

TESIS**GAMBARAN GENOTIPE ENDOTELIN-1 G5665T PADA IBU
HAMIL RIWAYAT PREEKLAMPSI**

Overview of Endotelin-1 G5665T Genotype in Pregnant Women
Preeclamptic

RAHAYU**P102171050**

**SEKOLAH PASCASARJANAMAGISTER KEBIDANAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019

**GAMBARAN GENOTIPE ENDOTELIN-1 G5665T PADA IBU
HAMIL RIWAYAT PREEKLAMPSI**

**Tesis
Sebagai Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister**

**Program Studi
Kebidanan**

Disusun dan Diajukan oleh

**RAHAYU
P102171050**

**SEKOLAH PASCASARJANAMAGISTER KEBIDANAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR
2019**



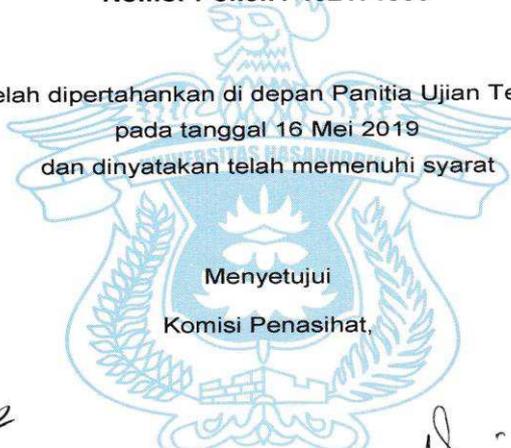
TESIS

**GAMBARAN GENOTIPE ENDOTELIN-1 G5665T PADA IBU HAMIL
RIWAYAT PREEKLAMPSI**

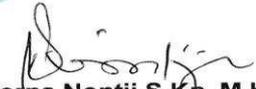
Disusun dan diajukan oleh

RAHAYU
Nomor Pokok P102171050

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 16 Mei 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat


Menyetujui
Komisi Penasihat,


Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
Ketua


Dr. Werna Nontji, S.Kp, M.Kep
Anggota

Ketua Program Studi
Kebidanan,


Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG(K)


Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.


Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,



PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rahayu

Nomor Mahasiswa : P102171050

Program Studi : Magister Ilmu Kebidanan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa penelitian tesis yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat di buktikan bahwa sebagian atau keseluruhan penelitian tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya.

Makassar, April 2019

Yang Menyatakan

Rahayu



ABSTRAK

RAHAYU. *Gambaran Genotipe Endotelin-1 G5665T pada Ibu Hamil Riwayat Preeklampsia* (dibimbing oleh Irfan Idris dan Werna Nontji).

Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran genotipe endotelin-1 g5665T dengan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklampsia dan keberadaan alel T pada ibu hamil riwayat preeklampsia dengan tekanan darah.

Penelitian ini menggunakan metode eksploratif dengan rancangan *one group pretest design*. Pengambilan sampel dilakukan secara purposif. Sampel sebanyak tiga puluh ibu hamil. Data dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat dengan uji chi square.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara genotipe endotelin-1 g5665t dan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklampsia. Berdasarkan uji chi square diperoleh p value $0,241 > 0,05$. Hubungan hasil sequencing *genotipe endotelin-1* g5665t dengan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklampsia dengan uji chi square diperoleh p value $0,153 > 0,05$.

Kata kunci: riwayat preeklampsia, tekanan darah, *genotipe Endotelin-1 G5665T*



ABSTRACT

RAHAYU. *The Overview of the Endothelin-1 G5665T Genotype in Pregnant Women with Preeclampsia History* (supervised by **Irfan Idris and Werna Nontji**)

This study aimed (1) to determine the description of endothelin-1 G5665T genotype with blood pressure in pregnant women with preeclampsia history; and (2) to find out the presence of T alleles in pregnant women with preeclampsia history with blood pressure.

The study used the exploratory method with the design of one group of pre-test design. The 30 pregnant women were chosen using the purposive sampling technique. The data were analyzed using the univariate and bivariate analyses with the Chi square test.

The study results indicated that there was no relationship between the endothelin-1 G5665T genotype and the blood pressure in pregnant women with preeclampsia history, and the Chi square test revealed that the p value was 0.241 which was > 0.05 . And the correlation between the sequencing result of the endothelin-1 G5665T genotype and the blood pressure in pregnant women with preeclampsia history using Chi square test showed the p value of 0.153 which was > 0.05 .

Keywords: *preeclampsia history, blood pressure, endothelin-1 G5665T genotype*



Rahayu

PRAKATA

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan atas Kehadirat Allah SWT yang telah memberikan Rahmat dan Hidayahnya yang sangat luar biasa. Sehingga penyusunan penelitian ini dengan judul “Gambaran Genotipe Endotelin-1 G5665t Pada Ibu Hamil Riwayat Preeklamsi Tahun 2018” akan dibahas untuk mengetahui bagaimana gambaran genotipe pada ibu hamil riwayat preeklamsi apakah bisa berpotensi terjadi preeklamsi pada kehamilan berikutnya akan membantu petugas kesehatan untuk melakukan pencegahan dan pengobatan.

Selanjutnya, Peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan Proposal penelitian ini, khususnya kepada Dosen Pembimbing yang telah banyak membantu penyusunan Proposal Penelitian ini :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu ,SE.,MS selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jumpa .,M.Sc Selaku Dekan Sekolah Pasca sarjana Universitas Hasanuddin Makassar
3. Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K)selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



assar

4. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku pembimbing I dalam memberikan arahan dan masukannya dalam penyusunan Proposal penelitian
5. Dr. Werna Nontji, S.Kp. M.Kep, selaku pembimbing II dalam memberikan masukan dan arahan dalam penyusunan Proposal penelitian.
6. Dewan Penguji Dr. dr. Isharya Sunarno, Sp.OG(K), Prof. DR. Gemini Alam, M.Sc. Apt dan Dr.dr Burhanuddin Bahar, MS.yang telah memberikan saran dan masukan demi kesempurnaan Proposal Penelitian ini.
7. Seluruh Staf pengajar S2 Ilmu Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.
8. Kedua orang Tua, Mertua, dan Suami yang senantiasa memberikan motivasi, doa, perhatian serta semangat kepada peneliti dalam penyusunan proposal penelitian ini.
9. Team Penelitian dan Bidan yang telah memberikan dukungan doa dan semangatnya selama ini dalam penyusunan proposal Penelitian.
10. Semua teman-teman angkatan Magister Ilmu Kebidanan yang sama berjuang dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.

Terima kasih penulis ucapkan kepada banyak pihak yang telah membantu dalam pengumpulan data dan informasi sehingga dapat

selesaikan proposal penelitian ini. Akhir kata peneliti mengucapkan
Kasih.



Makassar, April 2019

Rahayu

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR	i
SAMPUL DALAM	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
E. Definisi dan Istilah.....	8
F. Ruang Lingkup Penelitian	8
G. Sistematika Penulisan.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Umum Preeklamsi	9
B. Tinjauan Tentang Riwayat Preeklamsi.....	25
C. Tinjauan Tentang Endotelin -1	27
D. Tinjauan Tentang Alel T	31
E. Hubungan Gen Endotelin-1 dengan preeklamsi	32



F. Kerangka Teori	34
G. Kerangka Konseptual.....	35
H. Hipotesis	36
I. Definisi Operasional.....	36

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	37
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	37
C. Populasi dan Teknik Sampel	37
D. Instrumen Pengumpulan Data	40
E. Teknik Analisis	45
F. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	47

DAFTAR PUSTAKA



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi Nilai IMT	15
Tabel 2.2 Jadwal Pemberian Imunisasi Toksoid	17
Tabel 2.3 Definisi Operasional	35
Tabel 4.1 Karakteristik Responden	53
Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Hubungan Genotipe dengan Tekanan Darah	54
Tabel 4.3 Distribusi frekuensi Hubungan mutasi dengan tekanan darah	55



