

Hubungan antara Kisspeptin-10 dan Preeklamsia Berat

Dwi Arry Wibowo,¹ Nusratuddin Abdullah,² Isharyah Sunarno,³

Andi Nursanty Padjalangi,⁴ Upik A. Miskad⁵

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, ²Divisi Fertilitas, Endokrinologi dan Reproduksi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

³Divisi Fetomaternal, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, ⁴Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁵Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Korepondensi: Dwi Arry Wibowo, Email: wibowodwiarry@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Menganalisis perbandingan ekspresi KISSPEPTIN-10 antara pasien tidak preeklamsia, preeklamsia berat, dan preeklamsia berat dengan komplikasi.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kontrol kasus yang dilakukan pada ibu hamil preeklamsia berat dengan dan tanpa komplikasi sebagai kelompok kasus dan ibu hamil tidak preeklamsia berat sebagai kontrol di RSUD dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Pengambilan sampel dilakukan dengan consecutive sampling. Kriteria inklusi yaitu ibu hamil dengan preeklamsia berat dan preeklamsia berat dengan komplikasi. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan hipertensi kronik, penyakit tiroid, dan penyakit ginjal sebelum kehamilan dan plasenta previa. Ekspresi KISSPEPTIN-10 diukur secara imunohistokimia dari plasenta saat melahirkan. Data dianalisis dengan uji chi square dan uji Kruskal Wallis. Data dianalisis dengan program SPSS.

Hasil: Hasil ini diperoleh 88 subyek penelitian yang terdiri atas 30 pasien kelompok tidak preeklamsia, 30 pasien kelompok preeklamsia berat dan 28 pasien kelompok preeklamsia berat dengan komplikasi. Ekspresi KISSPEPTIN-10 berbeda signifikan antara kelompok tidak preeklamsia berat, preeklamsia berat, dan preeklamsia berat dengan komplikasi ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Semakin tinggi ekspresi KISSPEPTIN-10 sejalan dengan semakin beratnya derajat preeklamsia berat.

Kata kunci: KISSPEPTIN, Komplikasi, Preeklamsia Berat

Relationship between Kisspeptin-10 and Severe Preeclampsia

Abstract

Objective: To analyze the comparison of KISSPEPTIN-10 expression between severe preeclampsia and severe preeclampsia with complications.

Method: This study used a case control design which was carried out in pregnant women with severe preeclampsia with and without complications as the case group and pregnant women without severe preeclampsia as a control at Dr. Wahidin Sudirohusodo and the Hasanuddin University Faculty of Medicine network hospital. Sampling was done by consecutive sampling. The inclusion criteria were pregnant women with severe preeclampsia and severe preeclampsia with complications. Exclusion criteria were patients with chronic hypertension, thyroid disease and kidney disease before pregnancy and placenta previa. KISSPEPTIN-10 expression was measured immunohistochemically from the placenta at delivery. Data were analyzed with the chi square test and the Kruskal Wallis test. Data were analyzed with the SPSS program.

Results: This result founded 88 subjects consisting of 30 patients in the non-preeclampsia group, 30 patients in the severe preeclampsia group and 28 patients in the severe preeclampsia group with complications. KISSPEPTIN-10 expression differed significantly between groups without severe preeclampsia, severe preeclampsia and severe preeclampsia with complications ($p < 0.05$).

Conclusion: The higher the KISSPEPTIN-10 expression is in line with the more severe the degree of preeclampsia.

Key words: Complications, KISSPEPTIN, Severe Preeclampsia

Pendahuluan

Preeklamsia merupakan masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Hal ini karena preeklamsia berdampak pada ibu saat hamil dan melahirkan, namun juga menimbulkan masalah pasca-persalinan akibat disfungsi endotel di berbagai organ, seperti risiko penyakit kardiometabolik dan komplikasi lainnya.¹ Preeklamsia menjadi penyebab komplikasi serius dari kehamilan, yang memengaruhi 2-8% dari semua kehamilan dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal di seluruh dunia.²

