

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklampsia

2.1.1 Definisi

Preeklampsia (PE) pada manusia didefinisikan dengan adanya hipertensi dimana tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg yang diukur dua kali dengan selang waktu 4-6 jam, menetap sekurang-kurangnya selama 7 hari, disertai proteinuria (≥ 30 mg/liter urin atau ≥ 300 mg/24 jam) yang didapatkan setelah umur kehamilan 20 minggu dan semua kelainan ini akan menghilang sebelum 6 minggu post partum. Pada tikus preeklampsia dimana tekanan sistolik 84-184 mmHg dan tekanan diastolik 58-145 mmHg dengan disertai proteinuria (≥ 20 mg/dL urin selama 24 jam). Preeklampsia (PE) adalah komplikasi kehamilan yang ditandai dengan timbulnya hipertensi disertai salah satu dari edema, proteinuria, atau kedua – duanya. PE dapat berkembang menjadi keadaan yang lebih berat yaitu eklampsia yang ditandai dengan kejang atau bahkan koma (Wenata, 2015).

2.1.2 Faktor Resiko

Terdapat banyak faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia, yang dapat dikelompokkan dalam faktor risiko yang berkaitan dengan perkembangan preeklampsia adalah riwayat keluarga yang pernah mengalami preeklampsia atau eklampsia, penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum hamil dan obesitas. Preeklampsia dan eklampsia lebih banyak terjadi pada primigravida, hamil ganda dan

mola hidatidosa. Kejadiannya semakin meningkat dengan semakin tuanya umur kehamilan dan gejala-gejala penyakit berkurang bila terjadi kematian janin (Rini, 2009).

Gejala klinik preeklamsia bervariasi luas dan sangat individual. Sulit untuk menentukan gejala mana yang muncul lebih dahulu. Tetapi secara teoritis biasanya didahului oleh edema, hipertensi kemudian proteinuria (Wenata, 2015).

2.1.3 Diagnosis

Hipertensi dalam kehamilan dalam adalah : preeklamsia, eklamsia, gestational hipertensi, superimposed preeklamsia. Preeklamsia muncul pada umur kebuntingan disertai hipertensi dan proteinuria. Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan dengan tekanan sistolik atau tekanan diastolik, pada betina dapat diperiksa dengan pengukuran tekanan darah dan pemeriksaan proteinurina. Kriteria penegakkan diagnosis dan klasifikasi preeklamsia yang digunakan saat ini adalah menurut *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*.

2.1.4 Etiologi

Berbagai penelitian pada preeklamsia telah dilakukan untuk mencari faktor risiko, etiologi, maupun intervensi yang terbaik untuk preeklamsia, tetapi konsensus yang telah ada untuk preeklamsia masih kurang. Sejumlah teori mengenai mekanisme etiopatofisiologi preeklamsia telah banyak didiskusikan, tetapi teori-teori etiologi dan patogenesis tersebut masih belum dapat dibuktikan secara pasti. Karena itulah preeklamsia masih digambarkan sebagai “*disease of theories*”. Banyak teori

yang telah dikemukakan, tidak ada satu pun teori tersebut yang dianggap mutlak benar. Teori-teori tersebut diantaranya adalah teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel, teori intoleransi imunologik antara maternal dan fetal, teori kelainan pada vaskularisas plasenta, teori adaptasi kardiovaskular, teori defisiensi gizi, teori inflamasi, dan teori genetik (Wenata, 2015).

