulasi Uretroplasenta	

1.1.1.2. Klasifikasi

a. Berdasarkan Onset

Secara klinis, preeklampsia diklasifikasikan menjadi preeklampsia onset dini (Early Onset Preeclampsia) dan preeklampsia onset lambat (Late Onset Preeclampsia). Preeklampsia yang muncul sebelum usia gestasi 34 minggu disebut preeklampsia onset dini. Preeklampsia onset dini dapat disebabkan oleh faktor genetik atau lingkungan yang menyebabkan letak plasenta abnormal. Sedangkan preeklampsia onset lambat dapat disebabkan oleh obesitas, diabetes, kelainan kardiovaskular, atau kehamilan ganda.

Kebanyakan kasus preeklampsia, sekitar 90%, terjadi pada late preterm (>34 minggu sampai <37 minggu), aterm (37 minggu sampai 42 minggu) dan postpartum, dan kurang lebih 10% kasus terjadi pada usia gestasi yang lebih muda (<34 minggu) yang terkait dengan risiko preterm. Kondisi preeklampsia akan membaik seiring waktu setelah post partum namun tidak lepas dengan risiko jangka panjang baik berupa gangguan kardiovaskular dan gangguan sistem renal (August and Sibai, 2021)

Tabel 2 Klasifikasi preeklampsia secara klinis.

Preeklampsia Onset Dini	Preeklampsia Onset Lambat
Kelainan janin yang diikuti oleh disfungsi plasenta	Kelainan pada ibu, yang disebabkan oleh penyakit bawaan ibu
Pengurangan dalam plasenta volume	Volume plasenta normal atau membesar
Intrauterine Growth Restriction (IUGR)	Pertumbuhan janin normal
Kelainan pada Rahim dan arteri umbilikalis dengan evaluasi Doppler, Berat badan lahir rendah (BBLR)	Rahim dan arteri umbilikalis normal Berat badan lahir normal

b. Berdasarkan Tingkat Keparahan

Berdasarkan derajat keparahannya, preeklampsia dibagi menjadi 2 kelompok utama, yaitu preeklampsia tanpa fitur pemberat (preeklampsia saja) dan preeklampsia dengan fitur pemberat (preeklampsia berat). Pada preeklampsia, tekanan darah sistolik sebesar ≥ 140 -160 mmHg dan tekanan diastolik sebesar ≥ 90 -110 mmHg setelah usia gestasi 20 minggu, dan proteinuria ≥ 300 mg/24 jam dan $< 2,0$ g/24 jam dengan $< +3$ dipstick. Preeklampsia berat (PEB) didefinisikan dengan tekanan darah sistolik > 160 mmHg dan tekanan darah diastolik > 110 mmHg. Kadar proteinuria dinilai kurang tepat untuk mengukur derajat keparahan. HELLP syndrome dinilai lebih tepat untuk dimasukkan ke dalam golongan preeklampsia berat, dan HELLP syndrome dapat diidentifikasi dengan jumlah trombosit yang berjumlah < 100.000 /dl, peningkatan ALT atau AST dua kali dari normal, dan peningkatan jumlah LDH (dua kali diatas batas normal atau besar dari 650 IU/l). Adapun perbedaan di antara ke duanya dapat dilihat di tabel 2.1.

Tabel 3 Klasifikasi preeklampsia (ACOG, 2020)

Abnormalitas	Preeklampsia	Preeklampsi a berat
Diastolik	< 110 mmHg	≥ 110 mmHg
Sistolik	< 160 mmHg	≥ 160 mmHg
Proteinuria	Tidak ada - +1	Tidak ada – positif

Nyeri kepala	Tidak ada	Ada
Gangguan penglihatan	Tidak ada	Ada
Nyeri ulu hati	Tidak ada	Ada
Oliguria	Tidak ada	Ada
Kejang	Tidak ada	Ada
Kreatinin serum	Normal	Meningkat
Trombositopenia (<100.000/ul)	Tidak ada	Ada
Peningkatan serum transaminase	Minimal	Nyata

1.1.1.3. Faktor Risiko Preklampsia

Walaupun berdasarkan teori preklampsia berat masih dikaitkan dengan banyak teori – teori, namun ada beberapa faktor – faktor risiko yang dianggap memiliki peran dalam memperbesar kemungkinan seorang wanita untuk menderita preklampsia berat seperti obesitas, kehamilan ganda, usia ibu lebih dari 35 tahun, serta ras Afrika–Amerika. Hubungan antara berat badan ibu dan preklampsia cukup signifikan. Risiko ini meningkat dari 4,3% pada perempuan yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) 20 kg/m² menjadi 13,3% pada wanita yang memiliki IMT > 35 kg/m². Peningkatan berat badan 5 – 7 kg/m² dari berat badan pra-kehamilan meningkatkan dua kali lipat risiko untuk preklampsia berat. Perempuan dengan kehamilan kembar dibandingkan kehamilan tunggal, insiden hipertensi gestasional meningkat secara signifikan. (Cunningham et al., 2018) (August dan Sibai, 2021) (Berghella, 2019)

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

1. Usia

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

2. Paritas

Nuliparitas meningkatkan kemungkinan terjadinya preklampsia sebanyak 3 kali lipat.

3. Riwayat preklampsia sebelumnya

Ibu yang mengalami preklampsia pada kehamilan pertamanya, akan memiliki risiko 7 kali lipat lebih besar untuk mengalami preklampsia pada kehamilan berikutnya.

5. Riwayat Hipertensi

Bila ibu pernah menderita hipertensi maka risiko terkena preklampsia meningkat 4 kali lipat, ibu yang pernah didiagnosis dengan sindrom antifosfolipid meningkatkan risiko terjadinya preklampsia secara signifikan.

4. Indeks masa tubuh

Penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko munculnya preklampsia pada setiap peningkatan indeks massa tubuh. Sebuah studi kohort mengemukakan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh > 35 kg/m² memiliki risiko untuk mengalami preklampsia sebanyak 2 kali lipat. Sebuah studi lain yang membandingkan risiko antara

ibu dengan indeks massa tubuh rendah dan normal menemukan bahwa risiko terjadinya preeklamsia menurun pada ibu dengan indeks massa tubuh $< 20 \text{ kg/m}^2$.

1.1.1.4. Etiopatogenesis Preklamsia

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

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

Banyak mekanisme penjelasan mengenai preeklamsia namun dianggap belum memuaskan, oleh karena banyaknya teori yang ada mengenai etiologi dan patofisiologi sehingga disebut "*the disease of theories*". Hal ini menyebabkan preeklamsia dianggap merupakan penyakit multifaktorial yang meliputi faktor ibu, janin, dan plasenta serta interaksi abnormal antara trofoblas janin dan desidua ibu, termasuk sel-sel imunitas tubuh ibu, akan mengakibatkan invasi plasenta yang tidak adekuat dan gangguan *remodelling* vaskular maternal (Cunningham et al., 2018) (Berghella, 2019)

