

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

**2.1 Preeklampsia****2.1.1 Definisi**

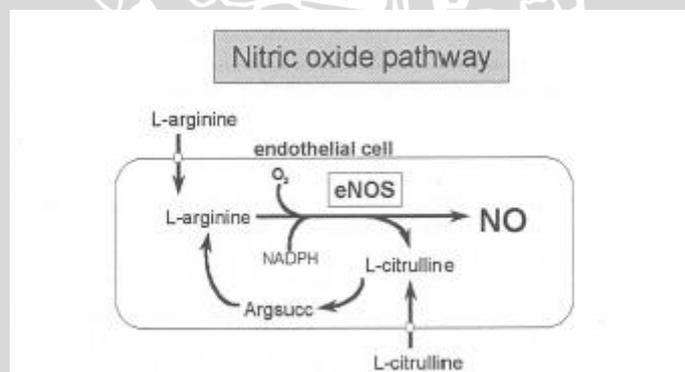
Sindrom preeklampsia dan eklampsia menjadi satu dari dua penyebab yang paling umum dari kematian pada kehamilan di dunia. Komplikasi preeklampsia terdapat 3% sampai 5% pada kehamilan dan pada umumnya didefinisikan sebagai hipertensi di atas 140/90 mm Hg atau lebih tinggi lagi dan proteinuria 0,3 g/24h atau di atasnya yang muncul setelah 20 minggu kehamilan. Terdapat dua sindrom pada preeklampsia yaitu maternal dan fetal.

Sepertinya pada preeklampsia dengan sindrom maternal adalah jalur umum terakhir dengan banyak alternatif jalur pada kejadiannya. Akar utama pada terjadinya preeklampsia telah diartikan sebagai terjadinya penurunan perfusi pada plasenta yang pada umumnya disebabkan oleh abnormalitas terbentuknya plasenta, yang merupakan menjadi manifestasi klinis pada kehamilan nantinya saat fetal-plasental meminta persediaan nutrisi yang berlebihan. Akibatnya akan terjadi ketidak sesuaian pada uteroplasental, dimana permintaan pada kehamilan melebihi kapasitas dari persediaan arteri maternal, bisa juga karena peningkatan sehubungan permintaan fetal yang berlebihan, yang mengakibatkan kehamilan *multiple* atau pertumbuhan berlebih fetal atau hilangnya fungsi berat plasenta pada kondisi thrombophilia. Ruang intervili pada faktor pengeluaran plasenta terjadi ketidaksesuaian plasenta ke sirkulasi maternal, mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel dan hemolisis mikroangiopatik, pengeluaran mediator inflamasi

dan aktivasi neutrofil. Sangat mungkin sekali bahwa faktor maternal juga berhubungan pada penurunan perfusi plasental yang juga ditemani oleh *intrauterine growth restriction* (IUGR) dan kelahiran prematur tanpa adanya bukti perubahan maternal. Hipertensi adalah manifestasi umum paling banyak sindrom maternal dari preeklampsia dianggap lebih memicu hipertensi pada kehamilan (Dadelszen PV *et al*, 2003).

### 2.1.2 Patogenesis Preeklampsia Vascular

Berdasarkan berbagai penelitian, yaitu percobaan pada hewan dan pembelajaran pada wanita hamil, keduanya memiliki kecurigaan kuat tentang pentingnya peran dari sistem *nitric oxide syntase* (eNOS) pada preeklampsia. *Nitric oxide* (NO) adalah molekul yang memiliki berat yang kecil dengan bermacam-macam fungsi termasuk vasodilatasi, penghambatan agregasi platelet dan pembentukan ulang vascular.



**Gambar 2.1 Proses pembentukan NO** sintesa NO yang dibantu oleh pentingnya peran dari eNOS (Dietmar S, 2003)

Beberapa pembelajaran pada tikus telah dilakukan untuk mengetahui bahwa hewan yang hamil merespon pada reduksi kronis tekanan perfusi di uteroplasental dengan penurunan sintesis NO di renal. Bukti telah ditemukan bahwa menunjukkan kalau sintesis NO meningkat pada kehamilan yang normal

