

HUBUNGAN 8-OHdG (8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE) DARAH TALIPUSAT DENGAN PREKLAMPSIA DAN PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT

***CORRELATION OF 8-OHdG (8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE)
IN UMBILICAL CORD WITH PRE ECLAMPSIA AND INTRA-UTERINE
GROWTH RESTRICTION***

A. NURUL FAIZAH TENRI OLA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2023

HUBUNGAN 8-OHdG (*8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE*) DARAH TALIPUSAT DENGAN PREKLAMPSIA DAN PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT

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

A.NURUL FAIZAH TENRI OLA

Kepada

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

2023

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : A.Nurul Faizah Tenri Ola
NIM : C055192010
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

HUBUNGAN 8-OHdG (*8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE*) DARAH TALIPUSAT DENGAN PREEKLAMPSIA DAN PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT

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

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

Makassar, 24 Januari 2023



A.Nurul Faizah Tenri Ola

TESIS**HUBUNGAN 8-OHdG (8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE)
DARAH TALIPUSAT DENGAN PREKLAMSIADAN
PERTUMUBUHAN JANIN TERHAMBAT**

Disusun dan diajukan oleh:

A.NURUL FAIZAH TENRI OLA

Nomor Pokok: C055192010

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 21 Desember 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Efendi Lukas, Sp. OG, Subsp. KFM

NIP. 196508121990101001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Rina Previana, Sp. OG, Subsp. Obginsos

NIP. 197605282006042002

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp. OG, Subsp. Onk

NIP. 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK

NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : A.Nurul Faizah Tenri Ola
NIM : C055192010
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

HUBUNGAN 8-OHdG (*8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE*) DARAH TALIPUSAT DENGAN PREEKLAMPSIA DAN PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT

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

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

Makassar, 24 Januari 2023

A.Nurul Faizah Tenri Ola

PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Hubungan 8-OHdG (8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine) Darah Tali Pusat Dengan Preeklamsia” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan suatu hasil bimbingan, kerja keras, kerja sama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM, Dr. dr. Rina Previana A, Sp.OG, Subsp. Obginsos, Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM** sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG, Subsp. KFM dan Dr. dr. Nasrudin AM, Sp.OG, Subsp. Obginsos, MARS, M.Sc,** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini. Bapak Syafri dan Ibu Rina, dan seluruh staf laboratorium patologi klinik Hum-RC RSP Universitas Hasanuddin atas kerja sama yang baik yang terjalin selama proses penulisan penelitian ini.

Pada kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp.Onk;**
2. Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG, Subsp.Onk;** Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG, Subsp.Urogin, Dr.dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG, Subsp.KFM, dr. Lenny M. Lisal, Sp.OG, Subsp.Obginsos,** serta seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

3. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Monika Fitria Farid, Sp.OG, M.Kes** yang senantiasa mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Teman-teman seperjuangan peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan **Akreta Januari 2020**. Teman sejawat yang berjuang bersama-sama dalam pencapaian tiada henti untuk menjadi dokter yang Inshaa Allah bermanfaat bagi masyarakat.
6. Orang tua penulis dalam hal ini ibu **Drg. Rahmawati Djamil, M.Kes** dan **dr. Rahmy Djamil, Sp.OG**, doa yang tak putus untuk almarhum bapak **Drs. H. Andi Bau Oddang, M.Si**, beserta keluarga terkasih yang telah menjadi penyejuk dan penyemangat dalam setiap langkah penyusunan tesis ini.
7. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya
8. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Januari 2023

A.Nurul Faizah Tenri Ola

ABSTRAK

A.NURUL FAIZAH TENRI OLA. Hubungan Kadar 8-OHdG (*8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine*) Darah Tali Pusat Dengan Preeklamsia (dibimbing oleh Efendi Lukas, Rina Previana, Isharyah Sunarno, Nasrudin A.M, Maisuri T Chalid)

Latar Belakang : Preeklamsia (PE) merupakan penyakit yang berkaitan dengan kehamilan dan melibatkan multi-organ, ditandai dengan peningkatan tekanan darah pada trimester kedua kehamilan. Preeklamsia dapat menimbulkan konsekuensi jangka pendek maupun jangka panjang tidak hanya terhadap maternal namun juga terhadap janin termasuk pertumbuhan janin terhambat (PJT). Salah satu penanda terjadinya kerusakan DNA akibat stress oksidatif akibat disfungsi endotel pada preeklamsia yaitu didapatkannya peningkatan kadar 8-OHdG pada darah tali pusat. Penelitian ini bertujuan untuk melihat adanya peningkatan kadar 8-OHdG pada preeklamsia.

Metode : Penelitian ini merupakan suatu studi cross sectional dengan jumlah 41 pasien preeklamsia dan 41 pasien tidak preeklamsia di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring. Sampel diambil menggunakan metode purposive-sampling yang sesuai dengan kriteria inklusi. Kadar 8-OHdG ini diperiksa menggunakan kit ELISA di HUMRC Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. Data kemudian diolah secara statistik menggunakan SPSS.

Hasil : Pada penelitian ini didapatkan 6 pasien Preeklamsia yang disertai dengan PJT, 31 pasien dengan Preeklamsia tanpa PJT, dan 41 pasien tanpa preeklamsia. Hasil pemeriksaan kadar 8-OHdG ditemukan perbedaan yang signifikan antara 3 grup PE+PJT, PE, dan kehamilan normal tanpa PE yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar 8-OHdG dengan kejadian PE yang disertai dengan PJT ($p = 0.006$)

Kesimpulan : Peningkatan kadar 8-OHdG ditemukan pada preeklamsia terutama pada preeklamsia yang disertai dengan PJT.

