

**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. 19740414 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 PREEKLAMSI 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 ( $2.88 \pm 0.54$ ) and normal pregnancy ( $2.95 \pm 0.52$ ) ( $p=0.508$ ). 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**

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN</b>	<b>iii</b>
<b>PRAKATA</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
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
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
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
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian	30
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>	
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
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
E. Kesimpulan	44
F. Saran	44
Daftar Pustaka	45

**DAFTAR TABEL**

	<b>Halaman</b>
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**

	<b>Halaman</b>	
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**

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
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

<b>Singkatan</b>	<b>Keterangan</b>
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
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>

# **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  $\geq 20$  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**

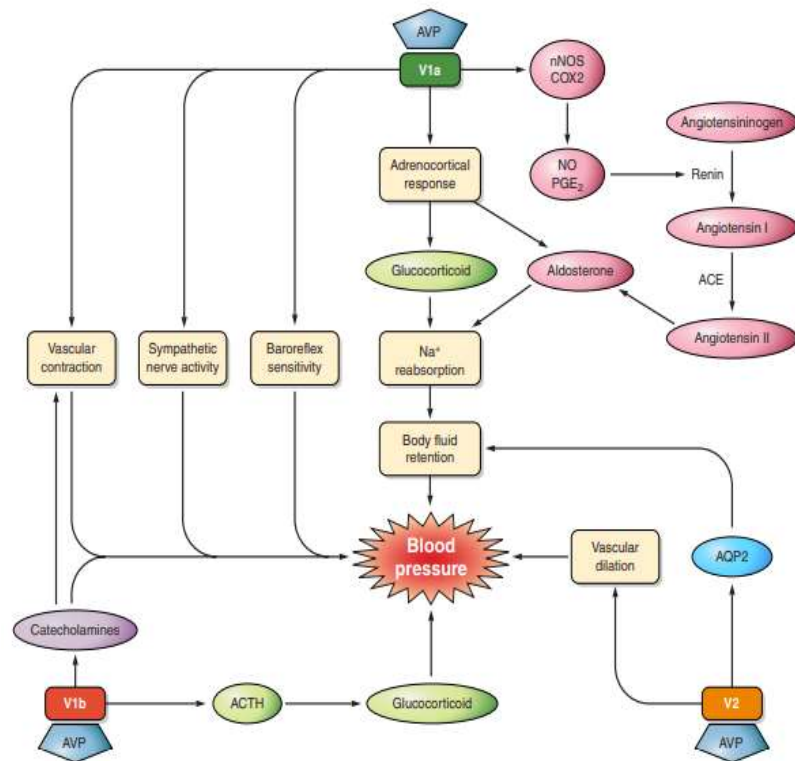
Copeptin adalah glikopeptida asam amino 39 yang merupakan bagian terminal C dari prekursor pre-provasopressin (pre-proAVP). Fungsi fisiologis dari copeptin sendiri belum diketahui secara pasti. Copeptin disekresikan oleh hipotalamus posterior bersama dengan hormon AVP dalam rasio yang sama, sehingga 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**

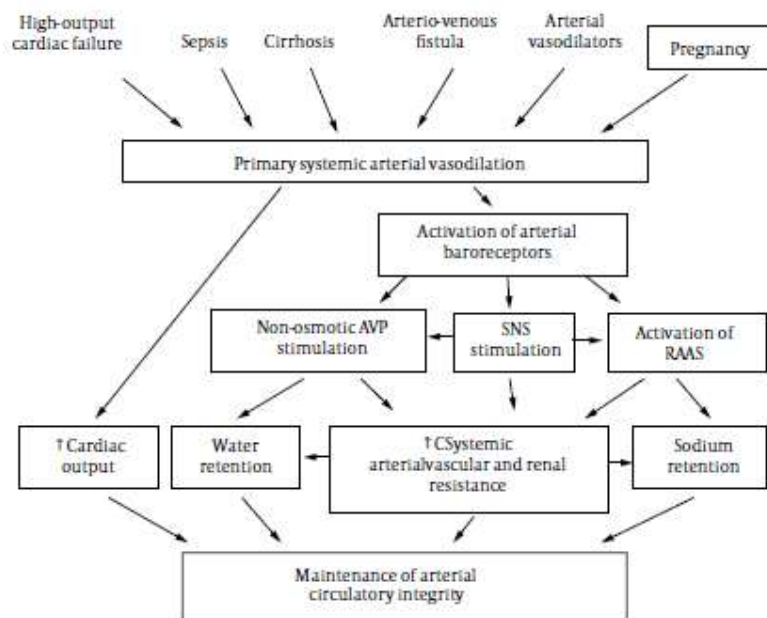
Hormon AVP disekresi oleh hipofisis posterior dan diregulasi oleh osmoreseptor, baroreseptor dan angiotensinogen II. Hormon ini berperan penting dalam proses homeostasis osmotik dan regulasi pembuluh darah (Yeung *et al*, 2014).

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  $\geq 20$  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/m<sup>2</sup>
5. Riwayat keluarga dengan preeklamsia

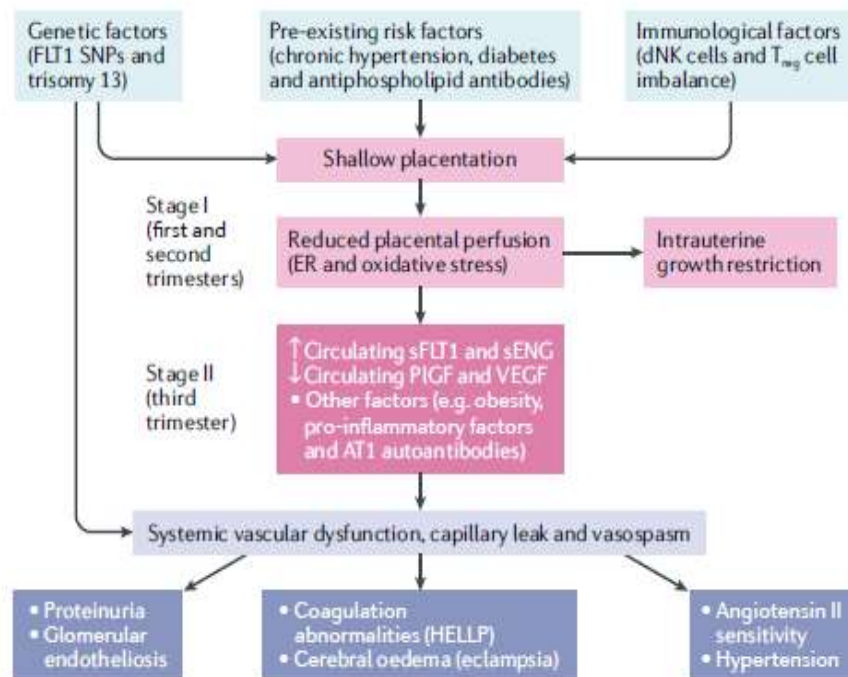
Faktor risiko berat antara lain (Wibowo *et al.*, 2016, ACOG, 2019):

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,

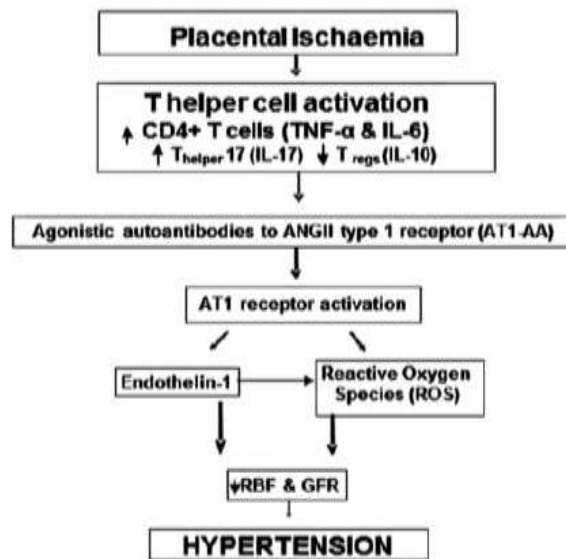
sehingga melepaskan faktor-faktor imunologis pro inflamatorik dan keadaan inflamasi kronis yang berperan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel (Harmon *et al*, 2016; Goulopolou, 2017; Amaral *et al*, 2017, Phipps *et al*, 2019).



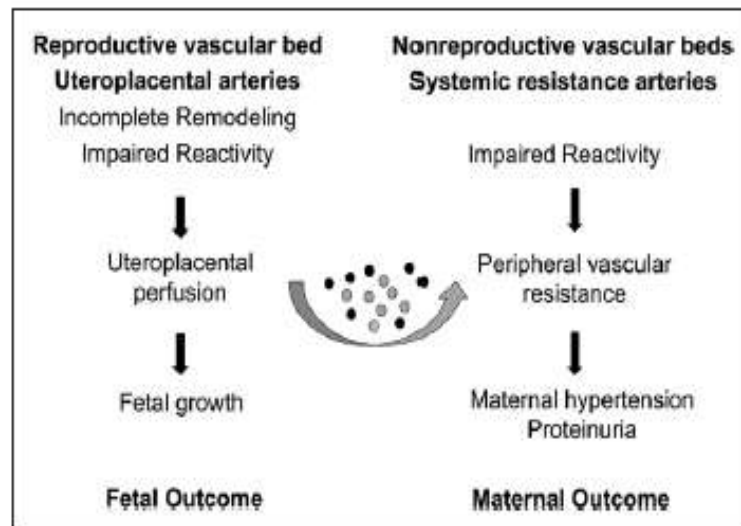
Gambar 3. Etiologi dan Patofisiologi Preeklamsia (Phipps *et al*, 2019)

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)

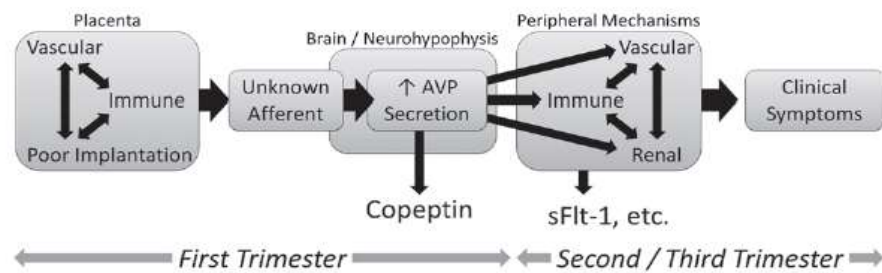


Gambar 5. Patomekanisme dan Dampak Preeklamsia (Goulopolou, 2017)

