

**PERBANDINGAN KADAR COPEPTIN URIN PADA KEHAMILAN
DENGAN DAN TANPA PREEKLAMPSIA BERAT**

*COMPARISON OF COPEPTIN URINE LEVEL BETWEEN PREGNANT
WOMEN WITH SEVERE PREECLAMPSIA AND NON PREECLAMPSIA*

ARDIO RIZKY TANSIL, TAN



**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERBANDINGAN KADAR COPEPTIN URIN PADA KEHAMILAN
DENGAN DAN TANPA PREEKLAMPSIA BERAT**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

ARDIO RIZKY TANSIL, TAN

Kepada

**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 UNIVERSITAS**

HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

TESIS

PERBANDINGAN KADAR COPEPTIN URIN PADA KEHAMILAN DENGAN DAN TANPA PREEKLAMPSIA BERAT

Disusun dan diajukan oleh:

ARDIO RIZKY TANSIL, TAN

Nomor Pokok: C055181007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal September 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pertimbang Utama,

Dr. dr. Mawati T. Cholid, Sp.O.G, Seksa.K.FM
NIP. 19670409 199601 2 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Deviana S. Riz, Sp.O.G, Seksa.K.FM
NIP. 19690904 200003 2 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nurrahmi Husein, Sp.O.G, Seksa. Ovis
NIP. 19740428 199604 1 009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Huda, Ph.D, Sp.MK, M.Med.Ed
NIP. 19551231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Ardio Rizky Tansil, Tan
Nomor mahasiswa : C055181007
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

PERBANDINGAN KADAR COPEPTIN URIN PADA KEHAMILAN DENGAN DAN TANPA PREEKLAMPSIA BERAT

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 2 Juli 2021

Yang menyatakan,



Ardio Rizky Tansil, Tan

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang Perbandingan kadar Copeptin Urin pada Kehamilan dengan dan tanpa Preeklamsia Berat yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.O.G, Subsp. K.FM sebagai pembimbing I dan pembimbing statistik, Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.O.G, Subsp. K.FM sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, MARS dan Dr. dr. Hj. Masita Fujiko, Sp.O.G,

Subsp. K.FM sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.O.G, Subsp. Onk; Ketua Program Studi Dr. dr. Deviana S. Riu, Sp.O.G, Subsp. K.FM, Sekretaris Program studi Dr. dr. Nugraha U. P, Sp.O.G, Subsp. Onk dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasehat akademik Prof. dr. John Rambulangi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.

6. Kedua orang tua saya yang tercinta Frans Tansil dan Yovita Fanny Nggriani, istri saya Karenza Dea Pinancia, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti pendidikan.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, 02 Juli 2021

ABSTRAK

ARDIO RIZKY TANSIL TAN. *Perbandingan Kadar Copeptin, Urin pada Kehamilan dengan dan tanpa Preeklamsia Berat* (dibimbing oleh Maisuri Tadjuddin Chalid dan Deviana Soraya Riu).

Preeklamsia merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Preeklamsia diduga dapat disebabkan oleh peningkatan *hormone arginin vasopressin (AVP)* Pemeriksaan hormon AVP memiliki beberapa keterbatasan sehingga sulit dilakukan pengukuran secara tepat. *Copeptin* adalah biomarker dari AVP yang dapat digunakan untuk mengukur kadar AVP. Penelitian ini bertujuan membandingkan kadar *copeptin* urin pada kehamilan dengan dan tanpa preeklamsia berat. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilaksanakan di RS Wahidin Sudirohusodo dan beberapa rumah sakit jejaring dari Universitas Hasanuddin di Kota Makassar yang melibatkan total 89 orang partisipan. Kadar *copeptin* urin dinilai dengan teknik ELISA. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar *copeptin* urin pada kehamilan dan preeklamsia berat ($2,88 \pm 0,54$) dibandingkan dengan kehamilan normal ($2,95 \pm 0,52$) ($p > 0,508$). Direkomendasikan bahwa dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan antara kadar *copeptin* urin dengan kejadian preeklamsia.

Kata kunci: *copeptin*, urin, preeklamsia berat



ABSTRACT

ARDIO RIZKY TANSIL TAN. *Comparison of Copeptin Urin Level Between Pregnant Women with Severe Preeclampsia and Non-Preeclampsia* (Supervised by Maisuri Tadjuddin Chalid and Deviana Soraya Riu).

Preeclampsia is one of the main causes of maternal mortality worldwide, including in Indonesia. Preeclampsia can be caused by an increase in the arginine vasopressin hormone (AVP). The AVP hormone itself has several limitations, making it difficult to measure accurately. Copeptin is a biomarker of AVP that is appropriate for the measurement of AVP level. This study aims to compare the levels of urine copeptin level in pregnancy with severe preeclampsia and without preeclampsia. This research was a cross-sectional study that carried out in Wahidin Sudirohusodo Hospital and several Network Hospital s of Hasanuddin University involving total of 89 participants in Makassar. Urine Copeptin levels assessed based on ELISA technique. The result of the study shows that there is no significant difference in urine copeptin levels in pregnancy with severe preeclampsia (2.88 ± 0.54) and normal pregnancy (2.95 ± 0.52) ($p=0.508$). So it is concluded that further research is needed to elaborate the association between copeptin urine levels with the incidence of preeclampsia.