seperti yang terlihat pada plasma dan urin dari jumlah *cyclic guanosin 3', 5'-cyclic monophosphate* (cGMP), yang merupakan *second messenger* dari NO. Pada tikus, telah menunjukkan terdapat inhibisi kronis pada pembentukan NO di renal dan vasokonstriksi perifer, proteinuria, peningkatan morbiditas fetal dan retardasi pertumbuhan intrauterin. Selain itu, telah dilaporkan bahwa kedua eNOS dan nNOS terjadi peningkatan regulasi pada tikus hamil. Selanjutnya, inhibisi kronis dari sintase NO mengganggu sistemik vasodilatasi dan glomerular hiperfiltrasi pada model tikus hamil. Hal yang menarik adalah, pengurangan kronis pada tekanan perfusi di uterus pada model tikus ialah tidak terdapat perbedaan pada hubungan di produksi NO seluruh tubuh dan penurunan pembentukan protein renal pada neuronal sintase NO di kehamilan hewan dibanding dengan kontrol (Dietmar S, 2003).

eNOS setidaknya dapat berinteraksi dengan empat protein *in vitro* dan ekstrak seluler yaitu *caveolin 1* dan *3*, intraseluler domain pada beberapa reseptor *G-protein* berpasangan dengan CaM, dan *heat shock protein* (Hsp90). Protein kedua pertama menghambat aktifitas sintesis NO, dimana kedua yang lain menstimulasi pembentukan NO. Kasus dengan *caveolin*, data *in vitro* menunjukkan bahwa ketika eNOS terletak di *caveolae* terdapat kapasitas untuk berinteraksi dengan *caveolin*. Interaksi ini meregulasi terjadinya rangsangan penurunan pada produksi NO dan sepertinya berhubungan dengan inaktivasi dari enzim yang lain. Berdasarkan pada model, bahwa pemicuan elefasi pada calcium intraseluler dapat meningkatkan disosiasi dari *caveolin* dengan eNOS melalui pengusulan pengikatan eksklusif dari salah satu *caveolin* atau *calmodulin* ke eNOS dan kemudian menghasilkan penghapusan regulasi negatif. Bagaimanapun juga, ini masih belum jelas jika waktu disosiasi dari *caveolin* dari

eNOS itu konsisten dengan aktivasi eNOS dan pelepasan NO dan apakah ini terjadi pada bergantungnya CaM/calcium dengan semua bentuk stimulasi ke pembentukan produksi NO. Akhir-akhir ini telah ditemukan bahwa peningkatan pelepasan NO melewati mekanisme pemberian signal yang jelas merangsang kebutuhan dari Hsp90 untuk eNOS yang konsisten dengan aktivasi dari eNOS dan produksi NO (Gratton *et al*,2000).

Pembentukan NO sangat meningkat ketika Hsp90 berhubungan dengan eNOS pada kultur sel endotel. Penurunan jumlah Hsp90 yang berhubungan dengan eNOS juga mengakibatkan penurunan produksi NO oleh sel endotel di arteri pulmonalis yang menunjukkan terjadinya episode hipoxia yang panjang. *Geldanamycin* (GA) adalah antibiotik *ansamycin* yang mengikat pada tempat pengikat ATP di Hsp90, yang kemudian menghambat siklus ATP/ADP yang dibutuhkan untuk berinteraksi dengan protein seperti halnya eNOS. GA telah digunakan untuk mendemonstrasikan produksi NO di arteri mesentari dan aorta tikus bergantung pada aktifitas Hsp90, dari kesimpulan itu bahwa faktor itu berhubungan dengan interaksi Hsp90 dan eNOS salah satu faktor mekanisme pada portal hipertensi dan peningkatan tonus vaskular (Pritchard *et al*, 2001).

### 2.1.3 Efek Preeklampsia ke Sistemik

Preeklampsia muncul awal utama di plasenta. Namun, target organnya adalah di endotel maternal. Kerusakan general endotel di ginjal, liver, dan otak maternal seluler mungkin terjadi karena lanjutan pelepasan faktor vasopressife dari plasenta yang terkena penyakit. Banyak marker serum dari aktivasi endotel dan disfungsi endotel telah diketahui dalam wanita preeklampsia, marker ini termasuk *Von Willebrand antiegen*, fibronectin seluler, derivat *platelet growth*

*factor* dan endotelin, inkubasi dari serum diambil dari wanita preeklampsia dengan sel endotel menghasilkan disfungsi endotel.

