

STUDI EKSPRESI GLUKOSA TRANSPORTER PADA PREEKLAMPSIA DAN HUBUNGANNYA DENGAN GANGGUAN METABOLIK PADA IBU HAMIL

Vycka Fikriyani Fairuz¹, Yudianto Budi Saroyo², Yuditiya Purwosunu³

Universitas Indonesia, Indonesia^{1,2,3}

Email: vickafairuz@gmail.com¹

Abstrak

Gangguan metabolik merupakan masalah kesehatan global yang ditandai dengan obesitas, resistensi insulin, hipertensi, dan hiperglikemia. Patogenesis sindrom metabolik bersifat multifaktorial, dipengaruhi oleh faktor nutrisi, genetik, dan lingkungan. Pada ibu hamil, gangguan metabolisme akibat obesitas dan hipertensi meningkatkan risiko diabetes melitus gestasional dan preeklamsia. Preeklamsia terjadi akibat gangguan plasenta yang disebabkan oleh defisiensi invasi trofoblas pada arteri spiral miometrium, mengakibatkan iskemia janin. Metabolisme karbohidrat, terutama glukosa, berperan penting dalam patofisiologi preeklamsia. Glukosa merupakan sumber utama energi yang dimetabolisme oleh sel trofoblas plasenta melalui ekspresi glukosa transporter (GLUT) pada jaringan fetomaternal. Tiga jenis GLUT utama yang berperan dalam transport glukosa antara ibu dan janin adalah GLUT1, GLUT3, dan GLUT4. Dalam kondisi preeklamsia, berkurangnya perfusi plasenta dan hipoksia menyebabkan gangguan ekspresi GLUT, sehingga transport glukosa ke janin menurun. Akibatnya, terjadi keterbatasan pertumbuhan janin serta peningkatan risiko komplikasi lainnya. Studi ini bertujuan untuk memahami hubungan antara ekspresi GLUT dan preeklamsia guna mengidentifikasi potensi intervensi terapeutik yang dapat meningkatkan transport glukosa ke janin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gangguan regulasi GLUT pada preeklamsia berkontribusi terhadap restriksi pertumbuhan janin. Kesimpulannya, pemahaman lebih lanjut mengenai ekspresi GLUT dalam preeklamsia dapat berkontribusi pada pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif untuk meningkatkan kesehatan ibu dan janin.

Kata kunci: Gangguan metabolik, preeklamsia, glukosa, GLUT

Abstract

Metabolic disorders are a global health problem characterized by obesity, insulin resistance, hypertension, and hyperglycemia. The pathogenesis of metabolic syndrome is multifactorial, influenced by nutritional, genetic and environmental factors. In pregnant women, metabolic disorders due to obesity and hypertension increase the risk of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. Preeclampsia results from placental disruption caused by deficient trophoblast invasion of the myometrial spiral arteries, resulting in fetal ischemia. Carbohydrate metabolism, especially glucose, plays an important role in the pathophysiology of preeclampsia. Glucose is a major source of energy that is metabolized by placental trophoblast cells through the expression of glucose transporters (GLUTs) in fetomaternal tissues. The three main GLUT types that play a role in glucose transport between mother and fetus are GLUT1, GLUT3, and GLUT4. In preeclampsia, reduced placental perfusion and hypoxia lead to impaired GLUT expression, resulting in decreased glucose transport to the fetus. As a result, fetal growth limitation occurs as well as an increased risk of other complications. This study aims to understand the relationship between GLUT expression and preeclampsia to identify potential therapeutic interventions that can improve glucose transport to the fetus. The results showed that impaired GLUT regulation

in preeclampsia contributes to fetal growth restriction. In conclusion, further understanding of GLUT expression in preeclampsia may contribute to the development of more effective treatment strategies to improve maternal and fetal health.

Keywords: Metabolic disorders, preeclampsia, glucose, GLUT

Pendahuluan

Preeklamsia merupakan suatu kondisi yang muncul dengan gangguan plasenta akibat defisiensi invasi trofoblas pada arteri spiral miometrium dan struktur arteri sehingga menyebabkan iskemia janin (Nakagawa et al., 2023). Biasanya preeklamsia ditandai dengan hipertensi dan proteinuria pada usia kehamilan kisaran ≥ 20 minggu dengan tambahan gejala klinis seperti sakit kepala, gangguan visual, dan nyeri epigastrium (Hu et al., 2022). Teori “Two-Stage” berhipotesis bahwa preeklamsia diinisiasi oleh penurunan perfusi plasenta kemudian diikuti oleh sindrom maternal sistemik. Berdasarkan studi menyatakan kekurangan pasokan energi menyebabkan implantasi yang abnormal dan terjadi perubahan bentuk arteri spiralis superfisial sehingga akan mengganggu metabolisme plasenta dan janin. Proses invasi trofoblas spiral arteri yang tidak sempurna dapat mengakibatkan peningkatan resistensi dan berkurangnya aliran darah ke plasenta. Oleh karena itu kelainan metabolisme dijadikan sebagai salah satu faktor penyebab preeklamsia yang diinduksi oleh iskemia plasenta (Agbani et al., 2023; Hu et al., 2022).