Keywords : copeptin, urine, severe preeclampsia



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Copeptin	7
B. Preeklamsia	10
C. Hubungan antara Copeptin dan Perannya terhadap Preeklamsia	16
D. Kerangka Teori	18
E. Kerangka Konsep	19
F. Hipotesis	20
G. Definisi Operasional	21
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	23
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	23
C. Populasi dan Sampel Penelitian	23
D. Kriteria Sampel	26
E. Alat dan Bahan	26
F. Teknik Pengumpulan Data	26
G. Alur Penelitian	28

H. Teknik Analisis	29
I. Aspek Etis	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	30
BAB V PEMBAHASAN	
A. Karakteristik Sampel Penelitian	35
B. Perbedaan Kadar Copeptin Urin pada Pasien dengan PEB dan tanpa PEB	37
C. Perbedaan Kadar Copeptin Urin pada Pasien PEB Berdasarkan Usia Kehamilan	39
D. Perbedaan Rerata Kadar Copeptin Urin pada Pasien Berdasarkan MAP, Proteinuria, Gejala dan Faktor Risiko	41
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
E. Kesimpulan	44
F. Saran	44
Daftar Pustaka	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Definisi Operasional Penelitian	21
Tabel 5.1 Karakteristik dan Hubungannya dengan Faktor Risiko Responden Terhadap Kejadian PEB	30
Tabel 5.2 Perbandingan Rerata Kadar Copeptin Urin Berdasarkan Kejadian PEB dan Usia Kehamilan	32
Tabel 5.3 Perbandingan Rerata Kadar Copeptin Urin Berdasarkan Temuan Nilai MAP, Proteinuria, Gejala dan Faktor Risiko yang Dimiliki	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
Gambar 1	Efek Fisiologis AVP Terhadap Tubuh	8
Gambar 2	Mekanisme AVP Pada Kehamilan	9
Gambar 3	Etiologi dan Patofisiologi Preeklamsia	14
Gambar 4	Patomekanisme Faktor Immunologis Terhadap Preeklamsia	15
Gambar 5	Patomekanisme dan Dampak Preeklamsia	16
Gambar 6	Patomekanisme AVP Terhadap Preeklamsia	17
Gambar 7	Kerangka Teori	18
Gambar 8	Kerangka Konsep	19
Gambar 9	Alur Penelitian	28

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Naskah penjelasan untuk responden	51
2.	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	53
3.	Dummy table	55
4.	Kuesioner Penelitian	57
5.	Rekomendasi Persetujuan Etik	60
6.	Surat Izin Penelitian	61
7.	Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data	62
8.	Kit ELISA Human Copeptin	63
9.	Data Primer	64

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
WHO	<i>World Health Organization</i>
SDKI	Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
PUSDATIN	Pusat Data dan Teknologi Informasi Kementrian
PEB	Preeklampsia Berat
AVP	Arginine Vasopressin
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
Pre-proAVP	pre-provasopressin
RAAS	<i>Renin-angiotensine-aldosterone</i>
IMT	Index Massa Tubuh
NK	Natural Killer
DC	Dendritic Cells
eGFR	Estimate Glomerular Filtration Rate
HPA	Hipotalamus Pituitary Adrenal
HPA	Hipotalamus Pituitary Axis
<u>SPSS</u>	<u><i>Statistical Package for the Social Science</i></u>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklamsia merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan lebih dari 800 kematian ibu terjadi setiap harinya di seluruh dunia, dimana penyebab kematian terbanyak adalah perdarahan sebesar 27% diikuti hipertensi dalam kehamilan sebesar 14% (Say L *et al.*, 2014). Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) pada tahun 2013 menyebutkan bahwa hipertensi dalam kehamilan menyumbang proporsi 27,1% dari seluruh kematian ibu (PUSDATIN, 2014). Data dari Kementerian Kesehatan tahun 2012 menyebutkan bahwa di Sulawesi, kasus hipertensi dalam kehamilan merupakan penyebab kematian terbanyak yaitu 65 per 100.000 kelahiran hidup (UNFPA, 2012). Secara spesifik, data dari Departemen Obstetri dan Ginekologi divisi fetomaternal di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar menunjukkan bahwa selama tahun 2016 - 2017 terdapat 252 kasus preeklamsia berat (PEB) dari total 385 kasus hipertensi dalam kehamilan.

Preeklamsia merupakan suatu keadaan tekanan darah pada usia kehamilan ≥ 20 minggu dengan gangguan multiorgan. Sampai saat ini telah dikemukakan berbagai dugaan teori sebagai penyebab terjadinya preeklamsia. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa salah satu

penyebab dari preeklamsia adalah peningkatan hormon arginine vasopressin (AVP) (Zulfikaroglu *et al.*, 2011, Santillan *et al.*, 2014, Mohamed *et al.*, 2018). Hormon AVP adalah hormon yang berperan penting dalam proses homeostasis osmotik dan regulasi pembuluh darah melalui tiga reseptor yaitu reseptor V1a, V2 dan V3 (V1b) (Yeung *et al.*, 2014). Aktivasi reseptor V1a pada dinding pembuluh darah akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, reseptor V2 memicu reabsorpsi air melalui aquaporin di ginjal, sedangkan reseptor V3 berperan dalam proses sekresi ACTH, pembentukan dan pelepasan insulin (Yeung *et al.*, 2014, Efranian *et al.* 2019).

Vasopressin memiliki beberapa mekanisme yang diduga merupakan salah satu penyebab terjadinya preeklamsia, antara lain terkait dengan efeknya terhadap fungsi ginjal dan meningkatkan tekanan darah. Terdapat berbagai bukti yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan kadar AVP pada kehamilan dengan preeklamsia, namun korelasi dan patomekanisme masih belum secara pasti dapat dijelaskan dari penelitian-penelitian yang ada (Yeung *et al.*, 2014, Beljan *et al.*, 2017).

Penelitian menyebutkan bahwa peningkatan kadar AVP akan terjadi paling cepat pada usia kehamilan 6 minggu. Kadar hormon ini lebih tinggi pada kehamilan yang menjadi preeklamsia bila dibandingkan dengan kehamilan normal baik pada trimester pertama, kedua ataupun ketiga. Kadar ini juga dibandingkan dan didapatkan lebih meningkat pada

preeklamsia berat dibandingkan dengan preeklamsia. (Santillan *et al.*, 2014, Yeung *et al.*, 2014, Tuten *et al.*, 2015, Sandgrend *et al.*, 2018, Santillan *et al.*, 2018).