Keywords: Preeklamsia, Pertumbuhan Janin Terhambat, 8-OHdG

ABSTRACT

A.NURUL FAIZAH TENRI OLA. Correlation of 8-OHdG (*8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine*) in Umbilical Cord With Preeclampsia (**supervised by Efendi Lukas, Rina Previana, Isharyah Sunarno, Nasrudin A.M, Maisuri T Chalid**)

Background: Preeclampsia is a disease related to pregnancy and involves multi-organs, characterized by increased blood pressure in the second trimester of pregnancy. Preeclampsia can have short-term and long-term consequences not only for the mother but also for the fetus, including intra-uterine growth restriction (IUGR). One of the markers of DNA damage due to oxidative stress due to endothelial dysfunction in preeclampsia is the increase in 8-OHdG levels in cord blood. This study aims to see an increase in 8-OHdG levels in preeclampsia.

Methods: This study was a cross-sectional study with a total of 41 patients with preeclampsia and 41 patients with healthy pregnant women at Wahidin Sudirohusodo Hospital and its network. Samples were taken using the purposive-sampling method according to the inclusion criteria. This 8-OHdG level was examined using the ELISA kit at the HUMRC laboratory of Hasanuddin University Hospital. The data is then processed statistically using SPSS.

Results: This study found 6 patients with PE + IUGR, 31 patients with PE, and 41 patients without PE. The results of examination of 8-OHdG levels found significant differences between the 3 groups PE + IUGR, PE, and normal pregnancies which showed that there was a significant relationship between elevated 8-OHdG levels and the incidence of PE accompanied by IUGR ($p = 0.006$)

Conclusion: Elevated 8-OHdG levels are found in preeclampsia, especially in preeclampsia accompanied by IUGR.

Keywords: preeclampsia, IUGR, 8-OHdG

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman pengajuan	ii
Halaman persetujuan	iii
Lembar pernyataan keaslian penelitian.....	iv
Prakata	v
Abstrak	vii
<i>Abstract</i>	viii
Daftar isi	ix
Daftar tabel	xi
Daftar gambar	xii
Daftar lampiran	xiii
Daftar singkatan dan istilah	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG).....	5
B. Preeklamsia	6
1. Konsep Preeklamsia	6
2. Etiopatofisiologi Preeklamsia	6
3. Implikasi Preeklamsia pada Ibu dan Neonatus	8
C. Pemeriksaan <i>8-OHdG</i>	9
D. Hubungan Preeklamsia dan <i>8-OHdG</i>	10
E. Kerangka Teori	12
F. Kerangka Konsep	13
G. Hipotesis	14
H. Definisi Operasional.....	15
BAB III METODE PENELITIAN	20
A. Rancangan Penelitian.....	20
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
C. Populasi dan Sampel	20

D. Kriteria Sampel	21
E. Instrumen Pengumpul Data	21
F. Teknik Pengumpulan Data.....	21
G. Alur Penelitian.....	22
H. Pengelolaan Analisis Data	23
I. Aspek Etis	23
BAB IV HASIL PENELITIAN	24
BAB V PEMBAHASAN	29
BAB VI PENUTUP	37
A. Kesimpulan	37
B. Saran	37
Daftar Pustaka.....	38
Lampiran	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional	15
Tabel 2. Karakteristik demografis dan Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	26
Tabel 3. Kadar 8-OHdG subjek penelitian	28
Tabel 4. Hasil Luaran Kehamilan	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia 8-OHdG	5
Gambar 2. Scatter Plot Hubungan Antara Kadar 8-OHdG dengan Subjek Penelitian	26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden	42
Lampiran 2. Formulir Peasetujuan Mengikuti Penelitian	44
Lampiran 3. Kuisisioner Penelitian	46
Lampiran 4. Tabel Induk Penelitian	49
Lampiran 5. Hasil Olah Data SPSS	65
Lampiran 6. Surat Ijin Penelitian	74
Lampiran 7. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik	75

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

8-OHdG	8-Hidroxy-2-deoxyguanosin
ANC	Antenatal Care
BBLR	Berat Badan Lahir Rendah
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GC	Gas Chromatography
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
NO	Nitrit oxide
OSA	Obstructive Sleep Apnea
PIGF	Placental Growth Factor
PJT	Pertumbuhan Janin Terhambat
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronis
ROS	Reaktif Oxygen Spesies
RSPTN	Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri
sFlt-1	Soluble Fms-like tyrosine kinase 1
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
USG	Ultrasonography
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR-1	Vascular Endothelial Growth Factor reseptor 1

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi pada kehamilan memainkan peran utama tidak hanya dalam meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu selama kehamilan dan persalinan tetapi juga menimbulkan masalah setelah persalinan yang menyebabkan risiko penyakit kardiometabolik di masa depan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa kasus preeklamsia terjadi tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju dan berkontribusi pada kematian ibu karena komplikasinya selama kehamilan. Prevalensi preeklamsia di negara maju adalah 1,3% - 6% sedangkan di negara berkembang sebesar 1,8% – 18%. Angka kejadian preeklamsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun (5,3%) dan menjadi salah satu dari tiga penyebab kematian ibu antara lain perdarahan (30%), eklamsia (25%) dan infeksi (12%). (Lukas E., C.T. Maisuri., et al., 2018). Preeklamsia merupakan penyakit yang berkaitan dengan kehamilan dan melibatkan multi-organ, terutama ditandai dengan peningkatan tekanan darah pada trimester kedua kehamilan, dapat berkembang secara cepat menjadi komplikasi yang serius termasuk kematian ibu dan janin (Rana S., et al.,2019). Preeklamsia dapat menimbulkan konsekuensi jangka pendek maupun jangka panjang. Komplikasi yang dapat terjadi pada ibu termasuk penyakit kardiometabolik (diabetes, jantung iskemik penyakit, sindrom metabolik), penyakit serebrovaskular (stroke, perdarahan intrakranial), kelainan neurologis (eklamia) dan gangguan ginjal. Dampak terhadap janin dapat berupa pertumbuhan janin terhambat, prematuritas dan memiliki risiko tinggi untuk mengalami hipertensi, obesitas, sindrom metabolik, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskular saat dewasa.(Katsi V et al., 2017)(Royani, I., Mappaware, N. A.,et al.,2018)