2.1.5 Patogenesis

Preeklampsia telah dijelaskan oleh Chelsey sebagai “*disease of theories*” karena penyebabnya tidak diketahui. Banyak teori yang menjelaskan patogenesis dari preeklampsia, diantaranya adalah, fenomena penyangkalan yaitu tidak adekuatnya produksi dari blok antibodi, perfusi plasenta yang tidak adekuat menyebabkan keadaan bahaya bagi janin dan ibu, perubahan reaktivitas vaskuler, ketidakseimbangan antara prostasiklin dan tromboksan, penurunan laju filtrasi glomerulus dengan retensi garam dan air, penurunan volume intravaskular, peningkatan iritabilitas susunan saraf pusat, penyebaran koagulasi intravaskular (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC), peregangan otot uterus (iskemia), faktor-faktor makanan dan faktor genetik. Dari teori-teori yang telah dijelaskan sebelumnya, belum ada satupun yang dapat membuktikan proses patogenesis preeklampsia yang sebenarnya (Dekker, 2004).

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I-converting enzyme* (ACE). ACE memegang peranan fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi hati, yang oleh hormon renin (diproduksi oleh

ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I (dekapeptida yang tidak aktif). Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II (oktapeptida yang sangat aktif). Angiotensin II berpotensi besar meningkatkan tekanan darah karena bersifat sebagai *vasoconstrictor*.

Patogenesis preeklampsia belum jelas diketahui, namun diduga berkaitan dengan proses angiogenesis dan vaskulogenesis yang terjadi pada sirkulasi fetomaternal. Kedua proses ini diperlukan untuk mencegah hipoksia pada sirkulasi fetomaternal seiring dengan pertumbuhan fetus dengan adanya defisiensi nutrisi dan kurangnya kadar oksigen yg diberikan dari maternal untuk fetal. Proses angiogenesis dan vaskulogenesis membutuhkan beberapa *growth factor* salah satunya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* (Jaya, 2010).

2.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF merupakan sitokin yang multifaktor yang berperan dalam angiogenesis secara *invivo*. VEGF dapat ditemukan pada sel yang berbeda, contohnya seperti otot polos, sel endotel, monosit/makrofag, dan *polymorphonuclear neutrophils (PMNs)*. Faktor tersebut sangat penting dalam stimulasi vaskulogenesis uteroplasenta. Proses angiogenesis sebenarnya merupakan proses kompleks, selain ditentukan oleh faktor proangiogenik juga oleh status angiogenesis fetoplasental selama kehamilan bersifat bifasik, pada trimester pertama angiogenesis ditandai dengan proses percabangan pembuluh darah kecil. Awal trimester kedua, penambahan besar plasenta sesuai dengan proliferasi dari sel endotel. Berbeda dengan trimester pertama, proses

angiogenesis pada trimester kedua dan ketiga tidak terjadi proses percabangan kapiler (Hamidar, 2009).

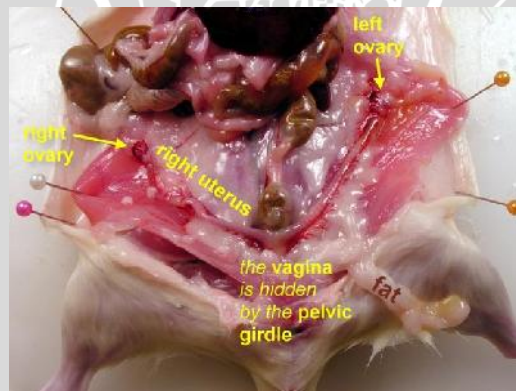
Angiogenesis adalah proses dilatasi pembuluh darah yang melibatkan berbagai faktor, salah satunya adalah faktor angiogenik. Umumnya proses angiogenesis dirangsang oleh faktor pertumbuhan seperti VEGF dan PlGF. Adanya kelainan suplai darah ke uterus berhubungan dengan tingginya morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh persalinan preterm, preeklampsia atau adanya pertumbuhan janin terhambat (Hamidar, 2009).

Studi terkini menyebutkan bahwa pasien dengan preeklampsia mengalami peningkatan faktor antiangiogenik dan penurunan faktor proangiogenik dibanding normal. VEGF menginduksi terjadinya angiogenesis dan proliferasi sel endotel serta berperang penting dalam proses vaskulogenesis (Hamidar, 2009).