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Penampang endothelium pada kehamilan normal dan preeklamsi	24
Gambar 2.2 Kelompok primidin Sitosin dan Timin dan Kelompok Purin Adenin dan Guanin	29
Gambar 2.2 Kerangka TeoriGambaran Genotipe Endotelin-1 G5665t Pada Ibu HamilRiwayat Preeklamsia	43
Gambar 2.3 Kerangka konsep Gambaran Genotipe Endotelin-1 G5665t Pada Ibu HamilRiwayat Preeklamsia	35
Gambar 4.1 Grafik Dinamika perbuahan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklamsi dengan GG berdasarkan genotipe endotelin 1 g5665t	57
Gambar 4.2 GrafikDinamika perbuahan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklamsi dengan GT berdasarkan genotipe endotelin 1 g5665t	58
Gambar 4.3 GrafikDinamika perbuahan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklamsi dengan TT berdasarkan genotipe endotelin 1 g5665t	59
Gambar 4.4 Grafik Hasil sequencing Genotipe endotelin 1 g5665t genotipe GG.....	60
Gambar 4.5 Grafik Hasil sequencing Genotipe endotelin 1 g5665t genotipe GT	61
Gambar 4.6 Grafik Hasil sequencing Genotipe endotelin 1 g5665t genotipe TT.....	61



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Lembar Penjelasan Kepada Calon Responden
- Lampiran 2 : Lembar *Informant Consent*
- Lampiran 3 : Formulir Kuesioner
- Lampiran 4 : Lembar observasi
- Lampiran 5 : Tabel Master Data Penelitian
- Lampiran 6 : Surat Izin Dinas Kesehatan Provinsi Kota Makassar
- Lampiran 7 : Surat Izin Puskesmas Jumpandang Baru
- Lampiran 8 : Surat Izin Puskesmas Bara-Baraya
- Lampiran 9 : Surat Izin Puskesmas Kassi-Kassi
- Lampiran 10 : Surat Izin Puskesmas Batua
- Lampiran 11 : Surat Izin Puskesmas Mamajang



DAFTAR SINGKATAN

AKI	: Angka Kematian Ibu
ANC	: <i>Ante Natal Care</i>
A	: Adenin
BB	: Berat Badan
cGMP	: <i>Current Good Manufacturing Practice</i>
C	: Cytosin
DM	: Diabetes Melitus
GSNO	: <i>Nitrosoglutathione</i>
GTN	: <i>Glyceryl Trinitrate</i>
G	: Guanin
HELLP	: <i>Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, And Thrombocytopenia</i>
HPHT	: Hari Pertama Haid Terakhir
IMT	: Indeks Masa Tubuh
ISDN	: <i>Isosorbide Dinitrate</i>
ISMN	: <i>Isosorbide Mononitrate</i>
JKN	: Jaminan Kesehatan Nasional
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
MLC	: <i>myosin light chain</i>
Na	: Natrium
NaKATPase	: <i>Natrium-Kalium Adenosin Trifosfatase</i>
NO	: Nitric Oxide
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
Posyandu Terpadu	: Pos Pelayanan Keluarga Berencana Kesehatan
SDKI	: Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminease</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i>
SH	: <i>Sulphydril</i>
SNP	: <i>Singel Nucleotide Polymorphism</i>
T	: Timin
TD	: Tekanan Darah
TFU	: Tinggi Fundus Uteri
TM	: Trimester
	: Tetanus Toxoid
	: Umur Kehamilan
	: <i>Veneral Disease Research Lab</i>
	: <i>World Health Organization</i>



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 di atas 20 minggu (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran, 2016).

Preeklamsi merupakan penyakit yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas dan sampai saat ini belum ada patogenesis yang jelas untuk penyakit ini sehingga preeklampsis sendiri sering disebut orang sebagai the disease of theories. Disamping faktor-faktor resiko biokimia dan lingkungan, penyakit ini juga dimodifikasi oleh suatu predisposisi genetik (Candra Cahyaningtyas, 2015)

WHO memperkirakan kasus preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Prevalensi preeklampsia di Negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di Negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden preeklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi

hamilan (25%), dan infeksi (12%). (WHO, 2013).



Tingginya angka kematian ibu (AKI) masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia dan juga mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan selama kehamilan dan nifas. AKI di Indonesia masih merupakan salah satu yang tertinggi di negara Asia Tenggara. Salah satu penyebab kematian ibu di Indonesia adalah preeklampsia di mana preeklampsia merupakan penyumbang kematian ibu tertinggi ketiga setelah perdarahan dan infeksi (Kemenkes 2013).

Data dari dinas kesehatan provinsi Sulawesi Selatan (DINKES Kota Makassar) didapatkan bahwa penyebab kematian tertinggi pada ibu hamil tahun 2016 yaitu kasus preeklampsia dengan jumlah 3 kasus. Dimana di antaranya 2 kasus terjadi di Puskesmas Jumpang Baru, dan 1 kasus di Puskesmas Ropokalling. Salah satu penyebab masih tingginya angka kematian ibu karena preeklampsia karena rendahnya kualitas dan kuantitas *Antenatal Care* (ANC) dan tidak adanya evaluasi skrining aktif terhadap resiko terjadinya preeklampsia (Profil Dinas Kesehatan Provinsi Sul-Sel, 2016).

Data Kota Makassar dari 5 Puskesmas yaitu Bara-barayya, Kassi-kassi, Ujung Pandang Baru, Mamajang, dan Batua Raya, di dapatkan bahwa angka kejadian Hipertensi masih cukup tinggi. Data dari Puskesmas Kassi-kassi sebesar 2,31% dari 690 ibu hamil, Bara-bayya sebesar 2,87% dari 769 ibu hamil, Ujung Pandang Baru sebesar 3,02% dari 790 ibu hamil, Mamajang sebesar 2,87% dari 699 ibu hamil dan Batua Raya sebesar 2,45% dari 612 ibu hamil. Dari 3 tahun terakhir

September 2018 rata-rata angka Kejadian hipertensi meningkat di Puskesmas tersebut (Rekam Medik Puskesmas, 2017).



Preeklamsi memiliki kecenderungan familial. Pada penelitian sebelumnya ditemukan 26% insiden preeklamsi pada anak perempuan dan wanita dengan preeklamsi tapi hanya 8% insiden pada anak perempuan menantu. Laporan yang ada sejalan dengan alel pada umumnya. Bertindak sebagai 'gen utama' mendukung susptibilitas terhadap Preeklamsi. Perkembangan Preeklamsi mungkin berdasar pada gen resesif tunggal atau dominant dengan penetrasi tidak lengkap. Penurunan multi faktorial adalah kemungkinan yang lain. Meningkatnya prevalensi Predeklamsi pada anak perempuan yang lahir dari ibu Preeklamsi, dihadapkan dengan kehamilan yang tidak preeklamsi dan ibu yang sama, dapat mengindikasikan adanya pengaruh genotip fetus pada susptibilitas terhadap preeklamsi. satu contoh pengaruh genotip fetus pada preeklamsi adalah asosiasi antara sindrom HELLP (Hemolisis Elevated Liver Enymes And Low Platelets) dengan kelainan metabolik fetal yang jarang dan insiden yang meningkat dari pre eklamsia pada kasus abnormalitas kromosom fetus contoh : triploid, trisomi (Tsutomu Sakai, 2013)

Penelitian lain memberikan bukti epidemiologis bahwa predisposisi genetik terhadap preeklamsi dapat berhubungan dengan implantasi dari plasenta. Polimorfisme fragmen HLA-DR4 pada keturunan yang dapat memberikan informasi tersebut. Asosiasi tersebut mungkin

indikasikan kecenderungan yang menggaris bawahi penyakit
 n di mana HLA-DR4 berhubungan. Sehingga memiliki resiko lebih



tinggi terhadap perkembangan preeklamsi dan IUGR dari pada ibu-ibu tanpa haplotipe tersebut (Tsutomu Sakai, 2013)

Perubahan genetik pada reseptor angiotensin II saat ini sedang dipelajari karena perubahan dalam ekspresinya mungkin ikut terlibat dalam regulasi vasodilatasi vasa uteroplacenta dan fetoplacenta. Keterlibatan disfungsi mitokondrial TNF- @ sebagai etiologi preeklamsi didukung oleh naiknya insiden preeklamsi pada keluarga dengan kegagalan reduksi step oksidoreduktase ubiquinon dinukleotid adenine nikotinamid dirantai elektron mitokondrialnya (Dania, 2015)

Peran genetika sangat bervariasi tergantung pada ciri atau penyakit. Sementara dalam beberapa penyakit, seperti di dalam banyak penyakit keturunan atau penyakit warisan, gen adalah faktor penentu awal dari penyakit, di samping beberapa virus atau bakteri yang mengakibatkan infeksi/ peradangan, apakah dampak dari gen ini penting atau tidak penting dalam penyakit, hal itu ditentukan oleh interaksi gen dan faktor lingkungan, atau oleh lingkungan saja. Lebih lanjut, gen defek menyebabkan penyakit itu boleh jadi diperoleh selama hidup dan hadir di dalam beberapa sel, atau mereka boleh jadi diperoleh dari keturunan hadir di dalam semua sel dari tubuh (Dania, 2015).