Menurut WHO, kasus preeklamsia tujuh kali lebih tinggi terjadi di negara berkembang daripada di negara maju. Prevalensi preeklamsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8-18%. Insiden preeklamsia di Indonesia sebesar 128.273 per tahun atau sekitar 5,3%. Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklamsia, berbeda dengan insiden infeksi yang semakin menurun sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik.¹

Preeklamsia ditandai dengan gangguan fungsi plasenta dan invasi trofoblas abnormal. Kegagalan invasi trofoblas normal menyebabkan gangguan perkembangan dari arteri spiralis ibu, yang kemudian mengganggu perkembangan vilus normal dan mengurangi perfusi plasenta^{2,3}. Invasi trofoblas ekstravilli ke dalam jaringan uterus menjadi kunci keberhasilan embriogenesis dan plasentasi. KISSPEPTIN (KP) dan reseptornya berperan penting dalam proses plasentasi.⁴

KISSPEPTIN (KP) adalah produk peptida dari gen KISSPEPTIN-1 (KISS-1), yang bekerja melalui pengikatan dengan reseptor *G-protein coupled receptor 54* (GPR54), yang juga dikenal sebagai reseptor

KISS-1. Produk protein awal dari gen KISS-1 adalah peptida asam amino 145, yang dipecah menjadi peptida aktif yang lebih pendek yang dikenal sebagai KP-54, KP-14, KP-13, dan KP-10, setiap angka berkaitan dengan jumlah asam amino.⁵

Hasil penelitian sebelumnya melaporkan bahwa KISSPEPTIN bekerja sebagai regulator invasi trofoblas. KISSPEPTIN-10 diproduksi oleh sel trofoblas selama trimester pertama, dan telah terbukti menghambat migrasi sel. Kemampuan untuk menghambat migrasi sel ini dapat dilihat pergerakan trofoblas primer yang penting untuk perkembangan plasenta selama kehamilan dapat dihentikan dengan pengobatan KISSPEPTIN-10.⁶ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa kadar plasma KISSPEPTIN-10 secara signifikan lebih rendah pada kelompok preeklamsia, dan berbanding terbalik dengan derajat keparahan penyakit. KISSPEPTIN-10 dapat menjadi alat untuk menilai derajat keparahan preeklamsia.^{5,7} Informasi dan data mengenai hubungan ekspresi KISSPEPTIN-10 dengan kejadian preeklamsia dan perbedaan ekspresi KISSPEPTIN-10 antara preeklamsia berat dengan dan tanpa komplikasi pada trimester dua masih sedikit tersedia sehingga menjadi penting untuk diteliti. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini tertarik untuk menganalisis perbedaan ekspresi KISSPEPTIN-10 antara preeklamsia berat dengan dan tanpa komplikasi.

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan menggunakan desain kontrol kasus. Sampel penelitian adalah pasien preeklamsia berat dengan dan tanpa komplikasi dan pasien tidak preeklamsia sebagai kontrol di rumah sakit pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya pada Juli 2021–Februari 2022. Kriteria inklusi yaitu pasien yang didiagnosis preeklamsia berat, preeklamsia berat dengan komplikasi, kehamilan tunggal,

persalinan dengan pervaginam dan seksio sesarea, dan inpartu. Preeklamsia berat didefinisikan sebagai kehamilan dengan usia kehamilan >20 minggu dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg tanpa ditemukannya komplikasi preeklamsia. Preeklamsia berat dengan komplikasi didefinisikan sebagai kehamilan dengan usia kehamilan >20 minggu dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai dengan adanya satu atau lebih komplikasi preeklamsia, baik komplikasi preeklamsia pada ibu antara lain: sindrom HELLP, eklampsia, gagal jantung, kardiomiopati peripartum, edema paru, stroke, gangguan ginjal, maupun komplikasi preeklamsia pada janin antara lain: pertumbuhan janin terhambat (PJT), kelahiran prematur, janin mati dalam rahim (JMDR).

