

BAB 6**PEMBAHASAN****6.1 Perbedaan Ekspresi Hsp90 pada Hepar antara Ketiga Kelompok**

Diketahui bahwa ekspresi Hsp90 kelompok K(-) yaitu sebesar $5,50 \pm 2,67/Lp$, kemudian ekspresi Hsp90 kelompok K(+) yaitu sebesar $14,33 \pm 2,16/Lp$, sedangkan ekspresi Hsp90 pada kelompok perlakuan (PEB) sebesar $7,33 \pm 1,37/Lp$. Berdasarkan data yang didapat, seperti hal yang diduga terjadi kenaikan ekspresi Hsp90 pada hepar mencit pada kelompok K(+), hal ini dikarenakan terjadinya penurunan resistensi pembuluh darah seluruh tubuh saat kehamilan (Zhui Hao *et al*, 2007). Ekspresi Hsp90 pada kelompok perlakuan perlakuan (PEB) yang berbeda signifikan dengan K(+) mengalami penurunan yang signifikan ($p=0,000$). Hal ini karena terjadinya inflamasi sistemik yang menyeluruh pada preeklampsia. Reaksi yang lemah dengan vasorelaksasi endothelium dependen dan secara bertahap meningkat pada tekanan darah dan tekanan nadi menuju hipertensi dan proteinuria (Brett *et al*, 2010).

6.2 Pengaruh Kehamilan terhadap Ekspresi Hsp90 pada Liver Mencit Bunting Normal

Diketahui bahwa ekspresi Hsp90 pada organ hepar kelompok K(-) yaitu sebesar $5,50 \pm 2,67/Lp$ lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok yang dibuat bunting K(+) sebesar $14,33 \pm 2,16/Lp$. Uji statistik yang dilakukan pada ekspresi

Hsp90 pada organ hepar kelompok K(-) dan kelompok K(+) menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok tersebut ($p=0,000$). Ekspresi Hsp90 pada liver kelompok K(+) yang tinggi mengindikasikan bahwa ekspresi Hsp90 pada kelompok ini mengalami peningkatan. Hal ini terjadi karena saat kehamilan, tubuh maternal mengalami perubahan hemodinamik yang signifikan untuk memastikan pertumbuhan normal fetal, menghasilkan peningkatan *cardiac output* 30%-40%, peningkatan jumlah darah yang disirkulasikan, yang akhirnya menimbulkan peningkatan berat badan tubuh selama terjadinya kehamilan. Meskipun terjadi peningkatan volume darah, pada ibu hamil normal tidak mengalami perubahan tekanan darah yang signifikan. Hal ini dikarenakan terutama terjadinya penurunan total tahanan darah tepi yang terutama di level arterioral (Zhao Hui *et al*, 2007).

Penurunan resistensi pembuluh darah ini seperti halnya yang disebutkan di berbagai jurnal yaitu karena adanya peningkatan kadar NO dalam darah seluruh sistemik. Fakta ini seperti halnya yang dikatakan pada jurnal penelitian milik (Moncada & Higgs, 2006) bahwa NO yang meningkat selama kehamilan, memimpin kita kepada pembelajaran dari efek estrogen pada sintesis NO, hasil dari penelitian ini bahwa oestrogen tidak hanya meningkatkan aktivitas eNOS namun juga meningkatkan ekspresinya. Fakta ini juga ditemukan dalam penelitian oleh Beylis C *et al*, 1991, bahwa penelitian pada kelinci, marmot dan tikus bahwa blockade sintesis NO menimbulkan peningkatan tekanan darah sistemik. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh sintesis NO yang berlebihan atau berkurang akan menimbulkan efek ke seluruh sistemik (Beylis C, *et al*, 1991).

Hubungan antara *heat shock protein 90* (Hsp90) dengan *endothelial nitric-oxide synthase* (eNOS) merupakan langkah penting dalam mekanisme yang dilakukan eNOS untuk menghasilkan NO (Pritchard *et al*, 2001). Seperti pembahasan yang di atas kita mengetahui bahwa terjadinya peningkatan NO di suatu tempat akan menimbulkan efek yang serupa ke sistemik, dan peningkatan NO ini juga diikuti oleh peningkatan eNOS yang kita ketahui eNOS adalah enzim utama dalam penghasilan NO. Berdasarkan jurnal penelitian Takahashi S dan Mendelsohn ME, 2003, ditemukan bahwa dengan menggunakan protein murni Hsp90 meningkatkan kinerja eNOS dalam tingkat Ca^{2+} yang tinggi. Berdasarkan Jurnal di atas yang kita ketahui kinerja eNOS juga dipengaruhi oleh Hsp90, dari hasil penelitian ini diduga bahwa ekspresi Hsp90 juga mengalami peningkatan secara sistemik seperti data yang ditunjukkan pada ekspresi Hsp90 pada hepar mencit bunting kelompok K(+) yang meningkat signifikan dari mencit tidak bunting kelompok K(-).