Beberapa mekanisme yang dipercaya terkait dengan preeklamsia,

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

a. Invasi Trofoblastik yang Abnormal

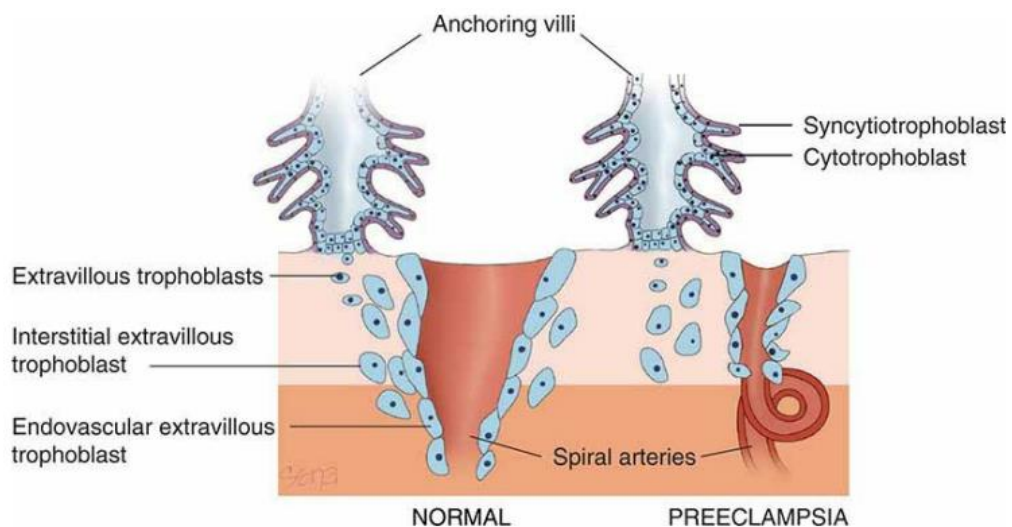
Pada kehamilan tidak preeklamsia terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut. Proses ini *remodelling* arteri spiralis terjadi melalui proses degenerasi lapisan otot yang menyebabkan lapisan menjadi lebih lunak, sehingga lumen arteri spiralis dengan mudah mengalami *remodelling* berupa distensi dan vasodilatasi, yang akan memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi, dan peningkatan aliran darah uteroplasenta. Hal ini menyebabkan aliran darah ke janin mencukupi dan perfusi jaringan meningkat, proses ini bertujuan untuk pertumbuhan janin dengan baik (Decherney, 2013)

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

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

Pada preeklamsia tidak terjadi invasi sel – sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis. Lapisan otot menjadi kaku dan keras, sehingga lumen arteri spiralis tidak mungkin menjadi distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relative mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta yang tentunya akan berpengaruh juga terhadap keadaan janin intrauterine (Decherney, 2013) (Berghella, 2019)

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



Gambar 1.1 Remodeling pembuluh darah pada kehamilan tidak preeklamsia dan preeklamsia. (Cunningham et al., 2018)

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

Pada preeklamsia, adanya daerah pada arteri spiralis yang memiliki resistensi vaskuler disebabkan karena kegagalan invasi trofoblas ke arteri spiralis pada tahap kedua. Akibatnya terjadi gangguan aliran darah di daerah intervili yang menyebabkan penurunan perfusi darah ke plasenta. Hal ini dapat menimbulkan iskemia dan hipoksia di plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan bayi intrauterine hingga kematian bayi (Berghella, 2019).

b. Faktor Imunologi

Dasar yang menyatakan bahwa preeklamsia didasari oleh faktor imunologi dikarenakan peningkatan risiko preeklamsia meningkat seiring pembentukan antibodi terhadap antigen pada area plasenta yang terganggu. Pada kondisi ini, kehamilan pertama mempunyai risiko yang lebih tinggi. Gangguan toleransi juga dapat menjelaskan bertambahnya risiko bila antigen parental meningkat. Sebagai contoh, wanita dengan kehamilan mola mempunyai insidensi preeklamsia dengan onset awal lebih tinggi. Gen untuk faktor ini, yaitu sFLT-1. Sebaliknya, wanita yang pada kehamilan sebelumnya pernah terpapar antigen parental dengan pasangan yang sama menunjukkan toleransi imunitas terhadap preeklamsia. Penelitian di Parkland Hospital tahun 1986 pada 9.000 kehamilan disebutkan bahwa penyakit hipertensi menurun secara bermakna pada perempuan yang sebelumnya

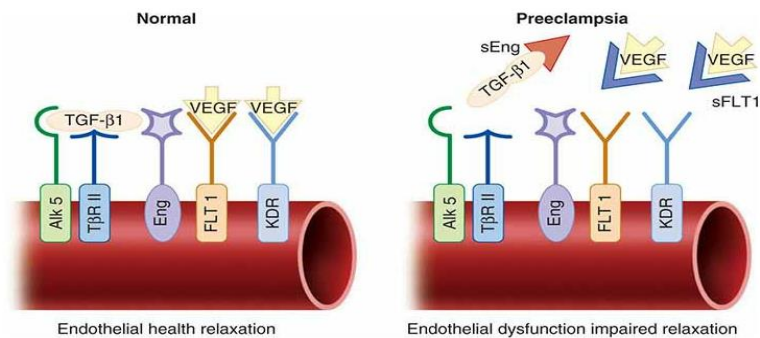
pernah aborsi dibandingkan dengan nulipara. Penelitian lain menunjukkan bahwa wanita multipara yang hamil dengan pasangan yang berbeda mempunyai risiko preeklamsia lebih tinggi. (Cunningham et al., 2018)

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

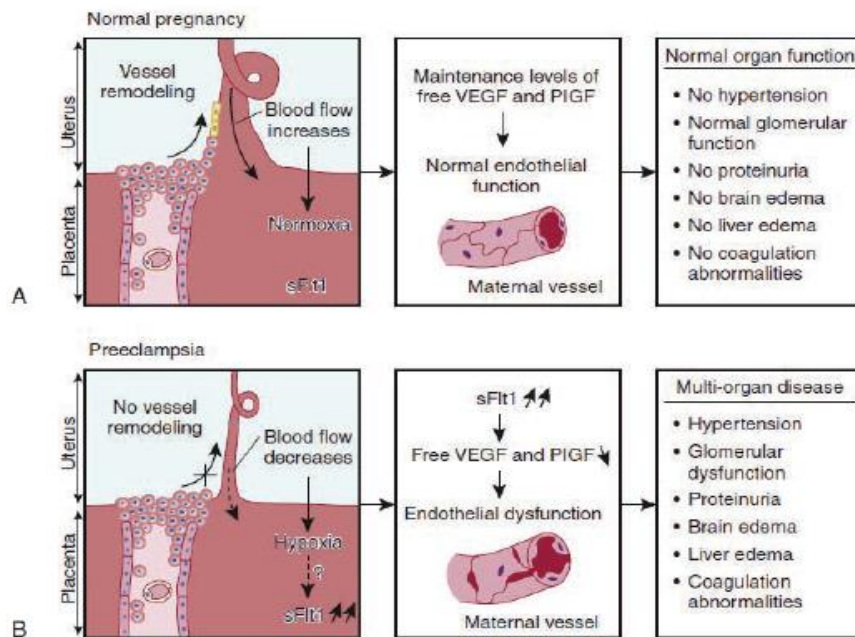
Pada awal kehamilan yang akan menjadi preeklamsia, trofoblas ekstravili mengekspresikan penurunan kadar *Human Leukosit Antigen G* (HLA-G) yang immunosupresif menyebabkan rusaknya vaskularisasi plasenta pada tahap I. Imunogenitas trofoblas selama kehamilan kembali normal, limfosit T-helper (Th) yang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

c. Faktor Angiogenik dan Antiangiogenik

Ketidakseimbangan angiogenik dipercaya menyebabkan kondisi hipoksia pada sistem uteroplacental. Pada wanita yang mengalami perkembangan kearah preeklamsia ditemukan setidaknya dua produksi berlebihan dari peptide antiangiogenik yang memasuki sirkulasi maternal, pertama peningkatan serum maternal *soluble fms-like trysoine kinase* (sFlt-1) yang apabila terjadi peningkatan akan menyebabkan tidak aktifnya dan mengurangi sirkulasi dari *free placental growth factor* (PGIF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang akan menyebabkan disfungsi endotel. Kondisi ini bisa dilihat dari beberapa bulan sebelum preeklamsia terdiagnosis. Kedua, soluble endoglin (sEng) menghambat transforming growth factor beta (TGF- β) dimana kondisi ini akan menyebabkan vasokonstriksi. (Cunningham et al., 2018)



