

**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN SERUM DENGAN
ABORTUS SPONTAN**

***CORRELATION BETWEEN HOMOSYSTEINE SERUM LEVEL
AND SPONTANEOUS ABORTION***

WILİYANTO WIJAYA



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

(COMBINED DEGREE)

PROGRAM STUDI BIOMEDIK

PASCASARJANA KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2011

**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN SERUM DENGAN
ABORTUS SPONTAN**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi Biomedik
Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu**

Disusun dan diajukan oleh

WILİYANTO WIJAYA

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2011

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Wiliyanto Wijaya

No Pokok : P1507207012

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2011

Yang Menyatakan

Wiliyanto Wijaya

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Magister dan Spesialis pada bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud menyumbang informasi ilmiah tentang hubungan kadar homosistein serum dan abortus spontan. Dimana hasil penelitian ini dapat menjadi alternatif untuk pemberian terapi pada ibu-ibu yang yang mengharapkan keturunan yang telah mengalami abortus spontan atau abortus berulang serta sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Saya menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, baik fisik maupun isinya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan untuk perbaikan selanjutnya. Pada kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada dr Eddy R Moeljono, SpOG (K), dr David Lotisna, SpOG (K), Dr, dr, Idham Jaya Ganda, SpA (K), Prof. Dr, dr. Syahrul Rauf, SpOG (K), dr Telly Tessa, SpOG (K), atas dorongan dan bimbingannya yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap masalah penelitian, penatalaksanaan penelitian sampai dengan penulisan tesis ini.

Saya ucapkan juga terima kasih kepada dr Eddy R Moeljono, SpOG (K) selaku penasehat akademik atas bimbingan yang telah diberikan kepada saya. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Bagian, Ketua Program Studi dan seluruh staf pengajar beserta semua staf pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bimbingan dan bantuan yang telah diberikan selama ini, kiranya akan menjadi bekal hidup dalam mengabdikan ilmu saya di kemudian hari.
2. Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta seluruh staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree) Program biomedik Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
3. Semua teman sejawat peserta Program Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.
4. Semua paramedis bagian Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring pendidikan atas kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
5. Kepada seluruh pasien yang telah bersedia dan tidak keberatan ikut dalam penelitian ini atas bantuannya sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.

6. Kepada orang tua dan mertua serta seluruh keluarga besar atas dukungan untuk mengikuti pendidikan.
7. Kepada Istri saya Ellen Margaret Rose Pradhana dan anak saya Olivia Wilena Wijaya dan Marsyella Wilena Wijaya yang saya sayangi, atas perhatian dan pengertiannya selama penulis menjalani masa pendidikan.
8. Terakhir penulis sampaikan juga ucapan terima kasih kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini, semoga Tuhan senantiasa memberkati dan membalas budi baik anda.

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, Oktober 2011

Wiliyanto Wijaya

ABSTRAK

Wiliyanto Wijaya. Hubungan kadar homosistein serum dengan abortus spontan (dibimbing oleh Eddy R Moeljono dan David Lotisna)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar homosistein serum dengan abortus spontan.

Penelitian ini dilakukan di beberapa rumah sakit di Makassar dari bulan Juni 2011 sampai Juli 2011. Sampel penelitian adalah penderita abortus spontan yang masuk di beberapa rumah sakit di Makassar yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan analisis terhadap 31 kasus abortus spontan dan 21 kasus kehamilan \leq 20 minggu.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar homosistein serum dengan kejadian abortus spontan ($p=0,5$) dengan nilai minimum dan maksimum kadar homosistein yang peroleh adalah $2.82 \mu\text{mol/L}$ dan $8.68 \mu\text{mol/L}$. Nilai rata-rata kadar homosistein serum kedua kasus tidak jauh berbeda yaitu $\pm 5.5906 \mu\text{mol/L}$.

Kesimpulan : Kadar homosistein serum tidak berhubungan dengan abortus spontan.

Kata Kunci : Homosistein serum, abortus spontan, kehamilan \leq 20 minggu.

57

58

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN TESIS	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR ARTI, LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum.....	4
2. Tujuan Khusus.....	4
D. Manfaat penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Abortus.....	6
1. Defenisi.....	6
2. Klasifikasi	6

	3. Frekuensi	8
	4. Etiologi dan Patogenesis.....	8
	5. Pandangan mengenai abortus di Indonesia...	9
	B. Asam Folat.....	10
	C. Homosistein.....	13
	1. Metabolisme Homosistein.....	14
	2. Methytetrahydrofolate.....	16
	3. Methylcobalamin.....	17
	4. Kadar Homosistein pada kehamilan.....	18
	D. Kerangka Teori.....	20
	E. Kerangka Konsep.....	22
	F. Hipotesis Penelitian	23
	G. Variabel Penelitian.....	23
	H. Defenisi Operasional.....	24
BAB III	METODE PENELITIAN.....	26
	A. Rancangan Penelitian.....	26
	B. Lokasi Dan Waktu Penelitian	26
	C. Populasi dan Sampel.....	26
	1. Populasi.....	26
	2. Sampel	26
	D. Kriteria Penelitian.....	27
	E. Perkiraan Besar Sampel.....	28

	F. Cara Pengambilan Sampel	29
	G. Alat Dan Bahan	29
	H. Cara Kerja.....	29
	I. Alur penelitian	31
	J. Pengolahan dan Penyajian Data	32
	K. Aspek Etis	32
	L. Jadwal Penelitian	33
	M. Personalia Penelitian.....	33
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	A. Hasil	34
	1. Karakteristik Sampel.....	34
	2. Hubungan Kadar Homosistein serum dengan abortus spontan	38
	3. Hubungan derajat kadar homosistein serum dengan abortus spontan.....	40
	B. Pembahasan.....	41
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan.....	48
	B. Saran.....	48
	DAFTAR PUSTAKA.....	49
	LAMPIRAN.....	53
	TABEL DATA	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Metabolisme Homosistein	14
Gambar 2. Absorpsi Dan Aktivasi Asam Folat	16
Gambar 3. Metabolisme Methylcobalamin	17
Gambar 4. Kerangka Teori	20
Gambar 5. Kerangka Konsep	22
Gambar 6. Alur Penelitian	31
Gambar 7. Sebaran data kadar homosistein terhadap umur ibu.....	35
Gambar 8. Sebaran data kadar homosistein terhadap usia kehamilan.....	36
Gambar 9. Sebaran data kadar homosistein terhadap gravida.....	36
Gambar 10. Sebaran data kadar homosistein terhadap tekanan darah sistol.....	37
Gambar 11. Sebaran data kadar homosistein terhadap tekanan darah diastol.....	37
Gambar 12. Sebaran data kadar homosistein terhadap BMI.....	38
Gambar 13. Nilai antara dan nilai rata-rata kadar homosistein abortus dan kehamilan \leq 20 minggu	39

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kadar homosistein.....	13
Tabel 2. Nilai normal kadar homosistein serum.....	19
Tabel 3. Karakteristik Penelitian.....	34
Tabel 4. Hubungan kadar homosistein serum dengan abortus spontan.....	38
Tabel 5. Nilai rata-rata kadar homosistein abortus spontan dan kehamilan \leq 20 minggu.....	39
Tabel 6. Hubungan derajat kadar homosistein dengan abortus spontan.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden (subyek).....	46
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	
Setelah mendapat Penjelasan	47
Lampiran 3. Formulir Penelitian.....	48
Lampiran 4. Komisi Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia	
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia	49

DAFTAR ARTI, LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti Dan Singkatan
MTHFR	5,10 Methyltetrahydrofolat Reduktase
5-methylTHF	5-methyltetrahydrofolate
SAM	S-adenosylmethionine
CBS	Cystathionine β Sintase
NTD	Neural Tube Defek
IDI	Ikatan Dokter Indonesia
DNA	DioxyRibonucleid Acid
RNA	Ribonucleid Acid
mRNA	Messenger Ribonucleid Acid
SNPs	Single nucleitid Polymorphysm
MTRR	Methyltransferase Reductase
TYMS	Tymin Syntase
P5P	Pyridoxal 5-phosphate
<i>R5p</i>	Riboflavin 5 phosphate
CH3	Methyl
IUFD	Intra Uterine Fetal Death
IUGR	Intra Uterine Growth Restriction
Hcy	Homocysteine

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Istilah abortus dipakai untuk menunjukkan pengeluaran hasil konsepsi sebelum janin dapat hidup di luar kandungan. Abortus ditentukan sebagai berakhirnya kehamilan sebelum janin mencapai berat 500 gram atau usia kehamilan < 20 minggu (Wiknjosastro and Wibowo 2006).

Abortus spontan adalah abortus yang terjadi dengan tidak didahului faktor-faktor mekanis atau medisinalis, semata-mata disebabkan oleh faktor alamiah (Wiknjosastro and Wibowo 2006).

Diperkirakan frekuensi abortus spontan 10 – 15 % (Wiknjosastro and Wibowo 2006). Frekuensi ini dapat mencapai 50 % bila diperhitungkan mereka yang hamil sangat muda, terlambat haid beberapa hari sehingga wanita itu sendiri tidak mengetahui bahwa ia sudah hamil (Azhari 2002).

Ada pengklasifikasian kejadian abortus spontan yang dikenal berdasarkan penyebab genetika dan non genetika (Meka and Reddy 2006). Penyebab genetika sering dikatakan sebagai seleksi genetika dimana patogenesis abortus spontan ini sangatlah kompleks yang melibatkan salah satu dari enzim kunci yaitu 5,10 methylenetetrahidrofolat reduktase (MTHFR) (Mayor-Olea, Callejón et al. 2008).

Homosistein adalah suatu asam amino yang dibutuhkan tubuh untuk melengkapi siklus kimia yang penting, bertanggung jawab untuk membangun protein dan memproduksi energi. Tubuh membutuhkan asam folat, vit B12 dan vit B6 untuk memetabolisir homosistein. Kekurangan nutrient ini (asam

folat, vit B12 dan B6) dalam memetabolisir sehingga homosistein akan dilepas ke dalam sirkulasi darah (Busch 2011).

Hiperhomosistein maternal telah dihubungkan dengan abortus dini dan sejumlah efek buruk dari hasil kehamilan terkait dengan plasenta insufisiensi seperti *intrauterine growth restriction* (IUGR), preeklampsia, solusio plasenta dan kematian janin (Ray and Laskin 1999).

Kurangnya asupan vitamin seperti asam folat, B6 dan B12 sering memicu peningkatan kadar plasma homosistein (Refsum, Smith et al. 2004), penelitian dari varian genetik yang melibatkan metabolisme folat dan vitamin B12 sebagai faktor risiko genetik yang potensial pada komplikasi yang berhubungan dengan kehamilan (Parle-McDermott, Pangilinan et al. 2005).

Homosistein adalah turunan dari asam amino esensial methionin yang mengalami demetilasi. Homosistein mengalami transulfurasi melalui cystathionin menjadi cystein. Konversi dari homosistein ke cystathionin dikatalis oleh enzim *cystathionine β sintase* (CBS) membutuhkan *pyridoxal 5 phosphate* (P5P) sebagai bentuk aktif dari vitamin B6 atau sebagai kofaktor. Pada manusia, paling sedikit ada 2 jalur untuk remetilasi dari homosistein menjadi methionin. Reaksi ini membutuhkan asam folat dan vitamin B12 (Goddijn-Wessel, Wouters et al. 1995; Forges, P.Monnier-Barbarino et al. 2007).

Kelainan dari transulfurasi atau jalur remetilasi memicu akumulasi homosistein yang menghasilkan hiperhomosisteinemia. Penyebab frekuensi tersering dari hiperhomosisteinemia yang berat adalah defisiensi dari CBS, gangguan autosomal resesif yang diturunkan. Atherosclerosis dini dan trombosis adalah komplikasi ancaman kehidupan tersering pada pasien

tersebut. Heterozigot dari CBS defisiensi dan MTHFR yang *thermolabile* ini menyebabkan peningkatan kadar homosistein dalam darah. Hiperhomosistein yang ringan dikenal sebagai faktor risiko dari penyakit vaskular dini (Forges, P.Monnier-Barbarino et al. 2007).

Hiperhomosistein dilaporkan sebagai salah satu faktor yang mungkin pada wanita dengan abortus spontan berulang atau solusio plasenta. Semua efek yang melibatkan hiperhomosisteinemia mengarah pada kerusakan endotel yang mengakibatkan tromboemboli vena dan kelainan plasenta (Altomere, Adrel et al. 2007).

Ketertarikan terhadap penelitian pada penyebab dan pengobatan hiperhomosisteinemia telah meningkat setiap tahun. Peningkatan homosistein dalam plasma erat hubungannya dengan rokok, dislipidemia, hipertensi, obesitas, penyakit kardiovaskular. Peningkatan kadar homosistein juga memberikan dampak pada sejumlah kondisi klinik seperti neural tube defeks (NTD), abortus spontan, solusio plasenta, bayi berat lahir rendah, gagal ginjal, rheumatoid arthritis, alkoholism, osteoporosis, gangguan neuropsikiatri, non insulin dependen dan komplikasi dari diabetes (Alan L. Miller and Kelly. 1997).

Dari hal di atas, masih belum jelas bagaimana metabolisme asam folat yang abnormal dapat menyebabkan gangguan viabilitas dari janin meskipun insufisiensi metabolisme metilasi dan toksitas langsung dari homosistein telah dinyatakan sebagai kemungkinan dari mediator teratogenesis (Zetterberg, Regland et al. 2002).

Di Indonesia, khususnya di Sulawesi Selatan belum ada penelitian tentang hubungan antara kadar homosistein serum dengan abortus spontan.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Apakah kadar homosistein serum ibu berhubungan dengan abortus spontan?”

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum :

Untuk mengetahui hubungan kadar homosistein serum dengan kejadian abortus spontan.

2. Tujuan Khusus :

1. Mengukur kadar homosistein serum pada ibu yang mengalami abortus spontan.
2. Mengukur kadar homosistein serum pada ibu kehamilan ≤ 20 minggu.
3. Membandingkan kadar homosistein serum pada ibu yang mengalami abortus spontan dengan kadar homosistein serum pada ibu kehamilan ≤ 20 minggu.
4. Menilai hubungan derajat kadar homosistein serum dengan abortus spontan.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Dapat memberikan bukti empiris mengenai kadar homosistein serum yang dapat menyebabkan abortus spontan.
2. Dan apabila ada hubungannya dapat digunakan untuk edukasi, promotif, preventif, dan kuratif.
3. Dari hasil penelitian ini dapat memacu peneliti lain untuk mengembangkan penelitian lain yang berkaitan dengan homosistein serta hubungannya dengan penyakit lainnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. ABORTUS

1. Defenisi

Istilah abortus dipakai untuk menunjukkan pengeluaran hasil konsepsi sebelum janin dapat hidup di luar kandungan. Abortus ditentukan sebagai berakhirnya kehamilan sebelum janin mencapai berat 500 gram atau usia kehamilan < 20 minggu (Wiknjosastro and Wibowo 2006).

