

**HUBUNGAN KADAR SERUM ENDOTHELIN-1, PROFIL
BIOKIMIA FUNGSI GINJAL DAN FUNGSI HATI PADA
PASIEH PREEKLAMPSIA BERAT DAN SINDROMA HELLP**

*CORRELATION OF ENDOTHELIN-1 SERUM LEVELS,
BIOCHEMICAL PROFILE OF RENAL FUNCTION AND LIVER
FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA
AND HELLP SYNDROME*

ANDREW REINALDO SALINDEHO

P 1507210017



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2014

**HUBUNGAN KADAR SERUM ENDOTHELIN-1, PROFIL
BIOKIMIA FUNGSI GINJAL DAN FUNGSI HATI PADA
PASIEEN PREEKLAMPSIA BERAT DAN SINDROMA HELLP**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan diajukan oleh

ANDREW REINALDO SALINDEHO

**DIBAWAKAN DALAM RANGKA TUGAS AKHIR
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1
BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2014

TESIS

**HUBUNGAN KADAR SERUM ENDOTHELIN-1, PROFIL
BIOKIMIA FUNGSI GINJAL DAN FUNGSI HATI PADA
PASIEEN PREEKLAMISIA BERAT DAN SINDROMA HELLP**

Disusun dan diajukan oleh

ANDREW REINALDO SALINDEHO

Nomor Pokok P 1507210017

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 27 Februari 2014

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG.K

Pembimbing I

dr. Eddy Hartono, SpOG.K

Pembimbing II

Ketua Program Studi

Bagian Obstetri dan Ginekologi

Kepala Bagian Obstetri dan Ginekologi

Dr.dr.Deviana S Riu, SpOG.

Dr.dr.Nusratuddin A, SpOG.K MARS

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andrew Reinaldo Salindeho

No Pokok : P 1507210017

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 di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2014

Yang menyatakan

Andrew Reinaldo Salindeho

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Penulis bermaksud menyumbangkan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar serum endothelin-1, profil biokimia fungsi ginjal dan fungsi hati pada pasien preeklamsia berat dan sindroma HELLP. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperdalam wawasan mengenai patofisiologi preeklamsia berat dan sindroma HELLP. Penulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan selanjutnya.

Pada kesempatan ini dengan tulus dan hormat saya ingin menyampaikan terima kasih kepada Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG(K) dan dr. Eddy Hartono, SpOG(K) sebagai ketua komisi pembimbing dan anggota komisis pembimbing atas ketulusan dan kesabarannya meluangkan waktu memberikan saran, bimbingan dan dukungan mulai dari pemilihan judul, pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian, pelaksanaan penelitian sampai dengan penyusunan tesis ini selesai. Terima kasih kepada Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, SpOG (K) sebagai pembimbing statistik yang dengan tulus memberikan bimbingan dalam pengolahan data dan analisis statistik.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada dr. Trika Irianta, SpOG(K) dan Dr. dr. Eddy R Moeljono, SpOG(K) sebagai tim penilai yang telah memberikan saran, kritikan, dan masukan untuk kemajuan penelitian ini.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Kepala Bagian Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, SpOG(K) MARS; Ketua Program Studi Dr. dr. Deviana S Riu, SpOG; Pembimbing Akademik Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG(K) dan seluruh staf pengajar beserta staf pegawai di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mendidik, memberikan arahan, motivasi dan dukungan selama ini. Rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga saya haturkan kepada Prof. Dr. dr. Johanes C. Mose, SpOG(K) atas dukungan, bimbingan dan arahan yang telah diberikan selama ini.

Teman sejawat dan para senior peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS atas bantuan dan kerjasamanya. Paramedis bagian Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama saya menjalani pendidikan. Pasien yang telah bersedia ikut serta dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.

Kepada orang tua tercinta, drg. Ferdy Salindeho dan Lanny Hutany, yang telah memberikan kasih tulusnya serta dukungan dan begitu banyak doa serta pengertian sebesar-besarnya selama penulis mengikuti pendidikan dan mengerjakan penelitian.

Kepada istri tercinta, Linda Melinda, SS dan *my handsome boy* Lionel Andrew yang saya sayangi, juga kepada kakakku tersayang drg. Astrid Regina Salindeho, Sp.Ort dan drg. Marlon Suriaaji atas dukungan, kesabaran, pengertian dan perhatiannya selama penulis menyelesaikan pendidikan.

Mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam mengerjakan penelitian dan menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa yang akan datang.

Makassar, Februari 2014

Andrew Reinaldo Salindeho

ABSTRAK

ANDREW R. SALINDEHO. HUBUNGAN KADAR SERUM ENDOTHELIN-1, PROFIL BIOKIMIA FUNGSI GINJAL DAN FUNGSI HATI PADA PASIEN PREEKLAMPSIA BERAT DAN SINDROMA HELLP.
(dibimbing oleh Efendi Lukas dan Eddy Hartono).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar serum endothelin-1, profil biokimia fungsi ginjal dan fungsi hati pada pasien preeklamsia berat dan sindroma HELLP.

Penelitian dilakukan di beberapa rumah sakit di Makasar dari bulan Juni 2013 sampai November 2013. Sampel penelitian adalah penderita preeklamsia berat dan sindroma HELLP dalam keadaan inpartu atau yang akan diterminasi kehamilannya di RS Wahidin Sudirohusodo dan RSKDIA St. Fatimah Makassar yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan analisis terhadap 22 wanita dengan kehamilan normal, 45 penderita preeklamsia berat, 13 penderita sindroma HELLP.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar serum endothelin-1 pada kelompok preeklamsia berat (2,81 pg/ml) dan sindroma HELLP (2,70 pg/ml) dengan ibu hamil normal (1,39 pg/ml) dengan nilai $p=0,000$. Terdapat korelasi linear positif antara kadar endothelin-1 dan tekanan darah sistolik ($r=0,45;p=0,00$), tekanan darah diastolik ($r=0,47;p=0,00$) dan tekanan arteri rata-rata ($r=0,48;p=0,00$). Terdapat korelasi linear positif antara kadar serum endothelin-1 dengan asam urat ($r=0,33;p=0,02$) pada penderita preeklamsia berat juga terdapat korelasi linear positif antara kadar serum endothelin-1 dengan kadar ureum ($r=0,57;p=0,03$) pada penderita sindroma HELLP.

Kata kunci : endothelin-1, preeklamsia berat, sindroma HELLP.

ABSTRACT

ANDREW R. SALINDEHO. CORRELATION OF ENDOTHELIN-1 SERUM LEVELS, BIOCHEMICAL PROFILE OF RENAL FUNCTION AND LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA AND HELLP SYNDROME. (supervised by Efendi Lukas and Eddy Hartono).

The study aimed to investigate correlation of serum levels endothelin-1, biochemical profile of renal function and liver function in patients with severe preeclampsia and hellp syndrome.

The study was conducted in Wahidin Sudirohusodo hospital and Siti Fatimah Mother and Child hospital in Makassar from June 2013 to November 2013. Samples were any term living singleton pregnancy diagnosed with severe preeclampsia and HELLP syndrome which met the inclusive criteria, on labour or on plan of termination. Analysis was performed on data of 22 normal patients, 45 patients with severe preeclampsia and 13 patients with HELLP syndrome.

The results showed there were significant differences in serum levels of endothelin-1 in the severe preeclampsia group (2.81 pg/ml) and HELLP syndrome (2.70 pg/ml) with normal pregnant women (1.39 pg/ml) with $p=0,000$. There is a positive linear correlation between the levels of endothelin-1 and systolic blood pressure ($r=0.45$, $p=0.00$), diastolic blood pressure ($r=0.47$, $p=0.00$) and mean arterial pressure ($r=0.48$, $p=0.00$). There is a positive linear correlation between serum levels of endothelin-1 with uric acid ($r=0.33$, $p=0.02$) in patients with severe preeclampsia, there is also a positive linear correlation between serum levels of endothelin-1 with urea levels ($r=0.57$, $p=0.03$) in patients with HELLP syndrome.

Keyword : endothelin-1, severe preeclampsia, HELLP sndrome

DAFTAR ISI

PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI, LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Preeklamsia	8
B. Sindroma HELLP	16
C. Endothelin-1	20
D. Kerangka Teori.....	26
E. Kerangka Konsep.....	27
F. Hipotesis Penelitian.....	28
BAB III METODE PENELITIAN	29
A. Rancangan Penelitian	29
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	29
C. Bahan dan Alat.....	29
D. Populasi dan Sampel	30
E. Metode Pengumpulan Data	32
F. Definisi Operasional	34
G. Pengolahan dan Penyajian Data	35

H. Aspek Etis	35
I. Personalia Penelitian	36
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	37
A. Hasil Penelitian	37
B. Pembahasan	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
A. Kesimpulan	50
B. Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Distribusi karakteristik sampel penelitian	38
2. Perbandingan kadar serum ET-1 pada kehamilan normal, preeklamsia berat dan sindroma HELLP	39
3. Korelasi antara kadar serum ET-1 dan tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP	41
4. Korelasi antara kadar serum ET-1 dan nilai asam urat, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin pada preeklamsia berat dan sindroma HELLP	42

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Skema plasentasi abnormal	15
2. Induksi ekspresi endothelin-1	25
3. Grafik perbedaan kadar serum ET-1 antara kelompok sindroma HELLP, preeklamsia berat dan kehamilan normal	40

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk responden (subyek)	57
2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan	61
3. Formulir penelitian	62
4. Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UNHAS	66
5. Data induk	67

DAFTAR ARTI, LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
VEGF	Vascular endothelial growth factor
sFit-1	Soluble fms-like tyrosine kinase
ET-1	Endothelin-1
ET _A	Endothelin receptor type A
ET _B	Endothelin receptor type B
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets
LDH	Lactate dehydrogenase
LDL	Low-density lipoprotein
IMT	Indeks massa tubuh
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
AST/SGOT	Aspartate transaminase/ Glutamic oxaloacetic transaminase
ALT/SGPT	Alanine transaminase/ Glutamic pyruvic transaminase
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MAP	Mean Arterial blood Pressure
NO	Nitric oxide
TNF- α	Tumor necrosis factor - alpha
AT1-AA	Angiotensin II type I receptor autoantibody
PGI ₂	Prostacyclin
RUPP	Reduced Uterine Perfusion Pressure
LSD	Least Significant Difference
TXA ₂	Tromboxane A ₂

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Preeklamsia merupakan sindroma spesifik pada kehamilan yang mempengaruhi 3 – 5% wanita hamil diseluruh dunia dan diperkirakan sekitar 76.000 wanita meninggal setiap tahun karena preeklamsia. (WHO, 2005, KIMYA et al., 1999, Slowinski et al., 2002) Di Indonesia, angka kejadian preeklamsia berkisar antara 3,5 – 8,5% dari seluruh kehamilan dengan angka kematian maternal akibat preeklamsia berat/eklamsia adalah 9,8 – 25%.(Saifuddin et al., 2001) Di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar dalam kurun waktu tiga tahun (2005-2007) angka kejadian preeklamsia/eklamsia berkisar 8% dan pada tahun 2007 - 2009 kejadian preeklamsia atau eklamsia dilaporkan sebanyak 8,6%.(Djajakusli and Manoe, 2005) Komplikasi yang dapat terjadi pada penderita preeklamsia di antaranya: solusio plasenta, *disseminated intravascular coagulation (DIC)*, gangguan hati, gangguan ginjal, perdarahan serebral, gangguan neurologis, prematuritas, gangguan pertumbuhan janin dan hingga terjadinya kegagalan multisistem. Angka kematian maternal akibat komplikasi preeklamsia berkisar antara 30 – 40

% dari seluruh kematian maternal sedangkan angka kematian perinatal berkisar antara 30 – 50 %. (Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy, 2001, Young et al., 2010)

Preeklamsia merupakan suatu sindroma yang terjadi pada usia kehamilan diatas 20 minggu pada wanita yang sebelumnya normotensi. Ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg atau tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg dan disertai dengan proteinuria. Penyakit ini dapat menjadi progresif dengan cepat sewaktu-waktu tanpa didahului oleh tanda-tanda yang pasti, sehingga menyebabkan tingginya morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal. (Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy, 2001)

Untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal diperlukan suatu upaya pencegahan dini. Upaya pencegahan ini memerlukan pengetahuan tentang etiologi dan patofisiologi preeklamsia serta metode deteksi dini maupun cara intervensi terhadap perubahan yang terjadi sehingga patofisiologi yang mengawali kejadian preeklamsia serta perubahan yang terjadi sehingga memberikan gambaran klinis preeklamsia masih sangat kurang.