Pembentukan sistem vaskuler terjadi melalui tiga proses. Pada masa embriogenesis terjadi diferensiasi sel-sel mesenkim embrionik (sel - sel prekursor endotel atau angioblast) menjadi sel-sel endotel sehingga terbentuk pembuluh darah (vaskulogenesis). Kedua pembuluh-pembuluh darah baru berkembang dari pembuluh-pembuluh darah kecil dan jaringan embrionik atau melalui pembelahan intravaskuler (intusepsi). Sistem vaskuler ini dapat berubah menjadi jaringan yang matur melalui proses pemangkasan dan *remodelling*. Ketiga adalah proses arteriogenesis yaitu proses proliferasi yang cepat dari pembuluh pembuluh kolateral yang telah terbentuk (Hamidar, 2009).

2.3 Uterus

Uterus adalah organ yang terdiri atas suatu badan (korpus), yang terletak di atas penyempitan rongga uterus (orifisium internum uteri), dan suatu struktur silindris di bawah, yakni serviks, yang terletak di bawah orifisium internum uteri. Pada setiap sisi dari uterus terdapat dua buah ligamentum yang terletak diantara rektum dan kandung kemih, ligamentum tersebut menyangga uterus sehingga posisi uterus dapat bertahan dengan baik. Bagian korpus atau badan hampir seluruhnya berbentuk datar pada permukaan anterior, dan terdiri dari bagian yang cembung pada bagian posterior. Pada bagian atas korpus, terdapat bagian berbentuk bulat yang melintang di atas tuba uterina disebut fundus.



Gambar 2.1 Organ uterus pada tikus (Safrida, 2011).

Endometrium uterus terdiri atas epitel dan jaringan ikat yang tebal dibawahnya atau stroma endometrium. Mukosa membentuk beberapa lekukan sederhana yaitu kelenjar uterus yang berbentuk tubular, yang terbuka langsung ke permukaan mukosa. Kelenjar meluas kebawah pada seluruh ketebalan stroma sampai dekat

miometrium, kadang-kadang ujungnya bercabang Pada lapisan endometrium uterus terdapat jaringan ikat kolagen. Kolagen adalah struktur penunjang pada uterus sebagai indikasi kepesatan pertumbuhan kelenjar yang akan berfungsi sebagai wadah bagi nutrisi dari embrio yang disebut dengan susu uterus. Perubahan struktur kolagen uterus dipengaruhi oleh estrogen (Safrida, 2011).

2.4 Beras Hitam

Beras Hitam merupakan tanaman pangan yang berasal dari family Graminae. Sesuai dengan namanya, beras ini memiliki ciri khas yaitu warna bulir beras ungu pekat hingga mendekati hitam. Pigmen Antosianin yang terkandung dalam beras hitam menjadikan bulir beras berwarna ungu pekat. Kandungan antosianin pada beras hitam berfungsi sebagai antioksidan, antimutagenik, hepatoprotektif, antihipertensi dan antihiperlipidemik (Artaty, 2015).

Tabel 2.1 .Kandungan Gizi Tepung Beras Hitam per 100 gram

No	Analisa	Rata-rata
1.	Air	13,1121 %
2.	Abu	1,9859 %
3.	Protein	8,5103 %
4.	Lemak	3,4168 %
5.	Serat Kasar	5,2642 %
6.	Karbohidrat	67,7296 %
7.	Energi	327,8505 Calori/100gr
8.	Antosianin	58,9041 ppm

(Sumber : Artaty, 2015)

Beras hitam (*Oryza sativa L.indica*) memiliki perikarp, aleuron dan endosperm yang berwarna merah-biru-ungu pekat, warna tersebut menunjukkan adanya kandungan antosianin.