Menurut Eastman, abortus adalah terputusnya suatu kehamilan dimana fetus belum sanggup hidup sendiri di luar uterus. Belum sanggup diartikan apabila berat fetus antara 400 – 1000 gram, atau usia kehamilan < 28 minggu. Sama halnya dengan Jefflot memberikan definisi abortus adalah pengeluaran hasil konsepsi sebelum usia kehamilan 28 minggu yaitu fetus belum *viable by law*. Holmer mengemukakan definisi abortus sebagai terputusnya kehamilan sebelum minggu ke 16 dimana proses plasentasi belum selesai (Mochtar 1998).

2. klasifikasi

Abortus secara medis dapat dibagi menjadi 2 golongan (Mochtar 1998):

- a. Abortus spontan adalah abortus yang terjadi dengan tidak didahului faktor-faktor mekanis ataupun medisinalis, semata-mata disebabkan oleh faktor alamiah, dimana terdiri atas (Wiknjosastro and Wibowo 2006) :

1. Abortus komplit artinya seluruh hasil konsepsi dikeluarkan sehingga rahim kosong.
 2. Abortus inkomplit artinya pengeluaran hasil konsepsi dengan masih ada sisa yang tertinggal dalam uterus.
 3. Abortus iminens yaitu terjadinya perdarahan, tetapi hasil konsepsi masih ada di dalam uterus dan tanpa adanya dilatasi serviks.
 4. Missed Abortion, keadaan dimana janin sudah mati tetapi tetap berada dalam rahim dan tidak dikeluarkan selama 8 minggu atau lebih.
 5. Abortus habitualis adalah keadaan dimana penderita mengalami keguguran berturut-turut 3 kali atau lebih.
- b. Abortus provokatus (*induced abortion*) adalah abortus yang disengaja baik dengan memakai obat-obatan maupun alat-alat, ini dibagi menjadi dua :
1. Abortus provokatus medisinalis adalah abortus yang dilakukan oleh dokter atas dasar indikasi medis yaitu apabila tindakan aborsi tidak diambil akan membahayakan jiwa ibunya (Roche 2004). Contoh abortus ini adalah molahidatidosa, penyakit keganasan pada saluran kewanitaan, misalnya kanker serviks, penyakit dari ibu yang sedang mengandung, misalnya penyakit jantung organik dengan kegagalan jantung dan gangguan jiwa disertai dengan kecenderungan untuk bunuh diri (Azhari 2002).
 2. Abortus Provokatus Kriminalis adalah abortus yang terjadi oleh karena tindakan-tindakan yang tidak ilegal atau tidak berdasarkan indikasi medis. Misalnya kelahiran diluar nikah (Chisbiyah 1997), masalah ekonomi sehingga ibu enggan / tidak mau punya anak lagi (Bankole, Akinrinola et al. 2006), kehamilan yang terjadi akibat perkosaan atau

incest (hubungan antar keluarga) (Finer, B et al. 2005), kegagalan kontrasepsi (Jones, Rachel et al. 2001).

3. Frekuensi

Diperkirakan frekuensi abortus spontan 10 – 15 % (Wiknjosastro and Wibowo 2006). Frekuensi ini dapat mencapai 50 % bila diperhitungkan mereka yang hamil sangat muda, terlambat haid beberapa hari sehingga wanita itu sendiri tidak mengetahui bahwa ia sudah hamil (Azhari 2002).

Sulit untuk mendapatkan data tentang abortus buatan di Indonesia. Paling sedikit ada dua sebab yaitu (1) abortus yang dilakukan secara sembunyi-sembunyi dan (2) apabila timbul komplikasi yang dilaporkan komplikasinya saja, tidak abortusnya. (Azhari 2002)

4. Etiologi Dan patogenesis

a. Etiologi

Hal-hal yang menyebabkan abortus dapat dibagi sebagai berikut (Wiknjosastro and Wibowo 2006) :

1. Kelainan pertumbuhan hasil konsepsi, dapat disebabkan oleh kelainan kromosom, pengaruh luar, seperti radiasi, virus dan obat-obatan.
2. Kelainan pada plasenta seperti end arteries
3. Penyakit ibu, seperti pneumonia, tifus abdominalis dan malaria
4. Kelainan traktus genitalis. Retroversi uteri, mioma uteri dan kelainan bawaan uterus dapat menyebabkan abortus.

b. Patogenesis

Pada awal abortus terjadilah perdarahan dalam desidua basalis kemudian diikuti oleh nekrosis jaringan disekitarnya. Hal tersebut menyebabkan hasil konsepsi terlepas sebagian atau seluruhnya, sehingga merupakan benda asing dalam uterus. Keadaan ini menyebabkan uterus berkontraksi untuk mengeluarkan isinya. Pada kehamilan < 8 minggu, hasil konsepsi itu biasanya dikeluarkan seluruhnya karena villi korialis belum menembus desidua basalis secara mendalam. Pada kehamilan antara 8 – 14 minggu villi korialis menembus desidua lebih dalam, sehingga umumnya plasenta tidak dilepaskan sempurna yang dapat menyebabkan perdarahan. Pada kehamilan 14 minggu ke atas umumnya yang dikeluarkan setelah ketuban pecah yaitu janin, disusul beberapa waktu kemudian plasenta. Perdarahan tidak banyak jika plasenta segera terlepas dengan lengkap. Peristiwa abortus ini menyerupai persalinan dalam bentuk miniatur (Wiknjosastro and Wibowo 2006).

5. Pandangan mengenai abortus di Indonesia

Di Indonesia, baik menurut pandangan agama, undang-undang Negara, maupun etika kedokteran bahwa seorang dokter tidak diperbolehkan untuk melakukan tindakan aborsi. Dari aspek etika, IDI (Ikatan Dokter Indonesia) telah merumuskan Kode Etik Kedokteran Indonesia mengenai kewajiban umum, pasal 7 d : setiap dokter harus senantiasa mengingatkan akan kewajiban melindungi mahluk hidup insani mulai dari saat pembuahan. Pada pelaksanaannya, apabila ada yang melakukan pelanggaran akan dikenai sanksi (Prawirodihardjo 2010).

B. ASAM FOLAT

Semua fungsi biologis asam folat dilakukan oleh turunan tetrahydrofolate dan lainnya. Ketersediaan biologis mereka untuk tubuh tergantung pada tindakan dihydrofolate reduktase di hati. Tindakan ini luar biasa lambat pada manusia dibandingkan pada tikus (2%). Selain itu, variasinya hampir 5 kali lipat dalam aktivitas enzim ini ada di antara manusia (Solar-energy-charity 2011).

Pengamatan kunci oleh peneliti Lucy Wills pada tahun 1931, identifikasi folat sebagai nutrisi yang dibutuhkan untuk mencegah anemia selama kehamilan. Folat diidentifikasi sebagai zat dalam ragi di akhir 1930 dan pertama kali diisolasi dan diekstrak dari daun bayam oleh Mitchell dkk pada tahun 1941. Bob Stokstad mengisolasi bentuk kristal murni pada tahun 1943, dan dapat menentukan struktur kimia saat bekerja di Laboratorium Lederle dari Perusahaan Cyanamid American (Solar-energy-charity 2011).

Proyek sejarah penelitian, memperoleh asam folat dalam bentuk kristal murni tahun 1945, dilakukan di bawah pengawasan dan bimbingan Yellapragada Subbarao, Direktur Riset di Lederley Lab, Pearl River. Penelitian ini kemudian mengarah pada sintesis Aminopterin, yang pertama kalinya obat anti-kanker, bukti klinis kemanjuran yang telah terbukti oleh Farber pada tahun 1948. Pada tahun 1950 dan 1960 para ilmuwan mulai menemukan mekanisme biokimia dari folat. Hal ini terutama penting selama periode pembelahan sel yang cepat dan pertumbuhan seperti bayi dan kehamilan (Solar-energy-charity 2011).

Folat dibutuhkan untuk membawa kelompok satu karbon untuk reaksi metilasi dan sintesis asam nukleat (terutama timin, tetapi juga basis purin).

Dengan demikian, kekurangan folat menghambat sintesis DNA dan pembelahan sel, mempengaruhi sel-sel hematopoietik dan neoplasma karena pembelahan sel cepat. Transkripsi RNA, dan sintesis protein berikutnya, kurang dipengaruhi oleh kekurangan folat, sebagai mRNA dapat didaur ulang dan digunakan lagi (sebagai lawan sintesis DNA, salinan genomik baru yang harus dibuat). Kekurangan folat dapat menyebabkan pembelahan sel, eritropoiesis, produksi sel darah merah terhambat dan menyebabkan anemia megaloblastik yang dicirikan oleh besar sel darah merah tidak matang (Solar-energy-charity 2011).

Hasil patologi ini maka terus menerus gagal pada upaya replikasi DNA normal, perbaikan DNA, dan pembelahan sel, dan menghasilkan sel darah merah normal besar bernama megaloblasts (neutrofil hypersegmented). Beberapa sel besar, meskipun belum menghasilkan retikulosit, yang dirilis awal dari sumsum dalam upaya untuk mengkompensasi anemia. Baik orang dewasa dan anak-anak perlu folat untuk membuat sel-sel normal darah merah dan putih dan mencegah anemia (Solar-energy-charity 2011).

Kekurangan folat pada ibu hamil telah terlibat dalam cacat tabung saraf (NTD), sehingga banyak negara maju telah menerapkan fortifikasi asam folat wajib dalam sereal, dll, harus dicatat bahwa NTD itu terjadi pada awal kehamilan (bulan pertama) sehingga perempuan harus memiliki banyak folat pada konsepsi. Folat dibutuhkan untuk membuat sel-sel darah merah dan sel darah putih dan kekurangan folat dapat menyebabkan anemia yang selanjutnya menyebabkan kelelahan dan kelemahan dan ketidakmampuan untuk berkonsentrasi (Solar-energy-charity 2011).

Asam folat adalah vitamin yang penting yang ikut serta dalam reaksi biokimia yang kritis termasuk sintese DNA dan RNA dan mengontrol ekspresi gen. Intake asam folat yang kurang biasanya berhubungan dengan kejadian Neural Tube Defeks (NTDs) dan defek kelainan lainnya (McGregor JA 2005; Jennings, Willis et al. 2010).

Para klinisi perlu mencatat bahwa beberapa wanita membutuhkan suplemen asam folat secara rutin untuk polimorfisme genetik, keadaan berbagai penyakit atau faktor lainnya. Suplemen asam folat itu sifatnya mudah dan murah yang bertujuan untuk mengurangi risiko yang berhubungan dengan rendahnya kadar asam folat khususnya NTDs (Jennings, Willis et al. 2010).

Folat bergantung pada metabolisme satu rantai karbon yang sangat penting untuk sintesis nukleotida, sintesis methionin dan methilasi DNA yang tergantung pada jumlah enzim polimorfisme yang berfungsi. SNPs dan polimorfisme lainnya dari gen MTHFR, Methyltransferase Reductase (MTRR) dan Tymin Syntase (TYMS) telah dihubungkan dengan penyakit kardiovaskular, neural tube defeks, down sindrom dan leukemia (Hobbs, Sherman et al. 2000). Diet folat yang cukup akan membuat metabolisme menjadi efisien untuk pencegahan penyakit, defisiensi folat akan meningkatkan risiko neural tube defeks, penyakit vascular, kanker dan anemia (Kirke, Mills et al. 2004; McGregor JA 2005).

Perkembangan embrio dan viabilitasnya telah dibicarakan oleh beberapa studi epidemiologi dari variasi genetika meliputi kemungkinannya mendominasi keterlibatan gen dalam metabolisme folat (Relton, Wilding et al. 2004; McGregor JA 2005).

C. HOMOSISTEIN

Peningkatan kadar homosistein telah berdampak didalam kondisi klinis termasuk neural tube defek, abortus spontan, solusio plasenta, berat badan lahir rendah, gagal ginjal non insulin dependent diabetes dan komplikasi dari diabetes, rheumatoid arthritis, alcoholism dan gangguan neuropsikiatri. (table 1) (Alan L. Miller and Kelly. 1997).

Tabel 1. Kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kadar homosistein

Alcoholism	Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus
Alzheimer's Disease	Osteoporosis
Cognitive Decline	Parkinson's Disease
Coronary Artery Disease	Peripheral Vascular Disease
Deep Vein Thrombosis	Placental Abruption
Depression	Renal Failure
Diabetic Nephropathy	Retinal Vascular Occlusion
Diabetic Retinopathy	Rheumatoid Arthritis
Intermittent Claudication	Schizophrenia
Multiple Sclerosis	Spontaneous Abortion
Myocardial Infarction	Stroke
Neural Tube Defects	

Nutrisi berdampak pada kadar homosistein pria dan wanita. Individu yang memiliki serum folat dan vitamin B12 yang sangat rendah memiliki makna klinis meningkatkan konsentrasi homosistein. Sementara pada pria dengan serum pyridoxal 5-phosphate (P5P adalah bentuk bioaktif dari vitamin B6) juga dapat meningkatkan konsentrasi homosistein (Lussier, Xhignesse et al. 1996; Alan L. Miller and Kelly. 1997).

Jalur re-metilasi adalah terdiri 2 percabangan jalur biokimia dan hasil dari transfer kelompok metil (CH₃) ke dalam homosistein adalah methylcobalamin atau betaine (Trimethylglycine). Mulanya methylcobalamin menerima hal ini dalam bentuk kelompok metil dari S-adenosylmethionine (SAM) atau 5-methyltetrahydrofolate (5-methylTHF) dengan bentuk aktif berupa asam folat (Alan L. Miller and Kelly. 1997).