Suatu penyakit dapat muncul karena kelainan kromosom, sebuah mutasi tunggal di suatu gen, atau beberapa mutasi di dalam banyak gen.

Salah satu mekanisme yang mendorong ke arah penyakit genetika, itu



sudah menerangkan sifat dan biologi dari mana permasalahan itu berasal dan menjadi arti penting yang sangat besar (Eva Susanti, 2011).

Gen adalah bagian dari kromosom atau salah satu kesatuan kimia (DNA) dalam kromosom yaitu dalam lokus yang mengendalikan ciri-ciri genetis dari suatu makhluk hidup. Gen diturunkan atau diwariskan oleh satu individu kepada keturunannya, yaitu melalui suatu proses reproduksi. Oleh karena itu, informasi yang menjaga keutuhan bentuk serta fungsi kehidupan suatu organisme dapat terpelihara dan terjaga. Gen terdapat berpasangan dalam satu lokus pada kromosom homolog. Dari masing-masing gen dalam pasangan tersebut disebut dengan alel. Kedua alel dapat membawa ciri sifat yang sama ataupun sifat yang berbeda, seperti misalnya sifat tangkai panjang dan tangkai pendek (Triwibowo Yuwono, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Aggarwal dkk, 2009 didapatkan G5665T genotipe TT dan GT terdapat pada pasien preeklamsi, sedangkan genotipe GG ditemukan secara signifikan lebih jarang terjadi pada preeklamsia ($P = 0,025$). Frekuensi T alel secara signifikan meningkat ($P < 0,04$) (Aggarwal P, et al, 2009).

Beberapa kelainan yang ditunjukkan pada preeklamsi. Sejumlah zat telah diselidiki sebagai kandidat mediator, dan kemungkinan besar lebih dari itu salah satunya berperan dalam terjadinya preeklamsi. Abnormalitas

intesis dan pelepasan endotelin-1 (ET-1), peptida vasokonstriksi yang dikodekan oleh Gen EDN1, dapat menjelaskan beberapa



kelainan yang terlihat pada preeklamsi. Data ET-1 pasien preeklamsi yaitu rata-rata 0,93 sedangkan rata-rata kehamilan normal 0,8 dengan Standar deviasi Preeklamsi 0,082327 sedangkan standar Deviasi kehamilan normal 0,066667 dan pValuenya 0,001. Studi menunjukkan peningkatan level ET-1 pada preeklamsia yang menurun setelah melahirkan. Namun, sumber dari ET-1 ini tidak jelas. ET-1 biasanya berfungsi dalam mode parakrin dan kemungkinan bahwa peningkatan produksi terjadi pada sel-sel endotel. Plasenta telah dianggap sebagai sumber alternatif dan faktor keturunan penyebab terjadinya preeklamsi (Eva Susanti, 2011).

Salah satu pendekatan untuk mencegah perkembangan hipertensi dalam kehamilan adalah dengan mengidentifikasi kerentanan gen penyebab hipertensi yang melibatkan berbagai lokus gen yang memiliki kecenderungan untuk hipertensi, bahkan beberapa penelitian epidemiologi genetik menyarankan perlunya penelitian varian genetik tertentu, termasuk polimorfisme gen. Karena di Indonesia hingga kini belum pernah dilakukan penelitian mengenai genotipe endotelin 1 G5665T pada riwayat preeklamsi. Pentingnya hal tersebut dilakukan karena prevalensi penyakit preeklamsi menempati peringkat teratas sebagai penyebab kematian di Indonesia. Dengan mengidentifikasi risiko yang terjadi pada setiap ibu, dapat dilakukan untuk membantu upaya promotif dan preventif hingga kuratif terhadap masalah kesehatan yang dihadapi.



A. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana gambaran genotipe endotelin 1 g5665t pada ibu hamil riwayat preeklampsia ?
2. Bagaimana hubungan gambaran genotipe endotelin 1 g5665t dengan tekanan darah pada Ibu Hamil Riwayat Preeklampsia ?

B. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketahui Hubungan Genotipe Endotelin-1 G5665T dengan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklampsia

2. Tujuan Khusus

1. Diketuainya Hubungan genotipe endotelin-1 g5665t dengan tekanan darah ibu hamil riwayat preeklampsia
2. Diketuainya Hubungan genotipe endotelin-1 g5665t ibu hamil riwayat preeklampsia dengan tekanan darah sistole sebelum dan sesudah pemberian kalsium
3. Diketuainya Hubungan hasil sequencing genotipe endotelin-1 g5665t dengan tekanan darah ibu hamil riwayat preeklampsia



C. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini antara lain:

1. Manfaat praktis

a. Bidan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bidan tentang preeklampsia, dan juga dapat memperbaiki pencatatan tentang riwayat pasien sehingga pasien dapat tertangani dengan baik.

b. Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi serta tentang preeklampsia pada ibu hamil riwayat preeklampsia.

2. Manfaat teoritis

Dapat menjadi salah satu sumber bacaan bagi pihak-pihak yang terkait untuk mencegah terjadinya preeklampsia

3. Bagi Peneliti Selanjutnya

Sebagai bahan informasi untuk peneliti selanjutnya agar dapat meneliti lebih mendalam tentang Gambaran Genotipe Endotelin 1 G5665t Pada Ibu Hamil Riwayat Preeklampsia

D. Defenisi Istilah

1. PCR : Polymerase Chain Reaction
2. WHO: World Health Organization
3. EDN1 : Endotelin 1



E. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah ibu hamil dengan riwayat preeklamsi yang ada di wilayah kerja Puskesmas kota Makassar. Adapun Variabel Independent dalam penelitian ini adalah Gambaran Genotipe Endotelin 1 G5665T Pada Ibu Hamil Riwayat Preeklamsi. Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak 1 kali yaitu, sampel darah diperiksa di laboratorium RS Pendidikan Universitas Hasanuddin.

F. Sitematika Penulisan

- BAB I : Pendahuluan menggunakan latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, ruang lingkup penelitian, daftar singkatan dan istilah, sistematika penulisan
- BAB II : Tinjauan pustaka berkaitan dengan tinjauan umum tentang preeklamsi, Genotipe Endotelin 1 G5665T Pada Ibu Hamil Riwayat Preeklamsi.
- BAB III : Metode penelitian mencakup rancangan penelitian, lokasi dan waktu penelitian, alat penelitian, populasi dan sampel, pengumpulan data dan alur penelitian.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Tentang Preeklampsia

1. Definisi Preeklampsia

Defenisi Preeklampsia adalah hipertensi pada usia kehamilan 20 minggu atau setelah persalinan dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg yang di lakukan pengukuran 2 kali selang 4 jam di sertai dengan proteinuria 300 mg protein dalam urin selama 24 jam. Preeklampsia dapat bermula pada masa antenatal, intrapartum, atau postpartum. Preeklampsia dibagi menjadi preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. Preeklampsia termasuk dalam triad of mortality, yaitu selain perdarahan dan infeksi. Tetapi untuk mendeteksi preeklampsia dapat dilihat dari gambaran klinik, dimulai dengan kenaikan berat badan diikuti edema kaki atau tangan, kenaikan tekanan darah, dan proteinuria (Mamengko, 2017).