Gambar 1.2 Ilustrasi blok reseptor oleh sFLT1 dan sEng (Cunningham et al., 2018)



Gambar 1.3 Ilustrasi mekanisme sFlt1 (Myrtha, 2015)

d. Aktivasi Sel Endotel

Perubahan inflamasi diduga merupakan kelanjutan perubahan tahap I yang disebabkan oleh invaginasi plasenta yang abnormal. Serangkaian keadaan terjadi sebagai terhadap factor plasenta yang dilepaskan akibat perubahan iskemik atau penyebab lain. Cedera endotel diduga dipicu oleh faktor metabolik dan anti angiogenik serta mediator inflamasi. (Cunningham et al., 2018)

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

e. Faktor Nutrisi

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

f. Faktor Genetik

Preeklamsia adalah penyakit multifaktorial dan poligenik. Dari hasil penelitian yang dilakukan tahun 2009 terdapat risiko terjadinya preeklamsia pada anak perempuan dengan ibu yang pernah preeklamsia sebesar 20-40%, pada saudara perempuan dengan

preeklamsia 11-37%, dan pada saudara kembar sebesar 22-47%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nilsson dkk (2004) menyebutkan adanya komponen genetik untuk terjadinya hipertensi gestasional disertai preeklamsia. Disebutkan juga bahwa angka kejadian preeklamsia meningkat hingga 60% pada kembar monozigotik perempuan.

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

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

1. Kelainan uteroplasenta : Arteri spiralis uterus gagal membentuk sinusoid yang cukup luas untuk memenuhi vaskularisasi plasenta. Pada kehamilan tidak preeklamsia, invasi trofoblastik ke dalam miometrium dan desidua mengubah arteri spiralis menjadi sinusoid dengan resistensi yang rendah. Perubahan ini memungkinkan vaskularisasi plasenta dan janin terpenuhi. Pada preeklamsia, kelainan invasi trofoblastik pada pembuluh darah rahim dapat menyebabkan gangguan aliran darah yang mengarah pada hipoksia. Kelainan perfusi dan hemodinamika dapat menyebabkan pembentukan aterosklerosis akut dan plak aterosklerotik pada arteri spiralis. Beberapa faktor dari plasenta dilepaskan untuk mengkompensasi aliran darah ke plasenta. Faktor ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan pada maternal. Faktor yang dilepaskan dari plasenta berupa angiogenik, sitokin, produk peroksidasi lipid, autoantibodi, dan sisa-sisa sel plasenta.
2. Faktor angiogenik: iskemia plasenta diyakini berpengaruh terhadap disfungsi sel endotel dengan mengubah keseimbangan antara tingkat sirkulasi faktor pertumbuhan angiogenik dan anti angiogenik. Faktor ini adalah Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF), Placental Growth Faktor (PlGF), dan Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1). Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1) berfungsi untuk menghambat aktivitas VEGF dan PlGF. Soluble Endoglin (s-Eng) adalah protein antiangiogenik lain yang terlibat dalam pathogenesis preeklamsia. Baik sFlt-1 dan s-Eng ditemukan meningkat dalam sirkulasi ibu sebelum onset preeklamsia.
3. Peroksidasi lipid: oksidasi lipoprotein (stress oksidatif) terjadi pada kehamilan tidak preeklamsia namun sangat meningkat pada preeklamsia. Peroksidasi lipid dari sinsitiotrofoblast menyebabkan pelepasan oksidatif metabolik yang stabil seperti malondialdehid dan 4-hidroksinonenal yang menyebabkan kerusakan endotel.
4. Inflamasi dan sitokin: peran plasenta dalam peningkatan sitokin proinflamasi belum diketahui secara pasti. Tetapi plasenta yang buruk selain menyebabkan hipoksia juga dapat meningkatkan pelepasan mediator inflamasi pada sirkulasi ibu. Leukosit di tempat implantasi plasenta dan vena uterus diaktifkan untuk melepaskan sitokin pro inflamasi seperti TNF alfa, IL-1, dan IL-6, serta melepaskan oksigen reaktif. Sel positif-elastase yang merupakan penanda aktivasi neutrofil ditemukan meningkat di desidua dan tempat implantasi plasenta.
5. Fragmen plasenta dan mikropartikel: banyak mikropartikel dari permukaan plasenta dan sinsitiotrofoblast yang beredar dalam sirkulasi ibu dengan preeklamsia akibat kematian sel karena hipoksia. Hal ini meningkatkan respon inflamasi ibu terhadap kehamilan. Sitokeratin dan DNA janin secara langsung merusak sel endotel vaskular. Hal tersebut juga berinteraksi dengan sel fagosit dan berkontribusi pada respon inflamasi.

6. Autoantibodi: penelitian terbaru menunjukkan bahwa wanita dengan preeklamsia memiliki autoantibodi yang disebut ATI-AA. Antibodi ini mengaktifkan reseptor angiotensin II. Ini didapatkan dalam sirkulasi ibu 2 tahun setelah kelahiran anak dan menunjukkan bahwa preeklamsia adalah penyakit autoimun yang diinduksi oleh kehamilan.
7. Genetik: preeklamsia adalah kelainan genetik dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya angka kejadian preeklamsia pada ibu, anak perempuan, saudara perempuan, dan cucu perempuan yang memiliki riwayat keluarga dengan preeklamsia. Kecenderungan preeklamsia pada anggota keluarga telah dipelajari dengan kemungkinan diturunkan. (Gilbert *et al.*, 2008).
Mekanisme yang mendasari peningkatan

1.1.2. Hubungan *Gut bacterial* dengan Preeklampsia Berat

Keberadaan dan peran *microbiome* dalam meregulasi kondisi fisiologis dan patofisiologis, termasuk didalamnya metabolisme, homeostasis energi, toleransi imun, obesitas, diabetes, dan penyakit terkait kardiovaskular, menuai perhatian yang besar. *Microbiome* mewakili sejumlah besar mikroba yang berada di bagian tubuh manusia, diantaranya rongga mulut, rongga hidung, usus, paru, saluran kemih, cairan amnion, dan plasenta. Komposisi mikroba pada individu bergantung pada genetik, *intake* makanan, kondisi penyakit, lokasi geografis, dan spesies mikroba yang dominan, yang bervariasi secara genetik. *Microbiome* merupakan komponen yang penting dari imunitas, yang mampu memengaruhi metabolisme dan interaksi obat. Oleh karena itu, *microbiome* memainkan peran penting dalam mempertahankan kesehatan manusia. Adanya ketidakseimbangan pada mikroba atau disebut juga disbiosis, yang disebabkan oleh diet, penggunaan berlebihan dari antibiotik, obsesi terhadap kebersihan, persalinan caesar, dan lain sebagainya, ternyata dikaitkan oleh beberapa studi dengan adanya autisme, diabetes, obesitas, kanker, penyakit autoimun, dan asma (Bull and Plummer, 2014; del Chierico *et al.*, 2014; Ishimwe, 2021; Meijer *et al.*, 2023; Olaniyi *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2015).