2.5 Antosianin

Antosianin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang memiliki banyak kegunaan dan terdapat di banyak jenis tumbuh-tumbuhan. Manfaat antosianin diantaranya sebagai indikator alami pH, pewarna alami yang biasanya digunakan pada makanan dan minuman (*beverage*), dan anti kanker. Antosianin juga memiliki aktivitas antioksidan karena merupakan senyawa fenolik yang dapat menangkal radikal bebas. Antioksidan adalah senyawa yang mempunyai struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya dengan cuma-cuma kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas.

Antosianin sebagai antioksidan bekerja dengan mencegah penyempitan pembuluh arteri (Sutharut, 2012). Kemudian antosianin juga menjaga integritas sel endotel yang melapisi dinding pembuluh darah sehingga tidak terjadi kerusakan. Selain itu antosianin juga merelaksasi pembuluh darah untuk mencegah aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya. Antosianin yang digunakan adalah ekstrak beras hitam, karena dalam beras hitam mengandung sianidin yang tinggi.

Antosianin dipercaya dapat memberikan manfaat bagi kesehatan. Antosianin ini diketahui dapat diabsorpsi dalam bentuk molekul utuh dalam lambung. Antosianin memiliki aktivitas sistemik seperti antineoplastik, antikarsinogenik, antiatherogenik, antiviral, dan efek anti-inflammatory, menurunkan permeabilitas dan fragilitas kapiler dan penghambatan agregasi platelet. Semua aktivitas ini didasarkan pada peranannya sebagai antioksidan (Ariviani, 2010).

2.6 Suramin

Suramin merupakan senyawa polisulfonat naftalen (*polysulphonated naphthalene*) yang disintesis pada tahun 1916-1917 dan hingga saat ini masih dipergunakan di berbagai belahan dunia. Pengembangan *suramin* diawali dengan penggunaan bahan-bahan pewarna sintetik untuk pengobatan. Trypanosomiasis pada tahun 1901 oleh Paul Ehrlich. Lebih dari 100 pewarna sintetik telah diuji coba tetapi hanya satu yang cukup efektif yaitu senyawa benzopurpurine yang diberi nama *nagana red*. Namun *nagana red* merupakan trypanosidal yang lemah karena kelarutannya yang rendah. Selanjutnya, pada tahun 1903 Ludwig Benda, seorang ilmuwan Jerman mensintesis turunan dari *nagana red* yang diberi nama *trypan red* yang lebih mudah larut di air dan lebih efektif terhadap infeksi *Trypanosoma equinum*. Pada pH fisiologis, *suramin* bermuatan sangat negatif karena adanya polisulfonat naftalen pada strukturnya. Oleh karena adanya muatan anionik tersebut, maka *suramin* terhalangi untuk dapat menembus berbagai membran biologis termasuk sawar otak. Di sisi lain, karena muatan anionik dari *suramin* justru menyebabkannya mudah berikatan dengan molekul lain, terutama protein. Di dalam tubuh, *suramin* tidak di metabolisme oleh hati dan dilaporkan memiliki waktu paruh yang panjang untuk dieliminasi dari tubuh, yaitu diekskresikan melalui air seni/urin (Subekti, 2014).

2.7 Hewan model

Tikus putih sudah lama digunakan sebagai hewan laboratorium. Hewan ini biasa digunakan dalam melakukan penelitian-penelitian (percobaan). Hewan

percobaan ini memiliki beberapa keunggulan yaitu penanganan dan pemeliharannya mudah, biaya yang dibutuhkan tidak mahal, umur relatif pendek, sifat reproduksi menyerupai mamalia besar, lama kebuntingan singkat, angka kelahiran tinggi, siklus estrus pendek dan karakteristik setiap fase siklus jelas (Nursyah, 2012). Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut :



Gambar 2.2 Hewan coba Tikus (*Rattus norvegicus*) (Abdullah, 2012)