6.3 Pengaruh Pemberian Serum Ibu Preeklampsia Berat (PEB) terhadap Ekspresi Hsp90 pada Liver Mencit Bunting Model Preeklampsia

Perbandingan ekspresi Hsp90 pada liver mencit bunting kelompok perlakuan (PEB) mengalami penurunan yang signifikan seperti yang ditunjukkan dalam data uji statistic yaitu sebesar $7,33 \pm 1,37/Lp$, penurunan ini cukup signifikan bila dibandingkan dengan kelompok K(+) yaitu $14,33 \pm 2,16/Lp$ dengan perbedaan signifikan antara kedua kelompok tersebut sebesar ($p=0.000$). Berdasarkan data di atas, penelitian ini menunjukkan bukti terjadinya penurunan ekspresi Hsp90 pada liver mencit bunting model preeklampsia.

Preeklampsia merupakan sindrom sistemik dari kehamilan yang awal mulanya dikarenakan placenta. Hal ini dikarenakan ketidak adekuatan invasi dari *cytotrophoblast placenta*, yang diikuti dengan penyebaran luas disfungsi sel endothelial maternal (Young BC *et al*, 2010). Jurnal penelitian Myatt L dan Webster RP, 2008, juga dimungkinkan terdapat preeksistensi perubahan pada fungsi/reaktivasi vaskuler yang dihasilkan dari respon sistemik terhadap stres inflamasi dan oxidative/nitratif dalam ibu hamil karena inadkuatnya perfusi placenta yang menyebabkan preeklampsia, kemudian setelah inadkuatnya perfusi placenta ini akan mengakibatkan hypoxia pada placenta yang berakibatkan percepatan pengelupasan *syncytiotrophoblas basement membrane fragments* (STBM) yang kemudian STBM ini merusak dan mengaktifasi respon inflamasi sistemik yang berlebihan. Inflamasi seluler di obesitas dapat merubah kondisi vaskuler dan maka dari itu hal ini juga berpotensi pada kehamilan yang bahkan menyebabkan inflamasi yang lebih hebat kemudian terjadi stress oxidative dan nitratif (Myatt L dan Webster RP, 2008).

Stress oksidatif dan nitratif yang berlebihan ini menyebabkan penurunan produksi NO seiring dengan disfungsi vaskuler yang menyeluruh. Terganggunya sintesis dari NO ini menyebabkan vasokonstriksi dan perfusi yang tidak adekuat, dalam penelitian jurnal lain juga ternyata produksi utama NO yaitu eNOS ternyata mengalami peningkatan jumlah yang mungkin merupakan mekanisme kompensasi tubuh pada endotel vaskuler wanita preeklampsia (Myatt L dan Webster RP, 2008). Namun ini tidak membuktikan bahwa peningkatan eNOS akan meningkatkan kadar NO dalam tubuh wanita preeklampsia. Hal ini dikarenakan eNOS dalam aktivasinya

membutuhkan zat-zat lain agar menghasilkan NO secara aktif seperti penelitian di jurnal lain antara lain Arginine (Myatt L dan Webster RP, 2008), Ca^{2+} /Calmodulin dan VEGF (Brouet A *et al*, 2001) (Takahashi S dan Mendelsohn ME *et al*, 2003), dan Hsp90 (Pritchard KA *et al*, 2001) (Brouet A *et al*, 2001) (Takahashi S dan Mendelsohn ME *et al*, 2003).

Beberapa zat diatas berkaitan dengan penelitian ini mengindikasikan dicurigainya terjadi penurunan Hsp90 secara sistemik dalam mencit bunting model preeklampsia bisa dibuktikan karena Hsp90 merupakan protein penting dalam aktivasi eNOS, seperti yang dijelaskan di jurnal Takahashi S dan Mendelsohn ME *et al*, 2003, yaitu penampakan sel endotel terhadap *vascular endothelial growth factor* (VEGF), estrogen menginduksi peningkatan hubungan dari Hsp90 dengan eNOS yang menghasilkan peningkatan dari produksi NO, hal ini telah terbukti lebih jauh lagi bahwa dalam sel endotel aktivasi oleh rangsangan lain inhibisi maupun Hsp90 atau Akt akan menyebabkan pengurangan produksi NO (Takahashi S dan Mendelsohn ME *et al*, 2003).

Seperti yang dikatakan dalam jurnal penelitian Myatt L dan Webster RP, 2008, inflamasi yang menyeluruh yang menyebabkan disfungsi endotel yang kemudian berakhir dengan penurunan produksi NO merupakan hal yang paling menjelaskan kenapa terjadinya vasokonstriksi sistemik yang menimbulkan peningkatan tekanan darah pada wanita hamil preeklampsia (Myatt L dan Webster RP, 2008). Meskipun produksi NO yaitu eNOS mengalami peningkatan regulasi seperti dikatakan pada jurnal penelitian (Dietmar, 2003) dan (Myatt L dan Webster RP, 2008). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terjadinya penurunan Hsp90

yang signifikan ($p=0,000$) pada liver mencit bunting model preeklampsia diduga bahwa Hsp90 juga berperan penting dalam disfungsi endotel yang menyeluruh pada model ini.

6.4 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini tidak menggunakan banyak kelompok perlakuan seperti preeklampsia ringan dan preeklampsia berat sehingga belum diketahui pasti pada mencit model preeklampsia apakah Hsp90 benar benar mengalami penurunan
2. Penelitian ini belum membuktikan tentang terjadi penurunan Hsp90 secara sistemik karena perhitungan ekspresi Hsp90 hanya di uji pada organ hepar saja