2. Diagnosis

Hipertensi dalam kehamilan dalam adalah preeklamsia, eklamsia, gestational hipertensi, superimposed preeklamsia. Preeklamsia muncul pada umur kehamilan setelah 20 minggu disertai hipertensi dan proteinuria. Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan dengan tekanan sistolik ≥ 140 atau tekanan diastolik ≥ 90 mmhg, pada wanita tanpa tekanan darah normal sebelum kehamilan. Proteinuria adalah ekskresi protein urin ≥ 300 mg/24 m. Kriteria penegakkan diagnosis dan klasifikasi preeklamsia



yang digunakan saat ini adalah menurut *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (2000), yaitu :

- 1) Preeklampsia : Kriteria minimal - Tekanan darah $\geq 140/90$ mm Hg setelah umur kehamilan 20 minggu - Proteinuri ≥ 300 mg/24 jam atau $\geq +1$ dipstick
- 2) Preeklampsia berat - Tekanan darah $\geq 160/110$ mm Hg - Proteinuri $\geq 2,0$ gram/24 jam atau $\geq + 2$ dipstick - Kreatinin serum $> 1,2$ mg/dl, kecuali sebelumnya diketahui telah terjadi peningkatan - Trombosit $< 100.000 / \text{mm}^3$ - Hemolisis mikroangiopati (LDH meningkat) - Peningkatan SGOT atau SGPT - Nyeri kepala yang menetap atau gangguan penglihatan - Nyeri epigastrium yang menetap (Saifuddin, 2015).

3. Etiologi

Etiologi penyakit ini sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Banyak teori-teori dikemukakan oleh para ahli yang mencoba menerangkan penyebabnya. Oleh karena itu disebut “penyakit teori” namun belum ada memberikan jawaban yang memuaskan. penyebab pre-eklamsia hingga kini belum diketahui (Wibowo, 2016).

Penyebab lain yang diperkirakan terjadi, adalah :

- a. Kelainan aliran darah menuju rahim.
- b. Kerusakan pembuluh darah.
- c. Masalah dengan sistim ketahanan tubuh.



d. Diet atau konsumsi makanan yang salah.

Namun jika tidak ditangani secara tepat dan cepat, preeklamsia akan segera berubah menjadi eklamsia yang berakibat fatal pada bayi dan ibu, yaitu infeksi dan perdarahan yang menyebabkan kematian. Maka pencegahan yang bisa dilakukan adalah memastikan pemeriksaan rutin setiap bulan agar perkembangan berat badan serta tekanan darah ibu dapat dipantau secara baik (Wibowo, 2016).

4. Patofisiologi

Pada preeklamsia terjadi spasme pembuluh darah disertai dengan retensi garam dan air. Pada biopsi ginjal ditemukan spasme hebat arterioli glomerulus. Pada beberapa kasus, lumen arteriola sedemikian sempitnya sehingga hanya dapat dilalui oleh satu sel darah merah. Jadi jika semua arteriola dalam tubuh mengalami spasme, maka tekanan darah akan naik sebagai usaha untuk mengatasi tekanan perifer agar oksigenasi jaringan dapat dicukupi. Sedangkan kenaikan berat badan dan edema yang disebabkan oleh penimbunan air yang berlebihan dalam ruangan interstitial belum diketahui sebabnya, mungkin karena retensi air dan garam. Proteinuria dapat disebabkan oleh spasme arteriola sehingga terjadi perubahan pada glomerulus (Prawirohardjo, 2010).

5. Gejala Klinik Preeklamsia

Gejala klinik, gejala-gejala preeklamsia ringan adalah:



- a. Tekanan darah sekitar 140/90 mmHg atau kenaikan tekanan darah 30 mmHg untuk sistolik atau 15 mmHg untuk diastolik dengan interval pengukuran selama 6 jam.
- b. Terdapat pengeluaran protein dalam urine 0,3 g/liter atau kualitatif + 1-+2
- c. Edema (bengkak kaki, tangan atau lainnya). Pada kondisi yang lebih berat pembengkakan terjadi di seluruh tubuh. Pembengkakan ini terjadi akibat pembuluh kapiler bocor, sehingga air yang merupakan bagian sel merembes dan masuk ke dalam jaringan tubuh dan tertimbun di bagian tertentu.
- d. Kenaikan berat badan lebih dari 1 kg/minggu

Sedangkan gejala-gejala preeklamsia berat secara klinik yaitu:

- a. Tekanan darah 160/110 mmHg atau lebih
 - b. Pengeluaran protein dalam urine lebih dari 5 g/24 jam
 - c. Terdapat edema paru dan sianosis (kebiruan) dan terasa sesak nafas
 - d. Terdapat gejala subjektif (sakit kepala, gangguan penglihatan, nyeri di daerah perut atas)
6. Faktor Resiko penyebab preeklampsia pada ibu hamil, yaitu:
- a) Ibu memiliki riwayat atau masalah kesehatan lain seperti, diabetes mellitus, penyakit ginjal, tekanan darah tinggi, lupus, atau sindrom antifosfolipid.



- b) Memiliki riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya. Sebanyak 16% ibu yang pernah mengalami preeklampsia, pada kehamilan berikutnya mengalami preeklampsia kembali.
- c) Hamil pada usia di atas 35 tahun atau bahkan kurang dari 18 tahun
- d) Ibu yang hamil untuk pertama kalinya
- e) Ibu hamil yang mengalami obesitas
- f) Ibu hamil yang mengandung bayi kembar
- g) Ibu yang memiliki jeda kehamilan 10 tahun dengan kehamilan sebelumnya

Selain itu, faktor risiko lain yang bisa menyebabkan preeklampsia adalah faktor genetik, diet, gangguan pada pembuluh darah, dan gangguan autoimun (Dania, 2015).

Menurut (Rozikhan, 2007) Preeklampsia lebih sering terjadi pada usia muda dan pada kehamilan pertama karena kondisi tersebut pembentukan *antiblocking* antibodi terhadap plasentanya belum sempurna dan akan sempurna pada kehamilan berikutnya. Ada faktor yang mempengaruhi preeklampsia berat salah satunya adalah primigravida, terutama pada usia muda (<20 tahun) (Wiknjosastro, 2005) dan pada penelitian ini terdapat 9 pasien (52,94%) preeklampsia berat pada primigravida. Hal ini sesuai dengan teori

Wiknjosastro (2005) bahwa frekuensi preeklampsia berat pada primigravida lebih tinggi dibandingkan multigravida yakni sebanyak 8



pasien (47,06%). Preeklampsia berat umumnya terjadi pada trimester III kehamilan (Amri, 2015). Dan menurut Rozikhan, 2007 Pada usia kehamilan trimester ke-3 merupakan fase fetal dimana maturasi dan pertumbuhan janin terjadi, efek dari senyawa asing pada trimester ketiga tidak berupa malformasi tetapi gangguan pertumbuhan (Adnan, 2016)

Untuk menscreening ibu hamil yang beresiko preeklampsi dilaksanakn asuhan 14 T.

Standar asuhan minimal kehamilan termasuk dalam "14T".

1) Ukur Berat badan dan Tinggi Badan (T1).

Dalam keadaan normal kenaikan berat badan ibu dari sebelum hamil dihitung dari TM I sampai TM III yang berkisar anatar 9-13,9 kg dan kenaikan berat badan setiap minggu yang tergolong normal adalah 0,4 - 0,5 kg tiap minggu mulai TM II. Berat badan ideal untuk ibu hamil sendiri tergantung dari IMT (Indeks Masa Tubuh) ibu sebelum hamil. Indeks massa tubuh (IMT) adalah hubungan antara tinggi badan dan berat badan. Ada rumus tersendiri untuk menghitung IMT anda yakni :

$$\text{IMT} = \text{Berat Badan (kg)} / (\text{Tinggi Badan (cm)})^2$$

Tabel 2.1 Klasifikasi Nilai IMT

Kategori	IMT	Rekomendasi (kg)
Rendah	< 19,8	12,5 – 18
Normal	19,8 – 26	11,5 – 16
Tinggi	26 – 29	7 – 11,5
Obesitas	> 29	≥ 7
Gemeli	-	16 – 20,5

Sumber : (Prawirohadjo, 2013)



Prinsip dasar yang perlu diingat: berat badan naik perlahan dan bertahap, bukan mendadak dan drastis. Pada trimester II dan III perempuan dengan gizi baik dianjurkan menambah berat badan 0,4 kg. Perempuan dengan gizi kurang 0,5 kg gizi baik 0,3 kg. Indeks masa tubuh adalah suatu metode untuk mengetahui penambahan optimal, yaitu:

- a) 20 minggu pertama mengalami penambahan BB sekitar 2,5 kg
 - b) 20 minggu berikutnya terjadi penambahan sekitar 9 kg
 - c) Kemungkinan penambahan BB hingga maksimal 12,5 kg.
- (Sari, Ulfa, & Daulay, 2015)

Pengukuran tinggi badan ibu hamil dilakukan untuk mendeteksi faktor resiko terhadap kehamilan yang sering berhubungan dengan keadaan rongga panggul.

