

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN B12 DENGAN HOMOSISTEIN PLASMA PADA  
PENDERITA PREEKLAMPSIA DAN KEHAMILAN NORMAL**

**TESIS**

**MARDIANA  
1320312026**

**Pembimbing :  
prof.Dr.dr.Delmi Sulastrri, Msc, SpGK  
Dr.dr.Joserizal Serudji, SpOG(K)**



**MARDIANA  
1320312026**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ANDALAS PADANG  
TAHUN 2017**

## LEMBARAN PERSETUJUAN

Judul penelitian : Hubungan Kadar Vitamin B12 dan Homosistein Plasma pada preeklamsia dan kehamilan normal  
Nama Mahasiswa : Mardiana  
Nomor BP : 1320312026  
Program Studi : S2 Biomedik

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di depan Pembimbing dan Tim Penguji Ujian Akhir Program Pascasarjana Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang dan dinyatakan lulus pada tanggal 26 Juli 2017

### Menyetujui

#### Komisi Pembimbing

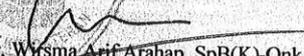
  
Prof. Dr. dr. Delmi Sulastri, MSc, SpGK  
Ketua

  
Dr. dr. Joseriza Serudji, SpOG(K)  
Anggota

### Mengetahui

Ketua Program Studi S-2 Biomedik

  
Dr. dr. Rosfita Rasyid, M.Kes  
NIP. :196912051998022001

  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas  
  
Dr. dr. Wisma Arif Arahap, SpB(K)-Onk  
NIP. 196610211994121001

	No. Alumni Unand	Mardiana	No. Alumni Fakultas
	a) Tempat tanggal lahir : Sei. Pingai, 14 Oktober 1988, b) Nama orang tua : Margono, c) Program studi: S-2 Biomedik, d) Fakultas Kedokteran Pascasarjana, e) No BP : 13203126, f) Tanggal Lulus: 26 Juli 2017, g) Predikat Lulus: Memuaskan, h) IPK: i) Lama Studi: 4 tahun, j) Alamat : Lubuk Buaya Padang		

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN B12 DENGAN HOMOSISTEIN PLASMA PADA PRE EKLAMISIA DAN KEHAMILAN NORMAL**

Mardiana  
Dibawah bimbingan : Prof.Dr.dr.Delmi Sulastrri, MSc, SpG.K  
Dr.dr.Joserizal Serudji, SpOG(K)

Salah satu penyebab kematian ibu hamil adalah preeklamsia. Disfungsi endotel dapat merupakan salah satu penyebab preeklamsia. Homosistein berperan dalam kerusakan vascular pada preeklamsia. Peningkatan homosistein diperkirakan penyebab dari defisiensi vitamin B12. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui perbedaan kadar vitamin B12 pada preeklamsia dan kehamilan normal.

Penelitian ini merupakan observasional dengan pendekatan *cross Sectional*, observasional dilakukan terhadap 46 orang ibu hamil preeklamsia dan kehamilan normal usia 20-35 tahun di RSUP M.Djamil, RSUD Rasyidin dan RST Reksodiwiryo Padang, pada bulan Maret-Mei 2015. Sampel dipilih berdasarkan *Consecutive Sampling*. Pemeriksaan kadar Vitamin B12 dan Homosistein dilakukan dilaboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand dengan metode ELISA. Uji Normalitas data dengan *Shapiro Wilk*, uji T tidak berpasangan untuk beda rerata dan korelasi *pearson* untuk menilai hubungan Vitamin B12 dengan Homosistein Menggunakan SPSS

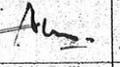
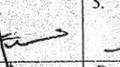
Kadar rerata Vit B12 pada preeklamsia dan kehamilan normal yaitu  $107,72 \pm 9,94$  pmol/L pada preeklamsia berat dan  $121,45 \pm 27,01$  pmol/L pada kehamilan normal. Dari hasil uji statistic terdapat hubungan bermakna dengan  $p=0,030$  ( $p<0,05$ ). Rerata kadar homosistein pada preeklamsia dan kehamilan normal yaitu  $18,51 \pm 0,40$   $\mu$ mol/L dan  $17,80 \pm 0,73$   $\mu$ mol/L  $p=0,00$  ( $p<0,05$ ). Terdapat korelasi negative sedang dan tidak signifikan antara kadar Vit B12 dengan homosistein plasma pada preeklamsia ( $r=0,471$   $p=0,023$ ), Terdapat korelasi negative lemah dan tidak signifikan antara kadar Vit B12 dan Homosistein pada kehamilan normal ( $r=0,021$   $p=0,325$ ).

