

TARGETTING OXIDATIVE STRESS IN PREECLAMPSIA

Oleh :

Rully Ayu Nirmalasari

Disampaikan pada feto meeting - Mini seminar untuk peserta PPDS1 dan PPDS2

Bagian Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Jakarta 29 Juli 2025

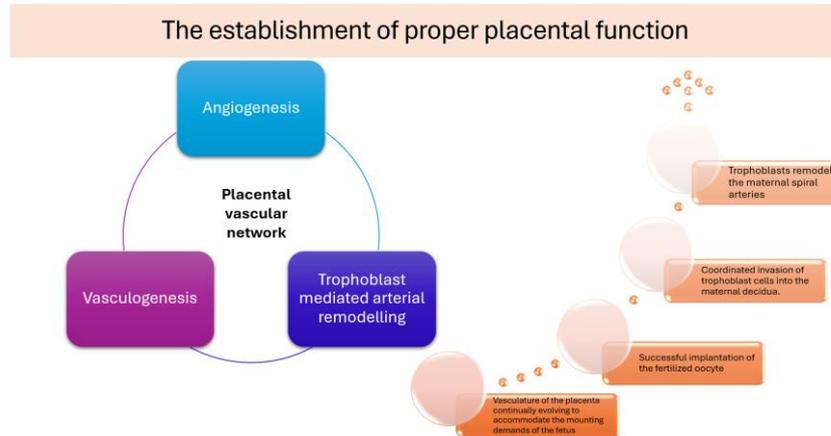
TARGETTING OXIDATIVE STRESS IN PREECLAMPSIA

Pendahuluan

Preeklamsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan manusia yang menjadi salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal dan perinatal. Secara klinis, preeklamsia ditandai dengan adanya peningkatan tekanan darah maternal dan proteinuria setelah kehamilan 20 minggu.⁽¹⁾ Angka kejadian di dunia saat ini berkisar antara 6% sampai 15% dari seluruh kehamilan, dan secara nasional kejadian preeklamsia sekitar 7% sampai 10%. Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) 2012, preeklamsia, sebagai penyebab langsung kematian ibu dalam kehamilan, memberi kontribusi paling besar diikuti dengan perdarahan dan infeksi.

Preeklamsia sendiri merupakan suatu sindrom dengan kemungkinan gambaran klinis dan hasil laboratorium yang bervariasi. Tetapi peningkatan tekanan darah merupakan tanda pasti yang disebabkan oleh banyak mekanisme yang belum semuanya dapat dijelaskan. Proses plasentasi yang abnormal menjadi salah satu penyebab terjadinya disfungsi sel endotel secara menyeluruh, yang diikuti dengan vasokonstriksi, aktivasi hemostasis dan perubahan sistem kardiovaskuler. Adaptasi kardiovaskuler selama kehamilan juga diikuti dengan adaptasi sistem imun maternal terhadap plasenta/janin sehingga jaringan ini dapat ditoleransi dengan baik.⁽¹⁻³⁾

Salah satu patogenesis preeklamsia yang saat ini mulai diteliti kembali adalah adanya faktor plasenta berupa debris trofoblas yang dapat memicu terjadinya disfungsi atau aktivasi sel endotel maternal. Debris trofoblas ini sudah ditemukan saat awal kehamilan, mulai usia gestasi 6 minggu. Debris trofoblas berasal dari lapisan sinsitiotrofoblas yang merupakan permukaan feto-maternal pada plasenta dan langsung bersinggungan dengan darah maternal. Debris yang berasal dari lapisan tersebut mempunyai bentuk dan ukuran yang bermacam-macam, mulai dari yang terbesar yaitu struktur multinuklear yang disebut *syncytial nuclear aggregates* (SNA), struktur mononuklear, mikropartikel dan nanopartikel, yang dapat masuk ke dalam aliran darah maternal. Pada kehamilan normal, SNA dilepaskan sebagai hasil dari proses apoptosis. Fagositosis sel apoptosis oleh sel-sel imun maternal diketahui menghasilkan respon imun yang toleran terhadap plasenta/janin dan mencegah terjadinya aktivasi sel endotel. Sedangkan fagositosis sel-sel nekrotik menyebabkan respon inflamasi seperti yang terjadi pada preeklamsia.^(4,5)