2) Ukur Tekanan Darah (T2)

Diukur dan diperiksa setiap kali ibu datang dan berkunjung. Pemeriksaan tekanan darah sangat penting untuk mengetahui standar normal, tinggi atau rendah. Tekanan darah yang normal 110/80 - 120/80 mmHg.

3) Ukur Tinggi Fundus Uteri (T3)

Tujuan pemeriksaan TFU menggunakan tehnik Mc. Donald adalah menentukan umur kehamilan berdasarkan minggu dan hasilnya bisa di bandingkan dengan hasil anamnesis hari pertama haid terakhir (HPHT) dan kapan gerakan janin mulai dirasakan. TFU



yang normal harus sama dengan UK dalam minggu yang dicantumkan dalam HPHT.

- 4) Pemberian Tablet Fe sebanyak 90 tablet selama kehamilan (T4)
Tablet ini mengandung 200mg sulfat Ferosus 0,25 mg asam folat yang diikat dengan laktosa. Tujuan pemberian tablet Fe adalah untuk memenuhi kebutuhan Fe pada ibu hamil dan nifas, karena pada masa kehamilan kebutuhannya meningkat seiring pertumbuhan janin. Zat besi ini penting untuk mengkompensasi peningkatan volume darah yang terjadi selama kehamilan dan untuk memastikan pertumbuhan dan perkembangan janin.

- 5) Pemberian Imunisasi TT (T5)

Imunisasi tetanus toxoid adalah proses untuk membangun kekebalan sebagai upaya pencegahan terhadap infeksi tetanus. Vaksin tetanus yaitu toksin kuman tetanus yang telah dilemahkan dan kemudian dimurnikan. Pemberian imunisasi tetanus toxoid (TT) artinya pemberian kekebalan terhadap penyakit tetanus kepada ibu hamil dan bayi yang dikandungnya.

Umur kehamilan mendapat imunisasi TT :

- a) Imunisasi TT sebaiknya diberikan sebelum kehamilan 8 bulan untuk mendapatkan imunisasi TT lengkap (BKKBN, 2005).
- b) TT1 dapat diberikan sejak diketahui positif hamil dimana biasanya diberikan pada kunjungan pertama ibu hamil ke sarana kesehatan (Depkes RI, 2000).



Jadwal Imunisasi TT :

Sesuai dengan WHO, jika seorang ibu yang tidak pernah diberikan imunisasi tetanus maka ia harus mendapatkan paling sedikitnya dua kali (suntikan) selama kehamilan (pertama pada saat kunjungan antenatal dan kedua pada empat minggu kemudian). Jarak pemberian (interval) imunisasi TT 1 dengan TT 2 minimal 4 minggu (Saifuddin dkk, 2001 ; Depkes RI, 2000) . (Sari, Ulfa, & Daulay, 2015)

Tabel Jadwal Pemberian Imunisasi Tetanus Toksoid
Tabel 2.2 Jadwal pemberian Imunisasi

Antigen	Interval	Lama perlindungan	% Perlindungan
TT 1	Pada kunjungan antenatal pertama	-	-
TT 2	4 minggu setelah TT1	3 tahun	80
TT 3	6 bulan setelah TT2	5 tahun	95
TT 4	1 tahun setelah TT3	10 tahun	99
TT 5	1 taun setelah TT4	25 tahun/seumur hidup	99

Sumber : (Saifuddin dalam Sari, Ulfa, & Daulay, 2015)

6) Pemeriksaan Hb (T6)

Pemeriksaan Hb yang sederhana yakni dengan cara Talquis dan dengan cara Sahli. Pemeriksaan Hb dilakukan pada kunjungan ibu hamil pertama kali, lalu periksa lagi menjelang persalinan. Pemeriksaan Hb adalah salah satu upaya untuk mendeteksi Anemia pada ibu hamil.



7) Pemeriksaan Protein urine (T7)

Pemeriksaan ini berguna untuk mengetahui adanya protein dalam urin ibu hamil. Adapun pemeriksaannya dengan asam asetat 2-3% ditujukan pada ibu hamil dengan riwayat tekanan darah tinggi, kaki oedema. Pemeriksaan protein urin ini untuk mendeteksi ibu hamil kearah preeklampsia.

8) Pemeriksaan VDRL (*Veneral Disease Research Lab*) (T8)

Pemeriksaan *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) adalah untuk mengetahui adanya treponema pallidum/ penyakit menular seksual, antara lain *syphilis*. Pemeriksaan kepada ibu hamil yang pertama kali datang diambil spesimen darah vena \pm 2 cc. Apabila hasil tes dinyatakan positif, ibu hamil dilakukan pengobatan/rujukan. Akibat fatal yang terjadi adalah kematian janin pada kehamilan < 16 minggu, pada kehamilan lanjut dapat menyebabkan premature, cacat bawaan.

9) Pemeriksaan urine reduksi (T9)

Untuk ibu hamil dengan riwayat DM. bila hasil positif maka perlu diikuti pemeriksaan gula darah untuk memastikan adanya Diabetes Melitus Gestasioal. Diabetes Melitus Gestasioal pada ibu dapat mengakibatkan adanya penyakit berupa pre-eklampsia, polihidramnion, bayi besar.

Perawatan Payudara (T10)

Senam payudara atau perawatan payudara untuk ibu hamil,



dilakukan 2 kali sehari sebelum mandi dimulai pada usia kehamilan 6 Minggu.

11) Senam Hamil (T11)

Senam hamil bermanfaat untuk membantu ibu hamil dalam mempersiapkan persalinan. Adapun tujuan senam hamil adalah memperkuat dan mempertahankan elastisitas otot-otot dinding perut, ligamentum, otot dasar panggul, memperoleh relaksasi tubuh dengan latihan-latihan kontraksi dan relaksasi.

12) Pemberian Obat Malaria (T12)

Diberikan kepada ibu hamil pendatang dari daerah malaria juga kepada ibu hamil dengan gejala malaria yakni panas tinggi disertai mengigil dan hasil apusan darah yang positif. Dampak atau akibat penyakit tersebut kepada ibu hamil yakni kehamilan muda dapat terjadi abortus, partus prematurus juga anemia.

13) Pemberian Kapsul Minyak Yodium (T13)

Diberikan pada kasus gangguan akibat kekurangan Yodium di daerah endemis yang dapat berefek buruk terhadap tumbuh kembang manusia.

14) Temu wicara / Konseling (T14).(Pantiawati & Suryono, 2010).

7. Pencegahan Preeklampsia

a. Pemeriksaan ANC

Pada ibu hamil dengan resiko pre eklamsi ataupun sudah mengalami pre eklamsi, agar supaya tidak berlanjut menjadi



eklampsia maka ibu hamil harus melakukan kunjungan antenatal care secara rutin sesuai dengan anjuran petugas kesehatan.

b. Mengatur pola makan

untuk mengurangi faktor resiko terjadinya preeklampsia ibu hamil disarankan untuk mengatur pola makan terutama meng-hindari makanan yang tinggi lemak, tinggi garam, makan daging olahan, minuman ringan. Dan disarankan untuk mengkonsumsi makanan nabati, tinggi serat (sayur dan buah), mengkonsumsi vitamin dan mineral seperti kalsium dan zinc serta berolahraga seperti mengikuti senam hamil (Widyastuti, E 2015).

8. Penanganan

Terdapat perbedaan manajemen hipertensi pada kehamilan dan di luar kehamilan. Kebanyakan kasus hipertensi di luar kehamilan merupakan hipertensi esensial yang bersifat kronis. Terapi hipertensi di luar kehamilan ditujukan untuk mencegah komplikasi jangka panjang, seperti *stroke* dan infark miokard, sedangkan hipertensi pada kehamilan biasanya kembali normal saat post-partum, sehingga terapi tidak ditujukan untuk pencegahan komplikasi jangka panjang. Preeklampsia berisiko menjadi eklampsia, sehingga diperlukan penurunan tekanan darah yang cepat pada preeklampsia berat. Selain itu, preeklampsia melibatkan komplikasi multisistem dan

ngsi endotel, meliputi kecenderungan protrombotik, penurunan me intravaskuler, dan peningkatan permeabilitas



endotel. Preeklampsia *onset* dini (<34 minggu) memerlukan penggunaan obat antihipertensi secara hati-hati; selain itu, diperlukan tirah baring dan *monitoring* baik terhadap ibu maupun bayi.

