

Laporan Penelitian

Peningkatan ekspresi Kaspase 3 plasenta pada preeklampsia serta pengaruhnya terhadap berat badan lahir bayi dan tekanan darah ibu

(Increment of placental Caspase 3 expression in preeclampsia and its effect on birth weight and blood pressure)

Mintareja Teguh¹, Johannes Cornelius Mose¹, Jusuf Sulaeman Effendi¹, Bethy Suryawati Hernowo²

¹Divisi Fetomaternal, Bagian Obstetri dan Ginekologi

²Bagian Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin
Bandung

Abstrak

Tujuan: Meneliti peran apoptosis plasenta pada terjadinya sindrom preeklampsia.

Metode: Metode penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan potong silang. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin selama bulan April-Juni 2008. Dilakukan perbandingan ekspresi kaspase 3 plasenta secara imunohistokimia antara preeklampsia dengan kehamilan normal.

Hasil: Terdapat peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta pada preeklampsia dibandingkan pada kehamilan normal (dengan nilai 21,9% vs 0%, $p=0,006$). Terdapat perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta menurut berat badan lahir bayi pada preeklampsia. Tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi kaspase 3 plasenta dengan berat badan lahir bayi pada kehamilan normal ($p>0,05$). Tidak terdapat perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta dengan tekanan darah ibu pada kedua kelompok ($p>0,05$).

Kesimpulan: Terdapat peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta pada preeklampsia. Tidak terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta dengan tekanan darah ibu.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2010; 34-1:3-6]

Kata kunci: kaspase 3, preeklampsia, apoptosis

Korespondensi: Mintareja Teguh, Jln. Kesehatan No. 6, Bandung 40101. Telp.: 08123910416. Email: mintareja.teguh@gmail.com

Abstract

Objective: To determine the placental apoptosis process in preeclampsia.

Methods: This study was an observational analytical study using cross sectional design. This study was performed at Dr. Hasan Sadikin Hospital, during April to June 2008. Immunohistochemical analysis was used to examine the placental expression of kaspase 3.

Results: Placental expression kaspase 3 was significantly higher in preeclampsia group (21,9%) than in the normal pregnancies (0) with $p=0,006$. There was significantly correlation between placental kaspase 3 with birth weight in preeclampsia on the otherhand, there was no significant difference of placental expression kaspase 3 with birth weight in normal pregnancies. There was no significant difference of placental expression kaspase 3 with mother's blood pressure in the two group.

Conclusion: there is a significant increase of placental expression of kaspase 3 in preeclampsias.

[Indones J Obstet Gynecol 2010; 34-1:3-6]

Keywords: kaspase 3, preeclampsia, apoptosis.

PENDAHULUAN

Angka kejadian preeklampsia di Indonesia pada tahun 1980-2001 berkisar antara 6-8% dari seluruh kehamilan, dengan angka kematian maternal berkisar 9,8-25%. Adapun di RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung, dalam kurun waktu dua tahun (2006-2007) dilaporkan angka kejadian preeklampsia adalah 13,62%.¹

Telah banyak teori yang mencoba menerangkan penyebab preeklampsia, tetapi belum ada yang dapat memberikan jawaban yang memuaskan. Patogenesis preeklampsia yang banyak dianut sampai saat ini adalah disfungsi endotel.²⁻⁷

Terdapat dugaan bahwa mekanisme apoptosis turut berperan dalam terjadinya sindrom preeklampsia.⁸⁻¹³ Seperti kita ketahui pada preeklampsia terjadi iskemia plasenta yang dapat menginduksi terjadinya hipoksia, yang mengakibatkan terlepasnya radikal bebas, peningkatan ekspresi protein proapoptosis p53 dan Bax serta berkurangnya ekspresi protein anti apoptosis Bcl-2.^{9,14}

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

Terdapat dugaan bahwa pada preeklampsia terjadi peningkatan apoptosis sebagai akibat turunnya ekspresi Bcl-2 sebelum usia kehamilan mencapai aterm.¹¹⁻¹³ Allaire AD, dkk. melaporkan hal yang berbeda. Mereka mendapatkan peningkatan apoptosis pada preeklampsia yang lebih berperan adalah FasL (Fas ligand) dibanding Bcl-2.¹⁴

Pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui sampai di mana peran peningkatan kaspase 3 pada terjadinya sindrom preeklampsia.