Hormon AVP sendiri memiliki beberapa keterbatasan sehingga sulit untuk dilakukan pengukuran, antara lain ketidakstabilan dari AVP didalam plasma, waktu paruh yang pendek, dan 90% konsentrasi dari AVP terikat pada platelet menyebabkan sulit untuk dilakukan pengukuran secara akurat (Yeung *et al.*, 2014, Santillan *et al.*, 2014, Mohamed *et al.*, 2018).

Copeptin adalah glikopeptida asam amino 39, merupakan bagian terminal C dari prekursor pre-provasopressin (pre-proAVP). Aktivasi dari AVP akan merangsang sekresi dari copeptin dari hipofisis posterior kedalam sirkulasi dalam rasio yang sama dengan AVP. Hal ini menjelaskan bahwa AVP dan copeptin akan memiliki konsentrasi yang sama dan dapat digunakan sebagai biomarker dari AVP. Copeptin merupakan biomarker yang stabil baik didalam serum dan plasma, dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang sehingga merupakan biomarker yang tepat untuk dilakukan pengukuran terhadap penyakit preeklamsia (Yeung *et al.*, 2014, Yesil *et al.*, 2016, Mohamed *et al.*, 2018).

Pengukuran kadar copeptin dapat dilakukan melalui pemeriksaan darah ataupun urin. Pemeriksaan melalui urin sendiri memiliki beberapa kelebihan seperti lebih tidak invasif dan mudah dilakukan, terutama pada tempat dengan tingkat kejadian preeklamsia yang tinggi dan fasilitas yang terbatas (Santillan *et al.*, 2018). Pemeriksaaan Informasi dan data

mengenai pengukuran kadar copeptin pada urin ibu hamil terhadap preeklamsia sendiri masih belum banyak tersedia dan dapat menjadi sebuah biomarker penting untuk diteliti kedepannya. Hal ini merujuk kembali kepada jumlah kasus preeklamsia yang cukup banyak di kota Makassar, berdasarkan data dari RSUD Wahidin Sudirohusodo. Penelitian ini merupakan penelitian yang mempelajari tentang perbandingan kadar copeptin urin pada kehamilan dengan preeklamsia berat dan tanpa preeklamsia.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan antara kadar copeptin urin pada kehamilan dengan preeklamsia berat dan tanpa preeklamsia?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Membandingkan kadar copeptin urin pada kehamilan dengan preeklamsia berat dan tanpa preeklamsia.

2. Tujuan khusus

- a. Mengukur kadar copeptin urin pada kehamilan dengan preeklamsia berat
- b. Mengukur kadar copeptin urin pada kehamilan tanpa preeklamsia
- c. Menganalisis hubungan antara kadar copeptin pada urin dengan kejadian preeklamsia berat
- d. Menganalisis hubungan antara kadar copeptin dengan rerata tekanan darah, protein urin dan gejala yang dialami

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat pelayanan

Memberikan informasi mengenai perbandingan antara kadar copeptin pada urin wanita hamil dengan preeklamsia berat dan tanpa preeklamsia. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan referensi terhadap manfaat pemeriksaan copeptin pada kehamilan dengan preeklamsia.

2. Manfaat akademis

Penelitian ini bermanfaat sebagai sarana pembuatan karya ilmiah dan merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan PPDS-1 di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

3. Manfaat penelitian

Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai pengukuran dan perbandingan kadar copeptin urin pada kehamilan dengan dan tanpa preeklamsia berat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Copeptin

1. Definisi

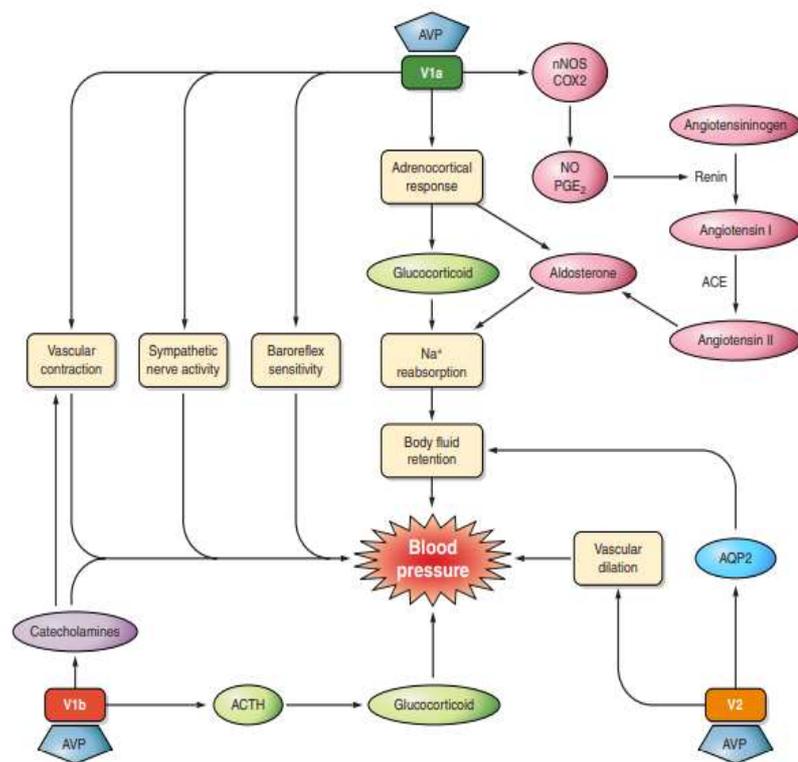
Copeptin adalah glikopeptida asam amino 39 yang merupakan bagian terminal C dari prekursor pre-provasopressin (pre-proAVP). Fungsi fisiologis dari copeptin sendiri belum diketahui secara pasti. Copeptin disekresikan oleh hipotalamus posterior bersama dengan hormon AVP dalam rasio yang sama, sehingga dapat dijadikan biomarker untuk pengukuran AVP. (Zulfikaroglu *et al*, 2011; Yeung *et al*, 2014; Mohamed *et al*, 2018). Selain itu copeptin berbeda dengan AVP dimana bersifat stabil *in vivo* dan *ex vivo*, menjadikan copeptin ini mudah untuk dilakukan pengukuran. (Bellos, 2020)

Copeptin juga dapat digunakan sebagai penanda untuk berbagai penyakit seperti kardiovaskular, stroke, ginjal, dan sebagai pengukur untuk tingkat stress yang lebih akurat dibandingkan dengan kortisol (Bellos, 2020; Lukaszyk, Malyszko, 2015).