Banyak teori telah dikemukakan sebagai etiologi dari penyakit ini sehingga preeklamsia disebut juga sebagai "*disease of theories*", karena hingga saat ini patogenesis preeklamsia belum dapat dipahami dan dimengerti dengan baik. Namun secara luas telah diterima bahwa defek

pada invasi trofoblas plasenta saat terjadinya implantasi mempunyai peran terhadap tidak sempurnanya proses *remodeling* arteri spiralis yang berakibat terjadinya hipertensi pada penderita preeklamsia.(Roberts, 2007, Dekker and Sukcharoen, 2004)

Secara molekular kerusakan endotel akibat kegagalan adaptasi imunologis secara langsung maupun tidak langsung dengan pelepasan radikal bebas mungkin merupakan penyebabnya. Peristiwa ini akan diikuti oleh pelepasan zat-zat yang bersifat vasokonstriksi dan pengurangan zat-zat vasodilatasi serta diaktifkannya reaksi pembekuan darah dengan terjadinya agregasi trombosit. Perubahan-perubahan ini akan mendahului timbulnya gejala-gejala klinis yang khas yaitu hipertensi, proteinuria, dan edema generalisata.(Angerio, 2000, Bussen et al., 1999)

Hipertensi dalam preeklamsia diduga disebabkan oleh beberapa faktor seperti *anti-angiogenic protein soluble fms like tyrosine kinase-1* (sFLT-1), sitokin pro-inflamasi dan *angiotensin II type-1 receptor auto-antibody* (AT1-AA). Semua faktor-faktor tersebut memicu terjadinya hipertensi melalui produksi endothelin-1.(George and Granger, 2011, Roberts, 2007) Faktor-faktor tersebut menyebabkan kerusakan endotel yang akhirnya mengurangi sintesis agen-agen vasodilatasi dan meningkatkan produksi vasokonstriktor yaitu endothelin-1. Proses ini menyebabkan konsentrasi endothelin-1 meningkat, dan melalui reseptor ET_A menginduksi vasokonstriksi yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya hipertensi.(Adam et al., 1997, George and Granger, 2011)

Endothelin-1 adalah suatu peptida yang bersifat sebagai vasokonstriktor yang sangat kuat, bahkan 10 kali lebih kuat dari angiotensin II, juga bersifat mitogenik dan merangsang sintesis dan sekresi beberapa molekul vasoaktif.(Noori et al., 2007)

Dalam beberapa tahun terakhir banyak penelitian yang mengacu pada teori kerusakan endotel pada preeklamsia. Substansi-substansi yang dikeluarkan akibat kerusakan sel endotel dicurigai memainkan peran penting dalam patogenesis terjadinya preeklamsia. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya hanya membandingkan kadar endothelin-1 pada kehamilan normal dan preeklamsia berat tetapi tidak membandingkan dengan sindroma HELLP. Hal inilah yang menjadi dasar penulis tertarik melakukan penelitian ini.

B. Rumusan Masalah

Uraian dalam latar belakang masalah di atas memberikan dasar bagi peneliti untuk merumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah kadar serum endothelin-1 pada penderita sindroma HELLP lebih tinggi dibandingkan dengan penderita preeklamsia berat?
2. Apakah ada korelasi antara kadar serum endothelin-1 dengan nilai *Mean arterial blood pressure* (MAP)?
3. Apakah ada korelasi antara kadar serum endothelin-1 dengan tekanan darah sistolik?
4. Apakah ada korelasi antara kadar serum endothelin-1 dengan tekanan darah diastolik?
5. Apakah ada korelasi kadar serum endothelin-1 dengan kadar ureum, kreatinin, SGOT, SGPT dan asam urat?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar serum endothelin-1 dengan kadar biokimia fungsi ginjal dan fungsi hati pada pasien preeklamsia berat dan sindroma HELLP.

2. Tujuan Khusus

- a. Menentukan kadar endothelin-1 pada wanita hamil normal.
- b. Menentukan kadar endothelin-1 pada pasien preeklamsia berat.
- c. Menentukan kadar endothelin-1 pada pasien sindroma HELLP.
- d. Membandingkan kadar endothelin-1 pada pasien preeklamsia berat dengan pasien sindroma HELLP.
- e. Menganalisis korelasi kadar serum endothelin-1 dengan nilai MAP.
- f. Menganalisis korelasi kadar serum endothelin-1 dengan tekanan darah sistolik.
- g. Menganalisis korelasi kadar serum endothelin-1 dengan tekanan darah diastolik.
- h. Menganalisis korelasi kadar serum endothelin-1 dengan kadar ureum, kreatinin, SGOT,SGPT dan asam urat.

D. Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar endothelin-1 pada wanita hamil dengan preeklamsia berat dan sindroma HELLP.
- b. Memberikan pengetahuan yang bermanfaat mengenai pemahaman patogenesis preeklamsia melalui pendekatan teori disfungsi endotel.

- c. Dengan hasil penelitian ini, akan didapatkan data kadar endothelin-1 sehingga bisa menjadi bahan pertimbangan sebagai penanda penyakit preeklamsia atau sindroma HELLP.
- d. Data penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya tentang variabel lain yang berhubungan dengan disfungsi endotel pada preeklamsia atau sindroma HELLP.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Preeklamsia

1. Klasifikasi

National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy (2000) membagi klasifikasi hipertensi dalam kehamilan menjadi empat tipe :

- a. *Gestational hypertension—formerly termed pregnancy-induced hypertension. If preeclampsia syndrome does not develop and hypertension resolves by 12 weeks postpartum, it is redesignated as transient hypertension*
- b. *Preeclampsia and eclampsia syndrome*
- c. *Preeclampsia syndrome superimposed on chronic hypertension*
- d. *Chronic hypertension.*

2. Definisi dan terminologi preeklamsia

Preeklamsia adalah suatu sindroma spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan perfusi organ akibat vasospasme atau aktivasi endotel dan terjadi sesudah usia kehamilan 20 minggu, pada wanita yang sebelumnya

normotensi. Keadaan ini ditandai oleh peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg yang disertai dengan proteinuria $\geq 0,3$ gram dalam urin 24 jam atau 30mg/dl pada sampel urin acak (\geq dipstick +1). (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002) Derajat dari beratnya preeklamsia, selain menegaskan tingkat tekanan darah dan terdapatnya proteinuria, juga lebih jauh dikarakteristikkan oleh beberapa tanda dan gejala. Preeklamsia berat ialah preeklamsia dengan salah satu atau lebih gejala dibawah ini : (North, 2007)

- a. Tekanan darah : pasien dalam keadaan istirahat, tekanan sistolik ≥ 160 mmHg dan/atau tekanan diastolik ≥ 110 mmHg.
- b. Proteinuria: ≥ 2 gr/ 24 jam atau dipstick +2 (kualitatif)
- c. Peningkatan kadar enzim hati (alanin transaminase atau aspartat transaminase)
- d. Peningkatan serum kreatinin ($\geq 1,2$ mg/dl) kecuali jika diketahui sebelumnya sudah meningkat.
- e. Trombositopenia : $< 100.000/mm^2$ dan/atau adanya bukti hemolisis mikroangiopatik (peningkatan LDH)
- f. Oliguria : produksi urin < 400 cc/24 jam
- g. Nyeri epigastrium dan nyeri kuadran atas kanan abdomen
- h. Sakit kepala, skotoma dan pandangan kabur.
- i. Eklampsia (kejang)

3. Etiologi dan Patogenesis

Setiap teori mengenai etiologi dan patogenesis preeklamsia yang memuaskan harus dapat memperhitungkan hasil observasi bahwa hipertensi dalam kehamilan lebih mungkin terjadi pada wanita yang: (Cunningham et al., 2010)

1. Terpapar oleh vili korialis untuk pertama kali
2. Terpapar vili korialis dalam jumlah besar seperti kehamilan kembar atau mola hidatidosa
3. Memiliki riwayat penyakit pembuluh darah sebelumnya
4. Mempunyai predisposisi genetik untuk menderita hipertensi dalam kehamilan.

Pengamatan bahwa pengaruh abnormal antara jaringan maternal dan fetus dapat menyebabkan preeklamsia yang dapat mengarah ke suatu hipotesis bahwa preeklamsia terdapat dua tahapan pathogenesis. Menurut Redman dkk (2009) tahap pertama disebabkan oleh kegagalan *endovascular trophoblastic remodeling* yang menyebabkan tahap kedua yaitu suatu sindroma klinis. (Redman et al., 2009, Cunningham et al., 2010)

a. Tahap pertama (plasentasi abnormal).

Selama bertahun-tahun plasenta telah dikenal sebagai suatu komponen penting pada proses penyakit ini, ditegaskan oleh kenyataan bahwa makin banyak jumlah sel-sel trofoblas, makin besar kemungkinan terjadinya preeklamsia. Hal ini tampak pada

peningkatan massa plasenta (hiperplasentosis) seperti kehamilan gemeli, hidrops dan mola hidatidosa, gejala preeklamsia timbul lebih awal. Juga adanya bukti bahwa preeklamsia biasanya akan membaik setelah persalinan.

Adanya gangguan pada sirkulasi uteroplasenta sebagai penyebab berkurangnya perfusi plasenta merupakan pemicu terjadinya disfungsi endotel vaskular ibu yang sampai saat ini masih diakui sebagai patogenesis terjadinya preeklamsia. Banyak hal yang mungkin menjadi penyebab berkurangnya sirkulasi uteroplasenta ini, akan tetapi dari banyak penelitian yang dilakukan membuktikan bahwa invasi sel trofoblas pada arteri spiralis merupakan faktor penyebab terpenting. (Granger et al., 2001)

Sel-sel trofoblas akan mulai mengadakan invasi ke dalam desidua \pm 7 – 8 hari setelah konsepsi dan kemudian terbagi kedalam dua bentuk lapisan sel yaitu sitotrofoblas (di bagian dalam) dan sinsitiotrofoblas (di bagian luar). Invasi dan migrasi dari sitotrofoblas ke dalam desidua dan miometrium (*extravillous cytotrophoblast*) kemungkinan besar dipengaruhi oleh adanya faktor pertumbuhan dan sitokin yang dihasilkan baik oleh sel-sel sitotrofoblas (otokrin) atau oleh sel stroma janin dan sel-sel desidua. Kemampuan sel-sel trofoblas untuk melakukan invasi tergantung pada kadar molekul adhesi sel permukaan (misalnya integrin) dan adanya protease yang akan menghancurkan matriks

ekstraseluler (misalnya *plasminogen activator* dan *matrix metalloproteinase*) (Granger et al., 2001, Roberts, 2007, Stone and Lockwood, 1994)

Pada kehamilan normal sel-sel sitotrofoblas akan menginvasi arteri dan arteriola uterus secara endovaskular dan perivaskular. Pada mulanya sel-sel sitotrofoblas endovaskular akan menghalangi aliran darah ibu ke ruangan intervilosa. Kemudian sel-sel ini akan menggantikan tempat tunika muskularis pembuluh darah tersebut, sehingga pembuluh darah ini akan kehilangan tonus/resistensinya. Invasi trofoblas pada pertengahan pertama kehamilan diketahui merubah muskulus ini, lumen arteri yang sempit menjadi lebar, dinding pembuluh darah menjadi tipis dengan mengganti endoteliumnya dan *remodeling* lamina muskulo-elastik. Dengan demikian akan terjadi penurunan resistensi perifer yang akan memperlancar aliran darah ke tempat implantasi tersebut. Perubahan ini mula-mula terjadi pada bagian distal arteri spiralis, kemudian meluas sejalan dengan usia kehamilan yang makin lanjut dan dapat mengenai bagian distal arteri radialis. (Roberts and Funai, 2009)

Pada preeklamsia, proses remodeling arteri spiralis tidak terjadi sebagaimana mestinya. Keadaan ini disebabkan oleh dua hal yaitu: pertama, tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel-sel trofoblas. Kedua, pada arteri spiralis yang mengalami invasi

terjadi proses remodeling tahap pertama saja yaitu invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap kedua tidak berlangsung sehingga bagian miometriumnya tetap memiliki dinding muskulo-elastik yang reaktif sehingga masih terdapat tahanan vaskuler. Miometrium dari arteri ini secara anatomi masih tetap intak dan tidak dapat berdilatasi. Ukuran rata-rata diameter arteri spiralis penderita preeklamsia 1,5 kali lebih kecil daripada diameter pembuluh darah kehamilan normal. Kegagalan dari proses remodeling ini menghalangi respon yang adekuat terhadap meningkatnya aliran darah seiring dengan perkembangan kehamilan. Sehingga akan terjadi penurunan perfusi uteroplasenta dan mengakibatkan terjadinya iskemia plasenta, yang biasanya terjadi pada umur kehamilan 20 minggu. (Granger et al., 2001, VanWijk et al., 2000, Roberts, 2007)