Sindrom metabolik atau gangguan metabolik menjadi suatu hal utama yang membahayakan kesehatan di berbagai belahan dunia. Sindrom metabolik merupakan suatu kondisi patologis yang ditandai seperti obesitas perut, resistensi insulin, hipertensi, dan hiperdemia. Sindrom metabolik merupakan suatu kondisi patologis yang ditandai seperti obesitas perut, resistensi insulin, hipertensi, dan hiperdemia. Pada wanita hamil dapat terjadi gangguan metabolisme yang didasari oleh obesitas dengan hipertensi sehingga dapat meningkatkan risiko Diabetes Melitus Gestasional (DMG) dan Preeklamsia (PE). Penambahan berat badan dan obesitas merupakan faktor terjadinya hipertensi dengan kasus sebanyak 28% pada wanita. Bahkan, beberapa tahun terakhir pendekatan mengenai preeklamsia didasarkan pada konsep “*Pregnancy Induced Hypertension*” (Roberts et al., 2021).

Metabolisme karbohidrat terutama pada glukosa memiliki keterkaitan dengan patofisiologi preeklamsia. Glukosa merupakan transportasi utama karbohidrat dalam proses sirkulasi yang sebagian besar dimetabolisme oleh sel trofoblas plasenta untuk memproduksi energi. Pada masa kehamilan glukosa tidak hanya berfungsi sebagai substrat energi namun berfungsi juga untuk mengatur implantasi embrio dan perkembangan plasenta. Secara klinis, glikolisis pada plasenta penderita preeklamsia lebih rendah dibandingkan pada kehamilan normal (Hu et al., 2022). Adanya perubahan metabolisme glukosa pada ibu hamil preeklamsia menimbulkan terganggunya kesehatan ibu dan janin (Zeng et al., 2017).

Transportasi glukosa diperlukan pada semua bagian sel namun khusus pada plasenta memiliki dua peranan penting yaitu sebagai penyedia glukosa untuk pertumbuhan janin dan kebutuhan metabolisme plasenta sendiri. Transportasi glukosa plasenta terjadi dengan difusi terfasilitasi melalui protein transporter glukosa spesifik (GLUTs) yang diekspresikan oleh membran plasma sinsitiotrofoblas. GLUT memiliki peranan penting dalam perkembangan plasenta dan penyerapan nutrisi janin. Terdapat tiga jenis glukosa transporter paling dominan di plasenta yaitu GLUT1, GLUT3, dan GLUT4. Pola ekspresi GLUT cukup bervariasi pada masa kehamilan dan masing-masing transporter berperan dalam metabolisme fetomaternal (Douard & Ferraris, 2008; Illsley

& Baumann, 2020; Zouridis et al., 2015). GLUT diekspresikan di sinsitiotropoblas terutama bagian mikrovili dan membran basal dimana bagian mikrovili lebih tinggi diekspresikannya dibandingkan pada membran basal. Pada mikrovili, GLUT berperan untuk mengontrol sel tropoblas dalam transportasi glukosa dari maternal sedangkan pada membran basal meneruskan transportasi glukosa dari maternal menuju fetal. Selain itu, membran basal juga merupakan bagian yang membatasi transportasi glukosa pada kondisi fisiologis fetomaternal (Sibiak et al., 2022).

Pada kondisi patologis seperti preeklampsia, ekspresi transporter glukosa terjadi perubahan sehingga mempengaruhi terhadap transportasi glukosa ke janin. Hal tersebut menjadi salah satu faktor yang berkontribusi pada keterbatasan pertumbuhan janin. Selain itu, preeklampsia juga berkaitan dengan gangguan metabolik yang berimplikasi terhadap kemampuan plasenta dalam mentransportasikan glukosa yang tidak optimal. Studi mengenai ekspresi glukosa transporter pada preeklampsia yang berasosiasi dengan gangguan metabolik masih terbatas. Review artikel ini bertujuan untuk memberikan pemahaman terhadap dampak dari perubahan ekspresi glukosa transporter pada preeklampsia yang berfokus terhadap keterbatasan perkembangan janin dan hubungannya dengan gangguan metabolik.

