

**TESIS**

**PERBANDINGAN KADAR ET-1 URINE ANTARA IBU HAMIL  
PREEKLAMPSIA OBESITAS DENGAN IBU HAMIL  
PREEKLAMPSIA NON OBESITAS**

*COMPARISON OF URINE ENDOTHELIN-1 LEVELS BETWEEN OBESE  
PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN AND NON-OBESE  
PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN*

**RISMAWATI**

**P1022120017**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEBIDANAN  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HALAMAN PENGANTAR**

**PERBANDINGAN KADAR ET-1 URINE ANTARA IBU HAMIL  
PREEKLAMPSIA OBESITAS DENGAN IBU HAMIL  
PREEKLAMPSIA NON OBESITAS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Kebidanan

Disusun dan diajukan oleh:

**RISMAWATI  
P1022120017**

Kepada

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEBIDANAN  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

## TESIS

**PERBANDINGAN KADAR ET-1 URINE ANTARA IBU HAMIL  
PREEKLAMPSIA OBESITAS DENGAN IBU HAMIL  
PREEKLAMPSIA NON OBESITAS****RISMAWATI  
P102212017**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 22 Agustus 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Magister Ilmu Kebidanan  
Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping,



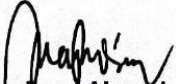
**Dr. dr. Irfan Idris., M.Kes**  
NIP. 19671103 199802 1 001

Ketua Program studi  
Magister Ilmu Kebidanan



**Dr. dr. Sharvianty Arifuddin., Sp. OG (K)**  
NIP. 19730831 200604 2 001

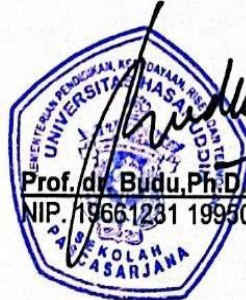
Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin



**Dr. Mardiana Ahmad, S.SIT., M.Keb**  
NIP. 19670904 199001 2 002



**Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed**  
NIP. 19661231 199503 1 009



## CURICULUM VITAE



### A. Data Pribadi

1. Nama : Rismawati
2. Tempat/ Tanggal Lahir : Bajo, 02 November 1996
3. Agama : Islam
4. Alamat : Lemo-Lemo, Kec, Pangale, Mamuju  
Tengah
5. Suku : Bugis

### B. Riwayat Pendidikan

1. Tamat SD Inpres Along-Along, Tahun 2008
2. Tamat MTS Awaluddin Kuo, Tahun 2011
3. Tamat SMAN 1 Sampaga, Tahun 2014
4. Tamat D III Kebidanan Akbid Pelamonia Kesdam VII  
Wirabuana, Tahun2017
5. Tamat DIV Prodi Kebidanan Universitas Megarezky, Tahun 2020
6. Lanjut Program Magister Ilmu Kebidanan Universitas Hasanudin

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa, karena atas berkat dan anugrah penyertaanNya penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul “Perbandingan Kadar Et1 Urine Antara Ibu Hamil Pe Obesitas Dengan Ibu Hamil Pe Non Obesitas”. Berbagai hambatan dan kesulitan ditemui oleh penulis dalam proses penyusunan proposal penelitian ini, namun berkat usaha dan kerja keras serta bimbingan dan arahan dari berbagai pihak pada akhirnya proposal ini dapat diselesaikan. Dengan segala kerendahan hati, melalui kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof.Dr. Ir Jamaluddin Jompa, M.Sc. selaku Rektor Universitas Hasanuddin beserta para-Wakil Rektor Universitas Hasanuddin yang memberi kesempatan penulis untuk menjadi mahasiswa di Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Pasca Sarjana
2. Prof. Dr. Budu, Sp.M (K) P.hD. M.Med. Ed selaku Dekan Fakultas Pascasarjana atas bimbingan dan fasilitas yang diberikan selama menjalankan perkuliahan di Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Pasca Sarjana
3. Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT., M.Keb. selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin atas kesempatan, bimbingan dan fasilitas yang diberikan selama menjalankan perkuliahan di Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Pascasarjana
4. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku pembimbing utama pertama penulisan tesis ini yang telah membimbing hingga penyelesaian proposal ini.
5. Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K), selaku pembimbing pendamping penulisan tesis ini yang telah membimbing hingga penyelesaian proposal ini.
6. Dr. dr. Fatmawaty Madya., Sp.OG (K) selaku penguji 1 yang telah memberikan saran dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Dr. Yuliana Syam., S.Kp., M.Kes selaku penguji 2 yang telah memberikan saran dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi., Ph.D selaku penguji 3 yang telah memberikan saran dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Bapak Ibu staff pengajar dan karyawan program Studi Magister Kebidanan Fakultas Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberi banyak

ilmu dan pemahaman dalam meningkatkan pengetahuan di bidang kebidanan.

10. Orang tua, suami dan keluarga saya yang selalu memberikan do'a dan dukungan.
11. Teman-teman Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin yang telah menemani dan saling memberikan support dalam menyelesaikan pendidikan di Fakultas Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
12. Seluruh pihak yang tidak dapat saya sebut namanya satu persatu atas bantuan dan dukungan yang telah diberikan dalam penyusunan praproposal penelitian.

Penulis menyadari bahwa penyusunan praproposal penelitian ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segenap saran dan masukan sangat penulis harapkan untuk perbaikan.

Makassar,                      Juni 2024

Penulis

## ABSTRAK

**Rismawati** Perbandingan Kadar Endotelin-1 Urin Antara Ibu Hamil Pre-Eklampsia Pada Saat Inpartu Dan Nifas Dengan Obesitas Dan Non Obesitas (dibimbing oleh **Irfan Idris** dan **Sharvianty Arifuddin**)

**Introduction** Pre eklamsia merupakan masalah kesehatan penyumbang angka kematian tertinggi di Indonesia. Tingginya angka kematian ibu merupakan masalah kesehatan yang mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan selama kehamilan, persalinan dan nifas. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis perbedaan endotelin-1 urine antara ibu hamil pre eklamsia dan ibu nifas dengan obesitas dan non obesitas. **Method:** Desain penelitian ini menggunakan crosssectional dengan rancangan penelitian analitik observasional. Sampel penelitian adalah ibu pre eklamsia obesitas sebanyak 20 responden dan non obesitas sebanyak 20 responden. Penilaian berupa tekanan darah dan kadar endotelin ibu hamil dan nifas baik obesitas maupun non obesitas. Analisis data menggunakan paired t test. **Results:** Uji paired t test pada kelompok obesitas TDS Inpartu pada kelompok obesitas dan non obesitas nilai  $p= 0.271$ , TDD inpartu pada kelompok obesitas dan non obesitas nilai  $p= 0.573$ , TDS nifas pada kelompok obesitas dan non obesitas nilai  $p= 0.395$ , TDD nifas pada kelompok obesitas dan non obesitas nilai  $p= 0.468$ . Endotelin-1 nifas pada kelompok obesitas dan non obesitas nilai  $p= 0.797$ . TDD Inpartu – TDD Nifas nilai  $p= 0.577$ . TDD Inpartu – TDD Nifas nilai  $p= 0.748$ . ET-1 Inpartu – ET-1 Nifas pada kelompok obesitas  $p= 0.015$ . **Conclusion:** Terdapat perbedaan endotelin-1 pada urine ibu hamil preeklampsia dengan obesitas pada saat inpartu dan pada saat nifas, Terdapat perbedaan endotelin-1 pada urine ibu hamil preeklampsia dengan non-obesitas pada saat inpartu dan pada saat nifas. Tidak terdapat perubahan signifikan kadar endotelin-1 urine ibu hamil preeklampsia dengan obesitas pada saat inpartu dan nifas. Tetapi terdapat perubahan yang signifikan kadar endotelin-1 urine ibu hamil preeklampsia dengan non-obesitas pada saat inpartu dan nifas

Keywords: Endotelin-1, Pre eklamsia, Obesitas, Non Obesitas

## ABSTRACT

**Rismawati** Comparison Of Urine Endothelin-1 Levels Between Pre-Eclamptic Pregnant Women During Particular And Potivation With Obesity And Non-Obesity (**Supervised by Irfan Idris and Sharvianty Arifuddin**)

**Introduction** Pre-eclampsia is a health problem that contributes to the highest death rate in Indonesia. The high maternal mortality rate is a health problem that reflects the quality of health services during pregnancy, childbirth and postpartum. The aim of this study was to analyze differences in urinary endothelin-1 between pre-eclamptic pregnant women and obese and non-obese postpartum mothers. **Method:** This research design uses cross-sectional research with an observational analytical research design. The research sample was 20 obese pre-eclamptic mothers and 20 non-obese respondents. Assessments include blood pressure and endothelin levels in pregnant and postpartum women, both obese and non-obese. Data analysis used paired t test. **Results:** Paired t test in the obese group Inpartum TDS in the obese and non-obese group p value = 0.271, intrapartum TDD in the obese and non-obese group p value = 0.573, postpartum TDS in the obese and non-obese group p value = 0.395, postpartum TDD in the obese and non-obese groups, the p value = 0.468. Postpartum endothelin-1 in the obese and non-obese groups p value = 0.797. TDD Inpartu – TDD Postpartum p value = 0.577. TDD Inpartum – TDD Postpartum p value = 0.748. ET-1 Inpartum – ET-1 Postpartum in the obese group p= 0.015. **Conclusion:** There is a difference in endothelin-1 in the urine of pregnant women with preeclampsia and obesity during birth and during the postpartum period. There is a difference in endothelin-1 in the urine of pregnant women with preeclampsia and non-obese during birth and during the postpartum period. There was no significant change in urine endothelin-1 levels in pregnant women with preeclampsia and obesity during birth and postpartum. However, there are significant changes in endothelin-1 levels in the urine of preeclamptic pregnant women with non-obesity at birth and postpartum.

**Keywords:** Endothelin-1, Pre eclampsia, Obesity, Non Obesity



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>CURICULUM VITAE .....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>x</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
A. Konsep Dasar Kehamilan .....	6
B. Konsep Dasar Masa Nifas .....	15
C. Konsep Dasar Preeklampsia .....	19
D. Konsep Dasar Obesitas.....	24
E. Konsep Dasar Sel Endotel dan Difungsi Endotel .....	27
F. Konsep Dasar Endotelin.....	29
G. Kerangka Teori .....	44
H. Kerangka Konsep .....	45
I. Definisi Operasional .....	46
J. Hipotesis Penelitian.....	47
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>48</b>
A. Desain Penelitian .....	48
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	48
C. Populasi dan Sampel .....	48

D. Prosedur Pengumpulan Data.....	49
E. Metode Pengumpulan Data .....	51
F. Analisis Data.....	52
G. Alur Penelitian .....	53
H. Etika Penelitian.....	54
I. Izin Penelitian .....	56
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>57</b>
A. Gambaran Umum Tempat Penelitian .....	57
B. Analisis Univariat .....	58
C. Analisis Bivariat .....	60
D. Pembahasan .....	65
E. Keterbatasan Penelitian .....	77
<b>BAB V PENUTUP.....</b>	<b>78</b>
A. Kesimpulan.....	78
B. Saran .....	78
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>79</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b> Definisi Operasional.....	46
<b>Tabel 4.1</b> Distribusi frekuensi karakteristik responden pada kelompok Obesitas dan Non-Obesitas di wilayah kerja RSUD Mamuju Tengah Tahun 2024.....	58
<b>Tabel 4.2</b> Analisis karakteristik responden pada kelompok Obesitas dan Non Obesitas di wilayah kerja RSUD Mamuju Tengah.....	60
<b>Tabel 4.3</b> Analisis statistik Tekanan Darrah, Endothelin-1 dan BBL di wilayah kerja RSUD Mamuju Tengah Tahun 2024.....	62
<b>Tabel 4.4</b> Analisis perubahan Tekanan Darah Inpartu dan Nifas pada kelompok Obesitas dan Non-Obesitas di wilayah kerja RSUD Mamuju Tengah Tahun 2024 .....	64
<b>Tabel 4.5</b> Analisis Perubahan Endotelin-1 Inpartu dan Nifas pada kelompok Obesitas dan Non-Obesitas diwilayah kerja RSUD Mamuju Tengah Tahun 2024 .....	65

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu (Ravoori et al., 2022). Preeklampsia merupakan masalah kesehatan penyumbang angka kematian tertinggi di Indonesia. Tingginya angka kematian ibu merupakan masalah kesehatan yang mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan selama kehamilan, persalinan dan nifas. (Kostov & Blazhev, 2021) Penyebab kejadian morbiditas dan mortalitas dari pre eklamsia yang belum jelas sehingga dapat disebut dengan *the deasase of theories*.

Komplikasi yang terjadi pada ibu hamil preeklamsia adalah terjadinya kerusakan sistemik yang dapat merusak ginjal. Pasien preeklamsia dengan ginjal yang rusak akan mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) sehingga ET-1 dapat terdeteksi dalam urine. Endotelin 1 merupakan vasokonstriktor peptid yang disekresi oleh sel endotel untuk mengkonter vasodilator oksida nitrat (Khaing et al., 2022). Obesitas merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya preeklamsia pada ibu hamil. Kejadian obesitas menimbulkan kecemasan atau masalah pada ibu hamil yang terjadi dalam kurung waktu yang lama. Fenomena yang terjadi saat ini belum adanya upaya preventif terkait kejadian komplikasi yang disebabkan karena adanya preeklamsia. Pemeriksaan kadar endotelin terbukti dapat menjadi tanda dari adanya komplikasi dari preeklamsia, namun pada kenyataannya deteksi endotelin-1 pada urine belum banyak dilakukan oleh pelayanan kesehatan di Indonesia padahal deteksi endotelin-1 urine dapat dijadikan sebagai upaya preventif tenaga kesehatan untuk mencegah terjadinya komplikasi akibat preeklamsia.

*World Health Organization* mencatat angka kematian ibu di dunia pada tahun 2020 sebanyak 287.000 meninggal selama dan setelah persalinan. Komplikasi penyebab terbanyak pada kematian ibu adalah sebanyak 75%

disebabkan karena perdarahan paska melahirkan, infeksi setelah melahirkan, preeklamsia dan eklamsia, dan aborsi yang tidak aman (WHO,2023). Di Indonesia angka kematian Ibu (AKI) masih di sebanyak 305 per 100.000 kelahiran hidup dan belum mencapai target yang ditentukan yaitu 183 per 100.000 KH di tahun 2024 (Risikesdas, 2023). Angka kematian Ibu di Sulawesi Barat sebanyak 46 kasus. Penurunan AKI di Sulawesi barat masih tinggi dikarenakan masih tingginya kehamilan yang memiliki resiko tinggi, rendahnya deteksi dini masyarakat serta kurang mampunya kecepatan dan ketepatan pengambilan keputusan rujukan kehamilan resiko tinggi di Mamuju tengah pada tahun 2017 didapatkan 5 kasus kematian pada ibu (Dinkes, 2022). Penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (45%), infeksi (15%) dan preeklamsia (13%).