### 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).

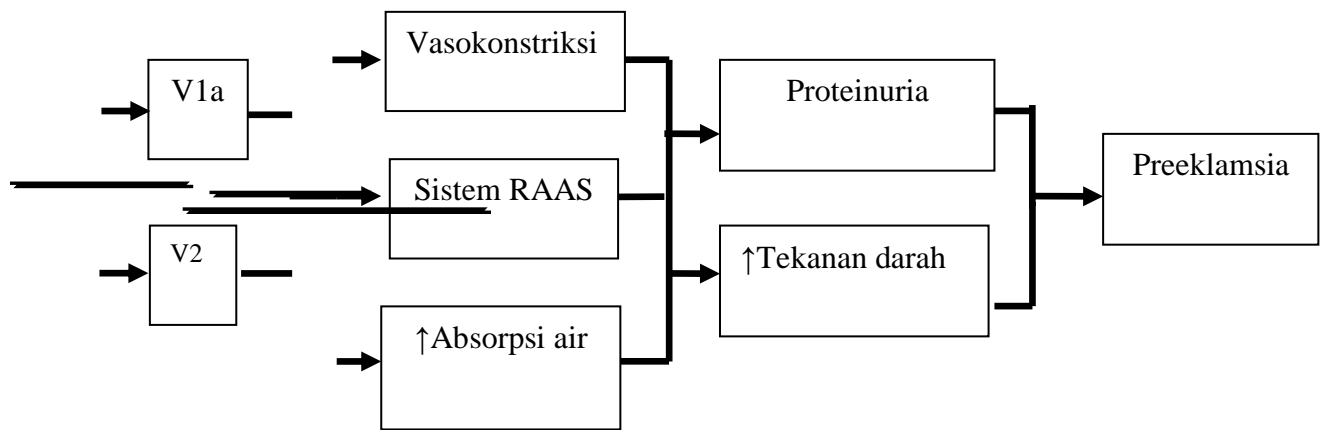
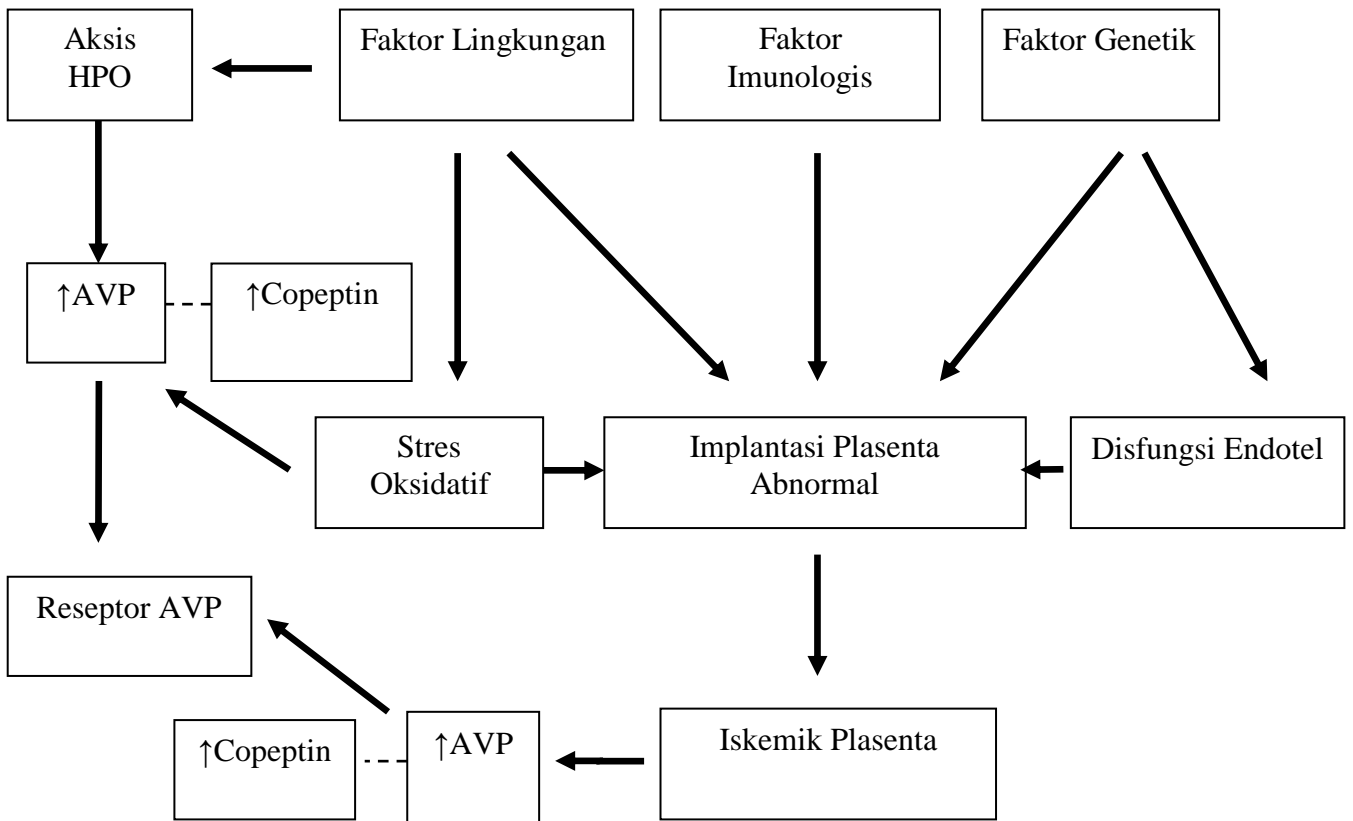
Patomekanisme dari hormon AVP terhadap preeklamsia masih belum jelas diketahui. Penelitian menyebutkan bahwa implantasi plasenta yang abnormal akan memicu peningkatan pelepasan hormon AVP sehingga memberikan efek terhadap fungsi ginjal, angiogenik, vaskuler dan sistem imun sehingga menyebabkan terjadinya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



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

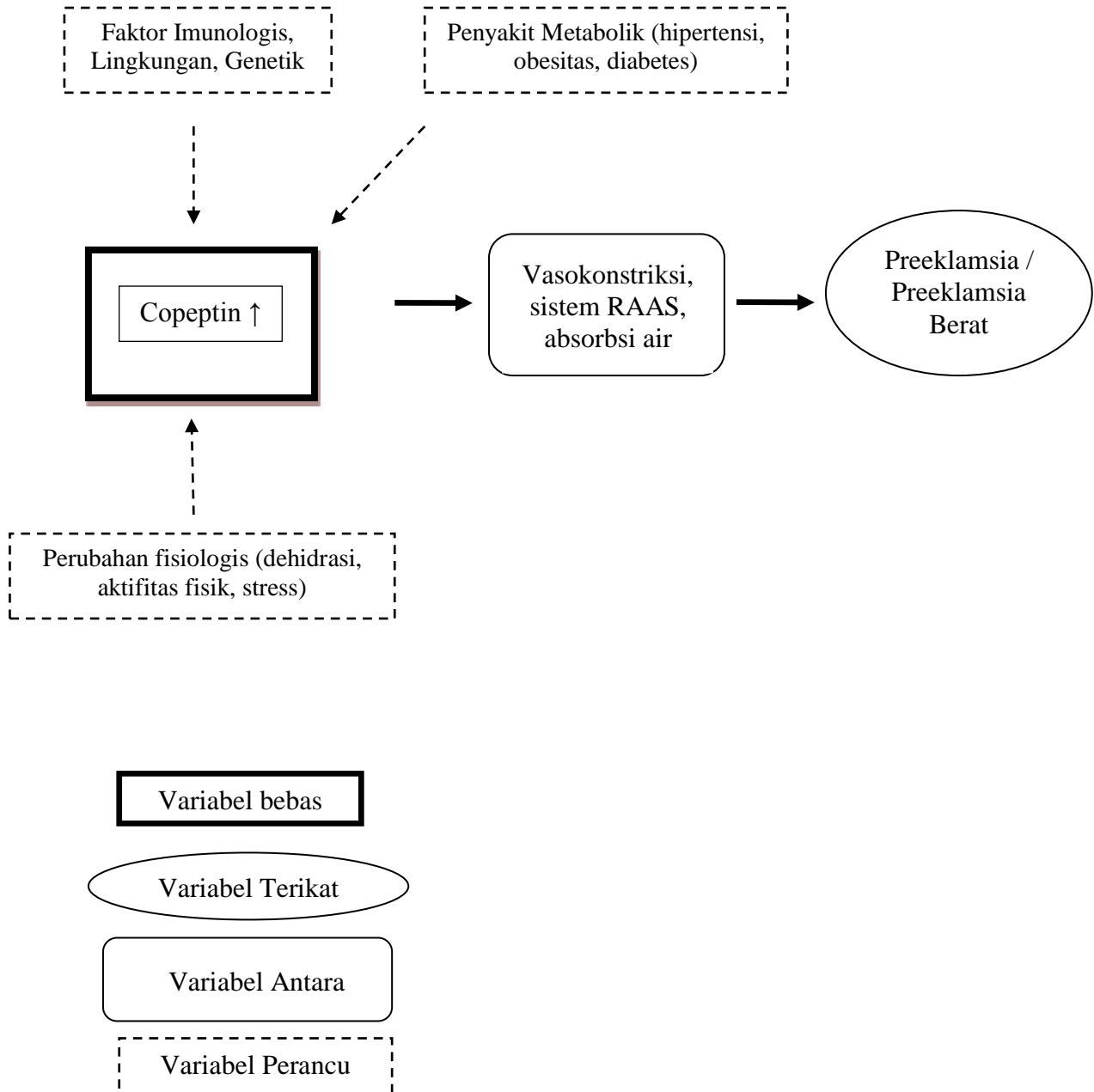


**D. Kerangka Teori**



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)

---

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang untuk menganalisis hubungan kadar copeptin urin pada kehamilan dengan dan tanpa preeklamsia berat.

#### **B. Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penelitian berlangsung selama bulan November 2020 sampai jumlah sampel tercukupi.

#### **C. Populasi dan Sampel**

Populasi penelitian adalah wanita hamil yang didiagnosis dengan dan tanpa preeklamsia berat di RSUP Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I Makassar, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Fatimah, Rumah Sakit Ibu dan Anak Pertiwi, RSUD La Palaloi Maros dan RSUD Syekh Yusuf Gowa.

Sampel penelitian adalah wanita hamil dengan preeklamsia berat atau usia kehamilan >28 minggu tanpa preeklamsia. Kriteria diagnosis yang dipakai sesuai dari ACOG 2019. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Pemeriksaan pada sampel yang dilakukan

adalah pengambilan urin secara kualitatif menggunakan *dipstick* urin. Pada penelitian ini, besar sampel pada masing-masing kelompok ditentukan berdasarkan rumus sebagai berikut :

Besar sampel yang diperlukan untuk pengujian dua sisi diperoleh dengan rumus (Lemeshow, 1998) sebagai berikut :

$$n = \frac{\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_0 - \mu_a)^2}$$

$$n = \frac{3.5^2(1.64 + 1.28)^2}{(3.8 - 5.4)^2}$$

$$n = 40$$

Berdasarkan hasil penelitian Edwina H. Yeung, et al (2014) maka :

- a. Tingkat kesalahan tipe I dan arah kesalahan tipe I

Kesalahan tipe I ( $\alpha$ ) yang dipakai sebesar 0,05 atau 5 % dengan arah kesalahan tipe I ( $\alpha$ ) dua arah (two sided) sehingga nilai Z sebesar 1.64

- b. Tingkat kesalahan tipe II dan arah kesalahan tipe II

Kesalahan tipe II ( $\beta$ ) yang dipakai sebesar 0.10 atau 10 % dengan arah kesalahan tipe I ( $\beta$ ) satu arah (one sided) sehingga nilai Z sebesar 1.28

- c. Nilai mean

Nilai mean yang digunakan adalah nilai mean *Baseline Copeptin* pada Kelompok control sebesar 3.8 dan kelompok preterm sebesar 5.4.

Berdasarkan jumlah sampel minimal yang diperoleh sebesar 40 sampel untuk masing - masing kelompok.