Studi ini bertujuan untuk memahami hubungan antara ekspresi GLUT dan preeklampsia guna mengidentifikasi potensi intervensi terapeutik yang dapat meningkatkan transport glukosa ke janin.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan pendekatan sistematis untuk meninjau hubungan antara ekspresi glukosa transporter (GLUT) dan preeklampsia serta implikasinya terhadap gangguan metabolik pada ibu hamil. Data diperoleh dari berbagai sumber ilmiah, termasuk jurnal penelitian, buku, dan laporan akademik yang relevan, dengan fokus pada studi yang membahas ekspresi GLUT1, GLUT3, dan GLUT4 dalam jaringan plasenta serta hubungannya dengan kondisi preeklampsia. Kriteria inklusi mencakup artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu tertentu, memiliki relevansi tinggi terhadap topik, serta menggunakan metodologi yang valid dalam analisis ekspresi GLUT. Selain itu, penelitian ini juga mengacu pada teori dan model patofisiologi preeklampsia untuk menganalisis perubahan transportasi glukosa pada kondisi patologis. Data yang dikumpulkan dianalisis secara kualitatif untuk mengidentifikasi pola ekspresi GLUT dalam kehamilan normal dan preeklampsia, serta mengeksplorasi dampaknya terhadap perkembangan janin. Hasil dari kajian literatur ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru mengenai peran GLUT dalam preeklampsia dan membuka peluang pengembangan intervensi terapeutik untuk meningkatkan transportasi glukosa ke janin, guna mengurangi risiko keterbatasan pertumbuhan janin akibat gangguan metabolik.

Hasil dan Pembahasan

Patofisiologi Preeklampsia

Terdapat beberapa teori yang mengemukakan terkait perkembangan patofisiologi preeklampsia namun dalam penelitian preeklampsia hanya difokuskan pada plasenta. Iskemia plasenta pada preeklampsia merupakan kegagalan plasenta dalam menyuplai oksigen dan nutrisi yang mengakibatkan gangguan patofisiologi dan mempengaruhi perkembangan fetus dan ibu. Pada preeklampsia, terjadi kegagalan tropoblas dalam mengadopsi fenotip endotel sehingga menimbulkan gangguan invasi tropoblas dan remodeling arteri spiralis yang tidak sempurna (Ives et al., 2020). Selama minggu awal

kehamilan, tropoblas berada dalam keadaan lingkungan yang relatif rendah oksigen. Transportasi aliran darah menuju plasenta cukup rendah untuk invasi tropoblas namun tekanan oksigen yang rendah cukup penting untuk embrio normal dan perkembangan plasenta. Preeklamsia disebabkan oleh invasitropoblas yang kurang optimal yaitu terjadi proses remodeling arteri spiralis yang tidak baik sehingga terjadi penurunan aliran darah menuju fetus dan berlanjutnya hipoksia saat kehamilan (Priyanti et al., 2023).

Patofisiologi pada preeklamsia begitu kompleks namun penyebab utamanya adalah abnormalitas plasenta (Priyanti et al., 2023). Ketidakseimbangan imunologi juga berperan dalam fenotip preeklamsia. Penderita preeklamsia terjadi kegagalan tropoblas dalam mengambil fenotip endotel sehingga menyebabkan gangguan invasi tropoblas dan remodeling arteri spiralis yang tidak sempurna. Hal tersebut akan menimbulkan iskemia plasenta dan terjadi peningkatan marker angiogenik seperti tirosin kinase-1 (sFlt-1) dan endoglin terlarut (sEng). sFlt-1 dapat mengikat dan menurunkan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan faktor pertumbuhan plasenta sebagai mediator penting pada fungsi sel endotel. Oleh karena itu disfungsi endotel akan berkembang pada pembuluh darah ibu. sEng merupakan koreseptor permukaan sel yang berikatan dan menurunkan *Transforming Growth Factor* (TGF) dimana dalam kondisi normal dapat menginduksi migrasi dan proliferasi sel endotel (Ives et al., 2020).