Kriteria eksklusi: pasien dengan hipertensi kronik, penyakit tiroid dan penyakit ginjal sebelum kehamilan dan

plasenta previa. Kriteria drop out: pasien meninggal sebelum plasenta lahir dan hasil imunohistokimia tidak dapat diinterpretasi. Pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling*. Biopsi jaringan plasenta diambil segera setelah plasenta dilahirkan. Biopsi jaringan plasenta dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk melakukan pemeriksaan KISSPEPTIN 10. Penelitian dilakukan berdasarkan persetujuan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor surat 458/UN4.6.4.5.31/PP36/2021. Data dianalisis dengan *uji chi-square* dan *uji Kruskal Wallis* pada taraf signifikansi 5%. Data dianalisis dengan program SPSS versi 23.

Hasil

Penelitian ini dilakukan pada 88 subyek penelitian yang dibagi menjadi tiga kelompok yaitu 30 orang pada kelompok preeklamsia

Tabel 1 Karakteristik Sosiodemografi

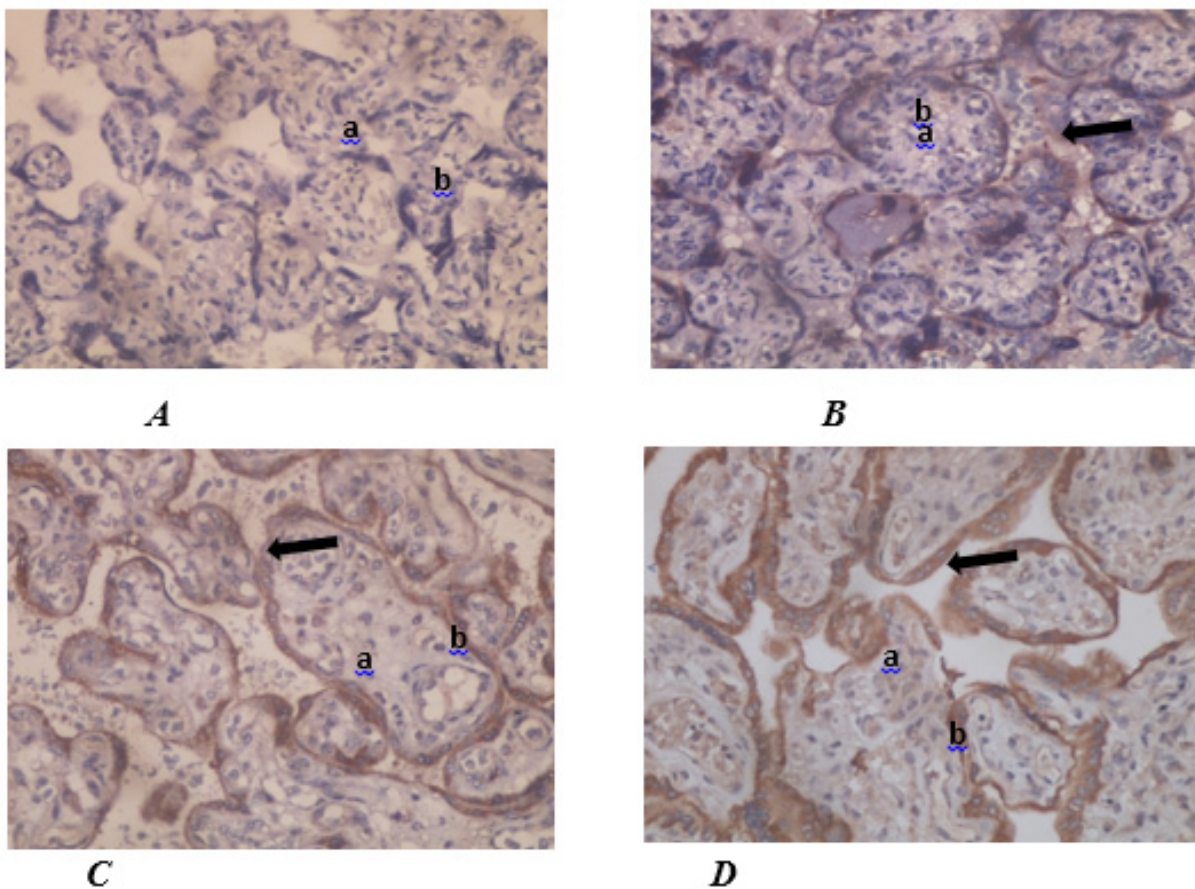
Karakteristik	Tidak Preeklamsia	PEB	PEB dengan Komplikasi	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Usia				
20-35 tahun	26 (86,7%)	21 (70,0%)	18 (64,3%)	0,128
<20 atau >35 tahun	4 (13,3%)	9 (30,0%)	10 (35,7%)	
Tempat tinggal				
Desa	11 (36,7%)	21 (70,0%)	19 (67,9%)	0,014*
Kota	19 (63,3%)	9 (30,0%)	9 (32,1%)	
Pendidikan				
<9 tahun	15 (50,0%)	12 (40,0%)	12 (42,9%)	0,725
≥ 9 tahun	15 (50,0%)	18 (60,0%)	16 (57,1%)	
Pekerjaan				
Bekerja	3 (10,0%)	7 (23,3%)	3 (10,7%)	0,265
Tidak bekerja	2 (90,0%)	23 (76,7%)	25 (89,3%)	
Paritas				
Primigravida	17 (56,7%)	20 (66,7%)	20 (71,4%)	0,483
Multigravida	13 (43,3%)	10 (33,3%)	8 (28,6%)	