## **D. Kriteria Sampel**

### **1. Kriteria inklusi**

- a. Wanita hamil dengan preeklamsia berat
- b. Wanita hamil usia kehamilan diatas 28 minggu tanpa preeklamsia
- c. Melakukan pemeriksaan ANC di rumah sakit lokasi penelitian
- d. Bersedia dilibatkan dalam penelitian

### **2. Kriteria Eksklusi**

- a. Sampel rusak
- b. Memiliki riwayat kelainan fungsi ginjal
- c. Pasien dalam observasi kejang

## **E. Alat dan Bahan**

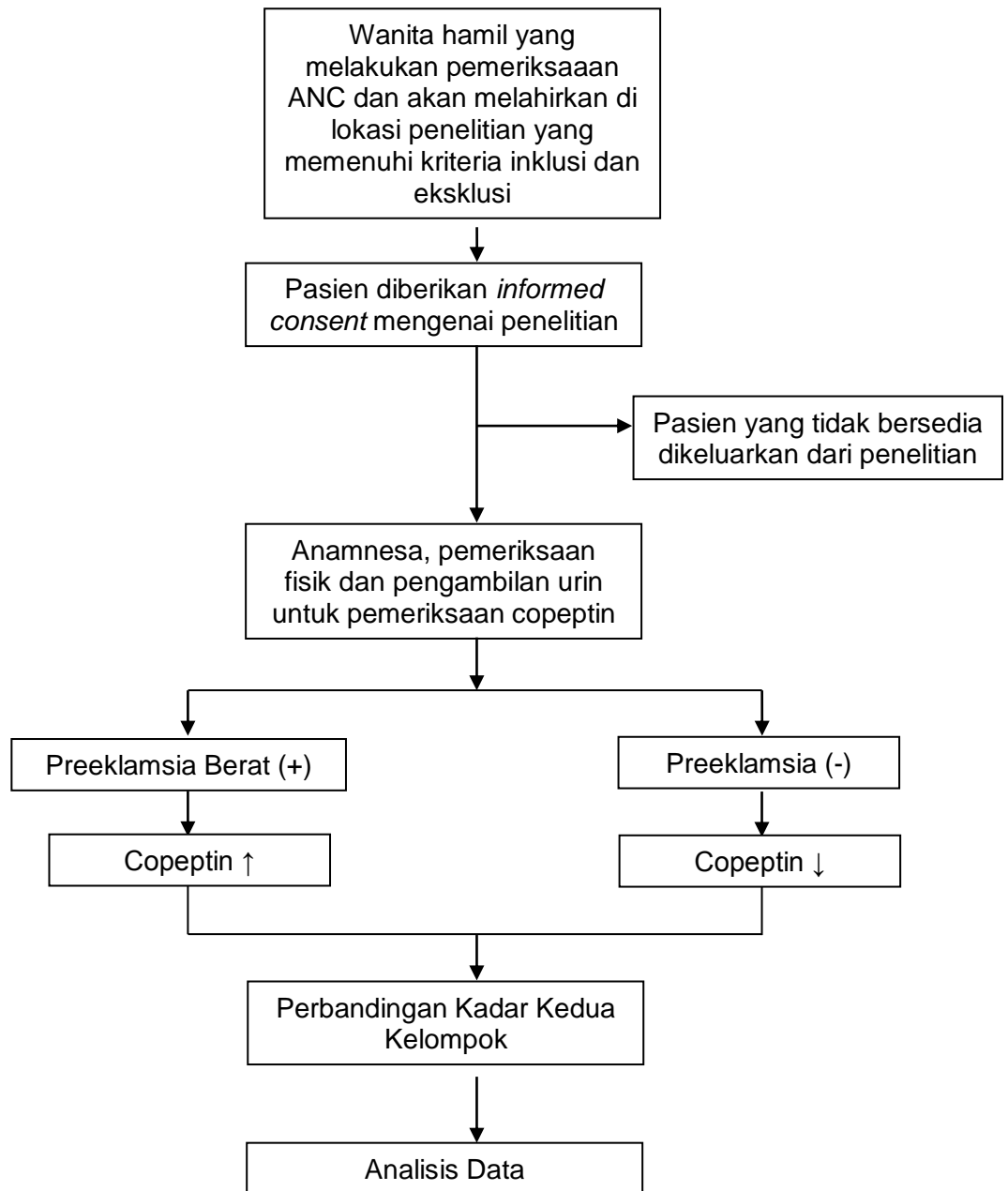
1. Kuesioner penelitian
2. Surat persetujuan penelitian
3. Human Copeptin ELISA KIT
4. Pot Urin

## **F. Teknik Pengumpulan Data**

1. Semua wanita yang melakukan pemeriksaan ANC dan akan bersalin di lokasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberikan informasi mengenai penelitian. Jika pasien bersedia maka mereka diminta untuk menandatangani lembar persetujuan.

2. Pasien dengan faktor risiko preeklamsia ditetapkan berdasarkan catatan pada saat pemeriksaan. Pasien tanpa faktor risiko diambil secara acak dari wanita yang melakukan pemeriksaan ANC di lokasi penelitian.
3. Semua sampel penelitian kemudian menjalani anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium.
4. Kadar urin copeptin dari kedua kelompok akan diukur dan diperiksa di laboratorium.
5. Hasil pemeriksaan dikumpulkan dalam tabel induk untuk kemudian dilakukan analisis secara statistik.

### G. Alur Penelitian



Gambar 9. Alur Penelitian

## H. Teknik Analisis

Data yang terkumpul kemudian diolah dengan komputer menggunakan program SPSS. Dilakukan uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov (sampel > 50). Jika didapatkan distribusi normal ( $p > 0,05$ ) digunakan uji T test berpasangan dan jika didapatkan distribusi tidak normal ( $p < 0,05$ ) digunakan uji Wilcoxon untuk membandingkan kadar Copeptin antara sampel tanpa dan dengan faktor risiko. Hasil analisis data akan disajikan dalam bentuk tabel disertai penjelasannya.

## I. Aspek Etis

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar kemudian kepada setiap subjek yang ikut serta dalam penelitian ini:

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud dan tujuan penelitian (lampiran).
2. Diberikan kebebasan untuk memilih bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak. Kepada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta untuk mengisi surat persetujuan.
3. Tetap mengutamakan pelayanan dan selalu mengindahkan cara-cara etik yang berlaku.
4. Bila karena sesuatu alasan, peserta penelitian berhak mengundurkan diri dari penelitian.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

#### A. Hasil Penelitian

Dalam pengambilan sampel penelitian didapatkan total jumlah sampel sebanyak 96 buah yang memenuhi kriteria inklusi, yakni 50 sampel pada kelompok kontrol dan 46 sampel pada kelompok preeklamsia berat. Selama proses penelitian, pada kelompok kontrol terdapat 4 sampel urin tertumpah, 1 sampel urin lisis. Pada kelompok sampel penelitian terdapat 1 sampel urin tertumpah dan 1 sampel urin lisis, sehingga total sampel yang diperoleh adalah 89 sampel, dibagi atas 45 kelompok kontrol dan 44 kelompok sampel penelitian. Karakteristik demografi dan hubungan dengan faktor risiko subjek penelitian terhadap kejadian preeklamsia berat dipaparkan dalam Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik dan Hubungannya dengan faktor risiko Responden terhadap kejadian PEB

Variabel	PEB n (%)	Normal n (%)	Total	P
<b>Usia</b>				
≤20 tahun	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7 (7.9%)	<b>*0.019</b>
21-35 tahun	25 (42.4%)	34 (57.6%)	59 (66.3%)	
>35 tahun	17 (73.9%)	6 (26.1%)	23 (25.8%)	
<b>Paritas</b>				
Nullipara	12 (38.7%)	19 (61.3%)	31 (34.8%)	*0.209
Multipara	32 (55.2%)	26 (44.8%)	58 (65.2%)	
<b>Pendidikan</b>				
Dasar	20 (22.5%)	10 (11.2%)	30 (33.7%)	*0.181
Menengah	18 (20.2%)	33 (37.1%)	51 (57.3%)	
Tinggi	6 (6.7%)	2 (2.2%)	8 (9.0%)	

Variabel	PEB n (%)	Normal n (%)	Total	P
<b>Usia Kehamilan</b>				
≤34 minggu	9 (60.0%)	6 (40.0%)	15 (16.9%)	*0.539
>34 minggu	35 (47.3%)	39 (52.7%)	74 (83.1%)	
<b>Total</b>	44 (49.4%)	45 (50.6%)	89 (100 %)	

\*Chi-square test; \*\*Fisher-exact test

Pada penelitian ini, didapatkan sampel dengan usia termuda dengan 17 tahun dan tertua 44 tahun dengan rerata usia  $29.17 \pm 7.57$  tahun. Pada kelompok usia 21-35 tahun didapatkan lebih banyak (56.2%) daripada kelompok usia <20 tahun dan >35 tahun. Pasien dengan multipara (65.2%) lebih banyak daripada pasien dengan nullipara. Didapatkan juga bahwa tidak terdapat hubungan antara paritas dan usia kehamilan terhadap kejadian preeklamsia berat.

Pada tabel diatas didapatkan sampel paling banyak yaitu dengan tingkat pendidikan menengah yaitu 57.3%, diikuti dengan tingkat pendidikan dasar yaitu 33.7% dan tingkat pendidikan tinggi yaitu 9%. Didapatkan juga lebih banyak pasien dengan usia kehamilan >34 minggu (83.1%) dibandingkan dengan usia kehamilan <34 minggu (16.9%).

**Tabel 2.** Perbandingan rerata kadar copeptin urin berdasarkan kejadian PEB dan Usia Kehamilan

Variabel	Kadar Copeptin (ng/mL)	P
<b>Kehamilan</b>		
Normal (n=45)	2.95±0.52	* 0.508
PEB (n=44)	2.88±0.54	
<b>Usia Kehamilan</b>		
<34 minggu (n=9)	2.94±0.65	* 0.689
>34 minggu (n=35)	2.86±0.52	

\*Independent-t test

Tabel diatas memperlihatkan perbandingan rerata kadar copeptin urin berdasarkan kejadian PEB dan usia kehamilan. Didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin dimana pada pasien dengan tanpa PEB (Normal) (2.95 mg/dl) didapatkan rerata kadar copeptin urin yang lebih tinggi daripada pasien dengan PEB (2.88 mg/dl) (**p>0,05**)

Selain itu, didapatkan juga bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin pasien PEB dimana pada Usia kehamilan  $\leq$ 34 minggu (2.94 mg/dl) didapatkan rerata kadar copeptin urin yang lebih tinggi daripada pasien pada Usia kehamilan >34 minggu (2.86 mg/dl) (**p>0,05**)

**Tabel 3.** Perbandingan rerata kadar copeptin urin berdasarkan temuan nilai MAP, Proteinuria, gejala, dan faktor risiko yang dimiliki

Variabel	Kadar Copeptin (ng/mL)	P
<b>MAP</b>		
<90 mmHg (n=29)	3.04±0.56	*0.126
≥90 mmHg (n=60)	2.86±0.51	
<b>Proteinuria</b>		
-/+ (n=67)	2.96±0.53	** 0.289
≥ ++ (n=22)	2.80±0.53	
<b>Gejala</b>		
Tanpa Gejala (n=15)	3.04±0.44	*0.157
Dengan Gejala (n=29)	2.79±0.58	
<b>Faktor Risiko</b>		
Riwayat Preeklamsia		
Ya (n=14)	2.82±0.64	*0.614
Tidak (n=30)	2.91±0.51	
Obesitas		
Ya (n=21)	2.78±0.49	*0.232
Tidak (n=23)	2.98±0.59	
Tanpa Faktor Risiko		
Ya (n=2)	3.13±0.17	*0.520
Tidak (n=42)	2.87±0.56	

\*Independent-t test; \*Mann-whitney test

Tabel diatas memperlihatkan perbandingan rerata kadar copeptin urin berdasarkan temuan dari nilai MAP (*Mean arterial pressure*) pada pasien PEB. Didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin dimana pada pasien dengan MAP <90 mmHg (3.04 mg/dl) didapatkan rerata kadar copeptin urin yang lebih tinggi daripada pasien dengan nilai MAP ≥90 mmHg (2.86 mg/dl) (**p>0,05**).