Gangguan Metabolisme pada Preeklamsia

Gangguan metabolisme atau disebut juga dengan sindrom metabolik merupakan gabungan dari gangguan klinis, metabolik, dan abnormalitas biokimia. Sindrom metabolik secara signifikan dapat meningkatkan risiko terkena diabetes melitus tipe 2, kelainan jantung, stroke, dan steatosis hati. Patogenesis dari sindrom metabolik memiliki sifat multifaktorial yang berkorelasi dengan nutrisi, genetik, dan pengaruh dari faktor lingkungan (Alston et al., 2022). Patofisiologi gangguan metabolisme berhubungan dengan resistensi insulin, stres oksidatif, peradangan, dan obesitas. Menurut beberapa ahli menyatakan bahwa obesitas merupakan kriteria penting dari sindrom metabolik dan sebagian besar berfokus pada resistensi insulin (Grieger et al., 2018). Kondisi ini juga mencakup spektrum kelainan yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Karakteristik yang berkaitan dengan sindrom metabolik diantaranya intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, peningkatan kadar trigliserida (TG), dan penurunan kadar kolesterol HDL. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang berperan sebagai faktor etiologi utama untuk meningkatkan tekanan darah dan timbulnya diabetes melitus. Pada ibu hamil dapat menimbulkan manifestasi gangguan metabolik sebelum atau selama kehamilan dengan komponen yang berpotensi sebelum konsepsi. Adapun pada kondisi lain kemungkinan muncul saat kehamilan berlangsung. Oleh karena itu, obesitas yang dibarengi dengan gangguan hipertensi dan diabetes melitus gestasional menjadi suatu kondisi utama gangguan metabolisme yang bermanifestasi selama kehamilan (Salzer et al., 2015).

Obesitas

Obesitas adalah suatu kondisi dari faktor risiko komplikasi kehamilan, peningkatan risiko diabetes melitus, preeklamsia, dan SGA (*Small for Gestational Age*). Hal tersebut berdampak terhadap ibu dan bayi beresiko terkena penyakit kardiovaskular dan metabolik. Akan tetapi tidak semua wanita hamil yang mengalami obesitas mengalami komplikasi kehamilan. Jaringan adiposa yang terdiri dari adipositi, sel imun, dan sel vaskular stroma berperan sebagai organ endokrin yang berpartisipasi dalam memodulasi

sistemik inflamasi dan respon imun. Jaringan adiposa bagian pusat atau visceral akan melepaskan adipokin seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) dari makrofag jaringan adiposa dan sel imun lainnya sehingga mendorong sinyal antar sel mengenai inflamasi lokal dan sistemik. Pada obesitas kehamilan dihipotesiskan bahwa hubungan silang antara jaringan adiposa maternal dan maternal-fetal berkontribusi pada vaskularisasi plasenta yang tidak tepat karena tingginya sirkulasi sel imunoproliferasi. Pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan faktor angiogenik lainnya yang berasal dari jaringan adiposa dan plasenta iskemik dapat menyebabkan hipertensi pada ibu dan terhambatnya pertumbuhan janin (Alston et al., 2022).

Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan intoleransi karbohidrat dengan tingkat keparahan yang bervariasi dan timbul ketika pertama kali atau selama kehamilan. Prevalensi diabetes melitus gestasional secara global terjadi sekitar 15% pada wanita hamil. Faktor risiko dari diabetes melitus gestasional ini meliputi ibu lanjut usia, riwayat keluarga, obesitas sebelumnya, dan suatu etnis tertentu. Wanita yang memiliki kecenderungan genetik diabetes melitus 2 juga memiliki risiko tinggi terkena diabetes melitus gestasional. Peningkatan resistensi insulin merupakan bagian dari perubahan fisiologis kehamilan yang diyakini mampu memberi nutrisi untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Terjadinya peningkatan fisiologis resistensi insulin secara bertahap dapat meningkatkan trimester kedua kehamilan dan akan terus membaik hingga pasca persalinan. Peningkatan resistensi insulin tersebut diprediksikan karena kombinasi dari adipositas ibu yang meningkat dengan efek produksi hormonal pada plasenta. Resistensi insulin yang meningkat secara progresif akan diimbangi dengan peningkatan kadar insulin yang disekresikan oleh sel β pankreas. Salah satu sel yang berperan penting dalam perubahan resistensi insulin yaitu sel pulau yang dapat meningkatkan resistensi insulin sehingga homeostatis glukosa tetap konstan selama kehamilan normal. Selain itu juga kadar glukosa hanya sedikit yang dipengaruhi oleh perubahan resistensi insulin (Alston et al., 2022).

Resistensi Insulin

Resistensi insulin dan proses inflamasi berkontribusi terhadap inisiasi hipertensi dan arteri koroner yang merupakan bagian dari sindrom metabolik. Pada kondisi preeklampsia, terjadi perubahan metabolik yang mirip dengan sindrom metabolik. Kehamilan dengan hipertensi terjadi peningkatan resistensi insulin namun penyebabnya masih belum diketahui dengan pasti. Akan tetapi terdapat penjelasan yang menyatakan adanya peran peradangan dengan peningkatan penanda inflamasi sehingga menimbulkan resistensi insulin. Penanda tersebut diantaranya *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) dan leptin yang diproduksi di jaringan adiposa dan plasenta sehingga memainkan peran pada resistensi insulin selama kehamilan. Beberapa faktor risiko dan patofisiologi preeklampsia memiliki kemiripan dengan arteri koroner namun resistensi insulin menjadi suatu hal yang mendasar, disfungsi mikrovaskular dengan resistensi insulin mempengaruhi seseorang terhadap penyakit jantung koroner dan preeklampsia (Takaya, 2021).