Keterangan : Uji Chi-Square, *Signifikan pada $p < 0,05$.

Tabel 2 Hasil Pemeriksaan Tekanan Darah

Variabel	Tidak Preeklamsia (n=30)	PEB (n=30)	PEB dengan Komplikasi (n = 28)	P
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Tekanan darah sistolik (mmHg)	116,87±9,38	171,167±13,22	173,68±13,47	0,000**
Tekanan darah diastolik (mmHg)	74,60±6,38	103,60±9,88	109,07±10,67	0,000**

Keterangan: Uji Kruskal Wallis, **Signifikan pada nilai $p < 0,001$.



Gambar 1 Analisis Imunohistokimia Ekspresi KISSPEPTIN-10 pada Sampel Plasenta. (A). Negatif : tidak ada sel yang positif , (B) : +1 : 1-25% sel yang positif, (C). +2 : 25-50 % sel yang positif dan (D) +3 : >50 % sel yang positif. Sel-sel yang positif (warna coklat) ditunjukkan oleh tanda panah yang terletak di sinsitiotrofoblas (a) mengelilingi vili korialis (b).

Tabel 3. Hubungan antara Ekspresi KISSPEPTIN-10 dan Derajat Beratnya PEB

Ekspresi KISSPEPTIN-10	Kelompok			p
	Tidak Preeklamsia	PEB	PEB dengan Komplikasi	
	n(%)	n(%)	n(%)	
0	7 (23,3%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0,001*
+1	11 (36,7%)	8 (26,7%)	5 (17,9%)	
+2	9 (30,0%)	9 (30,0%)	7 (25,0%)	
+3	3 (10,0%)	12 (40,0%)	16 (57,1%)	

Keterangan: Uji Kruskal Wallis, * signifikan pada $p < 0,05$.

berat (PEB), 28 orang pada kelompok preeklamsia berat dengan komplikasi (PEB dengan komplikasi) dan 30 orang pada kelompok pasien tidak preeklamsia sebagai kontrol. Ketiga kelompok tidak berbeda signifikan berdasarkan usia ibu ($p=0,128$), pendidikan ($p=0,725$), pekerjaan ($p=0,265$) dan paritas ($p=0,483$). Ketiga kelompok berbeda signifikan berdasarkan tempat tinggal ($p=0,014$) (Tabel 1).

Berdasarkan tekanan darah sistolik dan diastolik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan tekanan darah sistolik pada subyek penelitian antara kelompok tidak preeklamsia, kelompok preeklamsia berat, dan kelompok preeklamsia berat dengan komplikasi ($p < 0,001$) (Tabel 2).

Perbandingan hasil ekspresi KISSPEPTIN-10 pada kelompok tidak preeklamsia, kelompok preeklamsia berat, dan kelompok preeklamsia berat dengan komplikasi diperoleh hasil bahwa ekspresi KISSPEPTIN-10 paling tinggi (+3).