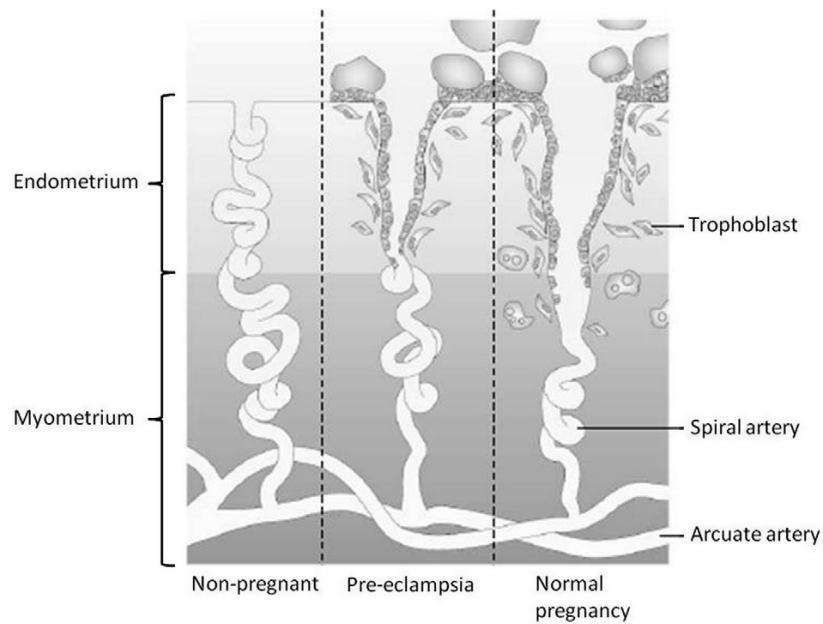
Etiologi terjadinya plasentasi abnormal, *shallow placentation*, diduga oleh karena adaptasi imun maternal-fetal. Dalam desidua, sel-sel trofoblas akan berhadapan dengan *natural killer cells*. Selama kehamilan normal sel-sel imun ini kemungkinan memfasilitasi invasi yang lebih dalam dari sel-sel trofoblas dan membantu remodelling arteri spiralis yang luas. (Roberts, 2007)

b. Tahap ke-2 (Disfungsi endotel).

Fungsi endotel sangat krusial dalam memelihara aliran darah dan kapasitas antitrombotik, sebab endotel melepaskan faktor

humoral yang mengontrol relaksasi dan kontraksi otot polos vaskuler, trombosis dan fibrinolisis, serta aktivasi dan inhibisi platelet. Dengan kemampuan mengatur hemostasis, maka endotel berkontribusi terhadap kontrol tekanan darah, aliran darah dan patensi pembuluh darah. (Roberts, 2007)

Bila endotel mengalami kerusakan, maka jaringan subendotel akan terpapar. Hal ini akan merangsang adhesi dan agregasi trombosit serta pengaktifan faktor-faktor pembekuan darah yang menyebabkan pembentukan fibrin. Pada kerusakan endotel juga akan menghasilkan zat vasokonstriktor yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya hipertensi. Hipertensi pada kehamilan menyebabkan hipoperfusi pada organ–organ penting termasuk ginjal dan plasenta. Bukti terjadinya kerusakan endotel ditunjukkan oleh lesi morfologik yang merupakan karakter preeklamsia yaitu endoteliosis glomerulus dan perubahan ultrastruktur di plasenta dan pembuluh darah uterus. (Roberts and Lain, 2002, VanWijk et al., 2000, Dekker and Sibai, 1998)



Gambar 1. Skema plasentasi abnormal, perbandingan arteri spiralis endometrium pada wanita yang tidak hamil, kehamilan normal dan kondisi patologis kehamilan, seperti pre-eklampsia. Luas dan kedalaman invasi trofoblas kurang dalam dibandingkan dengan kehamilan normal.

c. Hubungan tahap pertama dan kedua.

Tahap pertama selesai sebelum mencapai umur kehamilan 20 minggu dan terjadi sebelum timbulnya manifestasi klinis. Pada trimester kedua dan ketiga kehamilan, plasenta membutuhkan suplai darah maternal yang lebih besar. Pada preeklampsia, sebagai akibat dari tahap pertama (plasentasi abnormal, gangguan invasi trofoblas), terjadi penurunan perfusi uterus, sehingga plasenta menjadi sangat hipoksik. Hipoksia dan disfungsi plasenta akan menyebabkan terlepasnya beberapa "faktor" ke dalam sirkulasi maternal, yang berakibat pada disfungsi endotel.

B. Sindroma HELLP

1. Batasan

Pada tahun 1982, Wienstein menggambarkan 29 kasus preeklamsia berat - eklamsia dengan komplikasi trombositopenia, apusan darah tepi abnormal dan hasil tes fungsi hati yang abnormal. Dia menyatakan bahwa kumpulan abnormalitas laboratorium ini sebagai kesatuan yang terpisah dari preeklamsia berat biasa dan membuat suatu ungkapan baru yaitu sindroma HELLP, dengan H untuk *Hemolysis*, EL untuk *Elevated Liver Enzymes* dan LP untuk *Low Platelets Count*). Selama 15 tahun terakhir, sejumlah penelitian observasional dan retrospektif serta percobaan acak telah dipublikasikan dalam usaha untuk memperbaiki kriteria diagnosis sindroma ini, untuk mengidentifikasi faktor risiko *outcome* kehamilan yang buruk, dan untuk menurunkan *outcome* maternal dan perinatal yang buruk pada wanita dengan sindroma ini. (Sibai, 2004)

Batasan sindroma HELLP sampai saat ini masih kontroversi. Menurut Godlin (1982), sindroma HELLP merupakan bentuk awal preeklamsia berat. Weinstein (1982) melaporkan sindroma HELLP merupakan varian yang unik preeklamsia. Di lain pihak banyak penulis melaporkan bahwa sindroma HELLP merupakan bentuk yang ringan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) yang terlewatkan karena pemeriksaan laboratorium yang tidak adekuat. (Roeshadi, 2004)

2. Insidensi

Insiden sindroma HELLP sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Hal ini disebabkan karena onset sindroma ini sulit diduga serta gambaran klinisnya sangat bervariasi dan perbedaan dalam kriteria diagnosis. Insiden sindroma HELLP berkisar 2 – 20% dari pasien dengan preeklamsia berat, dan berkisar 0,2% sampai 0,6% dari seluruh kehamilan. (Roeshadi, 2004)

3. Etiologi dan Patofisiologi

Etiologi dan patogenesis sindroma HELLP selalu dihubungkan dengan preeklamsia, walaupun etiologi dan patogenesis preeklamsia sampai saat ini belum dapat diketahui dengan pasti. (Roeshadi, 2004)

Terjadinya sindroma HELLP merupakan manifestasi akhir kerusakan endotel mikrovaskular dan aktivasi platelet intravaskular. Pada sindroma HELLP terjadi anemia hemolitik mikroangiopati. Akibat fragmentasi, sel darah merah akan lebih mudah keluar dari pembuluh darah yang telah mengalami kebocoran akibat kerusakan endotel dan adanya deposit fibrin. Pada gambaran darah tepi akan terlihat gambaran *spherocytes*, *schistocytes*, *triangular cell* dan *burr cell*. (Roeshadi, 2004)

Pada sindroma HELLP terjadi perubahan pada hepar. Pada gambaran histopatologisnya terlihat nekrosis parenkim periportal atau fokal yang disertai dengan deposit hialin dari bahan seperti fibrin yang terdapat pada sinusoid. Adanya mikrotrombi dan deposit fibrin pada

sinusoid tersebut menyebabkan obstruksi aliran darah di hepar yang akan merupakan dasar terjadinya peningkatan enzim hepar dan terdapatnya nyeri perut kuadran kanan atas. Gambaran nekrosis selular dan perdarahan dapat terlihat dengan MRI. Pada kasus yang berat dapat dijumpai adanya perdarahan intrahepatik dan hematoma subkapsular atau ruptur hepar.(Roeshadi, 2004)

Penurunan jumlah platelet pada sindroma HELLP disebabkan oleh meningkatnya konsumsi atau destruksi platelet. Meningkatnya konsumsi platelet terjadi karena agregasi platelet yang diakibatkan karena kerusakan sel endotel, penurunan produksi prostasiklin, proses imunologis maupun peningkatan jumlah radikal bebas.(Roeshadi, 2004)

Beberapa peneliti beranggapan bahwa DIC merupakan proses primer yang terjadi pada sindroma HELLP. Walaupun gambaran histologis mikrotrombi yang mirip antara sindroma HELLP dan DIC tetapi pada sindroma HELLP tidak dijumpai koagulopati intravaskular. Pada sindroma HELLP terjadi mikroangiopati dengan kadar fibrinogen yang normal.(Roeshadi, 2004)

4. Klasifikasi

Klasifikasi sindroma HELLP berdasarkan Pedoman Pengelolaan Hipertensi dalam Kehamilan di Indonesia oleh Himpunan Fetomaternal: (Kelompok Kerja Penyusunan Hipertensi dalam Kehamilan, 2005)

a. Klasifikasi Mississippi

Kelas I: Trombosit 50.000/ml atau kurang; serum LDH 600.000 IU/l atau lebih; AST dan/atau ALT 40 IU/l atau lebih.

Kelas II: Trombosit lebih 50.000 sampai 100.000/ml; serum LDH 600.000 IU/l atau lebih; AST dan/atau ALT 40 IU/l atau lebih.

Kelas III: Trombosit lebih 100.000 sampai 150.000/ml; serum LDH 600.000 IU/l atau lebih; AST dan/atau ALT 40 IU/l atau lebih.

b. Klasifikasi Tennessee

Kelas lengkap: Trombosit kurang 100.000/ml; LDH 600.000 IU/l atau lebih; AST 70 IU/l atau lebih.

Kelas tidak lengkap: Bila terdapat 1 atau 2 dari tanda-tanda diatas.

Diagnosis sindroma HELLP: (Roeshadi, 2004)

- a. Tanda dan gejala yang tidak khas: mual, muntah, nyeri kepala, malaise, kelemahan.
- b. Tanda dan gejala preeklamsia: hipertensi, proteinuria, nyeri epigastrium, edema, dan kenaikan asam urat.
- c. Tanda-tanda hemolisis intravaskuler :
 - a. Kenaikan LDH, AST dan bilirubin indirek.
 - b. Penurunan haptoglobin.
 - c. Apusan darah tepi : fragmentasi eritrosit.
 - d. Peningkatan urobilinogen dalam urine.

4. Tanda kerusakan/disfungsi sel hepatosit : Kenaikan ALT, AST, LDH.
5. Trombositopenia : Trombosit 150.000/ml atau kurang.