Insulin berperan dalam proses biologi yang bekerja pada reseptor permukaan sel sensitif insulin. Pelepasan insulin dipengaruhi oleh pengaturan sistem imun, yang berkaitan dengan fosforilasi annexin I pada asam amino serin. Fosforilasi annexin I

terlibat dalam proses fisiologis saluran vesikel dan peradangan.¹⁴ Insulin dan reseptornya saling berikatan dan terjadi proses fosforilasi reseptor insulin yang diikuti oleh *Insulin Receptor Substrate* (IRS). Selain itu juga terjadi aktivasi dua jalur penting transduksi pasca reseptor, PI3K (phosphatidylinositide 3 kinase), mTOR (molecular target for rapamycin), Akt (protein kinase B), dan kaskade persinyalan Ras-MAPK (mitogen-activated protein kinase). Aktivasi PI3 kinase yang terfosforilasi dengan IRS1 akan mengaktifkan subunit katalitiknya untuk memfosforilasi fosfatidil inositol bifosfat (PIP2) menjadi fosfatidil inositol trifosfat (PIP3). PIP3 membawa Akt (protein kinase B) ke membrane plasma. Aktivasi Akt bertanggungjawab terhadap transporter GLUT4 dan inaktivasi enzim glikogen sintase kinase, inhibitor glikogen sintase, dan mendorong sintesis glikogen ke dalam sel. Jalur persinyalan Ras-MAPK yang teraktivasi bertanggung jawab pada efek insulin seperti pertumbuhan sel, proliferasi dan mitogenesis. Jalur PIP2/PIP3 yang teraktivasi pada sel endotel dan dimediasi oleh insulin dapat meningkatkan produksi NO yang menghambat proliferasi otot polos vaskular dan menginduksi vasodilatasi. Pada jalur MAPK yang teraktivasi terjadi vasokonstriksi dan proliferasi otot polos vaskular.

Pada resistensi insulin, jalur PI3K-Akt memiliki pengaruh dalam mengatur aktivasi metabolisme seluler pada jaringan sedangkan pada jalur persinyalan MAPK tidak memiliki pengaruh. Jika produksi NO yang dimediasi PI3K dan aktivasi jalur MAPK pada endothelium terganggu maka dapat menyebabkan disfungsi endotel, aterogenesis, dan komplikasi kardiovaskular. Kerusakan pada pasca-reseptor diketahui penyebab dari gangguan pensinyalan PI3K pada resistensi insulin dan T2DM. Studi menyatakan bahwa transduksi sinyal insulin pada jalur IRS-1/PI3K menurun, fosforilasi glukosa menurun, dan gangguan pada aktivasi glikogen sintase. Resistensi insulin pada jaringan adiposa menyebabkan gangguan supresi lipolysis dengan adanya kadar insulin tinggi dan terjadi peningkatan asam lemak bebas (FFA) dalam darah. Hal tersebut dapat memicu gluconeogenesis hati, intoleransi glukosa, dan peningkatan pengiriman FFA ke otot (Mohamed et al., 2023).

Resistensi insulin yang meningkat diketahui memiliki keterkaitan dengan preeklampsia. Masih kurangnya penelitian mengenai obesitas yang berhubungan dengan resistensi insulin dan preeklampsia. Selain itu juga tidak terdapat jaminan resistensi insulin merupakan mekanisme dari obesitas yang meningkatkan risiko preeklampsia. Resistensi insulin lebih sering dialami pada wanita yang mengalami preeklampsia sebelumnya dan dapat meningkatkan kolesterol. Kolesterol merupakan bagian dari sindrom metabolik yang akan meningkat sebelum terjadi kehamilan dengan preeklampsia.

