



Penulis:
Dr. Akhmad Yogi Pramatirta, dr., Sp.OG(K), M.Kes.
Prof. Dr. dr. Sofie R. Krisnadi, Sp.OG(K).

KULTUR SEL TROFOBLAS

*Teknik Laboratorium dalam Mengungkap
Patogenesis Preeklamsi*

Editor:
Prima Nanda Fauziah, S.Si., M.Si.



KULTUR SEL TROFOBLAS

*Teknik Laboratorium dalam Mengungkap
Patogenesis Preeklamsi*

Penulis:

Dr. Akhmad Yogi Pramatirta, dr., Sp.OG(K)., M.Kes.

Prof. Dr. dr. Sofie R. Krisnadi, Sp.OG(K).

KULTUR SEL TROFOBLAS
Teknik Laboratorium dalam Mengungkap
Patogenesis Preeklamsi

Penulis:

Akhmad Yogi Pramatirta
Sofie R. Krisnadi

Desain Cover:

Septian Maulana

Sumber Ilustrasi:

www.freepik.com

Tata Letak:

Handarini Rohana

Editor:

Prima Nanda Fauziah, S.Si., M.Si.

ISBN:

978-623-459-715-8

Cetakan Pertama:

Oktober, 2023

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

by Penerbit Widina Media Utama

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT:

WIDINA MEDIA UTAMA

Komplek Puri Melia Asri Blok C3 No. 17 Desa Bojong Emas
Kec. Solokan Jeruk Kabupaten Bandung, Provinsi Jawa Barat

Anggota IKAPI No. 360/JBA/2020

Website: www.penerbitwidina.com

Instagram: @penerbitwidina

Telepon (022) 87355370

PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan ke Hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat izinnyalah buku yang berjudul "*Kultur Sel Trofoblas: Teknik Laboratorium dalam Mengungkap Patogenesis Preeklamsi*" dapat terbit.

Preeklamsi merupakan masalah dalam kehamilan dimana angka morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal masih tinggi. Di Indonesia, masalah preeklamsi ini menjadi faktor penyebab kematian kedua tertinggi setelah pendarahan. Artinya, masalah preeklamsi ini adalah masalah serius yang harus segera dicarikan solusinya. Sampai saat ini patogenesis lengkap preeklamsi belum jelas terungkap, sehingga perlu dipelajari salah satunya menggunakan teknik kultur sel trofoblas. Sebagaimana kita tahu, aspirin adalah obat klasik yang fungsi utamanya adalah sebagai obat demam, pereda nyeri dan anti inflamasi atau peradangan. Dalam buku ini, penulis mencoba mengungkapkan hasil riset tentang kegunaan dari teknik kultur sel trofoblas yang dipadukan dengan aspirin dosis rendah dalam mempelajari patogenesis preeklamsi.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami haturkan kepada semua pihak yang telah membantu hingga buku ini dapat terbit. Kami sadari bahwa buku ini jauh dari kata sempurna, oleh karenanya semua saran dan kritik membangun sangat kami harapkan demi perbaikan di masa mendatang.

Oktober, 2023

Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 PREEKLAMSI DAN MASALAH BESAR YANG DITIMBULKANNYA	1
BAB 2 PERAN PLASENTA DAN PATOGENESIS PREEKLAMSI	7
A. Preeklamsi.....	7
B. Implantasi Plasenta.....	8
C. <i>Remodelling</i> Arteri Spiralis	10
D. Preeklamsi dan Teori Kerusakan Endotel.....	13
E. Patogenesis Molekuler Preeklamsi.....	16
F. Kadar Protein	27
G. Apoptosis Sel pada Hamil Normal dan Penderita Preeklamsi.....	29
H. Sel Trofoblas dan <i>Vascular Smooth Muscle Cells</i> (VSMC).....	31
I. Peran Penting Plasenta dalam Patogenesis Preeklamsi.....	34
BAB 3 TEKNIK KULTUR SEL TROFOBLAS	37
A. Kultur Sel Trofoblas dalam Mengungkap Patogenesis Preeklamsi	37
B. Pencegahan Preeklamsi dengan Mengungkap Patogenesis Preeklamsi di Skala Laboratorium	38
C. Aspirin.....	42
BAB 4 PENGUJIAN DI LABORATORIUM DALAM MENGUNGKAP PATOGENESIS PREEKLAMSI	45
A. Pengujian.....	45
B. Standarisasi Serum Ibu Hamil Normal dan Preeklamsi	45
C. Pengujian Parameter Molekuler dengan Teknik Kultur Sel dalam Mengungkap Patogenesis Preeklamsi.....	46