Pasien preeklampsia biasanya sudah mengalami deplesi volume intravaskuler, sehingga lebih rentan terhadap penurunan tekanan darah yang terlalu cepat; hipotensi dan penurunan aliran uteroplasenta perlu diperhatikan karena iskemi plasenta merupakan hal pokok dalam patofisiologi preeklampsia. Selain itu, menurunkan tekanan darah tidak mengatasi proses primernya. Tujuan utama terapi antihipertensi adalah untuk mengurangi risiko ibu, yang meliputi abrupsio plasenta, hipertensi urgensi yang memerlukan rawat inap, dan kerusakan organ target (komplikasi serebrovaskuler dan kardiovaskuler). Risiko kerusakan organ target meningkat jika kenaikan tekanan darah terjadi tiba-tiba pada wanita yang sebelumnya normotensi. Tekanan darah >170/110 mmHg merusak endotel secara langsung. Pada tekanan darah 180-190/120-130 mmHg terjadi kegagalan.

Penanganan preeklampsia

Preeklampsia berisiko menjadi eklampsia, sehingga diperlukan penurunan tekanan darah yang cepat pada preeklampsia berat. Selain itu, preeklampsia melibatkan komplikasi multisistem dan disfungsi

endotel, meliputi kecenderungan protrombotik, penurunan volume intravaskuler, dan peningkatan permeabilitas endotel. Preeklampsia



onset dini (<34 minggu) memerlukan penggunaan obat antihipertensi secara hati-hati; selain itu, diperlukan tirah baring dan *monitoring* baik terhadap ibu maupun bayi. Pasien preeklampsia biasanya sudah mengalami deplesi volume intravaskuler, sehingga lebih rentan terhadap penurunan tekanan darah yang terlalu cepat; hipotensi dan penurunan aliran utero plasenta perlu diperhatikan karena iskemi plasenta merupakan hal pokok dalam patofisiologi preeklampsia. Selain itu, menurunkan tekanan darah tidak mengatasi proses primernya. Tujuan utama terapi antihipertensi adalah untuk mengurangi risiko ibu, yang meliputi abrupsi plasenta, hipertensi urgensi yang memerlukan rawat inap, dan kerusakan organ target (komplikasi serebrovaskuler dan kardiovaskuler) (Risalina, 2015).

Berbagai penelitian pada preeklampsia telah dilakukan untuk mencari faktor risiko, etiologi, maupun intervensi yang terbaik untuk preeklampsia, tetapi konsensus yang telah ada untuk preeklampsia masih kurang. Sejumlah teori mengenai mekanisme etiopatofisiologi preeklampsia telah banyak didiskusikan, tetapi teori-teori etiologi dan patogenesis tersebut masih belum dapat dibuktikan secara pasti. Karena itulah preeklampsia masih digambarkan sebagai sebuah—*disease of theories*—. Dari banyak teori yang telah dikemukakan, tidak ada satu pun teori tersebut yang dianggap

teori yang paling benar. Teori-teori tersebut diantaranya adalah (1) teori abrupsi plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel, (2) teori

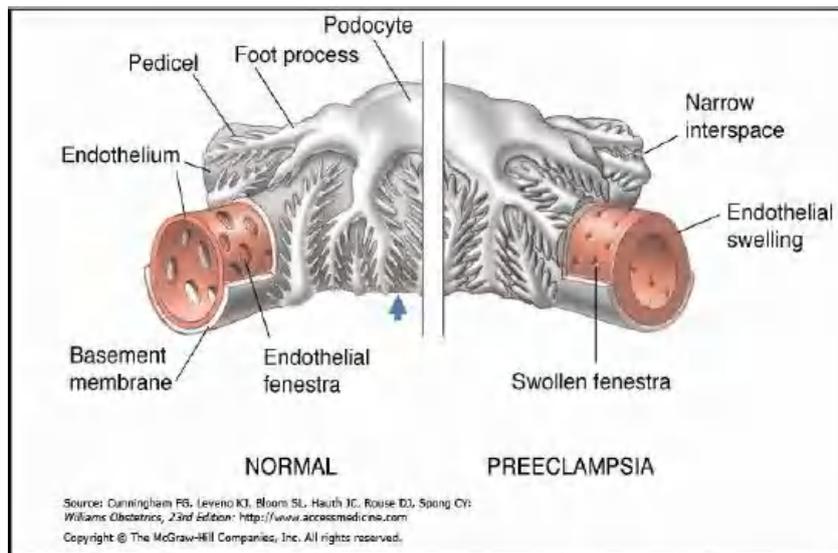


intoleransi imunologik antara ibu dan janin, (3) teori kelainan pada vaskularisasi plasenta, (4) teori adaptasi kardiovaskular, (5) teori defisiensi gizi, (6) teori inflamasi, dan (7) teori genetik (Adnan, Qoimah U. N. 2016).

9. Plasenta pada kehamilan normal dan preeklampsia

Pada kehamilan normal terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut. Degenerasi lapisan otot menyebabkan lapisan menjadi lunak, sehingga lumen arteri spiralis dengan mudah mengalami distensi dan vasodilatasi, yang akan memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi, dan peningkatan aliran darah pada daerah uteroplacenta. Akibatnya aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan meningkat, sehingga dapat menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini dikenal dengan istilah *remodeling* arteri spiralis. Pada preeklampsia tidak terjadi invasi sel – sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis. Lapisan otot menjadi kaku dan keras, sehingga lumen arteri spiralis tidak mungkin menjadi distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplacenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta yang tentunya akan berpengaruh juga terhadap keadaan janin intra uterin.





Gambar.2.1 :Penampang endothelium pada kehamilan normal dan preeklampsia

B. Tinjauan Tentang Riwayat Preeklampsia

Riwayat preeklampsia adalah Ibu hamil yang pada kehamilan sebelumnya pernah menderita preeklampsia dan ibu telah di diagnosa pada kehamilan sebelumnya menderita preeklampsia oleh tenaga kesehatan (dokter/ bidan).

Faktor risiko dapat menyebabkan preeklampsia terjadi pada ibu hamil, yaitu:

- h) Ibu memiliki riwayat atau masalah kesehatan lain seperti, diabetes mellitus, penyakit ginjal, tekanan darah tinggi, lupus, atau sindrom antifosfolipid.
- i) Memiliki riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya.

Sebanyak 16% ibu yang pernah mengalami preeklampsia, pada kehamilan berikutnya mengalami preeklampsia kembali.

Terjadi pada usia di atas 35 tahun atau bahkan kurang dari 18 tahun



- k) Ibu yang hamil untuk pertama kalinya
- l) Ibu hamil yang mengalami obesitas
- m) Ibu hamil yang mengandung bayi kembar
- n) Ibu yang memiliki jeda kehamilan 10 tahun dengan kehamilan sebelumnya

Selain itu, faktor risiko lain yang bisa menyebabkan preeklamsia adalah faktor genetik, diet, gangguan pada pembuluh darah, dan gangguan autoimun (Dania, 2015).

C. Tinjauan Umum Tentang Endotelin-1

Endotelin-1 adalah vasokonstriksi pembuluh darah jangka panjang. Kemampuan Endotelin -1 lainnya termasuk peningkatan densitas molekul adhesi endotel, bertindak sebagaiagen untuk *chemotactic monosit*, dan merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos vaskular.

Preeklamsi juga terkait dengan peningkatan endotelin-1 (ET-1) tingkat plasma, suatu peptida vasokonstriktorendogen kuat yang berpartisipasi dalam regulasi tonus pembuluh darah preeklamsi. Memang, jangka panjang (4 jam) sistemik infus ET-1 dalam meningkatkan tekanan arteri domba hamil, mengurangi aliran uteroplasenter darah, dan menghasilkan hemokonsentrasi dan proteinuria, yang semuanya adalah fitur khas preeklamsi. ET-1 diketahui diproduksi oleh sel endotel,

NA telah juga ditemukan di plasenta manusia (Eva Susanti, 2011)



Endotel ditemukan pada sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, leukosit dan *cardiomyocytes*. ET-1 mempunyai efek vasokonstriktor dan efek mitogenik, menstimulasi produksi *growth factor*. Pada aterosklerosis, infark miokard dan gagal ginjal level ET-1 meningkat baik pada plasma maupun pada jaringan. Diet tinggi lemak, memicu timbulnya disfungsi endotel dan dihubungkan dengan tingginya level ET-1 pada plasma dan pada jaringan. Peningkatan pelepasan ET-1 menstimulasi sintesis beragam molekul adesi seperti VCAM dan ICAM-1 yang mengarah pada terjadinya atherogenesis (Erni Fatmawati, 2010).