Obesitas menjadi epidemi yang akhirnya menjadi tantangan terbesar dalam Kesehatan masyarakat global yang menyebabkan gangguan Kesehatan kronis. Angka kejadian obesitas di dunia lebih banyak terjadi pada wanita yaitu sebesar 26,9% dan 21,7% diantaranya adalah usia dewasa (Risikesdas, 2018). Preeklamsia memiliki beberapa faktor risiko diantaranya adalah primigravida, primiparitas, hiperplasentosis, umur yang ekstrim kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun, riwayat keluarga pernah preeklamsia/ eklamsia, penyakit- ginjal yang sudah ada sebelum hamil, dan obesitas. Kehamilan multipel, mola- hidatidosa, hidramnion, diabetes gestasional, Riwayat penyakit ibu seperti; hipertensi kronis, hipertensi esensial, penyakit ginjal, penyakit hati, diabetes.

Beberapa studi menyatakan bahwa salah satu penyebab preeklamsia adalah aktivasi sel endotel (Kassar et al., 2020). Peningkatan fungsi endotel lebih besar pada ibu hamil dengan pre eklampsia dibandingkan ibu dengan kehamilan normal (Ravoori et al., 2022) endotelin-1 (ET-1) memainkan peran penting dalam patogenesis pada preeklamsia, dimana pengeluaran ET-1 jauh lebih meningkat pada ibu hamil dengan preeklamsia dibandingkan dengan ibu dengan kehamilan normal (Simanjuntak et al., 2021). Beberapa penelitian terdahulu didapatkan bahwa adanya kadar endotelin-1 yang lebih tinggi pada ibu hamil dengan obesitas dibandingkan ibu hamil yang tidak obesitas (Idris et al., 2019).

Pasien dengan preeklamsia berisiko lebih dari dua kali lipat terkena penyakit ginjal begitu pula sebaliknya. Pasien dengan preeklamsia menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah, tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol bisa menyebabkan arteri di sekitar ginjal menyempit, melemah atau mengeras. Arteri yang rusak ini tidak mampu memberikan cukup darah ke jaringan ginjal. Akibatnya, ginjal tidak bisa berfungsi dengan baik. Ginjal dan sistem peredaran darah saling bergantung satu sama lain untuk menjaga kesehatan yang baik. Ginjal membantu menyaring limbah dan cairan ekstra dari darah, dan organ tersebut melibatkan banyak pembuluh darah untuk melakukannya sehingga pasien dengan preeklamsia akan mempengaruhi kondisi ginjalnya hal ini menyebabkan endotelin-1 juga dapat terdeteksi pada urine pasien preeklamsia dengan gangguan ginjal (Kassar et al., 2020).

Endotelin 1 (ET-1) merupakan isoform utama yang dihasilkan oleh endotel manusia dan peptida 21-asam-amino ini merupakan vasokonstriktor poten. Kadar ET-1 dalam plasma meningkat pada perempuan hamil normotensif, tetapi perempuan dengan preeklamsia memiliki kadar ET yang lebih tinggi. Menurut Taylor Roberts (1999), plasenta bukanlah sumber peningkatan kadar ET-1, dan peningkatan ini tampaknya berasal dari aktivasi endotel sistemik. Endotelin-1 telah dibuktikan menjadi pemegang kunci terhadap pengaktifan sinyal molekuler yang menyebabkan terinduksinya jalur stress oksidatif pada pasien preeklamsia. (Kemp et al., 1999) (Kostov & Blazhev, 2021).

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh (Utami et al., 2022) didapatkan perbedaan kadar endotelin-1 pada ibu dengan preeklamsia penderita preeklamsia dengan kehamilan normotensi. Endotelin-1 pada ginjal memiliki fungsi penting dalam keadaan fisiologis dan patologis, keadaan tidak normal pada endotelin disebabkan karena kerusakan ginjal. Produksi endotelin-1 pada ginjal dihasilkan dari glomerulus yang dapat mempengaruhi sejumlah tipe sel lokal termasuk podosit, sel mesangial, sel endotel dan sel inflamasi (Khaing et al., 2022). Ibu hamil yang mengalami obesitas lebih rentan terkena preeklamsia hal ini disebabkan karena adanya obesitas dapat menimbulkan gangguan pada pengaturan inflamasi sehingga dapat terjadi peradangan kronis keadaan ini dapat diperburuk dengan masa kehamilan. Peradangan kronis ini yang terjadi pada ibu hamil obesitas

dengan preeklamsia menyebabkan peningkatan pada kadar Endotelin-1 selain itu pada ibu dengan obesitas terjadi perubahan pada sel adiposa yang diduga kuat berkaitan dengan perubahan metabolik pada obesitas termasuk pada perubahan produksi Endothelin-1 (Kostov & Blazhev, 2021).

Penelitian yang mengaitkan dengan serum endotelin-1 pada ibu hamil saat ini sudah dilakukan, kemudian penelitian terkait glomerulosklerosis dan proteinuria yang disebabkan karena kerusakan podosit hal ini sejalan dengan adanya protein urine pada pasien preeklamsia dan kemungkinan kenaikan endotelin-1 dikarenakan adanya glomerulosklerosis. Kenaikan Endotelin-1 merupakan vasokonstriktor peptide sehingga dapat dijadikan salah satu faktor penyebab terjadinya preeklamsia (Kassar et al., 2020). Belum adanya penelitian yang mengaitkan pemeriksaan non invasive endotelin-1 yang dapat dilakukan pada ibu hamil sehingga penelitian ini akan difokuskan pada pemeriksaan secara non invasive terhadap kadar endotelin-1 ibu hamil obesitas dan non obesitas preeklamsia yaitu pemeriksaan endotelin-1 pada urine ibu hamil obesitas dan non obesitas dengan preeklamsia (Idris et al., 2019).

Penelitian terkait perubahan endotelin-1 pada urine menjadi penting sebagai upaya memberikan gambaran perbedaan kondisi ibu hamil yang menderita obesitas dan non obesitas dengan preeklamsia apakah mengalami gangguan pada ginjal. Endotelin-1 pada ibu preeklamsia akan Kembali normal pada saat 48 jam setelah persalinan. Sehingga penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk mengembangkan program pencegahan terjadinya preeklamsia dengan gangguan ginjal.

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dapat dirumuskan masalah dalam penelitian adalah bagaimana perbedaan endotelin-1 urine antara ibu hamil preeklamsia dan ibu nifas dengan obesitas dan non obesitas?

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan endotelin-1 urine antara ibu hamil preeklamsia dan ibu nifas dengan obesitas dan non obesitas.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis endotelin-1 pada urine ibu hamil preeklamsia dengan obesitas pada saat inpartu.
- b. Menganalisis endotelin-1 pada urine ibu hamil preeklamsia dengan obesitas pada saat nifas.
- c. Menganalisis endotelin-1 pada urine ibu hamil preeklamsia dengan non obesitas pada saat inpartu.
- d. Menganalisis endotelin-1 pada urine ibu hamil preeklamsia dengan non obesitas pada saat nifas.
- e. Menganalisis perbedaan endotelin-1 urine ibu hamil preeklamsia dengan obesitas dan non obesitas pada saat inpartu dan nifas.

## D. Manfaat Penelitian

### 1. Bagi Peneliti

Sebagai pengalaman yang berharga serta dapat menambah wawasan baru bagi peneliti terutama mengenai perubahan kadar endotelin pada ibu hamil preeklamsia dengan obesitas maupun non obesitas, ini diharapkan dapat memperkaya khasanah ilmu pengetahuan dalam dunia Kesehatan ibu preeklamsia serta menjadi acuan dalam mengusulkan inovasi dalam pelayanan ilmu kesehatan.

### 2. Bagi Tempat Peneliti

Untuk menambah masukan bagi penatalaksanaan penanganan dalam pelayanan terutama penanganan pada pasien preeklamsia khususnya pada pasien dengan hasil pemeriksaan kadar endotelin-1 pada urin yang meningkat.

### 3. Bagi Institusi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi lembaga Pendidikan dalam konteks asuhan kebidanan, khususnya mengenai perubahan kadar endotelin-1 urin pada ibu preeklamsia.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Konsep Dasar Kehamilan**

##### **1. Definisi Kehamilan**

Kehamilan (gestasi) adalah proses fisiologis janin yang sedang berkembang di dalam tubuh ibu, diawali dari proses konsepsi yang terdiri tiga tahap yaitu ovulasi, fertilisasi dan implantasi hingga bayi lahir sesuai klasifikasi usia dan dikatakan cukup bulan pada 39-40 minggu (Department of Health and Social Care - GOV.UK, 2022). Makna lain dari kehamilan adalah suatu keadaan tertanamnya hasil konsepsi di dalam rahim atau di tempat lain di dalam tubuh dan berakhir melalui aborsi atau persalinan spontan/elektif (Pascual & Langaker, 2022).

Fijri (2021) mendefinisikan kehamilan sebagai proses alamiah (fisiologis) dan rangkaian perubahan yang terjadi pada organ dan jaringan wanita akibat dari adanya pembuahan (fertilisasi) spermatozoa dan ovum hingga terjadi perkembangan janin didalam rahim (uterus) yang memakan waktu 266-270 hari atau 40 minggu atau sekitarsembilan bulan menurut kalender internasional.

##### **2. Perubahan Anatomi dan Fisiologi selama kehamilan**

Perubahan fisiologis yang terjadi pada ibu hamil sebagai respons terhadap pertumbuhan janin. Selama masa kehamilan, semua perubahan ini pada dasarnya merupakan proses adaptasi, sehingga tubuh ibu hamil dapat mengakomodasi embrio dan janin yang sedang tumbuh. Salah satu faktor nyata yang mempengaruhi fisiologi ibu adalah efek massa janin yang sedang tumbuh dan konsekuensinya pada sistem kardiovaskular, paru, dan gastrointestinal. Saat plasenta berkembang dan rahim membesar, organ-organ ini menerima proporsi aliran darah yang lebih besar. Organ lain seperti ginjal menerima lebih banyak darah untuk menyaring limbah dari janin dan ibu. Upregulasi hormonal memiliki efek hilir dalam beberapa sistem. Hormon relaksin memiliki dampak yang diketahui baik pada tonus vaskuler dan jaringan ikat, sedangkan aktivitas estrogen dan progesteron berdampak pada retensi air ginjal dan konsentrasi elektrolit serum (Kepley et al., 2022).

Perubahan fisiologis ini memiliki konsekuensi klinis yang harus diperhatikan oleh praktisi saat merawat ibu bersalin. Kehamilan menginduksi respons terkoordinasi dari berbagai sistem organ untuk mendukung ibu dan janin (Pascual & Langaker, 2022a). Berbagai perubahan fisiologis dan anatomi dapat dijelaskan sebagai berikut:

a. Sistem reproduksi

Untuk mengakomodasi janin yang sedang tumbuh, rahim harus mengalami perubahan struktural yang ekstrem dan hipertrofi seluler. Selama waktu ini, rahim harus mempertahankan keadaan nonkontraktil pasif; ini terjadi melalui peningkatan kadar progesteron, yang bertindak untuk mengendurkan otot polos hingga pertumbuhan plasenta menghasilkan jaringan rahim dan remodeling pembuluh darah. Sinyal hormonal, terutama estrogen, bertanggung jawab untuk memulai proses pertumbuhan rahim selama awal kehamilan. Rahim meningkat dari 70 g menjadi 1100 g, dengan kapasitas volumenya meningkat dari 10 mL menjadi 5 L. Antara minggu ke-12 dan minggu ke-16, korpus uterus bagian bawah terbuka, memungkinkan uterus menjadi lebih bulat dan memberi ruang untuk ekspansi kantung ketuban dengan minimal peregangan rahim. Ketika tingkat pertumbuhan janin mulai meningkat pada usia 20 minggu, rahim memanjang dengan cepat, dan dindingnya menipis. Diameter longitudinal tumbuh lebih cepat daripada diameter kiri-kanan dan anterior-posterior, dengan tingkat pemanjangan maksimum terjadi antara minggu 20 dan minggu ke-32. Pada minggu ke-28, tingkat pertumbuhan janin maksimum telah terjadi, dan pertumbuhan ajaringan Rahim melambat dan terus melaju cepat. Dalam beberapa minggu setelah melahirkan, rahim kemudian kembali ke struktur sebelum hamil (Elad et al., 2020; Myers & Elad, 2017).

Perubahan sistem reproduksi yang menguraikan perubahan organ reproduksi meliputi:

1) Uterus

Terjadi perubahan ukuran untuk akomodasi pertumbuhan janin akibat hipertrofi dan hiperplasia otot polos rahim biasanya ukuran pada ibu hamil cukup bulan 30x25x20 cm dengan kapasitas 4000 cc. Berat uterus akan naik dari 30 gram menjadi 1000 gram

pada akhir kehamilan. Bentuk uterus pada bulan pertama kehamilan seperti buah alpukat. Pada kehamilan empat bulan berbentuk bulan dan akhir kehamilan bujur telur. Posisi Rahim dalam letak anteflexi atau retroflexi, pada 4 bulan kehamilan rahim tetap berada didalam rongga pelvis.

2) Serviks uteri

Serviks bertambah vaskularisasinya dan menjadi lunak (tanda goodell) kelenjar endoservikal membesar dan mengeluarkan banyak cairan mucus, karena penambahan dan pelebaran pembuluh darah, warnanya menjadi livide (tanda chadwick).

3) Ovarium

Ovulasi akan berhenti, akan tetapi masih terdapat korpus luteum graviditas sampai terbentuknya urin yang mengambil alih pengeluaran estrogen dan progesterone (sekitar pada kehamilan 16 minggu dan akan berkurang diameternya kurang lebih 3 cm).

4) Vagina dan Vulva

Adanya pengaruh estrogen sehingga vagina dan vulva mengalami perubahan, akibat hipervaskularisasi vagina dan vulva terlihat lebih merah atau kebiruan.

b. Payudara/Mammae (Wolfe et al., 2019).

1) Payudara membesar dan tegang oleh karena hormone somatotropin, esterogen, dan progesterone.

2) Air Susu Ibu (ASI) belum Keluar

3) Terbentuk lemak di sekitar *alveolus* sehingga *mamae* menjadi besar.

4) Puting payudara membesar lebih tegak dan hitam.

5) Dinding perut timbul *striae gravidarum*

6) Terdapat *linea alba* dan *linea nigra*

c. Sistem kardiovaskuler (sirkulasi darah)

Selama kehamilan, curah jantung meningkat 30 sampai 60%, dengan sebagian besar peningkatan terjadi selama trimester pertama. Output maksimum dicapai antara minggu ke-20 dan 24 lalu dipertahankan sampai kelahiran. Awalnya, peningkatan curah jantung disebabkan oleh peningkatan volume sekuncup. Saat volume sekuncup menurun menjelang akhir trimester ketiga, peningkatan

denyut jantung berfungsi untuk mempertahankan peningkatan curah jantung (Pfaller et al., 2020).