Salah satu faktor risiko untuk mengalami preeklamsia bila terdapat riwayat preeklamsia sebelumnya atau terdapat riwayat menderita preeklamsia pada ibu ataupun saudara perempuan.(Chaemsaithong et al., 2020) Secara genetik, risiko preeklamsia disebabkan oleh faktor ibu (35%), janin (20%), dan pasangan (13%). Wanita dan pria yang lahir dari kehamilan dengan preeklamsia berisiko lebih tinggi untuk mengalami preeklamsia/istri mengalami preeklamsia. Risiko juga akan meningkat dari 1.6% hingga 2.9% bila menikah dengan pria yang sebelumnya memiliki pasangan mengalami preeklamsia saat hamil. (Galaviz et al.,2019)

Gangguan implantasi plasenta pada dinding uterus dipahami sebagai penyebab terjadinya preeklamsia. Gangguan remodelling arteri spiralis uterina oleh trophoblast ekstravilus menyebabkan perfusi plasenta menurun sehingga menurunkan aliran darah maternal kedalam intervilus. Aliran darah arteri yang intermitten, menyebabkan episode iskemia-reperfusi yang berulang dan menciptakan lingkungan yang mendukung untuk terjadinya stres oksidatif. (Burton et al., 2019). Kerusakan oksidatif di plasenta menyebabkan peradangan, apoptosis, dan pelepasan debris seluler ke dalam sirkulasi ibu, bersama dengan beberapa faktor anti-angiogenik, seperti *soluble fms-like tyrosine kinase protein* (sFlt1) dan *soluble Endoglin* (sEng), sitokin, dan oksidan. Faktor yang dilepaskan oleh plasenta akan masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan dianggap menyebabkan ibu dengan sindrom pre-eklamsia. Mediator yang dihasilkan akan menyebabkan gangguan endotel maternal, menginduksi stres oksidatif dan merangsang produksi dan sekresi sitokin pro-inflamasi, serta senyawa vasoaktif. Hal tersebut akan menyebabkan kerusakan endotel sistemik yang ditandai dengan inflamasi dan vasokonstriksi pembuluh darah. Stres oksidatif diduga merupakan komponen sentral dari disfungsi plasenta dan endotel, dan penyebab preeklamsia. (Aouache et al., 2018) Peningkatan biomarker dari kerusakan lipid dan protein akibat stress oksidatif ditemukan di plasma dan plasenta wanita preeklamsia dan sindrom HELLP. Stres oksidatif dari syncytiotrophoblast, merupakan salah satu ciri khasnya, terutama di awal-awal perkembangan penyakit. (Rodriguez et al., 2018)

Stres oksidatif merupakan penyebab utama kerusakan DNA baik berupa modifikasi apapun pada struktur DNA yang mengubah properti pengkodeannya dan / atau mengganggu metabolisme sel, seperti replikasi atau transkripsi. Salah satu produk utama oksidasi DNA yaitu basa modifikasi dari 8-oxoguanine (8-oxo-G, juga dikenal sebagai 8-hydroxyguanine atau 8-OH-dG). Beberapa metode telah digunakan untuk mempelajari modifikasi basa oksidatif menggunakan gas dan cairan kromatografi yang digunakan untuk mendeteksi modifikasi basa oksidatif, termasuk hidrolisis nukleosid DNA yang mengukur kadar 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (Gonzales et al., 2018)

Studi epidemiologi pada manusia dan eksperimental pada hewan laboratorium telah menunjukkan hubungan antara stresor janin intrauterine dan perkembangan penyakit pada saat dewasa. Gagasan tentang "*fetal programming*" menjadi perhatian saat ini, bahwa perkembangan penyakit dimulai dari fase kehidupan janin di intrauterine (*developmental origin of health and disease* =

DOHAD), sebagai konsekuensi dari stres ibu ataupun komplikasi plasenta. Beberapa penelitian pada manusia dan hewan percobaan telah menunjukkan bahwa gangguan pertumbuhan janin baik disebabkan oleh karena stres ibu antenatal atau insufisiensi plasenta dapat mengakibatkan perkembangan hipertensi, stroke, depresi, skizofrenia, obesitas, diabetes dan lainnya pada saat dewasa. Dari catatan, patologi plasenta (seperti insufisiensi plasenta, atau pertumbuhan plasenta abnormal) dapat menyebabkan stres janin dan gangguan pemrograman pada system tubuh dan perkembangan janin. (Goyal et al., 2019)

Muncul pertanyaan, bagaimana stressor selama kehidupan antenatal dikaitkan dengan begitu banyak gangguan pada orang dewasa. Diduga bahwa stress maternal memprogram massa sel embrio; dan sel tersebut kemudian bermigrasi dan membentuk berbagai organ dengan metabolisme sel yang abnormal, yang selanjutnya akan bermanifestasi sebagai gangguan klinis pada kemudian hari.

Berdasarkan penjelasan di atas bahwa dampak jangka panjang yang disebabkan oleh preeklamsia bukan hanya terhadap maternal tetapi juga pada perkembangan bayi yang dilahirkan oleh ibu yang menderita preeklamsia. Faktor yang dapat menyebabkan kondisi tersebut masih merupakan pertanyaan sampai saat ini . Hal tersebut menjadi dasar yang membuat penulis melakukan penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk menilai apakah terdapat perbedaan kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) sebagai petanda untuk kerusakan DNA pada darah tali pusat pada ibu yang menderita preeklamsia dengan ibu yang tidak preeklamsia (kehamilan normal).