METODE

Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian potong silang (*cross sectional study*). Subjek pada penelitian ini adalah ibu yang bersalin dengan preeklampsia dan kehamilan normal, baik per vaginam maupun perabdominal di kamar bersalin RS Dr. Hasan Sadikin selama periode April-Juni 2008. Kriteria preeklampsia yang dipakai adalah komplikasi kehamilan berupa tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg yang diukur dengan tensimeter disertai proteinuria (pemeriksaan kualitatif $\geq +1$) setelah usia kehamilan 20 minggu. Kehamilan normal adalah selama perawatan antenatal atau semenjak hamil tekanan darah $< 130/80$ mmHg, tidak ada albuminuria dan tidak ada komplikasi penyakit sistemik.

Sampel penelitian berupa jaringan plasenta (sinsitiotrofoblas) pada kasus preeklampsia dan sebagai kontrolnya ibu dengan kehamilan normal untuk dilihat peningkatan indeks apoptosis plasentanya secara imunohistokimia. Dikatakan kaspase 3 meningkat bila terjadi peningkatan kondensasi kromatin teratur, terbatas jelas, sitoplasma kondensasi, membran sitoplasma utuh, serta tidak tampak sel-sel inflamasi pada $>20\%$ inti sel sinsitiotrofoblas per lapangan pandang mikroskop. Luaran bayi yang diukur adalah berat badan lahir yang diukur berdasarkan kurva normogram (Lubchenko), kurang masa kehamilan (KMK) bila berat badan lahir bayi kurang dari 10 persentil pada kurva normogram.

HASIL

Selama periode April-Juni 2008 di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RS Dr. Hasan Sadikin diperoleh 63 sampel untuk pemeriksaan kaspase 3 plasenta. Dari total jumlah sampel tersebut terdapat 32 penderita preeklampsia dan 31 kehamilan normal.

Tabel 1 menunjukkan bahwa hasil analisis statistik dengan *Independent T test* tidak terdapat perbedaan karakteristik berdasarkan usia dengan nilai $p>0,05$. Begitu pula hasil *Chi Square test* menunjukkan tidak ada perbedaan karakteristik berdasarkan gravida dan paritas dengan nilai $p>0,05$. Namun, terdapat perbedaan yang bermakna pada angka kejadian preeklampsia berdasarkan usia kehamilan dengan nilai $p=0,037$ ($p=0,05$). Pada preeklampsia usia kehamilan terjadi lebih dini dengan rerata 37,66 (usia kehamilan berkisar 31-41 minggu), dibanding dengan kasus kontrol rerata 38,81 (usia kehamilan berkisar 34-41 minggu).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Preeklampsia (n=32)	Normal (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	
Primigravida	12 (48,0%)	13 (52,0%)	0,719
Multigravida	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 ekspresi kaspase 3 plasenta pada preeklampsia dan kehamilan normal

Kaspase 3	Preeklampsia (n=32)	Normal (n=31)	Nilai p
Meningkat	7 (21,9%)	0 (0%)	0,006
Positif (+)	4 (12,5%)	5 (16,1%)	
Negatif (-)	21 (65,6%)	26 (83,9%)	

Meningkat : Kaspase 3 plasenta $>20\%$

Positif (+) : Kaspase 3 plasenta $<20\%$

Negatif (-) : Kaspase 3 plasenta 0%

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pada kelompok preeklampsia terjadi peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta sebanyak 7 kasus (21,9%) dibanding dengan kehamilan normal, sedangkan pada ekspresi kaspase 3 plasenta yang negatif lebih banyak terjadi pada kehamilan normal dengan jumlah kasus 26 subjek (83,9%) dari 63 sampel. Berdasarkan *Chi Square test* terdapat peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta pada preeklampsia dibanding pada kehamilan normal dengan nilai $p=0,006$ ($p\leq 0,05$).