Sesudah mengalami re-metilasi, methionin dapat digunakan untuk memproduksi SAM. Tubuh merupakan methyl donor yang ikut berperanan didalam kunci jalur metabolik termasuk metilasi DNA dan myelin, sintesis dari *karnitin, coenzim Q10, creatine, epinephrine, melatonin, methylcobalamin* dan *phosphatylcholine*, reaksi detoksikasi metilasi fase II.(Alan L. Miller and Kelly. 1997)

Jalur lain pada trans-sulfurasi dari pemecahan methionin / homosistein untuk memproduksi sistein dan taurin yang penting sebagai zat nutrisi untuk kesehatan jantung, detoksikasi pada hepar, ekskresi kolesterol, pembentukan garam empedu produksi glutation. Jalur ini tergantung pada kecukupan asupan gizi dan konversi dari Vitamin B6 (P5P) menjadi bentuk aktif di hepar. Asam amino *serine* penting juga untuk pembentukan *betaine* melalui jalur re-metilasi homosistein. (Alan L. Miller and Kelly. 1997)

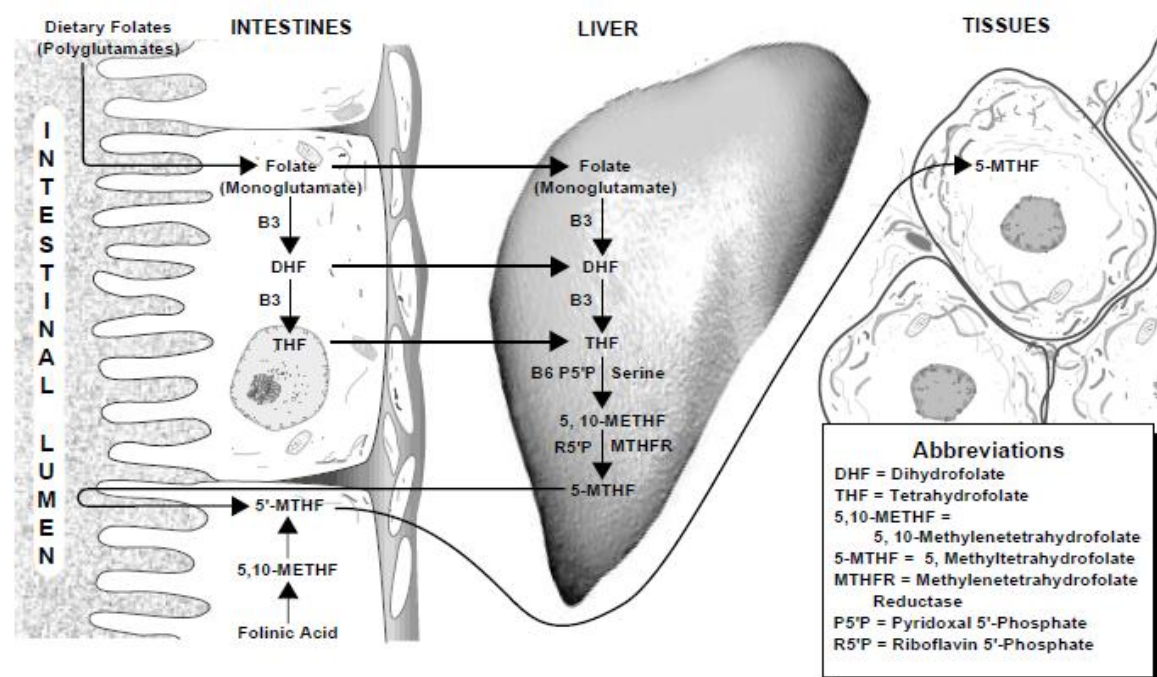
Sebagai tambahan bahwa *5-methylTHF, methylcobalamin, betaine dan P5Pm Nacetylcysteine* telah dilaporkan secara signifikan menurunkan kadar homosistein (Wiklund, Fager et al. 1996; Alan L. Miller and Kelly. 1997).

2. Methytetrahydrofolate

Fungsi folat sebagai donor karbon dalam sintesis serin dari glycine, secara langsung dalam sintesis *purine* dan *pyrimidine* dan secara tidak

langsung dalam sintesis transfer RNA dan sebagai donor metil untuk membentuk methylcobalamin yang digunakan untuk re-metilasi dari homosistein menjadi methionin. Sintesis asam folat dalam bentuk aktif adalah sebuah proses yang kompleks yang melibatkan beberapa enzim, kesediaan *niacin*, *riboflavin 5 phosphate (R5p)*, *P5P*, dan *serine* yang adekuat sebagai ko-faktor.

Pembentukan *5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-methyleneTHF)* adalah pusat terpenting menjadi prekursor dari bahan metabolis yang aktif 5-methylTHF yang terlibat dalam metabolisme homosistein. Asam folat (5-formylTHF) dalam bentuk *calcium folinate* dari suplemen yang juga dikenal sebagai *leucovorin calcium* bekerja sebagai imediat prekursor pada 5,10-methyleneTHF. Asam folat dapat memperbaiki defisiensi dalam bentuk aktif dari asam folat yang lebih stabil dan dari asam folat dengan waktu paruh lebih lama di dalam tubuh dan siap melewati penyekat *blood-brain* (Alan L. Miller and Kelly. 1997; Spector 1997).

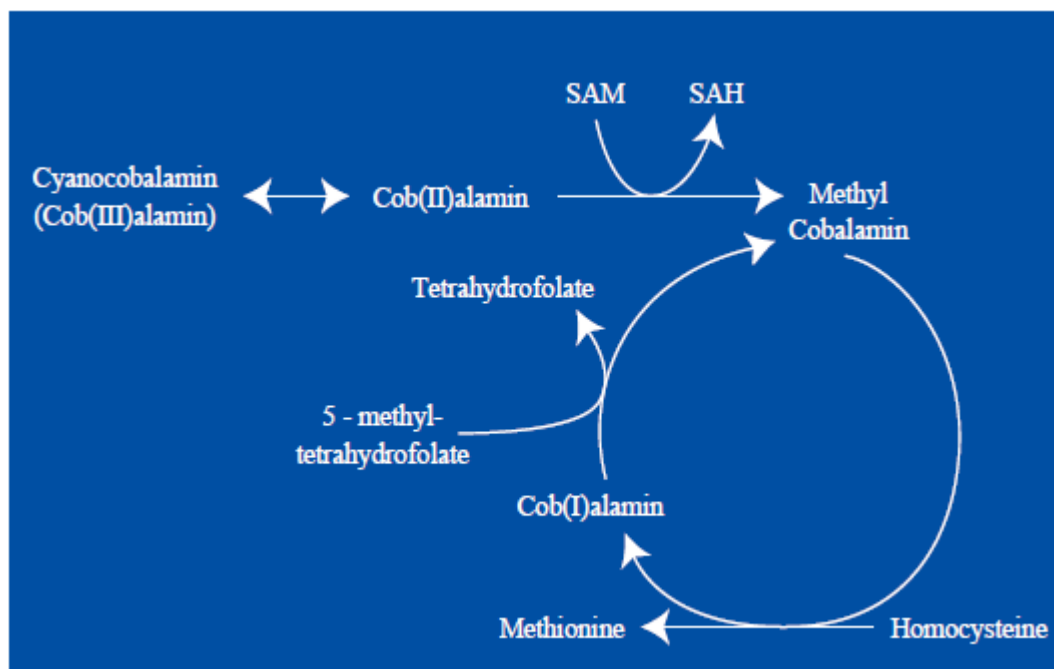


Gambar 2. Absorpsi Dan Aktivasi Asam Folat

3. Methylcobalamin

Meskipun landasan molekul *cobalamin* hanya disintesis oleh mikroorganisme, semua sel mamalia dapat mengkonversi hal ini melalui koenzim *adenosylcobalamin* dan *methylcobalamin*.

Adenosylcobalamin adalah bentuk primer dalam jaringan sel yang terdapat dalam mitokondria. *Methylcobalamin* mendominasi dalam plasma darah, sebagian lagi di cairan tubuh dan di dalam sel ditemukan pada *cytosol*. *Methylcobalamin* dikenal di dalam tubuh dengan fungsi biologinya dalam re-metilasi homosistein menjadi methionin melalui methionin sintase.



Gambar 3. Metabolisme Methylcobalamin

Bentuk asli *methylcobalamin* berasal dari *cyanocobalamin* atau prekursor *Cob(III)alamin* atau prekursor *Cob(II)alamin*, SAM paling cocok untuk mensuplai kelompok methyl. Ketika *methylcobalamin* dibentuk maka fungsinya untuk memperbaharui melalui transfer kelompok methyl pada homosistein. Kemudian *Methylcobalamin* dapat diperbaharui melalui 5-*methylTHF*.

4. Kadar Homosistein pada kehamilan

Konsentrasi homosistein dalam darah ditentukan oleh berbagai jenis faktor diet nutrisi yang mencakup asam folat, vitamin B6 dan B12 dengan perubahan secara fisiologi seperti kelemahan ginjal dan variasi aktivitas enzim-enzim di berbagai jalur genetik polimorfisme (Hague 2003; Kelicci, Baryam et al. 2010).

Pada kehamilan yang sehat, konsentrasi plasma homosistein berkurang pada trimester pertama dan turun sampai level minimal pada trimester 2 kemudian meningkat perlahan pada trimester 3 dengan nilai yang hampir sama dengan trimester 1 (Walker, Smith et al. 1999; Kelicci, Baryam et al. 2010).

Ditemukannya keadaan hiperhomosisteinemia yang mungkin bertanggung jawab pada beberapa komplikasi kehamilan. Keberadaan hiperhomosisteinemia ini masih belum jelas kaitannya dengan sindroma abortus habitualis, preeklamsi, solusio plasenta, tromboemboli, kelainan neural tube dan mungkin kematian Janin dalam Rahim (IUFD) dan Pertumbuhan janin terhambat (IUGR) (Hague 2003; Kelicci, Baryam et al. 2010)

Hampir seluruhnya laboratorium klinik di Amerika memakai nilai titik potong pada orang dewasa (< 65 tahun) adalah 15 $\mu\text{mol/L}$ sementara di negara-negara Eropa dengan nilai tertinggi 12 $\mu\text{mol/L}$ dari nilai rentang normal kadar homosistein.

Tabel 2. Nilai normal kadar homosistein serum.

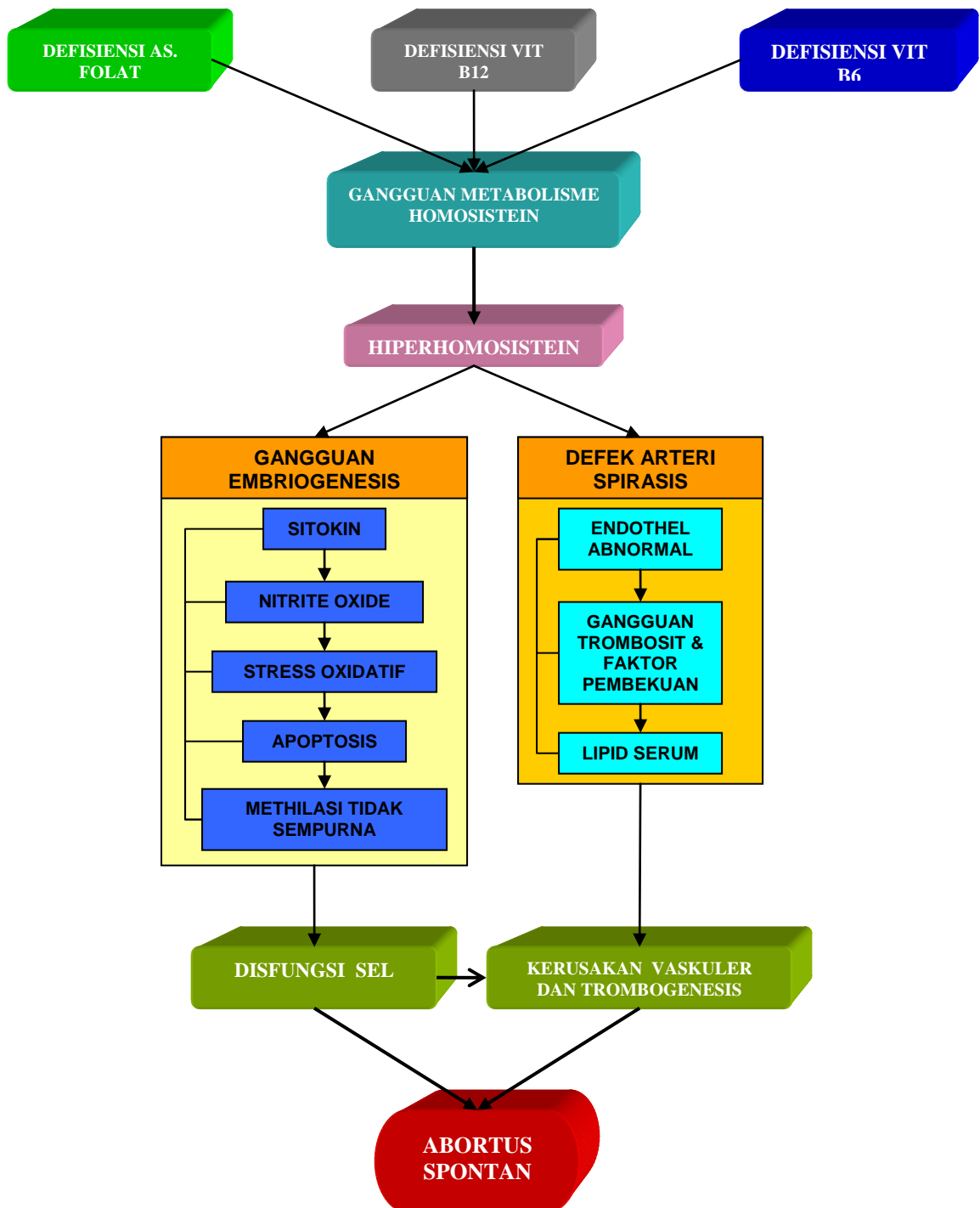
Age	tHcy, $\mu\text{mol/L}$
Newborns	3-6
Adolescents	5-8
Adults (15-65 years old): Male	6-15
Female	3-12
Elderly (>65 years old)	15-20
Centenarians	25-27

Kepustakaan: Homocysteine (Hcy) A Strong Risk Factor For Cardiovascular Disease (Diazime, 2007)

Secara umum pada bayi baru lahir dan wanita hamil memiliki nilai normal yang lebih rendah dibandingkan wanita usia lanjut (> 65 tahun) dengan nilai antara 15 – 20 (Diazyme 2007). Nilai yang lebih rendah ini pada ibu hamil disebabkan oleh volume plasma yang besar, metabolik dan filtrasi glomerulus yang meningkat (Bolander, 2005).

Nilai normal rata-rata kadar homosistein pada usia kehamilan 8 – 16 minggu adalah 5,6 $\mu\text{mol/L}$ (Walker et al, 1999).