Metabolisme Glukosa pada Preeklampsia

Metabolisme glukosa pada ibu hamil terjadi perubahan untuk menunjang kebutuhan energi perkembangan janin. Proses metabolisme glukosa pada ibu hamil terjadi melalui dua fase yaitu fase anabolik dan fase katabolik. Pada fase anabolik terjadi di trimester pertama dan kedua dimana sensitivitas insulin cenderung meningkat. Oleh sebab itu simpanan glukosa meningkat dalam bentuk glikogen pada hati dan lemak pada jaringan adiposa. Kondisi tersebut menyebabkan insulin bekerja dengan baik untuk menyimpan energi yang akan digunakan pada proses selanjutnya. Pada fase katabolik terjadi di trimester ketiga dimana terjadi peningkatan resistensi insulin. Peningkatan resistensi insulin menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah sehingga banyak glukosa yang tersedia untuk janin melalui plasenta. Pada kondisi tersebut tubuh ibu banyak

memanfaatkan lemak sebagai sumber energinya sedangkan glukosa lebih banyak ditransfer ke janin. Oleh karena itu janin mendapatkan suplai nutrisi yang cukup untuk pertumbuhan dan perkembangan (Zeng et al., 2017).

Pada kondisi ibu hamil preeklampsia, metabolisme glukosa ibu mengalami perubahan yang cukup signifikan. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi perubahan metabolisme glukosa pada preeklampsia terutama adanya peningkatan resistensi insulin yang meningkat dibandingkan pada kondisi hamil normal sehingga berkurangnya respon sel terhadap insulin. Hormon yang berperan dalam resistensi insulin yaitu *Human Placental Lactogen* (hPL) dapat meningkat pada ibu hamil preeklampsia sehingga menyebabkan gangguan metabolisme glukosa. Hal tersebut menimbulkan sel-sel tubuh tidak efektif dalam menggunakan glukosa sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Selain itu, disfungsi endotel mempengaruhi dalam metabolisme glukosa dan meningkatkan risiko gangguan metabolisme. Disfungsi endotel menyebabkan terganggunya aliran darah dan transfer nutrisi termasuk glukosa. Preeklampsia dapat dikaitkan dengan stress oksidatif dan inflamasi dimana kondisi tersebut dapat menstimulasi resistensi insulin dan gangguan metabolisme. Berdasarkan faktor-faktor tersebut perubahan metabolisme glukosa pada ibu hamil preeklampsia dapat mempengaruhi pada kondisi janin. Suplai glukosa dari plasenta menuju janin akan terganggu karena adanya resistensi insulin dan perubahan aliran darah plasenta. Hal tersebut berdampak terhadap pertumbuhan janin yang terganggu bahkan hingga bayi dilahirkan memiliki berat badan yang tidak ideal. Adanya perubahan metabolisme glukosa pada ibu hamil preeklampsia menimbulkan terganggunya kesehatan ibu dan janin (Zeng et al., 2017).

Ekspresi Glukosa Transporter (GLUT) pada Preeklampsia

Ekspresi glukosa transporter pada jaringan fetomaternal berperan dalam mengatur transporter glukosa ibu dan janin. GLUT atau glukosa transporter merupakan protein membran yang berperan untuk memfasilitasi difusi pasif glukosa yang melewati membran sel. Glukosa adalah sumber energi utama bagi perkembangan janin sehingga regulasi dan ekspresi GLUT memiliki implikasi biokimia, seluler, dan klinik yang penting.⁹ Proses transfer glukosa terbagi menjadi dua mekanisme sesuai dengan protein transporternya. Mekanisme pertama yaitu transporter yang bergantung pada Na^+ dan termasuk pada family *Sodium Glucose Transporter* (SGLT) yang diproduksi oleh gen SLC5A. *Sodium Glucose Transporter* (SGLT) memiliki 6 jenis protein dan kelompok yang tidak bergantung pada ion natrium disebut sebagai *Glucose Transporter Family* (GLUT) yang diproduksi oleh kluster gen SLC2A. GLUT memiliki beberapa isoform dengan pola ekspresi dan afinitas yang berbeda pada glukosa sehingga dalam penyerapannya disesuaikan dengan kebutuhan metabolisme. Sibiak Rafal GLUT pada manusia terbagi menjadi tiga bagian yaitu kelas 1 meliputi GLUT-4 dan GLUT-14. GLUT kelas 2 meliputi GLUT 5,7,9,11 dan kelas 3 mencakup GLUT 6, 8,10, dan 12.