2. Fisiologis dan Efeknya Terhadap Kehamilan

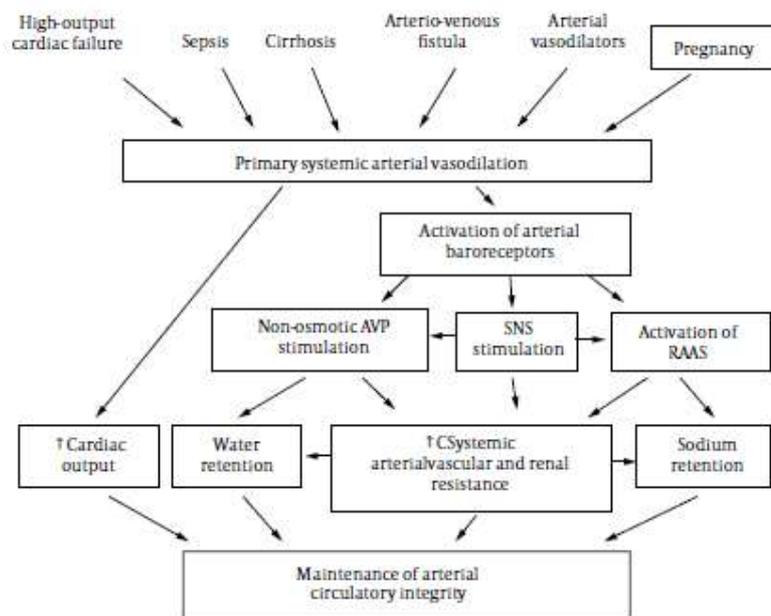
Hormon AVP disekresi oleh hipofisis posterior dan diregulasi oleh osmoreseptor, baroreseptor dan angiotensinogen II. Hormon ini berperan penting dalam proses homeostasis osmotik dan regulasi pembuluh darah (Yeung *et al*, 2014).

Aktivasi reseptor V1a pada dinding pembuluh darah akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, sedangkan reseptor V2 bekerja dengan memicu reabsorpsi air melalui aquaporin di ginjal dan mengatur jumlah air yang masuk ke dalam tubuh. Retensi dari natrium dan air dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan kardiovaskuler. Hal ini dicapai dengan meningkatkan asupan natrium dan air, serta mengurangi ekskresi natrium dalam tubuh (Koshimizu *et al*, 2012; Tkachenko *et al*, 2014; Lumbers, 2020).



Gambar 1. Efek Fisiologis AVP terhadap Tubuh (Koshimizu *et al*, 2012)

Kadar hormon AVP akan meningkat sejak usia kehamilan trimester pertama yang dimediasi oleh hormon relaksin. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kebutuhan suplai darah pada kehamilan yang menyebabkan terjadinya vasodilatasi. Aktivasi dari AVP beserta dengan sistem mekanisme tubuh seperti *renin-angiotensine-aldosterone system* (RAAS) dan sistem saraf simpatik merupakan kompensasi dari vasodilatasi tersebut (Tkachenko *et al*, 2014).



Gambar 2. Mekanisme AVP pada Kehamilan

(Tkachenko *et al*, 2014)

3. Faktor yang Mempengaruhi

Copeptin merupakan biomarker yang digunakan untuk mengukur AVP, sehingga kadarnya akan berubah pada keadaan

perubahan fisiologis seperti perubahan cairan dalam tubuh misalnya pada saat beraktifitas. Selain itu kadar serum copeptin ditemukan juga dipengaruhi pada kasus dengan berbagai penyakit seperti penyakit ginjal, jantung, dan penyakit metabolik seperti obesitas dan diabetes. Penelitian menyebutkan bahwa kadar copeptin ini juga berpengaruh pada tingkat stress dan nyeri. Selain itu, terdapat juga perbedaan kadar serum copeptin pada kehamilan normal dan kehamilan dengan preeklamsia, dimana hal ini dikaitkan dengan fungsinya sebagai homeostasis osmotik dan regulasi pembuluh darah. (Lukaszyk, Malyszko, 2015).

B. Preeklamsia

1. Definisi

Preeklamsia merupakan sebuah sindrom dimana ditemukan hipertensi pada usia kehamilan ≥ 20 minggu, disertai onset baru dari proteinuria atau disfungsi dari sistem organ lain apabila tidak ditemukan adanya proteinuria (ACOG, 2019, NICE, 2019).

Hipertensi pada preeklamsia sendiri didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih tinggi, atau tekanan diastolik 90 mmHg atau lebih tinggi pada dua kali pengukuran yang berjarak minimal 4 jam pada wanita dengan tekanan darah yang normal sebelumnya. (ACOG, 2019)

Dalam mendiagnosis preeklamsia, dibutuhkan adanya gejala lain selain hipertensi seperti proteinuria atau disfungsi dari sistem organ lain. Proteinuria dapat didefinisikan dalam beberapa pengukuran, yaitu ekskresi 300 mg atau lebih protein dalam pengumpulan urin 24 jam atau, rasio protein / kreatinin 0,3 mg / dL atau lebih, atau pembacaan *dipstick* 2+ namun metode ini tidak dianjurkan dan merupakan pilihan terakhir apabila metode kuantitatif lain tidak tersedia. (ACOG, 2019). Disfungsi organ yang dapat ditemukan antara lain adanya trombositopenia (platelet < 100.000 per mikroliter), gangguan fungsi hati (peningkatan enzim hati dua kali dari nilai normal), insufisiensi ginjal (konsentrasi serum kreatinin >1.1 mg/dL atau peningkatan dua kali lipat tanpa adanya penyakit ginjal lain), edema paru, gangguan visual atau gangguan cerebral. (ACOG, 2019).