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar 8-OHdG pada darah tali pusat pasien preeklamsia ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui kadar 8-OHdG pada darah tali pusat pada pasien preeklamsia

2. Tujuan Khusus

- Mengetahui kadar 8-OHdG pada darah tali pusat pasien preeklamsia tanpa PJT
- Mengetahui kadar 8-OHdG pada darah tali pusat pasien preeklamsia dengan PJT
- Mengetahui kadar 8-OHdG pada darah talipusat pasien tidak preeklamsia
- Membandingkan kadar 8-OHdG pada darah tali pusat pada pasien preeklamsia tanpa PJT, preeklamsia dengan PJT, dan tidak preeklamsia

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Keilmuan :

- Memberikan informasi ilmiah mengenai perbandingan kadar 8-OHdG pada pasien preeklamsia dan tidak preeklamsia
- Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai kadar 8-OHdG terhadap janin pada pasien preeklamsia

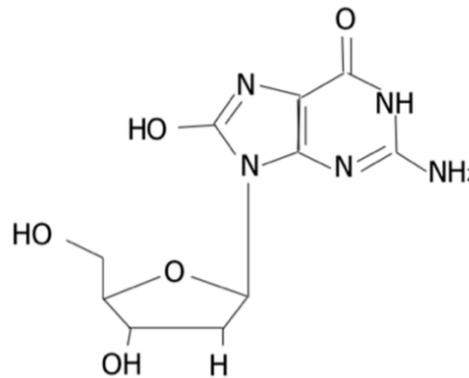
2. Manfaat Aplikasi :

Dengan mengetahui hasil perbedaan kadar 8-OHdG yang merupakan tanda adanya kerusakan DNA akibat stress oksidatif dapat dijadikan dasar untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut sebagai usaha untuk memprediksi dan mengurangi risiko luaran yang lebih buruk pada pasien pre eklamsia

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG)

Adanya 8-hydroxy-2-deoxyguanosine dianggap sebagai biomarker untuk kerusakan oksidatif DNA (Graille et al., 2020). 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) adalah salah satu metabolit teroksidasi yang paling banyak dipelajari dan dianggap sebagai biomarker untuk kerusakan oksidatif DNA. Pembentukan 8-OHdG oleh radikal oksigen pertama kali dilaporkan pada tahun 1984 oleh Kasai dan Nishimura (Graille et al., 2020). Interaksi radikal hidroksil, radikal bebas oksigen terpenting, dengan nukleobasa untai DNA, seperti guanin, mengarah pada pembentukan 8-OHdG (Valavanidis et al., 2009).



Gambar 1. Struktur kimia 8-OHdG

Secara khusus, 8-OHdG merupakan modifikasi dari basa DNA yang diinduksi oleh ROS akibat serangan radikal hidroksil guanin; ketika hal ini tidak terjadi pemulihan akan terjadi kerusakan dimana kerusakan ini juga tampaknya terlibat dalam mutagenisitas dan pemicu terjadinya kanker. Akibatnya, 8-OHdG merupakan indikator kerusakan DNA oksidatif endogen, yang bertujuan untuk evaluasi risiko kanker dan penyakit degeneratif. Baru-baru ini, telah disarankan bahwa 8-OHdG mungkin merupakan biomarker yang sesuai untuk kerusakan DNA akibat adanya paparan kerja terhadap senyawa beracun seperti pekerja yang terpapar benzena, hidrokarbon aromatik polisiklik atau nanopartikel menunjukkan peningkatan kadar 8-OHdG pada urin. (Fenga C., et al, 2018)

B. Preeklamsia

1. Konsep Preeklamsia

Definisi preeklamsia adalah onset baru hipertensi dan proteinuria yang berkembang pada tengah masa kehamilan dan menghilang setelah melahirkan. Hipertensi onset baru yang lebih umum dan kurang berbahaya tanpa proteinuria disebut hipertensi gestasional. Saat ini, diagnosis yang didukung oleh *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) mencakup hipertensi onset baru (sistolik > 140 mmHg dan diastolic > 90 mmHg) disertai dengan satu atau lebih fitur lain: proteinuria, disfungsi organ ibu lainnya (termasuk keterlibatan hati, ginjal, neurologis), atau hematologis, dan / atau disfungsi uteroplasenta, seperti hambatan pertumbuhan janin dan / atau temuan USG Doppler yang abnormal pada aliran darah uteroplasenta (Burton GJ et al, 2019)

2. Etiopatofisiologi Preeklamsia

Patofisiologi preeklamsia belum sepenuhnya dijelaskan. Hal ini mungkin terjadi melalui dua tahapan yang saling terkait, yaitu: plasentasi abnormal dan respons inflamasi ibu (Fisher, 2015; Redman dan Staff, 2015). Pada kehamilan normal, terjadi peningkatan aliran darah uterus yang cukup besar untuk memastikan suplementasi yang adekuat pada ruang intervili dan, dengan perluasan, perkembangan janin yang adekuat. Untuk mencapai hasil ini, arteri spiralis menjalani proses renovasi yang terdiri dari 4 langkah berurutan yang diawali oleh invasi trofoblas ke dindingnya. Awalnya, desidua diinvasi, diikuti oleh migrasi trofoblas intra-arterial, dengan invasi intramural berikutnya pada pembuluh darah, ketika terjadi hilangnya lapisan tengah (otot), digantikan oleh bahan fibrinoid dan jaringan ikat. Langkah terakhir adalah reendotelisasi pembuluh darah dan proses adaptasi ibu lainnya (Brosens et al., 2011). Pembuluh darah ini mulai menunjukkan diameter rata-rata yang jauh lebih tinggi daripada yang diamati dalam rahim wanita tidak hamil dengan resistansi rendah terhadap aliran darah, dan dengan demikian dapat menyediakan ruang intervili dengan suplai darah yang cukup untuk mempertahankan kehamilan secara efektif. Di sisi lain, arteri radial dan lengkung (*arched*) akan mengalami peningkatan tekanan darah di dindingnya, akibat dari aliran darah yang lebih tinggi, yang akan bertindak sebagai

penghasil stres dan pada akhirnya akan menghasilkan sekresi nitrat oksida (NO) oleh endothelium yang menentukan vasodilatasi secara keseluruhan dari pembuluh darah rahim (Chaiworapongsa et al., 2014). Renovasi arteri spiralis terjadi lebih banyak di bagian tengah *bed* plasenta dan berkurang secara progresif ke arah pinggiran (Mayrinc et al., 2018).