Sebanyak $>50\%$ sel yang positif seperti yang digambarkan pada Gambar 1 (D) terdapat pada kelompok preeklamsia berat dengan komplikasi sebanyak 16 orang (51,7%) yang diikuti dengan kelompok preeklamsia berat sebanyak 12 orang (40,0%) dan paling rendah terdapat pada kelompok tidak preeklamsia sebanyak 3 orang (10,0%).

Ekspresi KISSPEPTIN-10 negatif diamati dengan tidak adanya sel yang positif seperti yang digambarkan pada Gambar 1 (A)

tidak terdapat pada kelompok preeklamsia berat dengan komplikasi, namun ditemukan pada kelompok preeklamsia berat sebanyak 1 orang (3,3%) dan ditemukan pada kelompok tidak preeklamsia sebanyak 7 orang (23,3%).

Hasil uji perbandingan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi KISSPEPTIN-10 pada subyek penelitian antara kelompok tidak preeklamsia, kelompok preeklamsia berat dan kelompok preeklamsia berat dengan komplikasi ($<0,05$).

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tekanan darah diastolik dan sistolik secara signifikan lebih tinggi pada pasien preeklamsia dengan komplikasi dibandingkan dengan tanpa komplikasi dan kedua kelompok tersebut mempunyai tekanan darah diastolik dan sistolik yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tidak preeklamsia berat. Preeklamsia berat baik dengan maupun tanpa komplikasi ditandai dengan hasil pemeriksaan tekanan darah $\geq 160/110$ mmHg.⁸ Lebih tingginya tekanan sistolik dan diastolik pada pasien preeklamsia berat dengan komplikasi dibandingkan tanpa komplikasi menunjukkan terjadinya hipertensi yang lebih tinggi pada pasien preeklamsia berat dengan komplikasi.

Hasil pada penelitian Ernawati dkk di Surabaya melaporkan bahwa komplikasi jangka pendek akibat preeklamsia berat adalah sindrom HELLP dan edema paru pada

kelompok onset lambat dan onset dini. Kedua kelompok tersebut terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata tekanan darah sistolik pada saat pendaftaran awal pemeriksaan antenatal, namun, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam rerata tekanan darah diastolik. Pada saat menjelang melahirkan, tidak ada perbedaan signifikan tekanan darah sistolik dan diastolik.⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan ekspresi KISSPEPTIN-10 secara signifikan antara kelompok preeklamsia berat dan tidak preeklamsia dan antara preeklamsia berat dengan komplikasi dan tidak preeklamsia. Peningkatan secara signifikan ekspresi KISSPEPTIN-10 plasenta pada pasien preeklamsia berat baik tanpa maupun dengan komplikasi dibandingkan dengan pasien tidak preeklamsia sejalan dengan penelitian Catwright dkk kadar KISS-1 dalam plasma berkurang pada pasien preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal, namun ekspresi KISS-1R pada level mRNA plasenta dan protein ditemukan meningkat pada preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal.

Peningkatan ekspresi KISS-1R dapat mewakili mekanisme dimana aktivitas fungsional KISS-1 lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan pada kehamilan normal. Tingkat aktivitas KISS-1R yang lebih tinggi dapat terlibat dalam penghambatan invasi trofoblas dan angiogenesis, yang berhubungan dengan preeklamsia.¹⁰ Hasil ini dikuatkan pada penelitian Ziyaraa dkk bahwa peran kunci KISSPEPTIN-10 dalam invasi plasenta dikuatkan oleh peningkatan kadar plasenta KISS-1 mRNA pada preeklamsia, yang ditandai dengan berkurangnya invasi trofoblas.¹¹ Beberapa penelitian juga telah melaporkan peningkatan KISS-1 mRNA dan ekspresi protein pada plasenta kehamilan dengan komplikasi preeklamsia.^{2,12}