D. Tinjauan Umum Tentang Gen Endotelin-1

1. Pengertian Gen

Gen adalah Unit hereditas suatu organisme hidup. Gen ini di kode dalam materi genetis organisme yang kita kenal sebagai molekul DNA dan RNA, pada beberapa virus. Ekspresi gen dipengaruhi oleh lingkungan internal atau eksternal seperti perkembangan fisik atau perilaku dari organisme itu. Komposisi gen adalah daerah pengkode (ekson dan intron) yang mengkode RNA atau protein.

2. Regulasi Gen

Gen membawa informasi yang harus disalin secara akurat untuk di turunkan ke generasi berikutnya. Informasi genetik di dalam

di sebut genom. Genom sel diorganisasi di dalam kromosom. Kromosom adalah suatu struktur yang mengandung DNA,



dimana DNA secara fisik membawa informasi hereditas. Kromosom mengandung gen. GEN adalah segmen dari DNA (kecuali pada beberapa virus RNA), dimana gen mengkode protein.

Molekul DNA berukuran sangat panjang. Misalnya, DNA dalam sel bakteri yang berupa satu molekul heliks ganda, bila dibentangkan akan berukuran sekitar 1.000 kali lebih panjang dari diameter sel itu sendiri, molekul ini membawa semua informasi genetik dari sel yang menggambarkan genom (komplemen tunggal dari material genetik (Yuhanis ngili, 2009)).

3. Transkripsi RNA dan sintesis protein

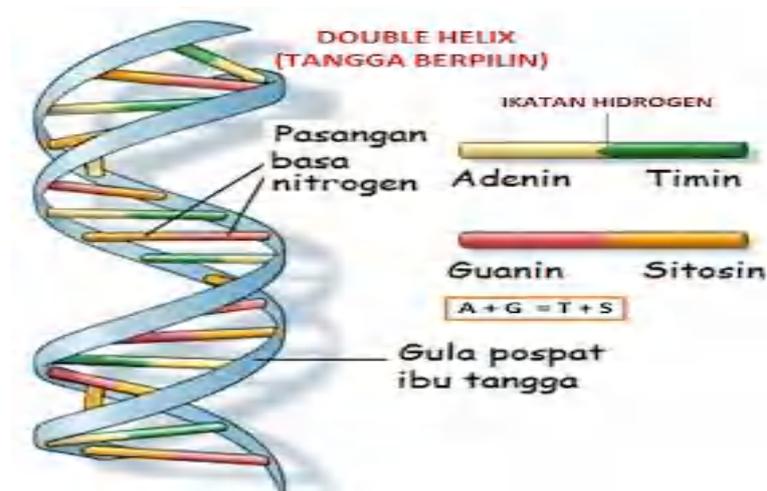
Transkripsi adalah sintesis RNA dari cetakan DNA, terdapat tiga jenis RNA yaitu RNA pembawa pesan (messenger RNA, mRNA), RNA ribosomal (rRNA) dan RNA transfer (transfer RNA tRNA). RNA ribosomal (rRNA) merupakan bagian integral dari ribosom yang berfungsi bagi sintesis protein dalam sel. RNA transfer (tRNA) juga terlibat dalam sintesis protein, RNA pembawa pesan (mRNA) membawa informasi yang dikode untuk membuat protein spesifik dari DNA ke ribosom, tempat protein disintesis.

Selama proses transkripsi, rantai mRNA disintesis menggunakan rantai DNA sebagai cetakan, Dengan kata lain informasi genetik yang tersimpan dalam sekuens basa-basa nitrogen

di tulis ulang sehingga informasi genetik yang sama dapat muncul pada sekuens basa mRNA basa sitosin (C) pada DNA akan



berpasangan dengan guanin (G) pada mRNA, demikian pula sebaliknya. Basa timin (T) pada DNA akan berpasangan dengan adenin (A) pada mRNA, namun basa adenin (A) dengan urasil (U). Urasil memiliki struktur kimia yang agak berbeda, dengan timin namun berpasangan basa dengan cara yang sama, sehingga bila pada rantai DNA terdapat pola basa AGTCTA, maka pada rantai mRNA yang baru di sintesis, akan terdapat basa komplementer berupa UCAGAU (Sylvia, 2008)



Gambar 2.2 Gambar Kelompok pirimidin (Sitosin /S dan Timin/T) dan Kelompok purin (Adenin / A dan Guanin / G)

4. Mutasi gen

Mutasi adalah perubahan pada sekuens basa DNA. Perubahan pada sekuens basa DNA akan menyebabkan perubahan pada protein yang dikode oleh gen. Contohnya, bila gen yang mengkode suatu

protein mengalami mutasi, maka enzim yang dikode oleh gen mutan tersebut akan menjadi inaktif atau berkurang keaktifannya akibat



perubahan sekuens asam amino. Namun mutasi dapat pula menjadi menguntungkan bila enzim yang berubah oleh gen mutan tersebut justru meningkat aktivitasnya dan menguntungkan bagi sel.

Frekuensi mutasi adalah kemungkinan gen mengalami mutasi pada setiap pembelahan sel. Kecepatan mutasi dinyatakan sebagai kelipatan 10, dan karena mutasi sangat jarang terjadi maka eksponen selalu dalam bentuk negatif. Misalnya, bila terdapat satu kemungkinan mutasi dalam 10^4 sel yang membelah diri, maka laju(rate) mutasi adalah sebesar $1/10.000$ yang di ekspresikan sebagai 10^{-4} per pembelahan sel (Sylvia,2008)

5. Polimorfisme

Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein melainkan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein. Polimorfisme tidak bermanifestasi klinik, tetapi bisa menentukan kerentanan terhadap penyakit. Dampak polimorfisme ini adalah terjadi perubahan kerentanan suatu populasi terhadap penyakit. Polimorfisme yang terjadi akan terus diturunkan sehingga frekuensi polimorfisme pada setiap etnis dapat berbeda-beda (Eka Rahmadhayanti, 2014)

Polymerase Chain Reaction (PCR) menggunakan DNA polimerase untuk membuat duplikat DNA komplementer yang sesuai

gan daerah yang diamati. Untuk mengarahkan enzim pada urutan yang tepat, PCR tergantung pada primer yang menempel pada urutan



komplementer dalam target DNA untai tunggal. DNA polimerase tidak bisa memulai sintesis DNA *denovo*, dan dapat memperpanjang rantai hanya dari primer yang menempel. primer berlebih disediakan dalam campuran reaksi untuk memberikan material yang cukup untuk menghasilkan produk amplifikasi.

E. Tinjauan tentang Alel T

1. Defenisi Alel

Alel adalah gen yang memiliki lokus (posisi pada kromosom) yang sama, tetapi memiliki sifat bervariasi yang disebabkan mutasi pada gen asli. Dari sudut pandang genetika klasik, *alel* (dari bahasa Inggris *allele*) adalah bentuk alternatif dari gen dalam kaitannya dengan ekspresi suatu sifat (fenotipe). Sebagai contoh, suatu lokus, yaitu suatu posisi pada kromosom dapat ditempati gen yang mengatur warna merah pada kelopak bunga (alel untuk bunga merah, misalkan MM atau Mm) dan juga alel untuk warna kelopak bungan putih (alel untuk bunga putih mm). Pada individu, pasangan alel menentukan genotipe dari individu yang bersangkutan (Tsutomu Sakai, 2013).

Lokus merupakan unit-unit yang lebih kecil pada kromosom yang memberikan bentuk seperti rangkaian manik atau pita dengan garis-garis melintang yang menunjukkan letak-letak gen. Gen A dan gen a merupakan gen yang sealel, karena terletak pada lokus yang

sesuaian dan mengawasi sifat yang sama atau setaraf tetapi resinya berbeda. Satu gen dapat mempunyai lebih dari satu alel.