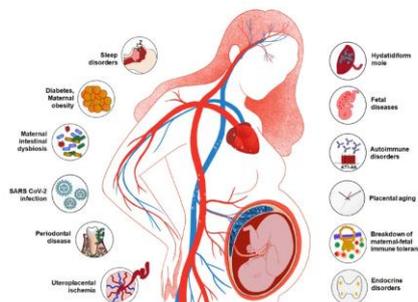


Pereira RD. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/814543>

Gambar 1. Pembentukan fungsi plasenta⁽⁶⁾

Inflamasi pada preeklamsia menyebabkan perubahan mikroskopik pada struktur plasenta, dimana terdapat peningkatan formasi *syncytial knot* atau SNA.⁽⁴⁾ SNA dilaporkan meningkat jumlahnya dan terjadi lebih awal pada kehamilan dengan komplikasi, seperti preeklamsia atau pertumbuhan janin terhambat, dibandingkan kehamilan normal. Masing-masing komplikasi mempunyai gambaran fenotip atau subtype SNA yang berbeda-beda, mencakup *syncytial knot* yang melekat pada satu villus dan *syncytial bridges* yang melekat atau menghubungkan dua villi. Beberapa penelitian juga menyebutkan terdapat gambaran SNA yang bercabang-cabang dan disebut sebagai *sectioning artefacts*. Hal ini menggambarkan kemungkinan adanya pola percabangan villi yang penting untuk menjaga stabilitas plasenta.^(4,7)

Multiple etiologies implicated in preeclampsia



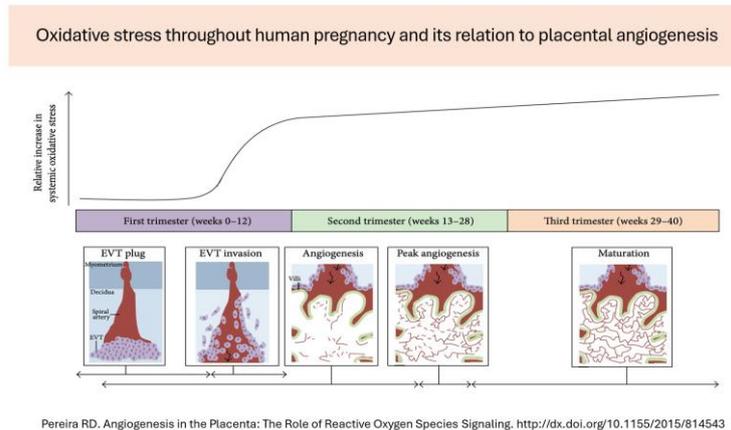
Am J Obstet Gynecol . Author manuscript; available in PMC 2023 February 01.

Gambar 2. Etiologi preeklamsia⁽¹⁾

Syncytial knot yang dianggap sebagai material nukleus inaktif akan dikeluarkan dari daerah sel trofoblas yang masih aktif dan bergabung membentuk *syncytial bridges* yang

kemungkinan berperan menjaga stabilitas plasenta sehingga mencegah kerusakan akibat aliran darah maternal yang patologis di ruangan intervillier. Struktur plasenta yang ditopang formasi *syncytial bridges* yang baik diduga akan membuat paparan perfusi oksigen yang sama diantara villi sehingga terhindar dari keadaan hipoksia, hiperoksia maupun pembentukan *reactive oxygen species*.^(4,6,8) Beberapa peneliti berspekulasi bahwa pada preeklamsia terjadi disregulasi akibat aktivasi sel endotel sehingga menyebabkan pembentukan *syncytial bridges* menurun yang akhirnya membuat plasenta menjadi rentan terhadap kerusakan. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah menurunnya *syncytial bridges* disebabkan tekanan yang tinggi di ruang intervillier sehingga mengakibatkan proses formasi terhambat ataukah disebabkan oleh pembentukan *syncytial knot* akibat proses apoptosis digantikan oleh proses nekrosis sehingga terjadi disregulasi pembentukan *syncytial bridges*. *Lactate dehydrogenase* (LDH) merupakan enzim intraselular yang dapat dipakai sebagai penanda destruksi sel. Kadarnya dalam serum diperkirakan meningkat pada hampir semua keadaan patologis. Preeklamsia berhubungan dengan meningkatnya kematian sel yang bersifat nekrosis dan selalu diikuti dengan peningkatan LDH. Beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan kadar LDH dengan luaran ibu dan neonatal yang buruk.^(2,3,8)