D. Penjelasan Hasil Pengujian.....	50
BAB 5 RESUME DAN SIMPULAN.....	61
A. Resume.....	61
B. Simpulan.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	63
PROFIL PENULIS.....	76



PREEKLAMSI DAN MASALAH BESAR YANG DITIMBULKANNYA

Preeklamsi merupakan suatu komplikasi kehamilan yang melibatkan hampir seluruh sistem organ tubuh, ditandai dengan adanya hipertensi dan proteinuria. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa preeklamsi merupakan salah satu penyakit terpenting yang menyebabkan tingginya angka kematian ibu dan bayi baru lahir.¹

Angka kejadian preeklamsi dan eklamsi di beberapa rumah sakit Indonesia dilaporkan cukup tinggi, misalnya di RS Cipto Mangunkusumo mencapai 13,2%,¹⁻⁵ di RS Kariadi Semarang 8,64%, kasus kematian pada preeklamsi sebesar 4,74%, sedangkan pada eklamsi sebesar 56,26%.⁸¹ Di Denpasar angka kejadian preeklamsi mencapai 3,86%, diantaranya preeklamsi ringan 2,51%, sedangkan preeklamsi berat dan eklamsi mencapai 1,21% dan 0,13%.²

Angka kejadian preeklamsi di 12 rumah sakit jejaring pendidikan di Jawa Barat berkisar antara 0,8-14,1%. Sedangkan Angka kejadian preeklamsi di RS Hasan Sadikin pada tahun 1995-1998, yaitu sebesar 12,26% preeklamsi dan eklamsi 0,77%.³ Tahun 2001-2002 kejadian preeklamsi sebesar 10,3% dan eklamsi 1,3%.⁴ Kejadian preeklamsia berat tahun 2003-2006 insidensinya 3,0-7,73% sedangkan eklamsi sebanyak 1,3-3,5%.⁵⁻⁹ Banyaknya variasi insidensi preeklamsi yang dilaporkan disebabkan pengaruh faktor paritas, ras, etnik, predisposisi genetik, dan faktor lingkungan.^{1,2}

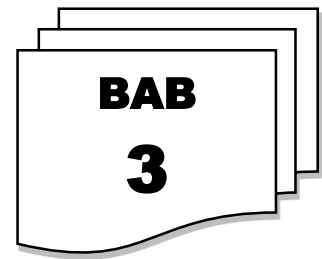


PERAN PLASENTA DAN PATOGENESIS PREEKLAMSI

A. PREEKLAMSI

Diagnosis hipertensi yang menjadi penyulit kehamilan telah dibagi oleh *The Working Group* dalam *William Obstetric* edisi 24 menjadi empat kelompok hipertensi, yaitu:² 1) Hipertensi gestasional (dahulu hipertensi yang dipicu oleh kehamilan atau hipertensi transien), 2) Preeklamsi dan Eklamsi, 3) Hipertensi kronik yang diperberat preeklamsi (*superimposed*), 4) Hipertensi kronik. Diagnosis hipertensi ditegakan apabila tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg. Edema tidak digunakan lagi sebagai kriteria diagnostik preeklamsi karena kelainan ini terjadi juga pada kehamilan normal sehingga tidak dapat digunakan sebagai faktor pembeda.^{90,92,93}