C. Endothelin-1

Endothelin-1 adalah suatu 21 peptida asam amino yang ditemukan oleh Yanagisawa dkk (1988) bersifat sebagai vasokonstriktor yang sangat kuat, bahkan 10 kali lebih kuat dari angiotensin II, juga bersifat mitogenik dan merangsang sintesis dan sekresi beberapa molekul vasoaktif. (Noori et al., 2007, Adam et al., 1997, Yanagisawa et al., 1988) Endothelin-1 diproduksi oleh sel endotel. Sekresi endothelin-1 di stimulasi oleh hipoksia, *shear stress*, transformasi *growth factor* β dan thrombin. (Adam et al., 1997, Zikovic et al., 2007) Endothelin-1 tidak hanya berperan sebagai hormon parakrin, tapi juga memberikan pengaruh ke dalam sirkulasi dan bertindak sebagai hormon endokrin. (Adam et al., 1997, Taylor et al., 2009)

Afinitas *binding site* yang tinggi dari endothelin ditemukan di plasenta dan kadar endothelin yang tinggi ditemukan di pembuluh darah umbilikus dan darah fetus. Kadar vasoaktif yang poten dari endothelin memberikan peran yang penting dalam regulasi hemodinamik, kardiovaskular, renal dan fungsi endokrin. (Adam et al., 1997)

Terdapat tiga jenis endothelin, endothelin-1 (ET-1), endothelin-2 (ET-2), endothelin-3 (ET-3). Endothelin-2 merupakan suatu *chemoattractant* untuk makrofag dan sel monosit. Endothelin-2 dan endothelin-3 sering dihubungkan dengan kanker terutama kanker payudara.(Grimshaw et al., 2002, Masaki, 1989)

Endothelin-1 menyebabkan vasodilatasi dalam konsentrasi yang rendah tetapi pada konsentrasi atau jumlah yang lebih tinggi menyebabkan vasokonstriksi. Endothelin-1 dihasilkan oleh sel endotel (*endothelial cells*) sebagai respon terhadap berbagai stimulus termasuk adrenalin dan hipoksia.(Noori et al., 2007, Yanagisawa et al., 1988) Seperti *Nitric Oxide*, endothelin-1 memiliki waktu paruh yang pendek yang membuat endothelin-1 berfungsi sebagai regulasi vaskular yang aktif. Fungsi tersebut penting dalam mempertahankan tonus dasar pembuluh darah. Endothelin-1 terdapat dalam konsentrasi yang rendah dalam tubuh manusia yang sehat. (Adam et al., 1997, Yanagisawa et al., 1988)

Terdapat dua isoform reseptor endothelin, yaitu ET_A dan ET_B. Hampir semua penelitian mengenai endothelin-1 difokuskan terhadap peranan reseptor ET_A, dimana ET_A ditemukan di otot polos pembuluh darah dan merupakan regulator vasokonstriktor dependent yang penting dari endothelin-1 dan berperan juga dalam proliferasi seluler. ET_B ditemukan di sel endotelial pembuluh darah dan sel-sel epitel ginjal. Reseptor ET_B berperan dalam meregulasi pelepasan *Nitric Oxide* (NO) dan metabolit siklooksigenase yaitu prostasiklin (PGI₂) melalui respon

vasodilatasi. Isoform reseptor ET_B merupakan reseptor yang terbanyak di plasenta. Peranan yang pasti dan kontribusi dari ET_A dan ET_B sampai saat ini belum terungkap. (Taylor et al., 2009, Yanagisawa et al., 1988, George and Granger, 2011)

Telah dibuktikan VEGF berperan dalam merangsang sel-sel endotel untuk meningkatkan pelepasan nitrit oxide (NO) yang merupakan suatu vasodilator yang poten yang produksinya meningkat sejak awal kehamilan. Vasodilatasi merupakan kejadian penting pada awal kehamilan bukan hanya pada pembuluh darah maternal di tempat implantasi namun juga untuk menurunkan resistensi perifer pada sirkulasi sistemik ibu secara keseluruhan. Peningkatan NO lokal akan meningkatkan aliran darah dalam ruang intervili, menurunkan jumlah platelet dan adhesi leukosit terhadap sel-sel trofoblas. Hambatan terhadap VEGF menyebabkan penurunan kadar NO yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah, meningkatkan resistensi pembuluh darah sistemik dan terjadi peningkatan tekanan darah ibu dimana pada saat itu kadar sirkulasi endothelin-1 meningkat secara signifikan. (George and Granger, 2011)

Autoimun dan inflamasi saat ini diduga mempunyai peranan penting dalam patofisiologi terjadinya preeklamsia. Respon autoimun bawaan dimediasi oleh sitokin dan produksi agonis autoantibodi terhadap *angiotensin II type-1 receptor* (AT1-AA). Pemahaman terhadap jalur patogenesis ini telah di coba di beberapa model hewan dalam hal

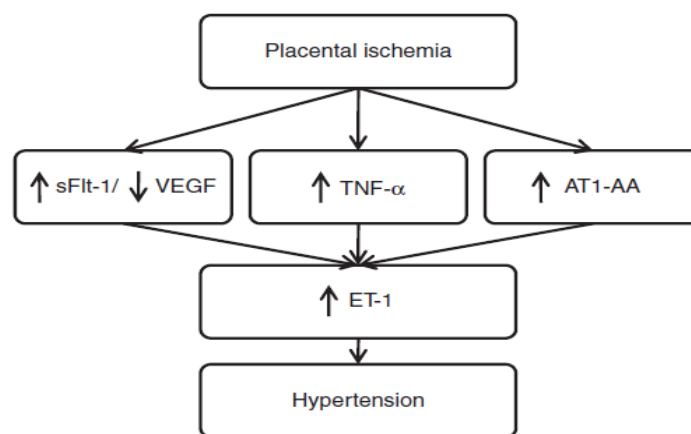
hipertensi dalam kehamilan dan ditemukan kaitan produksi endothelin-1 merupakan salah satu faktor utama dalam progresifitas preeklamsia. Salah satu sitokin inflamasi yang diketahui meningkat dalam sirkulasi pada wanita hamil dengan preeklamsia ialah tumor necrosis factor- α (TNF- α). Telah dibuktikan bahwa TNF- α tidak hanya meningkat pada preeklamsia tapi juga dalam sirkulasi *reduced uterine perfusion pressure* (RUPP) yang diinduksi pada model hewan percobaan (*rodent*). (George and Granger, 2011, LaMarca et al., 2008, Xia and Kellems, 2009)

Percobaan pada tikus yang hamil dengan pemberian infus TNF- α didapatkan terjadi peningkatan *mean arterial pressure* sebesar \pm 20mmHg, selain itu juga didapatkan peningkatan ekspresi preproendothelin di aorta, plasenta, dan jaringan ginjal pada tikus tersebut. Betul bahwa pemberian reseptor ET_A antagonis menghilangkan respon hipertensi dari efek infus dengan TNF- α . Lebih menarik lagi, pemberian infus TNF- α pada tikus virgin tidak memberikan efek terhadap peningkatan tekanan darah dan terhadap ekspresi preproendothelin. Hal ini mengungkapkan bahwa kehamilan memperkuat sensitisasi sirkulasi TNF- α . Data ini sesuai dengan penemuan-penemuan *in vitro* sebelumnya yang menunjukkan bahwa ekspresi endothelin-1 dari sel-sel endotel diregulasi oleh TNF- α . Apapun faktor tambahan yang ikut dalam *TNF α -induced hypentension* selama kehamilan, terlihat jelas bahwa endothelin memainkan peran penting pada jalur patogenesis ini. (LaMarca et al., 2005, George and Granger, 2011)

Dalam beberapa tahun terakhir telah ditemukan *angiotensin II type-1 receptor auto-antibody* (AT1-AA) yang murni berasal dari sirkulasi pasien dengan preeklamsia. AT1-AA telah dibuktikan menginduksi produksi oksigen *in-vitro* dan tampaknya terdapat korelasi langsung antara kadar AT1-AA dan sFlt-1 pada wanita preeklamsia. Produksi AT1-AA berhubungan langsung dengan iskemik plasenta melalui induksi dari TNF α dimana hal ini sesuai dengan terdapatnya *autoantibody* dalam sirkulasi kedua hewan percobaan yaitu tikus dengan RUPP dan tikus dengan infus TNF- α pada kadar yang mendekati dengan wanita dengan preeklamsia. Juga telah ditunjukkan bahwa pemberian AT1-AA pada tikus hamil meningkatkan *mean arterial pressure* sebesar 20%, dan dalam pemeriksaan kadar ekspresi jaringan preproendothelin menunjukkan peningkatan ekspresi, sehingga membuktikan bahwa aktivasi reseptor AT1 oleh AT1-AA memberikan peranan yang krusial dalam produksi endothelin-1 pada preeklamsia. Blok terhadap reseptor ET_A sepenuhnya menghilangkan respon hipertensi dari pemberian infus AT1-AA, dan sekali lagi menunjukkan bahwa endothelin-1 merupakan *central agent* dalam pathogenesis preeklamsia. (Dechend et al., 2003, George and Granger, 2011, LaMarca et al., 2008, LaMarca et al., 2005, Stepan et al., 2006)

Jumlah immunoreactive endothelin-1 dalam sirkulasi telah dibuktikan meningkat pada wanita hamil dengan preeklamsia. Bagaimanapun tidak terdapat perbedaan dalam kadar endothelin-1 pada trimester kedua kehamilan (beberapa bulan sebelum terjadi gejala klinis

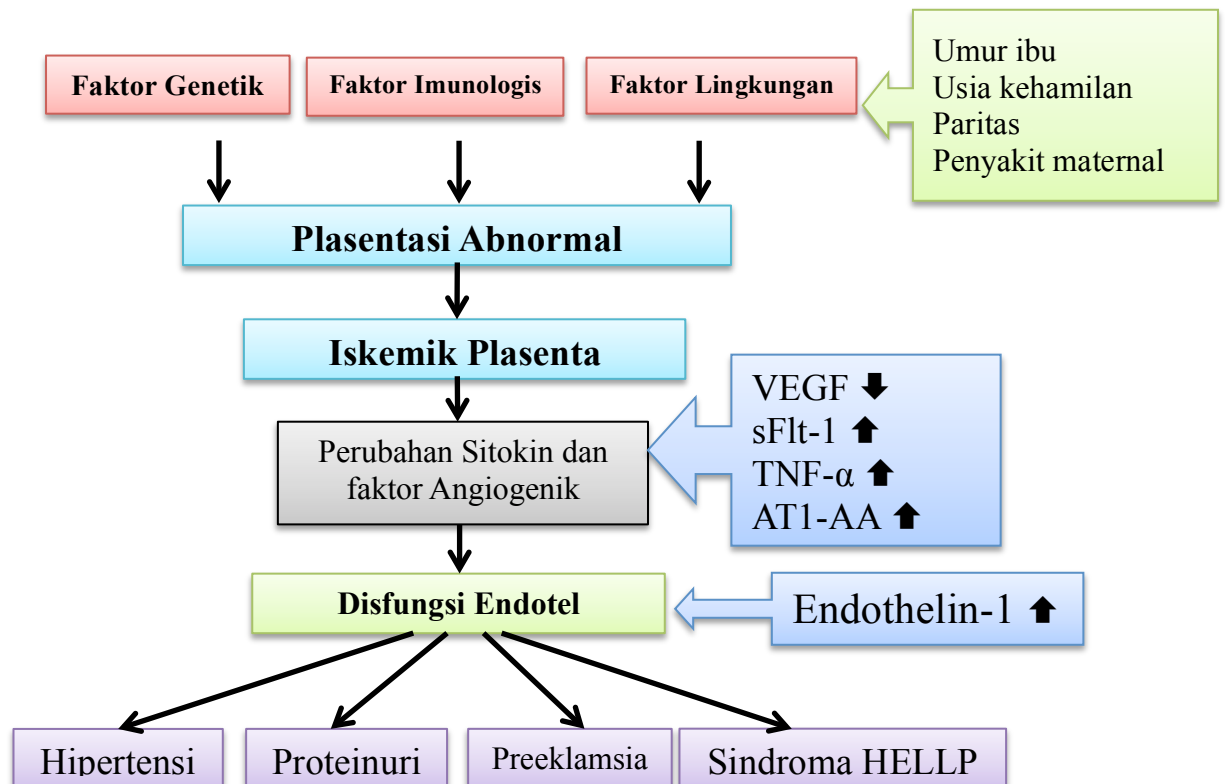
preeklamsia) dibandingkan dengan kehamilan normal. Dengan hasil tersebut diperkirakan endothelin-1 berkontribusi dalam terjadinya vasospasme pembuluh dalam pada preeklamsia, tapi tidak bisa mendukung bahwa endothelin-1 di awal kehamilan berperan sebagai faktor predisposisi dan etiologi. (Taylor et al., 2009)



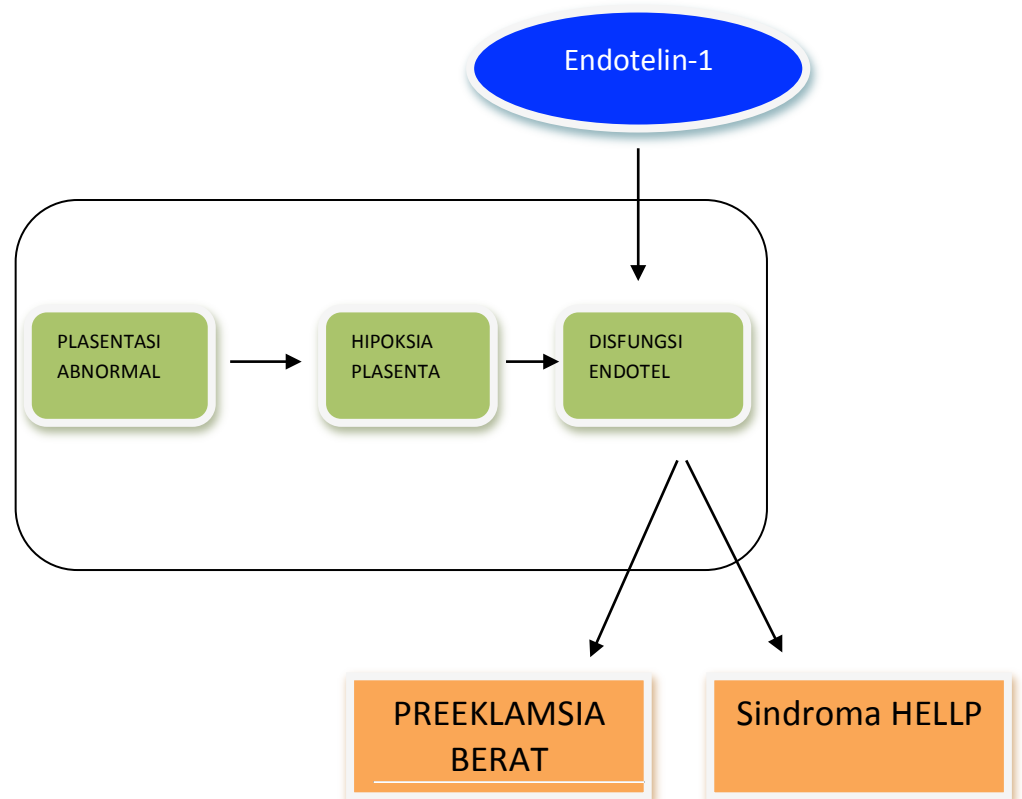
Gambar 2. Induksi ekspresi endothelin-1

Iskemik plasenta menginduksi ekspresi endothelin-1 melalui berbagai jalur. Sebagai respon terhadap iskemik plasenta, *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) meningkat dalam sirkulasi. Kadar TNF α dan AT1-AA dalam sirkulasi meningkat. Setiap jalur ini menyebabkan peningkatan produksi ET-1 yang menyebabkan hipertensi