Resistensi vaskular sistemik menurun, mengakibatkan penurunan tekanan darah arteri. Tekanan darah sistolik menurun sekitar 5 sampai 10 mm Hg, dan tekanan darah diastolik menurun 10 sampai 15 mm Hg. Penurunan ini mencapai titik terendah pada 24 minggu, di mana titik itu perlahan-lahan kembali ke tingkat sebelum hamil. Penurunan tekanan darah arteri ini disebabkan oleh peningkatan kadar progesteron yang ada selama kehamilan. Progesteron menyebabkan relaksasi otot polos, sehingga menurunkan resistensi vaskular (Wolfe et al., 2019).

Karena perubahan fisiologis ini, denyut nadi yang berdenyut atau kolaps, serta murmur ejeksi sistolik, terjadi pada sebagian besar wanita hamil. Bunyi jantung ketiga mungkin ada, dan denyut ektopik dan edema perifer juga sering terjadi. Perubahan posisi jantung yang terjadi seiring kemajuan kehamilan menyebabkan perubahan EKG yang dianggap sebagai temuan normal pada kehamilan. Ini termasuk: denyut ektopik atrium dan ventrikel, gelombang Q kecil dan gelombang T terbalik di sadapan III, depresi segmen ST dan inversi gelombang T di sadapan inferior dan lateral, dan pergeseran sumbu ke kiri (Wolfe et al., 2019).

#### d. Sistem pernafasan

Selama kehamilan, diafragma terangkat, menghasilkan penurunan 5% dalam *total lung capacity* (TLC). Namun, *tidal volume* (TV) meningkat 30 sampai 40%, sehingga menurunkan volume cadangan ekspirasi sebesar 20%. Ventilasi menit juga meningkat sebesar 30 sampai 40%, karena fakta bahwa TV menjadi meningkat sementara laju pernapasan konstan terus dipertahankan (Shagana et al., 2018).

Peningkatan ventilasi yang terjadi selama kehamilan memungkinkan peningkatan kadar alveolus (PAO<sub>2</sub>) dan arteri (PaO<sub>2</sub>) serta penurunan PACO<sub>2</sub> dan PaCO<sub>2</sub>. PaCO<sub>2</sub> menurun dari tingkat sebelum hamil 40 mmHg menjadi 30 mmHg pada 20 minggu. Penurunan PaCO<sub>2</sub> ini menciptakan peningkatan gradien CO<sub>2</sub> antara janin dan ibu, sehingga meningkatkan pengiriman oksigen dan

pembuangan karbon dioksida pada janin. Gradien ini dibuat oleh peningkatan kadar progesteron, yang tampaknya bertindak untuk meningkatkan respons sistem pernapasan terhadap CO<sub>2</sub> atau menjadi stimulan utama. Perubahan ini diperlukan untuk mengakomodasi 15% peningkatan laju metabolisme dan 20% peningkatan konsumsi oksigen yang terjadi selama kehamilan (Kohlhepp et al., 2018).

Penurunan kadar PaCO<sub>2</sub>, peningkatan volume tidal, dan penurunan kapasitas paru total menyebabkan dispnea kehamilan pada sekitar 60% hingga 70% pasien hamil. Perasaan ini adalah sensasi subjektif sesak napas tanpa adanya hipoksia. Hal ini paling sering terjadi selama trimester ketiga (Pascual & Langaker, 2022a). Wanita hamil akan lebih sering mengeluh sesak dan pendek napas yang dikarenakan usus yang tertekan ke arah diafragma akibat pembesaran Rahim sehingga kapasitas vital paru meningkat sedikit (Fitriahadi, 2017).

#### e. Hematologi

Pada kehamilan, volume sel darah merah meningkat 20% hingga 30%, sedangkan volume plasma meningkat 45 hingga 55%. Peningkatan volume yang tidak proporsional ini menyebabkan anemia dengan penurunan hematokrit. Jumlah WBC meningkat menjadi 6 sampai 16 juta/mL dan dapat mencapai 20 juta/mL selama dan segera setelah persalinan. Konsentrasi trombosit sedikit menurun karena peningkatan volume plasma tetapi biasanya tetap dalam batas normal. Sebagian kecil wanita (5 hingga 10%) akan memiliki kadar trombosit antara 100 dan 150 miliar/L tanpa adanya patologi. Kadar Fibrinogen dan faktor VII – X meningkat, tetapi waktu pembekuan dan perdarahan tetap tidak berubah. Namun, peningkatan stasis vena dan kerusakan endotel pembuluh darah menghasilkan angka kejadian tromboemboli yang lebih tinggi selama kehamilan (DeCherney et al., 2018; Kohlhepp et al., 2018).

#### f. Sistem endokrin

Selama kehamilan, terjadi peningkatan produksi hormon oleh kelenjar adrenal. Berkurangnya resistensi vaskular dan tekanan darah merangsang sistem RAA, menghasilkan peningkatan

aldosteron tiga kali lipat pada akhir trimester pertama dan peningkatan sepuluh kali lipat pada akhir trimester ketiga. Terjadi juga peningkatan produksi kortisol, *adrenocorticotropic hormone* (ACTH), *corticosteroid-binding globulin* (CGB), dan *deoxycorticosterone*, yang mengakibatkan keadaan hiperkortisol. Pada akhir trimester ketiga, kadar kortisol total tiga kali lebih tinggi daripada wanita yang tidak hamil. Pada akhir kehamilan, plasenta berkontribusi pada peningkatan keadaan kortisol karena produksi hormon pelepas kortikotropin, sehingga membantu memicu persalinan (Pascual & Langaker, 2022).

Peningkatan kadar estrogen pada kehamilan mengakibatkan stimulasi globulin pengikat tiroid, yang kemudian meningkatkan kadar tiroksin (T4) dan tri-iodotironin (T3). Kadar T3 dan T4 bebas sedikit berubah, tetapi tetap relatif konstan, dengan sedikit penurunan pada trimester kedua dan ketiga kehamilan. Kadar TSH agak menurun pada trimester pertama karena efek stimulasi hCG yang lemah pada tiroid tetapi meningkat lagi pada akhir trimester pertama. Meskipun ada perubahan, kehamilan dianggap sebagai keadaan eutiroid (Kepley et al., 2022).

Peningkatan kadar estradiol pada kehamilan menghasilkan peningkatan prolaktin, dengan kadar prolaktin serum meningkat sepuluh kali lipat pada akhir kehamilan. Peningkatan produksi ini menginduksi pertumbuhan kelenjar pituitari yang disebabkan oleh proliferasi sel-sel di lobus anterior. Kadar oksitosin, yang diproduksi oleh hipofisis posterior, meningkat selama kehamilan dan mencapai puncaknya saat aterm. Peningkatan estrogen, progesteron, dan inhibin bertindak untuk menghambat produksi Follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH) (DeCherney et al., 2018).

g. Sistem perkemihan dan ginjal

Pada bulan-bulan pertama kehamilan kandung kemih tertekan oleh uterus yang mulai membesar sehingga timbul sering kencing. Keadaan ini akan hilang dengan semakin menuanya usia kehamilan, pada akhir kehamilan keluhan ini akan muncul lagi (Fitriahadi, 2017).

Sistem renin-angiotensin-aldosteron diaktifkan pada awal kehamilan, akibatnya meningkatkan reabsorpsi natrium. Namun, peningkatan *glomerular filtration rate* (GFR) bertindak untuk mempertahankan kadar natrium plasma. Selain itu, peningkatan progesteron dan prostasiklin, bersama dengan modifikasi reseptor angiotensin I pada kehamilan, menyebabkan resistensi relatif terhadap angiotensin II. Keadaan ini menyeimbangkan efek vasokonstriksi angiotensin dan memungkinkan vasodilatasi arteri ginjal yang dimediasi oleh stimulasi relaksin dari endotelium untuk mensintesis oksida nitrat. Karena vasodilatasi ginjal, baik GFR dan aliran plasma ginjal meningkat. GFR meningkat 50% dimulai pada awal kehamilan, dan peningkatan ini tetap sampai persalinan. Penurunan resistensi vaskular sistemik mengakibatkan arteriol aferen dan eferen mengalami penurunan resistensi vaskular, sehingga mempertahankan tekanan hidrostatis glomerulus—hasil peningkatan aliran darah ginjal menghasilkan peningkatan ukuran ginjal. Progesteron bekerja untuk mengurangi nada ureter, peristaltik, dan tekanan kontraksi, sehingga melebarkan ureter ((Wolfe et al., 2019).

Peningkatan GFR bertindak untuk menurunkan nitrogen urea darah dan kreatinin sebesar 25%. Peningkatan GFR, dikombinasikan dengan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus terhadap albumin, menghasilkan peningkatan ekskresi fraksional protein hingga 300 mg/hari. Reabsorpsi tubular yang kurang efektif dari glukosa dan urea menghasilkan peningkatan laju ekskresi (Shagana et al., 2018).

#### h. Sistem pencernaan

Peningkatan saliva, lambung panas sehingga terjadi mual dan muntah pada trimester I, pada trimester II Terjadi *konstipasi*, pengaruh estrogen dan progesterone meningkat, perut kembung karena adanya tekanan pada uterus yang semakin membesar dan biasanya terjadi *hemoroid* (Wolfe et al., 2019).

Peningkatan kadar estrogen, progesteron, dan human chorionic gonadotropin (hCG) bergabung sehingga menyebabkan mual dan muntah, yang biasa disebut *morning sickness* (Pascual & Langaker, 2022b). Hipoglikemia bisa menjadi penyebab tambahan mual.

*Morning sickness* terjadi di lebih dari 70% kehamilan dan dapat terjadi kapan saja. Biasanya sembuh pada minggu ke 14 sampai 16 tetapi bertahan setelah minggu ke 20 pada sekitar 10-20% pasien hamil. Jika mual dan muntah cukup parah untuk menyebabkan ketosis dan penurunan berat badan lebih dari atau sama dengan 5% dari berat badan sebelum hamil yang disebut hiperemesis gravidarum. Pada pasien ini, cairan intravena dan penggantian vitamin mungkin diperlukan (DeCherney et al., 2018).

Peningkatan kadar progesteron menginduksi relaksasi otot polos, yang menyebabkan waktu pengosongan lambung yang berkepanjangan. Ketika dikombinasikan dengan penurunan tonus sfingter gastroesofagus dan refluks sering terjadi. Relaksasi otot polos yang dimediasi oleh progesteron juga menyebabkan penurunan motilitas di usus besar, yang mengakibatkan peningkatan penyerapan air dan konstipasi (Wolfe et al., 2019).

i. Sistem muskuloskeletal

Pergeseran pusat gravitasi yang terjadi pada kehamilan mengakibatkan peningkatan lordosis pada punggung bawah dan fleksi pada leher. Pergeseran postur ini dapat menyebabkan ketegangan punggung bagian bawah yang memburuk saat kehamilan berlanjut. Peningkatan mobilitas dan pelebaran sendi sakroiliaka dan simfisis pubis terjadi, serta kelemahan sendi di tulang belakang lumbar. Carpal tunnel syndrome adalah kejadian umum pada kehamilan karena kompresi saraf median (Shagana et al., 2018).

Karena pengaruh estrogen dan progesterone serta elastin dalam kehamilan menyebabkan kelemahan jaringan ikat dan ketidakseimbangan persendian, peregangan dan pelunakan ligamen-ligamen. Bertambahnya beban dan perubahan struktur dalam kehamilan merubah dimensi tubuh dan pusat gravitasi (Fitriahadi, 2017).

j. Sistem integument (kulit)

Selama hamil, kulit ibu akan mengalami pigmentasi yang disebabkan pengaruh *Melanophore Stimulating Hormone* (MSH) yang meningkat. Di daerah leher dan areola mammae terdapat hiperpigmentasi. Linea alba pada kehamilan akan menjadi lebih hitam



yang disebut line grisea. Kemudian akan dijumpai pula kulit perut ibu yang seolah-olah retak retak (*striae livide*). Pada ibu multigravida *striae livida* ini akan muncul bersama *striae albicantes* (Fitriahadi, 2017).

Peningkatan kadar estrogen mengakibatkan spider angiomata dan palmar eritema. Peningkatan hormon perangsang melanosit dan hormon steroid menyebabkan hiperpigmentasi pada wajah, puting susu, perineum, garis perut, dan umbilicus (Kohlhepp et al., 2018).

#### k. Metabolisme

Plasenta menghasilkan *human placental lactogen* (hPL), yang bertindak untuk memasok gizi ke janin. Ini menginduksi lipolisis untuk meningkatkan asam lemak bebas, yang digunakan oleh ibu hamil sebagai energi. Ini juga bertindak sebagai antagonis insulin untuk menginduksi keadaan diabetogenik. Aktivitas ini mendorong hiperplasia sel beta pankreas untuk menciptakan peningkatan kadar insulin dan sintesis protein. Pada awal kehamilan, sensitivitas insulin ibu meningkat, diikuti oleh resistensi pada trimester kedua dan ketiga (Kepley et al., 2022).

Kadar kolesterol dan trigliserida serum total meningkat selama kehamilan karena peningkatan sintesis di hati dan penurunan aktivitas lipoprotein lipase. Kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein) meningkat selama kehamilan, dengan peningkatan 50% pada saat aterm. Kolesterol HDL (High Density Lipoprotein) meningkat selama paruh pertama kehamilan dan kemudian turun pada trimester ketiga sambil tetap berada di atas tingkat tidak hamil. Peningkatan trigliserida sangat penting untuk memasok energi ibu sambil menghemat glukosa untuk janin. Peningkatan kadar LDL sangat penting untuk steroidogenesis plasenta (Kohlhepp et al., 2018).

Ada peningkatan kebutuhan kalori dan gizi selama kehamilan, termasuk peningkatan kebutuhan protein, zat besi, kalsium, folat, dan vitamin dan mineral lainnya. Kebutuhan protein dalam kehamilan meningkat dari 60 g/hari menjadi 70-75 g/hari, karena asam amino diangkut ke janin yang sedang berkembang. Kebutuhan kalsium meningkat menjadi 1,5 g/hari, karena kebutuhan janin sebesar 30 g kalsium. Kadar kalsium serum ibu dipertahankan selama kehamilan,

dengan kebutuhan janin dipenuhi dengan peningkatan penyerapan usus mulai minggu ke-12 (Wolfe et al., 2019).

Perubahan metabolisme mencakup peningkatan absorpsi kalsium, peningkatan kebutuhan Fe, karena absorpsi usus meningkat, penimbunan protein, kadar lemak dalam darah meningkat dan penambahan berat badan biasanya 5 kg (Wolfe et al., 2019).

## B. Konsep Dasar Masa Nifas

### 1. Definisi Masa Nifas

Masa nifas atau masa puerperium adalah masa setelah persalinan selesai sampai 6 minggu atau 42 hari. Selama masa nifas, organ reproduksi secara perlahan akan mengalami perubahan seperti keadaan sebelum hamil. Perubahan organ reproduksi ini disebut involusi (Walyani, 2017).

### 2. Tahapan Masa Nifas

Masa nifas dibagi menjadi 3 tahapan:

#### a. Puerperium Dini

Puerperium dini merupakan masa pemulihan awal dimana ibu diperbolehkan untuk berdiri dan berjalan-jalan. Ibu yang melahirkan per vagina tanpa komplikasi dalam 6 jam pertama setelah kala IV dianjurkan untuk mobilisasi segera.