Preeklamsi adalah sindrom spesifik kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasokonstriksi dan aktivasi kerusakan endotel. Proteinuria adalah penanda penting preeklamsi. Definisi proteinuria adalah terdapatnya 300 mg atau lebih protein dalam urin 24 jam atau 30 mg/dL (+1 pada *dipstick*) secara menetap pada sampel urin acak. Proteinuria terjadi karena terdapat lesi endotel glomerulus. Semakin tinggi tekanan darah dan kadar proteinuria mencerminkan semakin parah derajat penyakit preeklamsi.^{90,94,95} Kelainan lain yang ditemukan pada pemeriksaan laboratorium seperti kelainan fungsi ginjal, hati dan hematologis meningkatkan risiko terjadinya komplikasi penyakit preeklamsi. Gejala nyeri kepala, mual-muntah dan nyeri epigastrium adalah tanda bahwa penyakit preeklamsi akan bertambah berat menjadi eklamsi.⁹⁰



TEKNIK KULTUR SEL TROFOBLAS

A. KULTUR SEL TROFOBLAS DALAM MENGUNGKAP PATOGENESIS PREEKLAMSI

Trofoblas berfungsi dalam implantasi embrio, interaksi dengan endometrium rahim ibu, dan proses desidualisasi. Trofoblas terdiri dari dua lapisan, yaitu sebuah sitotrofoblas dalam dan sinsitiotrofoblas luar. Sinsitiotrofoblas bersifat *non-proliferasi* (tidak melakukan pembelahan), sehingga perpanjangan sel bergantung pada penggabungan sel sitotrofoblas yang bersifat proliferasi. Sinsitiotrofoblas adalah sel-sel yang berhubungan langsung dengan darah ibu yang mencapai permukaan plasenta, sehingga memfasilitasi pertukaran nutrisi, limbah, dan gas antara sistem ibu dan janin.⁶⁰⁻⁶³

Sitotrofoblas di ujung vili dapat berdiferensiasi menjadi jenis lain dari trofoblas yang disebut trofoblas ekstravili. Trofoblas ekstravili tumbuh dari plasenta dan menembus ke dalam rahim. Proses ini sangat penting tidak hanya secara fisik menempelkan plasenta pada ibu, tetapi juga untuk mengubah pembuluh darah dalam rahim untuk memberikan suplai darah yang cukup untuk pertumbuhan janin saat kehamilan berlanjut. Beberapa trofoblas bahkan menggantikan sel-sel endotel pada arteri spiral rahim karena mereka merombak pembuluh darah ini menjadi saluran lubang lebar yang independen terhadap vasokonstriksi ibu. Hal ini memastikan janin menerima pasokan darah, dan plasenta tidak sensitif terhadap fluktuasi oksigen yang dapat menyebabkan kerusakan sel.^{60,63}



PENGUJIAN DI LABORATORIUM DALAM MENGUNGKAP PATOGENESIS PREEKLAMSI

A. PENGUJIAN

Tahapan pertama yang dilakukan dalam penelitian adalah menguji kesesuaian serum ibu hamil normal dan ibu hamil preeklamsi yang digunakan dalam menginduksi lini sel *Vascular Smooth Muscle Cell* (VSMC) ATCC CRL 1999. Tahap kedua dilakukan pemberian supernatan sel trofoblas dan dilanjutkan pengamatan ekspresi TNF- α , IL-10 dan kaspase-3. Tahap ketiga pada lini VSMC ATCC CRL 1999–supernatan diberikan serum normal ataupun serum preeklamsi. Tahap keempat diberikan berbagai dosis aspirin yang sesuai dengan penelitian IC 50 aspirin sebelumnya dan tahap pencatatan serta pengolahan data.⁷³

B. STANDARISASI SERUM IBU HAMIL NORMAL DAN PREEKLAMSI

Serum diperiksa untuk mengetahui karakteristik dari masing-masing jenis serum, yaitu normal dan preeklamsi. Pemeriksaan serum menggunakan metode elektroforesis meliputi albumin, alfa 1 globulin, alfa 2 globulin, beta 1 globulin, beta 2 globulin, gamma globulin dan rasio A/G untuk masing-masing kelompok sehingga diperoleh konsentrasi standar protein serum yang digunakan pada penelitian ini, seperti pada Gambar 4.1.