Ekspresi gen KISS-1 dinyatakan berhubungan dengan preeklamsia.¹³ KISS-1 dan produk gennya (KISSPEPTIN)

dinyatakan dapat menghambat invasi sel trofoblas. Pemrosesan pasca-translasi gen KISS-1 menghasilkan KISSPEPTIN dengan panjang yang bervariasi, salah satunya adalah KISSPEPTIN-10. KISSPEPTIN banyak dipelajari dalam kasus preeklamsia karena invasi trofoblas yang terbatas dianggap menghasilkan transformasi yang tidak memadai dari arteri spiralis yang merupakan patofisiologi dasar dari preeklamsia. Ekspresi KISS-1 dan KISSPEPTIN di plasenta dan sirkulasi ibu berkaitan dengan preeklamsia. KISSPEPTIN-10 menjadi penghambat fisiologis yang paling kuat dari invasi trofoblas di plasenta.¹⁴ Meskipun demikian, pada penelitian ini terdapat KISSPEPTIN-10 dengan ekspresi 3+ sebanyak 10,0% pada ibu hamil tidak preeklamsia berat. Hal ini berkaitan dengan berbagai faktor lain yang memengaruhi tingginya KISSPEPTIN-10, salah satunya adalah obesitas. Obesitas mengubah ekspresi KISSPEPTIN dan reseptornya, dan KISSPEPTIN mengatur homeostasis glukosa dan mengubah berat badan. Pada obesitas terjadi peningkatan massa jaringan adiposa sehingga meningkatkan sekresi KISSPEPTIN.¹⁵

Perbedaan ekspresi KISSPEPTIN-10 antara preeklamsia berat dan tidak preeklamsia dapat dijelaskan sebagai berikut. Selama kehamilan normal, sitotrofoblas vili menginvasi ke sepertiga bagian dalam miometrium, dan arteri spiralis mengalami remodelling. Remodeling terdiri atas empat langkah: remodeling terkait desidua, penampilan intraluminal trofoblas endovaskular yang bermigrasi, penggabungan intramural dan remodeling terkait trofoblas, dan reendotelisasi maternal. Preeklamsia memiliki patofisiologi yang kompleks, penyebab utama kemungkinannya adalah plasentasi abnormal. Kerusakan invasi arteri spiralis oleh sel sitotrofoblas diamati selama preeklamsia. Invasi sitotrofoblas ke rahim sebenarnya merupakan jalur diferensiasi unik, sel-sel janin mengadopsi atribut tertentu dari

endotelium ibu. Pada preeklamsia, proses diferensiasi ini rusak.¹⁶

Pada penelitian ini, preeklamsia berat dengan komplikasi mempunyai ekspresi KISSPEPTIN-10 yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan yang tidak preeklamsia dan lebih tinggi dibandingkan preeklamsia berat namun tidak signifikan. Pada kehamilan normal, arteri uterina bersifat ulet dan elastis, dan arteri uterina kehilangan kepekaannya terhadap vasokonstriktor.

Pada kehamilan preeklamsia terdapat peningkatan resistensi arteri uterina dan sensitivitas yang lebih tinggi terhadap vasokonstriktor dan dengan demikian iskemia plasenta kronik dan stres oksidatif. Iskemia plasenta kronik ini menyebabkan komplikasi janin, termasuk PJT dan JMDR. Secara paralel, stres oksidatif menginduksi pelepasan zat-zat seperti radikal bebas, lipid teroksidasi, sitokin, dan reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular 1 terlarut ke dalam sirkulasi ibu (sVEGFR-1/sFlt-1). Kelainan ini bertanggung jawab untuk disfungsi endotel dengan hiperpermeabilitas vaskular, trombofilia, dan hipertensi, sehingga dapat mengkompensasi penurunan aliran darah di arteri uterina akibat vasokonstriksi perifer. Disfungsi endotel bertanggung jawab atas tanda-tanda klinis yang diamati pada ibu, yaitu, kerusakan endotel hati yang berkontribusi terhadap timbulnya sindrom HELLP (hemolisis, peningkatan enzim hati, dan jumlah trombosit rendah), kerusakan endotel serebral yang menginduksi edema serebral atau posterior sindrom ensefalopati reversibel (PRES), gangguan neurologis refrakter, atau bahkan eklampsia.