D. KERANGKA TEORI



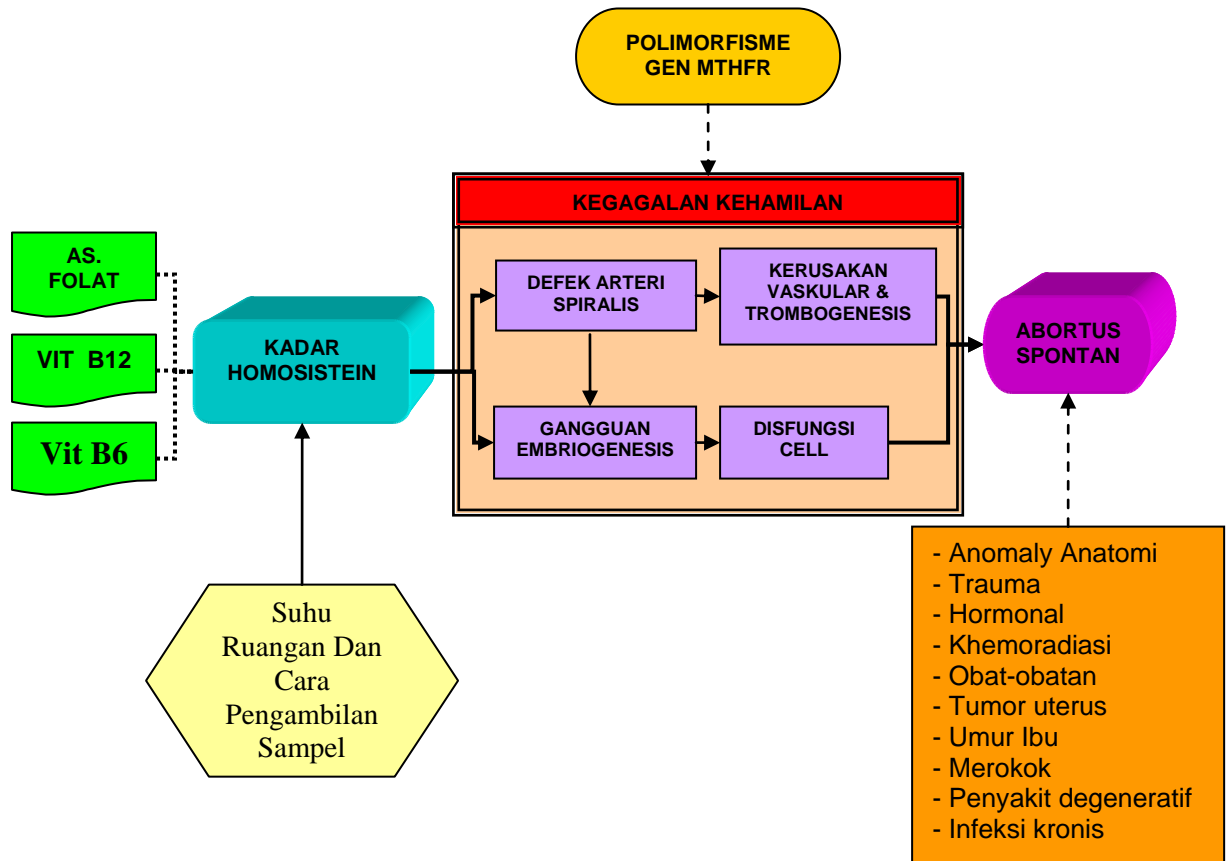
Gambar 4. Kerangka Teori

Keterangan kerangka teori :

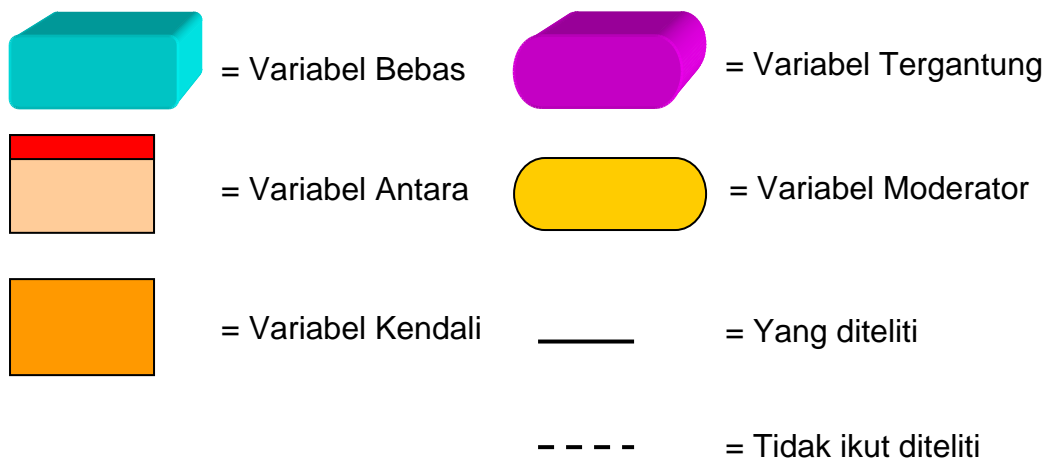
Hiperhomosistein terjadi akibat adanya gangguan metabolisme homosistein yang disebabkan defisiensi asam folat, hambatan dari methyltransferase dan hambatan transulfurasi. Hambatan ini disebabkan akibat polimorfisme MTHFR yang menurunkan aktifitas enzim MTHFR. Dimana enzim ini berperan penting untuk mengubah homosistein menjadi methionin melalui enzim methyltransferase yang mentransfer satu methyl dari asam folat menjadi methionin. Aktivitas enzim methyltransferase ini membutuhkan B12 sebagai kofaktor. Jalur lain yang menyebabkan hiperhomosistein adalah jalur hambatan transulfurasi homosistein menjadi cysteine melalui cystathionine. Perubahan homosistein menjadi cystathionine membutuhkan enzim Cystathionine β Synthase (CBS). Enzim CBS ini membutuhkan B6 sebagai kofaktor (Forges, P.Monnier-Barbarino et al. 2007).

Hiperhomosistein ini mengakibatkan gangguan embryogenesis melalui disfungsi sel. Yang terjadi pada disfungsi sel adalah meningkatkan faktor inflamasi seperti ekspresi sitokin, mengubah keseimbangan nitrit oxid, menginduksi stres oksidatif, aktivasi apoptosis dan methilasi tidak sempurna (Forges, P.Monnier-Barbarino et al. 2007). Hiperhomosistein juga mengakibatkan gangguan endothel yang lebih tepatnya adalah pada arteri spiralis. Dampak pada arteri spiralis ini adalah membuat yang menjadi tanggung jawab kerusakan vaskuler dan trombogenesis pada hiperhomosisteinemia (Goddijn-Wessel, Wouters et al. 1995).

E. KERANGKA KONSEP



Gambar 5. Kerangka Konsep



F. HIPOTHESIS PENELITIAN

Berdasarkan uraian diatas maka hipotesis penelitian yang dibuat adalah sebagai berikut : Kadar homosistein serum berhubungan dengan abortus spontan.

G. VARIABEL PENELITIAN

Dalam penelitian ini beberapa variabel dapat diidentifikasi sebagai berikut:

- a. Variabel bebas adalah kadar homosistein.
- b. Variabel tergantung adalah abortus spontan.
- c. Variabel antara adalah kegagalan kehamilan.
- d. Variabel Moderatornya adalah Polimorfisme gen MTHFR.
- e. Variabel kendali adalah : Anomaly Anatomi, trauma, hormonal, khemoradiasi, obat-obatan, tumor uterus, umur Ibu, merokok, penyakit degeneratif dan infeksi kronis

H. DEFENISI OPERASIONAL

1. Abortus spontan adalah pengeluaran hasil konsepsi pada usia kehamilan ≤ 20 minggu atau berat badan janin ≤ 500 gram. Kriteria abortus spontan adalah sebagai berikut :
 - Adanya amenorea
 - Test Kehamilan (+)
 - Usia kehamilan ≤ 20 minggu diketahui berdasarkan HPHT atau USG
 - Proses keluarnya janin bukan karena secara paksaan atau secara alamiah.
 - Pada pemeriksaan dalam Vagina dan USG didapatkan adanya sisa jaringan.
2. Umur ibu adalah umur ibu saat dilakukan penelitian, dinyatakan dalam tahun lengkap mulai dari saat lahir sampai dengan saat dilakukan penelitian.
3. Paritas adalah jumlah anak lahir (berat badan ≥ 1000 gram atau usia kehamilan ≥ 28 minggu), dilahirkan hidup atau mati.
4. Abortus berulang adalah riwayat abortus yang terjadi berdasarkan pengakuan ibu yang terjadi sebelum abortus sekarang ini yang disebut dalam angka.
5. Kehamilan ≤ 20 minggu adalah usia kehamilan yang dihitung dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT) atau dengan alat peninjang USG, dengan berat badan bayi ≤ 500 gram tanpa riwayat dan gejala abortus pada kehamilan sekarang.
6. Homosistein adalah protein yang merupakan sebagai salah satu penyebab terjadinya abortus spontan bila kadarnya didapatkan meningkat

dalam serum pada pemeriksaan ELIZA sampel darah penderita abortus, nilai rata-rata normal homosistein serum ibu hamil adalah 5,6 $\mu\text{mol/L}$.

Kriteria obyektif :

Untuk melihat tingkatan kadar homosistein serum maka dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

1. Kadar Homosistein $< 3 \mu\text{mol/L}$ dikatakan rendah.
2. Kadar Homosistein 3-6 $\mu\text{mol/L}$ dikatakan normal.
3. Kadar Homosistein $> 6 \mu\text{mol/L}$ dikatakan tinggi.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *Cross Sectional* (potong lintang).

B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di beberapa rumah sakit pendidikan bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS Makassar, antara lain BLU RS DR. Wahudin Sudirohusodo, RSIA St Fatimah, RS Pelamonia, RS Labuang Baji, RS Bhayangkara, RSUD Haji, RSUD Syekh Yusuf, Gowa dan rumah sakit Jejaring lainnya. Penelitian ini dimulai bulan Juni 2011 sampai jumlah sampel terpenuhi.

C. POPULASI DAN SAMPEL

1. Populasi

Populasi adalah semua pasangan ibu dan janin yang dirawat di beberapa rumah sakit kota Makassar.

2. Sampel

Sampel adalah semua ibu yang mengalami abortus dirawat di beberapa rumah sakit kota Makassar dan pembandingnya adalah kehamilan ≤ 20 minggu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan telah diminta persetujuan.

D. KRITERIA PENELITIAN

1. Kriteria Inklusi :

- a. Semua ibu yang mengalami abortus usia kehamilan ≤ 20 minggu.
- b. Bayi tunggal

2. Kriteria eksklusi :

- a. Usia ibu ≤ 20 tahun dan ≥ 35 tahun
- b. Keadaan umum peserta kurang baik.
- c. Abortus provokatus kriminalis
- d. Abortus berulang
- e. Kejadian abortus > 1 hari
- f. Ada kelainan anatomi reproduksi, trauma, post khemoradiasi, obat-obatan yang teratogenik, tumor uterus, merokok, penyakit degeneratif dan infeksi kronis
- g. Sampel darah rusak
- h. Menolak persetujuan

E. PERKIRAAN BESAR SAMPEL

Sesuai dengan rancangan penelitian potong silang (Cross Sectional) maka digunakan standar sebaran distribusi normal Gauss dengan rumus sampel :

$$n = \frac{Z^2 \times (p \times q)}{d^2}$$

Keterangan :

n = Jumlah Sampel

p = perkiraan proporsi sampel setiap prevalensi pada populasi

q = 1 – p

Z = angka baku, bila kita memilih alfa 5 % maka nilainya adalah 1,96.

D = Presisi absolut dari proporsi sebenarnya, misalnya ± 10 % .

Kasus yang datang ke rumah sakit, diperkirakan :

- Kasus abortus spontan : 16 %, sedangkan
- Kasus partus persalinan aterm : 84 %

Maka besarnya sampel adalah sebagai berikut :

$$n = \frac{1,96^2 \times (0,16 \times 0,84)}{0,10^2}$$

$$n = \frac{3,84 \times (0,16 \times 0,84)}{0,01}$$

= **51,60**. Dibulatkan menjadi 52 sampel.

Dengan total besaran kasus sebesar 52 sampel (kasus abortus spontan + kasus kehamilan ≤ 20 minggu).

F. CARA PENGAMBILAN SAMPEL

Pengambilan sampel dilakukan secara *Consecutive Sampling*, yaitu anggota populasi yang memenuhi syarat inklusi sebagai sampel sampai tercapai besar sampel sesuai sampel yang diharapkan yaitu 52 kasus, 31 kasus abortus spontan dan 21 kasus kehamilan \leq 20 minggu .