RESUME DAN SIMPULAN

A. RESUME

Preeklamsi masih merupakan penyebab utama kematian maternal. Apoptosis plasenta ditemukan meningkat pada preeklamsi. Aspirin dosis rendah digunakan untuk menghambat apoptosis melalui penurunan aktivitas kaspase 3. Penelitian penulis ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan TNF- α , interleukin 10, dan kaspase 3 secara *in vitro* pada sel *vascular smooth muscle* (VSMC) yang diberikan supernatan sel trofoblas dan diinduksi serum normal dan preeklamsi; serta untuk menganalisis pengaruh pemberian aspirin terhadap ekspresi TNF- α , interleukin 10, dan kaspase 3 sebagai upaya mengungkap patogenesis preeklamsi yang sampai saat ini belum lengkap diketahui. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental di Laboratorium Genetika Molekuler dan Kultur Sel. Sel yang digunakan adalah sel trofoblas yang dikultur primer dari plasenta ibu hamil normal dan sel VSMC diperoleh dari *American Type Collection Culture* (ATCC CRL 1999). Selanjutnya sampel serum pasien hamil diperoleh dari Rumah Sakit. Parameter yang diperiksa adalah TNF- α , interleukin 10 dan kaspase 3 dengan metode ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi TNF- α dan kaspase 3 meningkat diikuti penurunan IL-10 pada sel VSMC setelah pemberian serum preeklamsi dan supernatan sel trofoblas. Kemudian, ekspresi TNF- α menurun secara signifikan dari 4,088 pg/ml menjadi 2,171 pg/ml dan kaspase 3 dari 4,707 pg/ml menjadi 2,553 pg/ml serta ekspresi interleukin 10 meningkat secara signifikan dari 23,746 pg/ml menjadi 40,913 pg/ml pada VSMC-supernatan yang diinduksi dengan serum preeklamsi setelah pemberian konsentrasi aspirin sebesar 1,5 mM yang nilainya

DAFTAR PUSTAKA

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
3. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(2):c72-81.
4. Tenhola S, Rahiala E, Halonen P, Vanninen E, Voutilainen R. Maternal preeclampsia predicts elevated blood pressure in 12-year-old children: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatr Res.* 2006;59(2):320-4.
5. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine.* 2002;19(1):103-11.
6. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51(4):970-5.
7. Broughton Pipkin F, Roberts JM. Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens.* 2000;14(10-11):705-24.
8. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
9. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):396e1-7; discussion e7.
10. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173-92.
11. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S32-7.
12. Gilbert J, Dukes M, LaMarca B, Cockrell K, Babcock S, Granger J. Effects of reduced uterine perfusion pressure on blood pressure and metabolic factors in pregnant rats. *Am J Hypertens.* 2007;20(6):686-91.

13. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007;71(10):977-84.
14. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, Zhang X, Zamudio S, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4299-308.
15. Zamudio S. High-altitude hypoxia and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2967-77.
16. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia : the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:147-58.
17. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-9.
18. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83.
19. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58.
20. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest.* 2000;105(5):577-87.
21. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta.* 2004;25(10):763-9.
22. Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod.* 2000;63(2):559-69.
23. Irani RA, Zhang Y, Blackwell SC, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE, et al. The detrimental role of angiotensin receptor agonistic autoantibodies in intrauterine growth restriction seen in preeclampsia. *J Exp Med.* 2009;206(12):2809-22.

24. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Norden-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1368-74.
25. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58 e1-8.
26. FAO. Curcumin- chemical and technical assessment 61st JECFA 2004.
27. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee JK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science* 2004;1:44-153.
28. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev.* 2009;14(2):141-53.
29. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:105-25.
30. Wright J. Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. *J Mol Struct (Theochem)* 2002;591:207–17.
31. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):Cd004227.
32. Salles AM, Galvao TF, Silva MT, Motta LC, Pereira MG. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:243476.
33. Hansson SR, Chen Y, Brodzski J, Chen M, Hernandez-Andrade E, Inman JM, et al. Gene expression profiling of human placentas from preeclamptic and normotensive pregnancies. *Mol Hum Reprod.* 2006;12(3):169-79.
34. Subroto D. Curcumin decrease placental NF- κ B expression and malonedialdehyde serum in preeclamptic *Mus musculus* model. Surabaya: Universitas Airlangga; 2011.
35. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):260-6.