#### b. Puerperium Intermedial

Suatu masa pemulihan dimana organ-organ reproduksi secara berangsur-angsur akan kembali ke keadaan sebelum hamil. Masa ini berlangsung selama kurang lebih enam minggu atau 42 hari.

#### c. Remote Puerperium

Waktu yang diperlukan untuk pulih dan sehat kembali dalam keadaan sempurna terutama bila ibu selama hamil atau waktu persalinan mengalami komplikasi. Rentang waktu remote puerperium berbeda untuk setiap ibu, tergantung dari berat ringannya komplikasi yang dialami selama hamil atau persalinan (Walyani, 2017).

### 3. Perubahan Anatomi dan Fisiologi Masa Nifas

Ibu dalam masa nifas mengalami perubahan fisiologis. Setelah keluarnya plasenta, kadar sirkulasi hormon HCG (human chorionic gonadotropin), human plasental lactogen, estrogen dan progesterone menurun. Human plasental lactogen akan menghilang dari peredaran darah ibu dalam 2 hari dan HCG dalam 2 minggu setelah melahirkan. Kadar estrogen dan progesteron hampir sama dengan kadar yang ditemukan pada fase follikuler dari siklus menstruasi berturut-turut sekitar 3 dan 7 hari. Penarikan polipeptida dan hormon steroid ini mengubah fungsi seluruh sistem sehingga efek kehamilan berbalik dan wanita dianggap sedang tidak hamil (Walyani, 2017) Perubahan-perubahan fisiologis yang terjadi pada ibu nifas diantaranya adalah:

#### a. Uterus

Uterus merupakan organ reproduksi interna yang berongga dan berotot, berbentuk seperti buah alpukat yang sedikit gepeng dan berukuran sebesar telur ayam. Panjang uterus sekitar 7-8 cm, lebar sekitar 5-5,5 cm dan tebal sekitar 2, 5 cm. Letak uterus secara fisiologis adalah anteversiofleksio. Uterus terbagi dari 3 bagian yaitu fundus uteri, korpus uteri, dan serviks uteri.

Menurut Walyani (2017) uterus berangsur-angsur menjadi kecil (involusi) sehingga akhirnya kembali seperti sebelum hamil:

- 1) Bayi lahir fundus uteri setinggi pusat dengan berat uterus 1000 gr.
- 2) Akhir kala III persalinan tinggi fundus uteri teraba 2 jari bawah pusat dengan berat uterus 750 gr.
- 3) Satu minggu postpartum tinggi fundus uteri teraba pertengahan pusat dengan simpisis, berat uterus 500 gr.
- 4) Dua minggu postpartum tinggi fundus uteri tidak teraba diatas simpisis dengan berat uterus 350 gr.
- 5) Enam minggu postpartum fundus uteri bertambah kecil dengan berat uterus 50 gr.

Pemeriksaan uterus meliputi mencatat lokasi, ukuran dan konsistensi antara lain:

- 1) Penentuan lokasi uterus  
Dilakukan dengan mencatat apakah fundus berada diatas atau dibawah umbilikus dan apakah fundus berada digaris tengah abdomen/ bergeser ke salah satu sisi.
- 2) Penentuan ukuran uterus  
Dilakukan melalui palpasi dan mengukur TFU pada puncak fundus dengan jumlah lebar jari dari umbilikus atas atau bawah.
- 3) Penentuan konsistensi uterus  
Ada 2 ciri konsistensi uterus yaitu uterus kerasa teraba sekeras batu dan uterus lunak.

b. Servix

Serviks merupakan bagian dasar dari uterus yang bentuknya menyempit sehingga disebut juga sebagai leher rahim. Serviks menghubungkan uterus dengan saluran vagina dan sebagai jalan keluarnya janin dan uterus menuju saluran vagina pada saat persalinan. Segera setelah persalinan, bentuk serviks akan menganga seperti corong. Hal ini disebabkan oleh korpus uteri yang erkontraksi sedangkan serviks tidak berkontraksi. Warna serviks berubah menjadi merah kehitaman karena mengandung banyak pembuluh darah dengan konsistensi lunak.

Segera setelah janin dilahirkan, serviks masih dapat dilewati oleh tangan pemeriksa. Setelah 2 jam persalinan serviks hanya dapat dilewati oleh 2-3 jari dan setelah 1 minggu persalinan hanya dapat dilewati oleh 1 jari, setelah 6 minggu persalinan serviks menutup.

c. Vagina

Vagina merupakan saluran yang menghubungkan rongga uterus dengan tubuh bagian luar. Dinding depan dan belakang vagina berdekatan satu sama lain dengan ukuran panjang  $\pm 6,5$  cm dan  $\pm 9$  cm. Selama proses persalinan vagina mengalami penekanan serta peregangan yang sangat besar, terutama pada saat melahirkan bayi. Beberapa hari pertama sesudah proses tersebut, vagina tetap berada dalam keadaan kendur. Setelah 3 minggu vagina kembali kepada keadaan tidak hamil dan

rugae dalam vagina secara berangsur- angsur akan muncul kembali.

Sesuai dengan fungsinya sebagai bagian lunak dan jalan lahir dan merupakan saluran yang menghubungkan cavum uteri dengan tubuh bagian luar, vagina juga berfungsi sebagai saluran tempat dikeluarkannya sekret yang berasal dari cavum uteri selama masa nifas yang disebut lochea.

Karakteristik lochea dalam masa nifas adalah sebagai berikut:

- 1) Lochea rubra/ kruenta  
Timbul pada hari 1- 2 postpartum, terdiri dari darah segar bercampur sisa- sisa selaput ketuban, sel- sel desidua, sisa- sisa verniks kaseosa, lanugo dan mekoneum.
- 2) Lochea sanguinolenta  
Timbul pada hari ke 3 sampai dengan hari ke 7 postpartum, karakteristik lochea sanguinolenta berupa darah bercampur lendir.
- 3) Lochea serosa  
Merupakan cairan berwarna agak kuning, timbul setelah 1 minggu postpartum.
- 4) Lochea alba  
Timbul setelah 2 minggu postpartum dan hanya merupakan cairan putih (Walyani, 2017).

Normalnya lochea agak berbau amis, kecuali bila terjadi infeksi pada jalan lahir, baunya akan berubah menjadi berbau busuk

#### d. Vulva

Sama halnya dengan vagina, vulva juga mengalami penekanan serta peregangan yang sangat besar selama proses melahirkan bayi. Beberapa hari pertama sesudah proses melahirkan vulva tetap berada dalam keadaan kendur. Setelah 3 minggu vulva akan kembali kepada keadaan tidak hamil dan labia menjadi lebih menonjol.

#### e. Payudara

Setelah kelahiran plasenta, konsentrasi estrogen dan progesteron menurun, prolactin dilepaskan dan sintesis ASI

dimulai. Suplai darah ke payudara meningkat dan menyebabkan pembengkakan vascular sementara. Air susu sata diproduksi disimpan di alveoli dan harus dikeluarkan dengan efektif dengan cara dihisap oleh bayi untuk pengadaan dan keberlangsungan laktasi.

ASI yang akan pertama muncul pada awal nifas ASI adalah ASI yang berwarna kekuningan yang biasa dikenal dengan sebutan kolostrum. Kolostrum telah terbentuk didalam tubuh ibu pada usia kehamilan  $\pm$  12 minggu.

Perubahan payudara dapat meliputi:

- 1) Penurunan kadar progesteron secara tepat dengan peningkatan hormon prolaktin setelah persalinan.
- 2) Kolostrum sudah ada saat persalinan produksi ASI terjadi pada hari ke 2 atau hari ke 3 setelah persalinan.
- 3) Payudara menjadi besar dan keras sebagai tanda mulainya proses laktasi (Walyani, 2017).

## C. Konsep Dasar Preeklamsia

### 1. Konsep Dasar Preeklamsia

Preeklamsia adalah suatu sindroma spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan perfusi organ akibat vasopasme atau aktivasi endotel dan terjadi sesudah usia kehamilan 20 minggu, pada wanita yang sebelumnya normotensi. Keadaan ini ditandai oleh peningkatan tekanan darah  $\geq$  140/90 mmHg yang disertai dengan proteinuria  $\geq$  0,3 gram dalam urin 24 jam atau 30mg/dl pada sampel urin acak ( $\geq$  dipstick +1). (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018) Derajat dari beratnya preeklamsia, selain menegaskan tingkat tekanan darah dan terdapatnya proteinuria, juga lebih jauh dikarakteristikan oleh beberapa tanda dan gejala. Preeklamsia berat ialah preeklamsia dengan salah satu atau lebih gejala dibawah ini : (Permenkes, 2018)

- a. Tekanan darah: pasien dalam keadaan istirahat, tekanan sistolik  $\geq$  160 mmHg dan/atau tekanan diastolik  $\geq$  110 mmHg
- b. Proteinuria:  $\geq$  2 gr/ 24 jam atau dipstick +2 (kualitatif)
- c. Peningkatan kadar enzim hati (alanin transaminase atau aspartate transaminase)

- d. Peningkatan serum kreatinin ( $\geq 1,2$  mg/dl) kecuali jika diketahuisebelumnya sudah meningkat
- e. Trombositopenia:  $< 100.000/mm^2$  dan/atau adanya bukti hemolismikroangiotik (peningkatan LDL)
- f. Oliguria: produksi urin  $< 400$  cc/24 jam
- g. Nyeri epigastrium dan nyeri kuadran atas kanan abdomen
- h. Sakit kepala, skotoma dan pandangan kabur.
- i. Eklamsia (kejang)

## 2. Etiologi dan Patogenesis

Setiap teori mengenai etiologi dan patogenesis preeklamsia yang memuaskan harus dapat memperhitungkan hasil observasi bahwa hipertensi dalam kehamilan lebih mungkin terjadi pada wanita yang: (Cunningham et al., 2018)

- a. Terpapar oleh vili korialis untuk pertama kali
- b. Terpapar vili korialis dalam jumlah besar seperti kehamilan
- c. kembar atau mola hidatidosa
- d. Memiliki riwayat penyakit pembuluh darah sebelumnya
- e. Mempunyai predisposisi genetik untuk menderita hipertensi dalam kehamilan.

Pengamatan bahwa pengaruh abnormal antara jaringan maternal dan fetus dapat menyebabkan preeklamsia yang dapat mengarah ke suatu hipotesis bahwa preeklamsia terdapat dua tahapan pathogenesis. Menurut Redman dkk (2019), tahap pertama disebabkan oleh kegagalan endovascular trophoblastic remodeling yang menyebabkan tahap kedua yaitu suatu sindroma klinis (Redman et al., 2019, Cunningham et al., 2018).

Patogenesis preeklamsia dibagi menjadi beberapa teori diantaranya adalah:

### a. Teori Kelainan Vascular Plasenta

Pada perempuan yang mengalami kehamilan normal invasi trofoblast akan dapat mengakibatkan pengaruh degenerasi pada lapisan otot arteria spiralis maka akan mengakibatkan suatu dilatasi pada otot arteria spiralis. Dengan demikian pada Invasi trofoblast akan ikut masuk pada jaringan arteri spiralis, maka pada jaringan

matriks akan menimbulkan gembur dan pada lumen arteri spiralis akan menimbulkan distensi dan dilatasi. Pada kehamilan akan mengalami distensi dan vasodilatasi lumen arteri spiralis yang berfungsi sebagai pemberian aliran darah ke anak yang didalam kandungannya. Pada Kehamilan yang dialami perempuan ketika mengalami suatu preeklamsia tidak terjadi invasi trofoblast ke aliran seperti arteria spiralis dan sel jaringan yang ada di sekitarnya, maka akan terjadinya suatu ketidak keberhasilan dalam proses remodeling arteri spiralis. Maka akan mengakibatkan hipoksia dan iskemik pada plasenta (Prawirohardjo, S., 2021).

b. Teori Iskemia Plasenta Radikal Bebas, Dan Disfungsi Endotel

Invasi trofoblast di atas, pada preeklamsia di dapatkan suatu kejanggalan yang dapat mengakibatkan kegagalan pada remodeling arteri spiralis. Maka akan terjadi suatu iskemik dan hipoksia pada plasenta sehingga akan mewujudkan suatu radikal hidroksil yang sangat toksis pada pembuluh darah. Pada ibu hamil yang sedang hipertensi dapat dikatakan sebagai oksidan, pada saat peroksida lemak akan mengalami peningkatan akan maka mengakibatkan rusaknya suatu sel endotel yang dapat dikatakan sebagai disfungsi endotel. Terjadinya suatu gangguan prostaglandin, agregasi sel-sel trombosit. Sehingga dari Agregasi trombosit membuat suatu solusi yang diberikan nama (TXA2) artinya vasokonstriktor (Prawirohardjo, S., 2021).

c. Teori Intoleransi Imunologi Ibu Dan Janin

Pada saat perempuan mengalami kehamilan secara normal, maka akan adanya respons imun tidak akan menolak adanya konsepsi. Karena di sebabkan terdapatnya suatu (HLA-G) artinya human leukocyte antigen protein G. Sehingga (HLA-G) dapat memberikan perlindungan pada trofoblast janin terhadap lisis sel natural killer (NK). Pada kehamilan preeklamsia (HLA-G) mengalami penurunan yang dapat menghambat invasi trofoblast ke dalam desidua agar membuat lunak sehingga akan memberikan kemudahan saat terjadi dilatasi arteri spiralis. Selain itu HLA-G juga akan memberikan rangsangan terhadap sitokin sehingga akan



memberikan suatu kemudahan pada saat terjadinya inflamasi (Prawirohardjo,S., 2021).

d. Teori adaptasi kardiovaskuler

Perempuan yang sedang hamil secara normal maka akan terjadinya suatu refrakter yang di akibatkan adanya pembuluh darah artinya suatu pembuluh darah yang maka tidak merespon terhadap vasopresor. Sedangkan daya refrakter pada vasopresor akan mengalami perubahan menjadi status hilang apabila diberikan suatu prostaglandin sintesa inhibitor. Dalam prostaglandin akan mengalami perubahan pada kemudian hari menjadi prostagliklin. Saat kehamilan hipertensi adanya peningkatan kepekaan refrakter pembuluh darah terhadap vasopresor(Prawirohardjo,S.,2021).

e. Teori Genetik

Genotipe ibu sangat menentukan terjadinya kehamilan hipertensi dibandingkan genotipe janin. 26% anak perempuan dari ibu preeklamsia akan mengalami preeklamsia, sedangkan 8% menantu mengalami preeklamsia (Cunningham.2021)

f. Teori Defisiensi Besi

Defisiensi besi sangat berperan terhadap preeklamsia. Beberapa penelitian menyebutkan wanita hamil yang di berikan kalsium cukup 14% mengalami preeklamsia, sedangkan kalau di beri glukosa 17% mengalami preeklamsia (Cunningham.2021)

g. Teori Stimulus Inflamasi

Saat kehamilan normal terjadi suatu pelepasan pada trophoblast artinya baru melalui proses sisa-sisa terjadinya apoptosis dan juga pada nekrotik akibat reaksi stress oksidatif. Saat preeklamsia pelepasan trofoblast sangat berlebihan sehingga adanya peningkatan stress oksidatif yang menimbulkan reaksi inflamasi (Cunningham.2021).