Preeklamsia juga dicirikan sebagai kehamilan dengan respon inflamasi sistemik maternal yang meningkat dimana terjadi aktivasi baik sistem imun innate maupun adaptif. Aktivasi netrofil, monosit, sel NK (*natural killer cells*) dan sel T menginisiasi terjadinya inflamasi yang awalnya diinduksi oleh disfungsi endotel. Terjadinya pergeseran sel *T helper* 2 (Th2) menjadi sel *T helper* 1 (Th1) menyebabkan lebih banyak terbentuk sitokin proinflamasi dan *reactive oxygen species*. Belakangan ini, penemuan 2 sel *T helper* lainnya yaitu Th17 dan *regulatory T cells* (Treg) mengarah pada transformasi dari konsep ketidakseimbangan Th1/Th2 menjadi konsep 4 sub tipe *T helper* yang saling berinteraksi, dimana perubahan sel Th17 dan sel Tregs juga akan mempermudah terjadinya inflamasi sistemik maternal. Th17 berperan menginduksi inflamasi kronik, sehingga didapati peningkatan kadarnya pada darah perifer pasien preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal. Sebaliknya, kadar Treg-bagian sel T bersifat immunosupresif, yang rendah dalam darah perifer akan memperberat inflamasi yang terjadi.^(2-4,7,8)

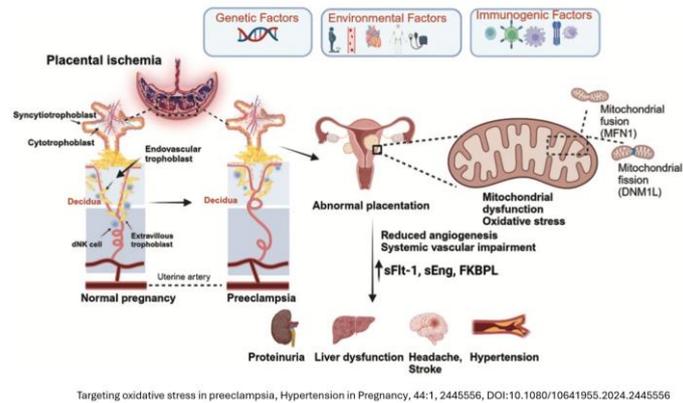


Gambar 3. Angiogenesis plasenta.⁽⁶⁾

Sel Treg merupakan bagian dari sel T dengan kemampuan mensupresi respon inflamasi yang berhubungan dengan reaksi autoimun dan “*graft rejection*”. Fungsi sel ini memerlukan ekspresi *forkhead family transcription factor forkhead box p3* (FoxP3) dimana ekspresi gen FoxP3 yang tinggi akan meningkatkan kemampuan supresi sel Treg. Penelitian Steinborn dkk. menyatakan bahwa terjadi penurunan persentase sel Treg CD4CD25FoxP3 pada preeklamsia, yang diikuti dengan berkurangnya aktivitas supresif dari sel tersebut. Penurunan ekspresi gen tersebut memperlihatkan penurunan Tregs dan menyebabkan ketidakseimbangan toleransi imunologi antara maternal dan fetus. Ekspresi gen FoxP3 juga terlihat menurun pada lesi aterosklerosis yang kita ketahui pembentukannya berhubungan dengan proses inflamasi kronik. Gambaran aterosklerosis ini terlihat pula pada arteri spiralis pasien preeklamsia. Dengan melihat ekspresi gen ini kemungkinan kita dapat mengidentifikasi wanita yang mempunyai risiko mengalami aterosklerosis dan penyakit pembuluh darah dikemudian hari.^(9,10)