Gut bacterial ditemukan mempunyai dampak pada metabolisme *host*. Metabolit mikroba, seperti asam lemak rantai pendek, asam empedu, metabolit kolin, dan metabolit indol, memainkan peran sebagai penyebab gangguan metabolik, seperti hipertensi, obesitas, dan diabetes. Preeklampsia digolongkan ke dalam sindrom metabolik pada beberapa tahun terakhir (Qing *et al.*, 2021), dimana beberapa studi menemukan adanya hubungan yang kuat antara preeklampsia dan mikrobiota manusia, khususnya *Gut bacterial* (Ahmadian *et al.*, 2020). Salah satu kemungkinan mekanisme yang terjadi antara *Gut bacterial* dan preeklampsia adalah adanya destruksi sawar usus dan translokasi bakteri patogenik dari usus ke plasenta, yang menyebabkan terjadinya respons imun abnormal. Sebuah studi menyatakan adanya aksis usus-plasenta yang memerankan peran penting dalam memahami etiologi preeklampsia (Chen *et al.*, 2020). Sebagai sebuah faktor risiko, *Gut bacterial* dapat diperlakukan sebagai target terapi potensial dan prevensi untuk preeklampsia (Qing *et al.*, 2021).

Gut bacterial teramati berubah secara signifikan selama kehamilan dan memerankan peran penting di dalam kesehatan ibu dan bayi. Perubahan *Gut bacterial* pada kehamilan terjadi karena organisme pada wanita hamil mengalami perubahan fisiologis multipel untuk mengoptimalkan kondisi pertumbuhan dan perkembangan janin. Perubahan ini terjadi di antara trimester pertama dan ketiga kehamilan. Terdapat peningkatan *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, dan *Firmicutes*, yang ditemukan berkaitan dengan peningkatan kebutuhan penyimpanan energi. Pertumbuhan *Proteobacteria* dan *Actinobacteria* memiliki dampak protektif pada ibu dan janin melalui mekanisme

proinflamasi (Gorczyca et al., 2022; Hrcir, 2022). Adanya perubahan pada *Gut bacterial* ibu diperkirakan sebagai salah satu mekanisme yang terjadi berbagai penyakit kehamilan, dimana salah satunya ialah preeklampsia (Gorczyca et al., 2022).

Mikrobiota komensal di usus sehat akan mengontrol patogen dan *pathobionts* melalui interaksi langsung, menstimulasi imunitas *host*, dan mencegah kolonisasinya. Perubahan pada kelimpahan mikroba akan menunjukkan kondisi sehat dan sakit. Sebelumnya, penemuan penanda metagenomik dilakukan dengan perbandingan kelas antara dua atau lebih komunitas mikroba. Namun, penyuburan atau lokalisasi mikrobiota di usus dapat dijelaskan lebih baik dengan mengikuti sekelompok spesies yang melimpah untuk melihat penyakit usus kronis terkait dengan mikrobiota, dibandingkan mengikuti satu atau dua spesies patogen oportunistik yang jarang (Huh and Roh, 2020).

Prevotella merupakan bakteri yang memberikan banyak fungsi pada saluran pencernaan manusia, dimana bakteri ini menggunakan serat dan polisakarida untuk memproduksi asam lemak rantai pendek, seperti butirat. Butirat dapat membantu menurunkan tekanan darah ibu selama kehamilan. Butirat merupakan sumber energi utama untuk membentuk epitelium sel usus dan terlibat di dalam diferensiasi limfosit sel T, serta mempengaruhi fungsi sistem imun (Huang et al., 2021). Studi lain menunjukkan adanya efek protektifbutirat terhadap kejadian preeklampsia dengan menghambat sintesis *plasminogen activator-1 inhibitor*, yang berakibat pada penurunan vasokonstriksi dan penurunan sekresi *nitric oxide* yang merusak endothelium vaskuler (Jost et al., 2014).

Beberapa studi menemukan bahwa *Bifidobacterium* memiliki efek protektif terhadap preeklampsia. Namun, hasil dari studi yang sudah terpublikasi tidak konsisten. *Bifidobacterium* ditemukan meningkat pada pasien preeklampsia di suatu studi. Di sebuah studi, *Blautia* ditemukan sebagai factor risiko preeklampsia, tetapi studi lain melaporkan hasil yang berlawanan. Mayoritas studi sebelumnya memiliki desain penelitian kasus-kontrol, serta waktu paparan dan luaran sulit untuk dikonfirmasi. Sebagai tambahan, pada studi observasional, hubungan antara mikrobiota usus dan preeklampsia rentan terhadap faktor perancu, seperti usia, lingkungan, pola makan, dan gaya hidup, dimana untuk mengontrol faktor-faktor tersebut secara efektif pada studi observasional sulit dilakukan (Li et al., 2022). *Fusobacterium nucleatum* awalnya teridentifikasi sebagai anaerob obligat *non-motile* yang umumnya berada di permukaan gigi individu yang sehat dan menjembatani spesies bakteri untuk membentuk plak gigi. Beberapa peneliti melaporkan bahwa *F. nucleatum* berkoloni secara ektopik di organ distal dan berkaitan dengan beberapa gangguan, seperti luaran kehamilan yang buruk, kanker, *inflammatory bowel diseases* (IBD), dan lain sebagainya (Huh and Roh, 2020). Sebuah studi menemukan bahwa *Blautia*, *Ruminococcus*, *Bilophila*, dan *Fusobacterium* berlimpah secara signifikan pada sampel usus antepartum pasien preeklampsia, apabila dibandingkan dengan kontrol sehat (Lv et al., 2019).

Penelitian sebelumnya menunjukkan korelasi terbalik antara jumlah *Lactobacillus* dan kejadian hipertensi arteri pada pasien preeklampsia. Penelitian ini berfokus pada racun yang diproduksi oleh *Lactobacillus* OTU255 dan OTU784. Terungkap bahwa OTU255 berkurang secara signifikan pada kelompok individu dengan preeklampsia, sementara OTU784 telah menurun secara signifikan pada pasien dengan pertumbuhan plasenta yang tidak normal. Hasil ini menyoroti pentingnya perubahan koloni mikroorganisme saluran pencernaan dalam etiologi preeklampsia dan perkembangan abnormal plasenta selama kehamilan (Giannella., 2023). Penelitian lebih lanjut melaporkan adanya peningkatan mikroorganisme patogen, terutama *Bulleidia moorei* dan *Clostridium perfringens*, dan jumlah *Coprococcus catus* yang lebih rendah. *Clostridium perfringens* hidup di usus besar dan terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan protein. Dalam beberapa keadaan, bakteri ini dapat menyebabkan syok septik dan mempengaruhi sistem kardiovaskular. Bakteri ini

menghasilkan racun yang dapat meningkatkan tekanan darah dan menyebabkan gangguan pada pembekuan darah. Racun-racun ini dapat mengurangi kecepatan transportasi darah dalam tubuh, dengan akibat risiko penyakit pembuluh darah yang lebih tinggi. Beta-toxin dapat menyebabkan enterokolitis nekrotikans dan penyempitan pembuluh darah yang meningkatkan tekanan darah. Liu et al. menyimpulkan bahwa peningkatan *Clostridium perfringens* dapat mempengaruhi wanita hamil untuk mengalami preeklampsia melalui racunnya dan interaksi antara bakteri ini dan mikroba lain yang hidup di usus manusia (Liu et al., 2017)