### 3. Faktor Risiko Preeklamsia

#### a. Usia

Wanita hamil berusia di atas 40 tahun lebih berisiko dua kali lipat terhadap preeklamsia. Idealnya usia wanita hamil 20-35 tahun karena kematangan fisik dan mental. Alat reproduksi dikatakan belum siap Ketika usia <20 tahun. Sedangkan pada usia >35 sangat tidak di anjurkan untuk proses kehamilan karena mengingat mulai usia ini rentan penyakit (Wardani et all,2018).

#### b. Obesitas sebelum hamil dan IMT (Index Masa Tubuh)

Index masa tubuh yang semakin besar dan obesitas merupakan faktor risiko terberat pada preeklamsia. Obesitas meningkatkan risiko preeklamsia sebanyak 2.47 kali lipat. Sedangkan wanita yang memiliki Index Masa Tubuh >35 lebih berisiko 4 kali lipat preeklamsia di bandingkan 19-27 (Roberts.2018)

#### c. Riwayat Hipertensi

Wanita yang memiliki riwayat preeklamsia pada kehamilan pertama 7 kali lipat berisiko preeklamsia untuk kehamilan kedua. Dari riwayat hipertensi menyatakan bahwa perempuan hamil sangat mudah untuk terkena risiko preeklamsia (Prawirohardjo,S., 2021).

#### d. Gaya Hidup

Pada zaman modern seperti ini kebanyakan wanita hamil tidak bisa menjaga pola makannya. Salah satu risiko gaya hidup wanita sekarang yang menyukai makanan instan itu 2 kali lipat berisiko terhadap preeklamsia (Wardani et all, 2018).

#### e. Penyakit Dahulu

Jika ibu hamil memiliki riwayat diabetes, kemungkinan terjadinya preeklamsia meningkat 4 kali lipat. Sedangkan untuk kasus hipertensi, ibu dengan riwayat hipertensi kronik lebih berisiko untuk terjadi preeklamsia disbanding yang tidak. Sedangkan untuk ibu yang memiliki riwayat penyakit berupa sindrom antifosfolipid meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia secara signifikan (Duckitt & Harrington, 2018). Diabetes mellitus gestasional merupakan gangguan metabolisme pada kehamilan yang ringan, tetapi hiperglikemia ringan dapat memberikan penyulit pada ibu berupa preeklamsia (Kurniasari et.al.,2019).

f. Usia kehamilan

Usia kehamilan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklamsia. Preeklamsia dapat terjadi pada usia kehamilan di trimester 3 atau mendekati saat kehamilan dan berefek buruk ada sistem kekebalan tubuh termasuk pada plasenta yang menyediakan zat gizi bagi janin (Afridasari et.al., 2018). Menurut onsetnya, preeklamsia dibagi menjadi 2 subtipe. Preeklamsia early-onset terjadi pada usia kehamilan  $\leq 34$  minggu, sedangkan late-onset muncul pada usia kehamilan  $\geq 34$  minggu. Menurut beberapa penelitian, insiden terjadinya preeklamsia meningkat seiring semakin tuanya usia kehamilan. Dibuktikan dengan preeklamsia yang terjadi pada usia kehamilan 20 minggu adalah 0,01/1000 persalinan dan insiden preeklamsia pada usia kehamilan 40 minggu adalah 9,62/1000 persalinan (Akip et.al., 2019).

D. Konsep Dasar Obesitas

1. Definisi Obesitas

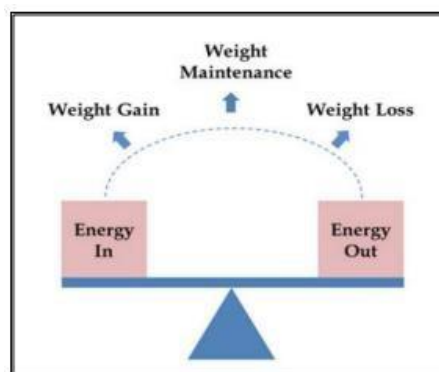
Obesitas adalah penumpukan lemak tubuh yang berlebihan yang menyebabkan gangguan kesehatan, kecacatan, peningkatan angka kesakitan dan kematian. Menurut WHO Obesitas merupakan sebuah penyakit kronik dengan karakteristik perubahan komposisi tubuh dengan gangguan kondisi medis yang kompleks yang dikarakteristikan sebagai kelebihan akumulasi lemak yang abnormal sebagai hasil dari peningkatan energy makanan yang masuk dan menurunnya aktivitas fisik. Body Mass Index (BMI) atau Index Massa Tubuh (IMT) adalah salah satu metode yang paling populer untuk menilai obesitas (Uzogara, 2018). Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan cara membagi berat badan (kg) dengan kuadrat tinggi badan (meter).

Indikator seseorang dideteksi obesitas jika memiliki IMT lebih dari atau sama dengan 30 kg/m<sup>2</sup>. Untuk kriteria Asia Pasifik, seseorang dikategorikan sebagai overweight jika memiliki IMT 23-24,9 dan seseorang dikatakan obesitas jika memiliki IMT  $\geq 25$ . Sedangkan menurut Depkes RI, Seseorang dikategorikan overweight jika IMT  $> 25$  dan obesitas jika IMT  $> 27$  (Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan, 2018). IMT sebagai faktor utama dari munculnya komplikasi masih

menjadi perdebatan, distribusi lemak dan fungsi jaringan adiposa pada setiap individu memiliki peran penting dalam menyebabkan munculnya komplikasi. Padahal diketahui bahwa komplikasi dari obesitas seperti diabetes, hipertensi, penyakit jantung dll adalah disebabkan oleh kelebihan lemak bukan berat badan (Kadouh & Acosta, 2017).

## 2. Etiologi Obesitas

Keseimbangan energi ditentukan oleh energi yang masuk, energi yang keluar, dan energi yang disimpan. Energi diperoleh melalui makronutrien (karbohidrat, protein, lemak) yang terdapat dalam makanan. Energi dikeluarkan melalui tiga proses metabolik yaitu basal metabolic rate (BMR) atau laju metabolik basal, metabolisme yang terjadi untuk mencerna makanan, dan metabolisme untuk aktifitas fisik yang merupakan faktor terpenting dalam pengeluaran energy (Kadouh & Acosta, 2017). Homeostasis energi tercapai ketika energi yang masuk seimbang dengan energi yang dikeluarkan yang dapat terlihat dari berat badan yang stabil



Gambar 2.1 Keseimbangan Energi (Kadouh & Acosta, 2017).

Meski konsumsi kalori melebihi kemampuan tubuh untuk mengeluarkan energi adalah kunci untuk penyimpanan kalori berlebih di adipose jaringan obesitas adalah penyakit yang heterogen di mana banyak faktor-faktor obesogenik biologis, lingkungan, dan perilaku berinteraksi untuk menghasilkan keadaan keseimbangan energi positif, selain faktor genetik, kejadian obesitas sangat dipengaruhi oleh faktor

lingkungan dan perilaku, khususnya meningkatnya konsumsi kalori dan menurunnya aktifitas fisik (Kadouh & Acosta 2017).

Obesitas disebabkan oleh gangguan mekanisme homeostatis yang mengatur keseimbangan energi dalam tubuh. Jaringan adiposa merupakan cadangan energi terbesar, menyimpan energi dalam bentuk trigliserida melalui adipogenesis yang berlangsung sebagai respons terhadap kelebihan energi dan memobilisasi energi melalui lipolisis sebagai respons terhadap kekurangan energi. Koreksi keseimbangan energi membutuhkan sensor penyimpanan energi di jaringan adiposa, mekanisme kontrol sistem pusat (hipotalamus) untuk integrasi yang lebih dalam, yang akan menentukan kebutuhan konsumsi makanan dan energi. Leptin adalah hormon yang memberikan umpan balik negatif dalam mengatur keseimbangan energi. Leptin yang beredar dalam darah dan otak berinteraksi dengan reseptor di neuron yang mempengaruhi keseimbangan energi dan memiliki efek pengurangan sel lemak dengan mengurangi nafsu makan dan meningkatkan termogenesis. Perubahan sel lemak tubuh menyebabkan perubahan kadar leptin yang bersirkulasi, sehingga otak merespon dengan mengatur asupan dan konsumsi energi serta menjaga lemak tubuh (Mauliza, 2018).

### 3. Dampak Obesitas

Dampak obesitas cukup luas terhadap berbagai penyakit kronik degenerative seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, stroke, kanker dan diabetes tipe 2 serta kelainan tulang. Akibat banyaknya penyakit yang bisa ditimbulkan oleh obesitas sehingga angka morbiditas dan mortalitas penderita obesitas cukup tinggi. Sehingga obesitas berdampak terhadap biaya kesehatan baik yang langsung maupun yang tidak langsung. Di negara maju obesitas menghabiskan 2- 10% biaya kesehatan nasional masing- masing negara setiap tahun. Di negara berkembang bisa melebihi dari 10% Masrul, 2018).

## E. Konsep Dasar Sel Endotel dan Disfungsi Endotel

### 1. Definisi Sel Endotel

Endotelium merupakan lapisan tipis sel yang melapisi permukaan bagian dalam kardiovaskuler, sistem limfatika dan jaringan yang melapisi rongga – rongga dalam tubuh. Endotelium membentuk batas antara darah dengan lumen dengan dinding pembuluh darah dan jantung, cairan limfe dalam lumen dengan dinding pembuluh limfe. Sel – sel yang membentuk endotelium di sebut sel Endotel. Sel endotel yang berkontak langsung dengan darah disebut sel endotel vaskuler. Sel endotel yang berkontak langsung saluran limfe disebut sel endotel limfatik. Sel endotel vaskuler membatasi seluruh sistem peredaran darah mulai dari jantung, pembuluh darah besar, sedang, kecil sampai kapiler. Sel ini mempunyai fungsi yang berbeda dan unik pada sistem kardiovaskuler. Endotelium yang melapisi permukaan dalam rongga jantung di sebut Endokardium. Endotel membentuk lapisan tipis yang berfungsi untuk membatasi pembuluh darah dengan darah yang mengalir dan juga berfungsi untuk mengatur stabilitas peredaran darah, proses inflamasi dan koagulasi (Kadouh & Acosta 2017).

### 2. Disfungsi Endotel pada Preeklamsia

Preeklamsia yang muncul pada tahap ini disebabkan oleh gangguan proliferasi, diferensiasi dan migrasi trofoblast. Peristiwa tersebut muncul karena tekanan oksigen rendah yang persisten, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) dan IFN- $\gamma$  (LaresgoitiServitje dkk., 2018). Invasi trofoblast dipengaruhi oleh beberapa sitokin yang diproduksi oleh sel imun dan non imun di permukaan maternal-fetus seperti leukosit, sel natural killer (NK), trofoblast, sel stroma dan kelenjar endotel (Matthiesen dkk., 2023).

Proses preeklamsia berawal dari implantasi sel trofoblast di awal kehamilan. Sebelum usia kehamilan 8 minggu, arteri spiralis terhubung dengan sitotrofoblast dan belum ada perfusi intervilli. Selama 4 minggu ke depan, arteri spiralis terlepas secara progresif. Jika invasi trofoblast inadkuat, maka lepasnya arteri spiralis terjadi lebih awal yang akhirnya dapat menyebabkan abortus atau kehamilan terus berlangsung yang disertai dengan disfungsi perfusi plasenta yang akhirnya dapat menjadi

preeklamsia (Redman dan Sargent, 2020). Kehamilan yang disertai dengan peningkatan volume plasma akan meningkatkan marinobufagenin (MBG) yang merupakan vasokonstriktor endogen. Peningkatan MBG ini akan meningkatkan sistem rennin-angiotensin uteroplasenta sehingga memicu stres oksidatif. Stres oksidatif akan membuat endotel menjadi disfungsi, sehingga permeabilitas kapiler meningkat dan terjadilah tanda-tanda preeklamsia seperti peningkatan tekanan darah, edema, dan proteinuria. Vasokonstriksi pada uteroplasenta akan menyebabkan gangguan sirkulasi ke janin sehingga terjadi intra uterine growth retardation (IUGR) (Kim, 2018).

Endotel adalah sel yang melapisi dinding dalam vascular, yang berfungsi sebagai barier antara sirkulasi dengan jaringan di sekitarnya, mengatur tonus vascular, mencegah thrombosis, mengatur sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur pertumbuhan vascular. Jika sel endotel mengalami gangguan seperti stres oksidatif dan inflamasi, maka akan terjadi disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan ketidakseimbangan substansi vasoaktif yang akan menimbulkan hipertensi, serta meningkatkan permeabilitas vascular yang menimbulkan edema dan proteinuria. Disfungsi endotel akan diekspresikan dengan molekul adhesi seperti VCAM1 (Dharma dkk., 2005).

Fungsi endotel adalah mempertahankan pembuluh darah dalam kondisi netral, dapat berdilatasi jika mulai terjadi proses kontriksi yang berlebihan. Endotel memiliki kemampuan menghadapi stimulus fisik internal (gesekan, suhu, tekanan), dan stimulus eksternal (stres, respon neurohumoral, pengobatan) (Widmer dan Lerman, 2019). Disfungsi endotel merupakan predisposisi terjadinya kelainan vaskular, sehingga pada penderita preeklamsia juga mengalami hipertensi yang akan berisiko menjadi stroke atau penyakit jantung koroner (Mutter dkk., 2018). Mekanisme disfungsi endotel pada preeklamsia tidak jauh berbeda dari mekanisme disfungsi endotel secara umum. Disfungsi endotel pada preeklamsia terjadi setelah adanya iskemia plasenta dan pemicu munculnya klinis preeklamsia (Matthiesen dkk., 2023)

### 3. Disfungsi Endotel pada Obesitas

Obesitas ditandai dengan penumpukan lemak berlebihan yang dapat mengganggu proses metabolisme normal tubuh. Kondisi obesitas merupakan kondisi kronis yang berhubungan dengan berbagai sindrom metabolik, yang prevalensinya semakin meningkat, dan menyerang anak-anak dan orang dewasa. Akumulasi makronutrien berlebihan pada jaringan adiposa mendorong sekresi dan pelepasan mediator inflamasi, termasuk interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 $\beta$ , tumor necrotic factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), leptin, dan stimulasi protein kemoattractant monosit- 1 (MCP-1), yang selanjutnya mengurangi produksi adiponektin sehingga memulai keadaan proinflamasi.

Selama obesitas, jaringan adiposa mensintesis dan melepaskan sejumlah besar hormon dan sitokin yang mengubah proses metabolisme, dengan pengaruh besar pada disfungsi endotel, situasi yang terkait dengan pembentukan plak aterosklerotik. Sel endotel merespons peradangan dan stimulasi MCP-1, yang digambarkan sebagai aktivasi molekul adhesi yang menyebabkan proliferasi dan transmigrasi leukosit, yang memfasilitasi peningkatan potensi aterogenik dan tromboemboli. Ekspresi sitokin proinflamasi yang berlebihan yang kemudian diikuti dengan penurunan penanda antiinflamasi pada obesitas dianggap sebagai hubungan antara peradangan akibat obesitas dan disfungsi endotel (Taylor et al., 2019).