Tabel diatas juga memperlihatkan perbandingan rerata kadar copeptin urin berdasarkan temuan Proteinuria dan gejala yang dialami



oleh pasien PEB. Didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin dimana pada pasien dengan protein urin -/+ (negatif/ positif 1) (2.96 mg/dl) didapatkan rerata kadar copeptin urin yang lebih tinggi daripada pasien protein urin  $\geq$ ++ ( $\geq$  positif 2) (2.80 mg/dl) (**p>0,05**). Selain itu, didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin dimana pada pasien tanpa gejala (Normal) (3.04 mg/dl) didapatkan rerata kadar copeptin urin yang lebih tinggi daripada pasien yang disertai dengan gejala (2.79mg/dl) (**p>0,05**). Berdasarkan adanya faktor risiko riwayat preeklamsia sebelumnya dan obesitas tidak didapatkan perbedaan signifikan rerata kadar copeptin dibandingkan dengan pasien tanpa faktor risiko tersebut (**p>0.05**). Pada pasien tanpa faktor risiko yang mengalami preeklamsia, tidak terdapat juga perbedaan signifikan kadar copeptin urin (**p>0.05**).

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

#### **A. Karakteristik Sampel Penelitian**

##### **1. Faktor Risiko Preeklamsia**

###### **a. Usia**

Berdasarkan hasil penelitian ini terdapat perbedaan yang signifikan kejadian preeklamsia pada kelompok umur dengan persentase terbanyak pada usia 20-35 tahun. Penelitian oleh Soomro et al mengatakan bahwa kejadian preeklamsia berkorelasi positif dengan peningkatan usia, terutama pada wanita berusia 35 tahun ke atas dengan angka kejadian 9,29%. (Soomro S, 2019). Lamminpää et al juga menemukan bahwa wanita usia lanjut 1,5 kali lebih mungkin untuk terjadinya eklamsia dibandingkan dengan wanita yang lebih muda dari 35 tahun. (Lamminpää R, 2012). Namun, Khusen dan Polim pada tahun 2012 menunjukkan bahwa rata-rata pasien preeklamsia yang meninggal ada pada rentang usia 20-39 tahun, dengan rata-rata usia 28,2 tahun. Usia ibu berkaitan erat dengan sistem kekebalan tubuh, fungsi sel, serta berkaitan dengan kemampuan ibu dalam memberikan nutrisi dan oksigenasi kepada janin yang dikandung. (Khunsen and Plim, 2012).

Fungsi sel dan sistem tubuh pada ibu pada rentang usia berisiko berbeda dengan ibu pada usia sehat. Kemampuan sel-sel

untuk berubah (remodelling) pada awal kehamilan sangat penting agar plasentasi berjalan normal dan janin mendapat suplai oksigen secara cukup. Apabila pada saat kebutuhan metabolik unit fetoplasenta meningkat selama kehamilan, sementara itu arteriola spiralis tidak dapat mengakomodasi peningkatan aliran darah yang diperlukan, maka akan terjadi disfungsi plasenta yang bermanifestasi klinis sebagai preeklamsia (Errol R Norwitz & John O.Schorge, 2008, h.89 dalam Ekaputra, 2014).

#### **b. Paritas**

Berdasarkan hasil penelitian tidak ada perbedaan yang signifikan kejadian preeklamsia berat pada nullipara dan multipara. Penelitian yang dilakukan oleh Brown et al, wanita memiliki risiko sedang untuk terjadinya preeklamsia jika nulipara. (Brown et al, 2018) Teori menjelaskan kejadian PEB lebih sering terjadi pada ibu hamil dengan nullipara atau kejadian pertama. Immunologik menjelaskan bahwa pada kehamilan pertama sering terjadi blocking antibodies terhadap antigen plasenta sehingga menjadi penyebab hipertensi sampai dengan terjadinya keracunan kehamilan. (Artikasari, 2008). Primigravida (nulipara) memiliki peluang sebesar 3 kali terkena preeklamsia dibandingkan dengan yang bukan primigravida. (HKFM, 2016). Penelitian lain menunjukkan bahwa nullipara merupakan faktor risiko yang bermakna untuk kejadian preeklamsia. (Bdolah Y, 2014) Perbedaan ini diduga akibat

perbedaan kriteria eksklusi seperti riwayat penyakit metabolik, atau pertumbuhan janin terhambat yang tidak di eksklusi dalam penelitian ini.

### **c. Indeks Massa Tubuh**

Pada penelitian ini ditemukan bahwa Indeks Massa tubuh yang tinggi bermakna secara signifikan terhadap kejadian preeklamsia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bodnar LM et al, ibu hamil overweight dua kali lebih berisiko mengalami preeklamsia dibandingkan ibu hamil yang memiliki berat badan normal. (Bodnar LM, 2010) Pada ibu hamil yang mengalami overweight dapat terjadi preeklamsia melalui mekanisme hiperleptinemia, sindroma metabolik, reaksi inflamasi serta peningkatan stress oksidatif yang berujung pada kerusakan dan disfungsi endotel. (Roberts JM, 2011)

### **B. Perbedaan Kadar copeptin urin pasien dengan PEB dan tanpa PEB**

Berdasarkan hasil penelitian ini, tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin pasien dengan PEB dan tanpa PEB. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Santilan pada tahun 2018 dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan urin copeptin pada wanita hamil dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia. (Santilan et al, 2018). Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh

Akindale dimana terjadi peningkatan kadar copeptin serum pada ibu dengan preeklamsia (Akindale et al, 2015). Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan jenis bahan yang diperiksa yaitu serum, dan kriteria inklusi dan eksklusi seperti hipertensi kronik, keadaan inpartu yang tidak dimasukkan pada penelitian tersebut.

Penelitian yang dilakukan Santillan, kejadian preeklamsia dikaitkan dengan peningkatan urin copeptin ibu pada trimester pertama, namun peningkatan ini tidak berkorelasi dengan peningkatan osmolalitas urin. Sedangkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan level copeptin urin pada trimester kedua dan trimester ketiga ibu preeklamsia dibandingkan non-preeklamsia. Namun pada penelitian tersebut tidak disebutkan mekanisme yang jelas terkait level copeptin urin dan respon ginjal pada ibu preeklamsia maupun non-preeklamsia. (Santillan et al, 2018)

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi copeptin serum terkait dengan insufisiensi ginjal dan copeptin secara negatif terkait dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) dan albuminuria. Copeptin diekskresi di ginjal, sehingga kadar copeptin akan cenderung meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal. Kedua, pada pasien dengan fungsi ginjal yang lebih rendah, copeptin lebih banyak dilepaskan, karena aktivasi sistem AVP untuk mempertahankan homeostasis air. Hal ini diduga menjadi dasar ditemukannya kadar copeptin yang meningkat pada kehamilan dengan preeklamsia berat dibandingkan dengan kehamilan normal. (Zittema, 2012)

Hasil yang tidak signifikan pada penelitian ini diduga karena adanya perbedaan dari kriteria inklusi yang diambil terhadap penelitian serupa yaitu usia kehamilan diatas 28 minggu (trimester tiga). Selain itu perbedaan dari jenis bahan pemeriksaan yaitu urin dapat menjadi penyebab perbedaan hasil tersebut. Faktor pengambilan sampel urin juga dapat dipertimbangkan seperti waktu pengambilan, cara pengambilan dan kestabilan sampel urin.

### **C. Perbandingan rerata kadar copeptin urin pada pasien PEB berdasarkan usia kehamilan**

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan kadar copeptin urin tidak berbeda signifikan pada pasien PEB dengan usia kehamilan diatas 34 minggu dan dibawah 34 minggu. Namun apabila dilihat berdasarkan tabel, kadar copeptin ditemukan lebih tinggi pada ibu dengan PEB usia kehamilan dibawah 34 minggu. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lain dimana kadar copeptin ditemukan lebih tinggi pada kehamilan dengan preeklamsia onset dini. Preeklamsia onset dini berpotensi mencerminkan adanya peningkatan stres fisiologis yang relatif. (Tuten et al, 2015). Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar serum copeptin pada kehamilan dengan preeklamsia onset dini dan onset lambat dibandingkan dengan kehamilan normal. Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar serum copeptin berdasarkan onset PEB yang dialami. (Bellos, 2020)

Pada penelitian lain didapatkan peningkatan urin copeptin ibu pada trimester pertama, sedangkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan level copeptin urin pada trimester kedua dan trimester ketiga ibu preeklamsia dibandingkan non-preeklamsia. Namun pada penelitian tersebut tidak disebutkan mekanisme yang jelas terkait level copeptin urin dan respon ginjal pada ibu preeklamsia maupun non-preeklamsia. (Santillan et al, 2018)

Hormon copeptin memiliki mekanisme dalam aktivasi aksis hipotalamus-pituitary-adrenal (HPA) yang memediasi stres dan merangsang pengeluaran kortikotropin. Copeptin memiliki mekanisme yang sama dengan kortisol dalam penentuan tingkat stress. Oleh karena itu pada awal onset PEB ditemukan hormon copeptin yang lebih tinggi. (M Katan, 2008)

Preeklamsia onset dini umumnya berkaitan dengan kelainan janin yang disebabkan oleh disfungsi plasenta, penurunan volume plasentadan hambatan pertumbuhan intrauterine (S Obet, 2006). Sebaliknya, preeklamsia onset lambat dianggap sebagai gangguan maternal, yang disebabkan oleh kelainan konstitusional ibu yang mendasari. Peningkatan kadar copeptin serum pada pasien preeklamsia onset dini menegaskan bahwa vasopressin arginin secara langsung merangsang pelepasan kortisol pada manusia melalui aktivasi reseptor V1a pada sel korteks adrenal yang mengakibatkan retensi garam dan air dan menyebabkan preeklamsia. Selain itu, vasopressin arginin mengaktifkan reseptor pada

sel chromaffin di medula adrenal, yang menyebabkan peningkatan kadar epinefrin vasokonstriksi, yang selanjutnya dapat menyebabkan hipertensi pada preeklamsia (Tuten et al, 2015).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pada penelitian ini tidak dilakukan penilaian hubungan terhadap copeptin dengan riwayat preeklamsia sebelumnya, genetik dan imunologi, Indeks Massa tubuh ibu, dan usia ibu yang mengalami preeklamsia. Hal-hal tersebut merupakan faktor risiko terjadinya preeklamsia, yang dapat dihubungkan dengan pengukuran dari kadar copeptin terhadap kejadian preeklamsia. Kemudian pada penelitian ini hanya membandingkan kadar copeptin pada pasien PEB dan non PEB tanpa melakukan analisis regresi logistik, dan untuk mencari nilai cut-off copeptin pada wanita dengan PEB. Hal ini disebabkan karena tidak ditemukan hasil yang berbeda secara signifikan dalam penelitian ini, sehingga dibutuhkan penelitian untuk mengetahui nilai cut-off dari copeptin baik dalam serum maupun urin terhadap kejadian preeklamsia dan hubungannya dengan faktor risiko preeklamsia.

