

Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta Antara Preeklamsi dan Kehamilan Normal serta Hubungannya dengan Berat Badan Lahir dan Tekanan Darah Ibu

Mintareja Teguh,¹ Johannes C. Mose,¹ Jusuf S. Effendi,¹ Bethy S. Hernowo²

¹Bagian Obstetri dan Ginekologi, ²Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

Abstrak

Angka kejadian preeklamsi di Indonesia pada tahun 1980-2001 adalah 6-8% dari seluruh kehamilan, dengan angka kematian maternal 9,8-25%. Terdapat dugaan bahwa pada preeklamsi terjadi peningkatan apoptosis akibat turunnya ekspresi Bcl-2 sebelum usia kehamilan aterm. Tujuan penelitian ini untuk menentukan perbedaan antara indeks apoptosis (IA) plasenta pada preeklamsi dan kehamilan normal serta hubungannya dengan berat badan lahir bayi dan tekanan darah ibu. Desain penelitian adalah observasional analitik secara potong silang, terhadap 63 subjek yang terdiri dari 32 ibu preeklamsi dan 31 ibu hamil normal. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. Selama periode bulan April-Juni 2008, dilakukan pemeriksaan IA (*caspase 3*) secara imunohistokimia di laboratorium Patologi Anatomi. Analisis data ditentukan dengan menggunakan tes Chi kuadrat dengan $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan. Pada kelompok preeklamsi terdapat peningkatan IA (21,9%), sebaliknya tidak terdapat peningkatan IA pada kehamilan normal (0%) ($p = 0,006$). Terdapat perbedaan IA menurut berat badan lahir bayi yang bermakna pada preeklamsi ($p = 0,046$), sedangkan pada kehamilan normal tidak bermakna ($p > 0,05$). Tidak terdapat perbedaan IA menurut tekanan darah ibu pada kedua kelompok ($p > 0,05$). Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan indeks apoptosis antara preeklamsi dan kehamilan normal, sedangkan hubungannya dengan berat badan lahir hanya berbeda pada preeklamsi. [MKB. 2010;42(1):1-5].

Kata kunci: Indeks apoptosis plasenta, preeklamsi, kehamilan normal, berat badan lahir, tekanan darah

Difference of Placental Apoptosis Index in Preeclampsia and Normal Pregnancy and Its Correlation with Birth Weight and Mother's Blood Pressure

Abstract

The incidence of preeclampsia in Indonesia (1980–2001) was around 6-8% of the total pregnancies with maternal mortality rate 9.8-25%. In preeclampsia, an increase of apoptosis occurs as a result of a decrease of Bcl-2 expression before a pregnancy reached full term. The objectives of this study were to determine placental apoptosis index (AI) in preeclampsia and normal pregnancy, and its correlation with birth weight and mother's blood pressure. This study was an observational analytical study using cross sectional design among 63 patients consisted of 32 preeclampsia and 31 normal pregnancies. This study was performed at Dr. Hasan Sadikin Hospital, during April-June 2008. Immunohistochemical analysis was used to examine the placental AI (*caspase 3*). Chi square test was used to analysed the result using $p < 0.05$ for the significant difference. AI was significantly higher in preeclampsia group (21.9%) than in the normal pregnancies (0%) ($p = 0.006$). There was significantly difference of AI with birth weight in preeclampsia with $p = 0.046$. On the otherhand, there was no significantly difference of AI with birth weight in normal pregnancies. There was no significantly difference of AI with mother's blood pressure in the two

Korespondensi: dr. Mintareja Teguh, SpOG(K), Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, Hp. 08123910416, Email: mintareja.teguh@gmail.com

groups. The conclusion found difference of AI between preeclampsia and normal pregnancy, whether it's correlation with birth weight only found in preeclampsia. [MKB. 2010;42(1):1-5].