Di ginjal, penipisan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) di podosit menyebabkan endoteliosis, dan ini memblokir celah diafragma di membran basal, memperburuk filtrasi glomerulus yang sudah menurun dan menyebabkan proteinuria. Akhirnya, disfungsi endotel menyebabkan anemia hemolitik mikroangiopati, dan

hiperpermeabilitas vaskular yang terkait dengan albumin serum yang rendah menyebabkan edema, terutama pada tungkai bawah atau paru-paru.^{16,17}

Tingginya ekspresi KISSPEPTIN-10 pada preeklamsia berat dan preeklamsia berat dengan komplikasi dapat dijelaskan sebagai berikut. KISSPEPTIN-10 memiliki sifat vasoaktif pada mikrovaskuler perifer yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah manusia, dimana aktivasi KISS-1R menyebabkan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler yang diperlukan untuk kontraksi sel otot polos pembuluh darah.¹⁸

Longitudinal study in a United Kingdom tertiary referral Antenatal Metabolic Clinic. PATIENTS: Severely obese (body mass index, BMI >40 kg/m²) Vasokonstriksi tersebut membuat KISSPEPTIN dapat menyebabkan penyempitan beberapa pembuluh darah manusia sehingga menimbulkan preeklamsia.¹⁹

KISS-1 ada di antarmuka fetomaternal dengan ekspresi berlimpah dalam sel sinsitiotrofoblas. Ekspresi mRNA dan protein dari KISS-1 dan KISS-1R telah terbukti lebih tinggi pada sel trofoblas plasenta trimester pertama kehamilan. Hasil tersebut bertepatan dengan waktu invasi sitotrofoblas ekstravillous maksimal. Ekspresi plasenta yang diubah dari KISS-1 dan/atau KISS-1R berhubungan dengan memburuknya plasenta dan gangguan terkait preeklamsia. KISSPEPTIN-10 yang tinggi juga berhubungan dengan berat janin yang rendah pada preeklamsia karena kurangnya perfusi darah rahim/plasenta yang mengurangi suplai nutrisi dari ibu ke janin yang sedang tumbuh.⁵

Ekspresi protein KISSPEPTIN-10 dalam sinsitiotrofoblas, ditemukan di lokasi pertukaran suplai darah ibu dan janin, dapat memengaruhi tonus pembuluh darah ibu. Selain itu, stimulasi degranulasi sel mast yang dimediasi KISSPEPTIN-10. Degranulasi sel mast menyebabkan vasokonstriksi di rest vaskular plasenta terisolasi. Selanjutnya,

penurunan aliran darah plasenta berhubungan dengan keparahan preeklamsia, penurunan perkembangan janin dan gangguan lainnya. KISSPEPTIN juga dapat mengaktifkan sel-sel mast jika ada dalam jumlah yang cukup secara lokal di plasenta. Peningkatan produksi KISSPEPTIN perivaskular lokal dapat berkontribusi pada hipertensi dan ekstrasvasi plasma selama kehamilan, dan juga gangguan lain, ekspresi KISSPEPTIN dan Kiss1R meningkat.¹⁹

Kelebihan penelitian ini yaitu pengukuran ekspresi KISSPEPTIN-10 telah dipelajari telah banyak diteliti pada pasien preeklamsia dan juga preeklamsia berat, namun belum ada penelitian yang mengkaji hubungan langsung ekspresi KISSPEPTIN-10 antara preeklamsia berat dengan dan tanpa komplikasi. Keterbatasan pada penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan penelitian kontrol kasus sehingga tidak dapat digunakan untuk menganalisis hubungan sebab akibat antara KISSPEPTIN-10 dengan preeklamsia berat dan preeklamsia berat dengan komplikasi. Selain itu, pada penelitian ini juga tidak dilakukan pemeriksaan reseptor KISSPEPTIN-10 yaitu GPR54.

Simpulan ekspresi KISSPEPTIN-10 berhubungan dengan kejadian preeklamsia berat baik dengan dan tanpa komplikasi dan ekspresi KISSPEPTIN-10 meningkat seiring dengan tingkat keparahan preeklamsia berat. Dengan demikian, KISSPEPTIN-10 dapat berguna sebagai biomarker preeklamsia berat. Perlu adanya penelitian lanjutan menggunakan metode penelitian yang dapat menganalisis hubungan sebab akibat untuk mengetahui hubungan KISSPEPTIN 10 dengan preeklamsia berat dan preeklamsia berat dengan komplikasi yang lebih spesifik dan perlu mengevaluasi faktor-faktor lain penyebab inhibisi migrasi trofoblas antara lain stress oksidatif, interaksi trofoblas desidua, autoantibodi reseptor angiotensin II tipe-1 (AT1) pada penelitian lebih lanjut.