36. Li H, Gu B, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y. Hypoxia-induced increase in soluble sFlt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta*. 2005;26(2-3):210-7
37. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145 (11):4838-45.
38. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(4):787-809.
39. Surh YJ, Chun KS, Cha HH, Han SS, Keum YS, Park KK, et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat Res*. 2001;480-481:243-68.
40. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008;12(6):iii-iv, 1-270.
41. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium : the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-69.
42. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
43. Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths : data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ*. 2006;84(9):699-705.
44. Knight M, Ukoss. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG*. 2007;114(9):1072-8.
45. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(6):484-94.
46. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2317-24.

47. Stella CL, Sibai BM. Preeclampsia : Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(7):381-6.
48. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008;75(1):1-8.
49. Harapan H, Andalas M, Mudhakir D, Pedroza N, Laddha S, Anand J. Micro RNA: New aspect in pathobiology of preeclampsia ? *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2012;13(2):127-31.
50. George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2011;24(9):964-9.
51. Baksu B, Davas I, Baksu A, Akyol A, Gulbaba G. Plasma nitric oxide, endothelin-1 and urinary nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate levels in hypertensive pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;90(2):112-7.
52. Maltaris T, Scaleria F, Schlembach D, Hoffmann I, Mueller A, Binder H, et al. Increased uterine arterial pressure and contractility of perfused swine uterus after treatment with serum from pre-eclamptic women and endothelin-1. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(2):209-15.
53. Ajne G, Wolff K, Fyhrquist F, Carlstrom K, Hensen-Mortberg A, Nisell H. Endothelin converting enzyme (ECE) activity in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(3):215-24.
54. Murphy SR, LaMarca BB, Cockrell K, Granger JP. Role of endothelin in mediating soluble fms-like tyrosine kinase 1-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension.* 2010;55(2):394-8.
55. Nash P, Wentzel P, Lindeberg S, Naessen T, Jansson L, Olovsson M, et al. Placental dysfunction in Suramin-treated rats-a new model for pre-eclampsia. *Placenta.* 2005;26(5):410-8.
56. LaMarca B, Wallukat G, Llinas M, Herse F, Dechend R, Granger JP. Autoantibodies to the angiotensin type I receptor in response to placental ischemia and tumor necrosis factor alpha in pregnant rats. *Hypertension.* 2008;52(6):1168-72.
57. Sunderland N, Hennessy A, Makris A. Animal models of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65(6):533-41.

58. LaMarca BB, Cockrell K, Sullivan E, Bennett W, Granger JP. Role of endothelin in mediating tumor necrosis factor-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension*. 2005;46(1):82-6.
59. Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(4):F614-25.
60. LaMarca B, Parrish M, Ray LF, Murphy SR, Roberts L, Glover P, et al. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin-1. *Hypertension*. 2009;54(4):905-9.
61. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest*. 1999;103(7):945-52.
62. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med*. 2008;14(8):855-62.
63. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Kreuzer J, Park JK, Theuer J, et al. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*. 2000;101(20):2382-7.
64. Yang X, Wang F, Chang H, Zhang S, Yang L, Wang X, et al. Autoantibody against AT1 receptor from preeclamptic patients induces vasoconstriction through angiotensin receptor activation. *J Hypertens*. 2008;26(8):1629-35.
65. LaMarca B, Wallace K, Herse F, Wallukat G, Martin JN, Jr., Weimer A, et al. Hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: role of B lymphocytes. *Hypertension*. 2011;57(4):865-71.
66. Parrish MR, Wallace K, Tam Tam KB, Herse F, Weimer A, Wenzel K, et al. Hypertension in response to AT1-AA: role of reactive oxygen species in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(7):835-40.
67. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, Herse F, Rajakumar A, Roberts JM, et al. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertension*. 2007;49(3):612-7.
68. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, Sanborn BM, Gilstrap LC, 3rd, Xia Y, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation*. 2004;110(12):1612-9.