#### **D. Perbandingan rerata kadar copeptin urin pada pasien berdasarkan MAP, proteinuria, gejala dan faktor risiko**

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan rerata kadar copeptin urin terhadap tekanan darah arteri rata-rata (MAP). Hal ini sejalan dengan penelitian yang menyatakan bahwa ditemukan kadar copeptin yang lebih tinggi pada MAP yang lebih



rendah (Ettema, 2015). Meskipun demikian, hasil ini berbeda dengan beberapa penelitian yang membandingkan kadar copeptin dengan tekanan darah, dimana sebagian besar penelitian menunjukkan hubungan positif antara kadar copeptin dengan MAP (Afsar B, 2014). Penelitian lain juga menunjukkan peningkatan kadar copeptin pada pasien PEB dibandingkan dengan tanpa PEB (Zulfikaroglu, 2011). Beberapa mekanisme copeptin yang dianggap berperan menyebabkan peningkatan tekanan darah adalah sistem RAAS, vasokonstriksi, dan retensi natrium (Afsar B, 2017)

Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin terhadap kadar protein urin. Hal ini berbeda dengan penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara peningkatan copeptin dengan ekskresi dari protein urin. Ditemukan bahwa terdapat 35.8% pasien dengan korelasi positif antara kadar copeptin dengan protein urin, dan hanya 15.5% protein urin yang ditemukan pada pasien dengan kadar copeptin normal. Copeptin sendiri memiliki efek terhadap fungsi ginjal melalui reseptor V2 dan efeknya terhadap aquaporin di ginjal. (Engelbertz, 2016; Afsar B, 2017)

Pada sampel dengan PEB, dari penelitian ini tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin pada pasien dengan dan tanpa gejala. Copeptin sendiri memiliki peran sebagai penanda dari respon stress pada tubuh, yang terjadi pada penyakit akut yang dimediasi oleh aksis HPA. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut masih

dibutuhkan untuk menentukan apakah copeptin memiliki peran langsung terhadap penyakit dan gejala yang dialami, atau hanya sebagai penanda dari respon stress tubuh. (Afsar, 2017)

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar copeptin urin pada pasien dengan faktor risiko obesitas, riwayat preeklamsia sebelumnya dan pasien tanpa faktor risiko kejadian preeklamsia. Penelitian menyebutkan bahwa terdapat peningkatan kadar copeptin pada pasien dengan gangguan metabolik seperti obesitas. Hal ini dikaitkan dengan fungsi dari hormon AVP terhadap sekresi ACTH, metabolisme lemak dan homeostasis glukosa. (Vintila M, 2015).

Perbedaan dari hasil penelitian ini diduga oleh peneliti terutama disebabkan karena perbedaan dalam jenis sampel yang diambil yaitu serum, sedangkan pada penelitian ini adalah urin. Selain itu terdapat perbedaan dari kriteria inklusi seperti usia kehamilan dan kriteria eksklusi seperti kehamilan multipel, keadaan inpartu atau pecahnya ketuban yang tidak dimasukkan dalam sampel penelitian. Kelemahan lain dari penelitian ini yang dapat mempengaruhi hasil yaitu dari segi pengambilan urin, penyimpanan urin dan pengolahan urin. Penyakit penyerta seperti gangguan fungsi ginjal juga dapat mempengaruhi kadar urin copeptin, yang pada sampel penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan terhadap fungsi ginjal.

## **BAB VI**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Simpulan**

Pada penelitian ini didapatkan bahwa faktor risiko yang berperan terhadap kejadian preeklamsia adalah faktor usia, IMT, riwayat preeklamsia dan kehamilan multipel. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin pada pasien tanpa PEB dan pasien dengan PEB. Tidak terdapat juga perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin pasien PEB pada usia kehamilan diatas 34 minggu dan dibawah 34 minggu. Selain itu tidak terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar copeptin urin berdasarkan pengukuran MAP, protein urin, gejala, serta faktor risiko yang dialami pasien. Hal diatas menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara kadar copeptin urin pada kehamilan dengan preeklamsia berat.

#### **B. Saran**

Dibutuhkan penelitian untuk mengetahui lebih lanjut hubungan antara kadar serum maupun urin copeptin terhadap kejadian preeklamsia berat. Penelitian lanjutan untuk mengetahui nilai cut-off dari copeptin juga dibutuhkan terutama pada pemeriksaan urin, serta penelitian terkait hubungan copeptin dengan faktor risiko preeklamsia seperti riwayat preeklamsia sebelumnya dan IMT pada ibu yang mengalami preeklamsia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afsar, B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertens* 23, 13 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40885-017-0068-y>
- Akinlade KS, Adediji IO, Rahamon SK, Fawole AO, Tongo OO. Serum copeptin and pregnancy outcome in preeclampsia. *Niger Med J.* 2015;56(5):362-368. doi:10.4103/0300-1652.170385
- Amaral, L., Wallace, K., Owens, M. and LaMarca, B (2017). Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Current Hypertension Reports*, 19(8).
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gestational Hypertension and Preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202.* Obstet Gynecol 2019;202(2):e1-e16.
- Bdolah, Y., Elchalal, U., Natanson-Yaron, S., Yechiam, H., Bdolah-Abram, T., Greenfield, C., Goldman-Wohl, D., Milwidsky, A., Rana, S., Karumanchi, S. A., Yagel, S., & Hochner-Celnikier, D. (2013). Relationship between Nulliparity AND PREECLAMPSIA may be explained by ALTERED CIRCULATING soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertension in Pregnancy*, 33(2), 250–259. <https://doi.org/10.3109/10641955.2013.858745>
- Bdolah, Y., Lam, C., Rajakumar, A., Shivalingappa, V., Mutter, W., Sachs, B., Lim, K., Bdolah-Abram, T., Epstein, F. and Karumanchi, S., 2008. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(4), pp.428.e1-428.e6.
- Beljan P, Elvedi-Gasparovic V, Oguic SK (2017). Can first trimester placental biomarkers copeptin and PP13 predict preeclampsia in advanced age nulliparous women? *Signa Vitae* 139(3): 65–69.
- Bergman, L., Nordlöf-Callbo, P., Wikström, A., Snowden, J., Hesselman, S., Edstedt Bonamy, A. and Sandström, A., 2020. Multi-Fetal Pregnancy, Preeclampsia, and Long-Term Cardiovascular Disease. *Hypertension*, 76(1), pp.167-175.

- Birdir C, Janssen K, Stanescu AD, Enekwe A, Kasimir-Bauer S, Gellhaus A, et al (2015). Maternal serum copeptin, MR-proANP and procalcitonin levels at 11-13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* (2015) 292:1033–42. doi:10.1007/s00404-015-3745-7
- Bodnar LM, Siega AM, Simhan HN, Diesel JC, Abrams B. 2010. The impact of exposure misclassification on associations between prepregnancy BMI and adverse pregnancy outcomes. National Center for Biotechnology Information, Obesity (Silver Spring). 2010; Nov;18(11):2184-90
- Caillon, H., Tardif, C., Dumontet, E., Winer, N. and Masson, D., 2018. Evaluation of sFlt-1/PIGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*, 38(2), p.95.
- Campos LA, Couto AS, Iliescu R, Santos JA, Santos RA, Ganten D, Campagnole-Santos MJ, Bader M, Baltatu O. Differential regulation of central vasopressin receptors in transgenic rats with low brain angiotensinogen. *Regul Pept.* 2004; 119:177–182. [Crossref](#) [Medline](#) [Google Scholar](#)
- Cornelius, D (2014). Copeptin A New Biomarker That is Specific for Preeclampsia?. *Hypertension*, 64(6), pp.1189-1191.
- Dobsa L, Edozien KC. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med (Zagreb)* 2013;23:172–190
- Engelbertz C, Brand E, Fobker M, Fischer D, Pavenstädt H, Reinecke H. Elevated copeptin is a prognostic factor for mortality even in patients with renal dysfunction. *Int J Cardiol.* 2016;221:327–32
- Erfanian S, Yazdanpour L, Javeshghani D, Roustazadeh A (2019). Association of arginine vasopressin (AVP) promoter polymorphism with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 18 (2019): 122-125.
- Ettema, E. M., Kuipers, J., Assa, S., Bakker, S. J., Groen, H., Westerhuis, R., Gaillard, C. A., Gansevoort, R. T., & Franssen, C. F. (2015). Changes in plasma copeptin levels during hemodialysis: Are the physiological stimuli active in hemodialysis patients? *PLOS ONE*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127116>

- Harmon, A., Cornelius, D., Amaral, L., Faulkner, J., Cunningham, M., Wallace, K. and LaMarca, B (2016). The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clinical Science*, 130(6), pp.409-419.
- Goulopoulou S. (2017). Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. *Hypertension*, 70(6), pp.1066-1073.
- J.A. Sandgren, S.M. Scroggins, D.A. Santillan, E.J. Devor, K.N. Gibson-Corley, G.L. Pierce, C.D. Sigmund, M.K. Santillan, J.L. Grobe, Vasopressin the missing link for preeclampsia, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* (2015), <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00073.2015>
- J.A. Sandgren, G. Deng, D.W. Linggonegoro, S.M. Scroggins, K.J. Perschbacher, A.R. Nair, T.E. Nishimura, S.Y. Zhang, L.N. Agbor, J. Wu, H.L. Keen, M.C. Naber, N.A. Pearson, K.A. Zimmerman, R.M. Weiss, N.C. Bowdler, Y.M. Usachev, D.A. Santillan, M.J. Potthoff, G.L. Pierce, K.N. Gibson-Corley, C.D. Sigmund, M.K. Santillan, J.L. Grobe, Arginine vasopressin infusion is sufficient to model clinical features of preeclampsia in mice, *JCI Insight* (2018), <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99403>.
- Jadli, A., Ghosh, K., Satoskar, P., Damania, K., Bansal, V. and Shetty, S., 2017. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10–14 weeks of gestation. *Placenta*, 58, pp.67-73.
- Kemenkes RI (2015). *Profil Kesehatan Indonesia 2014*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. doi: 10.1037/0022-3514.51.6.1173.
- Kemenkes RI (2014). *Situasi Kesehatan Ibu 2014*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim EH, Lim JH, Kim YH, Park YW. The relationship between aldosterone to renin ratio and RI value of the uterine artery in the preeclamptic patient vs normal pregnancy. *Yonsei Med J* 2008; 49: 138–143.
- Koshimizu, T. aki, Nakamura, K., Egashira, N., Hiroyama, M., Nonoguchi, H., & Tanoue, A. (2012). Vasopressin V1a and V1b receptors: From molecules to physiological systems. *Physiological Reviews*, 92(4), 1813–1864. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2011>

- Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
- Łukaszyk, E., & Małyszko, J. (2015). Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. *Advances in Medical Sciences*, 60(2), 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.07.002>
- Lumbers, E., 2020. The Physiological Roles of the Renin-Angiotensin Aldosterone System and Vasopressin in Human Pregnancy. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology*, pp.129-145.
- Marek, A.; Stojko, R.; Droszol-Cop, A. Copeptin in Patients with Pregnancy-Induced Hypertension. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 6470
- McElrath, T., Lim, K., Pare, E., Rich-Edwards, J., Pucci, D., Troisi, R. and Parry, S., 2012. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(5), pp.407.e1-407.e7.
- National Institute for Health and Care Excellence (2019). *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management* (NICE Guideline 133). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- Nikuei, P., Rajaei, M., Roozbeh, N. et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 80 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2744-2>
- Odibo, A., Rada, C., Cahill, A., Goetzinger, K., Tuuli, M., Odibo, L., Macones, G. and England, S., 2013. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *Journal of Perinatology*, 33(9), pp.670-674.
- Ola Sayed Mohamed , Noha Abdel-Rahman Eldesoky , Naglaa Feisal Younis , Ahmed Abdel-Aziz El-Mandoury , Copeptin in Pregnancy Induced Hypertension and Pre-eclamptic Egyptian Women: Relation with CD62p; A Case Control Study, *Research in Obstetrics and Gynecology*, Vol. 6 No. 2, 2018, pp. 23-31. doi: 10.5923/j.rog.20180602.01

- Phipps, E., Thadhani, R., Benzing, T. and Karumanchi, S. (2019). Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*, 15(5), pp.275-289.
- Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. 2011. The Role of obesity in preeclampsia. Dalam: *Pregnancy Hypertens, An International Journal of Woman's Cardiovascular Health*. 2011;1(1): 6-16.
- Rymer-Haskel N, Schushan-Eisen I, Hass Y, et al. Characteristics and severity of preeclampsia in young and elderly gravidas with hypertensive disease. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.038.
- Santillan, M. K., Santillan, D. A., Scroggins, S. M., Min, J. Y., Sandgren, J. A., Pearson, N. A., Grobe, J. L. (2014). Vasopressin in preeclampsia: A novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension*, 64(4), 852–859. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03848>
- Santillan DA, Scroggins SM, Ray AT, Zhang SY, Sigmund CD, Pierce GL, Grobe JL, Santillan MK. Static urin osmolality with elevated first trimester urin copeptin in human preeclampsia *Proc Obstet Gynecol*. 2018;8(3):Article 22 [ 2 p.]
- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. . Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–e333.
- S. Obed, A. Patience Birth weight and ponderal index in pre-eclampsia: a comparative study *Ghana Medical J*, 40 (2006), pp. 8-13
- Sibai BM. Preeclampsia. In: *Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence Based Approach: Sixth Edition*. 2015. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1002/9781119001256.ch39.
- Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1097/MNH.000000000000105
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr [Internet]*. 2016; 27(2):89–94.