G. ALAT DAN BAHAN

Alat dan Bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Surat persetujuan mengikuti penelitian
- b. Lembar Kuesioner
- c. Alat Penelitian :
 - Spoit 5 cc
 - Sarung tangan steril
 - Tabung sampel

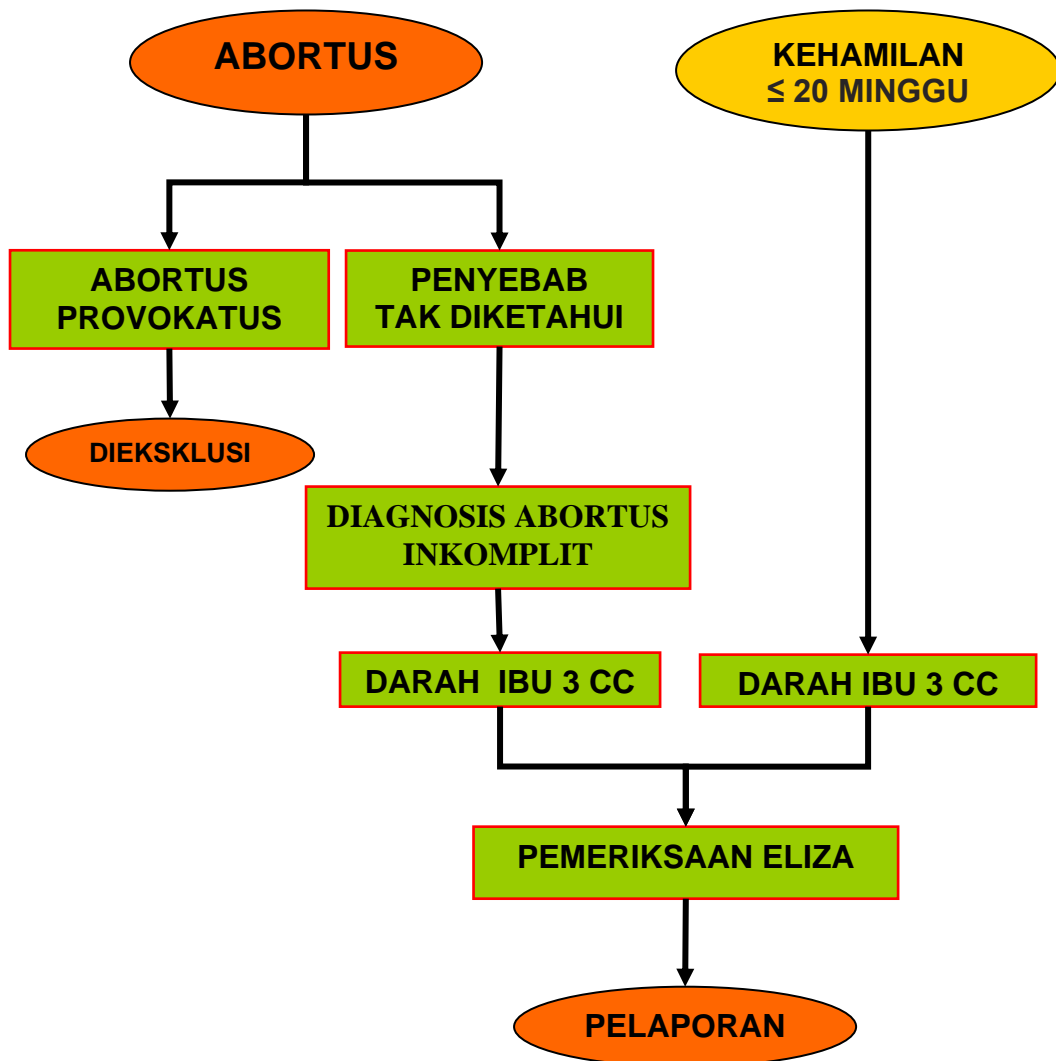
H. CARA KERJA

Cara kerja penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada subjek penelitian.
2. Dilakukan anamnesis terhadap peserta yang bersedia mengikuti penelitian dan telah mengisi surat persetujuan
3. Dilakukan pemeriksaan fisik, pemeriksaan dalam vagina dan USG obstetri dengan diagnosa abortus inkomplit.
4. Mengisi kuesioner

5. Peserta yang mengalami abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu diambil darahnya sebanyak 3 cc melalui vena kubiti yang kemudian dimasukkan ke dalam tabung sampel.
6. Kemudian kedua sampel yaitu darah peserta yang mengalami abortus dan darah peserta kehamilan ≤ 20 minggu diperiksa dengan cara ELIZA pada laboratorium Prodia.
7. Hasilnya dilakukan pembuatan laporan.

I. ALUR PENELITIAN



Gambar 6. Alur Penelitian

J. PENGOLAHAN DAN PENYAJIAN DATA

Semua data yang diperoleh dari hasil penelitian dicatat, kemudian diolah dengan metode *Chi Square* menggunakan perangkat program komputer yang sebelumnya dilakukan editing dan coding.

K. ASPEK ETIS

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*Ethical Clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia di Fakultas Kedokteran UNHAS.

1. Peserta yang mengalami abortus dan peserta yang kehamilan ≤ 20 minggu diberikan kebebasan memilih apakah ikut serta dalam penelitian atau menolak ikut dalam penelitian.
2. Setiap peserta diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian.
3. Segala sesuatu tentang hasil pemeriksaan dijamin kerahasiaannya namun peserta diberikan akses untuk mengetahui hasil pemeriksaan.
4. Tetap mengutamakan pelayanan dengan selalu mengindahkan tata etik yang berlaku, yaitu penanganan abortus dan penanganan ANC sesuai protokol dan apabila peserta yang mengalami abortus dan peserta kehamilan ≤ 20 minggu menolak tidak akan mempengaruhi kualitas pengobatannya.

L. JADWAL PENELITIAN

Persiapan	: 1 minggu
Pengumpulan Data	: 10 minggu
Pengolahan Dan Analisa Data	: 3 minggu
Pelaporan	: 1 minggu
Lama Penelitian	: 15 minggu.

M. PERSONALIA PENELITIAN

Pelaksana	: dr. Wiliyanto Wijaya
Pembantu Pelaksana	: Sejawat asisten PPDS Obgin FK UNHAS.
Pembimbing Utama	: dr. H. Eddy R Moeljono, SpOG(K)
Pembimbing Kedua	: dr. David Lotisna, SpOG(K).
Pembimbing Statistik	: Dr. dr. Idham Jaya Ganda, SpA (K)

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Penelitian ini dilaksanakan sejak tanggal 15 Juni – 15 Juli 2011 di rumah sakit pendidikan jejaring Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS dengan jumlah sampel sebanyak 52 sampel yang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu 31 sampel penderita abortus spontan yang dirawat di rumah sakit dan 21 sampel kontrol pada kehamilan ≤ 20 minggu yang antenatal care (ANC) di poliklinik kebidanan dan kandungan. Pada kedua kelompok tersebut dilakukan pengambilan sampel darah pada *vena* kubiti untuk diperiksa kadar homosistein serumnya di laboratorium Prodia.

1. Karakteristik Sampel

Di bawah ini menunjukkan tabel karakteristik penelitian.

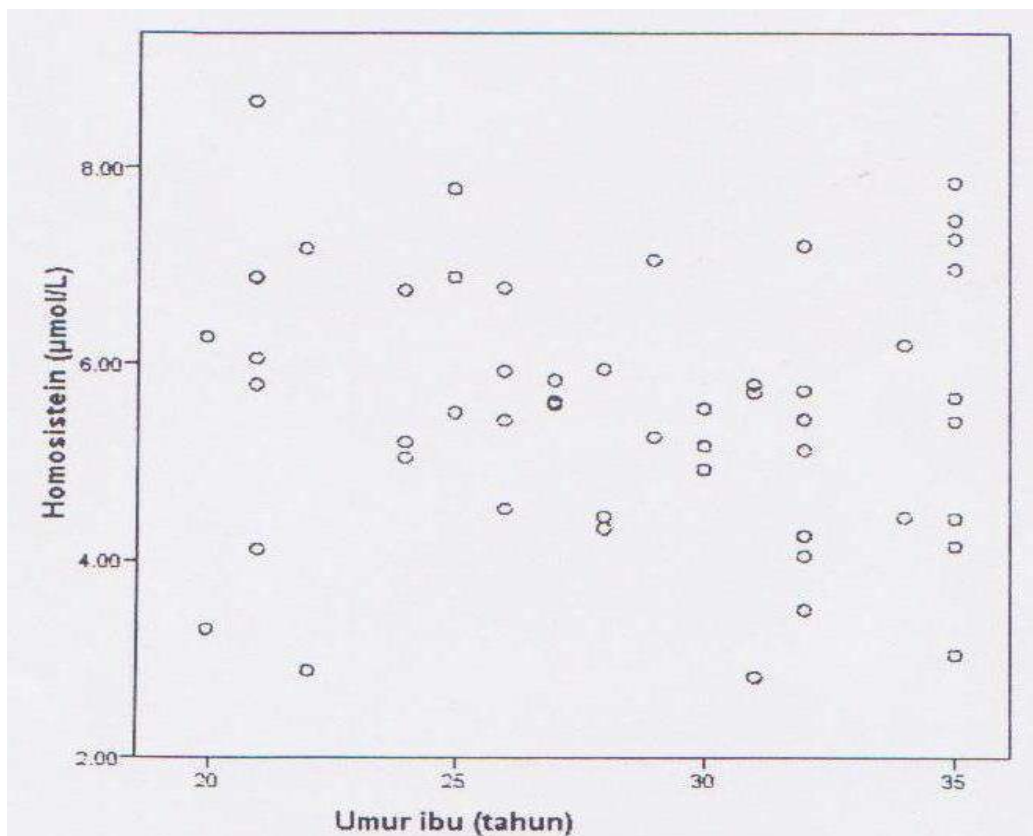
Tabel 3. Karakteristik Penelitian

Karakteristik	Kelompok Penelitian		Nilai-P
	Abortus	≤ 20 minggu	
Jumlah sampel	31	21	
Usia ibu (tahun)	29.71 \pm 4.818	26.24 \pm 4.679	0.013
Usia kehamilan (minggu)	12.06 \pm 3.326	14.38 \pm 4.225	0.032
Gravid	2.87 \pm 1.910	2.14 \pm 1.389	0.141
Sistole (mmHg)	109.68 \pm 10.160	110.95 \pm 9.437	0.650
Diastole (mmHg)	70.32 \pm 8.750	70.95 \pm 7.003	0.784
BMI	22.519 \pm 3.102	21.086 \pm 3.320	0.118

Pada tabel 3. memperlihatkan sebaran karakteristik sampel yang diteliti meliputi umur, paritas, usia kehamilan dan body mass index (BMI). Dari data karakteristik hasil luaran abortus dan kehamilan normal tersebut,

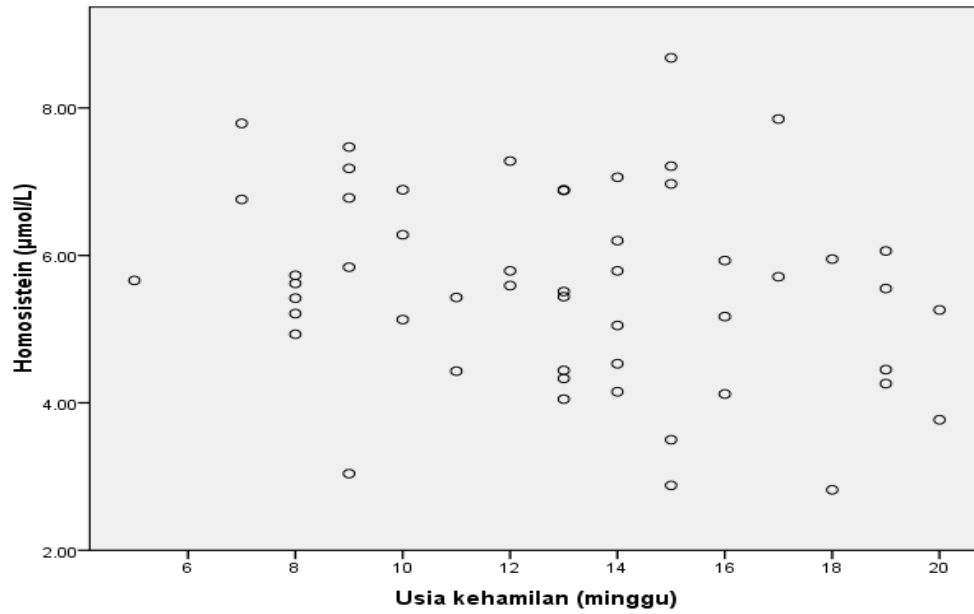
menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok berdasarkan gravid, sistole, diastole dan indeks masa tubuh pasien. Namun, ada kecenderungan bermakna pada usia ibu dan usia kehamilan terhadap hasil luaran abortus ($p < 0.05$).

Nilai kadar homostistein minimum dan maksimum dari data yang diperoleh adalah $2.82 \mu\text{mol/L}$ dan $8.68 \mu\text{mol/L}$ dengan nilai mean $5.5906 \mu\text{mol/L}$. Untuk gambaran sebaran kadar homosistein ($\mu\text{mol/L}$) per karakteristik data dapat dilihat dalam grafik berikut ini:



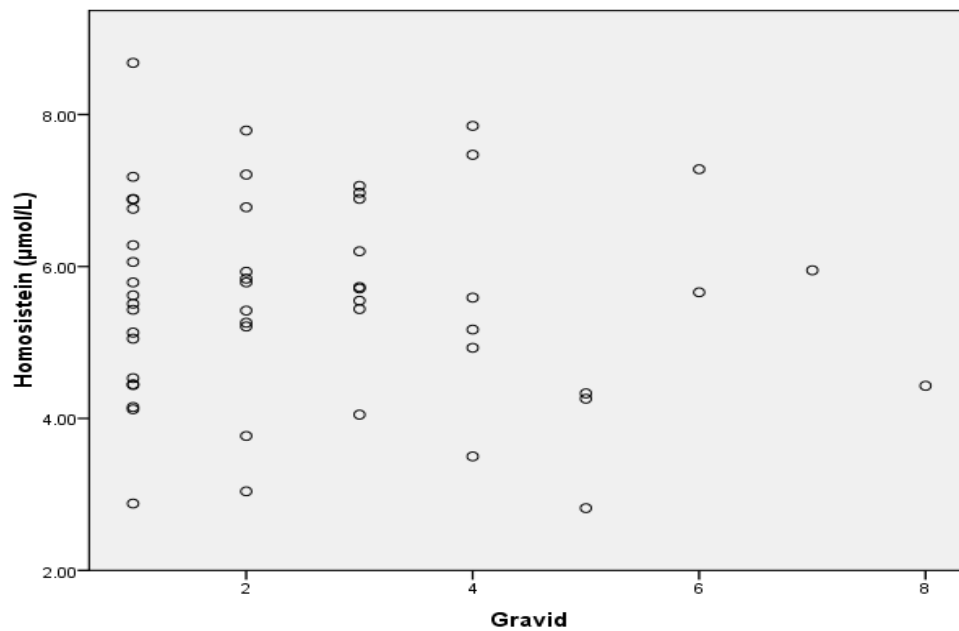
Gambar 7. Sebaran data kadar homosistein terhadap umur ibu.

Dari gambar 7. diperlihatkan sebaran umur ibu dalam usia reproduksi (20 – 35 tahun) terhadap kadar homosistein serum abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu.