69. Xia Y, Wen H, Bobst S, Day MC, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(2):82-93.
70. Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol.* 2007;179(6):3391-5.
71. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med.* 2001;7(9):1003-9.
72. Yuan HT, Haig D, Ananth Karumanchi S. Angiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr Top Dev Biol.* 2005;71:297- 312.
73. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4368-80.
74. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia pathogenesis: "triple a rating"-autoantibodies and antiangiogenic factors. *Hypertension.* 2008;51(4):991-2.
75. Carmeliet P, Moons L, Luttmun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med.* 2001;7(5):575-83.
76. Bernabeu C, Conley BA, Vary CP. Novel biochemical pathways of endoglin in vascular cell physiology. *J Cell Biochem.* 2007;102(6):1375-88.
77. Toporsian M, Gros R, Kabir MG, Vera S, Govindaraju K, Eidelman DH, et al. A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Circ Res.* 2005;96(6):684-92.
78. Yinon Y, Nevo O, Xu J, Many A, Rolfo A, Todros T, et al. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor-beta 3. *Am J Pathol.* 2008;172(1):77-85.
79. Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, Venkatesha S, Maldonado AE, Himes NC, et al. VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med.* 2008;205(2):491-501.
80. Ruzinova MB, Benezra R. Id proteins in development, cell cycle and cancer. *Trends Cell Biol.* 2003;13(8):410-8.

81. Huang Y, Hickey RP, Yeh JL, Liu D, Dadak A, Young LH, et al. Cardiac myocyte-specific HIF-1 α deletion alters vascularization, energy availability, calcium flux, and contractility in the normoxic heart. *FASEB J*. 2004;18(10):1138-40.
82. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115(3):500-8.
83. Hsu TC, Young MR, Cmarik J, Colburn NH. Activator protein 1 (AP-1)- and nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-dependent transcriptional events in carcinogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(9):1338-48.
84. Zamudio S, Wu Y, Ietta F, Rolfo A, Cross A, Wheeler T, et al. Human placental hypoxia-inducible factor-1 α expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo. *Am J Pathol*. 2007;170(6):2171-9.
85. Zhou X, Sheng Y, Yang R, Kong X. Nicotine promotes cardiomyocyte apoptosis via oxidative stress and altered apoptosis-related gene expression. *Cardiology*. 2010;115(4):243-50.
86. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1161-8.
87. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod*. 2008;23(6):1407-15.
88. Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α in preeclampsia pathogenesis. *Biol Reprod*. 2012;87(6):134.
89. Bruick RK, McKnight SL. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*. 2001;294(5545):1337-40.
90. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, et al. *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell*. 2001;107(1):43-54.
91. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, Whitelaw ML. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science*. 2002;295(5556):858-61.

92. Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1alpha and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2001;15(20):2675-86.
93. Tal R, Shaish A, Barshack I, Polak-Charcon S, Afek A, Volkov A, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol.* 2010;177(6):2950-62.
94. Tal R, Shaish A, Rofe K, Feige E, Varda-Bloom N, Afek A, et al. Endothelial-targeted gene transfer of hypoxia-inducible factor-1alpha augments ischemic neovascularization following systemic administration. *Mol Ther.* 2008;16(12):1927-36.
95. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2348-51.
96. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.* 2014;42(1):61-8.
97. Gomez-Arriaga PI, Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Gomez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):530-7.
98. Kloppenburgh. *Tanaman berkhasiat indonesia.* Bogor: IPB 2005.
99. Oomah B. *Herbs, botanicals, and teas.* Pennsylvania: Technomic; 2000.
100. Mishra S, Karmodiya K, Surolia N, Surolia A. Synthesis and exploration of novel curcumin analogues as anti-malarial agents. *Bioorg Med Chem.* 2008;16(6):2894-902.
101. Dulbecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9256-70.
102. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001;21(4B):2895-900.
103. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res.* 2004;10(20):6847-54.

104. Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):120-5.
105. Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;853(1-2):183-9.
106. Ireson C, Orr S, Jones DJ, Verschoyle R, Lim CK, Luo JL, et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res.* 2001;61(3):1058-64.
107. Holder GM, Plummer JL, Ryan AJ. The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat. *Xenobiotica.* 1978;8(12):761-8.
108. Asai A, Miyazawa T. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sci.* 2000;67(23):2785-93.
109. Wahlstrom B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1978;43(2):86-92.
110. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral *Curcuma* extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1894-900.
111. Garcea G, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, Sharma RA, et al. Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer.* 2004;90(5):1011-5.
112. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(3):354-64.
113. Phan TT, See P, Lee ST, Chan SY. Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for wound healing. *J Trauma.* 2001;51(5):927-31.

114. Song EK, Cho H, Kim JS, Kim NY, An NH, Kim JA, et al. Diarylheptanoids with free radical scavenging and hepatoprotective activity in vitro from *Curcuma longa*. *Planta Med.* 2001;67(9):876-7.
115. Goel A, Boland CR, Chauhan DP. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett.* 2001;172(2):111-8.
116. Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;206(2):533-40.
117. Chan MM, Huang HI, Fenton MR, Fong D. In vivo inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol.* 1998;55(12):1955-62.
118. Ukil A, Maity S, Karmakar S, Datta N, Vedasiromoni JR, Das PK. Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Br J Pharmacol.* 2003;139(2):209-18.
119. Funk JL, Oyarzo JN, Frye JB, Chen G, Lantz RC, Jolad SD, et al. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. *J Nat Prod.* 2006;69(3):351-5.
120. Gukovsky I, Reyes CN, Vaquero EC, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(1):G85-95.
121. Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, Agrawal PK, Prasad R, Kumar P, et al. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res.* 1999;13(4):318-22.
122. Lal B, Kapoor AK, Agrawal PK, Asthana OP, Srimal RC. Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother Res.* 2000;14(6):443-7.
123. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2005;50(11):2191-3.
124. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis : randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1502-6.

125. Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(8):1303-12.
126. Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation.* 2007;115(13):1789-97.
127. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95(9):884-91.
128. Gurnadi J.I., Johannes Mose, Budi Handono, Prima Nanda Fauziah, Akhmad Yogi Pramartirta. Correlation Between fms-Like Tyrosine Kinase-1(sFlt-1) Cell-Free Messenger RNA Expression and fms-Like Tyrosine Kinase1(sFlt-1) Protein Level In Severe Preeclampsia and Normal Pregnancy. *International Journal of Integrated Health Sciences (IJIHS).* 3(2):66–71.129. 2015.
129. Gurnadi J.I., Johannes Mose, Budi Handono, Mieke H. Satari, Anita Deborah Anwar, Prima Nanda Fauziah, A Yogi Pramartirta, Dwi Davidson Rihibiha. Difference of Concentration of Placental Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1(sFlt-1), Placental Growth Factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF Ratio In Severe Preeclampsia and Normal Pregnancy. *BMC Res Notes.* ID. 1363134797146898.2015.
130. Barclay LR, Vinqvist MR, Mukai K, Goto H, Hashimoto Y, Tokunaga A, et al. On the antioxidant mechanism of curcumin: classical methods are needed to determine antioxidant mechanism and activity. *Org Lett.* 2000;2(18):2841-3.
131. Gunardi J.I., Mose j., Mieke H.S., Anita D.A., Prima N.F., Triyuli. Effects of Papua Ant Nests (*Myrmecodia pendens*) on Level of sFlt-1, PlGF, MDA and NO in Preeclampsia-induced HUVEC Cell Line. *International Journal of PharmTech Research.* 2016;9(6):424-435.
132. Neale D, Demadsio K, Illuzi J, Chaiworapongsa, Romero R, and Mor G. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2003;13:39-44.
133. Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Med.* 1982;45(5):31-4.

