

## BAB I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Preeklampsia adalah salah satu penyakit pada kehamilan yang paling umum di seluruh dunia dan merupakan salah satu penyebab utama kematian pada ibu dan bayi. Saat ini, preeklampsia didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah yang menetap (sistolik  $\geq 140$  mmHg dan diastolik  $\geq 90$  mmHg) yang timbul setelah kehamilan 20 minggu atau pada postpartum yang disertai gangguan sistemik antara lain proteinuria  $\geq 300$  mg/24 jam atau dipstik +1) atau trombositopenia ( $<100,000/\text{ml}$ ), gangguan fungsi hati (peningkatan enzim transaminase 2 kali lipat nilai normal), gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin  $> 1.1$  mg/dL), oedem paru, dan atau adanya tanda2 gangguan serebral seperti kejang dan atau gangguan penglihatan (ACOG 2013).

Angka kejadian preeklampsia adalah sebesar 10% dari seluruh kehamilan di seluruh dunia (WHO 2011). Di Indonesia, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan kematian maternal yang disebabkan oleh eklampsia/preeklampsia sebanyak 21,5% pada tahun 2010 dan meningkat sebanyak 27,1% pada tahun 2013 (Pusdatin 2014). Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2008, angka kematian ibu hamil yang disebabkan oleh preeklampsia adalah sebanyak 25 dari 37 dari 1956 persalinan (Sulistyowati 2010).

Sampai saat ini etiologi pasti dari Preeklampsia belum diketahui dan karenanya disebut sebagai “disease of theory”. Beberapa teori mengenai penyebab

dari preeklampsia antara lain: 1. teori maladaptasi imun, 2. teori inflamasi, 3. disfungsi endotel, 4. stress oksidatif, dan 5. sistem renin–angiotensin (Shah 2007). Meskipun kemampuan kita untuk mengidentifikasi wanita dengan risiko tinggi PE telah meningkat pesat selama dekade terakhir, namun sampai saat ini belum ada kemajuan besar yang dapat dilakukan dalam pencegahan PE. Identifikasi timbulnya preeklampsia sejak stadium yang paling awal yaitu pada saat implantasi merupakan tujuan yang paling penting dan kemudian dilanjutkan dengan pencegahan atau pengobatan.

Salah satu teori tentang etiologi preeklampsia adalah teori maladaptasi imun. Keberhasilan suatu kehamilan salah satunya bergantung pada keberhasilan proses implantasi. Pada proses implantasi, sel-sel trofoblas janin akan menginvasi desidua dan miometrium. Komponen fetoplasental yang bersifat semialogenik karena mengandung sebagian gen paternal, akan dikenali sebagai benda asing dan memicu aktivasi sistem imun maternal. Agar suatu kehamilan dapat berlangsung dengan baik, diperlukan proses implantasi yang baik dan untuk itu diperlukan suatu toleransi imun maternal terhadap konseptus. Sampai saat ini masih belum jelas bagaimana sistem imun maternal dapat menerima dan mentoleransi suatu hasil konsepsi. Salah satu hipotesis adalah melalui ekspresi Antigen Presenting Cells (APC) yaitu kompleks histokompatibilitas mayor (Major Histocompatibility Complex, MHC) atau yang pada manusia disebut dengan Human Leukocyte Antigen (HLA) oleh sel-sel Extravillous Trofoblast (EVT). Pada saat implantasi sel-sel EVT akan mengekspresikan gen HLA kelas I (HLA C, E dan G). Dan dengan adanya gen HLA tersebut sel-sel EVT akan dikenali dan ditoleransi

sehingga invasi sel-sel trofoblast pada desidua dapat berlangsung (Moffet et al. 2006).

Menjadi pertanyaan sampai saat ini, apa sebenarnya yang menyebabkan kegagalan invasi trofoblast pada preeklampsia. Di sini kami melakukan kajian mengenai faktor imun dalam hal ini NK sel desidua dalam peran mereka pada terjadinya preeklampsia. Sel-sel imun di desidua pada awal masa gestasi adalah NK sel desidua (dNK sel), makrofag, sel T dan sel dendrit. Mayoritas dari sel-sel imun tersebut adalah NK sel yang mencapai 70% dari seluruh leukosit di desidua. NK sel desidua merupakan bagian dari sel imun yaitu Limfosit Granular Besar (LGL) yang berperan dalam sistem imun bawaan pada sistem reproduksi manusia dengan mengenali dan menghancurkan sel-sel asing. Pada saat implantasi, dNK sel akan bereaksi dan membentuk suatu reseptor yaitu *Killer Immunoglobulin Receptor* (KIR) untuk mengenali sel-sel trofoblast. KIR tersebut kemudian akan berikatan dengan gen HLA yang diekspresikan oleh sel-sel EVT sehingga sel-sel EVT akan dikenali dan dianggap sebagai bagian dari “diri”. KIR kemudian akan memberikan sinyal kepada dNK sel untuk menginhibisi fungsi sitolisis dari dNK sel sehingga proses implantasi dan invasi sel-sel EVT dapat berlangsung. Apabila proses pengenalan tersebut berlangsung dengan baik, dNK sel kemudian akan menghasilkan faktor-faktor proangiogenik seperti Angiopoietin (Ang-2), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Placental Growth Factor (PlGF), dan sitokin-sitokin ( $TNF\alpha$ , IL,  $IFN\gamma$ ,  $TGF\beta$ ) untuk membantu proses implantasi dan plasentasi (Hanna et al. 2006, Eastabrook et al. 2008).