Selama kehamilan normal, terdapat banyak penurunan psikologi dalam tekanan darah arteri dan tahan vaskular perifer. Berhubungan dengan perluasan vasokonstriksi selama manifestasi klinik preeklampsia, tahanan vaskular sistemik yang tinggi dan *cardiac output* yang rendah, yang menarik adalah, telah dilaporkan, onset awal pada gejala klinis dari beberapa wanita yang ditakdirkan akan berkembang menjadi preeklampsia, *cardiac output* bisa tinggi daripada wanita yang lain. Terdapat juga sensitivitas yang membesar-besarkan *vasopressor angiotensin II* dan *norepinephrine*. Wanita yang berkembang menjadi preeklampsia memiliki reaksi yang lemah dengan dependen vasorelaksasi endothelium dan secara bertahap meningkat pada tekanan darah dan tekanan nadi menuju hipertensi berlebih dan proteinuria (Brett *et al*, 2010).

Terjadinya kerusakan endotel pada seluruh sistemik tubuh, maka hepar pada wanita penderita preeklampsia juga akan mengalami kerusakan endotel, sehingga akan ada kemungkinan terjadinya gangguan dalam fungsi hepar dalam jangka waktu pendek atau panjang.

## 2.2 **Heat Shock Protein (HSP)**

### 2.2.1 **Definisi**

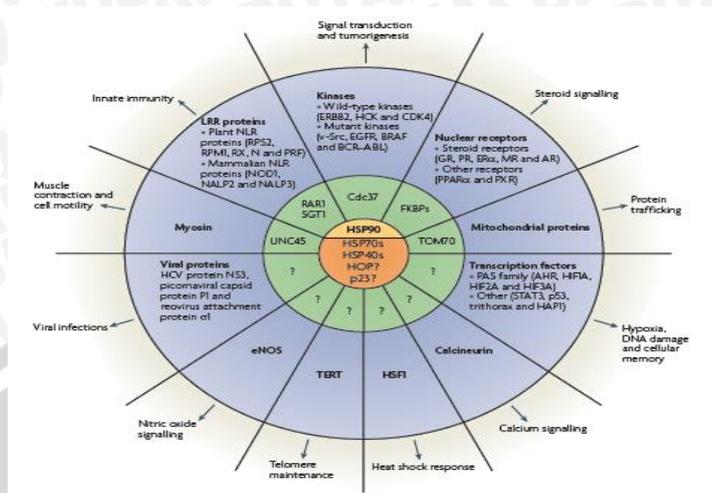
*Heat Shock Proteins* (Hsp), dikenal juga dengan sebutan *stress proteins*, adalah sekumpulan protein dalam sel makhluk hidup yang dapat ditemui dalam semua fase perkembangan makhluk hidup tersebut. Mereka aktif bila dirangsang oleh berbagai macam bentuk stress, seperti *oxidative-stress*, panas, dingin, demam, inflamasi dan gangguan oksigenasi dalam sel. Dalam kondisi normal,

Hsp juga banyak ditemukan dalam sel, dan mereka berperan sebagai 'Chaperone'.

*Chaperone* sendiri berasal dari bahasa Prancis yang secara harafiah berarti 'Pengantar', atau lebih mudahnya kita bisa sebut sebagai 'Calo'. Bila diumpamakan, calo bis itu selalu menyuruh atau mengantar para penumpang untuk naik bis yang akan membawa penumpang tadi ketempat tujuannya, sementara itu si-calo ini tidak akan kemana-mana, dia akan tetap berada didaerah itu-itu saja, seperti itulah fungsi *Chaperone* didalam tubuh kita. Hsp bertugas memastikan setiap protein dalam tubuh kita berada dalam bentuk yang seharusnya, ditempat yang seharusnya dan diwaktu yang seharusnya. Disamping itu Hsp juga menjadi pengawas untuk memastikan kematian sel, Hsp akan menentukan sel yang sudah rusak atau yang sudah tua untuk dihancurkan dalam proses kematian sel. Secara garis besar, Hsp dikelompokan berdasarkan berat molekulnya (dalam satuan kiloDalton pada fraksi ditingkat protein):small-Hsp, Hsp40, Hsp60, Hsp70, Hsp90 dan Hsp100. Karena respon terhadap stres dan kematian sel merupakan mekanisme utama dalam tubuh, maka tidak mengherankan fungsi Hsp menjadi sangat penting (Faried A).