134. Basyir V, Fauziah PN, Yanwirasti, Johannes CM, Fadil O. Effect of lycopene on level of maondialdehyd (MDA) in preeclampsia-induced placental trophoblast cells. *International journal of Pharmtech Research*. 2016;10(2):103-8.
135. Janero D. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*. 1990;9 (6): 515-40.

PROFIL PENULIS

Dr. Akhmad Yogi Pramatirta, dr., Sp.OG(K), M.Kes.



Penulis lahir di Kota Bandung, Jawa Barat, Indonesia pada tahun 1976. Penulis menempuh pendidikan dari Sarjana Kedokteran hingga Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung. Saat ini penulis tercatat sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Penulis aktif melakukan pelatihan baik di dalam maupun luar negeri, seperti: 1) *Fellowship in minimal acces surgery (Laparoscopic surgery procedure), World Association of Laparoscopic surgeons at World Laparoscopy Hospital Ciber city of Gurgaon Haryana, New Delhi, India*; 2) *Clinical & scientific activities at Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Leiden University Medical Center 2016*; 3) *Visiting Doctor at kanagawa hospital japan, Fetal Echo STIC Course with prof motoyoshi md 2018 (Jepang)*; dan 4) *Fetal Echocardiography Workshop & scientific activities at Chung Ang University Hospital Seoul south Korea, May, 2017*. Selain mengajar, penulis aktif dalam kegiatan tridharma lainnya diantaranya ialah penelitian dan pengabdian. Saat ini penulis telah mempublikasikan lebih dari 10 artikel *international* bereputasi dan ber-*impact factor* dan lebih dari 10 artikel nasional terakreditasi *sinta*. Karya buku penulis adalah: 1) *Ultrasonografi Obstetri & Ginekologi*, 2) *Bandung Controversies and Consensus in Obstetrics & Gynecology*, 3) *Penatalaksanaan Intensif Obstetri*, 4) *Proceeding of workshops of The 3rd Biennial Congress of ISSHP Indonesia*, 5) *Fisiologi Obstetri*, 6) *Patologi Obstetri*, 7) *Panduan Pengelolaan Covid-19 dalam Bidang Obstetri*, dan 8) *Buku Ajar Ultrasonografi Dasar dan Kardiotokografi Untuk Pendidikan Dokter*.

Prof. Dr. dr. Sofie R. Krisnadi, Sp. OG(K).



Penulis lahir di Kota Jakarta, Indonesia pada tahun 1948. Penulis menempuh pendidikan dari Sarjana Kedokteran hingga Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung. Saat ini penulis tercatat sebagai Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Selain mengajar, penulis aktif dalam kegiatan tridharma lainnya diantaranya ialah penelitian dan pengabdian. Saat ini penulis telah mempublikasikan lebih dari 20 artikel *international* bereputasi dan ber-*impact factor* dan lebih dari 20 artikel nasional terakreditasi sinta, serta lebih dari 10 karya buku. Penulis juga aktif menjadi pembicara dan mengikuti pelatihan baik di dalam maupun luar negeri.

KULTUR SEL TROFOBLAS

*Teknik Laboratorium dalam Mengungkap
Patogenesis Preeklamsi*

Preeklamsi masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas baik maternal maupun perinatal. Hingga saat ini, belum ditemukan obat yang ampuh untuk mengatasi masalah preeklamsi ini. Di dunia, angka kejadian preeklamsi sampai saat ini masih tinggi. Sampai saat ini patogenesis lengkap preeklamsi belum jelas terungkap, sehingga perlu dipelajari salah satunya menggunakan teknik kultur sel trofoblas. Sebagaimana kita tahu, aspirin adalah obat klasik yang fungsi utamanya adalah sebagai obat demam, pereda nyeri dan anti inflamasi atau peradangan. Dalam buku ini, penulis mencoba mengungkapkan hasil riset tentang kegunaan dari teknik kultur sel trofoblas yang dipadukan dengan aspirin dosis rendah dalam mempelajari patogenesis preeklamsi. Seperti apa detail riset yang dilakukan? Bagaimana teknisnya? Jawabannya akan anda temukan di buku ini. Selamat membaca!