D. Kerangka Teori

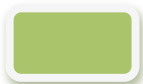


E. Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel bebas

 : Variabel Antara

 : Variabel Tergantung

F. Hipotesis Penelitian

1. Kadar serum Endothelin-1 pada penderita sindroma HELLP lebih tinggi dibandingkan dengan penderita preeklamsia berat.
2. Ada korelasi kadar serum Endothelin-1 dengan nilai *Mean arterial blood pressure* (MAP).
3. Ada korelasi kadar serum Endothelin-1 dengan nilai tekanan darah sistolik.
4. Ada korelasi kadar serum Endothelin-1 dengan nilai tekanan darah diastolik.
5. Ada korelasi kadar serum endothelin-1 dengan kadar ureum, kreatinin, SGOT, SGPT dan asam urat.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *Cross Sectional Study*.

B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di rumah sakit pendidikan di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNHAS Makassar yaitu di BLU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSKDIA St. Fatimah. Penelitian dilakukan pada bulan Juni 2013 – November 2013.

C. Bahan dan Alat

- a. Surat persetujuan mengikuti penelitian
- b. Lembar Kuisisioner
- c. Alat tulis
- d. Sphigmomanometer dan stetoskop
- e. Spuit 5 ml
- f. Botol penampungan urin
- g. Handschoen

- h. Tabung darah warna merah (serum)
- i. Label
- j. Timbangan berat badan

D. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Semua penderita preeklamsia berat dan sindroma HELLP di beberapa RS jejaring pendidikan di Makassar.

2. Sampel

Penderita preeklamsia berat dan sindroma HELLP dalam keadaan inpartu atau yang akan diterminasi kehamilannya di BLU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSKDIA St. Fatimah Makassar yang memenuhi kriteria inklusi dan menandatangani surat persetujuan.

3. Kriteria sampel

a. Kriteria Inklusi

1. Memenuhi kriteria preeklamsia berat dan sindroma HELLP sesuai dengan pedoman terapi di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNHAS/BLU RS. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, termasuk bila sudah terjadi pertumbuhan janin terhambat.
2. Kehamilan tunggal dan hidup
3. Usia kehamilan > 34 minggu

4. Pasien belum inpartu, inpartu atau kehamilan yang akan diterminasi.
 5. Tidak mempunyai riwayat penyakit hipertensi, diabetes mellitus, penyakit autoimun
- b. Kriteria eksklusi

Sampel darah lisis sehingga tidak dapat dilakukan pemeriksaan Endothelin-1

4. Besar sampel

Besar sampel sesuai dengan rancangan penelitian *Cross Sectional* dihitung dengan menggunakan rumus: (Madiyono et al., 2008)

$$n = 2 \left[\frac{(z\alpha + z\beta)s}{(X1 - X2)} \right]^2$$

Keterangan : n = Perkiraan masing-masing besar sampel

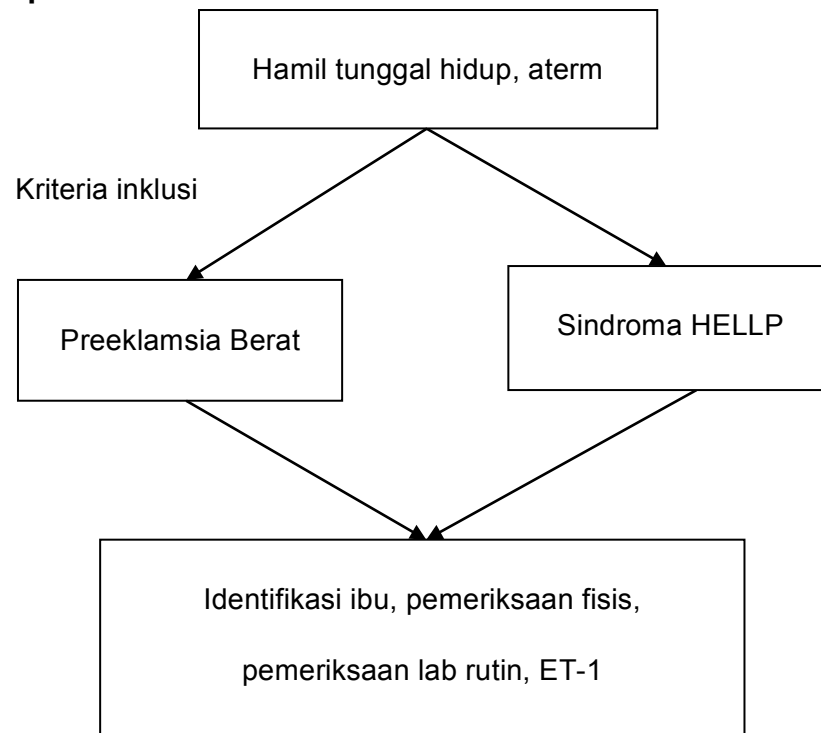
Z_{α} = Nilai Standar deviasi (1,96)

Z_{β} = Power = 0,842

Berdasarkan rumus di atas didapatkan jumlah sampel minimal 43 orang pasien untuk total sampel.

Subjek penelitian ini adalah semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang ditentukan berdasarkan *consecutive sampling* yakni berdasarkan urutan datang pasien.

5. Alur penelitian



6. Metode pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara *Consecutive Sampling*, yaitu anggota populasi yang memenuhi syarat inklusi diambil sebagai sampel sampai tercapai besar sesuai hasil perhitungan.

E. Metode Pengumpulan Data

1. Persiapan mengikuti penelitian

Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada penderita preeklamsia berat yang ikut serta dalam penelitian. Bila setuju

untuk ikut serta dalam penelitian, maka peserta menandatangani surat persetujuan yang telah disediakan.

2. Pengambilan data

Anamnesis dan pengisian kuesioner pada lembar yang telah disediakan, kemudian catat hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium pada lembar yang sediakan.

3. Cara kerja

- a. Dilakukan anamnesis terhadap ibu yang bersedia mengikuti penelitian ini dan telah mengisi surat persetujuan, data dicatat dalam lembar kuisisioner
- b. Dilakukan pemeriksaan fisik dan tanda-tanda vital (tekanan darah, nadi, suhu dan pernapasan)
- c. Dilakukan pemeriksaan laboratorium seperti darah rutin, kimia darah dan urin rutin.
- d. Sampel darah diambil sebanyak 5 CC dalam tabung berwarna merah (serum) kemudian disentrifuge selama \pm 15 menit untuk memisahkan serum. Serum digunakan untuk pemeriksaan kadar endothelin-1. Dan serum yang belum diperiksa disimpan di Laboratorium Prodia Makassar dalam lemari pendingin (deep freezer) dengan suhu -20°C .

F. Definisi Operasional

1. Preeklamsia berat adalah suatu sindroma pada kehamilan yang ditandai dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg pada umur kehamilan ≥ 20 minggu disertai dengan adanya proteinuria (++) atau lebih pada pemeriksaan kualitatif.
2. Sindroma HELLP jika terdapat hemolisis, peningkatan enzim hati dan penurunan trombosit. Klasifikasi sindroma HELLP ditentukan berdasarkan klasifikasi Tennese:
 - a. Kelas lengkap : Trombosit kurang 100.000/ml; LDH 600.000 IU/l atau lebih; AST 70 IU/l atau lebih.
 - b. Kelas tidak lengkap: Bila terdapat 1 atau 2 dari tanda-tanda diatas.
3. Kehamilan normal adalah kehamilan diatas usia 37 minggu dan dibawah 42 minggu dengan tekanan darah normal dengan janin tunggal hidup.
4. Usia kehamilan diatas 34 minggu, dihitung dari hari pertama haid terakhir yaitu berdasarkan rumus Naegele (Hari +7, bulan -3)
5. Berat lahir bayi: dalam ukuran gram.
6. Paritas ibu adalah jumlah anak yang viable (berat badan bayi > 1000 gram atau usia kehamian > 28 minggu) yang pernah dilahirkan baik lahir hidup ataupun lahir mati.

7. Kadar Endothelin-1 maternal adalah kadar Endothelin-1 dalam serum maternal melalui pengambilan darah dari v. antekubiti yang diukur dalam pemeriksaan ELISA satuan pg/ml

G. Pengolahan dan Penyajian Data

Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus dan dianalisis dengan komputer menggunakan program SPSS v20 Macintosh. Untuk membandingkan rerata kadar ET-1 pada 3 kelompok digunakan uji Oneway ANOVA. Untuk mengetahui hubungan kadar ET-1 dengan tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP digunakan uji korelasi *Pearson*, sedangkan uji korelasi *Spearman* digunakan mengetahui hubungan kadar ET-1 dengan kadar SPOT, SGPT, ureum, kreatinin dan asam urat.

H. Aspek Etis

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti telah meminta keterangan kelayakan etik (*Ethical Clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Pada setiap ibu yang akan diikutsertakan dalam penelitian ini:

1. Diberikan penjelasan latar belakang, maksud dan tujuan penelitian ini.
2. Diberikan kebebasan untuk memilih apakah bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak.
3. Kepada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta untuk mengisi lembaran informed consent.

4. Tetap diutamakan pelayanan dengan selalu mengindahkan etika yang berlaku.
5. Semua biaya pemeriksaan ditanggung oleh peneliti.

I. Personalia Penelitian

- Pelaksana : dr. Andrew Reinaldo Salindeho
- Pembantu pelaksana : Peserta PPDS Obgin FK Unhas
- Pembimbing utama : Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG (K)
- Pembimbing kedua : dr. Eddy Hartono, SpOG (K)
- Pembimbing statistik : Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, SpOG (K)

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama 6 bulan yaitu bulan Juni 2013 hingga bulan November 2013 di rumah sakit pendidikan Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNHAS Makassar yaitu di BLU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSKDIA St. Fatimah. Total sampel yang diperoleh adalah 80 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 45 penderita preeklamsia berat, 13 penderita sindroma HELLP dan 22 orang dengan kehamilan normal.

1. Karakteristik sampel

Karakteristik umum sampel penelitian berdasarkan umur, paritas, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar hemoglobin, kadar leukosit, kadar trombosit dan berat bayi baru lahir dapat dilihat pada tabel 1.

Pada tabel 1 tampak bahwa rata-rata variabel, umur paritas, kadar hemoglobin antara ketiga kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Walaupun rerata berat lahir bayi penderita sindroma HELLP dan preeklamsia berat lebih rendah dibandingkan berat lahir bayi pada ibu hamil normal namun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan

bermakna ($p=0,06$). Sedangkan pada karakteristik tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP (*mean arterial blood pressure*) pada kelompok preeklamsia berat dan sindroma HELLP lebih tinggi dari kelompok ibu hamil normal dan secara statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,00$). Pada penelitian ini tampak peningkatan kadar leukosit yang bermakna secara statistik ($p=0,00$) dan penurunan kadar trombosit yang bermakna ($p=0,00$) pada kelompok preeklamsia berat dan sindroma HELLP dibandingkan dengan ibu hamil normal.

