BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Preeklampsia merupakan salah satu masalah kehamilan yang dapat menyebabkan kematian dan kesakitan baik pada ibu maupun pada janinnya. Penyakit ini ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan proteinuria pada kehamilan ≥ 20 minggu.[1] Diperkirakan 6-8% wanita hamil menderita preeklampsia. Di Indonesia khususnya di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSUPNCM) Jakarta didapatkan 400-500 kasus preeklampsia dari 4000-5000 persalinan pertahun.[2]

Etiologi preeklampsia belum diketahui secara pasti, diduga berhubungan dengan proses plasentasi yang abnormal dan disfungsi sel-sel endotel sistemik ibu.[3] Proses plasentasi yang abnormal diawali dengan terjadinya gangguan invasi trofoblas ke dalam arteri spiralis di segmen desidua hingga arteri radialis di miometrium. Invasi trofoblas yang abnormal ini menyebabkan aliran darah ke plasenta berkurang, selanjutnya akan menimbulkan keadaan hipoksia yang berkepanjangan pada plasenta.[3] Plasenta yang mengalami hipoksia akan mensekresikan faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya disfungsi sel-sel endotel ibu terutama pada kehamilan trimester ke-2 sampai aterm.[3,4] Keadaan ini selanjutnya menimbulkan gejala-gejala preeklampia.[3,4]

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya.[5,6] Proses ini penting untuk menjamin suplai darah, nutrisi dan lain-lain ke suatu jaringan atau organ.[5,6]

Pada trimester pertama kehamilan normal, arteri spiralis di desidua masih tertutup/tersumbat oleh sel-sel trofoblas endovaskuler yang menginvasi arteri spiralis tersebut.[1,3] Hal ini menyebabkan aliran darah maternal ke plasenta sedikit, plasenta mengalami keadaan hipoksia.[1,3] Keadaan ini merangsang sel-sel trofoblas mensekresikan faktor-faktor proangiogenik terutama *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).[7,8] VEGF akan berikatan dengan reseptornya *Kinase- insert Domain-containing Receptor* (KDR) dan *Fms-like tyrosine kinase 1* (Flt-1) yang menginduksi proses angiogenesis tipe *branching* kapiler vili.[6,9] Pada angiogenesis tipe *branching* terbentuk cabang-cabang kapiler vili yang banyak tetapi masih pendek dan vili-vili yang terbentuk masih imatur, sehingga belum terbentuk sirkulasi utero-plasenta yang efektif.[6,9]

Pada trimester kedua kehamilan normal, sumbatan sel-sel trofoblas endovaskuler pada arteri spiralis ibu mulai terbuka.[1,4] Sel-sel trofoblas endovaskuler terus menginvasi arteri spiralis sampai ke arteri radialis di miometium, sel-sel endovaskuler trofoblas menyerupai dan menggantikan sel-sel endotel arteri spiralis ibu.[4] Arteri spiralis mengalami *remodelling* menjadi arteri yang kehilangan otot polosnya, sehingga terjadi penurunan resistensi arteri spiralis.[1,4] Hal ini mengakibatkan meningkatnya sirkulasi utero-plasenta, suasana plasenta menjadi normoksia.[4] Keadaan ini merangsang penurunan sekresi VEGF dan peningkatan sekresi faktor proangiogenik *Placenta Growth Factor* (PIGF) oleh sel-sel trofoblas.[5,6] Faktor proangiogenik PIGF berikatan dengan reseptornya *Fms-like tyrosine kinase-1* (Flt-1), dan VEGF berikatan dengan KDR, hal ini merangsang terjadinya angiogenesis tipe *nonbranching* pada kapiler vili.[9] Pada angiogenesis tipe *nonbranching* terutama terjadi pemanjangan cabang-cabang kapiler vili, sedikit terjadi percabangan kapiler vili, dan terbentuk vili yang matur yang ditandai dengan ujung-

ujung vili menjadi tipis dan mengalami dilatasi/menggelembung sehingga memungkinkan terbentuk sirkulasi uteroplasenta yang efektif.[5,9]