### 2.2.2 Heat Shock Protein 90 (Hsp90)

Hsp90 adalah protein dalam bentuk dimer yang besar dan dapat ditemukan hampir disemua kompartement dari sel *eukaryotic*. Memang. Kebanyakan genom *eukaryotic* mengkode banyak spesifik kompartemen protein Hsp90. Meskipun secara seteruktur sama dengan sistosolic Hsp90, mereka mempunyai fungsi seluler yang berbeda dan mungkin juga berperan penting dalam peran di kesehatan dan penyakit.



**Gambar 2.2 Hsp90 meregulasi proses seluler dengan berinteraksi dengan berbagai klien protein** Hsp90 yang diyakini memiliki berbagai fungsi dalam tubuh terutama dengan protein (Taipale M, JarosZ DF, Lindquist S, 2010)

Fosforilasi Hsp90 memfasilitasi maturasi klien. *SRC-dependent* fosforilasi dari Hsp90 $\beta$  meningkatkan hubungan *chaperone* dengan klien endotel NO sintase (eNOS) pada aktifasinya dari mensignal *vascular endotelial growth factor* (VEGF).

Hsp90 diyakini memiliki banyak berbagai macam fungsi didalam tubuh yang salah satunya adalah memiliki peran pada sintesis NO pada vascular di endotelium. NO mempunyai peranan penting paa regulasi dari tekanan darah sistemik, angiogenesis dan arsitektur vaskuler. eNOS yang awalnya diidentifikasi sebagai terasosiasi membran, NADPH dan *tetrahydrobiopterin* membutuhkan enzim yang diaktifasi oleh calcium/calmodulin (CaM) (Gratton *et al*,2000).

### 2.2.3 Hsp90 pada Ibu Hamil

Selama kehamilan, sistem kardiovaskular maternal mengalami perubahan agar menghasilkan perfusi uteroplental yang adekuat untuk perkembangan fetus tanpa menekan atau merugikan fungsi sistemik maternal, termasuk

meningkatkan *cardiac output* dan volume darah, menurunkan tekanan sistemik vaskuler dan menurunkan perfusi sistemik.

Masalah regulasi proteksi sistemik, Hsp adalah salah satu dari berbagai macam mekanisme pertahanan dasar melawan cedera seluler yang dipicu oleh stress oksidatif. Respon ini melibatkan ekspresi berbagai protein, awalnya disebut sebagai "*heat shock*" protein dan sekarang disebut "stress" protein. Hsp90 adalah chaperone yang paling sering, memiliki jumlah 1% sampai 2% dari protein total, didalam sebuah sel. Sebagai sebuah chaperone selluler terbesar di sitoplasma mamalia, Hsp90 berfungsi sebagai efek protektif melawan stress seluler yang terutama dimediasi oleh regulasi konformasional dari berbagai macam protein klien yang berhubungan dengan transduksi, sel proliferasi dan apoptosis. Telah dilaporkan bahwa ikatan Hsp90 ke eNOS dalam sel endotelial meningkatkan aktifasi dari eNOS yang penting dalam seluler proteksi komponen dalam menjaga bioavailability normal NO dan homeostasis vascular (Gu Y *et al*, 2006). Berdasarkan jurnal yang di dapatkan, normal ibu hamil diduga memiliki kadar Hsp90 yang dalam jumlah normalnya dibutuhkan oleh tubuh maternal untuk menjaga homeostasis vaskuler.

#### **2.2.4 Hsp90 dalam Preeklampsia**

Preeklampsia biasanya sekitar 5%-7% pada seluruh kehamilan di dunia dan sampai sekarang masih menjadi masalah utama dalam morbiditas dan mortalitas maternal, fetal dan neonatal (Zhang HH *et al*, 2011).