## F. Konsep Dasar Endotelin-1 (ET-1)

### 1. Definisi Endotelin-1

Endothelin-1 adalah suatu 21 peptida asam amino yang ditemukan oleh Zikovic tahun 2018 bersifat sebagai vasokonstriktor yang sangat kuat, bahkan 10 kali lebih kuat dari angiotensin II, juga bersifat mitogenic dan merangsang sintesis dan sekresi beberapa molekul vasoaktif. Endothelin-1 diproduksi oleh sel endotel. Sekresi endothelin-1 di stimulasi oleh hipoksia, shear stress, transformasi growth factor  $\beta$  dan thrombin (Zikovic et al., 2018) Endothelin-1 tidak hanya berperan sebagai hormon parakrin, tapi juga memberikan pengaruh ke dalam sirkulasi dan bertindak sebagai hormon endokrin. ( Taylor et al., 2019)



Afinitas binding site yang tinggi dari endothelin ditemukan di plasenta dan kadar endothelin yang tinggi ditemukan di pembuluh darah umbilikus dan darah fetus. Kadar vasoaktif yang poten dari endothelin memberikan peran yang penting dalam regulasi hemodinamik, kardiovaskular, renal dan fungsi endokrin. Terdapat tiga jenis endothelin, endothelin-1 (ET-1), endothelin-2 (ET-2), endothelin-3 (ET-3). Endothelin-2 merupakan suatu chemoattractant untuk makrofag dan sel monosit. Endothelin-2 dan endothelin-3 sering dihubungkan dengan kanker terutama kanker payudara. (Grimshaw et al., 2022) Endothelin-1 menyebabkan vasodilatasi dalam konsentrasi yang rendah tetapi pada konsentrasi atau jumlah yang lebih tinggi menyebabkan vasokonstriksi. Endothelin-1 dihasilkan oleh sel endotel (endothelial cells) sebagai respon terhadap berbagai stimulus termasuk adrenalin dan hipoksia. (Noori et al., 2017) Seperti Nitric Oxide, endothelin-1 memiliki waktu paruh yang pendek yang membuat endothelin-1 berfungsi sebagai regulasi vaskular yang aktif. Fungsi tersebut penting dalam mempertahankan tonus dasar pembuluh darah.

Endothelin-1 terdapat dalam konsentrasi yang rendah dalam tubuh manusia yang sehat. Terdapat dua isoform reseptor endothelin, yaitu ETA dan ETB. Hampir semua penelitian mengenai endothelin-1 difokuskan terhadap peranan reseptor ETA, dimana ETA ditemukan di otot polos pembuluh darah dan merupakan regulator vasokonstriktor dependent yang penting dari endothelin-1 dan berperan juga dalam proliferasi seluler. ETB ditemukan di sel endotelial pembuluh darah dan sel-sel epitel ginjal. Reseptor ETB berperan dalam meregulasi pelepasan Nitric Oxide (NO) dan metabolit siklooksigenase yaitu prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) melalui respon vasodilatasi. Isoform reseptor ETB merupakan reseptor yang terbanyak di plasenta. Peranan yang pasti dan kontribusi dari ETA dan ETB sampai saat ini belum terungkap. (George and Granger, 2021)

Telah dibuktikan VEGF berperan dalam merangsang sel-sel endotel untuk meningkatkan pelepasan nitrit oxide (NO) yang merupakan suatu vasodilator yang poten yang produksinya meningkat sejak awal kehamilan. Vasodilatasi merupakan kejadian penting pada awal kehamilan bukan hanya pada pembuluh darah maternal di tempat

implantasi namun juga untuk menurunkan resistensi perifer pada sirkulasi sistemik ibu secara keseluruhan. Peningkatan NO lokal akan meningkatkan aliran darah dalam ruang intervili, menurunkan jumlah platelet dan adhesi leukosit terhadap sel-sel trofoblas. Hambatan terhadap VEGF menyebabkan penurunan kadar NO yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah, meningkatkan resistensi pembuluh darah sistemik dan terjadi peningkatan tekanan darah ibu dimana pada saat itu kadar sirkulasi endothelin-1 meningkat secara signifikan (George and Granger, 2021).

Pada tahun 1988 endotelin diperkenalkan oleh Yanasigawa dkk yang merupakan suatu peptide vasokonstriktor endotel. ET masing-masing terdiri dari dua intra-chain disulphide brigades linking paired cysteine amino acid residues (Lilyasari, 2007). Ada dua jenis sel endotel: sel endotel vaskular, yang mengelilingi arteri koroner, dan sel endotel endokardial, yang mengelilingi permukaan bagian dalam ruang jantung. Kedua jenis sel endotel mempengaruhi fungsi jantung dengan melepaskan beberapa substansi parakrin. Manusia memiliki 3 isoform ET yaitu ET1, ET2 dan ET3 yang berperan sebagai modulator tonus vasomotor, proliferasi sel dan produksi hormon serta berinteraksi dengan dua jenis reseptor ETA dan ETB. Substansi kardioaktif yang dikeluarkan oleh sel endotel antara lain nitric oxide (NO), endotelin-1 (ET 1), postanooids, dan lain-lain. Faktor endotel seperti ET-1 dan NO dapat diekspresikan dalam miosit jantung atau melalui jalur autokrin paralel dalam beberapa kondisi patologis. (Raina et al., 2020).

Endotelin-1 (ET-1) adalah peptida vasoaktif yang terutama diproduksi dan dilepaskan oleh sel endotel yang terutama berasal dari sel endotel vaskular. ET-1 adalah endotel yang dominan dan paling kuat. Dua paralog endotelin lainnya, ET-2 dan ET-3, dikodekan pada gen yang terpisah. Namun, ketiga paralog endotelin manusia memiliki struktur asam amino yang menghasilkan efek pressor secara in vitro pada dinding arteri. ET-1 aktif adalah hormon asam 21-amino yang merupakan hasil dari pemrosesan pascatranskripsi yang ekstensif, termasuk pembelahan intraseluler. ET-1 yang belum matang diterjemahkan sebagai asam 200-amino pra-pro-endotelin yang dibelah menjadi ET besar -1, suatu prekursor ET-1 yang tidak aktif. Modifikasi

lebih lanjut terjadi melalui enzim pengubah endotelin (ECEs) yang terletak pada membran plasma sel. Setelah dibelah oleh ECEs, ET-1 yang matang dilepaskan sebagian besar menuju ruang interstitial, tetapi juga pada tingkat yang lebih rendah ke dalam sirkulasi. Reseptor terletak pada berbagai jaringan, termasuk endotel, sel otot polos vaskular, adiposit dan hepatosit. Sekresi kontitatif ET-1 membantu mempertahankan tonus pembuluh darah basal dan fungsi metabolisme pada individu yang sehat. Namun, peningkatan kadar ET-1 plasma telah diamati pada keadaan patofisiologis termasuk obesitas (Jenkins et al., 2020).

Terdapat reseptor ET-1 mamalia, ETA dan ETB, keduanya merupakan reseptor Gq yang terletak di berbagai jenis jaringan. Peristiwa seluler setelah ET-1 mengikat reseptornya paling baik dipelajari dan dimodelkan dalam endotel vaskular dan otot polos. Setelah mengikat salah satu reseptor ET, subunit  $\alpha_q$  dari reseptor berpasangan protein G menukar guanosin difosfat (GDP) untuk guanosin trifosfat (GTP), sehingga mengaktifkan fosfolipase C (PLC) di dalam membran sel. PLC yang diaktifkan membelah membran fosfolipid untuk menghasilkan diasilgliserol yang terikat membran (DAG) dan inositol-1,4,5- trifosfat terlarut (IP3). Dalam sel otot polos, IP3 menyebabkan pelepasan  $Ca^{2+}$  dari retikulum sarkoplasma seluler untuk memulai sarkomer kontraksi, tetapi juga membebaskan kalsium untuk memberi sinyal kaskade dalam jenis sel lain. Kompleks DAG dengan  $Ca^{2+}$  intraseluler untuk mengaktifkan protein kinase C (PKC), yang penting dalam kaskade fosforilasi yang menginduksi otot polos kontraksi, serta aktivasi jalur MAP kinase. Dari MAP kinase, aktivitas regulator kinase ekstraseluler (ERK) 1 dan 2 secara khusus telah terbukti meningkat pada stimulasi oleh ET-1. ERK 1/2 mengontrol proliferasi seluler melalui regulasi transkripsi pada fibroblas, kardiomyosit dan adiposit. Efek proinflamasi juga telah terlihat pada keadaan aktivitas ERK yang meningkat akibat aktivasi ET-1. Rangsangan ET-1 telah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi faktor nekrosis tumor oleh makrofag dan tingkat transkripsi yang lebih tinggi dari interleukin-6, NF kappaB dan monocyte chemotactic protein-1. Meskipun diketahui bahwa aktivasi reseptor Gq menghasilkan aktivasi jalur IP3 / DAG dan

peningkatan selanjutnya dalam kalsium intraseluler dan ekspresi penanda inflamasi, jalur rinci spesifik untuk pengikatan ET-1 dari ETA / B belum teridentifikasi di semua jaringan. Efek ET-1 dalam jenis jaringan tertentu bergantung pada reseptor yang diaktifkan; ini telah menjadi semakin jelas dalam jaringan adipose (Jenkins et al., 2020).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa aktivasi ETA pada fibroblas tikus 3T3-L1, yang telah dibedakan menjadi adiposit, merangsang lipolisis secara in vitro. Aktivasi ETB sebagian besar berfungsi untuk menghambat efek tindakan antilipolitik insulin. Variasi dalam menanggapi ET-1 ini masih diselidiki, dengan kasus yang disederhanakan mulai dipetakan. Sementara jalur rinci belum dijelaskan di semua jaringan, aktivasi ETB telah dijelaskan dengan baik di endotel vaskular. Aktivasi reseptor G-coupled menghasilkan pelepasan prostaglandin (khususnya PGI<sub>2</sub>) dan oksida nitrat (NO) yang menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah. Aktivasi jalur PLC terkait-Gq menghasilkan peningkatan kalsium intraseluler dan mengikat kalmodulin (CaM). Kompleks CA<sup>2+</sup> / CaM kemudian mengaktifkan sintase oksida nitrat endotelial (eNOS) dan siklooksigenase (khususnya COX-2) yang masing-masing menghasilkan NO dan PGI<sub>2</sub> (Jenkins et al., 2020).

Tambahan fosfoinositida-3-kinase (PI3K) / protein kinase B (Akt) / Jalur eNOS juga telah dijelaskan sebagai efek hilResistensi Insulin aktivasi ETB, sekali lagi menghasilkan produksi dan pelepasan NO. NO dan PGI<sub>2</sub> bekerja melalui mekanisme yang dijelaskan dengan baik, termasuk jalur protein kinase G dan A, untuk menurunkan Ca<sup>2+</sup> intraseluler di otot polos vaskular (VSM), sehingga menghasilkan dalam vasodilatasi. Meskipun jalur ini telah dipelajari dengan baik di endotelium dan VSM, jalur di jaringan lain, termasuk adiposit dan hepatosit, masih harus dijelaskan. Namun, karena lebih banyak yang dipahami tentang dampak ET-1 pada obesitas dan penyakit terkait obesitas, pemahaman yang lebih baik tentang efek ET-1 pada hati dan tingkat adiposit diperlukan. Pasien yang menderita obesitas mengalami peningkatan kadar ET-1 dalam plasma dibandingkan dengan pasien kurus. Hal ini telah diamati pada orang dewasa dan remaja. Tidak jelas apakah peningkatan ET-1 plasma pada pasien dengan obesitas disebabkan

oleh produksi berlebih atau pembersihan yang berkurang, karena ET-1 biasanya disekresikan menuju ruang interstisial di dalam jaringan. ET-1 yang membuatnya masuk ke sirkulasi terutama oleh reseptor ETB di paru-paru. Meskipun demikian, secara luas diterima bahwa produksi ET-1 meningkat, terutama di dalam jaringan adiposa (Jenkins et al., 2020).

Adiposa dari pasien dengan obesitas melepaskan ET-1 2-3 kali lebih banyak daripada adiposa dari individu kurus, meskipun tidak jelas apakah ET-1 ini berasal dari adiposit atau sel endotel vaskular. Setelah vertical sleeve gastrectomy (VSG), penurunan plasma Kadar ET-1 sekitar 20% terjadi dalam hubungannya dengan penurunan adipositas dan penurunan berat badan, menunjukkan bahwa ET-1 plasma yang meningkat adalah hasil dari peningkatan adipositas. Selain itu, ET-1 pra-operasi yang lebih tinggi berkorelasi dengan penurunan berat badan. mengikuti VSG menunjukkan bahwa ET-1 dapat berkontribusi atau memprediksi hasil penurunan berat badan setelah VSG. Ini juga telah dihipotesiskan bahwa peningkatan ET-1 dapat berkontribusi pada gangguan lipid terlihat pada banyak pasien dengan obesitas dengan berinteraksi dengan subtipe reseptor ETA dan ETB (Jenkins et al., 2020).

ET-1 dilepaskan sebagai respons terhadap sejumlah rangsangan termasuk stres akut dan kronis, hiperosmolalitas, asupan natrium tinggi dan hipoksia. Obesitas adalah penyakit hipoksia jaringan kronis, rangsangan yang diketahui untuk produksi ET-1 dari sel endotel melalui aktivasi faktor alfa yang diinduksi hipoksia (HIF-1 $\alpha$ ). Dengan demikian, hipoksia dapat menjadi faktor utama yang mendorong produksi ET-1 dan peningkatan kadar plasma pada pasien dengan obesitas. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa hipoksia jaringan meningkatkan produksi ET-1 baik oleh sel endotel atau adiposit yang menyebabkan peningkatan kadar ET-1 jaringan dan plasma. Reseptor ETA dan ETB diekspresikan dalam jaringan adiposa, yang juga dapat menghasilkan ET-1. Pada tingkat adiposit, stimulasi reseptor ETB menghasilkan penghambatan efek antilipolitik insulin, sehingga meningkatkan lipolisis selama keadaan makan. Demikian pula, stimulasi ETA secara langsung menghasilkan lipolisis, yang dapat berkontribusi pada peningkatan asam lemak bebas plasma dan trigliserida pada individu dengan obesitas. Meskipun

mekanisme yang jelas belum ditetapkan, diperkResistensi Insulinakan bahwa peningkatan lipolisis disebabkan oleh fosforilasi HSL selain aktivitas ERK-1/2 atau aktivasi PKC dari adenylyl cyclase. Data dari adiposit 3T3-L1 menunjukkan bahwa paparan ET-1 menghasilkan peningkatan jangka pendek dalam pelepasan adiponektin melalui jalur Gq/IP3/Ca<sup>2+</sup>, tetapi penurunan jangka panjang pada tingkat mRNA dan penurunan sekresi adiponektin secara keseluruhan (Jenkins et al., 2020).