Preeklamsia dapat diklasifikasikan sebagai preeklamsia berat apabila ditemukan tekanan darah sistolik 140-160 mmHg dan tekanan darah diastolik 90-110 mmHg, disertai adanya trombositopenia, gangguan fungsi hati, insufisiensi ginjal, edema paru, atau kehilangan penglihatan atau gangguan serebral. (ACOG, 2019)

Berikut rekomendasi Pengukuran tekanan darah untuk skrining preeklamsia: (Wibowo *et al.*, 2016)

1. Pemeriksaan dimulai ketika pasien dalam keadaan tenang.

2. Sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa atau yang setara, yang sudah tervalidasi.
3. Posisi duduk dengan manset sesuai level jantung.
4. Gunakan ukuran manset yang sesuai.
5. Gunakan bunyi korotkoff V pada pengukuran tekanan darah diastolik.

2. Insidensi dan Faktor Risiko

Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan lebih dari 800 kematian ibu terjadi setiap harinya di seluruh dunia, dimana penyebab kematian terbanyak adalah perdarahan sebesar 27% diikuti hipertensi dalam kehamilan sebesar 14% (Say L *et al.*, 2014). Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) pada tahun 2013 menyebutkan bahwa hipertensi dalam kehamilan menyumbang proporsi 27,1% dari seluruh kematian ibu (PUSDATIN, 2014).

Kejadian preeklamsia akan meningkat pada wanita dengan faktor risiko. Faktor risiko tersebut dibagi menjadi faktor risiko sedang dan berat. Faktor risiko sedang antara lain (Wibowo *et al.*, 2016, ACOG, 2019):

1. Nuliparitas
2. Usia 35 tahun atau lebih
3. Jarak antara kehamilan lebih dari 10 tahun
4. Indeks massa tubuh (IMT) lebih 30 kg/m²
5. Riwayat keluarga dengan preeklamsia

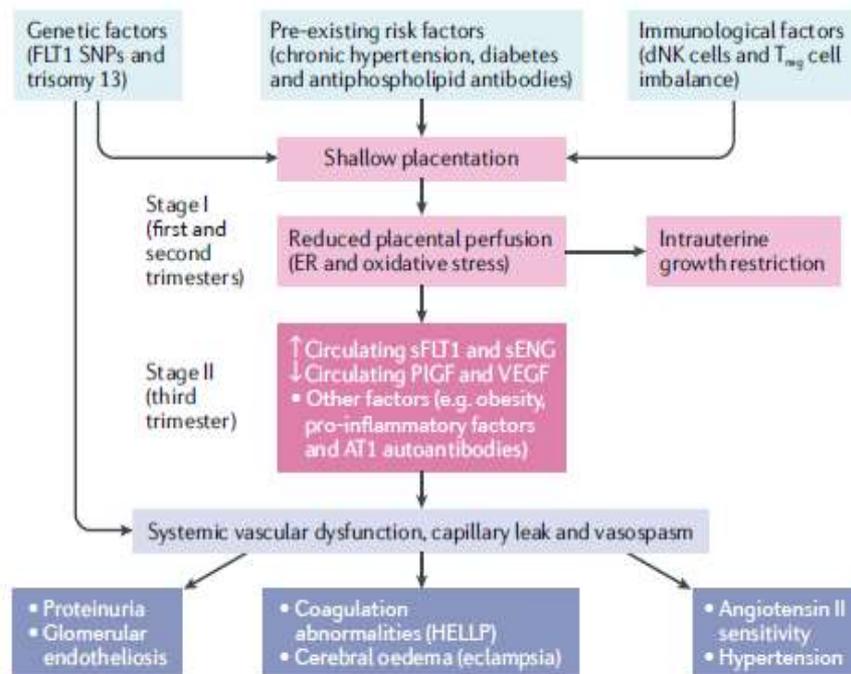
Faktor risiko berat antara lain (Wibowo *et al.*, 2016, ACOG, 2019):

1. Riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya
2. Kehamilan multipel
3. Hipertensi kronik
4. Diabetes tipe 1 atau 2
5. Penyakit ginjal
6. Penyakit autoimun

3. Patofisiologi

Patofisiologi preeklamsia merupakan penyakit yang disebut sebagai *Disease of Theories*. Hal ini disebabkan karena patofisiologi pasti dari preeklamsia masih belum diketahui secara pasti. Patofisiologi preeklamsia dapat dibagi menjadi 2 tahap, yaitu plasentasi yang abnormal dan sindrom maternal. Pada tahap pertama teori yang paling umum digunakan adalah teori akibat *remodelling* yang abnormal dari dinding arteri spiralis. Pada kehamilan yang normal invasi trofoblas akan membuat dinding arteri spiralis mengalami perubahan dalam bentuk dilatasi dan penurunan resistensi dari arteri untuk mencukupi kebutuhan suplai darah. Namun invasi trofoblas yang dangkal menyebabkan kegagalan pada *remodelling* sehingga menyebabkan dinding arteri spiralis berdiameter sempit dan memiliki resistensi yang tinggi. Hal ini akan menyebabkan keadaan plasenta yang iskemik,