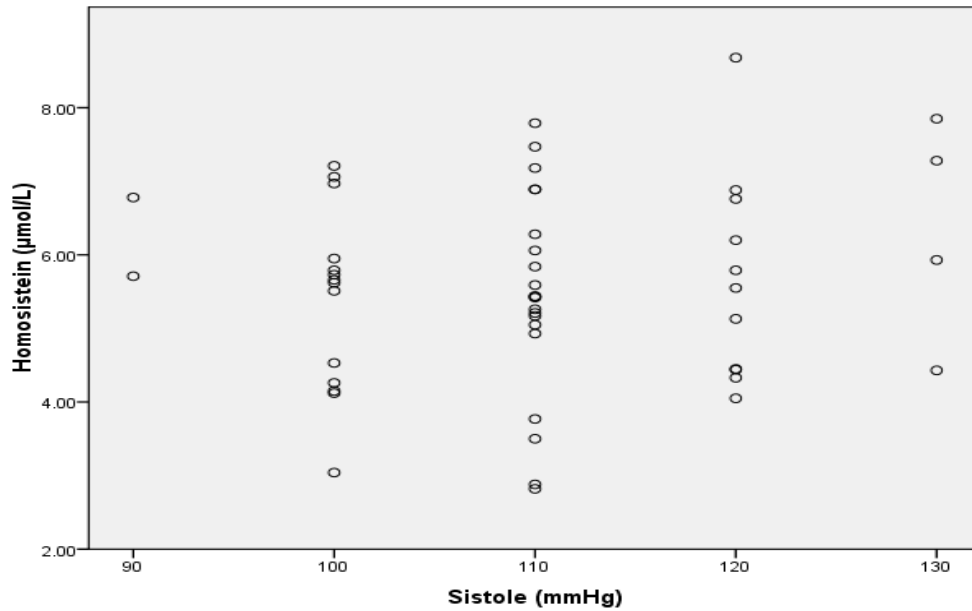
Gambar 8. Sebaran data kadar homosistein terhadap usia kehamilan.

Dari gambar 8. diperlihatkan sebaran usia kehamilan < 5 minggu sampai ≤ 20 minggu terhadap kadar homosistein serum abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu.



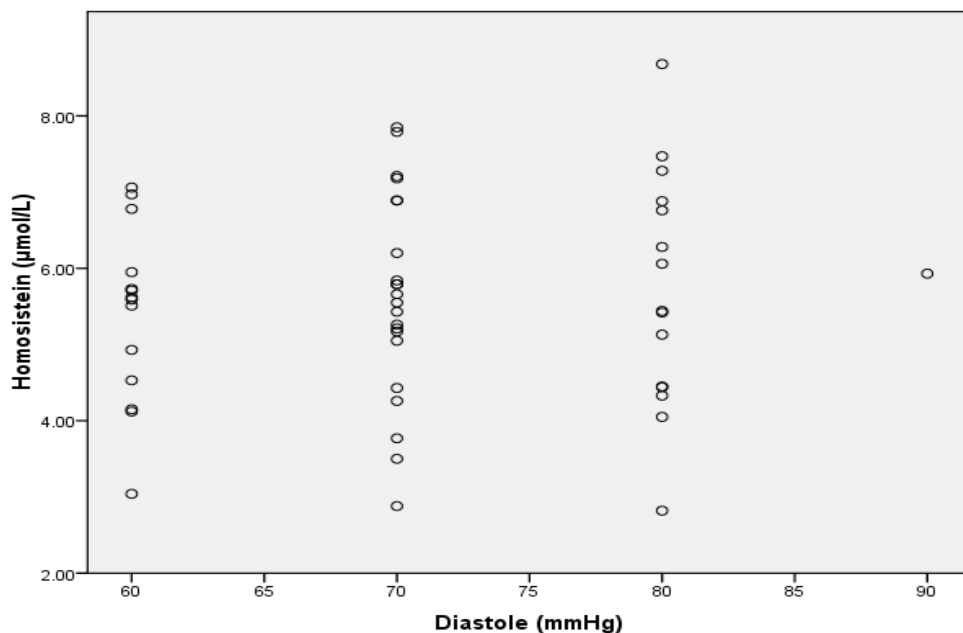
Gambar 9. Sebaran data kadar homosistein terhadap gravida.

Dari gambar 9. diperlihatkan sebaran gravida dari gravida 1 sampai 8 terhadap kadar homosistein serum abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu.



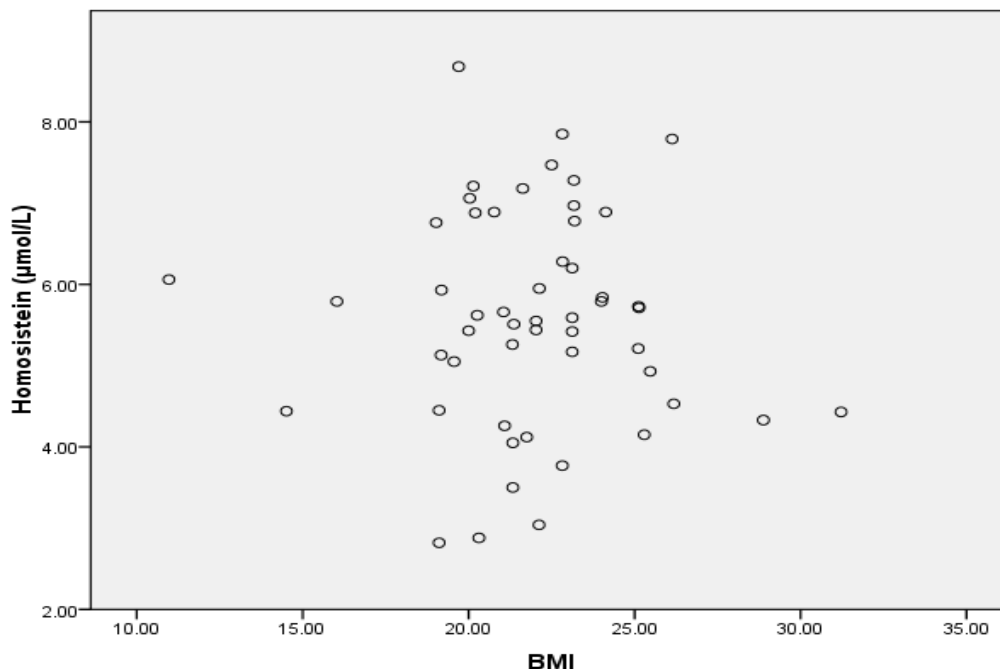
Gambar 10. Sebaran data kadar homosistein terhadap tekanan darah sistole.

Dari gambar 10. diperlihatkan sebaran tekanan darah sistole dalam batas normal yaitu dari 90 sampai 130 mmHg terhadap kadar homosistein serum abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu.



Gambar 11. Sebaran data kadar homosistein terhadap tekanan darah diastole.

Dari gambar 11. diperlihatkan sebaran tekanan darah distole dalam batas normal yaitu dari 60 sampai 90 mmHg terhadap kadar homosistein serum abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu.



Gambar 12. Sebaran data kadar homosistein terhadap BMI.

Dari gambar 12. diperlihatkan sebaran index massa tubuh (IMT) dalam batas normal terhadap kadar homosistein serum abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu.

2. Hubungan Kadar Homosistein serum dengan abortus spontan

Di bawah ini menunjukkan tabel uji hubungan kadar homosistein serum dengan abortus spontan.

Tabel 4. Hubungan kadar homosistein serum dengan abortus spontan

KEHAMILAN	Kadar Homosistein				TOTAL	NILAI P
	$\leq 5,6$	%	$> 5,6$	%		
Kehamilan ≤ 20 minggu	11	52,3	10	46,7	21	P = 0,5
Abortus Spontan	15	48,3	16	51,7	31	
Total	26	100	26	100	52	

Nilai P diuji dengan *pearson chi square*

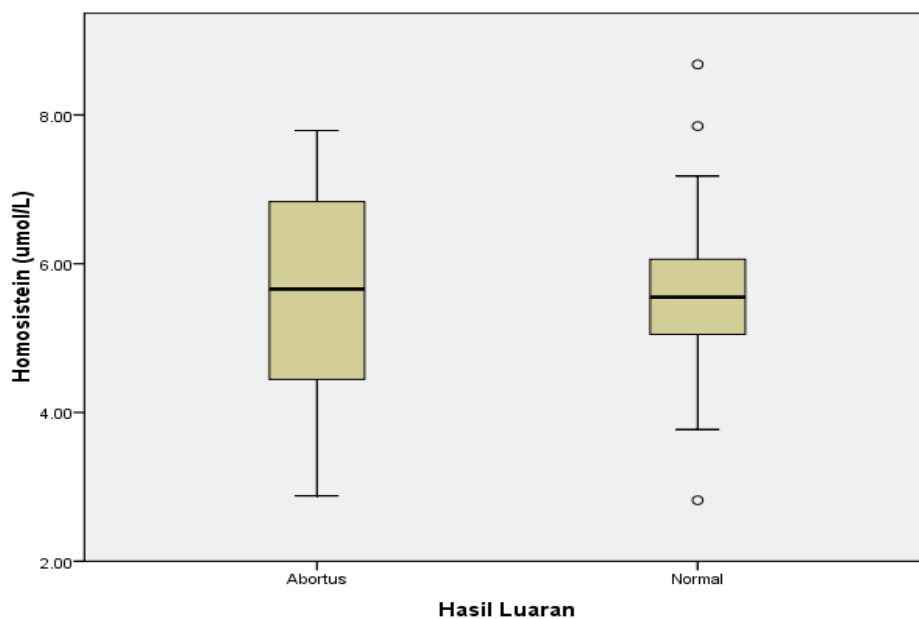
Pada tabel 4. hubungan kadar homosistein serum dengan abortus spontan diperoleh dari kadar homosistein $\leq 5,6 \mu\text{mol/L}$ pada kehamilan ≤ 20 minggu lebih besar persentasenya dibandingkan pada abortus spontan sedangkan pada kadar homosistein $\geq 5,6 \mu\text{mol/L}$ diperoleh persentase lebih besar pada abortus spontan dibandingkan kehamilan ≤ 20 minggu.

Perbandingan antara hasil luaran abortus dengan hasil luaran kehamilan ≤ 20 minggu sebagai kelompok kontrol pada tabel 4. menunjukkan hasil tidak bermakna pada nilai kadar homosistein ($p > 0.05$). dengan kadar homosistein penderita abortus yang tidak jauh berbeda dengan kehamilan ≤ 20 minggu yaitu mendekati $5.6 \mu\text{mol/L}$ (lihat tabel 5 dan gambar 13)

Tabel 5. Nilai rata-rata kadar homosistein abortus spontan dan kehamilan ≤ 20 minggu

Parameter	Kelompok Penelitian	
	Abortus Spontan	Hamil ≤ 20 minggu
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	5.5858 ± 1.3242	5.5976 ± 1.3699

Nilai rata-rata diuji dengan uji Anova



Gambar 13. Nilai antara dan nilai rata-rata kadar homosistein abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu

3. Hubungan derajat kadar homosistein serum dengan abortus spontan.

Lebih jauh untuk mengetahui apakah ada keterkaitan antara derajat beratnya kadar homosistein dengan hasil luarannya, maka di sini perlu pengelompokan nilai kadar homosistein tersebut berdasarkan nilai normal dan tinggi kadar homosistein. Kasus dalam penelitian ini akan menjadi rancu bila memakai rentang yang umum digunakan (5-15 $\mu\text{mol/L}$). Karena rentang nilai interval ini didasarkan pada referensi populasi dari berbagai umur dan gaya hidup yang variatif. Untuk itu dikelompokkan berdasarkan nilai normal kadar homosistein yaitu apabila 3 - 6 $\mu\text{mol/L}$, nilai rendah bila < 3 $\mu\text{mol/L}$ dan nilai tinggi bila kadarnya > 6 $\mu\text{mol/L}$.

Tabel 6. Hubungan derajat kadar homosistein dengan abortus spontan

DERAJAT KADAR HOMOSISTEIN	KEHAMILAN				TOTAL	NILAI P
	≤ 20 mgg	%	Abortus	%		
Rendah (< 3 $\mu\text{mol/L}$)	1	50	1	50	2	P=0,854
Normal (3 – 6 $\mu\text{mol/L}$)	14	42,4	19	57,6	33	
Tinggi (> 6 $\mu\text{mol/L}$)	6	35,3	11	64,7	17	
Total	21	40,4	31	59,6	52	

Nilai P diuji dengan *Pearson Chi-Square*.

Kadar homosistein normal (3 – 6 $\mu\text{mol/L}$) pada abortus spontan lebih besar persentasenya dibandingkan pada kehamilan ≤ 20 minggu (57,6 %). Begitu juga pada kadar homosistein tinggi (> 6 $\mu\text{mol/L}$) diperoleh persentase pada abortus lebih besar dibandingkan dibandingkan kehamilan ≤ 20 minggu (64,7%).

Dari hasil tersebut diperoleh nilai $P > 0.05$ yang menunjukkan hasil tidak bermakna pada derajat beratnya kadar homosistein terhadap hasil luaran abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu.

B. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar homosistein dengan abortus spontan yang mana penelitian ini belum pernah dilakukan di Makassar maupun di Indonesia.

Abortus merupakan komplikasi yang paling umum pada kehamilan dan kemungkinan terjadi karena beberapa sebab seperti uterus abnormal, masalah imunitas, ketidakseimbangan hormon, infeksi, demikian juga genetik. Abortus ditemukan kira-kira 15 - 20% pada kehamilan yang diinginkan. Meskipun berbagai usaha untuk menemukan faktor etiologi pada awal keguguran, namun lebih dari setengah kasus ini belum bisa dijelaskan (Lauzikiene, Drasutiene et al. 2003).

Keingintahuan memeriksa kadar homosistein serum pada abortus spontan dikarenakan etiologi dari abortus spontan yang sifatnya seringkali sulit untuk dipahami atau multifaktorial dan kekurangan informasi yang berdampak frustrasi pada pasangan dan para ahli (Branch, Gibson et al. 2010). Menurut Haque tahun 2003 serta kelicci dan Baryam dan kawan-kawan tahun 2010 yang menyatakan bahwa keberadaan hiperhomosisteinemia ini masih belum jelas terkait pada kasus abortus, preeklamsi, solusio plasenta, tromboemboli, kelainan neural tube, IUFD dan IUGR, sehingga dengan adanya pemeriksaan ini dapat memberikan kontribusi untuk mencari salah satu penyebab abortus spontan.

Pada penelitian yang dilakukan kepada 2 kelompok diperoleh hasil kadar homosistein serum dari masing-masing individu. Dimana sampel darah yang diambil adalah diambil langsung pada saat penderita abortus spontan yang dirawat di berbagai rumah sakit dan ibu hamil ≤ 20 minggu yang

melakukan ANC yang memenuhi syarat-syarat inklusi dan eksklusi dan kemudian sampelnya segera dibawa ke laboratorium Prodia.