Pada ibu yang mengalami pre-eklampsia, terjadi pembentukan struktur vaskular yang abnormal atau defisiensi dengan resistansi tinggi dan aliran yang rendah sehingga menyebabkan hipoperfusi utero-plasenta dan hipoksia yang kemudian menyebabkan kerusakan plasenta dan peningkatan cedera radikal bebas oksigen reaktif. Kehadiran spesies oksigen reaktif berlebih dapat menyebabkan kerusakan sel dari asam deoksiribonukleat (DNA), lipid dan protein (Duhig et al., 2016). Antioksidan melindungi sel dari reaksi peroksidasi, membatasi kerusakan sel dan membantu menjaga integritas membran sel. Kombinasi penanda peroksidasi lipid yang meningkat dan penurunan kapasitas antioksidan memberikan indikasi yang jelas tentang adanya stres oksidatif. Stres oksidatif dalam sirkulasi ibu merupakan bukti tidak langsung dari stres oksidatif plasenta (Bharadwaj et al., 2018).

Stres oksidatif menunjukkan adanya gangguan keseimbangan antara produksi dan akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS), dan kelebihan produksi ROS yang memiliki konsekuensi negatif bagi sel yang sehat. Ketika konsentrasi ROS berlebihan, kerusakan oksidatif pada protein, lipid, dan DNA terjadi, sehingga menyebabkan perubahan seluler struktural dan fungsional. Kerusakan DNA biasanya dipulihkan terutama melalui jalur perbaikan eksisi dasar, dan hasil yang teroksidasi diekskresikan dalam urin. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) adalah salah satu metabolit teroksidasi yang paling banyak dipelajari dan dianggap sebagai biomarker untuk kerusakan oksidatif DNA. (Graille et al., 2020). Stres oksidatif yang disebutkan di atas, serta apoptosis seluler, akan menjadi penentu ketidakseimbangan antara faktor proangiogenik dan antiangiogenik, dengan dominasi yang terakhir. Peningkatan konsentrasi VEGFR-1 (mampu memblokir aksi angiogenik VEGF) dan bentuk larut dari faktor pertumbuhan endotel vaskular ini, sFlt-1 (fms-like tirosin kinase 1), antagonis potensial aksi VEGF, dan penurunan sintesis faktor pertumbuhan plasenta (PlGF) dikaitkan dengan dominasi karakteristik elemen antiangiogenik preeklampsia (Craici et al., 2013; Lecarpentier dan Tsatsaris, 2016).

3. Implikasi Preeklamsia pada Ibu dan Neonatus

Diagnosis preeklamsia atau eklamsia pada wanita hamil diikuti dengan upaya yang melibatkan kemungkinan implikasi akut dari gangguan ini (trombositopenia berat, koagulasi intravaskular diseminata, solusio plasenta, antara lain). Namun, sangat penting untuk melihat implikasi jangka panjangnya, yang tidak terhitung banyaknya dan, terkadang tidak dapat diperbaiki. Setelah kehamilan dengan komplikasi preeklamsia, sekitar 20% wanita akan mengalami hipertensi atau mikroalbuminuria dalam waktu tujuh tahun, dan hal yang sama terjadi pada hanya 2% wanita yang pernah mengalami kehamilan tanpa komplikasi. Demikian pula, risiko infark miokard akut, stroke, dan tromboemboli vena secara substansial lebih tinggi pada wanita dengan riwayat pribadi preeklamsia, seperti yang ditunjukkan dalam sebuah meta-analisis (Ghulmiyyah dan Sibai, 2012).

Preeklamsia berat dikaitkan dengan luaran kehamilan yang merugikan lainnya, termasuk pertumbuhan janin terhambat (PJT) dan kelahiran prematur, yang semuanya dikaitkan dengan peningkatan keterlambatan perkembangan saraf karena peningkatan stress oksidatif di dalam Rahim (Rawla dan Barsouk, 2019; Warshafsky et al., 2016). Dalam kaitannya dengan bayi baru lahir, kerumitannya terletak pada keputusan saat risiko di lingkungan intrauterin lebih besar daripada risiko di luar rahim. Dalam pengertian ini, prematuritas dan konsekuensi yang tak terhitung banyaknya, seperti sindrom pernafasan akut, perdarahan intraventrikular, sepsis, displasia bronkopulmonalis, dan defisit dalam perkembangan neuropsikomotor, adalah beberapa skenario dimana bayi yang lahir dari ibu dengan preeklamsia (biasanya prematur, sebelum 34 minggu) harus dilahirkan dan harus berjuang untuk bertahan hidup (Bokslag et al., 2016). Beberapa penelitian telah menunjukkan dampak negatif pada perkembangan neurokognitif bayi-bayi ini yang dievaluasi dalam dua tahun pertama kehidupan mereka (Pinheiro et al., 2016).