Terdapat 3 jenis GLUT utama yang terlibat dalam jaringan fetomaternal yaitu GLUT1, GLUT3, dan GLUT4. GLUT1 terdapat di plasenta yang berperan penting dalam mengangkut glukosa dari sirkulasi darah ibu menuju janin. Isoform GLUT1 memiliki afinitas tinggi pada glukosa dan berperan dalam pertumbuhan janin (Sibiak et al., 2022). Ekspresi plasma GLUT1 tiga kali lebih tinggi dibandingkan pada plasma yang menghadap janin pada membran sinsitiotrofoblas. Peningkatan GLUT1 dalam sel menjadi perantara transportasi nutrisi penting dan *crosstalk metabolic* antara maternal-fetal. Aktivitas transkripsi dan GLUT1 diaktifkan oleh hiperglikemia pada sel JAR dan JEG-3

yang berasal dari koriokarsinoma. Akan tetapi ekspresi dan fungsi GLUT1 dalam sinsitiotrofoblas dapat menghambat pada kehamilan preeklampsia (Hu et al., 2022). GLUT1 diekspresikan pada *Maternal-Vascular Membrane* (MVM) dan *Basal Membrane* (BM). Pada wanita preeklampsia terjadi penurunan kadar GLUT1 pada MVM sedangkan pada BM tidak terjadi perubahan yang signifikan (Sibiak et al., 2022). Menurut James-Allan et al menyatakan bahwa obesitas pada ibu hamil dapat mempengaruhi ekspresi GLUT1 pada MVM menunjukkan hasil yang lebih rendah pada ibu hamil obesitas dibandingkan pada ibu hamil normal.¹⁷

Ekspresi GLUT3 terdapat pada plasenta dan otak janin serta memiliki afinitas yang tinggi terhadap glukosa jika dibandingkan GLUT1. Hal tersebut memungkinkan efektifnya pengangkutan glukosa bahkan dalam kondisi glukosa rendah (Sibiak et al., 2022). Ekspresi membran mikrovili dari GLUT3 menurun sebanyak 48% dari trimester pertama dan trimester kedua menjadi 34% pada wanita hamil normal (Illsley & Baumann, 2020). Akan tetapi pada wanita preeklampsia terjadi peningkatan ekspresi GLUT3 (Sibiak et al., 2022). Berdasarkan studi Lee et al ekspresi GLUT3 pada preeklampsia terjadi peningkatan yang signifikan dibandingkan kehamilan normal yang lebih rendah. Hal tersebut dikarenakan GLUT3 yang memfasilitasi transportasi glukosa berkorelasi dengan respon terhadap kondisi hipoksia pada preeklampsia sedangkan kehamilan normal memiliki suplai oksigen yang cukup (Gou & Zhang, 2023).

GLUT4 merupakan transporter yang merespon sinyal insulin sehingga terdapat di jaringan yang sensitif dengan insulin misalnya pada otot rangka dan jaringan adiposa. Berdasarkan studi ekspresi transporter glukosa GLUT4 hanya sedikit yang ditemukan di jaringan plasenta. Studi lain menyatakan bahwa ekspresi mRNA GLUT4 pada kehamilan trimester pertama lebih rendah dibandingkan pada trimester akhir. Studi James-Allan et al ekspresi GLUT4 di membran basal menunjukkan penurunan pada ibu hamil obesitas dibandingkan ibu hamil normal menunjukkan peningkatan. Studi lain dari Atkins et al. menyatakan bahwa terjadi penurunan ekspresi GLUT4 pada peningkatan reaktivitas vaskular di otot polos sehingga menimbulkan hipertensi yang berkaitan dengan preeklampsia (James-Allan et al., 2019).

Pada preeklampsia, berkurangnya perfusi plasenta dan hipoksia menyebabkan terganggunya ekspresi GLUT sehingga terjadi penurunan transport glukosa ke janin. Akibat dari penurunan transport glukosa ke janin menimbulkan keterbatasan pertumbuhan janin dan kondisi buruk lainnya. Hal tersebut menyebabkan berat badan bayi lahir yang lebih kecil dan morbiditas dan mortalitas perinatal yang meningkat. Implikasi dari pemantauan transporter glukosa fetomaternal yaitu dapat memahami ekspresi GLUT untuk membantu mengetahui risiko kelainan pertumbuhan janin terutama pada kondisi kehamilan preeklampsia, diabetes melitus gestasional, atau *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR). Selain itu juga ekspresi dan fungsi GLUT diharapkan dapat dijadikan sebagai target terapi pada pertumbuhan janin yang abnormal pada kehamilan.

Kesimpulan

Ekspresi GLUT fetomaternal memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis glukosa selama kehamilan. Setiap gangguan dalam ekspresi atau fungsi GLUT—akibat gangguan metabolisme ibu atau disfungsi plasenta—dapat memiliki konsekuensi yang signifikan terhadap pertumbuhan dan perkembangan janin. Pemahaman yang lebih baik tentang Aspek biokimia, seluler, dan klinis dari ekspresi GLUT dapat meningkatkan pengelolaan komplikasi kehamilan dan mengoptimalkan hasil kesehatan ibu dan janin.