Pada karakteristik diperoleh nilai $P < 0,05$ pada umur ibu dan usia kehamilan terhadap abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu karena sebaran kasus yang sifatnya homogen sehingga diperoleh nilai rata-rata dan standard deviasi umur ibu dan usia kehamilan yang sifat perbedaannya cukup besar antara abortus dan kehamilan < 20 minggu. Bila perbedaan nilai rata-rata dan standard deviasi hampir sama maka hal ini menunjukkan sebaran data yang merata pada kasus abortus dan kehamilan < 20 minggu seperti pada sebaran data pada gravida, sistol, diastol dan BMI yang menunjukkan validitas data. Hal ini dapat terlihat pada data yaitu diperoleh jumlah kasus abotus spontan pada trimester pertama sebanyak 16 kasus dan 15 kasus pada trimester kedua, sedangkan pada kehamilan ≤ 20 minggu didapatkan 5 kasus pada trimester pertama dan 16 kasus pada trimester kedua. Berdasarkan umur ibu didapatkan 17 orang dengan usia ≥ 30 tahun dan 14 kasus orang dengan usia < 30 tahun sedangkan pada kehamilan ≤ 20 minggu didapatkan 7 orang dengan usia ≥ 30 tahun dan 14 orang dengan usia < 30 tahun. Sehingga dapat disimpulkan sebaran data antara dua kelompok tidaklah merata.

Nilai kadar homostistein minimum dan maksimum dari data yang peroleh adalah $2.82 \mu\text{mol/L}$ dan $8.68 \mu\text{mol/L}$ dengan nilai mean $5.5906 \mu\text{mol/L}$ yang hasilnya tidaklah jauh berbeda dengan nilai rata-rata kadar homosistein yang normal yaitu $5,6 \mu\text{mol/L}$. Hal ini bisa dilihat dari data tabel 5 dan gambar 13 dimana nilai rata-rata dan standar deviasi kadar homosistein pada abortus sebesar $5.5858 \pm 1.3242 \mu\text{mol/L}$ dan kehamilan < 20 minggu sebesar $5.5976 \pm 1.3699 \mu\text{mol/L}$.

Malinow dan kawan-kawan berpendapat bahwa pada kehamilan normal yang sehat, konsentrasi plasma homosistein pada trimester pertama terjadi pengurangan dan penurunan kadarnya secara drastis pada trimester kedua dan kemudian pada akhir kehamilan akan terjadi melonjak meningkat kadarnya pada akhir trimester 3 yang kadarnya hampir setara dengan trimester pertama. Mekanisme pengurangan kadar homosistein ini masih belum diketahui. (Malinow et.al, 1999). Hal ini dapat terlihat dari hasil penelitian, karena proporsi usia kehamilan pada penelitian ini lebih banyak kasus yang diperoleh pada trimester kedua sehingga nilai rata-rata kadar homosistein yang didapat adalah rendah.

Hasil uji hubungan yang diperoleh antara kadar homosistein serum dan kejadian abortus spontan adalah tidak bermakna ($p = 0,5$) begitu juga pada hubungan derajat kadar homosistein dengan kejadian abortus ($p = 0,854$), hal ini bertentangan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kilicci dkk mengenai kadar homosistein dari berbagai kelompok jenis abortus (abortus imminens, *missed abortion* dan abortus inkomplit) yang dibandingkan dengan kehamilan normal trimester pertama yang menunjukkan hasil yang bermakna, dimana kadar homosistein pada abortus sebesar $10,08 \pm 4,81 \mu\text{mol/L}$ sedangkan yang normal sebesar $5,44 \pm 2,23 \mu\text{mol/L}$. (Kelicci et al., 2010).

Pada uji hubungan derajat kadar homosistein diperoleh hasil yang tidak bermakna ($p = 0,854$), namun apabila dilihat persentasenya pada kadar homosistein derajat tinggi diperoleh hasil lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan ≤ 20 minggu (64,7%). Walaupun hasilnya tidak bermakna namun cukup memberikan kontribusi langsung terhadap kejadian abortus. Sementara pada derajat normal walaupun persentase pada abortus spontan

juga lebih tinggi dibandingkan kehamilan ≤ 20 minggu (57,6 %) namun hal kejadian abortus spontannya bukanlah akibat dari homosistein tersebut. Hal ini bisa disebabkan oleh etiologi selain abortus seperti kelainan khromosom dan lain-lain.

Ada penelitian yang dilakukan oleh Lauzikiene dan kawan-kawan tahun 2003 yang mana hasilnya menyokong penelitian ini. Hasil yang diperoleh dari penelitian mereka adalah kadar homosistein secara statistik tidak bermakna dengan kejadian abortus spontan pada trimester pertama. Lauzikiene dan kawan-kawan membandingkan kadar homosistein pada abortus spontan dengan kehamilan normal pada trimester pertama dimana diperoleh hasil kadar homosistein yang tidak jauh berbeda, dengan nilai rata-rata dan standard deviasi kadar homosistein abortus spontan (27 kasus) sebesar $7,32 \pm 204 \mu\text{mol/L}$ dan kontrolnya (28 kasus) sebesar $7,27 \pm 199 \mu\text{mol/L}$. Kadar serum folat pada abortus spontan lebih rendah dibandingkan kontrol yaitu $8,55 \pm 255 \mu\text{mol/L}$ pada abortus spontan dan $8,83 \pm 232 \mu\text{mol/L}$ pada kontrol. Mereka juga mengemukakan kelemahan dari penelitian tersebut mungkin disebabkan karena sampel yang terlalu sedikit.

Menurut Bolander tahun 2005, faktor-faktor pemicu hiper-homosisteinemi dengan frekuensi tersering adalah gaya hidup yang tidak sehat, kurang asupan vitamin, gangguan penyerapan gastrointestinal, pengaruh enzimatik dan interaksi obat. Beliau juga menambahkan bahwa merokok memiliki hubungan yang kuat peningkatan kadar homosistein dan efek merokok tersebut bisa lebih meningkat pada pengguna alkohol, konsumsi kopi dan nutrisi yang tidak adekuat. Kurang berolah raga, obesitas, dan stres juga dihubungkan dengan peningkatan kadar homosistein.

Peningkatan konsentrasi homosistein pada usia lanjut bisa disebabkan karena faktor gaya hidup yang dikombinasi dengan malabsorpsi, berkurangnya metabolisme, fungsi ginjal dan perubahan fisiologi yang berhubungan dengan umur (Bolander, 2005).

Fisayo dkk tahun 2010 menyatakan bahwa tingginya konsentrasi homosistein yang diteliti pada ibu hamil dengan hipertensi disebabkan oleh kurangnya aktivitas salah satu enzim yang bertanggung jawab methilasi homosistein menjadi methionin yang mana terjadi proses pathologi hemokonsentrasi pada kondisi tersebut. Dalam penelitiannya plasma homosistein kehamilan hipertensi yang dibandingkan dengan kehamilan normotensi, hipertensi yang diinduksi kehamilan, postpartum normotensi hari ke 3 – 6 dan ibu yang tidak hamil. Hasilnya diperoleh bahwa kadar homosistein pada ibu hamil yang hipertensi menunjukkan hasil bermakna dibandingkan ibu hamil normotensi, postpartum normotensi hari ke 3 – 6 dan ibu yang tidak hamil. Homosistein bisa mempercepat pembekuan darah atau efek toksik pada endothel dan hal ini dapat memicu penyakit kardiovaskular (Fisayo et al., 2010), hal ini sesuai dengan penelitian dari Makedos dkk yang memperkuat pendapat dari Decker dkk, tahun 1995 yaitu ada hubungan positif antara hiperhomosisteinemi dengan kehamilan preeklamsi (Makedos et al., 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Tanha dkk menunjukkan bahwa tingkat rata-rata kadar homosistein, trigleserida dan indek massa tubuh (BMI) pada kehamilan dengan diabetes lebih tinggi dibandingkan kontrol, sementara tingkat rata-rata vit B 12, asam folat dan HDL signifikan rendah. Kadar homosistein yang tinggi dalam sirkulasi pada kehamilan akan memberikan

dampak pada hasil luaran kehamilan. Hasil pemberian vitamin asam folat pada selama kehamilan akan menekan perubahan kadar homosistein dalam plasma (Tanha et al., 2008).

Pada penelitian ini semua kondisi pasien yang abortus dan kehamilan ≤ 20 minggu telah diseleksi berdasarkan eliminasi pada variable kendali yang tujuannya adalah untuk menghindari kerancuan dari hasil kadar homosistein penelitian ini karena penyebab peningkatan kadar homosistein serum atau hiperhomosisteinemia bersifat multifaktorial. Akan tetapi ada dari semua keadaan yang mempengaruhi kadar homosistein ditentukan oleh faktor nutrisi termasuk asam folat, vitamin B6 dan B12 yang berperan terhadap fungsi ginjal dan aktivitas enzim dari berbagai jalur yang berdampak pada genetik polymorfisms. (Haque, 2003)

Nutrisi memberikan dampak pada konsentrasi homosistein pada pria dan wanita. Setiap individu yang memiliki kadar serum asam folat, vitamin B6 dan B12 yang rendah memberikan hasil yang bermakna pada peningkatan kadar homosistein (Alan L. Miller and Kelly. 1997).

Sebaran data pada umur ibu dan usia kehamilan yang tidak merata yang menjadi kelemahan dari penelitian ini. Kendala yang dihadapi pada penelitian ini juga yaitu tidak diketahui kadar asam folat, vitamin B6 dan B12 sebelum pengambilan sampel sehingga “apakah kadar homosistein yang tidak berhubungan tersebut dengan abortus spontan tersebut disebabkan karena cukupnya kadar asam folat, vitamin B6 dan B12 dalam cadangan tubuh penderita abortus maupun ibu kehamilan ≤ 20 minggu?”, dan bagaimana dengan kondisi enzim MTHFR-nya, “apakah memang tidak ada kelainan polimorfisme gen MTHFR nya?” .

Walaupun tidak ada data kadar asam folat, vitamin B6 dan B12 terkait dengan penelitian ini yang mana diperoleh hasil tidak bermakna namun ketidakbermaknaan ini mungkin disebabkan oleh masih cukupnya cadangan asam folat, vitamin B6 dan B12. Hal ini disebabkan karena kebiasaan makan makanan orang Indonesia khususnya di Makassar yang cukup mengandung asam folat, vitamin B6 dan B12 dan selama mulai kehamilan telah mengkonsumsi multivitamin.

Kandungan asam folat yang tinggi bisa diperoleh dari makanan yang mengandung kacang-kacangan, bayam, telur, buah alpukat, jeruk, stroberi, pisang, hati sapi serta gandum dan susu (Zoel, 2011). Kandungan vitamin B6 bisa diperoleh dari ragi kering, daging, hati, ginjal, ikan, lemak, kacang-kacangan dan beras tumbuk sedangkan vitamin B 12 bisa diperoleh dari hati, ikan, susu dan olahannya, daging, telur dan rumput laut (Fernandez, 2009).

Dari penelitian ini walaupun hanya sedikit informasi yang disampaikan, peneliti mencoba menyimpulkan bahwa Kadar homosistein yang sangat tinggi (nilai ekstrem) baru bisa menimbulkan abortus spontan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Tidak ada hubungan kadar homosistein serum dengan abortus spontan.
2. Tidak ada perbedaan kadar homosistein serum pada ibu yang mengalami abortus spontan dengan kadar homosistein serum pada ibu kehamilan \leq 20 minggu.
3. Tidak ada hubungan derajat beratnya kadar homosistein serum dengan abortus spontan.

B. Saran

1. Diperlukan penelitian acak terkontrol yang lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- ALAN L. MILLER & KELLY., G. S. (1997) Homocysteine Metabolism: Nutritional Modulation and Impact on Health and Disease. *Alternative Medicine Review*, 2, 234-254.
- ALTOMERE, I., ADREL, A. & ALEDORT, L. M. (2007) The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. . *Thrombosis Journal*, 5, 17.
- AZHARI (2002) Masalah Abortus Dan Kesehatan reproduksi Perempuan. *Makalah Seminar Kelahiran Tak Diinginkan (Aborsi) dalam Kesejahteraan Reproduksi Remaja*. Palembang, Bagian Obstetri Dan ginekologi FK UNSRI / RSMH Palembang.
- BANKOLE, AKINRINOLA, SINGSH, SUSHEELA, HAAS & TAILOR (2006) Reasons Why Woman Have Induced Abortion : Evidence from 27 countries. *International Family Planning Perspectives*, 3, 117 - 127.
- BOLANDER, C. (2005) Homocysteine, the New Marker of Disease Risk – An Over view. *Business Briefing : European Pharmacotherapy*.
- BRANCH, D. W., GIBSON, M. & SILVER, R. M. (2010) Recurrent Miscarriage. *n engl j med*, 363, 18
- BUSCH, S. (2011) What Is a Homocysteine Test? IN EHOW (Ed.) *eHow Health*.
- CHISBIYAH, Y. (1997) *Kehamilan Yang Tak Dikehendaki*, Yogyakarta, PPPK-UGM.
- DIAZYME, L. (2007) Homocysteine (Hcy) A Strong Risk Factor For Cardiovascular Disease.
- DUERRE, J. & BRISKE-ANDERSON, M. (1981) Effect of adenosine metabolites on methyltransferase reactions in isolated rat livers. . *Biochim Biophys Acta* 678, 275-282.
- FERNANDEZ B. (2009) Manfaat Vitamin B1, B6 Dan B12 .
WORDPRESS.COM
- FINER, B, L., FROHWIRTH, F, L., DAUPHINEE, A, L., SINGSH, SUSHEELA, MOORE & M, A. (2005) Reasons U.S Woman Have abortion : Qualitative and Qualitative Perspectives. . *Perspectives Reproductives Health*, 37, 3.