Kira Nahum dan Eyal sheiner menjelaskan sebuah teori bahwa respon adaptive pasien pre eklamsia bisa menghasilkan perubahan epigenetic yang akan mengakibatkan munculnya sebuah penyakit pada perjalanan kehidupannya. Teori ini dikuatkan oleh patofisiologi pre eklamsia yang terjadi sebelum usia kehamilan 20 minggu, dan saat ini ketidakseimbangan faktor biomarker angiogenik terdeteksi saat 10 minggu

usia kehamilan pada pasien yang nantinya akan berkembang menjadi pre eklamsia. Morbiditas jangka panjang neonatus dengan ibu yang pre eklamsia menunjukkan insidensi yang tinggi terjadinya penyakit defek kongenital pada jantung terutama pada pasien dengan pre eklamsia yang didapatkan sebelum usia kehamilan 34 minggu. Pada studi ini juga menjelaskan bahwa janin yang terpapar dalam lingkungan pre eklamsi selama intrauterine juga meningkatkan level glukosa darah puasa pada usia 12 tahun, namun hal ini berhubungan pada bayi yang lahir dengan preterm. Namun angka kejadian obesitas meningkat pada anak yang selama intrauterine terpapar pre eklamsia dibandingkan dengan yang memiliki Riwayat ibu dengan kehamilan normal. Hal ini merepresentasikan tahap awal dari perkembangan diabetes melitus. Adapun morbiditas jangka panjang yang ditemukan dalam hal neuropsikiatri yaitu meningkatnya insiden Obstructive Sleep Apnea (OSA), gangguan spektrum autisme, dan epilepsi pada anak. Dari penelitian yang dilakukan oleh Kaplan-Meier tampaknya memperlihatkan bahwa implikasi yang segera diidentifikasi dan karakteristik morbiditas neonatus berhubungan dengan paparan pre eklamsia selama intra uterin. Sebagai penegasan primer pada morbiditas pediatri, masih banyak yang harus dipelajari oleh ahli obstetri untuk dapat membuat keputusan klinik berdasarkan dampak jangka panjang pada anak yang lahir dengan ibu pre eklamsia. Hal ini mungkin berhubungan karena jalur kerusakan genetik yang sama atau adanya kerusakan lingkungan selama intrauterine.

C. Pemeriksaan *8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG)*

Studi yang dilakukan oleh Ebina et al dalam pengukuran kadar 8-OHdG darah tali pusat dilakukan dengan penjepitan ganda pada tali pusat setelah bayi lahir, kemudian darah diperoleh dari tali pusat/umbilikalis sebelum lahirnya plasenta. Darah tali pusat kemudian dikumpulkan ke dalam tabung steril berisi antikoagulan dekstrosa sitrat fosfat 28 mL hingga aliran berhenti. Sebanyak 28 unit darah tali pusat dari masing-masing kelompok dikumpulkan dan serum dipisahkan dalam 24 jam dari kumpulan darah tali pusat. Tabung reaksi Eppendorf diisi dengan serum terpisah disimpan dalam -80 C hingga dilakukan analisa menggunakan parameter biokimia. Penghitungan secara kuantitatif kadar 8-OHdG yang sensitif menggunakan kit ELISA. Hasilnya, hubungan

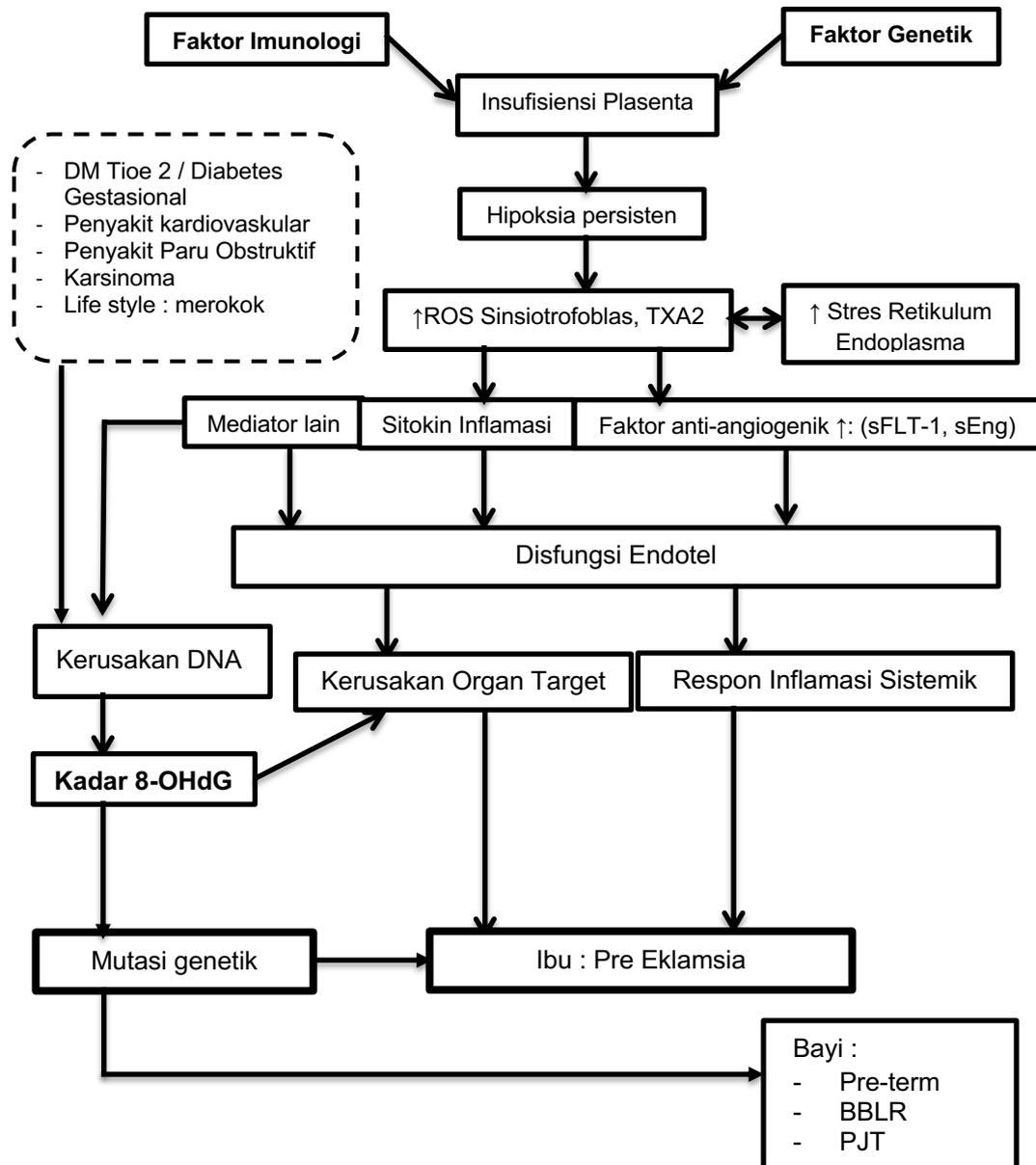
antara tingkat 8-OHdG dan karakteristik perinatal dianalisa. Kadar 8-OHdG dideteksi lebih rendah pada kelompok yang tidak merokok dibandingkan dengan kelompok merokok (0,33 vs. 0,42 ng / ml, $P < 0,05$). Forlenza dan Miller melaporkan tingkat serum 8-OHdG jauh lebih rendah daripada tingkat 8-OHdG urin; kadar serum 8-OHdG ~ 0,20 sampai 1,26 ng / ml dalam keadaan sehat orang dewasa. Selain itu, Schulpis et al membandingkan 8-OHdG tingkat tali pusat antara persalinan pervaginam dan operasi caesar; tingkat rata-rata 8-OHdG adalah 0,25-0,27 ng / ml, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis persalinan. Dalam penelitian ini, kadar 8-OHdG di tali pusat diperoleh dari persalinan pervaginam dengan kehamilan tunggal berkisar antara 0,10 sampai 1,39 ng / ml, sama dengan yang terdeteksi pada serum orang dewasa yang sehat. Studi lain yang dilakukan oleh Fujimaki et al. menamirkan hasil bahwa kadar 8-OHdG secara signifikan lebih tinggi pada kelompok pre eklamsia, pre eklamsia dengan PJT, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang normal. Proporsi kadar 8-OHdG pada kelompok pre eklamsia ditemukan lebih tinggi pada pasien yang mengalami pre-eklamsia onset cepat. (Ebina et al.,2012)