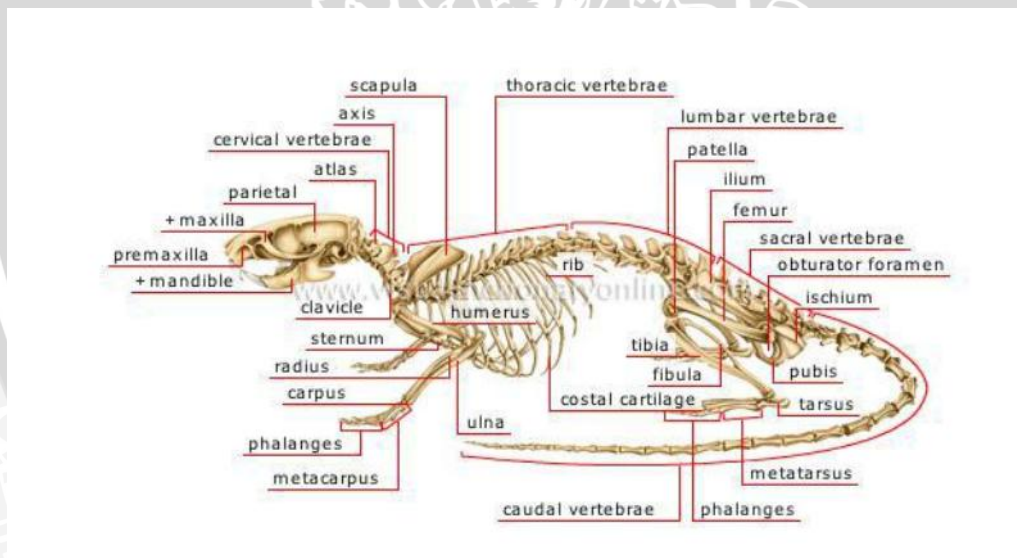
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Familia	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Akbar, 2010).

Tikus putih mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badan,

pertumbuhan cepat, temperamen baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Akbar, 2010).

2.8 *Alizarin red* pada Tulang

Tulang merupakan hasil perkembangan dari kartilago atau lanjutan dari sel-sel mesenkim embrional (membrane tulang). Kartilago dan sel-sel mesenkim embrional tersebut diproduksi oleh sel-sel tulang (osteoblast). Tulang dilapisi oleh fibrous periosteum yang berfungsi untuk pertumbuhan dan perbaikan sel. Substansi mineralnya disimpan dalam lapisan tipis atau lamela. Lamela-lamela bentuk silindris membentuk sistem-sistem harversi, yang bagian tengahnya terdapat Canal Haversi.



Gambar 2.3 Anatomi Tulang *Rattus norvegicus* (Julita, 2016).

Pada fetus normal (kontrol) terdapat 7 tulang servik, 13 tulang thorak, 6 tulang lumbalis, 6 tulang sakral, dan 2 atau 3 tulang kaudal. *Alizarin red* merupakan suatu metode untuk mengetahui pembentukan tulang pada embrio atau untuk mendeteksi proses kalsifikasi pada tulang embrio. Tulang yang diwarnai oleh *Alizarin*

red akan berwarna merah tua, yang menandakan bahwa tulang tersebut telah mengalami kalsifikasi. Warna merah tua terbentuk karena zat warna yang diberikan terikat oleh kalsium pada matriks tulang.

Metode pewarnaan *alizarin red* digunakan untuk mengidentifikasi bagian-bagian kerangka yang sudah terbentuk pada masa embrio serta proses kalsifikasinya. Hal ini dapat dilihat dari perubahan warna tulang menjadi merah tua. Perubahan warna ini menandakan bahwa tulang tersebut telah mengalami kalsifikasi. Warna merah tua ini dikarenakan adanya pengikatan zat warna *alizarin red* pada matriks tulang. Pewarnaan ini dilakukan dengan beberapa tahapan dalam pewarnaan secara berurutan pada embrio agar didapat informasi mengenai proses kalsifikasinya (Julita, 2016).

