

INTISARI

Latar Belakang : Preeklamsia masih menjadi masalah utama dalam kehamilan karena morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Preeklamsia awitan dini dan awitan lambat dianggap memiliki patofisiologi dan luaran klinis yang berbeda. Perbedaan ini terjadi salah satunya karena faktor epigenetik. MicroRNA merupakan bagian dari epigenetik yang mengatur fungsi biologis dan bersifat stabil yang dapat digunakan sebagai biomarker untuk deteksi, diagnostik dan prognostik pada preeklamsia. Hal ini karena kemampuannya untuk mengatur hampir setiap aspek fungsi sel pada proses plasentasi termasuk proses autofagi dan apoptosis yang diduga berperan pada patogenesis preeklamsia awitan dini dan lambat.

Tujuan penelitian : Mengetahui profil miRNA plasma eksosom, identifikasi disregulasi miRNA, menganalisis secara *in silico* jalur mekanisme preeklamsia dan melihat ekspresi miRNA plasma pada jalur apoptosis dan autofagi serta hubungannya dengan gambaran klinis berat pada preeklamsia awitan dini dan awitan lambat sehingga dapat membantu sebagai biomarker untuk skrining, diagnostik dan prognostik pada tatalaksana preeklamsia.

Rancangan penelitian: Desain penelitian adalah potong lintang dengan tahap profiling miRNA preeklamsia dari eksosom plasma pada 12 subjek yang terbagi 3 preeklamsia awitan dini, 3 awitan lambat serta 6 hamil normotensi sebagai kontrol untuk melihat profil miRNA. Pemeriksaan profil dengan nanostring dan analisis *in silico* dengan Diana miR path V.3 untuk menilai ekspresi *upregulasi* dan *downregulasi* miRNA khususnya jalur autofagi dan apoptosis. Analisis *minimum free energy* dari *miRTarBase* digunakan untuk memilih 4 miRNA jalur autofagi dan apoptosis. Validasi 4 miRNA menggunakan *quantitative real time* PCR pada 60 sampel terbagi dalam 4 kelompok. Data yang dianalisis secara univariat dan bivariat untuk menilai ekspresi relatif (*fold change*) miRNA preeklamsia awitan dini dan awitan lambat serta uji korelasi menilai hubungan ekspresi miRNA dengan gambaran klinis preeklamsia.

Hasil : Terdapat 12 miRNA *upregulated* dan 12 miRNA *downregulated*, *signaling pathway* secara *in silico* yang paling berperan pada preeklamsia awitan dini dan awitan lambat adalah *Erb* dan *Foxo signaling pathway* ($p < 0,0001$). Pada jalur apoptosis dan autofagi, miR-192-5p, miR-200c-3p, miR-665 dan miR-660-3p dipilih menjadi kandidat validasi miRNA. Penelitian menunjukkan ekspresi miR-192-5p (FC : 11,3) dan miR-200c-3p (FC:9,2) terjadi *upregulasi* pada preeklamsia awitan dini. Sedangkan miR-660-3p dan miR-665 ekspresinya *downregulasi* pada preeklamsia awitan dini tetapi tidak bermakna secara statistik. miR-665 menunjukkan perbedaan bermakna antara preeklamsia dengan kehamilan normal. Terdapat korelasi positif miR-192-5p dan miR-200c-3p dengan gambaran klinis berat pada preeklamsia.

Kesimpulan: miR-192-5p merupakan kandidat marker miRNA jalur autofagi dan miR-200c-3p pada jalur apoptosis yang membedakan preeklamsia awitan dini dan awitan lambat serta dapat menjadi marker prognostik gambaran klinis berat, dan miR-665 dan 660-3p merupakan kandidat miRNA untuk prediktor preeklamsia.

Kata kunci: ekspresi miRNA, marker prognostik, preeklamsia awitan dini, preeklamsia awitan lambat, autofagi, apoptosis.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia remains a major problem in pregnancy due to its high morbidity and mortality. Early and late-onset preeclampsia are thought to have different pathophysiology and clinical outcomes. This difference is due to epigenetic factors. MicroRNAs are part of epigenetics that regulate biological functions and are stable and can be used as biomarkers for detection, diagnosis and prognosis in pre-eclampsia. This is due to their ability to regulate almost every aspect of cell function during placentation, including autophagy and apoptosis, which are thought to play a role in the pathogenesis of early and late onset pre-eclampsia.

Objective: To determine the miRNA profile of plasma exosomes, identify miRNA dysregulation, analyze in silico the mechanism pathway of pre-eclampsia and investigate plasma miRNA expression in apoptosis and autophagy pathways and their relationship with severe clinical features in early and late onset preeclampsia so that it can help as a biomarker for screening, diagnosis and prognosis in preeclampsia management.

Study Design: The study design was cross-sectional with pre-eclampsia miRNA profiling stage from plasma exosomes in 12 subjects divided into 3 early onset pre-eclampsia, 3 late onset and 6 normotensive pregnancies as controls to see miRNA profiles. Profile examination by nanostring and in silico analysis with Diana miR path V.3 to assess the up- and downregulation of miRNA expression, especially the autophagy and apoptosis pathways. Minimum free energy analysis of miRTarBase was used to select 4 miRNAs of autophagy and apoptosis pathways. Validation of 4 miRNAs using quantitative real-time PCR on 60 samples divided into 4 groups. Data were analyzed univariately and bivariately to assess the relative expression (fold change) of early onset and late onset pre-eclampsia miRNAs, and correlation test to assess the relationship between miRNA expression and clinical features of pre-eclampsia.

Results: There are 12 upregulated miRNAs and 12 downregulated miRNAs, the signaling pathway in silico that plays the most role in early onset and late onset preeclampsia is Erb and Foxo signaling pathway ($p < 0.0001$). In apoptosis and autophagy pathways, miR-192-5p, miR-200c-3p, miR-665 and miR-660-3p were selected as miRNA validation candidates. The study showed that the expression of miR-192-5p (FC: 11.3) and miR-200c-3p (FC: 9.2) was upregulated in early onset pre-eclampsia. While miR-660-3p and miR-665 expression was downregulated in early onset pre-eclampsia but not statistically significant. miR-665 showed significant differences between pre-eclampsia and normal pregnancy. There was a positive correlation of miR-192-5p and miR-200c-3p with severe clinical features in pre-eclampsia.

Conclusions: miR-192-5p is a candidate miRNA marker of the autophagy pathway and miR-200c-3p of the apoptosis pathway that discriminates early- and late-onset pre-eclampsia and may be a prognostic marker for severe clinical features, and miR-665 and 660-3p are candidate miRNAs for predictors of pre-eclampsia.

Keywords: miRNA expression, prognostic marker, early onset preeclampsia, late onset preeclampsia, autophagy, apoptosis