

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki Angka Kematian Ibu (AKI) dan Angka Kematian Bayi yang masih tinggi dibandingkan negara-negara di Asia Tenggara. Berdasarkan Survey Demografi Kesehatan Indonesia (SKDI) tahun 2007, AKI di Indonesia mencapai 228/100.000 kelahiran hidup. AKI propinsi Jawa Tengah yaitu sebesar 114,2/100.000 kelahiran hidup. Angka tersebut merupakan angka tertinggi di negara ASEAN. Penyebab kematian Ibu adalah preeklampsia-eklampsia (28,76%), perdarahan (22,42%), infeksi (3,54%) dan sebagainya (Novita, 2013). Berdasarkan hasil survei diatas, dapat disaksikan bahwa penyebab terbesar kematian pada ibu hamil tahun 2007 adalah preeklampsia.

Meskipun patofisiologi preeklampsia masih tidak teridentifikasi, namun *Ischemic Plasental* merupakan kunci utamanya. Masa awal kehamilan, sel *cytotrophoblast* masuk ke arteri spiralis pada uterus, menggantikan susunan endothelial pada pembuluhnya dengan menghancurkan jaringan ikat, otot dan jaringan saraf. Namun pada kasus preeklampsia terjadi kegagalan *remodeling* pada arteri spiralis uterus untuk suplai darah di fetus yang sedang berkembang. Rata-rata diameter eksternal arteri spiralis uterus pada wanita preeklampsia kurang dari setengah dari diameter pada kehamilan yang tidak mengalami komplikasi. Kegagalan pada *remodeling* vaskular ini mencegah respon adekuat untuk meningkatkan permintaan aliran darah yang terjadi pada proses gestasi

(Granger *et al*, 2001). Penjelasan ini merupakan dugaan kenapa terjadi kegagalan vasodilatasi pada wanita preeklampsia yang menyebabkan penurunan perfusi pada plasenta.

Jalur NO terdapat secara luas dan berperan pada berbagai macam kondisi fisiologi, meliputi mempertahankan lebar vaskular, fungsi neurotransmitter pada kedua sistem saraf perifer maupun sistem saraf pusat dan mediasi dari pertahanan seluler. NO berinteraksi dengan sistem mitokondrial untuk meregulasi respirasi sel dan untuk meningkatkan penurunan dari *reactive oxygen species* (ROS), dengan demikian memicu mekanisme kematian atau keselamatan sel. NO telah dilibatkan pada beberapa penyakit kardiovaskuler dan sebagai semua faktor resiko yang berhubungan dengan penurunan pembentukan NO di sel Endotel. Pengurangan sintesis basal NO menyebabkan terjadinya proses vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah dan pembentukan trombus (Moncada *et al*, 2006). Salah satu kasus preeklampsia yang diyakini patofisiologinya yaitu terjadi kegagalan dalam vasodilatasi yang menunjukkan bahwa terjadinya defisiensi dalam pembentukan *nitric oxide* (NO).

Endothelial nitric-oxide syntase (eNOS) adalah enzim yang sangat penting untuk mengatur *Ca²⁺/calmodulin (CaM)-dependent enzyme* yang bertanggung jawab atas pembentukan umum NO. eNOS juga diatur oleh lokalisasi subsellular, modifikasi *post-translational* seperti fosforilasi oleh Akt/protein kinase B dan interaksi dengan berbagai protein pengatur seperti halnya *heat shock protein 90* (Hsp 90). Hsp90 memicu pengaktifan eNOS dengan interaksi langsung dengan enzim. paparan dari sel endotel (ECs) ke *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan estrogen keduanya meningkatkan hubungan antara Hsp90 dengan eNOS dan eNOS yang terfosforilasi oleh Akt,

menuju pada peningkatan pembentukan NO. Hasil penelitian (Takahashi S dan Mendelsohn ME, 2003) menyatakan bahwa pada sel endotel yang diaktifkan oleh stimuli diatas, inhibisi dari Hsp90 atau Akt menunjukkan terjadinya pengurangan produksi NO (Takahashi S dan Mendelsohn ME, 2003). Berdasarkan dari jurnal yang ditemukan kekurangan pembentukan NO pada kasus preeklampsia juga disebabkan oleh penurunan Hsp90.

Kurangnya penelitian tentang Hsp90 pada ibu hamil dengan preeklampsia adalah tujuan utama kenapa penelitian ini diadakan. Seperti yang diketahui dari penelitian oleh (Takahashi S dan Mendelsohn ME, 2003) bahwa Hsp90 memiliki peran penting dalam aktivitas eNOS yang memiliki fungsi sebagai induksi eNOS, namun peran Hsp90 pada eNOS masih kontroversi, tidak bisa dipungkiri lagi bahwa eNOS sangatlah penting bagi tubuh sebagai sintesa NO yang fungsinya sangatlah luas di system vaskuler seluruh tubuh, berdasarkan fakta-fakta tersebut memang masih sedikit penelitan tentang pengaruh Hsp90 pada ibu hamil dengan preeklampsia. Beberapa alasan diatas adalah merupakan alasan-alasan kenapa dilakukan penelitian ini, karena keterbatasan penelitian Hsp90 pada sistemik penderita preeklampsia penelitian ini menggunakan organ hewan coba terlebih dahulu yaitu organ hepar pada mencit.

1.2 Masalah Penelitian

Apakah terdapat perbedaan ekspresi Hsp 90 di organ hepar pada kelompok mencit perlakuan model preeklampsia dengan mencit kontrol positif hamil normal ?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk membuktikan bahwa terjadinya perbedaan ekspresi hsp90 pada hepar mencit model preeklampsia dengan mencit kontrol positif hamil normal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Keilmuan

- 1) Sebagai penambah ilmu pengetahuan tentang preeklampsia dan Hsp90 bagi mahasiswa pendidikan dokter
- 2) Sebagai refrensi bagi mahasiswa kedokteran atau dokter-dokter demi tujuan penelitian yang berhubungan dengan preeklampsia dan Hsp90

1.4.2 Praktis

Sebagai uji pembandingan antara mencit bunting normal dengan mencit bunting model preeklampsia terhadap ekspresi Hsp90 agar dapat dipakai sebagai biomarker untuk menilai kerusakan endotel pada preeklampsia bila terbukti terdapat perbedaan terhadap ekspresi Hsp90.