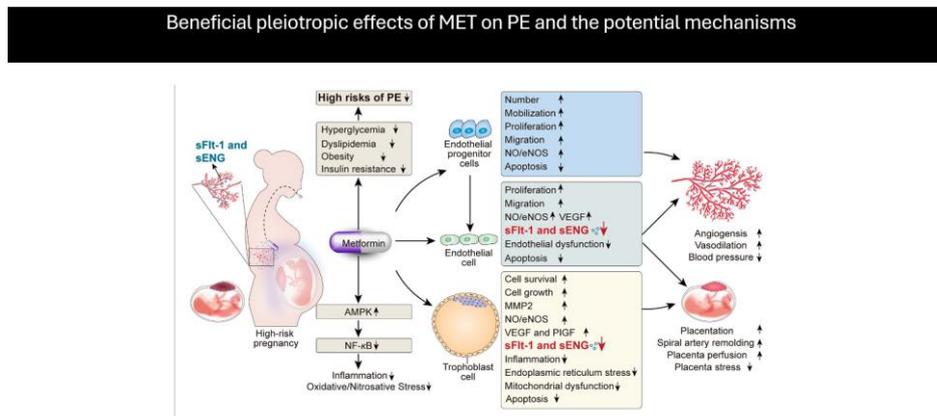
Beberapa tahun terakhir, banyak penelitian dilakukan untuk melihat hubungan antara defisiensi faktor-faktor nutrisi dengan kejadian preeklamsia terutama yang menyangkut proses inflamasi dan nekrosis serta respon imun. Vitamin D dan seng merupakan nutrisi yang cukup sering dibahas karena berhubungan dengan hal-hal tersebut. Kadar vitamin D yang rendah dalam serum penderita preeklamsia mempermudah terjadinya disfungsi imun, implantasi plasenta abnormal, inflamasi yang berlebihan, angiogenesis abnormal dan hipertensi. Proses aterogenik yang merusak endotel pembuluh darah juga diketahui berhubungan dengan defisiensi vitamin D sehingga vitamin ini menjadi faktor penting dalam pencegahan kelainan kardiovaskuler. Mengingat perubahan kardiovaskuler juga terjadi pada preeklamsia, maka penting untuk dilihat lebih lanjut peran nutrisi ini, hubungannya dengan inflamasi plasenta masif yang menyebabkan nekrosis sel serta penurunan jumlah *syncytial bridges*.^(11,12)

Schematic diagram of preeclampsia pathogenesis



Gambar 4. Patogenesis preeklamsia⁽³⁾

Preeklamsia juga berhubungan dengan disregulasi proses apoptosis menjadi proses nekrosis. Seng telah lama diketahui sebagai salah satu substrat yang penting dalam “*programmed cell death*”. Adanya ketidakseimbangan atau defisiensi dapat menginisiasi nekrosis pada banyak sel, termasuk sel imun karena seng esensial untuk kerja enzim dan faktor transkripsi dalam sintesis protein serta pertumbuhan sel. Sampai saat ini penelitian tentang hubungan seng dan preeklamsia masih banyak dilakukan karena masih banyak hasil yang bertentangan.⁽¹³⁾



Gambar 5. Pengaruh Metformin dalam terapi preeklamsia⁽³⁾

Daftar Pustaka

1. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Sep 16];134–135:1–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037819300701>
2. Yagel S, Cohen SM, Admati I, Skarbianskis N, Solt I, Zeisel A, et al. Expert review: preeclampsia Type I and Type II. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Sep 16];5(12):101203. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2589933323003452>
3. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol*. 2013 Apr 30;94(2):247–57.
4. Vornic I, Buciu V, Furau CG, Gaje PN, Ceausu RA, Dumitru CS, et al. Oxidative Stress and Placental Pathogenesis: A Contemporary Overview of Potential Biomarkers and Emerging Therapeutics. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
5. Fu B, Tian Z, Wei H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. Vol. 11, *Cellular and Molecular Immunology*. Chinese Soc Immunology; 2014. p. 564–70.
6. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the placenta: The role of reactive oxygen species signaling. Vol. 2015, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
7. Afrose D, Alfonso-Sánchez S, McClements L. Targeting oxidative stress in preeclampsia. Vol. 44, *Hypertension in Pregnancy*. Taylor and Francis Ltd.; 2025.
8. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. Vol. 22, *Medical Principles and Practice*. S. Karger AG; 2013. p. 8–19.
9. Mor A, Planer D, Luboshits G, Afek A, Metzger S, Chajek-Shaul T, et al. Role of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Apr;27(4):893–900.
10. Steinborn A, Haensch GM, Mahnke K, Schmitt E, Toermer A, Meuer S, et al. Distinct subsets of regulatory T cells during pregnancy: Is the imbalance of these subsets involved in the pathogenesis of preeclampsia? *Clinical Immunology* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2025 Sep 16];129(3):401–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661608007626>
11. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. Vol. 2015, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
12. Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res*. 2010 Feb;133(2):162–70.

13. Chen Q, Stone PR, Mccowan LME, Chamley LW. Phagocytosis of Necrotic but Not Apoptotic Trophoblasts Induces Endothelial Cell Activation. 2005; Available from: <http://www.hypertensionaha.org>