Tabel 3 menunjukkan bahwa pada kelompok preeklampsia didapatkan peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta dengan komplikasi KMK hanya 1 kasus (14,3%) dan 3 kasus dengan ekspresi kaspase 3 $<20\%$. Berdasarkan *Chi Square test* didapatkan perbedaan yang bermakna antara ekspresi kaspase 3 plasenta dengan angka kejadian KMK, nilai $p=0,046$ ($p\leq 0,05$). Sementara itu, pada kelompok kontrol sebagian berat

Tabel 3. Perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta menurut berat badan lahir bayi pada preeklampsia dan kehamilan normal

Ekspresi Kaspase 3	Preeklampsia			Normal		
	KMK	SMK	Nilai p	KMK	SMK	Nilai 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%)	

KMK: Berat badan lahir bayi kecil untuk masa kehamilan

SMK: Berat badan lahir bayi sesuai masa kehamilan

Tabel 4. Perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta menurut tekanan darah ibu pada preeklampsia dan kehamilan normal

Ekspresi Kaspase 3	Preeklampsia				Normal			
	Diastolik	Nilai p	Sistolik	Nilai p	Diastolik	Nilai p	Sistolik	Nilai 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)	

KMK: Berat badan lahir bayi kecil untuk masa kehamilan
 SMK: Berat badan lahir bayi sesuai masa kehamilan

badan lahir janin adalah SMK sebanyak 4 kasus (80%) dengan ekspresi kaspase 3 <20%. *Chi Square test* memperlihatkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara berat badan lahir dengan ekspresi kaspase 3 pada kontrol dengan nilai $p=0,245$ ($p>0,05$). Pada Tabel 3 terlihat bahwa luaran bayi (KMK) pada kasus preeklampsia terjadi peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta, sedangkan pada kehamilan normal luaran bayi (KMK) tidak terjadi peningkatan ekspresi kaspase 3.

Berdasarkan Tabel 4 terlihat bahwa hasil *Chi Square test* menunjukkan tidak ada perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta berdasarkan tekanan darah ibu pada preeklampsia dan kehamilan normal dengan nilai $p>0,05$.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dalam karakteristik usia, gravida dan paritas baik pada kelompok preeklampsia maupun kehamilan normal, sehingga dapat dikatakan bahwa beberapa karakteristik di atas tidak ikut mempengaruhi hasil analisis peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta.

Untuk mengetahui apakah ada perbedaan antara peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta dengan preeklampsia dibanding kehamilan normal maka dilakukan *Chi Square test*. Terdapat perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta pada preeklampsia dibanding pada kehamilan normal dengan nilai $p=0,006$ ($p\leq 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Levy dan Allaire AD, dkk.^{9,14}

Hal ini dapat dimengerti oleh karena pada preeklampsia terjadi kegagalan dalam adaptasi imunologik yang tidak terlalu kuat, sehingga konsepsi tetap berjalan, tetapi sel-sel trofoblas tidak mampu melakukan invasi ke dalam arteri spiralis agar berdilatasi, sehingga tonus pembuluh darah tetap tinggi dan terjadi vasokonstriksi. Hal ini menyebabkan pembuluh darah maternal tidak mampu memenuhi kebutuhan darah plasenta, sehingga terjadi iskemia plasenta dan merangsang terjadinya apoptosis.