Penurunan sintesis adiponektin ini secara efektif dibalik dengan secara selektif menghambat ETA, tetapi tidak ETB, reseptor melalui pra-pengobatan dengan antagonis selektif reseptor. Untuk mempelajari lebih lanjut model ini, perlakuan awal dengan penghambat MAPK / ERK secara efektif menumpulkan efek ET-1 terhadap mengurangi adiponektin dengan cara yang sama seperti blokade ETA, menyiratkan bahwa aktivasi ERK yang dimediasi oleh MAPK / ERK kinase diperlukan untuk mengurangi ekspresi dan sekresi adiponektin. Secara keseluruhan, studi ini menunjukkan bahwa stimulasi ETA oleh ET-1 menghasilkan ERK 1/2 aktivasi dan penurunan selanjutnya dalam ekspresi dan sekresi adiponektin. Penelitian lain pada adiposit 3T3-L1 telah menunjukkan bahwa aktivasi jalur ERK menurunkan reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom transkrip gamma (PPAR-gamma) dan produk protein akhir. Sebagai pengatur ekspresi dan produksi adiponektin yang diketahui, penurunan kadar PPAR-gamma ini mungkin berperan dalam pengurangan sekresi adiponektin dalam konteks stimulasi ET-1 di adiposit; Namun, penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk menyelidiki hubungan ini. Penurunan produksi adiponektin oleh adiposit mungkin merupakan salah satu mekanisme potensial. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa adiponektin sangat penting dalam sensitisasi otot dan hati terhadap insulin dan mendorong diferensiasi adiposit dan pembersihan trigliserida plasma. Adiponektin bekerja untuk menurunkan produksi glukosa di hati dengan mendorong protein kinase yang diaktivasi AMP dan meningkatkan oksidasi asam lemak di otot rangka yang berperan penting dalam menjaga sensitivitas insulin (Jenkins et al., 2020).

Penurunan kadar adiponektin secara langsung terkait dengan resistensi Insulin dan hipertrigliseridemia, sementara peningkatan farmakologis dalam kadar adiponektin melalui agonis PPAR-gamma dicirikan dengan baik untuk memperbaiki profil metabolik. Secara keseluruhan, stimulasi ET-1 pada tingkat adiposit mendorong proses lipolitik melalui berbagai jalur, menghasilkan peningkatan asam lemak bebas plasma, gliserol dan glukosa. Sebaliknya, insulin bertindak untuk meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase untuk meningkatkan pembersihan lemak bebas. asam dan menurunkan aktivitas HSL untuk mencegah lipolisis. Selanjutnya, adiposit mengambil glukosa dalam proses yang bergantung pada insulin dengan meningkatkan GLUT4 terikat membran, transporter glukosa sensitif insulin. Glukosa ini diperlukan untuk pembentukan gliserol dan konversi selanjutnya dari asam lemak bebas menjadi bentuk penyimpanannya triasilgliserol. Selain itu, ET-1 meningkatkan hiperplasia adiposit setelah 4 minggu infus. Untuk meningkatkan kadar asam lemak bebas plasma dengan meningkatkan lipolisis adiposit dan mengurangi penyimpanan lemak bebas. Jurrissen dkk. baru-baru ini melaporkan bahwa pengobatan dengan antagonis reseptor ET-1 ganda Bosentan, meningkatkan toleransi glukosa pada tikus LDL, meskipun tidak ada perbedaan dalam lipid yang bersirkulasi pada tikus yang dirawat Bosentan. Lebih banyak studi menggunakan model yang lebih berhubungan erat untuk obesitas manusia bersama dengan penggunaan antagonis reseptor ET-1 spesifik akan berguna untuk menentukan kontribusi ET-1 terhadap patofisiologi yang terkait dengan keadaan obesitas (Jenkins et al., 2020).

Bukti menunjukkan bahwa efek ET-1 pada fungsi adiposit berkontribusi terhadap komorbiditas. Interaksi antara ET-1 dan reseptor leptin pada adiposit telah dibangun dengan baik pada model in vitro dan in vivo. Dalam sel seperti adiposit 3T3-L1 dan adiposit Ob-Luc, ET-1 merangsang produksi leptin melalui pensinyalan reseptor ETA. Lebih lanjut ditunjukkan bahwa ET-1 secara positif berinteraksi dengan insulin dalam menstimulasi ekspresi gen leptin oleh adiposit. Di sisi lain, leptin juga menstimulasi Produksi ET-1 dalam sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) melalui mekanisme yang diduga melibatkan faktor

transkripsi aktivator protein-1 (AP-1) .60 Dalam kardiomyosit tikus neonatal yang dibudidayakan, leptin terbukti meningkatkan ET-1 dan tingkat spesies oksigen reaktif (ROS) yang mengakibatkan hipertrofi seluler. Peningkatan kadar ROS kardiomyosit yang diobati dengan leptin dan ET-1 ditunjukkan oleh antagonis reseptor ETA selektif, atrasentan. Sebuah studi pada manusia yang menggunakan plethysmography menemukan bahwa dalam kondisi fisiologis, pemberian leptin intravena merangsang aktivitas ET-1 dan NO di sirkulasi. Efek dari ET-1 dan NO yang merangsang leptin ini tidak ada pada pasien hiperleptinemia yang menderita sindrom metabolik yang tidak responsif terhadap pemberian leptin tambahan. Tikus yang diberi diet tinggi lemak mengalami peningkatan serum ET-1, jaringan miokard ET-1, leptin dan mRNA reseptor leptin. Namun, hal ini tidak terlihat pada tikus obesitas defisiensi leptin (Jenkins et al., 2020).

Akhirnya, ET-1 memiliki peran yang diketahui dalam regulasi produksi leptin terkait dengan respon mukosa lambung terhadap cedera. Efek stimulasi lambung-spesifik ET-1 pada produksi leptin terjadi melalui aktivasi reseptor ETA. Oleh karena itu, ada sejumlah interaksi antara ET-1 dan leptin yang terjadi melalui berbagai mekanisme spesifik jaringan (Jenkins et al., 2020).

## 2. Endotelin-1 pada Preeklamsia

Mekanisme regulasi endotelin di dalam endotel masih belum diketahui secara pasti. Mengingat endotelin-1 tidak memiliki kelenjar sekresi sebagai deposit, para ahli semula menganggap endotelin sebagai suatu hormon sirkulasi yang dilepaskan langsung oleh sel endotel ke dalam lumen pembuluh darah dan berfungsi lokal di sekitar tempat produksinya. Pendapat ini masih kontroversi karena dalam kenyataannya kadar endotelin yang dapat terdeteksi dalam sirkulasi sistemik sangat rendah. Kadarnya dianggap tidak cukup kuat untuk dapat menimbulkan efek pada pembuluh darah. Endotelin juga lebih banyak dilepaskan ke dalam otot polos pembuluh darah daripada ke dalam lumen. Hal ini lebih menunjukkan bahwa endotelin merupakan suatu peptida yang diperlukan dalam regulasi lokal dari pada sebagai hormon sirkulasi.



Mekanisme pelepasan endotelin-1 diduga diregulasi pada tingkat transkripsi dan translasi RNA. Ekspresi dari mRNA preproendotelin distimulasi oleh hormon vasopresor seperti epinefrin, angiotensi II, substansi derivat dari agregasi trombosit, dan produk koagulasi seperti trombin (Elli Herwana, 2018).

Endotelin menunjukkan efek vasokonstriksi yang poten pada isolasi arteri dan vena dari berbagai spesies. Pengaruhnya terhadap vena lebih besar daripada terhadap arteri. Peranan endotelin pada hipertensi vasospasme dan penyakit kardiovaskuler lainnya mulai dipikirkan setelah diketahui bahwa endotelin dapat memberikan efek pada berbagai organ tubuh. Beberapa penelitian yang dilakukan melalui pengukuran kadar plasma endotelin pada beberapa penyakit kardiovaskuler menunjukkan adanya peningkatan kadar endotelin pada beberapa kelainan kardiovaskuler. (4-9) Plasma endotelin terbukti meningkat pada penderita yang mengalami stress akibat infark jantung akut (11,0 pg/ml), syok kardiogenik (3,7 pg/ml) dan operasi (3,5 - 7,3 pg/ml). Kadar endotelin pada orang normal adalah 1 - 2 pg/ml. (10) Beberapa peneliti juga melaporkan bahwa kadar plasma endotelin pada penderita hipertensi lebih tinggi dari orang normotensi (2,3 - 33,99 pg/ml) (Kuc, Maguire, & Davenport, 2018).

### 3. Endotelin-1 pada Ginjal

Reseptor ET-A ditemukan pada kedua sel otot polos ginjal sedangkan ekspresi reseptor ET-B terbatas di ginjal (Wendel et al., 2018). Studi autoradiografi ginjal manusia menunjukkan bahwa pengikatan endothelin adalah yang terbesar di medulla ginjal, dengan tingkat pengikatan yang lebih rendah diamati di korteks. Rasio dari Reseptor ET-A ke ET-B serupa di korteks manusia dan medula, bervariasi dari 1: 2 hingga 20:80. Secara umum, reseptor ini distribusinya serupa di antara berbagai spesies mamalia (Kuc, Maguire, & Davenport, 2018).

ETA merupakan reseptor endothelin pada ginjal yang berlokasi terutama di vaskuler glomerulus ginjal yaitu di large conduit vessels, arteri arkuata, vena kortikomedula, podosit, sel mesangial dan pembuluh darah kecil ginjal. Selain itu, ETA sebagian kecil terdapat

pada vasa recta, tubulus proksimal, duktus kolektivus korteks dan medula. Ikatannya dengan ligan endothelin-1 (ET-1) akan menyebabkan remodeling vaskuler, proliferasi sel mesangial dan produksi matriks mesangial (Rashighi & Harris, 2017).

Distribusi dan lokasi dari ETB di dalam ginjal ETB merupakan reseptor endothelin pada ginjal yang berlokasi terutama di endotel vaskuler glomerulus ginjal, sel mesangial, tubulus proksimal, vasa rekta dan duktus kolektivus baik di korteks maupun di medula. Penelitian tentang ekspresi ETB pada thick tubule lengkung Henle masih sangat jarang. Ikatannya dengan ligan endothelin-1 (ET-1) akan menyebabkan vasodilatasi, reabsorpsi air dan natrium pada tubulus ginjal, dan pada keadaan normal berfungsi untuk menurunkan konsentrasi ET-1 plasma (Hartati et al., 2019).

Secara fisiologis, kadar ET-1 berkontribusi terhadap hemodinamik ginjal dan dengan demikian mengatur tekanan glomerulus Kontribusi ET-1 terutama pada arteri aferen atau eferen dan dengan demikian mengontrol laju filtrasi glomerulus (GFR) masih diperdebatkan. Sensitivitas ET-1 relatif lebih besar dalam arteriol aferen daripada di arteriol eferen dan dengan demikian ET-1 dapat mengurangi GFR (De Mattia et al., 1998).

Oleh karena itu ET-1 menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen dan mengurangi GFR. Secara konsisten, infus ET-1 sedikit mengurangi GFR pada manusia juga. Infus ET-1 menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen dan eferen tanpa memodifikasi GFR tetapi meningkatkan fraksi filtrasi, yang mungkin menunjukkan peningkatan tekanan glomerulus. Efek ET-1 pada resistensi pembuluh eferen mungkin lebih kuat karena diameternya yang lebih kecil. Selain itu, blockade reseptor ET-A spesifik meningkatkan aliran, mengurangi filtrasi plasma ginjal dan mungkin mengurangi tekanan glomerulus tetapi tidak mempengaruhi GFR pada pasien dengan penyakit ginjal kronis Penelitian menunjukkan bahwa reseptor ET-A dan ET-B pada arteriol aferen kortikal memiliki efek vasokonstriktor lebih besar sedangkan reseptor ET-B pada arteriol eferen bersifat vasodilator (Khaing et al., 2022).

Reseptor ET-B melawan efek reseptor ET-A dan berpartisipasi dalam vasodilatasi melalui aktivasi eNOS dan pelepasan prostaglandin.

Namun, antagonis reseptor ET-B memiliki sedikit efek pada aliran darah ginjal dan GFR pada tikus dan manusia (Dhaun et al., 2006). Tidak seperti di nefron kortikal, reseptor ET-B pada arteriol aferen dan eferen dari nefron juxtamedullary memediasi hambatan dalam kondisi normal. Dalam sistem in vitro yang sama, diet tinggi garam meningkatkan ekspresi reseptor ET-B dan reseptor ET-B menyebabkan vasodilatasi dalam arteriol aferen (Simanjuntak et al., 2021)

Infus ET-1 pada ginjal yang menurunkan aliran darah kortikal ternyata tidak memiliki efek pada aliran darah ke medulla meskipun diameter arteriol juxtamedular berkurang. Kecilnya pengaruh ET-1 pada resistensi pembuluh darah juxtamedular dibandingkan dengan arteri kortikal adalah karena diameternya yang besar. Lebih jauh lagi, arteriol mungkin secara marginal mempengaruhi aliran darah medular (Kassar et al., 2020).

Vasa rekta adalah percabangan arteriol efferent yang memberikan aliran darah ke medulla. Regulasi vasa rekta mempunyai peran penting dalam aliran darah medulla, retensi air dan natrium. Pada vasa recta, reseptor ET-B diekspresikan pada ginjal dan reseptor ET-A diekspresikan pada perisit. (Wendel et al., 2006). ET-1 adalah vasokonstriksi poten yang ditemukan pada vasa rekta melalui reseptor ET-A. Hal ini menyebabkan terjadinya depolarisasi pada perisit yang menghambat natrium. Dengan cara ini, ET-1 dapat mengurangi aliran darah medulla ginjal (Simanjuntak et al., 2021).

Sebagai kesimpulan, ET-1/ET-A berkontribusi dalam vasokonstriksi arteriol glomerulus dan mengurangi aliran darah kortikal ginjal. ET-1 memberikan peningkatan aliran darah ke medulla terutama melalui ikatannya dengan reseptor ET- B yang berpartisipasi dalam dilatasi vascular ginjal.

#### 4. Endotelin-1 pada Urine pasien Obesitas

Obesitas mempunyai korelasi kuat dengan lemak tubuh. Selain jumlah lemak, distribusi lemak juga menentukan risiko yang berhubungan dengan obesitas. Lemak pada daerah abdominal atau viseral berhubungan dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Mediator proinflamatori sitokin atau leptin akan meningkat di dalam

sirkulasi pada obesitas. Endothelin-1 (ET-1) berperan sebagai fungsi parakrin atau autokrin pada dua reseptor yaitu ETA dan ETB pada sel endotel atau otot polos. Endotelin-1 (ET-1) adalah satu-satunya jenis endotelin yang diproduksi oleh sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah. Reseptor otot polos ETA dan ETB menyebabkan kontraksi, merangsang proliferasi sel dan hipertrofi (Hartati, et al., 2018).