D. Hubungan Pre Eklamsia dan 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG)

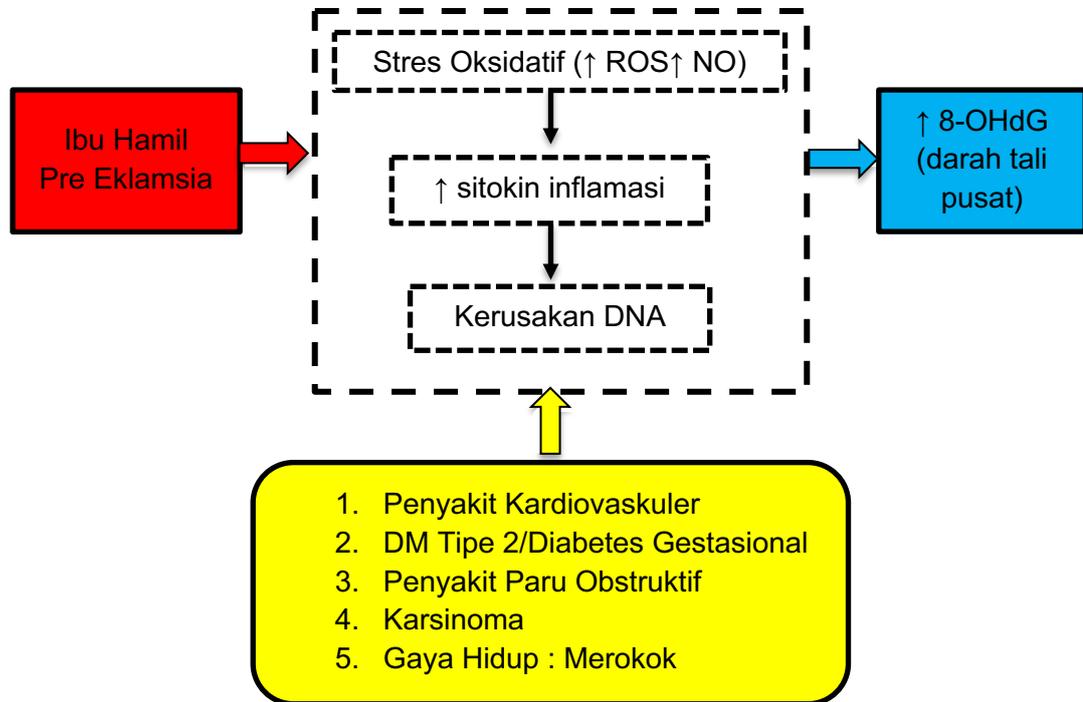
Pre eklamsia seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa dalam perjalanannya terdapat kecenderungan terjadinya kerusakan DNA dikaitkan dengan mekanisme yang sama pada stress oksidatif yang terjadi pada pasien yang merokok. Forlenza dan Miller melaporkan kadar 8-OHdG pada perokok lebih tinggi dibandingkan non-perokok. Tembakau menyebabkan terciptanya ROS, yang menyebabkan kerusakan DNA; ini selanjutnya meningkatkan kadar 8-OHdG dalam urin dan serum. Penelitian sebelumnya menunjukkan ibu yang merokok meningkatkan risiko gangguan masa kanak-kanak termasuk persalinan prematur, pertumbuhan janin terhambat (PJT), berat lahir rendah, bibir sumbing, penyakit jantung bawaan dan gangguan hiperaktif defisit perhatian (ADHD). Secara lebih lanjut, beberapa penelitian melaporkan bahwa keberadaan peningkatan level 8-OHdG meningkatkan kejadian kanker pada anak, diabetes mellitus dan penyakit jantung koroner. Hasil studi saat ini tidak