- Soomro, S., Kumar, R., Lakhan, H., & Shaukat, F. (2019). Risk factors FOR pre-eclampsia and Eclampsia disorders in tertiary care center IN sukkur, pakistan. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.6115>
- Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(2):e14098.
- Tuten, A., Oncul, M., Kucur, M., Imamoglu, M., Ekmekci, O. B., Acikgoz, A. S., Madazli, R. (2015). Maternal serum copeptin concentrations in early- and late-onset pre-eclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54(4), 350–354. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.10.045>
- UNFPA. 2012. Disparitas Akses dan Kualitas. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia & United Nations Population fund (UNFPA)
- Vintilă M, Gheorghiu ML, Caragheorgheopol A, et al. Increased copeptin levels in metabolic syndrome from a Romanian population. *J Med Life*. 2016;9(4):353-357.
- Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Current Diabetes Reports*. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1007/s11892-015-0579-4.
- Wibowo, N. *et al.* (2016) 'Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran : DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA PREEKLAMPSIA', *Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal*.
- Yeşil, A., Kanawati, A., Helvacioğlu, Ç., Kaya, C., Özgün, Ç. G., & Cengiz, H. (2017). Identification of patients at risk for preeclampsia with the use of uterine artery doppler velocimetry and copeptin. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 30(22), 2763–2768. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1262841>
- Yeung, E. H., Liu, A., Mills, J. L., Zhang, C., Männistö, T., Lu, Z., Mendola, P. (2014). Preeclampsia Increased Levels of Copeptin Before Clinical Diagnosis of Preeclampsia, 1362–1367. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03762>
- Zittema D, Boertien WE, van Beek AP, Dullaart RP, Franssen CF, de Jong PE, Meijer E, Gansevoort RT. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:906–13.

Zulfikaroglu E, Islimye M, Tonguc EA, Payasli A, Isman F, Var T, Danisman N. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(9):1198-1202.

## Lampiran 1

### **NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)**

Selamat pagi/siang/sore/malam. Salam Ibu, saya dr. Ardio Rizky Tansil, Tan, asisten OBGIN yang akan melakukan penelitian mengenai **PEMERIKSAAN KADAR COPEPTIN URIN PADA KEHAMILAN DENGAN DAN TANPA PREEKLAMPSIA BERAT.**

Penelitian ini bertujuan mengukur kadar copeptin pada preeklamsia, salah satu penyebab kematian utama ibu yang merupakan penyakit hipertensi dalam kehamilan. Untuk itu kami memerlukan; data Ibu seperti yang tertera pada kuisisioner, melakukan pemeriksaan fisik, mengambil urin (air kencing) ibu untuk selanjutnya kami periksakan di laboratorium. Dalam pengambilan ini kami akan meminta ibu untuk buang air kecil sedikit terlebih dahulu, lalu menahan buang air kecil agar dapat menampung urin aliran tengah dalam wadah yang disediakan sekitar 10-20cc. Lalu ibu akan kami pantau untuk melihat keadaannya hingga proses persalinan. Hasil penelitian ini akan disajikan pada Forum Ilmiah Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Semua biaya yang ditimbulkan oleh penelitian ini sepenuhnya ditanggung oleh peneliti.

Perlu ibu ketahui bahwa ibu mempunyai hak untuk menolak ikut dalam penelitian ini. Demikian pula bila terjadi hal-hal yang tidak memungkinkan ibu untuk terus ikut dalam penelitian ini maka ibu

berhak mengundurkan diri. Penolakan ibu tidak mempengaruhi tindakan atau pengobatan yang seharusnya dilakukan pada ibu, tetapi kesediaan ibu akan memberi manfaat yang besar. Kami akan sangat menghargai keikutsertaan ibu terhadap pengembangan ilmu kedokteran ini.

Kami menjamin keamanan dan kerahasiaan semua data pada penelitian ini. Data penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan tanpa menyebutkan nama ibu dalam arsip tertulis atau elektronik yang tidak bisa dilihat oleh orang lain selain tim peneliti. Kami akan kembali meminta izin menggunakan data ibu secara anonim apabila diperlukan dikemudian hari.

Apabila Ibu merasa masih ada hal yang belum jelas atau belum dipahami dengan baik, maka Ibu dapat meminta penjelasan lebih lanjut pada saya : dr. Ardio Rizky Tansil, Tan (Tlp. 081354295035).

Apabila ibu bersedia berpartisipasi, silakan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesedian ibu meluangkan waktu untuk mengikuti penjelasan ini, kami mengucapkan terima kasih.

#### **IDENTITAS PENELITI**

Nama : dr. Ardio Rizky Tansil, Tan  
Alamat : Jl. DR. W. S. Husodo no 131B  
Telepon : 081354295035  
Email : [dio\\_tansil@hotmail.com](mailto:dio_tansil@hotmail.com)

## Lampiran 2

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN  
SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat : .....

Pekerjaan : .....

No. Telepon : .....

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

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

Maka saya menyatakan **SETUJU** untuk ikut serta dalam penelitian ini, mematuhi semua ketentuan yang berlaku dan memberikan keterangan yang sebenarnya.

Demikian pernyataan ini saya buat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

NAMA	TANDA TANGAN	TANGGAL
Pasien.....	.....	.....
Saksi 1.....	.....	.....
Saksi 2.....	.....	.....

**IDENTITAS PENELITI**

Nama : dr. Ardio Rizky Tansil, Tan  
Alamat : Jl. DR. W. S. Husodo no 131B, Makassar,  
Sulawesi Selatan  
Telepon : 081354295035

**PENANGGUNG JAWAB MEDIK**

Nama : Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp. OG(K)  
Alamat : Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Jl.  
Perintis Kemerdekaan KM 11, Kota Makassar  
Telepon : 0811463780

## Lampiran 3

## DUMMY TABLE

Tabel 1. Karakteristik sampel

<b>Karakteristik</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Sampel</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Usia</b>			
<20 tahun			
21-35 tahun			
>35 tahun			
<b>Paritas</b>			
Primigravida			
Multigravida			
<b>Usia Gestasi</b>			
Preterm			
Aterm			
Posterm			
<b>Tekanan Darah</b>			
Sistol			
Diastol			
<b>Indeks Massa Tubuh</b>			
Normal			
Underweight			
Overweight			
Obesitas			

Tabel 2. Kadar Copeptin pada kehamilan dengan dan tanpa preeklamsia berat

	Kadar Copeptin (ng / mL)
Wanita hamil dengan preeklamsia berat	
Wanita hamil tanpa preeklamsia	



**Lampiran 4****KUISSIONER PENELITIAN****I. IDENTITAS PASIEN**

Nama :

Tanggal lahir :

Rumah sakit tempat ANC :

Nomor rekam medic :

Alamat lengkap :

Nomor telepon :

Agama : Islam / Kristen / Katolik / Budha /  
Hindu

Pendidikan terakhir : Tidak sekolah / SD / SMP / SMA /  
PT

Pekerjaan : Bekerja / tidak bekerja

## II. RIWAYAT OBSTETRI

Paritas : G P A  
Hari pertama haid terakhir :  
Taksiran persalinan :  
Usia kehamilan saat ini :  
Keluhan saat ini :

## III. PEMERIKSAAN FISIK DAN LABORATORIUM

Tekanan darah : mm Hg  
Edema pada ekstremitas : ada / tidak  
Proteinuria :

<b>Faktor Risiko Sedang</b>	Nuliparitas	
	Usia $\geq 35$ tahun	
	Jarak antara kehamilan $> 10$ tahun	
	Indeks Massa Tubuh $> 30 \text{ kg/m}^2$	
	Riwayat keluarga dengan preeklamsia	
<b>TOTAL</b>		
<b>Ya = 1, Tidak = 0</b>		

<b>Faktor Risiko Berat</b>	Riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya	
	Kehamilan multipel	
	Hipertensi kronik	
	Diabetes tipe 1 atau 2	
	Penyakit ginjal	
	Penyakit autoimun	
<b>TOTAL</b>		
<b>Ya = 1, Tidak = 0</b>		

## Lampiran 5


**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**  
 Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu  
 JL. PERINTIS KEMENTERIAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90045.  
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, M.Med,Ph.D, Sp.GK, TLP. 08124850838, 0411 5781031, Fax : 0411 581431



**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**  
 Nomor : 605/UN4.6.4.5.31/PP36/2020

Tanggal: 5 Oktober 2020



Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH20090519	No Sponsor	
Peneliti Utama	<b>dr. Ardio Rizky Tansil, Tan</b>	Protokol	
Judul Peneliti	Pemeriksaan Kadar Copeptin Urin Pada Kehamilan Dengan dan Tanpa Preeklamsia		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	1 Oktober 2020
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	1 Oktober 2020
Tempat Penelitian	RSUP.Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RS Faisal, RSIA Siti Khadijah 1, RSKDIA Pertiwi dan RSB Fatimah, RS Pelamonia Makassar, RSUD Syekh Yusuf Gowa, RSUD Salewangang Maros		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K)</b>	5 Oktober 2020 sampai 5 Oktober 2021	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	
			
			


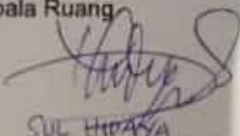
**Kewajiban Peneliti Utama:**

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 jam dan dilengkapai dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditetapkan

## Lampiran 6

 RUMAH SAKIT UNHAS	SURAT IZIN PENELITIAN	
	Nomor: 154/UN4.24.1.2/PT.01.04/2021	Tanggal 06 Januari 2021
FORMULIR 2  BIDANG PENELITIAN DAN INOVASI	Kepada Yth Kepala Ruang Laboratorium Penelitian	
<p>Dengan hormat, Dengan ini menerangkan bahwa peneliti/ mahasiswa berikut ini:</p> <p>Nama : dr. Ardio Rizky Tansil, Tan NIM / NIP : C055181007 Institusi : PPDS Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Kedokteran, Universitas Hasanuddin Makassar Kode penelitian : 210105_1</p> <p>Akan melakukan pengambilan data/ analisa bahan hayati:</p> <p>Terhitung : 06 Januari 2021 s/d 06 April 2021 Jumlah Subjek/Sample : 72 Jenis Data : Data Primer: Elisa</p> <p>Untuk penelitian dengan judul: "Perbandingan Kadar Copeptin Urin Pada Kehamilan Dengan dan Tanpa Preeklamsia" Harap dilakukan pembimbingan dan pendampingan seperlunya.</p> <p>Kepala Bidang Penelitian dan Inovasi</p> <p> dr. Muhs Firdaus Kasim, M.Sc NIP.198412012018073001</p> <p><small>Catatan: Lembaran ini disiapkan oleh Bidang Penelitian dan Inovasi</small></p>		