Mikrobiota usus merupakan sistem yang sangat kompleks yang terlibat dalam berbagai fungsi metabolik dan imunologis. Mikrobiota ini berubah secara dinamis dari masa kanak-kanak hingga dewasa, termasuk selama kehamilan. Selama kehamilan, komposisi mikrobiota usus mengalami pergeseran menjelang akhir gestasi, dengan peningkatan *Proteobacteria* dan *Actinobacteria* serta penurunan SCFAs. Perubahan ini tampaknya berkaitan dengan proses fisiologis seperti peningkatan berat badan, inflamasi derajat rendah, dan resistensi insulin. Mikrobiota usus juga dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti penggunaan obat-obatan (misalnya antibiotik), pola makan, aktivitas fisik, dan gaya hidup, yang menyebabkan tingginya heterogenitas studi yang mengevaluasi mikrobiota pada wanita hamil (Zambella et al., 2024).

Dalam tinjauan literatur terbaru, preeklampsia (PE) dikaitkan dengan disbiosis usus dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Namun, diperlukan ukuran sampel yang lebih besar dan protokol penelitian yang lebih terstandarisasi untuk mengurangi pengaruh faktor perancu. Karena keterbatasan ini, kombinasi spesifik mikroba yang berhubungan dengan penyakit ini belum secara konsisten dilaporkan dalam berbagai studi. Beberapa studi yang dipilih mengevaluasi dampak perubahan mikroba terhadap parameter klinis yang digunakan untuk mendiagnosis preeklampsia, sementara studi lainnya meneliti korelasi antara disbiosis usus dengan penanda inflamasi atau permeabilitas usus (Zambella et al., 2024).

Pasien dengan PE menunjukkan peningkatan kadar LPS dalam plasma, peningkatan sel Th17 proinflamasi, dan peningkatan kadar sitokin proinflamasi. Dalam model tikus, LPS berperan dalam jalur utama regulasi tekanan darah, yang menyebabkan penurunan sensitivitas barorefleks, peningkatan ekspresi *reseptor Toll-like* (TLR) dan TNF- α di nukleus paraventrular, peningkatan denyut jantung, serta peningkatan kadar norepinefrin. Selain itu, tikus yang ditransplantasikan dengan mikrobiota dari pasien PE menunjukkan ekspresi gen Claudin-4 dan Occludin yang lebih rendah, serta penurunan signifikan protein zonula occludens-1 dan -2, Claudin-4, dan Occludin di kolon. Protein-protein ini membentuk tight junction usus, sementara zonulin, protein yang disekresikan oleh lamina basal epitel usus, mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang terlibat dalam permeabilitas paracellular. Zonulin merupakan salah satu penanda permeabilitas usus yang paling banyak dipelajari (Zambella et al., 2024).

Peningkatan permeabilitas usus dikaitkan dengan translokasi sistemik metabolit dan endotoksin, yang dapat memperburuk permeabilitas usus. Disbiosis mikrobiota dapat memicu inflamasi kronis derajat rendah, mengganggu koneksi antar sel dengan menurunkan ekspresi tight junction, sehingga menyebabkan kondisi "leaky gut". Kondisi ini dikaitkan dengan peningkatan inflamasi endometrium pada pasien dengan keguguran berulang. Berdasarkan studi yang dipilih, pasien preeklampsia menunjukkan pergeseran mikrobiota usus, peningkatan kadar penanda inflamasi, dan peningkatan permeabilitas usus, yang mengarah pada hipotesis bahwa "leaky gut" dapat menjadi jalur patologi potensial dalam perkembangan preeklampsia. Namun, bukti yang ada saat ini masih belum cukup untuk menetapkan hubungan sebab-akibat, sehingga diperlukan studi lebih lanjut untuk mengonfirmasi hipotesis ini (Zambella et al., 2024).

Preeklampsia berat dikaitkan dengan *gut bacterial* yang terganggu yang berlangsung hingga 6 minggu pasca persalinan. Ada juga laporan tentang perubahan metabolit yang terkait dengan *gut bacterial* selama preeklampsia berat. Plasma lipopolysaccharide (LPS) dan Trimetilamina-NOxide (TMAO) meningkat pada wanita preeklampsia (Ishimwe, 2021). Pada preeklampsia berat menunjukkan adanya penurunan keragaman bakteri dengan disbiosis yang nyata. Patogen oportunistik, khususnya *Fusobacterium* dan *Veillonella*, ditemukan melimpah, sedangkan bakteri yang menguntungkan, termasuk *Faecalibacterium* dan *Akkermansia*, ditemukan menurun pada kelompok preeklampsia berat. Melimpahnya bakteri diskriminatif ini berkaitan dengan tekanan darah, proteinuria, kadar aminotransferase, dan kreatinin (Chen et al., 2020). Sebagai sebuah faktor risiko, mikrobiota usus dapat diperlakukan sebagai target terapi potensial dan prevensi untuk preeklampsia berat (Qing et al., 2021).

Beberapa studi juga telah mengidentifikasi karakteristik fungsional mikrobiota pada PE menggunakan basis data KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*). Enzim yang terlibat dalam sistem transport (misalnya transport bacitracin/lantibiotik, rhamnosa, dan maltooligosakarida), transduksi sinyal, adaptasi lingkungan, dan motilitas sel ditemukan mengalami peningkatan signifikan pada kelompok PE, yang menunjukkan bahwa mekanisme ini dapat berkontribusi terhadap disbiosis usus. Dari analisis metabolomik, bukti yang paling konsisten menunjukkan bahwa asam isobutirat dan trimetilamina N-oksidasi (TMAO) merupakan prediktor awal PE. Trimetilamina (TMA) terutama diproduksi oleh famili *Clostridia* dan *Enterobacteriaceae* melalui degradasi nutrisi yang umum ditemukan dalam produk makanan seperti daging dan telur, kemudian dioksidasi oleh enzim hati. TMAO memiliki berbagai efek terhadap inflamasi (misalnya peningkatan TNF- α dan IL-1B, serta penurunan IL-10), metabolisme kolesterol, dan trombosis (misalnya induksi hiperreaktivitas trombosit). Temuan ini masih berasal dari sedikit studi, sehingga diperlukan pengembangan lebih lanjut mengenai hubungan antara metabolit ini dengan preeklampsia untuk dapat diimplementasikan dalam praktik klinis (Zambella et al., 2024).