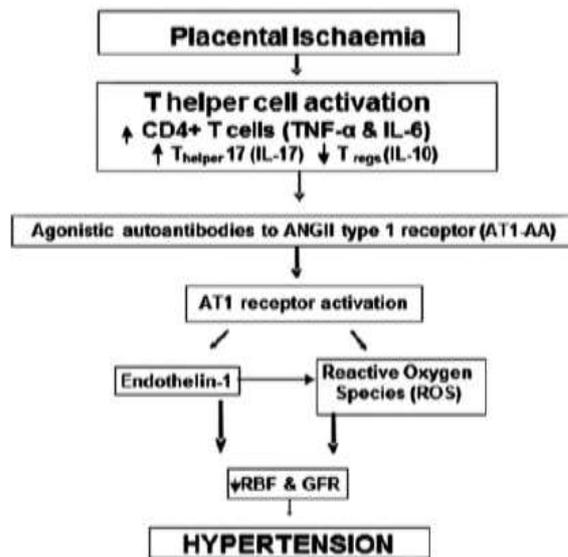
sehingga melepaskan faktor-faktor imunologis pro inflamatorik dan keadaan inflamasi kronis yang berperan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel (Harmon *et al*, 2016; Goulopolou, 2017; Amaral *et al*, 2017, Phipps *et al*, 2019).



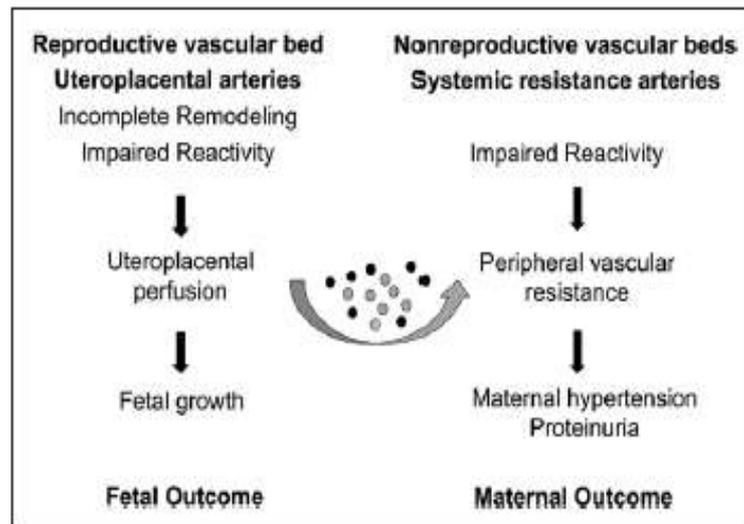
Gambar 3. Etiologi dan Patofisiologi Preeklamsia (Phipps *et al*, 2019)

Keberhasilan dari invasi trofoblas dipengaruhi oleh faktor imunologis ibu selama kehamilan. Desidua merupakan bagian dari dinding rahim dan membentuk bagian maternal dari plasenta. Desidua ini memiliki berbagai faktor imunologis seperti makrofag, *natural killer* (NK) *cells*, *dendritic cells* (DC), sel T dalam jumlah besar yang berperan penting dalam proses migrasi trofoblas. Sel-sel tersebut akan

menginfiltrasi desidua dan bekerja untuk menghasilkan invasi trofoblas yang baik dengan cara produksi sitokin dan faktor angiogenik. Keseimbangan dari sel imun dan faktor angiogenik merupakan hal krusial untuk terjadinya kehamilan yang normal (Harmon *et al*, 2016).



Gambar 4. Patomekanisme Faktor Immunologis terhadap Preeklamsia
(Harmon *et al*, 2016)

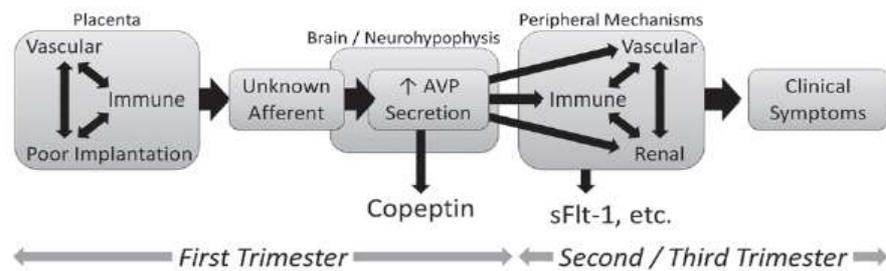


Gambar 5. Patomekanisme dan Dampak Preeklamsia (Goulopolou, 2017)