2. Jenis Alel

a) Alel Tunggal

Suatu alel dikatakan alel tunggal jika suatu gen memiliki satu gen sealel sehingga hanya muncul satu sifat. Misalnya, gen T untuk sifat tinggi dan gen t untuk sifat rendah maka variasinya adalah TT, Tt, dan tt. Ketiga macam genotipe inilah yang disebut alel tunggal.

b) Alel Ganda

Suatu alel dikatakan alel ganda jika suatu gen memiliki lebih dari dua pasangan gen yang sealel sehingga muncul beberapa sifat.

3. Hubungan Alel dan Gen

Alel adalah pasangan gen yang terletak dalam lokus yang bersesuaian pada kromosom homolog dengan tugas yang sama atau berlawanan untuk suatu sifat tertentu. Susunan gen dan alelnya dalam kromosom homolog disebut genotype (Tsutomu Sakai, 2013).

F. Hubungan Gen Endotelin-1 dengan Preeklamsi

Factor-faktor genetik, termasuk gen predisposisi yang diwariskan, serta pdengaruh epigenetik, kedcenderungan herediter ini mungkin merupakan akibat interaksi gen-gen yang diwariskan orang tua yang mengendalikan sejumlah besar fungsi metabolik dan enzimatik di setiap system organ (Cunningham et al, 2010).

Preeklamsi memiliki kaitan dengan faktor genetik atau memiliki

gen familier dan banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui gen kait preeklamsiterutama mengenai mutasi dan polimorfisme yang



terjadi pada gen-gen terkait pathogenesis preeklamsi, penelitian mengenai suseptibilitas suatu gen adalah salah satu strategi untuk mengungkapkan mekanisme patogenetik (Eva Susanti, 2011).

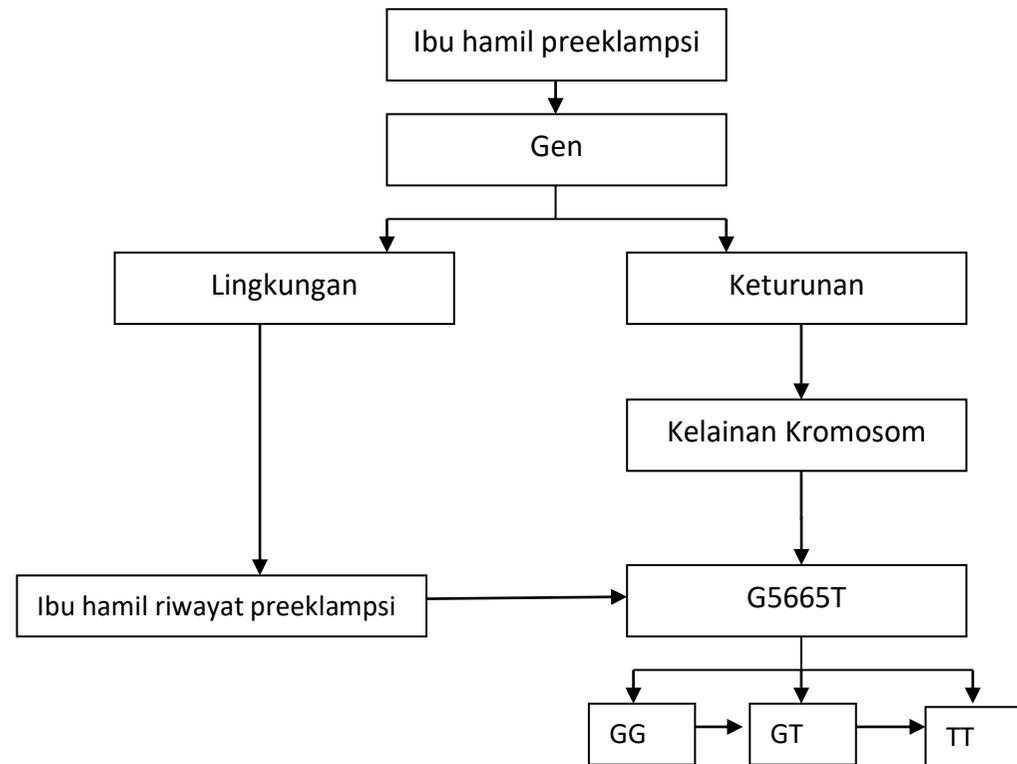
Penelitian yang dilakukan oleh Anggarwal dkk, didapatkan bahwa endotelin 1 meningkat pada kehamilan dan berhubungan peningkatan tekanan darah pada preeklamsi. Didapatkan bahwa alel T pada posisi 5665 pada ibu hamil berkaitan dengan tingginya kadar endotelin 1 pada pasien preeklamsi. Polimorfisme gen EDN1 telah diteliti dan dicurigai dalam etiopatogenesis berbagai penyakit sebelumnya. Alel mutan T dari polimorfisme G5665T dalam gen EDN1 ditemukan sebagai faktor risiko untuk beberapa penyakit dan bertanggung jawab untuk perkembangan penyakit pada orang lain. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa keberadaan alel T dikaitkan dengan tingkat EDN1 yang lebih tinggi, peningkatan tekanan darah sistolik, dan pasien yang cenderung ke preeklamsia, menunjukkan pentingnya fungsional polimorfisme ini pada kehamilan, adanya dampak polimorfisme G5665T pada reaktivitas vascular (Iglarz et al , 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Eva Susanti, didapatkan bahwa pada pasien preeklamsi terjadi peningkatan gen endotelin-1 dibandingkan dengan kehamilan normal dengan hasil densitometri ET-1 pasien preeklamsi rata-rata 0,93 sedangkan rata-rata kehamilan normal 0,8 dengan

Deviasi Preeklamsi 0,082 sedangkan Standar Deviasi kehamilan 0,066 dan pValuenya 0,001 (Signifikan).

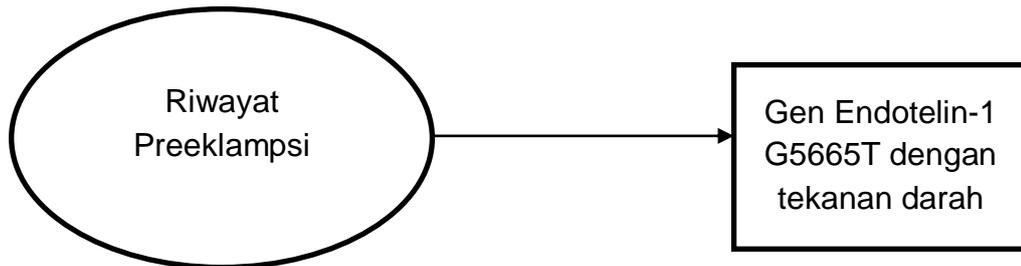


G. Kerangka teori



H. Kerangka Konsep

Sesuai dengan Konsep pemikiran diatas disusunlah kerangka konsep terhadap variabel yang diteliti sebagai berikut :



Keterangan :

Variabel Independent



Variabel Dependent



Gambar 2.3. Kerangka konsep Gambaran genotipe endotelin-1 G5665T pada ibu hamil riwayat preeklampsia

Variabel dalam penelitian ini adalah Gambaran Genotipe Endotelin-1 G5665t Pada Ibu Hamil Riwayat Preeklampsia dan akan dilakukan uji hipotesis untuk melihat gambaran genotipe endotelin 1g5665t dengan tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklampsia



I. Definisi Operasional

Tabel 2.3 Defenisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Skala	Kriteria
Genotipe endotelin-1 G5665T	Gen G5665T merupakan posisi gen untuk melihat gambaran genotipe endotelin-1 pada ibu preeklampsia.	Rasio	Mutasi : GT dan TT Normal : GG
Riwayat PE	Ibu hamil yang pada kehamilan sebelumnya pernah menderita preeklampsia	Rasio	Ya : jika pada kehamilan sebelumnya pernah mengalami preeklampsia. Tidak : jika pada kehamilan sebelumnya tidak pernah menderita preeklampsia.
Tekanan Darah	Tekanan yang terjadi pada dinding arteri pembuluh darah ketika darah dipompakan dari jantung	Rasio	Hipertensi : >140/90 Normal : <140/90

Hipotesis Penelitian

1. Ada Hubungan genotipe endotelin-1 g5665t dengan tekanan darah ibu hamil riwayat preeklampsia
2. Ada Hubungan genotipe endotelin-1 g5665t ibu hamil riwayat preeklampsia dengan tekanan darah sistole sebelum dan sesudah pemberian kalsium

Ada Hubungan hasil sequencing genotipe endotelin-1 g5665t dengan tekanan darah ibu hamil riwayat preeklampsia.