## Lampiran 7

 <b>RUMAH SAKIT UNHAS</b>	<b>SURAT KETERANGAN SEMENTARA SELESAI PENGAMBILAN DATA/ANALISA BAHAN HAYATI</b>
	Diterbitkan oleh <b>Laboratorium Penelitian</b>
<b>FORMULIR 3 BIDANG PENELITIAN DAN INOVASI</b>	Ditujukan kepada <b>KEPALA BIDANG PENELITIAN DAN INOVASI</b>
<p>Dengan hormat,</p> <p>Dengan ini menerangkan bahwa peneliti/ mahasiswa berikut ini:</p> <p>Nama : dr. Ardio Rizky Tansil, Tan</p> <p>NIM / NIP : C055181007</p> <p>Institusi : PPDS Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Kedokteran, Universitas Hasanuddin Makassar</p> <p>Kode penelitian : 210106_1</p> <p><b>TELAH SELESAI</b> melakukan pengambilan data/ analisa bahan hayati</p> <p>Pada tanggal :</p> <p>Jumlah Subjek : 90 responden/sampel</p> <p>Jenis Data : Hasil ELISA</p> <p>Dengan nama pendamping/ pembimbing</p> <p>Staff : SUL HODAYA</p> <p>Konsultan :</p> <p><b>Surat keterangan ini juga merupakan penjelasan bahwa peneliti/mahasiswa di atas tidak mempunyai sangkutan lagi pada unit/ instalasi kami</b></p> <p>Kepala Ruang</p>  <u>SUL HODAYA</u>	
<p>NIP.</p> <p>Catatan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lembaran ini agar diisi dan diberikan kepada mahasiswa/peneliti untuk diserahkan kepada Bidang Penelitian dan Inovasi setelah pengambilan data / analisa bahan hayati selesai</li> <li>2. Surat pengantar ini berlaku 2 x 24 jam hari kerja di unit penelitian RSUH</li> </ol>	

## Lampiran 8









QuantitativeCurveFit												
Plate	Well	Group	Type	Sample	Original [x]	Fitted [y]	Dilution	Result	SD	CV%	Meas. Time [s]	
4			Assay	Unknown Un_0001	0.3392	2.2882	1.0000	2.2882	NaN	NaN	0.0000	
5	Plate 1	G01	Assay	Unknown Un_0001	0.3392	2.2882	1.0000	2.2882	NaN	NaN	3.7200	
6			Assay	Unknown Un_0002	0.5020	2.8455	1.0000	2.8455	NaN	NaN	0.0000	
7	Plate 1	H01	Assay	Unknown Un_0002	0.5020	2.8455	1.0000	2.8455	NaN	NaN	4.5100	
8			Assay	Unknown Un_0003	0.4903	2.8097	1.0000	2.8097	NaN	NaN	0.0000	
9	Plate 1	A02	Assay	Unknown Un_0003	0.4903	2.8097	1.0000	2.8097	NaN	NaN	0.0200	
10			Assay	Unknown Un_0004	0.6615	3.2949	1.0000	3.2949	NaN	NaN	0.0000	
11	Plate 1	B02	Assay	Unknown Un_0004	0.6615	3.2949	1.0000	3.2949	NaN	NaN	0.7700	
12			Assay	Unknown Un_0005	0.2578	1.9302	1.0000	1.9302	NaN	NaN	0.0000	
13	Plate 1	C02	Assay	Unknown Un_0005	0.2578	1.9302	1.0000	1.9302	NaN	NaN	1.2600	
14			Assay	Unknown Un_0006	0.5203	2.9006	1.0000	2.9006	NaN	NaN	0.0000	
15	Plate 1	D02	Assay	Unknown Un_0006	0.5203	2.9006	1.0000	2.9006	NaN	NaN	2.0100	
16			Assay	Unknown Un_0007	0.5555	3.0036	1.0000	3.0036	NaN	NaN	0.0000	
17	Plate 1	E02	Assay	Unknown Un_0007	0.5555	3.0036	1.0000	3.0036	NaN	NaN	2.5000	
18			Assay	Unknown Un_0008	0.5705	3.0464	1.0000	3.0464	NaN	NaN	0.0000	
19	Plate 1	F02	Assay	Unknown Un_0008	0.5705	3.0464	1.0000	3.0464	NaN	NaN	3.2500	
20			Assay	Unknown Un_0009	0.4723	2.7536	1.0000	2.7536	NaN	NaN	0.0000	
21	Plate 1	G02	Assay	Unknown Un_0009	0.4723	2.7536	1.0000	2.7536	NaN	NaN	3.7400	
22			Assay	Unknown Un_0010	0.3891	2.4752	1.0000	2.4752	NaN	NaN	0.0000	
23	Plate 1	H02	Assay	Unknown Un_0010	0.3891	2.4752	1.0000	2.4752	NaN	NaN	4.4900	
24			Assay	Unknown Un_0011	0.4389	2.6459	1.0000	2.6459	NaN	NaN	0.0000	
25	Plate 1	A03	Assay	Unknown Un_0011	0.4389	2.6459	1.0000	2.6459	NaN	NaN	0.0400	
26			Assay	Unknown Un_0012	0.7260	3.4617	1.0000	3.4617	NaN	NaN	0.0000	
27	Plate 1	B03	Assay	Unknown Un_0012	0.7260	3.4617	1.0000	3.4617	NaN	NaN	0.7500	
28			Assay	Unknown Un_0013	0.3669	2.3943	1.0000	2.3943	NaN	NaN	0.0000	
29	Plate 1	C03	Assay	Unknown Un_0013	0.3669	2.3943	1.0000	2.3943	NaN	NaN	1.2800	
30			Assay	Unknown Un_0014	0.7248	3.4586	1.0000	3.4586	NaN	NaN	0.0000	
31	Plate 1	D03	Assay	Unknown Un_0014	0.7248	3.4586	1.0000	3.4586	NaN	NaN	1.9900	
32			Assay	Unknown Un_0015	0.7276	3.4657	1.0000	3.4657	NaN	NaN	0.0000	
33	Plate 1	E03	Assay	Unknown Un_0015	0.7276	3.4657	1.0000	3.4657	NaN	NaN	2.5200	
34			Assay	Unknown Un_0016	0.5129	2.8784	1.0000	2.8784	NaN	NaN	0.0000	
35	Plate 1	F03	Assay	Unknown Un_0016	0.5129	2.8784	1.0000	2.8784	NaN	NaN	3.2300	
36			Assay	Unknown Un_0017	0.7919	3.6260	1.0000	3.6260	NaN	NaN	0.0000	
37	Plate 1	G03	Assay	Unknown Un_0017	0.7919	3.6260	1.0000	3.6260	NaN	NaN	3.7600	
38			Assay	Unknown Un_0018	0.8293	3.7170	1.0000	3.7170	NaN	NaN	0.0000	
39	Plate 1	H03	Assay	Unknown Un_0018	0.8293	3.7170	1.0000	3.7170	NaN	NaN	4.4700	
40			Assay	Unknown Un_0019	0.6894	3.3679	1.0000	3.3679	NaN	NaN	0.0000	
41	Plate 1	A04	Assay	Unknown Un_0019	0.6894	3.3679	1.0000	3.3679	NaN	NaN	0.0600	
42			Assay	Unknown Un_0020	0.8440	3.7524	1.0000	3.7524	NaN	NaN	0.0000	
43	Plate 1	B04	Assay	Unknown Un_0020	0.8440	3.7524	1.0000	3.7524	NaN	NaN	0.7300	
44			Assay	Unknown Un_0021	0.3645	2.3853	1.0000	2.3853	NaN	NaN	0.0000	
45	Plate 1	C04	Assay	Unknown Un_0021	0.3645	2.3853	1.0000	2.3853	NaN	NaN	1.3000	
46			Assay	Unknown Un_0022	0.5396	2.9575	1.0000	2.9575	NaN	NaN	0.0000	
47	Plate 1	D04	Assay	Unknown Un_0022	0.5396	2.9575	1.0000	2.9575	NaN	NaN	1.9700	
48			Assay	Unknown Un_0023	0.4212	2.5868	1.0000	2.5868	NaN	NaN	0.0000	
49	Plate 1	E04	Assay	Unknown Un_0023	0.4212	2.5868	1.0000	2.5868	NaN	NaN	2.5400	
50			Assay	Unknown Un_0024	0.4643	2.7282	1.0000	2.7282	NaN	NaN	0.0000	
51	Plate 1	F04	Assay	Unknown Un_0024	0.4643	2.7282	1.0000	2.7282	NaN	NaN	3.2100	
52			Assay	Unknown Un_0025	0.6949	3.3821	1.0000	3.3821	NaN	NaN	0.0000	
53	Plate 1	G04	Assay	Unknown Un_0025	0.6949	3.3821	1.0000	3.3821	NaN	NaN	3.7800	
54			Assay	Unknown Un_0026	0.6249	3.1971	1.0000	3.1971	NaN	NaN	0.0000	
55	Plate 1	H04	Assay	Unknown Un_0026	0.6249	3.1971	1.0000	3.1971	NaN	NaN	4.4500	