Hubungan antara Preeklampsia Berat (PEB) dan *gut bacterial*, menunjukkan adanya perubahan dalam keragaman mikroba usus, jenis mikroba yang dominan, dan perubahan dalam produksi metabolit mikroba. Disfungsi *gut bacterial* ini diyakini dapat mempengaruhi regulasi sistem kekebalan tubuh dan inflamasi, yang merupakan faktor penting dalam perkembangan PEB. Namun, penting untuk diingat bahwa penelitian mengenai hubungan antara PEB dan *gut bacterial* masih dalam tahap awal dan masih banyak yang perlu dikaji. Masih belum jelas apakah perubahan dalam *gut bacterial* adalah penyebab langsung atau hanya merupakan faktor yang terkait dengan PEB. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami secara mendalam hubungan antara PEB dan *gut bacterial* serta mekanisme yang mendasarinya (Ishimwe, 2021).

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara profil *gut bacterial* dan preeklampsia berat

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara profil *gut bacterial* dan preeklampsia berat

1.3.2. Tujuan khusus

1. Menganalisis profil *gut bacterial* pada preeklampsia berat.
2. Menganalisis profil *gut bacterial* pada kehamilan normal
3. Membandingkan dan menganalisis perbedaan profil *gut bacterial* pada preeklampsia berat dan kehamilan normal

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat klinis

Menambah pengetahuan bagi peneliti dan menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya yang mempelajari hubungan antara Profil gut bacterial dan preeklampsia berat.

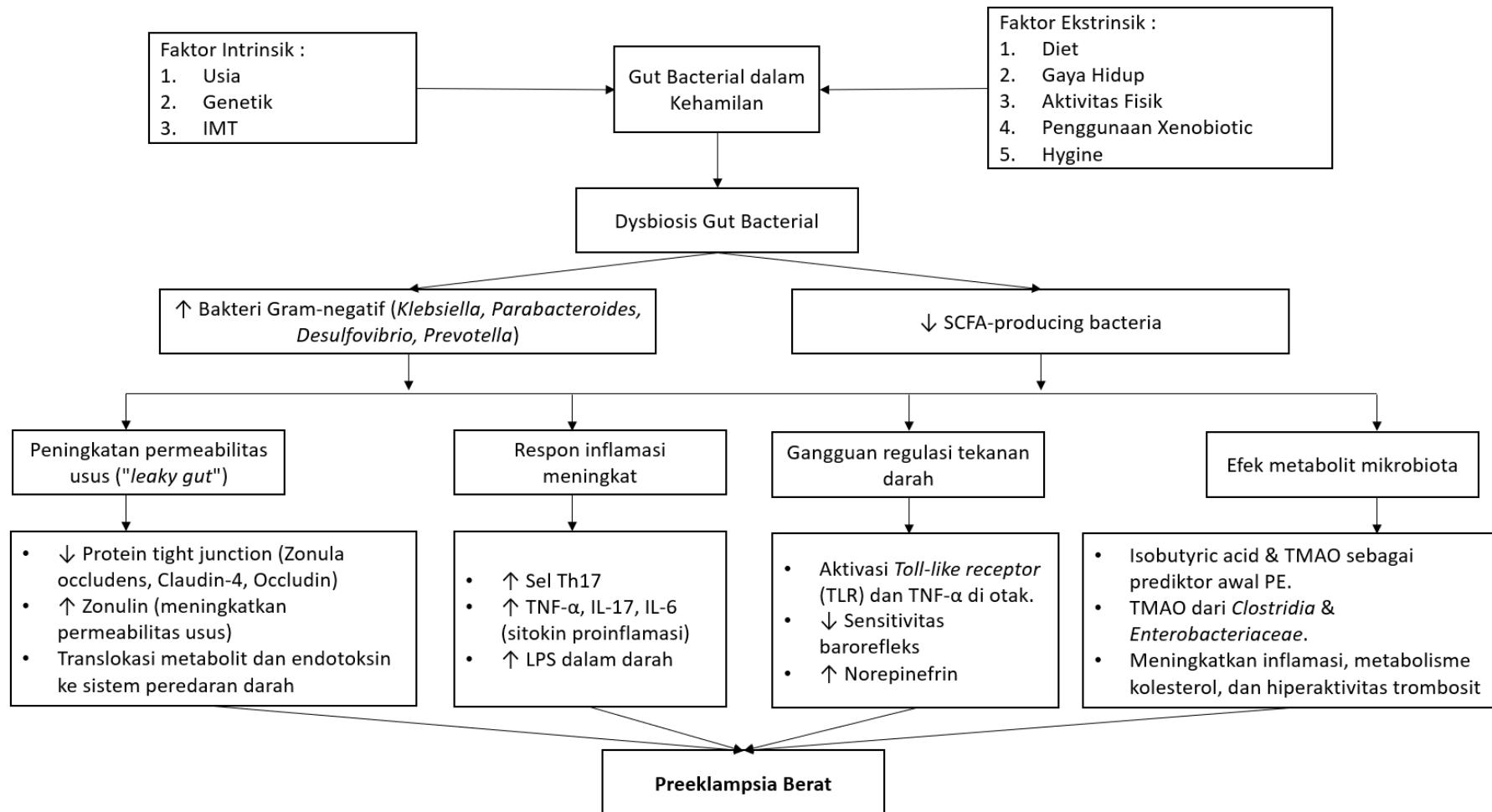
1.4.2. Manfaat akademis

Memberikan informasi dan data ilmiah tentang hubungan antara Profil gut bacterial dan preeklampsia berat.