Tabel 1. Distribusi karakteristik sampel penelitian

Variabel	Kehamilan Normal (n = 22)	Preeklamsia Berat (n = 45)	Sindroma HELLP (n = 13)	p
Usia (tahun)	27,9 ± 5,9	29,6 ± 7,3	27,5 ± 7,8	0,51
Paritas	2,0 ± 1,5	2,36 ± 1,8	2,0 ± 1,2	0,63
TD sistolik (mmHg)	115,0 ± 9,1	176 ± 20,8	174,62 ± 17,6	0,00
TD diastolik (mmHg)	75,0 ± 5,1	110,4 ± 7,9	112,3 ± 7,2	0,00
MAP (mmHg)	88,0 ± 5,9	132,27 ± 10,5	132,77 ± 9,4	0,00
Hemoglobin (g/dl)	10,65 ± 1,1	11,5 ± 1,8	11,1 ± 1,9	0,12
Lekosit (u/l)	10554,5 ± 2873,1	15172,4 ± 6029,9	19802,3 ± 8740,3	0,00
Trombosit (u/l)	294318,2 ± 51698,2	267666,7 ± 94957,8	96076,9 ± 71067,4	0,00
Berat bayi baru lahir (gram)	3004,5 ± 341,89	2719,6 ± 705,6	2509,6 ± 598,0	0,06

2. Perbandingan kadar serum endothelin-1 pada kehamilan normal, preeklamsia berat dan sindroma HELLP

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar endothelin-1 pada sampel darah serum ibu hamil normal, preeklamsia berat dan sindroma HELLP. Reagen kit yang digunakan untuk pemeriksaan Human Endothelin-1 adalah produk R&D System, Minneapolis. Hasil yang didapatkan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan kadar serum endothelin-1 pada kehamilan normal, preeklamsia berat dan sindroma HELLP

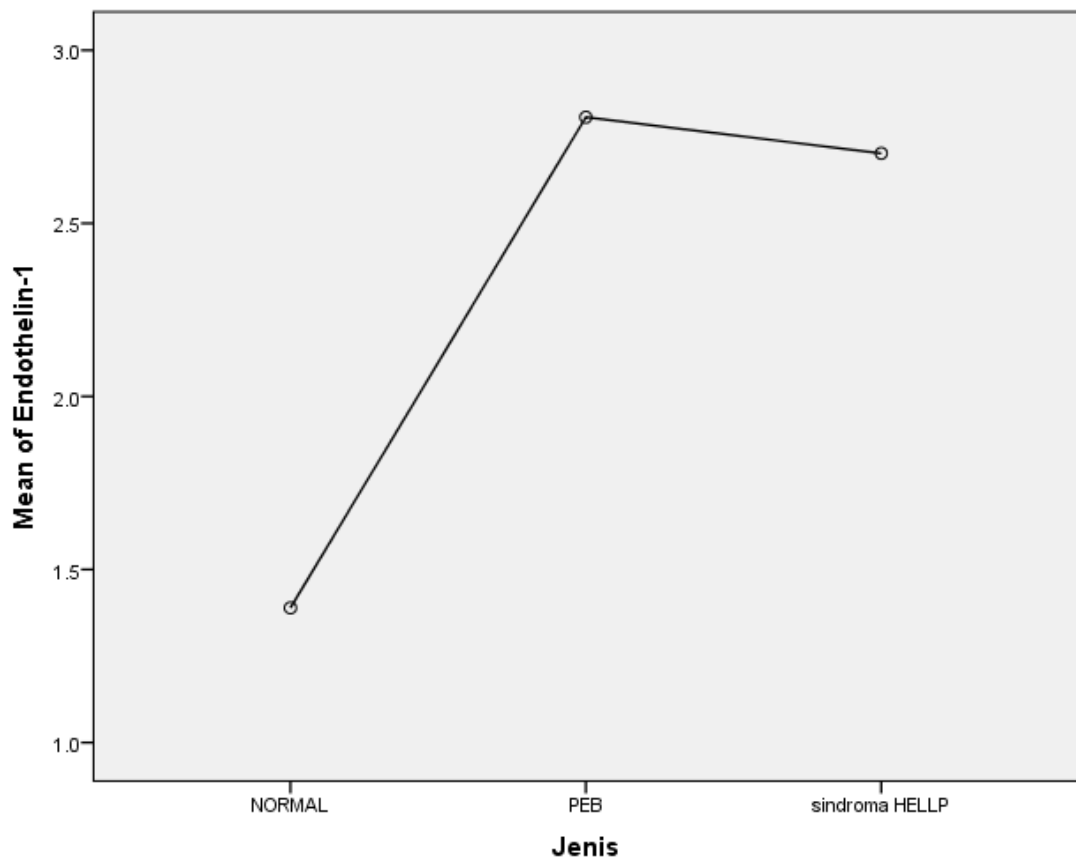
	Kehamilan Normal (n=22) Mean (SD)	Preeklamsia Berat (n=45) Mean (SD)	Sindroma HELLP (n=13) Mean (SD)	OneWay Anova
Endothelin-1 (pg/ml)	1,39 (0,56) ^a	2,81 (1,38) ^b	2,70 (0,79) ^b	P=0,000

Keterangan : *Superscript* yang sama pada baris yang sama uji LSD tidak berbeda bermakna ($p>0,05$), sedangkan *superscript* yang berbeda uji LSD berbeda bermakna ($p<0,05$)

Uji statistik menunjukkan kadar serum endothelin-1 pada penderita preeklamsia berat dan sindroma HELLP berbeda bermakna secara statistik daripada kelompok ibu dengan kehamilan normal ($p<0,05$). Namun antara kelompok penderita sindroma HELLP dan preeklamsia berat tidak ada perbedaan yang bermakna ($p>0,05$).

Grafik 1 menunjukkan rerata kadar serum endothelin-1 sedikit lebih tinggi pada kelompok penderita preeklamsia berat daripada sindroma HELLP, namun perbedaaan ini tidak bermakna secara statistik. Sedangkan kadar endothelin-1 pada kedua kelompok tersebut lebih tinggi dari kehamilan normal, dan menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Grafik 1. Perbedaan kadar serum endothelin-1 antara kelompok sindroma HELLP, preeklamsia berat dan kehamilan normal



3. Korelasi antara kadar serum endothelin-1 dan tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP (*mean arterial pressure*).

Untuk menilai korelasi antara kadar serum endothelin-1 dengan tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP maka dilakukan uji korelasi *Pearson* yang terlihat pada tabel 3. Pada tabel 3 tampak bahwa ada korelasi linear positif antara kadar serum endothelin-1 dengan tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP

Tabel 3. Korelasi antara kadar serum endothelin-1 dan tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP

Korelasi variabel (n=80)	Koefisien Korelasi	Kemaknaan
Endothelin-1 vs Sistolik	r=0,45	p=0,00
Endothelin-1 vs Diastolik	r=0,47	p=0,00
Endothelin-1 vs MAP	r=0,48	p=0,00
Uji korelasi Pearson		

4. Korelasi antara kadar serum endothelin-1 dan nilai asam urat, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin pada penderita preeklamsia berat dan sindroma HELLP.

Untuk menganalisis korelasi antara kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia berat dan sindroma HELLP dengan nilai asam urat, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin maka dilakukan uji korelasi *Spearman* yang terlihat pada tabel 5. Pada tabel 5 terlihat bahwa setelah dilakukan uji

korelasi terhadap masing-masing subjek penelitian, ditemukan korelasi linear positif antara kadar serum endothelin-1 dengan kadar asam urat pada penderita preeklamsia berat dengan nilai $p < 0,05$. Pada penderita sindroma HELLP ditemukan korelasi linear positif antara kadar serum endothelin-1 dengan nilai ureum, dengan nilai $p < 0,05$.

Tabel 4. Korelasi antara kadar serum endothelin-1 dan nilai asam urat, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin pada penderita preeklamsia berat dan sindroma HELLP

	ET-1 pada Preeklamsia Berat (n=45)		ET-1 pada Sindroma HELLP (n=13)	
	r	P	r	p
Asam urat	0,33	0,02	0,31	0,29
SGOT	0,18	0,21	0,33	0,27
SGPT	0,16	0,27	0,25	0,40
Ureum	0,24	0,11	0,57	0,03
Kreatinin	0,19	0,18	0,54	0,05

Uji Korelasi Spearman

B. Pembahasan

Pada penelitian ini tampak bahwa karakteristik umur, paritas dan kadar hemoglobin subjek penelitian tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga variabel tersebut tidak mempengaruhi hasil analisis antara ketiga kelompok yang diteliti.

Tekanan darah sistolik dan diastolik, serta MAP menunjukkan perbedaan yang bermakna diantara kelompok preeklamsia berat dan sindroma HELLP terhadap kelompok ibu hamil normal. Hal ini dapat dimengerti karena pada preeklamsia berat dan sindroma HELLP telah terjadi kerusakan endotel pembuluh darah yang berdampak pada meningkatnya tekanan darah sistolik maupun diastolik.

Perbedaan kadar trombosit yang bermakna antara ketiga kelompok dapat dimengerti karena pada sindroma HELLP terjadi penurunan kadar trombosit yang rendah merupakan salah satu kriteria diagnosis sindroma HELLP. Namun antara kelompok preeklamsia berat dan kehamilan normal tidak tampak adanya penurunan kadar trombosit.

Perbedaan kadar leukosit yang bermakna antara ketiga kelompok subjek penelitian dapat dimengerti karena pada proses preeklamsia terjadi peningkatan sitokin proinflamasi. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan inflamasi dengan kejadian preeklamsia.

Pada beberapa dekade terakhir dengan meningkatnya bukti-bukti penelitian yang mendukung hipotesis bahwa kerusakan (*injury*) sel

endothelial dan gangguan fungsi sel endothelial adalah faktor yang penting dalam patogenesis preeklamsia. Peningkatan kadar plasma fibronektin, gangguan aktivasi *tissue* plasminogen dan keseimbangan plasminogen aktivator, dan gangguan Tromboxane A₂ (TXA₂) atau Prostaglandin (PGI₂) mengarahkan kepada kerusakan endothelial. Dimana bukti langsung dapat terlihat pada karakteristik morfologi ginjal pada preeklamsia yaitu glomerular endotheliosis.

Pada penelitian ini didapatkan kadar serum endothelin-1 pada ibu hamil normal (1,39) berbeda bermakna ($p < 0,05$) dengan kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia berat (2,81) dan sindroma HELLP (2,70). Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya bahwa pada preeklamsia secara umum terjadi disfungsi sel endothelial. (Adam et al., 1997) Mekanisme peningkatan kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia masih belum diketahui secara pasti, tapi terdapat beberapa teori yang dapat menjelaskan mekanisme tersebut. Pertama, endothelin pada dasarnya merupakan faktor yang berperan lokal pada sambungan endothelium dan lapisan otot polos, oleh karena itu gangguan dan kerusakan pada daerah ini dapat menyebabkan bocornya endothelin dari lokal ke aliran darah sistemik yang kemudian meningkatkan tekanan darah perifer. Kedua, produksi abnormal endothelin dari endothelium yang rusak dapat menjadi mekanisme primer dari peningkatan kadar endothelin lokal dan di aliran darah sistemik. Ketiga, peningkatan produksi endothelin dari plasenta atau jaringan janin pada preeklamsia atau peningkatan difusi

ke sirkulasi maternal dapat menerangkan kadar endothelin yang meningkat pada preeklamsia.(Usuki et al., Jun1990).

Penelitian oleh Nova A, dkk menemukan bahwa kadar endothelin-1 pada preeklamsia dengan hemolisis, peningkatan enzim hati, dan kadar trombosit yang rendah (sindroma HELLP) lebih tinggi dibandingkan preeklamsia saja tanpa ada tanda-tanda dari sindroma HELLP. Pada penelitian tersebut dijelaskan bahwa perbedaan nilai tersebut mungkin disebabkan pada sindroma HELLP kerusakan sel endothelial jauh lebih berat. (Nova et al., Sep 1991) Namun pada penelitian ini, kami menemukan rata-rata (*mean*) kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia berat (2,81) sedikit lebih tinggi dibandingkan pada kelompok sindroma HELLP (2,70) dengan $p>0,05$, hal ini menunjukkan bahwa pada kedua kelompok terjadi disfungsi endotel yang sama beratnya. Selain itu, perbedaan ini mungkin disebabkan sampel penelitian kami ($n=13$) lebih banyak dibandingkan penelitian yang dilakukan oleh Nova A, dkk ($n=4$).

Dari uraian diatas, nampak proses angiogenesis dan disfungsi endotel antara kelompok preeklamsia berat dan sindroma HELLP sama beratnya, terbukti dari kadar serum endothelin-1 yang tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok tersebut.