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
56			Assay	Unknown Un_0027	0.5860	3.0900	10000	3.0900	NaN	NaN	0.0000		
57	Plate 1	A05	Assay	Unknown Un_0027	0.5860	3.0900	10000	3.0900	NaN	NaN	0.0800		
58			Assay	Unknown Un_0028	0.8952	3.8742	10000	3.8742	NaN	NaN	0.0000		
59	Plate 1	B05	Assay	Unknown Un_0028	0.8952	3.8742	10000	3.8742	NaN	NaN	0.7100		
60			Assay	Unknown Un_0029	0.5237	2.9107	10000	2.9107	NaN	NaN	0.0000		
61	Plate 1	C05	Assay	Unknown Un_0029	0.5237	2.9107	10000	2.9107	NaN	NaN	1.3200		
62			Assay	Unknown Un_0030	0.8470	3.7596	10000	3.7596	NaN	NaN	0.0000		
63	Plate 1	D05	Assay	Unknown Un_0030	0.8470	3.7596	10000	3.7596	NaN	NaN	1.9500		
64			Assay	Unknown Un_0031	0.5028	2.8479	10000	2.8479	NaN	NaN	0.0000		
65	Plate 1	E05	Assay	Unknown Un_0031	0.5028	2.8479	10000	2.8479	NaN	NaN	2.5600		
66			Assay	Unknown Un_0032	0.4974	2.8315	10000	2.8315	NaN	NaN	0.0000		
67	Plate 1	F05	Assay	Unknown Un_0032	0.4974	2.8315	10000	2.8315	NaN	NaN	3.1900		
68			Assay	Unknown Un_0033	0.2363	1.8188	10000	1.8188	NaN	NaN	0.0000		
69	Plate 1	G05	Assay	Unknown Un_0033	0.2363	1.8188	10000	1.8188	NaN	NaN	3.8000		
70			Assay	Unknown Un_0034	0.4035	2.5260	10000	2.5260	NaN	NaN	0.0000		
71	Plate 1	H05	Assay	Unknown Un_0034	0.4035	2.5260	10000	2.5260	NaN	NaN	4.4300		
72			Assay	Unknown Un_0035	0.7080	3.4158	10000	3.4158	NaN	NaN	0.0000		
73	Plate 1	A06	Assay	Unknown Un_0035	0.7080	3.4158	10000	3.4158	NaN	NaN	0.0900		
74			Assay	Unknown Un_0036	0.2871	2.0688	10000	2.0688	NaN	NaN	0.0000		
75	Plate 1	B06	Assay	Unknown Un_0036	0.2871	2.0688	10000	2.0688	NaN	NaN	0.6900		
76			Assay	Unknown Un_0037	0.9381	3.9747	10000	3.9747	NaN	NaN	0.0000		
77	Plate 1	C06	Assay	Unknown Un_0037	0.9381	3.9747	10000	3.9747	NaN	NaN	1.3300		
78			Assay	Unknown Un_0038	0.2920	2.0908	10000	2.0908	NaN	NaN	0.0000		
79	Plate 1	D06	Assay	Unknown Un_0038	0.2920	2.0908	10000	2.0908	NaN	NaN	1.9300		
80			Assay	Unknown Un_0039	0.4304	2.6177	10000	2.6177	NaN	NaN	0.0000		
81	Plate 1	E06	Assay	Unknown Un_0039	0.4304	2.6177	10000	2.6177	NaN	NaN	2.5700		
82			Assay	Unknown Un_0040	0.4049	2.5308	10000	2.5308	NaN	NaN	0.0000		
83	Plate 1	F06	Assay	Unknown Un_0040	0.4049	2.5308	10000	2.5308	NaN	NaN	3.1700		
84			Assay	Unknown Un_0041	0.6386	3.2340	10000	3.2340	NaN	NaN	0.0000		
85	Plate 1	G06	Assay	Unknown Un_0041	0.6386	3.2340	10000	3.2340	NaN	NaN	3.8100		
86			Assay	Unknown Un_0042	0.5577	3.0099	10000	3.0099	NaN	NaN	0.0000		
87	Plate 1	H06	Assay	Unknown Un_0042	0.5577	3.0099	10000	3.0099	NaN	NaN	4.4100		
88			Assay	Unknown Un_0043	0.6430	3.2458	10000	3.2458	NaN	NaN	0.0000		
89	Plate 1	A07	Assay	Unknown Un_0043	0.6430	3.2458	10000	3.2458	NaN	NaN	0.1100		
90			Assay	Unknown Un_0044	0.6395	3.2364	10000	3.2364	NaN	NaN	0.0000		
91	Plate 1	B07	Assay	Unknown Un_0044	0.6395	3.2364	10000	3.2364	NaN	NaN	0.6700		
92			Assay	Unknown Un_0045	0.5696	3.0438	10000	3.0438	NaN	NaN	0.0000		
93	Plate 1	C07	Assay	Unknown Un_0045	0.5696	3.0438	10000	3.0438	NaN	NaN	1.3500		
94			Assay	Unknown Un_0046	0.2922	2.0917	10000	2.0917	NaN	NaN	0.0000		
95	Plate 1	D07	Assay	Unknown Un_0046	0.2922	2.0917	10000	2.0917	NaN	NaN	1.9100		
96			Assay	Unknown Un_0047	0.5984	3.1245	10000	3.1245	NaN	NaN	0.0000		
97	Plate 1	E07	Assay	Unknown Un_0047	0.5984	3.1245	10000	3.1245	NaN	NaN	2.5900		
98			Assay	Unknown Un_0048	0.4686	2.7419	10000	2.7419	NaN	NaN	0.0000		
99	Plate 1	F07	Assay	Unknown Un_0048	0.4686	2.7419	10000	2.7419	NaN	NaN	3.1500		
100			Assay	Unknown Un_0049	0.6710	3.3199	10000	3.3199	NaN	NaN	0.0000		
101	Plate 1	G07	Assay	Unknown Un_0049	0.6710	3.3199	10000	3.3199	NaN	NaN	3.8300		
102			Assay	Unknown Un_0050	0.5912	3.1045	10000	3.1045	NaN	NaN	0.0000		
103	Plate 1	H07	Assay	Unknown Un_0050	0.5912	3.1045	10000	3.1045	NaN	NaN	4.3900		
104			Assay	Unknown Un_0051	0.2824	2.0475	10000	2.0475	NaN	NaN	0.0000		
105	Plate 1	A08	Assay	Unknown Un_0051	0.2824	2.0475	10000	2.0475	NaN	NaN	0.1300		
106			Assay	Unknown Un_0052	0.3500	2.3303	10000	2.3303	NaN	NaN	0.0000		
107	Plate 1	B08	Assay	Unknown Un_0052	0.3500	2.3303	10000	2.3303	NaN	NaN	0.6500		
108			Assay	Unknown Un_0053	0.3292	2.2482	10000	2.2482	NaN	NaN	0.0000		
109	Plate 1	C08	Assay	Unknown Un_0053	0.3292	2.2482	10000	2.2482	NaN	NaN	1.3700		
110			Assay	Unknown Un_0054	0.3534	2.3433	10000	2.3433	NaN	NaN	0.0000		

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
110			Assay	Unknown	Un_0054	0.3534	2.3433	1.0000	2.3433	NaN	NaN	0.0000	
111	Plate 1	D08	Assay	Unknown	Un_0054	0.3534	2.3433	1.0000	2.3433	NaN	NaN	1.8900	
112			Assay	Unknown	Un_0055	0.2333	1.8025	1.0000	1.8025	NaN	NaN	0.0000	
113	Plate 1	E08	Assay	Unknown	Un_0055	0.2333	1.8025	1.0000	1.8025	NaN	NaN	2.6100	
114			Assay	Unknown	Un_0056	0.2895	2.0796	1.0000	2.0796	NaN	NaN	0.0000	
115	Plate 1	F08	Assay	Unknown	Un_0056	0.2895	2.0796	1.0000	2.0796	NaN	NaN	3.1300	
116			Assay	Unknown	Un_0057	0.3922	2.4862	1.0000	2.4862	NaN	NaN	0.0000	
117	Plate 1	G08	Assay	Unknown	Un_0057	0.3922	2.4862	1.0000	2.4862	NaN	NaN	3.8500	
118			Assay	Unknown	Un_0058	0.6241	3.1949	1.0000	3.1949	NaN	NaN	0.0000	
119	Plate 1	H08	Assay	Unknown	Un_0058	0.6241	3.1949	1.0000	3.1949	NaN	NaN	4.3700	
120			Assay	Unknown	Un_0059	0.5574	3.0090	1.0000	3.0090	NaN	NaN	0.0000	
121	Plate 1	A09	Assay	Unknown	Un_0059	0.5574	3.0090	1.0000	3.0090	NaN	NaN	0.1500	
122			Assay	Unknown	Un_0060	0.5662	3.0342	1.0000	3.0342	NaN	NaN	0.0000	
123	Plate 1	B09	Assay	Unknown	Un_0060	0.5662	3.0342	1.0000	3.0342	NaN	NaN	0.6300	
124			Assay	Unknown	Un_0061	0.5999	3.1287	1.0000	3.1287	NaN	NaN	0.0000	
125	Plate 1	C09	Assay	Unknown	Un_0061	0.5999	3.1287	1.0000	3.1287	NaN	NaN	1.3900	
126			Assay	Unknown	Un_0062	0.3396	2.2897	1.0000	2.2897	NaN	NaN	0.0000	
127	Plate 1	D09	Assay	Unknown	Un_0062	0.3396	2.2897	1.0000	2.2897	NaN	NaN	1.8700	
128			Assay	Unknown	Un_0063	0.4657	2.7327	1.0000	2.7327	NaN	NaN	0.0000	
129	Plate 1	E09	Assay	Unknown	Un_0063	0.4657	2.7327	1.0000	2.7327	NaN	NaN	2.6300	
130			Assay	Unknown	Un_0064	0.4895	2.8072	1.0000	2.8072	NaN	NaN	0.0000	
131	Plate 1	F09	Assay	Unknown	Un_0064	0.4895	2.8072	1.0000	2.8072	NaN	NaN	3.1100	
132			Assay	Unknown	Un_0065	0.5820	3.0788	1.0000	3.0788	NaN	NaN	0.0000	
133	Plate 1	G09	Assay	Unknown	Un_0065	0.5820	3.0788	1.0000	3.0788	NaN	NaN	3.8700	
134			Assay	Unknown	Un_0066	0.7060	3.4107	1.0000	3.4107	NaN	NaN	0.0000	
135	Plate 1	H09	Assay	Unknown	Un_0066	0.7060	3.4107	1.0000	3.4107	NaN	NaN	4.3500	
136			Assay	Unknown	Un_0067	0.8815	3.8418	1.0000	3.8418	NaN	NaN	0.0000	
137	Plate 1	A10	Assay	Unknown	Un_0067	0.8815	3.8418	1.0000	3.8418	NaN	NaN	0.1700	
138			Assay	Unknown	Un_0068	0.7010	3.3978	1.0000	3.3978	NaN	NaN	0.0000	
139	Plate 1	B10	Assay	Unknown	Un_0068	0.7010	3.3978	1.0000	3.3978	NaN	NaN	0.6100	
140			Assay	Unknown	Un_0069	0.5983	3.1242	1.0000	3.1242	NaN	NaN	0.0000	
141	Plate 1	C10	Assay	Unknown	Un_0069	0.5983	3.1242	1.0000	3.1242	NaN	NaN	1.4100	
142			Assay	Unknown	Un_0070	0.4325	2.6247	1.0000	2.6247	NaN	NaN	0.0000	
143	Plate 1	D10	Assay	Unknown	Un_0070	0.4325	2.6247	1.0000	2.6247	NaN	NaN	1.8500	
144			Assay	Unknown	Un_0071	0.6017	3.1336	1.0000	3.1336	NaN	NaN	0.0000	
145	Plate 1	E10	Assay	Unknown	Un_0071	0.6017	3.1336	1.0000	3.1336	NaN	NaN	2.6500	
146			Assay	Unknown	Un_0072	0.4489	2.6787	1.0000	2.6787	NaN	NaN	0.0000	
147	Plate 1	F10	Assay	Unknown	Un_0072	0.4489	2.6787	1.0000	2.6787	NaN	NaN	3.0900	
148			Assay	Unknown	Un_0073	0.5810	3.0760	1.0000	3.0760	NaN	NaN	0.0000	
149	Plate 1	G10	Assay	Unknown	Un_0073	0.5810	3.0760	1.0000	3.0760	NaN	NaN	3.8900	
150			Assay	Unknown	Un_0074	0.3263	2.2365	1.0000	2.2365	NaN	NaN	0.0000	
151	Plate 1	H10	Assay	Unknown	Un_0074	0.3263	2.2365	1.0000	2.2365	NaN	NaN	4.3300	
152			Assay	Unknown	Un_0075	0.5536	2.9981	1.0000	2.9981	NaN	NaN	0.0000	
153	Plate 1	A11	Assay	Unknown	Un_0075	0.5536	2.9981	1.0000	2.9981	NaN	NaN	0.1900	
154			Assay	Unknown	Un_0076	0.0143	NaN	1.0000	NaN	NaN	NaN	0.0000	
155	Plate 1	B11	Assay	Unknown	Un_0076	0.0143	NaN	1.0000	NaN	NaN	NaN	0.6000	
156			Assay	Unknown	Un_0077	0.8396	3.7418	1.0000	3.7418	NaN	NaN	0.0000	
157	Plate 1	C11	Assay	Unknown	Un_0077	0.8396	3.7418	1.0000	3.7418	NaN	NaN	1.4300	
158			Assay	Unknown	Un_0078	0.7093	3.4191	1.0000	3.4191	NaN	NaN	0.0000	
159	Plate 1	D11	Assay	Unknown	Un_0078	0.7093	3.4191	1.0000	3.4191	NaN	NaN	1.8400	
160			Assay	Unknown	Un_0079	0.5354	2.9452	1.0000	2.9452	NaN	NaN	0.0000	
161	Plate 1	E11	Assay	Unknown	Un_0079	0.5354	2.9452	1.0000	2.9452	NaN	NaN	2.6700	
162			Assay	Unknown	Un_0080	0.5365	2.9484	1.0000	2.9484	NaN	NaN	0.0000	
163	Plate 1	F11	Assay	Unknown	Un_0080	0.5365	2.9484	1.0000	2.9484	NaN	NaN	3.0800	
164			Assay	Unknown	Un_0081	0.6496	3.2634	1.0000	3.2634	NaN	NaN	0.0000	