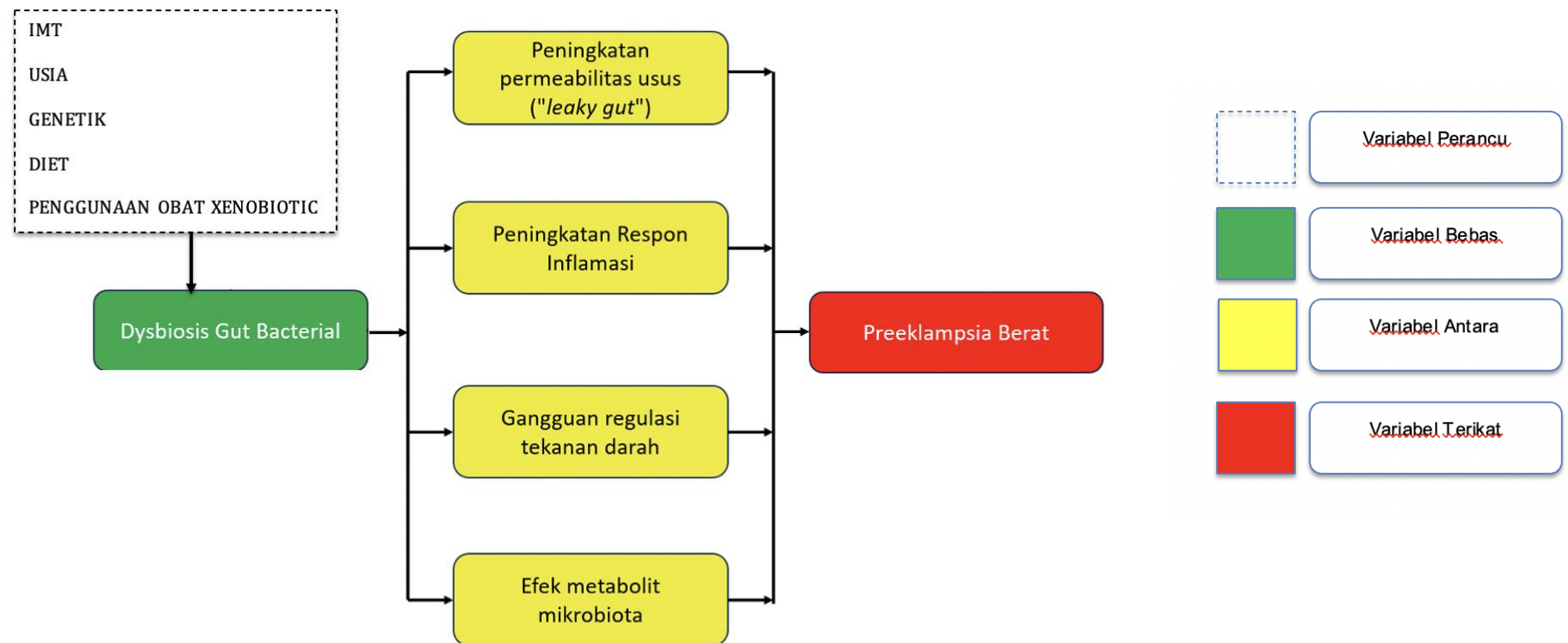
1.4.3. Manfaat pelayanan

Pemeriksaan Profil *Gut bacterial* dapat digunakan sebagai penanda diagnostik dan preventif untuk preeklampsia berat.

1.5. Kerangka Teori



1.6. Kerangka Konsep



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain cross-sectional, yang bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara profil *gut bacterial* dan preeklampsia berat. Subjek penelitian dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu preeklampsia berat dan kehamilan normal. Pengumpulan data secara simultan melalui pemeriksaan feses untuk analisis profil *gut bacterial* dan penilaian status klinis preeklampsia berat. Variabel bebas berupa profil *gut bacterial* dan variabel terikat berupa preeklampsia berat dianalisis menggunakan uji statistik komparatif yang sesuai.

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dimulai dari Januari 2024 – Januari 2025 atau sampai dengan jumlah sampel terpenuhi. Penelitian dilakukan di:

1. Kamar Bersalin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
2. Kamar Bersalin RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar
3. Laboratorium lantai 6 Universitas Hasanuddin

2.3. Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah ibu hamil di kamar bersalin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar.

2.3.2. Sampel

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

2.4. Teknik dan Besar Sampel

Perhitungan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus perhitungan besar sampel untuk analisis komparatif dua proporsi (uji beda dua proporsi) pada dua kelompok independen, karena variabel yang dianalisis bersifat kategorik. Rumus ini merujuk pada formula yang digunakan dalam studi epidemiologi analitik komparatif dua proporsi (Dahlan, 2006).

$$n1 = n2 = \left(\frac{Z\alpha \sqrt{2 PQ} + Z\beta \times \sqrt{P1Q1 + P2Q2}}{P1 - P2} \right)^2$$

Keterangan:

- $Z\alpha$ = Deviat baku alfa (1,96)
- $Z\beta$ = Deviat baku beta (20% = 0,84)
- $P2$ = Proporsi pada kelompok dengan preeklampsia berat (0,35)
- $Q2 = 1 - P2$ ($1 - 0,35 = 0,65$)
- $P1$ = Proporsi pada kelompok dengan kehamilan normal (0,10)
- $Q1 = 1 - P1$ ($1 - 0,10 = 0,90$)

- $P1 - P2 =$ Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna (0,25)
- $P =$ Proporsi total = $(P + P) / 2 = (0,26 + 0,21 / 2 = 0,225)$
- $Q = 1 - P (1 - 0,2 = 0,775)$

Berdasarkan rumus tersebut diatas, diperoleh besar subyek minimal untuk sampel sebanyak : 42 sampel penelitian.

Dalam penelitian ini, untuk mengantisipasi kemungkinan partisipan yang terpilih *drop out* (mengundurkan diri atau tidak menyelesaikan penelitian), maka perlu dilakukan koreksi dengan rumus:

$$n = \frac{n_i}{1-f}$$

Keterangan:

n = besar sampel yang dihitung

ni = besar sampel yang didapatkan dari penghitungan di atas (n = 42)

f = perkiraan proporsi *drop out* dihitung sebanyak 20% (0,2)

Berdasarkan hasil penghitungan di atas, maka didapatkan besar sampel pada kelompok wanita hamil dengan PEB dan wanita hamil normal masing-masing adalah **50 orang**.

2.5. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

2.5.1. Kriteria Inklusi

1. Kehamilan >20 minggu
2. Preeklampsia berat dengan atau tanpa komplikasi
3. Pasien yang bersedia mengikuti seluruh prosedur penelitian

2.5.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang mengalami gangguan saluran cerna termasuk GEA dan demam tifoid
2. Pasien yang sedang konsumsi obat dan atau herbal.
3. Penyakit dengan komorbid seperti DM gestational, automimun dan kehamilan Gemeli

2.6. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Variabel bebas/independent adalah *Gut Bacterial*

2. Variabel terikat

Variabel terikat adalah preeklampsia berat.

3. Variabel Antara

Peningkatan permeabilitas usus

Peningkatan Respon Inflamasi

Gangguan regulasi darah

Efek metabolit Mikrobiota

4. Variabel perancu

Usia

IMT

Genetik

Riwayat penggunaan obat

Diet

2.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas seizin klien atau keluarga klien melalui penandatanganan lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan penelitian dari Komisi Etik Penelitian Biometik pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan surat rekomendasi persetujuan etik dan Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSPTN UH-RSWS, Nomor: 20/UN4.6.4.5.31/PP36/2024.