BIBLIOGRAFI

- Agbani, E. O., Chow, L., Nicholas, J., Skeith, L., Schneider, P., Gregory, A., Mahe, E., Yamaura, L., Young, D., Dufour, A., Paul, P. P., Walker, A. M., Mukherjee, P. G., Poole, A. W., Poon, M. C., & Lee, A. (2023). Overexpression of facilitative glucose transporter-3 and membrane procoagulation in maternal platelets of preeclamptic pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 21(7). <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.03.014>
- Alston, M. C., Redman, L. M., & Sones, J. L. (2022). An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/nu14102087>
- Douard, V., & Ferraris, R. P. (2008). Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. In *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* (Vol. 295, Issue 2). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90245.2008>
- Gou, R., & Zhang, X. (2023). Glycolysis: A fork in the path of normal and pathological pregnancy. In *FASEB Journal* (Vol. 37, Issue 12). <https://doi.org/10.1096/fj.202301230R>
- Grieger, J. A., Bianco-Miotto, T., Grzeskowiak, L. E., Leemaqz, S. Y., Poston, L., McCowan, L. M., Kenny, L. C., Myers, J. E., Walker, J. J., Dekker, G. A., & Roberts, C. T. (2018). Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Medicine*, 15(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002710>
- Hu, M., Li, J., Baker, P. N., & Tong, C. (2022). Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta. In *FEBS Journal* (Vol. 289, Issue 2). <https://doi.org/10.1111/febs.15745>
- Illsley, N. P., & Baumann, M. U. (2020). Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1866, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.010>
- Ives, C. W., Sinkey, R., Rajapreyar, I., Tita, A. T. N., & Oparil, S. (2020). Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(14). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>
- James-Allan, L. B., Arbet, J., Teal, S. B., Powell, T. L., & Jansson, T. (2019). Insulin Stimulates GLUT4 Trafficking to the Syncytiotrophoblast Basal Plasma Membrane in the Human Placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(9). <https://doi.org/10.1210/je.2018-02778>
- Mohamed, S. M., Shalaby, M. A., El-Shiekh, R. A., El-Banna, H. A., Emam, S. R., & Bakr, A. F. (2023). Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. In *Food Chemistry Advances* (Vol. 3). <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335>
- Nakagawa, T., Ana Andres-Hernando, Kosugi, T., Sanchez-Lozada, L. G., Stenvinkel, P., Kublickiene, K., Ananth Karumanchi, S., Kang, D. H., Kojima, H., Rodriguez-Iturbe, B., Tolan, D. R., Lanaspá, M. A., & Johnson, R. J. (2023). Fructose might be a clue to the origin of preeclampsia insights from nature and evolution. In

Hypertension Research (Vol. 46, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01121-w>

- Prijanti, A. R., Oktavia, N. T., Iswanti, F. C., Mudjihartini, N., & Purwosunu, Y. (2023). Increase in transforming growth factor- β didnot affect trombospondin1 in preeclampsia placentas. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 20(1). <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2023.82529>
- Roberts, J. M., Rich-Edwards, J. W., McElrath, T. F., Garmire, L., & Myatt, L. (2021). Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. In *Hypertension* (Vol. 77, Issue 5). <https://doi.org/10.1161/Hypertensionaha.120.14781>
- Salzer, L., Tenenbaum-Gavish, K., & Hod, M. (2015). Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 29(3). <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.09.008>
- Sibiak, R., Ozegowska, K., Wender-Ozegowska, E., Gutaj, P., Mozdziak, P., & Kempisty, B. (2022). Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)—Biochemical, Cellular and Clinical Aspects. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/nu14102025>
- Takaya, J. (2021). Calcium-deficiency during pregnancy affects insulin resistance in offspring. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 13). <https://doi.org/10.3390/ijms22137008>
- Zeng, Z., Liu, F., & Li, S. (2017). Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. In *Annals of Nutrition and Metabolism* (Vol. 70, Issue 1). <https://doi.org/10.1159/000459633>
- Zouridis, H., Hatzimanikatis, V., Zhu, K., Chan, W., Heymach, J., Wilkinson, M., McConkey, D. J., Zhou, H. H. R., He, K., Landgraf, J., Pan, X., Pestka, J. J., Zheng, M., Wang, Y.-H. Y. Y. H. Y.-D. Y. Y. Y., Wu, X. X.-N. N. X., Wu, S. Q. S. S.-Q., Lu, B. B.-J., Dong, M.-Q., Zhang, H., ... Lorsch, J. R. (2015). Regulation of G(1) arrest and apoptosis in hypoxia by PERK and GCN2-mediated eIF2alpha phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 5(4).

Copyright holder:

Vycka Fikriyani Fairuz, Yudianto Budi Saroyo, Yuditiya Purwosunu (2025)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