C. Hubungan antara Copeptin dan Perannya terhadap Preeklamsia

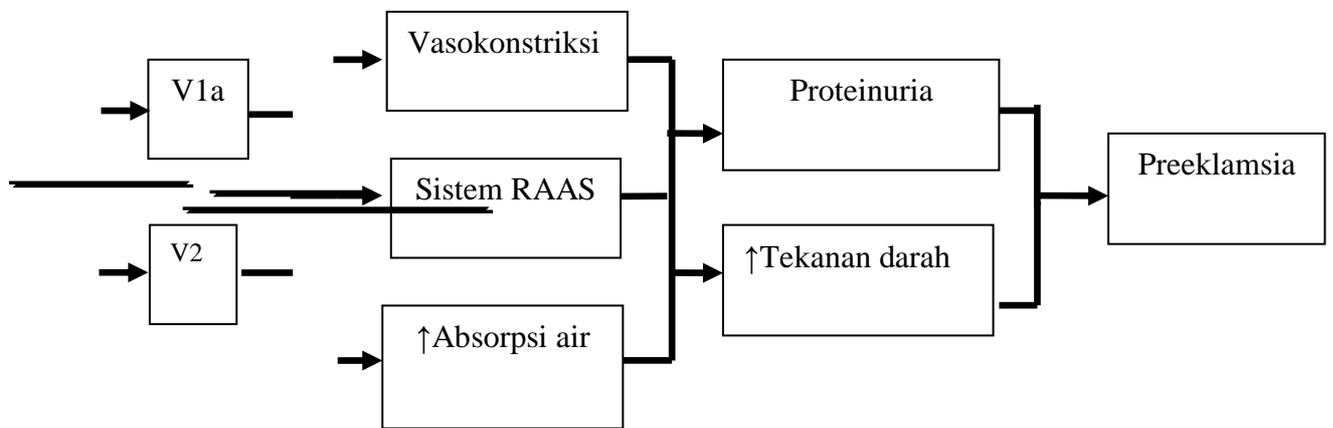
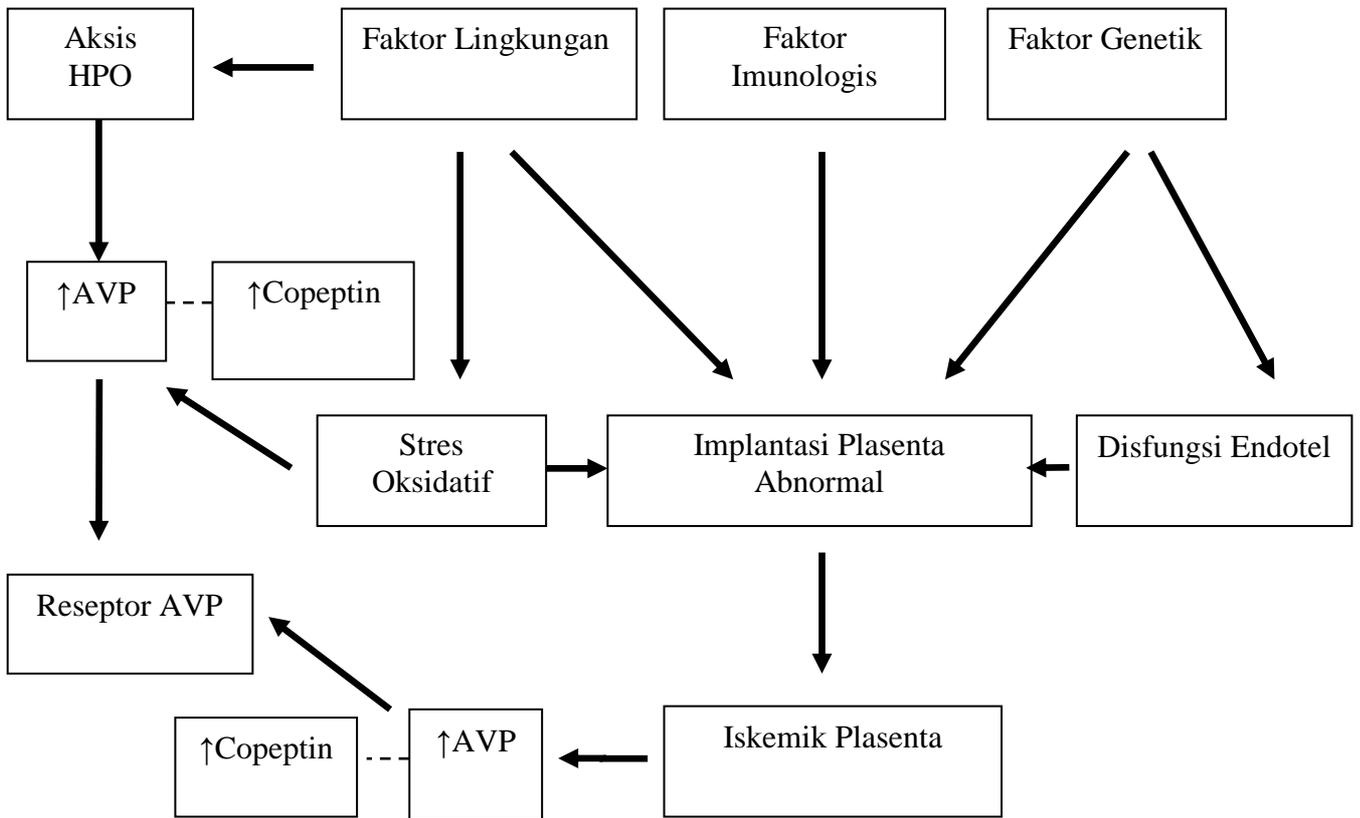
Pada beberapa tahun terakhir, pemeriksaan copeptin mulai banyak diteliti dalam kaitannya terhadap preeklamsia. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa kadar copeptin meningkat pada pasien dengan preeklamsia dan lebih tinggi pada pasien dengan preeklamsia berat (Zulfikaroglu *et al*, 2011, Lukaszky, Malyszko, 2015). Pemeriksaan copeptin dapat dilakukan sejak usia kehamilan 6 minggu pada kehamilan dengan faktor risiko menjadi preeklamsia (Santillan *et al*, 2014). Penelitian lain melakukan pemeriksaan pada trimester dua dan ditemukan kadar yang meningkat pada kehamilan yang menjadi preeklamsia (Yeung *et al*, 2014).

Patomekanisme dari hormon AVP terhadap preeklamsia masih belum jelas diketahui. Penelitian menyebutkan bahwa implantasi plasenta yang abnormal akan memicu peningkatan pelepasan hormon AVP sehingga memberikan efek terhadap fungsi ginjal, angiogenik, vaskuler dan sistem imun sehingga menyebabkan terjadinya preeklamsia (Santillan *et al*, 2014; Sandgrend *et al*, 2015).