menunjukkan adanya hubungan antara kadar 8-OHdG tingkat dan berbagai indikator hasil perkembangan janin. Namun, pendekatan tambahan menyangkut karakteristik stres oksidatif selama periode perinatal diperlukan untuk meningkatkan kesehatan dan perkembangan janin dan bayi. (Ebina et al., 2012). Stres oksidatif berperan penting dalam kerusakan sel dan kematian sel. Saat terjadi stres oksidatif, jumlah spesies oksigen reaktif (ROS) akan meningkat dan menyebabkan disfungsi mitokondria, gangguan mekanisme pertahanan antioksidatif, atau kombinasi dari sistem ini sehingga terjadi kerusakan dalam DNA, RNA, mitokondria, dan biomolekul lainnya, yang mengakibatkan gangguan fungsi seluler atau kematian sel. (Kondkar, A. A., Azad, T. A., et al., 2020). Stres oksidatif juga menginduksi pelepasan radikal oksigen bebas, lipid teroksidasi, sitokin, dan VEGF-1 yang larut dalam serum (sflt-1) ke dalam sirkulasi ibu, yang menghasilkan disfungsi endotel, hiperpermeabilitas pembuluh darah, trombofilia, dan hipertensi. Pada preeklampsia terjadi peningkatan resistensi arteri pada uterus sehingga menginduksi vasokonstriksi, dan dengan demikian menghasilkan iskemia plasental kronis dan terjadi proses stres oksidatif. Adanya 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) adalah sebagai penanda sensitif adanya kerusakan oksidatif dalam DNA seluler. Molekul ini diproduksi sebagai akibat dari kerusakan DNA yang disebabkan oleh oksigen reaktif dan spesies hydrogen. 8-OHdG diproduksi sebagai hasil dari oksidasi deoxyguanosine, yang telah dikaitkan dengan mutasi selanjutnya. (Akinci et al., 2017). Ebina et al melakukan penelitian mengenai kadar 8-OHdG dalam aliran darah plasenta/tali pusat dan dibandingkan dengan klinis dan faktor risiko ibu dan neonates. Namun, mereka tidak menemukan korelasi signifikan yang diamati antara kadar 8-OHdG dan faktor ibu / bayi lainnya, termasuk asam / basa arteri umbilikalis dan nilai gas. Mereka pun mendalilkan bahwa ibu yang merokok meningkatkan tingkat kerusakan DNA oksidatif biomarker 8-OHdG di aliran darah plasenta/tali pusat (Ebina et al., 2012). Berbeda dengan penelitian yang akan kami lakukan, Ebina dkk tidak mengevaluasi hubungan kadar 8-OHdG dengan kejadian pre-eklampsia.

E. Kerangka Teori



F. Kerangka Konsep



Keterangan :

	Variabel bebas		Hubungan variabel bebas
	Variabel terikat		Hubungan variabel terikat
	Variabel antara		Hubungan variabel antara
	Variabel perancu		Hubungan variabel perancu

G. Hipotesis

Kadar 8-OHdG pada darah tali pusat bayi baru lahir dengan ibu preeklamsia lebih tinggi dibandingkan kadar 8-OHdG pada ibu tanpa preeklamsia

H. Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat	Skala
1.	Usia Ibu (Kategorik)	Usia Ibu dalam hal ini dibagi menjadi dua kategori yaitu Usia Berisiko Tinggi (< 20 tahun dan ≥ 35 tahun), dan Usia Berisiko Rendah (20-34 tahun)	Anamnesis	PPDS Obgin	Kuisisioner	Kategorik (0) Risiko rendah Risiko Tinggi
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	PPDS Obgin	Kuisisioner	Kategorik (0) aterm (1) preterm
3.	Riwayat Paritas Ibu (kategorik)	Riwayat paritas ibu adalah jumlah melahirkan pada subjek penelitian tanpa	Anamnesis	PPDS Obgin	Kuisisioner	Kategorik (0) Multipara (1) Nulipara

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat	Skala
		melihat keadaan abortus. Dibagi menjadi 2 kelompok yaitu Nulipara (belum pernah melahirkan atau kehamilan pertama) dan multipara (paritas lebih 1)				
4.	Pekerjaan	Dibagi menjadi 2 kategori yaitu bekerja dan tidak bekerja.	Anamnesis	PPDS Obgin	Kuisisioner	Kategorik (0) Tidak Bekerja (1) Bekerja
5.	Pendidikan	Pendidikan adalah riwayat menempuh proses belajar formal dibagi menjadi 2 yaitu pendidikan dasar (≤ 9 tahun dan > 9 tahun)	Anamnesis	PPDS Obgin	Kuisisioner	Kategorik (0) > 9 tahun (1) ≤ 9 tahun
6.	Indeks Massa Tubuh (IMT)	IMT adalah rasio berat badan dengan tinggi badan yang dibagi menjadi Normal (IMT $> 18,5 - 22,9$ kg/mm ²) dan diatas normal (IMT ≥ 23)	Anamnesis Pemeriksaan Fisik	PPDS Obgin	Kuisisioner	Kategorik (0) Normal (1) Diatas normal

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat	Skala
		kg/mm ²)				
7.	Kategori Preeklamsia Ibu (kategorik)	Preeklamsia merupakan hipertensi pada kehamilan dengan tekanan darah 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik. Sedangkan 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 : 1. Kadar protein urine positif 2. Trombositopenia :	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis • Pemeriksaan Fisis • Pemeriksaan Laboratorium • Rekam Medis 	PPDS Obgin	Kuisisioner	Kategorik (0)Tidak preeklamsia (1)Preeklamsia

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat	Skala
		<p>trombosit < 100.000 / mikroliter</p> <p>3. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya</p> <p>4. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen</p> <p>5. Edema paru</p> <p>6. Didapatkan gejala</p>				

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat	Skala
		<p>neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus</p> <p>7. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV)</p>				
8.	8-OHdG (ng/ml)	<p>8-Hydroxy-2-Deoxyguanosin adalah penanda kerusakan DNA oksidatif dinilai berdasarkan pemeriksaan darah tali pusat dengan metode ELISA.</p>	Pemeriksaan di Laboratorium	Petugas laboratorium HUMRC RSPTN Universitas Hasanuddin	ELISA Kit	numerik