Key words: Placental apoptosis index, preeclampsia, normal pregnancy, birth weight, blood pressure

Pendahuluan

Angka kejadian preeklamsi di Indonesia pada tahun 1980-2001 adalah 6-8%, dengan angka kematian maternal 9,8-25%. Di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, dalam waktu dua tahun (2006-2007) dilaporkan angka kejadian preeklamsi berat dan eklamsi sebesar 13,62%.¹

Banyak teori yang mencoba menerangkan penyebab preeklamsi, tetapi belum ada yang dapat memberikan jawaban memuaskan.²⁻⁷ Apoptosis merupakan bentuk kematian sel terprogram yang terdapat pada plasenta manusia dengan kehamilan normal dan meningkat pada kehamilan dengan pertumbuhan janin terhambat (PJT).⁸⁻¹⁰

Penelitian lain melaporkan terjadinya peningkatan proses apoptosis plasenta pada preeklamsi dibanding kehamilan normal.¹¹⁻¹⁴ Iskemia plasenta menginduksi terjadinya hipoksia yang dapat mengakibatkan terlepasnya radikal bebas, peningkatan ekspresi protein proapoptosis p53 dan Bax, serta berkurangnya ekspresi protein antiapoptosis Bcl-2. Peningkatan apoptosis didapatkan pada kehamilan dengan komplikasi preeklamsi.⁹

Hipoksia merupakan pencetus apoptosis melalui mekanisme sitokin seperti TNF α atau Fas ligand yang akan mengaktifkan *caspase* 8 dan *caspase* 9 sebagai inisiator terjadinya apoptosis. *Caspase* 3 dan *caspase* 6 sebagai eksekutor. Meskipun radikal bebas seringkali ikut berperan dalam terjadinya preeklamsi, tetapi tidak seluruhnya menyebabkan peningkatan apoptosis.⁹

Metode

Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan rancangan potong silang. Subjek pada penelitian adalah ibu bersalin dengan preeklamsi dan kehamilan normal, baik per vaginam maupun per abdominam di RSHS, selama periode bulan April sampai Juni 2008. Kriteria minimal adalah preeklamsi ringan yaitu tekanan darah 140/90 mmHg yang diukur dengan tensimeter air raksa, disertai proteinuria (pemeriksaan kualitatif +1) pada usia kehamilan 20 minggu. Kehamilan

normal adalah apabila selama perawatan antenatal atau sejak hamil tekanan darah <140/90 mmHg, tidak ada proteinuria dan komplikasi penyakit sistemik dengan skala ukur nominal.

Indeks apoptosis (IA) diperiksa secara imunohistokimia dari jaringan plasenta di laboratorium Patologi Anatomi RSHS. Nilai IA plasenta disebut meningkat apabila pewarnaan *caspase* 3 >20%, positif bila <20%, dan negatif bila 0%.

Hasil

Selama periode April sampai Juni 2008 di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran - RSHS diperoleh 63 sampel yang diambil dari 32 preeklamsi dan 31 kehamilan normal.

Tabel 1 menunjukkan kedua kelompok tidak terdapat perbedaan karakteristik berdasarkan usia ibu, gravida, dan paritas, dengan nilai $p > 0,05$ (analisis statistik dengan *independent T test* dan *Chi square test*). Terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,037$) menurut usia kehamilan yakni pada preeklamsi rata-rata 37,66 (31-41 minggu) dan ibu hamil normal 38,81 (34-41 minggu).

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada kelompok preeklamsi terdapat peningkatan indeks apoptosis plasenta pada tujuh kasus (21,9%) sedangkan kehamilan normal 0%. Indeks apoptosis plasenta yang negatif lebih banyak terjadi pada kehamilan normal dengan jumlah kasus sebanyak 26 subjek (83,9%) dari 31 sampel. Berdasarkan *Chi square test* terdapat perbedaan indeks apoptosis plasenta yang bermakna ($p = 0,006$). Tabel 3 menunjukkan pada kelompok preeklamsi dengan IA meningkat terdapat satu kasus (14,3%) kecil masa kehamilan (KMK), tiga kasus pada IA positif, dan tiga kasus pada IA negatif. Berdasarkan statistik perbedaan ini bermakna ($p = 0,046$). Pada kelompok kontrol dengan IA positif terdapat satu kasus KMK, sama halnya pada IA negatif. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,245$).

Tabel 4 menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna IA plasenta berdasarkan tekanan darah ibu antara preeklamsi dan kehamilan normal ($p > 0,05$).