Pada pembuluh darah yang dikelilingi oleh jaringan adiposa atau lemak akan memodulasi dan mereaktivasi tonus vascular. ET-1 menunjukkan kontribusi dalam meningkatkan tekanan arteri pada keadaan dengan obesitas visceral. Hasil studi menunjukkan bahwa ET-1 berperan penting dalam pengaturan tekanan darah arteri. Mekanisme yang menghubungkan obesitas dan disfungsi endotel tidak sepenuhnya dipahami. Beberapa faktor mungkin berkontribusi terhadap abnormalitas ini. Studi yang dilakukan oleh Cardillo dkk. menyebutkan bahwa, pada pasien hipertensi dengan peningkatan masa tubuh akan terjadi peningkatan produksi ET-1, yang diduga merupakan suatu mekanisme potensial terjadinya disfungsi endotel. Blokade pada reseptor endotelin ETA akan menginduksi vasodilatasi secara bermakna pada pasien dengan overweight/obesitas, tetapi tidak pada pasien hipertensi dengan berat badan normal (Cardillo et al., 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Quenheberger dkk. Menunjukkan adanya hubungan langsung adiposa dengan endothelium yang kemungkinan berperan penting dalam terjadinya hipertensi yang berhubungan dengan obesitas, melalui peningkatan produksi vasokonstriktor dan mitogen ET-1. Stimulasi sel endothelial oleh leptin menghasilkan peningkatan aktivitas promotor ET-1 dengan cara pembentukan ikatan potensial AP-1 (Quehenberger et al., 2018). Terdapat hubungan timbal balik antara leptin dan ET-1. Di satu sisi, leptin menginduksi produksi ET-1 dan di sisi lain, ET-1 menstimulasi produksi leptin di jaringan adiposa melalui dua jalur adiposit yang berbeda, yaitu Ob-Luc dan 3T3-L1. Selain itu, stimulasi aktivitas ET-1 melibatkan pensinyalan ke reseptor ETA (Cardillo et al., 2019).

Pada interaksi adipokin dengan sistem endothelial dimana jaringan adiposa menghasilkan beberapa substansi adiposa seperti resistin, leptin, TNF $\alpha$ , PAI 1 dan adiponektin, yang diduga akan berinteraksi

dengan sistem endotelial dan kemudian mengaktivasi sel endotel. Dalam hal ini, resistin mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan obesitas dan resistensi insulin. Resistin secara langsung mempengaruhi aktivasi sel endotel dengan meningkatkan pelepasan ET-1 dengan menginduksi peningkatan aktivitas promotor ET-1 melalui situs AP-1. Resistin meningkatkan respon sel endotel dan meningkatkan produksi ET-1 dan meningkatkan ekspresi mRNA ET-1. ET1 penting untuk mempertahankan perfusi ginjal dan mempengaruhi tonus dan hemodinamik arteriol glomerulus; ET1 ginjal endogen juga merupakan bagian integral dari homeostasis cairan dan natrium. Efek akhir dari ET dapat berlawanan dan dimediasi oleh reseptor pengikat homolog. Di korteks ginjal, pengikatan ET1 dari ETA menginduksi vasokonstriksi aferen yang mengurangi aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR). Selain itu, pengikatan ET1 ke ETA memiliki efek pro-inflamasi dan sklerotik pada ginjal dan penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi transgen ET1 pada tikus meningkatkan jaringan parut ginjal, fibrosis interstisial, dan glomerulosklerosis (Raina et al., 2020).

ET-1 mempunyai efek terhadap barrier filtrasi glomerulus dimana glomerulus memiliki 3 lapisan dinding kapiler yang terdiri dari: lapisan dalam sel endotel; 2 Lapisan tengah yang aseluar membran basal glomerulus dan 3 Lapisan luar sel epitel yang disebut juga podosit. Podosit dengan cytoarchitecture kompleks merupakan penentu penting barrier filtrasi glomerulus dan kerusakannya dapat menyebabkan terjadinya proteinuria. Podosit memproduksi, mensekresi dan mengikat ET-1 sehingga berfungsi sebagai target autokrin. Pensinyalan autokrin dan/atau parakrin ET-1 dianggap penting dalam berkontribusi terhadap perkembangan albuminuria. Selain itu, Podosit menghasilkan vascular endothelial cell factor (VEGF), yang bekerja pada podosit dan sel-sel endotel dan mempertahankan endotel. Hilangnya fungsi VEGF menyebabkan disfungsi endotel dan proteinuria. Yang paling penting, hilangnya VEGF menyebabkan gangguan sitoskeleton aktin dan kerusakan podosit dengan menstimulasi pelepasan ET-1, sehingga mengakibatkan proteinuria. Selain pada glomerulus, ET-1 juga

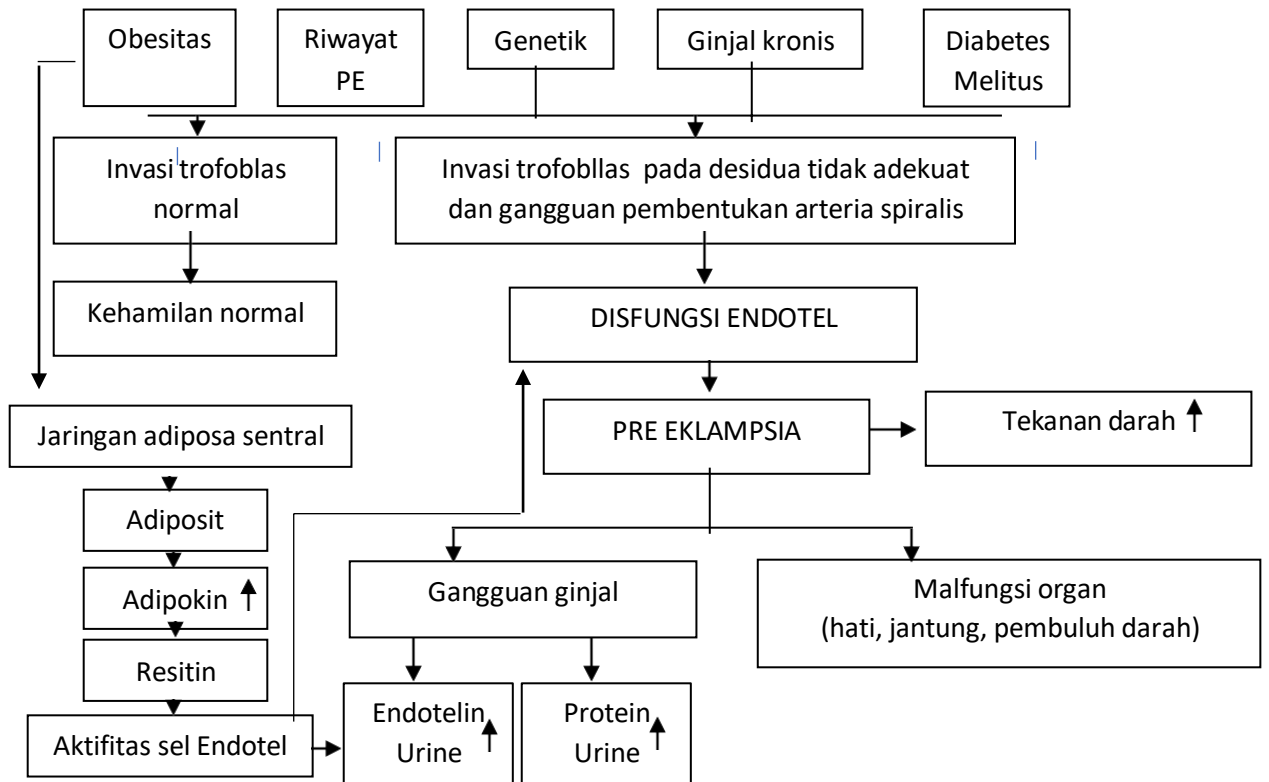
berperan pada tubulus ginjal. Berdasarkan penelitian oleh Arfian dkk bahwa ET-1 yang berasal dari endotel vascular memiliki peranan penting menyebabkan kerusakan pada tubulus proksimal (Nambi, 2020).

#### 5. Endotelin-1 pada Obesitas dengan Pre eclampsia

Penelitian yang dilakukan antara ibu hamil normal dan ibu hamil yang mengalami hipertensi menunjukkan hasil pemeriksaan pada ibu hamil dengan hipertensi memiliki jumlah endothelin-1 lebih tinggi dibandingkan ibu hamil normal (Hartati, et al., 2018). Kadar Endothelin-1 > 0,8 ng/ $\mu$ L mempunyai risiko untuk terjadi preeklamsi 16 kali dibandingkan dengan kehamilan yang mempunyai densitas gen endothelin-1 dibawah 0,8 ng/ $\mu$ L (Eva, 2021). Endothelin-1 yang meningkat terbukti menimbulkan gangguan pada fungsi endotel, dan pengaktifan endothelin-1 ini merupakan penyebab terjadinya hipertensi (Thorin and Clozel, 2020). Pada seseorang yang obesitas dapat terjadi peradangan kronis yang apabila terjadi pada ibu hamil akan semakin diperburuk dengan perubahan selama kehamilan, pada ibu hamil dengan obesitas terdeteksi mengalami peningkatan endothelin-1.

Peradangan ini menyebabkan terjadi peningkatan C-reactive Protein (CRP) yang berperan terhadap terjadinya disfungsi endotel, serta peningkatan IL6 dan TNF- $\alpha$  (42,59). Fungsi nitric oxide yang menurun pada seseorang dengan obesitas merupakan tanda terjadinya disfungsi endotel. Orang dengan obesitas mengalami perubahan normal Nitric Oxide dan terjadi peningkatan endothelin-1 (Grassi et al., 2020, Lantortni et al., 2019).

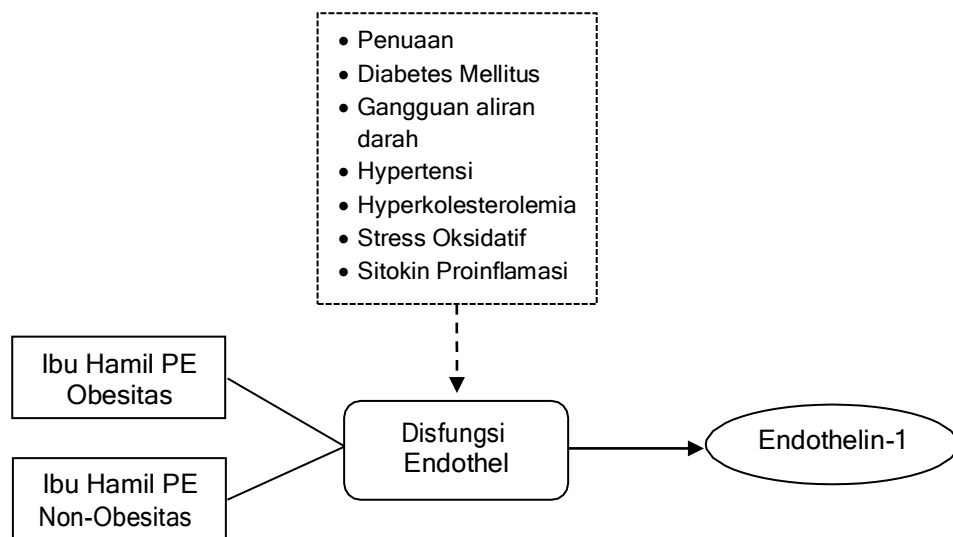
## G. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

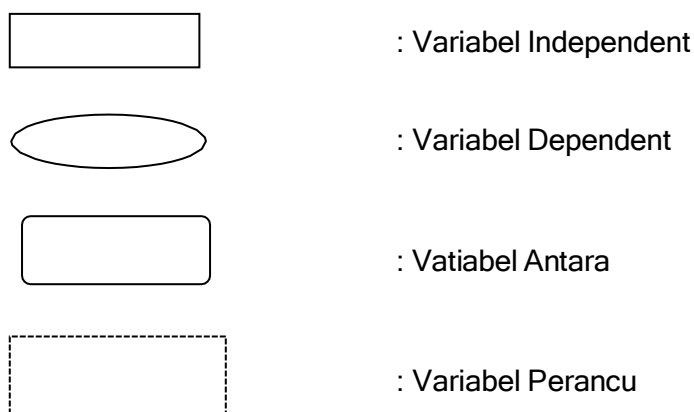
## H. Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan uraian tentang bagaimana peneliti mengalirkan jalan pikiran secara logis dalam rangka memecahkan masalah yang telah dirumuskan. Uraian dalam kerangka konsep menjelaskan hubungan dan keterkaitan antar variabel penelitian. Berdasarkan pemikiran yang dirumuskan maka disusunlah konsep variabel yang diteliti sebagai berikut:



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

Keterangan:





## I. Definisi Operasional

No	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat ukur	Kriteria Objektif	Skala
1	Preeklampsia	Kumpulan gejala yang dialami pada usia kehamilan diatas 20 minggu berupa tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg disertai dengan kenaikan protein urine atau adanya gangguan sistem organ seperti trombositopenia, gangguan ginjal, uedema paru dan gangguan sirkulasi uteroplasenta.	Rekam medik, Tensi meter, hasil pemeriksaan lab	1. Preeklamsia: Terdapat hasil pemeriksaan TD: $\geq 140/90$ mmHg, ROT: $\geq 20$ mmHg, protein urine + 2. Tidak preeklamsia: keadaan pasien normal	Numerik
2	Obesitas	Obesitas adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh lebih dari satu faktor yang merupakan kondisi dimana jaringan adiposanya meningkat sehingga menyebabkan penumpukan lemak yang berakibat terjadi peningkatan berat.	Rekam medik dan pemeriksaan antropometri	1.Obesitas: IMT>25 2.Tidak obesitas: IMT<25	Numerik
3	Endotelin-1 Urine	Peptida aktif biologis yang disintesis oleh hampir setiap jenis sel. ET-1 ditemukan pada mekanisme dan penyakit patologis; yaitu peradangan sistemik dan kardiovaskular, penyakit paru dan ginjal. Pada orang yang terkena CKD, ET-1 dikaitkan dengan peradangan, fibrosis, proteinuria dan hipertensi. ekspresi ET-1 ditemukan meningkat pada sel tubulus glomerulus dan ginjal pada ibu hamil dan nifas hari ke 7	ELISA KIT	1. Endothelin-1 > 0,8 ng/ $\mu$ L 2. Endothelin-1 < 0,8 ng/ $\mu$ L	Numerik

Tabel 2.1 Definisi Operasional

J. Hipotesis Penelitian

1. Kadar ET1 urine pada ibu hamil Preeklampsia obesitas lebih tinggi dibandingkan ibu hamil Preeklampsia non obesitas saat inpartu
2. Kadar ET1 urine pada ibu hamil Preeklampsia obesitas lebih tinggi dibandingkan ibu hamil Preeklampsia non obesitas saat nifas.
3. Tidak terjadi penurunan kadar ET1 urine pada ibu hamil Preeklampsia obesitas saat nifas dibandingkan saat inpartu.
4. Terjadi penurunan kadar ET1 urine ibu hamil Preeklampsia non obesitas saat nifas dibandingkan saat inpartu.