Pada kondisi kehamilan normal terjadi apoptosis sel sinsitiotrofoblas yang dapat dilihat dengan mikroskop elektron dalam bentuk gambaran khas, seperti hilangnya mikrovili dan mengembungnya membran permukaan. Apoptosis ini berperan dalam pergantian sitotrofoblas dan pembaruan permukaan sinsitium dari vili korialis. Proses apoptosis selain terjadi pada sin-

sitiotrofoblas juga terjadi pada sitotrofoblas. Proses ini makin meningkat dengan makin tuanya usia kehamilan. Ini terjadi karena adanya penurunan ekspresi protein Bcl-2.¹³

Protein Bcl-2, merupakan penghambat apoptosis. Tingginya kadar ekspresi protein Bcl-2 pada sinsitiotrofoblas dapat mencegah proses apoptosis pada trofoblas.

Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok preeklampsia didapatkan peningkatan ekspresi kaspase 3 dengan komplikasi KMK hanya 1 kasus (14,3%) dan 3 kasus dengan ekspresi kaspase 3 <20%. Berdasarkan *Chi Square test* didapatkan perbedaan yang bermakna antara ekspresi kaspase 3 plasenta dengan angka kejadian KMK, nilai $p=0,046$ ($p\leq 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ishihara dkk. dan Allaire AD, dkk.^{13,14}

Ishihara dkk. melaporkan bahwa terjadi penurunan ekspresi protein Bcl-2 pada sel sinsitiotrofoblas plasenta pada penderita preeklampsia berat dan pertumbuhan janin terhambat (PJT) dibandingkan plasenta pada kehamilan normal, di mana pada penelitian ini juga didapatkan peningkatan proses apoptosis pada sel sinsitiotrofoblas plasenta penderita preeklampsia dan PJT. Oleh karena itu, penurunan ekspresi protein Bcl-2 pada keadaan ini akan meningkatkan proses apoptosis.¹³

Allaire AD, dkk. melaporkan bahwa memang terjadi peningkatan indeks apoptosis plasenta pada preeklampsia dibanding pada kehamilan normal. Namun, penelitian mereka berbeda hasil dengan yang dilaporkan Ishihara dkk. dalam hal Bcl-2. Pada penelitian Allaire dkk. tidak terdapat perbedaan dalam hal ekspresi Bax atau Bcl-2 antara preeklampsia dan kehamilan normal.¹⁴

Van Wijk melaporkan bahwa Cunningham, dkk. menyatakan, pada preeklampsia terjadi penyempitan lumen arteri spiralis sampai diameter rata-rata 200 p.m, yang pada kehamilan normal diameter rata-rata 500 p.m, selain itu juga didapatkan perfusi plasenta 2-3 kali lebih rendah.² Terjadinya penyempitan lumen arteri spiralis ini akan mengakibatkan suatu hipoksia pada plasenta yang berakibat lepasnya radikal bebas yang akan berakhir dengan merangsang terjadinya peningkatan indeks apoptosis pada plasenta.

Kegagalan dari proses *remodelling* ini menghalangi respons yang adekuat terhadap meningkatnya aliran darah seiring dengan perkembangan kehamilan. Hal ini akan menyebabkan terjadinya penurunan perfusi

uteroplasenta dan mengakibatkan terjadinya iskemia plasenta, sehingga terjadi penurunan dari ekspresi Bcl-2 dan berakibat terjadi apoptosis.^{3,5}

Pada penelitian yang kami lakukan tidak ada perbedaan yang bermakna antara peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta dengan tekanan darah pada preeklampsia dan kehamilan normal ($p > 0,05$).

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan peningkatan ekspresi kaspase 3 plasenta pada preeklampsia dibanding pada kehamilan normal. Namun, tidak terdapat perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta menurut berat badan lahir bayi dan tekanan darah ibu pada kedua kelompok.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, apakah terdapat perbedaan ekspresi kaspase 3 plasenta antara pertumbuhan janin terhambat akibat komplikasi preeklampsia dengan pertumbuhan janin terhambat murni karena sebab lain.

RUJUKAN

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; 2008; 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. *Journal's of reproduction and fertility.* 1996;1:107-16.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robins and Cotran pathologic basis of disease. Edisi ke-7. Philadelphia: WB Saunders; 2005:3-46.
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. 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.