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok				p
	Preeklamsi		Normal		
	(n=32)	(%)	(n=31)	(%)	
Usia (tahun)					
Mean (SD)	28,47 (7,58)		27,71 (8,16)		0,703
Median	27		27		
Minimum-maksimum	17-45		17-45		
Gravida					
Primi gravida	12	48,0%	13	52,0%	0,719
Multi gravida	20	52,6%	18	47,4%	
Paritas					
0	23	50,0%	23	50,0%	0,836
1	9	52,9%	8	47,1%	
Usia kehamilan					
Mean (SD)	37,66 (2,60)		38,81 (1,54)		0,037
Median	38		39		
Minimum-maksimum	31-41		34-41		

Tabel 2 Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta Antara Preeklamsi dan Kehamilan Normal

Indeks Apoptosis	Preeklamsi (n=32)	Normal (n=31)	p
Meningkat	7 (21,9%)	0 (0,0%)	0,006
Positif (+)	4 (12,5%)	5 (16,1%)	
Negatif (-)	21 (65,6%)	26 (83,9%)	

Tabel 3 Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta Menurut Berat Badan Lahir Bayi Antara Preeklamsi dan Kehamilan Normal

Indeks Apoptosis	Preeklamsi			Normal		
	KMK	SMK	p	KMK	SMK	p
Meningkat	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,046	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,245
Positif (+)	3 (75,0%)	1 (25,0%)		1 (20,0%)	4 (80,0%)	
Negatif (-)	3 (14,3%)	18 (85,7%)		1 (3,8%)	25 (96,2%)	

Tabel 4 Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta Menurut Tekanan Darah Ibu Antara Preeklamsi dan Kehamilan Normal

Indeks Apoptosis	Preeklamsi				Normal			
	Diastolik	p	Sistolik	p	Diastolik	p	Sistolik	p
Meningkat	99,29 (6,07)	0,792	160,00 (12,91)	0,966	-	0,810	-	0,559
Positif (+)	102,50 (9,57)		162,50 (12,58)		78,00 (4,47)		118,00 (8,36)	
Negatif (-)	102,38 (11,79)		160,95 (16,09)		77,71 (6,03)		120,38 (8,23)	

Pembahasan

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam karakteristik usia, gravida, serta paritas antara kedua kelompok, sehingga dapat dikatakan bahwa beberapa karakteristik tidak ikut mempengaruhi hasil analisis peningkatan IA.

Berdasarkan analisis *Chi square test* terdapat perbedaan yang bermakna pada IA plasenta antara preeklamsi dibanding kehamilan normal dengan

nilai $p=0,006$. Hal ini sejalan dengan penelitian Levy⁹ dan Allaire *et al.*¹⁴ Pada preeklamsi terjadi kegagalan adaptasi imunologik yang tidak terlalu kuat, maka konsepsi tetap berjalan tetapi sel-sel trofoblas tidak mampu melakukan invasi ke dalam arteri spiralis supaya berdilatasi, sehingga tonus pembuluh darah tetap tinggi dan terjadi vaso-konstriksi. Keadaan ini menyebabkan pembuluh darah maternal tidak dapat memenuhi kebutuhan darah sirkulasi, sehingga akan terjadi iskemia dan

merangsang terjadinya apoptosis plasenta.

Pada kondisi kehamilan normal dapat terjadi apoptosis sel sinsitiotrofoblas yang dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop elektron berupa gambaran khas, seperti hilangnya mikrovili dan menggembungnya membran permukaan plasenta. Proses apoptosis ini berperan dalam pergantian sitotrofoblas dan pembaruan permukaan sinsitium dari vili korialis. Proses apoptosis selain terjadi pada sinsitiotrofoblas juga pada sitotrofoblas. Proses ini makin meningkat dengan makin tuanya usia kehamilan karena adanya penurunan ekspresi protein Bcl-2 yang menghambat apoptosis.¹³ Tingginya kadar ekspresi protein Bcl-2 pada sinsitiotrofoblas dapat mencegah proses apoptosis pada trofoblas.