Daftar Pustaka

1. Wibowo N, Irwinda R, Frisdiantiny E, Karkata MK, Mose JC, Chalid MT. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Diagnosis dan Tatalaksana Pre-eklampsia. Jakarta: Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal; 2016.
2. Qiao C, Wang C, Zhao J, Liu C, Shang T. Elevated Expression of KiSS-1 in Placenta of Chinese Women with Early-Onset Preeclampsia. *PLoS One*. 2012;7(11):1–9.
3. Söber S, Reiman M, Kikas T, Rull K, Inno R, Vaas P, et al. Extensive shift in placental transcriptome profile in preeclampsia and placental origin of adverse pregnancy outcomes. *Sci Rep*. 2015;5:13336.
4. Vodneva D, Dubova E, Pavlov K. Role of KISSPEPTINs in the development of early- and late-onset preeclampsia. *Obs Gynecol*. 2014;8:65–70.
5. Ziyaraa MA, Hamdan FB, Mousa LR. Correlation of KISSPEPTIN-10 level and fetal well-being in preeclamptic patients. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55:840–6.
6. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E. KISSPEPTIN-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci*. 2004;117:1319–28.
7. Armstrong A, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder AA. Decreased serum levels of KISSPEPTIN in early pregnancy are associated with intra-uterine growth restriction and preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2009;29:982–5.
8. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for

- international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43.
9. Ernawati, Tri Joewono H, Ilham Aldika Akbar M, Aditya Aryananda R, Pasca Wardhana M, Erza Gumilar K, et al. Maternal Cardiovascular Risk in Early and Late Onset of Preeclampsia Patients Five Years After Labor : a Comparative Study. *Biochem Cell Arch [Internet]*. 2019;19:4721–8. Available from: www.connectjournals.com/bca
 10. Cartwright AJE, Williams PJ. Altered placental expression of KISSPEPTIN and its receptor in pre- eclampsia. *J Endocrinol*. 2012;44(April):1–26.
 11. Ziyaraa MA, Hamdan FB, Mousa LR. Correlation of KISSPEPTIN-10 level and fetal well-being in preeclamptic patients. *Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]*. 2016;55(6):840–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.10.028>
 12. Zhang H, Long Q, Ling L, Gao A, Li H, Lin Q. Elevated expression of KiSS-1 in placenta of preeclampsia and its effect on trophoblast. *Reprod Biol [Internet]*. 2011;11(2):99–115. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1642-431X\(12\)60048-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1642-431X(12)60048-5)
 13. Rosenkrantz JL, Gaffney JE, Roberts VHJ, Carbone L, Chavez SL. Transcriptomic analysis of primate placentas and novel rhesus trophoblast cell lines informs investigations of human placentation. *BMC Biol*. 2021;19(1):3–5.
 14. Matjila M, Millar R, Van Der Spuy Z, Katz A. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory KISSPEPTIN in preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertens [Internet]*. 2016;6(1):79–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2015.11.001>
 15. Abbas SJ, Abed FS, Dhefer IH. Does KISSPEPTIN act as a neuropeptide or as an adipokine in obese people? *J Taibah Univ Med Sci [Internet]*. 2022;17(1):45–
 50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.07.010>
 16. Joško O, Kristina K. Clinical, Biochemical, and Biophysical Markers of Angiogenesis in Preeclampsia. *Predict Matern Fetal Syndr Preeclampsia*. 2019;1–17.
 17. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104.
 18. Ziyaraa A-KMAJ, Hamdan A-FFB, Mousac A-KLR. KISSPEPTIN-10 level in preeclamptic pregnant women. *J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;76(6):887–93.
 19. Sawyer I, Smillie SJ, Bodkin J V., Fernandes E, O’Byrne KT, Brain SD. The vasoactive potential of KISSPEPTIN-10 in the peripheral vasculature. *PLoS One*. 2012;6(2):1–8.