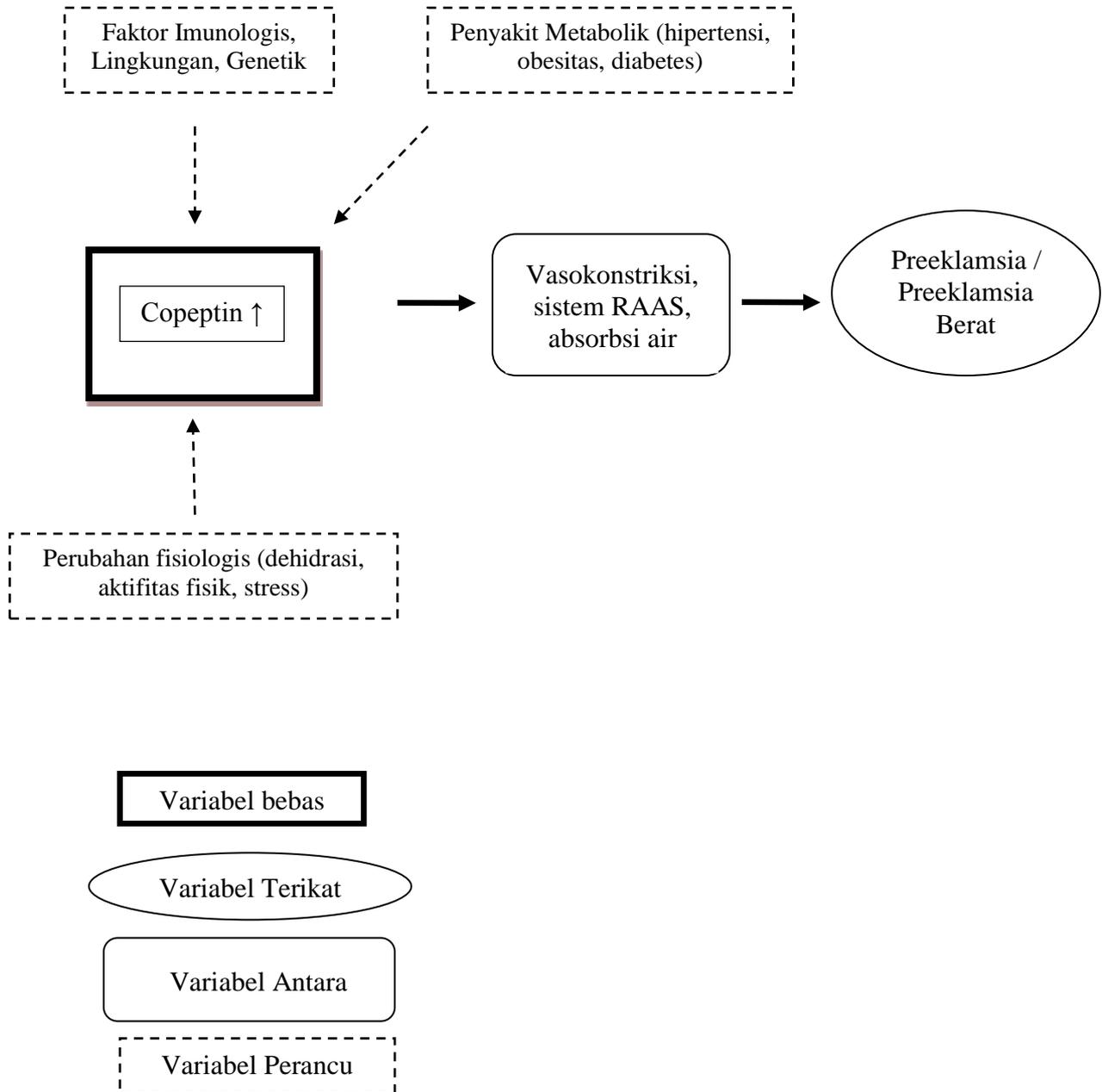
Gambar 6. Patomekanisme AVP terhadap Preeklamsia (Santillan *et al*, 2014)

D. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

E. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

F. Hipotesis

1. Hipotesis 0 (H0) : Tidak terdapat hubungan antara peningkatan kadar copeptin urin pada kehamilan dengan dan tanpa preeklamsia berat
2. Hipotesis 1 (H1) : Terdapat hubungan antara peningkatan kadar copeptin urin pada kehamilan dengan preeklamsia berat dibandingkan dengan kehamilan tanpa preeklamsia.

G. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Pengukuran	Hasil Ukur
1.	Usia (numerik)	Usia pasien saat datang ke poliklinik sesuai tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun dengan pembulatan angka ke bawah jika lebih bulan dalam usia kurang dari 6 bulan, dan pembulatan ke atas jika lebih dari sama dengan 6 bulan.	anamnesis	numerik (tahun)
2.	Usia kehamilan (kategorik)	Usia kehamilan dikelompokkan berdasarkan rumus Naegele. Aterm bila usia kehamilan 37-42 minggu, preterm bila < 37 minggu, post term bila >42 minggu	anamnesis	kategorik (2) post term (1) aterm (0) preterm
3.	Paritas (kategorik)	Paritas adalah keadaan melahirkan anak baik hidup ataupun mati, tetapi bukan aborsi, tanpa melihat jumlah anak. Dikelompokkan berdasarkan jumlah persalinan nulipara, primipara, dan multipara	anamnesis	kategorik (2) nulipara (1) primipara (0) multipara
4.	Preeklamsia berat (kategorik)	Preeklamsia berat adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama, disertai dengan salah satu gejala dan gangguan lain yaitu : Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada	Anamnesis Pemeriksaan fisik Pemeriksaan laboratorium Pemeriksaan penunjang (USG)	Kategorik (1)Preeklamsia berat (0) Tidak preeklamsia

		kelainan ginjal lainnya Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen Edema paru Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV)		
5.	Proteinuria	Ditemukannya protein di dalam urin dalam jumlah yang tidak normal	Pemeriksaan <i>Dipstick</i> Urinalisis	Kategorik (1) ≥ positif 2 (0) negatif / positif 1
6.	Copeptin (ng/ml)	Copeptin adalah biomarker dari hormon AVP dinilai berdasarkan pemeriksaan urin dengan metode ELISA.	Human Copeptin ELISA KIT	numerik(2 angka dibelakang koma)