2.8. Prosedur Pemeriksaan

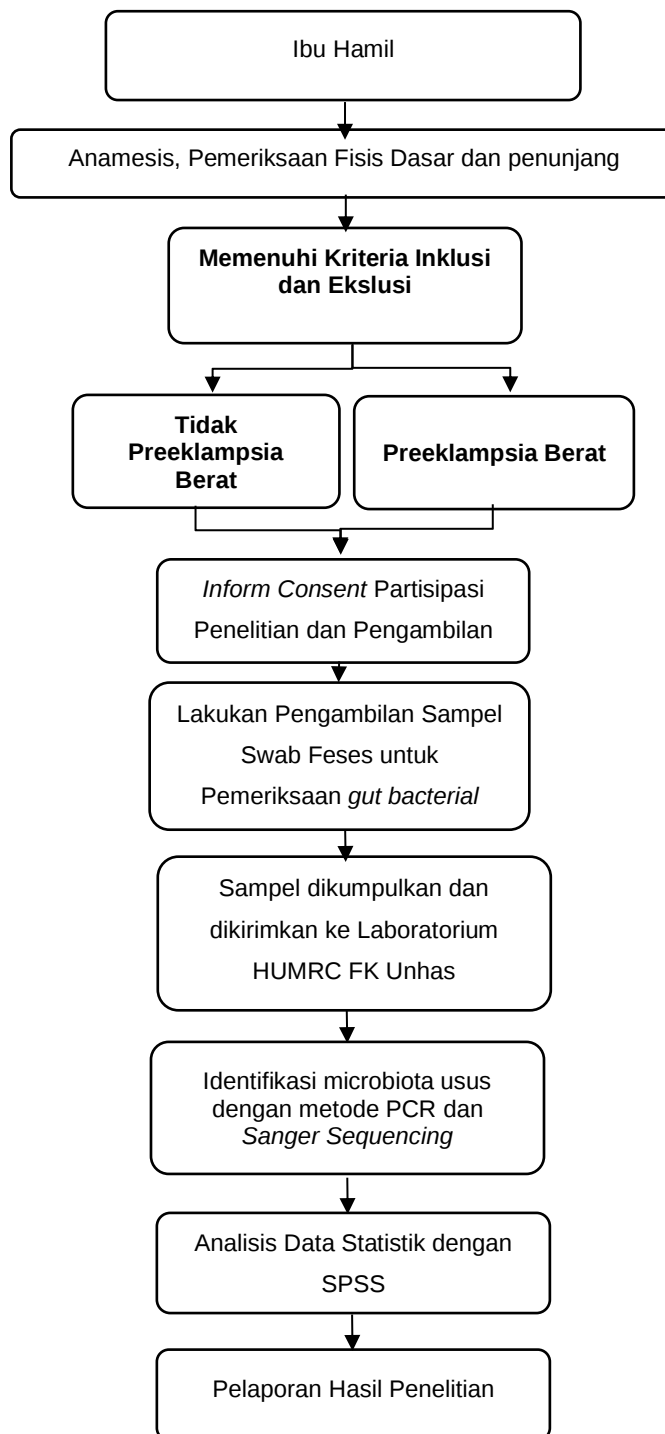
1. Melakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan, dan apabila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani informed consent.
2. Peneliti melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang untuk mengetahui apakah subjek sudah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi.
3. Sampel Feses di ambil untuk penilaian mikrobiota usus secara kuantitatif :
 - Pengumpulan sampel feses atau rektal swab. Pasien dibaringkan dengan posisi menyamping ke kiri. Lubang anus dibuka menggunakan tangan, kemudian dimasukkan kapas swab ke dalam anus dengan cara diputar 360. Kapas swab yang sudah terdapat feses dimasukan kembali ke dalam tabung swab dan dikirim ke laboratorium.
4. Kemudian dilakukan ekstraksi DNA dengan menggunakan Kit Ekstraksi DNA Buccal Swab Ekstraction Kit.
5. Mix PCR
6. Running PCR
7. Gel Elektroforesis
8. Dilakukan uji Sekuensing dan Analisis Sekuen DNA dengan menggunakan primer 16SrRNA Bakteri.
9. Sampel yang positif bakteri kemudian dilakukan sekuensing menggunakan sanger sekuensing untuk mengetahui jenis bakteri yang terdapat dalam sampel. Hasil penelitian dicatat dalam lembar format penelitian kemudian dilakukan analisis data dan hasilnya disajikan dalam bentuk narasi, tabel dan grafik.

2.9. Definisi Operasional

Variable	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Usia Maternal	Usia pasien saat datang ke poliklinik sesuai tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun.	Lembar penelitian	Anamnesis, pencatatan rekam medis	< 20 tahun 21 – 35 tahun > 35 tahun	Ordinal
Paritas	Jumlah persalinan yang dialami oleh ibu	Lembar penelitian	Anamnesis, pencatatan rekam medis	Primipara (1) Multipara (2–4) Grandemultipara (≥5)	Ordinal
Usia gestasi	Lamanya kehamilan dalam minggu dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT). Aterm bila usia kehamilan 37-42 minggu, preterm bila < 37 minggu	Lembar penelitian	Anamnesis, pencatatan rekam medis	Preterm Aterm	Nominal
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Ukuran antropometrik tubuh berdasarkan berat badan sebelum hamil dan tinggi badan	Timbangan dan Stature Meter	Pemeriksaan Fisik	Underweight Normal Overweight Obesitas	Ordinal
Pekerjaan	Jenis aktivitas utama pasien yang menghasilkan pendapatan	Lembar penelitian	Anamnesis, pencatatan rekam medis	Honorar IRT Karyawan PNS Wiraswasta	Nominal
Riwayat Preelampsia	Suata keadaan pasien pernah mengalami preeklampsia pada kehamilan sebelum nya	Lembar Penelitian	Anamnesis, Pemeriksaan Fisik, Pemeriksaan Penunjang	Ya Tidak	Nominal
Riwayat Hipertensi	Kondisi dimana pasien pernah di diagnosis hipertensi sebelum usia kehamilan 20	Lembar penelitian	Anamnesis, Pemeriksaan Fisik, Pemeriksaan Penunjang	Ya Tidak	Nominal

	minggu atau sebelum hamil.				
Gut Bacterial	Jenis genus bakteri disaluran cerna yang dapat teridentifikasi melalui analisis sampel feses	PCR dan Sekuensing 16S rRNA	Amplifikasi DNA bakteri	Jumlah proporsi dari masing masing genus	Rasio
Preeklampsia Berat	Kondisi hipertensi yang muncul setelah usia kehamilan 20 minggu, ditandai dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg pada dua kali pemeriksaan dengan selang waktu minimal 15 menit, disertai satu atau lebih dari gejala berikut: proteinuria ≥ 5 gram dalam urin 24 jam atau $\geq +3$ pada dua sampel urin acak, oliguria (< 500 mL/24 jam), gangguan serebral atau visual, edema paru, nyeri epigastrium atau kuadran kanan atas, gangguan fungsi hati, trombositopenia, atau pertumbuhan janin terhambat	Lembar penelitian	Anamnesis, Pemeriksaan Fisik, Pemeriksaan Penunjang	Bukan Preeklampsia berat	Nominal

2.10. Alur Penelitian



2.11. Hipotesis Nol (H_0)

Tidak terdapat perbedaan profil *gut bacterial* antara kehamilan normal dan preeklampsia berat.

Hipotesis Alternatif (H_1)

Terdapat perbedaan profil *gut bacterial* antara kehamilan normal dan preeklampsia berat.

2.12. Pengelolahan data

Data yang didapatkan kemudian diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik. IBM SPSS 24 for Windows digunakan untuk analisis statistik. Data mencakup usia, paritas, IMT, pekerjaan, Riwayat preeklampsia, Riwayat hipertensi, profil *gut bacterial* dan kehamilan dengan preeklampsia berat dan hasil pemeriksaan PCR dan Sanger sekuensing.

Uji Kolmogorov Smirnov digunakan untuk uji normalitas data numerik karena sampel > 50 dan jika nilai $p > 0.05$ data dianggap terdistribusi normal.

Uji T digunakan untuk membandingkan data numerik antara kelompok peb dan kehamilan normal pada data yang terdistribusi normal. Uji mann whitney digunakan membandingkan data numerik antara kelompok peb dan kehamilan normal pada data yang tidak terdistribusi normal Uji Chi square digunakan untuk membandingkan data kategorik antara kelompok peb dan kehamilan normal. Uji fisher Exact test digunakan sebagai alternatif kai kuadrat. Apabila uji bivariat memperlihatkan adanya signifikansi, analisis di lanjutkan ke uji multivariat menggunakan uji regresi logistik

2.13. Anggaran Peneltian

Semua biaya yang diperlukan dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

2.14. Personalia Penelitian

Pelaksana	: dr. Muchammad Alfiansyah
Pembantu pelaksana	: Sejawat PPDS Departemen Obgin UNHAS
Pembimbing pertama	: Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. K.Fm, MHPE
Pembimbing kedua	: dr. Rudy B. Leonardy, Sp.OG. Subsp. Obginsos
Pembimbing statistik	: Prof.dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK (K)