Pada korelasi antara kadar serum endothelin-1 dan tekanan darah sistolik, distolik dan MAP (*mean arterial pressure*) menunjukkan korelasi linear positif dengan tekanan darah sistolik ($r=0,45;p=0,00$) dan diastolik ($r=0,47;p=0,00$) juga pada MAP($r=0,48;p=0,00$). Artinya bahwa setiap

peningkatan kadar serum endothelin-1 akan berdampak pada peningkatan tekanan darah sistolik maupun diastolik juga MAP. Hal ini sesuai dengan penelitian Shaarawy dan Abdel-Magid dimana pelepasan endothelin-1 meningkatkan keparahan penyakit dan meningkatkan *mean arterial pressure*.(Shaarawy and Abdel-Magid, 2000) Disfungsi endotel merupakan suatu keadaan patologis sistemik dari endothelium yang dapat diartikan dengan ketidakseimbangan (*imbalance*) antara substansi vasodilatasi dan vasokonstriksi yang diproduksi oleh endothelium. (Deanfielda et al., 2005) Endothelin-1 merupakan peptida vasoaktif yang poten dimana konsentrasinya meningkat pada preeklamsia. Endothelin-1 telah dibuktikan dapat menginduksi vasokonstriksi melalui reseptor ET-A, yang telah terbukti berkontribusi dalam hipertensi pada preeklamsia. Dan antagonis dari ET-A reseptor juga telah terbukti baik pada beberapa model binatang dengan hipertensi dalam kehamilan dan tetap merupakan hal yang menarik untuk intervensi farmakologi dalam preeklamsia. (Tam Tam et al., 2011, George and Granger, 2011)

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif antara kadar serum endothelin-1 preeklamsia berat dengan kadar asam urat ($r=0,33;p=0,02$) sebagai petanda progresifitas preeklamsia. Metabolisme purin menghasilkan asam urat yang bebas difiltrasi di glomerulus, dimana sekitar 90% reabsorpsi proksimal dari beban filtrasi. Kadar serum asam urat turun 25% pada awal kehamilan karena terjadi penurunan reabsorpsi tubular tetapi meningkat ke konsentrasi seperti keadaan tidak hamil

hingga usia kehamilan aterm. Pada keadaan preeklamsia, *hyperuricemia* adalah salah satu tanda awal dan berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit. Bagaimanapun hasil tersebut harus ditafsirkan dengan hati-hati mengingat fluktuasi diurnal kadar serum asam urat, dimana kadar lebih tinggi pada kehamilan multifetal dan cukup bervariasi dalam kehamilan normotensif. Oleh karena itu penggunaan kadar asam urat serum dalam mendiagnosis preeklamsia sangat terbatas. (Smith and Davidson, 2007)

Peningkatan kadar asam urat pada penderita preeklamsia berat dihubungkan dengan penurunan aliran darah ginjal yang merangsang reabsorpsi urat. Setiap hal yang menyebabkan penurunan filtrasi glomerulus, ekskresi tubulus atau meningkatnya reabsorpsi akan menyebabkan peningkatan asam urat. Meningkatnya asam urat telah terbukti memprediksi berkembangnya insufisiensi ginjal pada orang dengan fungsi ginjal normal. Kenaikan asam urat turut menyebabkan disfungsi endotel dan meningkatnya stres oksidatif dalam glomerulus dan tubulointerstitium dengan peningkatan remodeling fibrosis ginjal terkait dan hal ini merupakan proaterosklerotik dan proinflamasi. Ini akan memiliki efek langsung pada suplai vaskular pembuluh darah besar, khususnya arteriol aferen. Glomeruli juga akan dipengaruhi melalui efek asam urat pada endotelium glomerulus dengan disfungsi endotel akibat stres oksidatif dan menyebabkan remodeling glomerulus. Sehingga dapat dipastikan bahwa efek peningkatan kadar asam urat pada penderita

preeklamsia merupakan akibat sekunder dari suatu kerusakan tubulus oleh karena vasokonstriksi pembuluh darah ginjal dan iskemia, dimana endothelin-1 sebagai agen vasokonstriktor sangat berperan dalam mekanisme ini. (Johnson et al., 2003)

Pada penderita sindroma HELLP didapatkan korelasi positif yang bermakna dengan kadar ureum ($r=0,57;p=0,03$). Sama dengan kadar asam urat, kadar ureum pada sindroma HELLP juga meningkat. Keadaan ini disebabkan oleh hipovolemia, maka aliran darah ginjal menurun, mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus, sehingga menurunnya sekresi ureum, disertai peningkatan ureum. (KIMYA et al., 1999, Slowinski et al., 2002) Selain itu disfungsi endotel juga akan menyebabkan ketidakseimbangan antara *Endothelial Derived Contracting Factors* (Endothelin-1) dan *Endothelial Derived Relaxing Factors* (Nitrit Oksida dan Prostaglandin), yang akan bermanifestasi sebagai hipertensi. Disfungsi endotel juga mengganggu homeostasis, trombositopenia, edema di hati dan berdampak pada penurunan fungsi glomerulus ginjal. (Johnson et al., 2003, Slowinski et al., 2002)

Serum ureum merupakan pengganti akurat untuk *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Meskipun GFR akan mempengaruhi kadar ureum darah, faktor-faktor lain seperti reabsorpsi tubular, asupan protein dan metabolisme protein di hepar merupakan variabel pengacau (*confounding*). Kadar ureum harus diinterpretasikan sesuai dengan kadar referensi pada kehamilan, tetapi setiap tingkat serum ureum lebih besar

dari 4.5 mmol, pemeriksaan lebih lanjut pada fungsi ginjal harus dilakukan. Kadar ureum lebih berguna secara klinis jika GFR berkurang. Jika penurunan GFR disebabkan dehidrasi atau obstruksi saluran kemih, kadar ureum akan sedikit meningkat dibandingkan dengan kadar kreatinin karena laju aliran urin rendah di tubulus distal. (Smith and Davidson, 2007)

Salah satu hipotesis penelitian ini adanya korelasi kadar serum endothelin-1 dengan kadar fungsi hati yaitu SGOT dan SGPT. Pada penelitian ini kami tidak dapatkan adanya korelasi antara kadar serum endothelin-1 dengan nilai SGOT dan SGPT baik pada penderita preeklamsia berat maupun sindroma HELLP, hal ini menggambarkan bahwa endothelin-1 hanya berperan pada disfungsi endotel sehingga tidak mempengaruhi fungsi hati (SGOT dan SGPT).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia berat dan sindroma HELLP lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan normal.
2. Tidak ada perbedaan kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia berat dan sindroma HELLP.
3. Kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia berat dan sindroma HELLP berhubungan dengan kenaikan tekanan darah sistolik, diastolik dan *mean arterial pressure*.
4. Peningkatan kadar serum endothelin-1 pada preeklamsia berat berhubungan dengan peningkatan kadar asam urat.
5. Peningkatan kadar serum endothelin-1 pada sindroma HELLP berhubungan dengan peningkatan kadar ureum.
6. Tidak ada hubungan kadar serum endothelin-1 dengan kadar SGOT dan SGPT.

B. Saran

1. Diperlukan penelitian serupa yang dilakukan terhadap onset klinis penyakit ini untuk lebih mengungkap patomekanisme yang berbeda antara onset dini dan onset lambat.
2. Diperlukan penelitian lain untuk mengevaluasi faktor lain yang mempengaruhi derajat disfungsi endotel pada penderita preeklamsia berat dan sindroma HELLP

DAFTAR PUSTAKA

- ADAM, B., ALPER, T., BEDIR, A. & TALU, C. 1997. Plasma Endothelin Levels in Preeclampsia and Eclampsia. *J Matern Fetal Invest*, 7.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS 2002. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia *Practice Bulletin No. 33*.
- ANGERIO, A. D. 2000. Endothelin-Mediated Preeclampsia at High Altitude. *Crit Care Nurs Q*, 23, 73-78.
- BUSSEN, S., SÜTTERLIN, M. & STECK, T. 1999. Plasma endothelin and big endothelin levels in women with severe preeclampsia or HELLP-syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 262, 113–119.
- CUNNINGHAM, F. G., LEVENO, K. J., BLOOM, S. L., HAUTH, J. C., ROUSE, D. J. & SPONG, C. Y. 2010. Pregnancy Hypertension. *Williams Obstetrics*. 23 ed.: McGraw Hill.
- DEANFIELDA, J., DONALDA, A., FERRIB, C., GIANNATTASIOC, C., HALCOXA, J., HALLIGAND, S., LERMAND, A., MANCIAC, G., OLIVERE, J. J., PESSINAF, A. C., RIZZONIG, D., ROSSIF, G. P., SALVETTIH, A., SCHIFFRINI, E. L., TADDEIH, S. & WEBBE, D. J. 2005. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*, 23, 7-17.
- DECHEND, R., VIEDT, C., MÜLLER, D. N., UGELE, B., BRANDES, R. P., WALLUKAT, G., PARK, J.-K., JANKE, J., BARTA, P., THEUER, J., FIEBELER, A., HOMUTH, V., DIETZ, R., HALLER, H., KREUZER, J. & LUFT, F. C. 2003. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation*, 107, 1632-9.
- DEKKER, G. & SUKCHAROEN, N. 2004. Etiology of Preeclampsia: An Update. *J Med Assoc Thai* 87.
- DEKKER, G. A. & SIBAI, B. M. 1998. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol*, 179, 1359-75.

- DJAJAKUSLI, A. & MANOE, I. M. 2005. Preeklamsia berat dan eklamsia di RS.dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar periode 2001-2003. *PIT POGI XV*. Batam.
- GEORGE, E. M. & GRANGER, J. P. 2011. Endothelin: Key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens*, 24, 964-969.
- GRANGER, J. P., ALEXANDER, B. T., LLINAS, M. T., BENNETT, W. A. & KHALIL, R. A. 2001. Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia Linking Placental Ischemia With Endothelial Dysfunction. *Hypertension*, 28, 718-722.
- GRIMSHAW, M. J., NAYLOR, S. & BALKWILL, F. R. 2002. Endothelin-2 is a hypoxia-induced autocrine survival factor for breast tumor cells. *Mol Cancer Ther*, 14, 1273-81.
- JOHNSON, R. J., KANG, D.-H., FEIG, D., KIVLIGHN, S., KANELIS, J., WATANABE, S., TUTTLE, K. R., RODRIGUEZ-ITURBE, B., HERRERA-ACOSTA, J. & MAZZALI, M. 2003. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*, 41, 1183-1190.
- KELOMPOK KERJA PENYUSUNAN HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN 2005. *Pedoman Pengelolaan Hipertensi dalam Kehamilan di Indonesia*, Himpunan Kedokteran Feto Maternal POGI.
- KIMYA, Y., CENGIZ, C., OZAN, H., BÜYÜKUYSAL, L., AYDIN, S. & TATLIKAZAN, S. 1999. The Role of Plasma Endothelin-1 in Preeclampsia. *Tr. J. of Medical Sciences*, 29, 21-24.
- LAMARCA, B., SPEED, J., FOURNIER, L., BABCOCK, S. A., BERRY, H., COCKRELL, K. & GRANGER, J. P. 2008. Hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor-alpha blockade. *Hypertension*. 2008 Dec;52(6):1161-7. *Epub 2008 Nov 3.*, 52, 1161-7.
- LAMARCA, B. B. D., COCKRELL, K., SULLIVAN, E., BENNETT, W. & GRANGER, J. P. 2005. Role of Endothelin in Mediating Tumor Necrosis Factor-Induced Hypertension in Pregnant Rats. *Hypertension*, 46, 82-86.
- MADIYONO, B., MZ, S. M., SUDIGDOSASTROASMORO, BUDIMAN, I. & PURWANTO, S. H. 2008. Perkiraan Besar Sampel. In: SASTROASMORO, S. & ISMAEL, S. (eds.) *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 3rd ed. Jakarta: Sagung Seto.