Plasenta memiliki peran penting dalam preeklampsia sebagai bukti seperti hilangnya secara cepat symptom penyakit setelah terjadinya kelahiran atau pengangkatan plasenta. Hal ini berhubungan dengan efek poten vasodilator, NO memerankan peran yang penting sebagai penurunan resistensi vaskuler dari

uterus dan plasenta pada saat kehamilan. Penurunannya resisten vaskuler yang berterusan mengaktifkan aliran darah lokal menjadi meningkat untuk memenuhi kebutuhan perkembangan fetus. NO juga meregulasi fungsi trophoblast. Hal ini disetujui secara emperial pada kehamilan menimbulkan peningkatan regulasi pembentukan NO. hal ini sangatlah penting karena penghambatan produksi NO menghasilkan gejala seperti preeklampsia pada tikus dan diregulasi produksi NO menimbulkan preeklampsia dan hambatan retriaksi intrauterine (Zhang HH *et al*, 2011).

Berdasarkan penelitian (Zhang HH *et al*, 2011) ditemukan level dari SNO-NOS3 dan SNO-HSP90 merupakan penting dalam NO sintesis. Total SNO-protein yang diambil dari abidin resins dan kemudian di uji ke immuniblotting dengan antibodi melawan NOS3 atau Hsp90 untuk secara spesifik menentukan level dari bentukan dinitrosylasi dari NOS3 dan Hsp90. Level dari bentukan dinitrosylasi dari keduanya NOS3 dan Hsp90 terjadi penurunan yang signifikan di plasenta dari kehamilan preeklampsia dari pada yang kontrol normotensi (Zhang HH *et al*, 2011).

Kesimpulan dalam studi (Gu Y *et al*, 2006) telah di observasi peningkatan produksi superoxide dan penurunan ekspresi Hsp90 dalam HUVECs yang didapatkan dalam komplikasi kehamilan dengan preeklampsia. Hsp90 merupakan molekul pertahanan tubuh yang penting dan memiliki kunci chaperone molekular untuk menjaga homeostasis seluler. Maka dari itu, kekurangan Hsp90 dalam sel endotelial dapat memicu *stress oxidative* dengan meningkatkan produksi dari superoxide, menurunkan avaibilitas NO dengan penghambatan eNOS dan memicu vasokonstriksi dengan pembatasan produksi *prostacyclin*. Data *in vitro* HUVEC menghasilkan bukti kuat bahwa disfungsi

endotel berhubungan dengan meningkatnya *stress oxidative* yang dapat juga terjadi di kompartemen fetal selama kehamilan (Gu Y *et al*, 2006).

### 2.2.5 Hsp90 dalam Liver

Hsp90 merupakan molekul *chaperone* yang dijaga secara signifikan sebagai fasilitas maturasi dari berbagai macam jenis protein (diketahui sebagai klien). Klien ini didalamnya kaya akan signal *transducers*, termasuk kinase dan faktor transkripsi. Oleh karena itu, Hsp90 meregulasi bermacam-macam fungsi seluler dan digunakan dalam banyak efek marker pada normal biology, penyakit dan proses evolusi (Taipale M, JarosZ DF, Lindquist S, 2010). Termasuk salah satunya Hsp90 ini juga dipercaya terdapat di organ hepar.

Jurnal penelitian milik (Vilenchik *et al*, 2004) yang ditemukan bahwa afinitas dari Hsp90 ditemukan setidaknya 10 (otak, pancreas, dan paru-paru) sampai 50 kali lipat lebih rendah (jantung, ginjal dan liver) (Vilenchik *et al*, 2004). Juga pada jurnal penelitian lain ditemukan bahwa pembelajaran saat ini mengevaluasi apakah terdapat perbedaan regulasi dari *p16INK4A*, *Cdc37*, Hsp90, *E2f4* dan *Crm1* gen mempengaruhi perkembangan dari preneoplastic dan neoplastic lesi liver pada strain tikus dengan perbedaan predisposisi genetik ke *hepatocarcinogenesis*, seperti halnya pada progres dari HCCs di manusia (Pascale, 2005). Dalam jurnal penelitian lain yang menguji Hsp90 dalam liver mencit juga ditemukan, disini mereka menemukan bukti pada percobaan yang mengindikasikan bahwa CAR ada sebagai sebuah kompleks dengan Hsp90 di fraksi cytosolic dari liver tikus yang tidak distimulasi dan protein fosfatase 2A (PP2A) ditemukan pada CAR:Hsp90 kompleks di tikus PB-stimulasi (Yoshinari *et al*, 2003). Dari jurnal-jurnal penelitian diatas maka terbukti bahwa Hsp90 juga terdapat di liver pada tikus normal.