Pada kelompok preeklamsi dengan indeks apoptosis meningkat terdapat komplikasi yaitu 1 kasus KMK (14,3%) dan pada indeks apoptosis positif terdapat tiga kasus KMK. Hal ini secara statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,046$). Hasil ini sejalan dengan penelitian Ishihara *et al*¹³ dan Allaire *et al*.¹⁴

Peneliti lain melaporkan terjadi penurunan ekspresi protein Bcl-2 sinsitiotrofoblas pada sel plasenta penderita preeklamsi berat dan pertumbuhan janin terhambat (PJT) dibandingkan plasenta kehamilan normal.¹³ Penelitian ini juga menunjukkan peningkatan proses apoptosis sel sinsitiotrofoblas plasenta penderita preeklamsi dan PJT, sehingga penurunan ekspresi protein Bcl-2 pada keadaan ini akan meningkatkan proses apoptosis.¹³

Allaire *et al*¹⁴ melaporkan peningkatan indeks apoptosis plasenta pada preeklamsi dibanding kehamilan normal, namun pada penelitian mereka hasilnya berbeda dengan yang dilaporkan Ishihara *et al*¹³ dalam hal Bcl-2. Pada penelitian Allaire *et al*¹⁴ tidak terdapat perbedaan ekspresi Bax atau Bcl-2.

Pada penelitian yang kami lakukan tidak ada perbedaan bermakna antara peningkatan indeks apoptosis plasenta dan tekanan darah pada preeklamsi dan kehamilan normal ($p>0,05$).

Hasil ini tidak sesuai dengan laporan Cunningham *et al* yang dikutip oleh VanWijk *et al*,² bahwa pada preeklamsi terjadi penyempitan lumen arteri spiralis sampai diameter rata-rata 200 p.m, sedangkan pada kehamilan normal 500 p.m, selain itu juga didapatkan perfusi plasenta sebesar 2-3 kali lebih rendah.

Kegagalan *remodeling* ini menghalangi

respons yang adekuat terhadap meningkatnya aliran darah sejalan dengan perkembangan kehamilan yang akan menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenta sehingga terjadi iskemia plasenta.^{3,5}

Seperti kita ketahui terjadinya *remodeling* menginduksi radikal bebas dan menyebabkan peningkatan membran mitokondria sehingga terjadi penurunan ekspresi Bcl-2 serta terjadinya apoptosis.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna indeks apoptosis plasenta antara preeklamsi dan kehamilan normal, tidak terdapat perbedaan bermakna indeks apoptosis plasenta menurut berat badan lahir bayi dan tekanan darah ibu.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, apakah terdapat perbedaan indeks apoptosis plasenta antara PJT akibat komplikasi preeklamsi dan PJT murni atau karena sebab lain.

Daftar Pustaka

1. Suhaimi D, Mose JC. Evaluasi penanganan kasus-kasus preeklamsi berat dan eklamsi di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2006-2007. Disampaikan pada PIT Fetomaternal IX; Jakarta, 9-13 Maret 2008.
2. Van Wijk MJ, Kublickiene K, Boer K, Van Bavel E. Vascular function in preeclampsia. *J Cardiovasc Res.* 2000;47:38-48.
3. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khali RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2001;38:718-22.
4. Angsar D. Hipertensi dalam kehamilan. Edisi ke-2. Surabaya: Lab/SMF Obstetri Ginekologi FK Unair RSUD Dr. Soetomo; 2003.
5. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359-75.
6. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, Swiet MD, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA.* 2001;285:1607-12.
7. Lyall F, Ian AG. The vascular endothelium in normal pregnancy and preeclampsia. *J Repro Fertil.* 1996;1:107-16.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robins and Cotran pathologic basis of disease. Edisi ke-7. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
9. Levy R. The role of apoptosis in preeclampsia. *IMAJ.* 2005;7:178-81.
10. Huppertz B. Placental villous trophoblast: the

- altered balance between proliferation and apoptosis triggers preeclampsia. *J Reprod Endocrinol.* 2006;2:103-8.
11. Ishioka S, Ezaka Y, Umemura K, Hayashi T, Endo T, Saito T. Proteo proteomic analysis of mechanisms of hypoxia-induced apoptosis in trophoblastic cells. *Int J Med Sci.* 2007;4(1):36-44.
 12. Hung TA, Skepper JN, Charnock DS, Jones BG. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptosis change in the human placental and possible etiological factor in preeclampsia. *AHA Circ Res.* 2002;90:1274-81.
 13. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Fernandez JB, Sannoto T, Maruo T. Increased apoptosis in syncytiotrophoblast in human term placenta complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:158-66.
 14. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;96:271-6.