- MASAKI, T. 1989. The discovery, the present state and the future prospects of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 13, S1-S4.
- NOORI, M., SAVVIDOU, M. & WILLIAMS, D. 2007. Endothelial factors. *In: LYALL, F. & BELFORT, M. (eds.) Pre-eclampsia : Etiology and Clinical Practice*. New York: Cambridge University Press.
- NORTH, R. A. 2007. Classification and diagnosis of pre-eclampsia. *In: LYALL, F. & BELFORT, M. (eds.) Pre-eclampsia : Etiology and Clinical Practice*. New York: Cambridge University Press.
- NOVA, A., SIBAI, B., BARTON, J., MERCER, B. & MITCHELL, M. Sep 1991. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 165, 724-7.
- REDMAN, C. W. G., SARGENT, I. L. & ROBERTS, J. M. 2009. Immunology of Normal Pregnancy and Preeclampsia. *In: LINDHEIMER, M. D., ROBERTS, J. M. & CUNNINGHAM, F. G. (eds.) Chesley's hypertensive disorders in pregnancy / edited by. 3 ed.: Elsevier*.
- ROBERTS, J. 2007. Pre-eclampsia a two-stage disorder: what is the linkage? Are there directed fetal/placental signals? *In: LYALL, F. & BELFORT, M. (eds.) Pre-eclampsia : Etiology and Clinical Practice*. New York: Cambridge University Press.
- ROBERTS, J. M. & FUNAI, E. F. 2009. Pregnancy-Related Hypertension. *In: CREAMY, R. K., RESNIK, R., IAMS, J. D., MOORE, T. R. & LOCKWOOD, C. J. (eds.) Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine : principles and practice*. 6 ed. Philadelphia: Saunders.
- ROBERTS, J. M. & LAIN, K. Y. 2002. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*, 23, 359-72.
- ROESHADI, R. H. 2004. Sindroma HELLP. *In: HARIADI, R. (ed.) Ilmu Kedokteran Fetomaternal*. Himpunan Kedokteran Fetomaternal POGI.
- SAIFUDDIN, A. B., ADRIAANSZ, G., WIKNYOSASTRO, G. & WASPODO, D. (eds.) 2001. *Buku acuan nasional pelayanan kesehatan maternal dan neonatal*, Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- SHAARAWY, M. & ABDEL-MAGID, A. 2000. Plasma endothelin-1 and mean arterial pressure in the prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 28, 105-11.

- SIBAI, B. M. 2004. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *Obstet Gynecol*, 103, 981-91.
- SLOWINSKI, T., NEUMAYER, H.-H., THOMAS STOLZE, GOSSING, G., HALLE, H. & HOCHER, B. 2002. Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci*, 103, 446s-449s.
- SMITH, M. C. & DAVIDSON, J. M. 2007. The kidney and preeclampsia. In: LYALL, F. & BELFORT, M. (eds.) *Pre-eclampsia: Etiology and Clinical Practice*. New York: Cambridge.
- STEPAN, H., FABER, R., WESSEL, N., WALLUKAT, G., SCHULTHEISS, H.-P. & WALTHER, T. 2006. Relation between circulating angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in the pathogenesis of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2424-7. Epub 2006 Mar 28, 91, 2424-7.
- STONE, J. L. & LOCKWOOD, C. J. 1994. Risk Factors for Severe Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 83, 357-361.
- TAM TAM, K. B., GEORGE, E., COCKRELL, K., ARANY, M., SPEED, J., MARTIN, J. N., LAMARCA, B. & GRANGER, J. P. 2011. Endothelin type A receptor antagonist attenuates placental ischemia-induced hypertension and uterine vascular resistance. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 204, 330 e331-334.
- TAYLOR, R. N., DAVIDGE, S. T. & ROBERTS, J. M. 2009. Endothelial Cell Dysfunction and Oxidative Stress. In: LINDHEIMER, M. D., ROBERTS, J. M. & CUNNINGHAM, F. G. (eds.) *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 3 ed.: Elsevier.
- USUKI, S., SAITOH, T., SAWAMURA, T., SUZUKI, N., SHIGEMITSU, S., YANAGISAWA, M., GOTO, K., ONDA, H., FUJINO, M. & MASAKI, T. Jun1990. Increased maternal plasma concentration of endothelin-1 during labor pain or on delivery and the existence of a large amount of endothelin-1 in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol*, 4, 85-97.
- VANWIJK, M. J., KUBLICKIENE, K., BOER, K. & VANBAVEL, E. 2000. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res*, 47, 38-48.
- WHO 2005. World Health report : Make every mother and child count. *World Health Org*. Geneva: World Health Organization.

WORKING GROUP ON RESEARCH ON HYPERTENSION DURING PREGNANCY 2001. *Report of the working group on research on hypertension during pregnancy*, National Institutes of Health.

XIA, Y. & KELLEMS, R. E. 2009. Is preeclampsia an autoimmune disease? *Clin Immunol*, 133, 1-12.

YANAGISAWA, M., KURIHARA, H., KIMURA, S., TOMOBE, Y., KOBAYASHI, M., MITSUI, Y., YAZAKI, Y., GOTO, K. & MASAKI, T. 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332, 411-5.

YOUNG, B. C., LEVINE, R. J. & KARUMANCHI, S. A. 2010. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*, 5, 173–92.

ZIKOVIC, M. C., HU, C., BARTON, A., SADOVSKY, Y., DESOYE, G., LANG, U. & NELSON, D. M. 2007. Endothelin-1 attenuates apoptosis in cultured trophoblasts from term human placentas. *Reprod Sci*, 14, 430-439.

LAMPIRAN 1. NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN

Selamat pagi ibu, saya dr. Andrew melakukan penelitian tentang darah tinggi yang disebabkan kehamilan atau keracunan kehamilan.

Apakah tujuan penelitian ini?

Perlu Ibu ketahui, kejadian darah tinggi yang disebabkan kehamilan sering sekali terjadi di Indonesia dan merupakan salah satu penyebab banyaknya kematian ibu dan bayi baru lahir. Penyakit yang dikenal masyarakat sebagai "keracunan kehamilan" ini ditandai oleh naiknya tekanan darah (darah tinggi) pada saat hamil dan didapatkannya protein dalam air kemih ibu hamil. Penyakit ini dapat menyebabkan kejang pada ibu hamil bahkan sampai hilangnya kesadaran (koma). Hingga saat ini, penyebab penyakit ini belum jelas diketahui dan belum ada cara pemeriksaan yang tepat untuk mengetahui lebih awal mengenai terjadinya keracunan kehamilan membakat.

Karena itu kami bermaksud mengadakan penelitian yang berjudul: Hubungan faktor-faktor resiko dan kadar endothelin-1 pada pasien preeklamsia berat dan sindroma hellp.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko dan kadar endothelin-1 yang diduga berperan pada terjadinya gejala keracunan kehamilan membakat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan mekanisme terjadinya penyakit ini dan diharapkan dapat dipakai untuk memperkirakan kemungkinan hasil luaran kehamilan yang

buruk akibat keracunan kehamilan yang membahayakan. Bila mekanisme dan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya keracunan kehamilan membahayakan dapat diketahui, diharapkan upaya pencegahan dan penanganan yang tepat dapat dilakukan.

Kami sangat mengharapkan ibu bersedia untuk ikut dalam penelitian ini, dan bila bersedia diharapkan dapat memberikan persetujuan secara tertulis. Keikutsertaan ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, oleh karena itu ibu berhak untuk menolak atau mengundurkan diri tanpa risiko kehilangan hak untuk mendapat pelayanan kesehatan di rumah sakit ini.

Apa saja yang akan dilakukan pada penelitian ini, kemungkinan risiko ataupun keuntungan yang akan didapat bila berpartisipasi ?

Kalau ibu setuju untuk berpartisipasi, maka kami akan menanyakan beberapa hal, antara lain data pribadi ibu serta riwayat kehamilan. Kami juga akan melakukan beberapa pemeriksaan antara lain pemeriksaan tekanan darah, pemeriksaan kehamilan, dan pemeriksaan laboratorium untuk memeriksa darah dan air kemih.

Tindakan pengambilan darah dan air kemih untuk diperiksa di laboratorium merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan di rumah sakit untuk ibu – ibu yang akan melahirkan. Tindakan pengambilan darah dan air kemih tidak akan membahayakan atau memperberat kondisi ibu

maupun bayi yang akan lahir. Setelah itu dilakukan penimbangan BB bayi dengan alat timbangan bayi yang biasa dipakai.

Hasil penelitian ini akan sangat bermanfaat bagi kaum ibu yang menderita penyakit keracunan kehamilan. Demikian juga ilmu pengetahuan akan memperoleh manfaat dengan diketahuinya kadar endothelin-1 pada kejadian keracunan kehamilan. Karena itu kami akan sangat menghargai keikutsertaan dan kepedulian ibu terhadap pengembangan ilmu kedokteran.

Bagaimana jika terjadi perselisihan antara subyek - peneliti ?

Pada penelitian ini, pemeriksaan laboratorium berupa pengambilan darah dan air kemih merupakan pemeriksaan rutin yang memang harus dijalani oleh ibu yang akan melahirkan di rumah sakit. Oleh karena itu kami tidak meminta biaya tambahan, sehingga bila ibu berselisih pendapat dengan kami, maka tidak ada pihak yaitu ibu ataupun kami yang dirugikan.

Bagaimana jika tidak ingin berpartisipasi atau ingin mengundurkan diri?

Sekali lagi perlu ibu ketahui, bahwa keikutsertaan ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga ibu mempunyai hak untuk menolak ikut dalam penelitian ini. Demikian juga bila terjadi hal-hal yang tidak memungkinkan ibu untuk terus ikut dalam penelitian ini, atau ibu merasa tidak bersedia lagi ikut, maka ibu berhak untuk

mengundurkan diri. Penolakan atau pengunduran diri ibu tersebut tidak mempengaruhi pelayanan kesehatan yang seharusnya ibu dapatkan.

Bila ibu merasa masih ada hal yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik, maka ibu dapat menanyakan atau minta penjelasan pada saya: dr. Andrew (telpon 081395111020)

Bagaimana kerahasiaan dan tindak lanjut dari hasil dari penelitian ini?

Data penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan tanpa menyebutkan nama ibu dalam file manual (tertulis) atau elektronik, dan diproses serta disajikan pada:

Forum ilmiah Program Pasca sarjana (S2) Universitas Hasanuddin.

Forum ilmiah Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Publikasi pada jurnal ilmiah dalam maupun luar negeri.

Jika ibu setuju untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

**LAMPIRAN 2.
FORMULIR PERSETUJUAN IKUT SERTA DALAM PENELITIAN
SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama :.....

Umur :.....Tahun

Alamat :.....

Setelah mendapat keterangan secukupnya dan mengerti serta menyadari semua manfaat dan risiko penelitian tsb di atas, maka dengan ini saya menyatakan bahwa saya dengan sukarela menyetujui untuk diperiksa dan dilakukan pengambilan darah sebanyak \pm 5cc di lengan atas.

Makassar,..... 2013

Yang menyatakan,

Mengetahui,

dr. Andrew R Salindeho

Peserta Penelitian

Peneliti

Saksi,

**LAMPIRAN 3.
FORMULIR PENELITIAN**

**HUBUNGAN FAKTOR-FAKTOR RISIKO DAN KADAR ENDOTHELIN-1
PADA PASIEN PREEKLAMPSIA BERAT DAN SINDROMA HELLP**

=====

1. UMUM

Nama Pasien :

Nama Suami :

Alamat :

Kelurahan :

Kecamatan :

Wilayah :

Telepon (HP) :

2. REGISTRASI

Rumah Sakit :

No. Medical Rec :

No. Responden :

Tgl Pemeriksaan :

3. ANAMNESIS

Umur :tahun

Pendidikan :

Pekerjaan : suami :.....istri:.....

Paritas : GP.....A.....

HPHT :

Umur kehamilan saat pemeriksaan :.....minggu

- Disertai sakit kepala hebat/ nyeri ulu hati/ ggn penglihatan (Ya/tidak)*
- Perut tegang (Ya/tidak), gerakan anak terasa (sering/kurang/tidak)*
- Perdarahan dari jalan lahir (ya/tidak)*
- Lebih senang makanan yang (manis/asin/manis & asin/tidak tentu)*

Riwayat perkawinan: (diisi bila sampel menikah lebih dari sekali atau isteri kedua)

Kehamilan ini dari perkawinan ke.....

Pada pernikahan sebelumnya pernah preeklamsia (Ya/Tidak)*

Pada isteri lain dari suami menderita preeklamsia (ya/tidak)*

4. PEMERIKSAAN FISIK

Keadaan umum	:	Status Gizi	:
Kesadaran	:	Berat badan sblm hamil	:
Tekanan darah	:	Berat badan sekarang	:
Nadi	:	Tinggi badan	:
Suhu	:	Edema	:
Pernafasan	:		

5. PEMERIKSAAN OBSTETRI :

Tinggi fundus uteri:
.....cm

Letak/ presentasi:

6. DIAGNOSIS KERJA :

.....

7. HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan	Hasil
- Hemoglobin	
- Eritrosit	
- Lekosit	
- Trombosit	
- SGOT	
- SGPT	
- Asam urat	
- Ureum	
- Kreatinin	
- LDH	
- Urine (Proteinuri)	

Makassar,.....2013

Yang mengisi,

(dr.....)

LAMPIRAN 4.
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FK UNHAS