Dari beberapa penelitian ditemukan bahwa pada preeklampsia, NK sel desidua akan menghasilkan proangiogenik yaitu VEGF yang lebih rendah. Hal ini memberikan dugaan bahwa dNK sel juga mempunyai peran yang penting dalam angiogenesis dan terjadinya preeklampsia. Penelitian disini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian VEGF eksogen yaitu VEGF121 rekombinan terhadap kadar NK sel desidua pada preeklampsia. Penelitian dilakukan pada mencit (*Mus musculus*) dengan cara membandingkan jumlah NK sel desidua pada 3 kelompok mencit yaitu: kelompok mencit bunting normal, kelompok mencit bunting model preeklampsia tanpa pemberian VEGF121 rekombinan dan kelompok mencit bunting model preeklampsia dengan pemberian VEGF121 rekombinan. Pemberian injeksi VEGF121 rekombinan dilakukan secara intravena melalui vena ekor, sebanyak 125 µg/kgBB/hari selama 4 hari, yaitu pada hari ke-12 sampai ke-15 usia kehamilan mencit (setara hari ke-30 kehamilan pada manusia), atas dasar bahwa pembentukan struktur definitif plasenta dimulai pada periode tersebut. Kemudian dilakukan terminasi dan pengambilan sampel desidua mencit pada hari ke-16, dilanjutkan pewarnaan sampel dengan imunohistokimia untuk penanda permukaan NK sel desidua CD56, dengan menggunakan anti CD56 antibodi. Pemberian VEGF121 rekombinan diharapkan dapat memicu kepada perbaikan proses angiogenesis dan menurunkan kadar NK sel desidua sehingga akan meningkatkan keberhasilan plasentasi. Pemeriksaan NK sel desidua dilakukan dengan menghitung jumlah penanda permukaan NK sel desidua CD56 imunopositif. Penelitian tidak dilakukan pada manusia dikarenakan masalah etik. Peneliti menggunakan hewan coba yaitu mencit dalam penelitian ini dikarenakan

masa reproduksi dan perkembangannya yang singkat, kemampuannya yang baik untuk beradaptasi hidup dalam lingkungan laboratorium dan secara genetik mempunyai kemiripan dengan manusia.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu : Adakah pengaruh pemberian VEGF121 rekombinan terhadap ekspresi NK sel desidua pada mencit (*Mus Musculus*) model preeklampsia?

## **C. Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

### 1. Tujuan Umum

Menganalisis ekspresi NK sel desidua pada mencit (*Mus Musculus*) model preeklampsia.

### 2. Tujuan Khusus

Menganalisis pengaruh pemberian VEGF121 rekombinan terhadap ekspresi NK sel desidua pada mencit (*Mus Musculus*) model preeklampsia.

## **D. Manfaat Penelitian**

### 1. Manfaat Teoritis

- a) Memberikan sumbangan pengetahuan tentang efek pemberian terapi dengan VEGF121 rekombinan terhadap ekspresi NK sel desidua pada kasus preeklampsia.

b) Hasil penelitian ini diharapkan mampu menambah informasi tentang ekspresi faktor imun dalam hal ini NK sel desidua pada mencit (*Mus Musculus*) sehingga dapat menjadi dasar penelitian lainnya.

## 2. Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan masukan dalam pemeriksaan laboratoris biomolekuler tentang efek pemberian terapi dengan VEGF121 rekombinan pada kasus preeklampsia guna menurunkan angka morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal akibat preeklampsia.

## 3. Manfaat Kedokteran Keluarga

Dengan mengetahui adanya pengaruh pemberian VEGF121 rekombinan terhadap kadar NK sel desidua pada mencit bunting model preeklampsia, diharapkan dapat digunakan sebagai pembandingan dan model acuan untuk uji coba lebih lanjut pada manusia. Sehingga selanjutnya dapat dikembangkan usaha-usaha preventif maupun kuratif untuk penanganan kasus preeklampsia pada manusia secara lebih dini.