- FISAYO, M., SUNDAY, S. & OLUGBENGA, A. (2010) Plasma thiol levels in pregnancy induced hypertension in Nigerians. *Scholars Research Library*, 2, 443-447.
- FORGES, T., P.MONNIER-BARBARINO, J.M.ALBERTO, R.M.GUEANT-RODRIGUEZ, J.L.DAVAL & J.L.GUEANT (2007) Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Human Reproduction Update*, 13, 3.
- GODDIJN-WESSEL, T. A. W., WOUTERS, M. G. A. J., MOLEN, E. F. V. D., SPUIJBROEK, M. D. E. H., THEUNISSEN, R. P. M. S., BLOM, H. J., BOERS, G. H. J. & ESKES, T. K. A. B. (1995) Hyperhomocysteinemia : a risk for placental abruption or infarction. *Europian Jurnal Of Obstetrician and Gynecology and Reproductive Biology* 66.
- HAGUE, W. M. (2003) Homocysteine and Pregnancy. Best Practical Res. Clin. Obstet Gynaecol
- HOBBS, C., SHERMAN, S., YI, P., HOPKINS, S., TORFS, C., HINE, R., POGRIBNA, M., ROZEN, R. & JAMES, S. (2000) Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet*, 67, 623-630.
- JENNINGS, B. A., WILLIS, G. A., SKINNER, J. & RELTON, C. L. (2010) Genetic selection? A study of individual variation in the enzymes of folate metabolism. *BMC Medical Genetics*, 11, 18.
- JONES, RACHEL, DARROCH, JACQUELINE, HENSHAW & STANLEY (2001) Contraceptives Use among U.S Waman Having Abortion in 2000 - 2001 *Perspectives On Sexual an Reproductives Health*, 36, 4.
- KELICCI, C., BARYAM, B. & EREN, S. (2010) Homocysteine levels in early Spontaneous abortion. *Medwell journal*, 4, 222-226.
- KIRKE, P., MILLS, J. & MOLLOY, A. (2004) Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. . *BMJ.*, 328, 1535-1536.
- LAUZIKIENE, DRASUTIENE, G. S., MACEJUS, G. & ZAKAREVICIENE, J. (2003) Serum folat and homosistein concentrations in woman with the first early spontaneous pregnancy loss. *Acta Med Lithuania*, 10, 207-212.
- LUSSIER, C., XHIGNESSE, M. & PIOLOT, A. (1996) Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. . *Am J Clin Nutr J Clin Nutr*, 64, 587-593.
- MAKEDOS, G., PAPANICOLAOU, A., HITOGLOU, A., KALOGIANNIDIS, I., MAKEDOS, A., VRAZIOTI, V. & GOUTZIOULIS, M. (2006)

Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Springer-Verlag*, 275, 121-124.

- MAYOR-OLEA, Á., CALLEJÓN, G., PALOMARES, A. R., JIMÉNEZ, A. J., GAITÁN, M. J., RODRÍGUEZ, A., RUIZ, M. & REYES-ENGEL, A. (2008) Human genetic selection on the MTHFR 677C>T polymorphism. *BMC Medical Genetics*, 9, 104.
- MCGREGOR JA, M., CM (2005) Folic Acid. Are recommended levels always adequate ? *Supplement to OBG Management*.
- MEKA, A. & REDDY, B. M. (2006) Recurrent Spontaneous Abortions: An Overview of Genetic and Non-Genetic Backgrounds. *Int J Hum Genet*, 6, 109-117.
- MOCHTAR, R. (1998) Abortus dan kelainan dalam tua kehamilan. IN 1998, P. B. K. E. (Ed.) *Sinopsis obstetri*. 2 ed.
- PARLE-MCDERMOTT, A., PANGILINAN, F., L.MILLS, J., C.SIGNORE, C., M.MOLLOY, A., COTTER, A., CONLEY, M., COX, C., N.KIRKE, P., M.SCOTT, J. & C.BRODY, L. (2005) A polymorphism in the MTHFD1 gene increases a mother's risk of having an unexplained second trimester pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction* 11, 477-480.
- PRAWIRODIHARDJO (2010) How to decrease the number of Abortion : Legal and Moral prohibition. . *Makalah PIT III Hogsji (Pertemuan Ilmiah tahunan III Himpunan Obstetri Dan Ginekologi Sosial Indonesia)*, Bali. Bali.
- RAY, J. G. & LASKIN, C. A. (1999) Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta*, 20, 519-529.
- REFSUM, H., SMITH, D. A., UELAND, P. M., NEXO, E., CLARKE, R., MCPARTLIN, J., JOHNSTON, C., ENGBAEK, F., SCHNEEDE, J. & AL, M. C. E. (2004) Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. . *Clin Chem* 50, 2-32.
- RELTON, C., WILDING, C., PEARCE, M., LAFFLING, A., JONAS, P., LYNCH, S., TAWN, E. & BURN, J. (2004) Gene-gene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population. *J Med Gene*, 41, 256-260.
- ROCHE, E. N. (2004) Therapeutic Abortion. *Psychology Today*.
- SOLAR-ENERGY-CHARITY (2011) Biologic folic acid. *The Medical News*.

- SPECTOR, R. (1997) Cerebrospinal fluid folate and the blood-brain barrier. In: Botez MI, Reynolds EH. Folic acid in neurology, psychiatry, and internal medicine. . *New York: Raven Press*, 187.
- TANHA, F. D., MOHAMADI, F. K., KAVEH, M. & SHARIAT, M. (2008) Homocysteine in Gestational Diabetes and Normal Pregnancy plus Effects of Folic Acid. *Iranian J Publ Health*, 37, 118-126.
- WALKER, M. C., SMITH, G. N., PERKINS, S. L., KEELEY, E. J. & GARNER, P. R. (1999) Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 180, 660-664.
- WIKLUND, O., FAGER, G. & ANDERSSON, A. (1996) Nacetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein (a) levels. *Atherosclerosis* 119 99-106.
- WIKNJOSASTRO, G. & WIBOWO, B. (2006) Kelainan Dalam Lamanya kehamilan. IN PRAWIRODIHARDJO, S. (Ed.) *Ilmu Kebidanan*. . Jakarta, Yayasan Bina Pustaka
- ZETTERBERG, H., REGLAND, B., PALMER, M., RICKSTEN, A., PALMQVIST, L., RYMO, L., ARVANITIS, D. A., SPANDIDOS, D. A. & BLENNOW., K. (2002) Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. . *European Journal of Human Genetics* (2002) 10, 113 -118.
- ZOEL. (2011) 10 Makanan Mengandung Asam Folat Tinggi. @ 9months magazine.

*Lampiran 1.***NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)**

Selamat pagi ibu, saya dr. Wiliyanto. Wijaya yang akan melakukan penelitian tentang **HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN SERUM DENGAN ABORTUS SPONTAN.**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui seberapa besar hubungan kadar homosistein dengan abortus spontan.

Cara pengukuran kadar homosistein dengan menggunakan test ELIZA yang cara pengukurannya dengan mengambil sampel darah yang kemudian diperiksakan ke laboratorium Prodia.

Manfaat yang bisa diperoleh adalah dapat mengetahui kadar homosistein pada darah ibu dan dapat dilakukan rehabilitasi untuk mencegah kejadian abortus pada kehamilan berikutnya.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Demikian juga biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akibat penelitian ini, akan dibiayai oleh peneliti.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Saya juga berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Semua data dan hasil penelitian ini akan disimpan secara rahasia dan diserahkan kepada Forum Ilmiah Program Pasca Sarjana (S2) dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Obgin FK UNHAS.

Jika ibu menyetujui untuk berpartisipasi, maka diminta kesediaannya untuk menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya kami ucapkan banyak terima kasih.

Identitas Peneliti

Nama : dr. Wiliyanto. Wijaya
 Alamat : PPDS Obgin FK. UNHAS
 Telpon : 04115432981 / 081354693698

**DISETUJUI OLEH KOMISI
 ETIK PENELITIAN
 KESEHATAN FAKULTAS
 KEDOKTERAN UNHAS**

Tgl :

Lampiran 2

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

No. Telpon :

Dengan ini menyatakan bahwa setelah saya mendapatkan penjelasan serta memahami sepenuhnya maksud dan tujuan penelitian yang berjudul:

**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN SERUM DENGAN ABORTUS
SPONTAN**

Maka saya menyatakan setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini. Untuk itu saya bersedia dan tidak keberatan mematuhi semua ketentuan yang berlaku. Demikian surat persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa unsur paksaan untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

NAMA	TANDA TANGAN	TGL/BLN/THN
Klien
Saksi 1
Saksi 2

Tempat memperoleh tambahan informasi :

Nama : dr. Wiliyanto. Wijaya

Alamat : PPDS Obgin FK. UNHAS

Telpon : 04115432981 / 081354693698

**DISETUJUI OLEH KOMISI
ETIK PENELITIAN
KESEHATAN FAKULTAS
KEDOKTERAN UNHAS**

Tgl :

Penanggung Jawab Medik :

Nama : dr. Eddy R. Moeljono, SpOG (K)

Alamat Kantor : UPF OBGIN RS. Pendidikan FK Universitas
Hasanuddin
Jl. Perintis Kemerdekaan KM 10. Tamalanrea 90245

Lampiran 3

FORMULIR PENELITIAN :**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN SERUM DENGAN ABORTUS
SPONTAN**

- Nomor penelitian :
1. Nomor Register :
2. Nama :
3. Umur :
4. Alamat :
5. Pekerjaan :
6. Paritas :
7. BMI : TB :..... / BB:.....
8. Pernah / sedang menderita penyakit kronis : Ya / Tidak
Paru kronik, DM, jantung atau hipertensi, kanker, migrain, Malaria
9. Lama keluhan penyakit :
10. Tekanan darah :
11. Kelainan Genetik pada anak sebelumnya : Ya / Tidak
Kelainan :.....
12. Riwayat Obstetri :
- I.
- II.
- III.
- IV.
- V.
- VI.
- VII.
- VIII.
- IX.

*Lampiran 4***HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN SERUM DENGAN ABORTUS
SPONTAN**

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(ETHICAL CLEARANCE)

NO : U H 11060135

Komisi Etik Biomedis pada manusia, Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin telah mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diajukan dengan judul :

**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN SERUM DENGAN ABORTUS
SPONTAN**

Peneliti utama : dr. Wiliyanto Wijaya
No Pokok : P1507207012
Pembimbing : dr. H. Eddy R. Moeljono, SpOG(K)
dr. David Lotisna, SpOG(K)
Dr. dr. Idham Jaya Ganda, SpA(K)

Menyatakan memenuhi persyaratan etik untuk pelaksanaan penelitian dengan catatan sewaktu-waktu komisi dapat melaksanakan pemantauan.

NO	NAMA	KODE	UMUR	Gravida	Sistole	Diastole	HOMOSYS	BMI	US Hamil	Pendidikan	Ab/N
1	Agustina Rombe	113104	31	5	110	80	2,82	19,11	< 18	SMA	N
2	Andriani	241216	34	3	120	70	6,2	23,12	< 14	SD	Ab
3	Ani	Prwt	30	3	120	70	5,55	22,03	< 19	S1	N
4	Budi Wati	102719	35	2	110	80	5,42	23,12	< 8	SD	Ab
5	Dahnjar	113064	35	8	130	70	4,43	31,22	< 11	SD	Ab
6	Darna Dg.Ugi	113254	28	5	120	80	4,33	28,88	< 13	SMP	Ab
7	Dian Noviana	90761	30	4	110	60	4,93	25,47	< 8	D3	Ab
8	Ernawati	111765	28	1	120	80	4,45	19,11	< 19	SMP	Ab
9	Fitriani	111127	31	3	90	60	5,71	25,13	< 17	D3	N
10	Gerda	Coass	24	1	110	70	5,05	19,56	<14	S1	N
11	Hadrawati	108216	31	2	100	70	5,79	24	< 12	SD	Ab
12	Hamsina	115395	21	1	110	80	6,06	10,97	<19	SMA	N
13	Hasmiati	113010	35	2	100	60	3,04	22,12	< 9	SMP	Ab
14	Hasnaeny	112517	26	2	130	90	5,93	19,18	< 16	SMA	Ab
15	Hasnah	112867	27	4	110	60	5,59	23,12	< 12	SMA	Ab
16	Hasniati	231219	26	2	90	60	6,78	23,19	< 9	SD	Ab
17	Hasnita	Prwt	27	1	100	60	5,62	20,26	< 8	D3	N
18	Hasrati	112317	25	2	110	70	7,79	26,13	< 7	SD	Ab
19	Hera	Bdn	29	2	110	70	5,26	21,32	< 20	D3	N
20	Heriyani	68913	35	3	100	60	6,97	23,17	< 15	SMP	Ab
21	Indo Bila	112460	28	7	100	60	5,95	22,13	< 18	SMP	Ab
22	Intan	225339	34	1	120	80	4,44	14,51	< 13	SD	Ab
23	Irma	113252	21	1	110	70	6,89	20,77	< 10	SMA	Ab
24	Irmayanti	113296	26	1	110	70	5,43	20	< 11	SMA	Ab
25	Jumaria	113885	27	2	110	70	5,84	24,03	< 9	SMA	N
26	Kasmawati	241711	24	2	110	70	5,21	25,11	< 8	SMA	N
27	Kasmira	225617	29	3	100	60	7,06	20,03	< 14	SMP	Ab
28	Kristina	103527	20	1	110	80	6,28	22,83	< 10	SMA	Ab

29	Manafiah	113188	21	1	100	60	4,12	21,75	< 16	SMA	Ab
30	Marini	67813	26	1	100	60	4,53	26,18	< 14	SD	N
31	Marni	231135	32	4	110	70	3,5	21,33	< 15	SMP	Ab
32	Muliati	113817	32	3	100	60	5,73	25,12	< 8	SD	Ab
33	Muliati	109079	32	5	100	70	4,26	2108	< 19	SMP	N
34	Munira	60185	32	2	100	70	7,21	20,14	< 15	SMA	Ab
35	Musdalifah	242197	35	1	100	60	4,15	25,29	< 14	SD	Ab
36	Nurmia	115427	20	2	110	70	3,77	22,82	< 20	SMA	N
37	Nurul Handayani	Coass	22	1	110	70	7,18	21,63	< 9	S1	N
38	Rabiati	112378	25	3	110	70	6,89	24,13	< 13	SMP	Ab
39	Regina	225346	22	1	110	70	2,88	20,31	< 15	SMA	Ab
40	Rina Yuliani	Bdn	32	3	120	80	4,05	21,33	< 13	D3	N
41	Saharia	225334	32	1	120	80	5,13	19,17	< 10	SD	Ab
42	Salma	Bdn	30	4	110	70	5,17	23,12	< 16	D3	N
43	Sanda	113879	21	1	120	80	8,68	19,7	< 15	SMA	N
44	Semba	112660	35	6	100	70	5,66	21,05	< 5	SMA	Ab
45	Sri Handayani	113867	24	1	120	80	6,76	19,02	< 7	SMA	N
46	Sri Wahyuni	Peri Fat	21	1	120	80	6,88	20,2	< 13	D3	N
47	Stevania	101345	35	4	130	70	7,85	22,82	< 17	SD	N
48	Subaedah	60921	35	4	110	80	7,47	22,5	< 9	SMA	Ab
49	Umi	Prwt	25	1	100	60	5,51	21,36	< 13	D3	N
50	Windarti	225013	32	3	110	80	5,44	22,03	< 13	SMP	Ab
51	Yasmawaty	Lab Fat	21	1	120	70	5,79	16,03	< 14	D3	N
52	Yuliati	241314	35	6	130	80	7,28	23,17	< 12	SD	Ab