Pada preeklampsia terjadi plasentasi yang abnormal, invasi sel-sel trofoblas terutama pada trimester kedua tidak mencapai arteri radialis di miometrium dan tidak semua arteri spiralis diinvasi oleh sel-sel trofoblas tersebut.[4] *Remodelling* hanya terbatas pada arteri spiralis di desidua yang diinvasi oleh sel-sel endovaskuler trofoblas.[1,4] Keadaan ini menyebabkan aliran darah ke plasenta berkurang dan plasenta mengalami hipoksia yang berkepanjangan.[1,4] Hipoksia yang berkepanjangan menimbulkan peningkatan sekresi VEGF dan reseptor sFlt-1, sedangkan sekresi PlGF tidak terjadi.[10] VEGF akan berikatan dengan reseptor sFlt-1 menyebabkan terjadinya gangguan angiogenesis, angiogenesis tipe *nonbranching* yang diperlukan untuk pematangan kapiler-kapiler vili tidak terjadi.[7,9,10]

Pada akhirnya gangguan pematangan kapiler-kapiler vili pada penderita preeklampsia ini menyebabkan sirkulasi uteroplasenta yang terbentuk tidak efektif. Keadaan ini menyebabkan ibu hamil preeklampsia dapat melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR).[11] Hal ini akan meningkatkan resiko mortalitas dan morbiditas pada janin tersebut.[11]

Subakir dan kawan-kawan membuktikan pemberian vitamin E dosis 20 mg/L pada kultur eksplan endometrium wanita yang menggunakan kontrasepsi Norplant, ternyata dapat meningkatkan sinyal migrasi sel-sel endotel menuju eksplan endometrium.[12] Gururaj dan kawan-kawan membuktikan pemberian kurkumin dosis rendah (0,001mM-0,01mM) pada kultur *Erhlich Ascites Tumor cells* (EAT *cells*) memperlihatkan peningkatan sekresi faktor proangiogenik VEGF.[13] Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa vitamin E dapat meningkatkan aktivitas angiogenik dan kurkumin dapat meningkatkan sekresi faktor proangiogenik. Namun

sampai sekarang efek pemberian kurkumin dan vitamin E secara langsung terhadap aktivitas angiogenesis plasenta dari penderita preeklampsia secara *in vitro* belum diketahui. Untuk itulah penelitian mengenai masalah ini masih diperlukan.

I.2 Rumusan Masalah

1. Apakah aktivitas angiogenesis plasenta preeklampsia dengan pemberian kurkumin meningkat dibandingkan dengan plasenta preeklampsia tanpa pemberian kurkumin?
2. Apakah aktivitas angiogenesis plasenta preeklampsia dengan pemberian vitamin E meningkat dibandingkan dengan plasenta preeklampsia tanpa pemberian vitamin E?

I.3 Hipotesis Penelitian

- Aktivitas angiogenesis plasenta preeklampsia yang diberi kurkumin meningkat dibandingkan tanpa pemberian kurkumin.
- Aktivitas angiogenesis plasenta preeklampsia yang diberi vitamin E meningkat dibandingkan tanpa pemberian vitamin E.

I.4 Tujuan Penelitian

1. Membandingkan aktivitas angiogenesis plasenta preeklampsia tanpa pemberian kurkumin dengan plasenta preeklampsia yang diberi kurkumin secara semi kuantitatif *in vitro* menggunakan medium kultur matriks kolagen 3 dimensi yang berisi *endothelial cell line*.

2. Membandingkan aktivitas angiogenesis plasenta preeklampsia tanpa pemberian vitamin E dengan plasenta preeklampsia yang diberi vitamin E secara semi kuantitatif *in vitro* menggunakan medium kultur matriks kolagen 3 dimensi yang berisi *endothelial cell line*.

I.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang manfaat penggunaan kurkumin sebagai tanaman obat dan vitamin E, khususnya untuk menurunkan gejala berat dari penyakit pada preeklampsia.