Rerata kadar Vi B12 pada preeklamsia lebih rendah dibandingkan pada kehamilan normal, kadar rerata homosistein lebih tinggi pada preeklamsia dibandingkan kehamilan normal, terdapat korelasi negative sedang antara kadar vitamin B12 dengan Homosistein pada preeklamsia, dan korelasi lemah dan tidak signifikan antar akadar vitamin B12 dan Homosistein pada kehamilan normal

**Kata kunci : Vitamin B12, Homosistein, Preeklamsia, Kahamilan Normal**

Tesis ini telah dipertahankan didepan sidang penguji dan dinyatakan lulus pada tanggal 26 Juli 2017  
Abstrak telah distujui penguji

Tesis ini telah dipertahankan di depan sidang penguji dan dinyatakan lulus pada tanggal 26 Juli 2017.  
Abstrak telah disetujui pembimbing dan penguji.

Tanda Tangan	1. 	2. 	3. 	4. 	5. 
Nama Terang	Prof.Dr.dr.Delmi Sulastrri, MSc, SpG.K	Dr.dr.Joserizal Serudji, SpOG(K)	Prof.dr. Fadil Oenzil, PhD, SpGK	dr. Hardisman, MHiD, DrPH, (Med)	Dr. Andi Friadi, SpOG (K)

Mengetahui,  
Ketua Program Studi : Dr.dr. Rosfita Rasyid, M.Kes  
Nama

  
TandaTangan

Alumnus telah mendaftarkan Program PascaSarjana Fakultas Kedokteran Universitas dan mendapat nomor alumnus

Petugas Pasca Sarjana Universitas		
No. Alumnus Pasca Sarjana	Nama:	Tanda Tangan :
No. Alumnus Universitas	Nama:	Tanda Tangan :

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini yang saya tulis dengan judul : “Hubungan Kadar Vitamin B12 dengan Homosistein Plasma pada Preeklamsia dan Kehamilan Normal” adalah kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja/karya orang lain kecuali kutipan yang sumbernya di cantumkan. Jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar maka status kelulusan saya dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Oktober 2017



Pembuat Pernyataan,

Mardiana

BP. 1320312026

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberikan Rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Salawat dan salam senantiasa selalu kita kirimkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW, Tesis ini berjudul” Perbedaan Kadar Vitamin B12 dan Homosistein Plasma pada Penderita Preeklampsia dengan Kehamilan Normal” diajukan sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan program pascasarjana Universitas Andalas.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih pada Ibu Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri,MS,SpGk sebagai ketua komisi pembimbing serta kepada Bapak Dr.dr.Joserizal Serudji, SpOg(K) sebagai anggota komisi pembimbing yang telah memberikan pengarahan dalam penulisan proposal penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna. Penulis berharap adanya masukan dan saran yang membangun untuk menjadikan penelitian ini menjadi lebih baik. Akhir kata, penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT untuk itu penulis ucapkan terima kasih.

Padang Juni 2017

Penulis

# DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	<b>i</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>ii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>x</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang penelitian .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Untuk Ilmu Pengtahuan.....	6
1.4.2 Pengambilan Kebijakan Pelayanan Kesehatan .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1 Preeklamsia .....	7
2.1.1 Pengertian.....	7
2.1.2 Kategori Preeklamsia .....	7
2.1.3 Etiologi Preeklamsia .....	8
2.1.3.1 Teori Kelainan Vaskularisasi Placenta .....	9
2.1.3.2 Teori Iskemia Placenta, radikal bebas & disfungsi endotel ....	10
2.1.3.3 Teori Intoleransi Imunologik antara ibu & janin .....	11
2.1.3.4 Teori adaptasi kardiovaskular .....	12
2.1.3.5 Teori Genetik .....	12
2.1.3.6 Teori Defisiensi Gizi.....	13
2.1.3.7 Teori Stimulus Inflamasi.....	14
2.1.4 Patofisiologi Preeklamsi.....	15
2.1.5 Manifestasi Klinis Preeklamsi.....	18

2.1.6 Klasifikasi Preeklamsi.....	20
2.1.7 Faktor Resiko Yang mempengaruhi terjadinya preeklamsi .....	21
2.2 Placenta .....	22
2.2.1 Pengertian Placenta .....	22
2.2.2 Fungsi Placenta .....	24
2.2.3 Pembentukan Placenta .....	24
2.2.3.1 Pembentukan placenta kehamilan normal .....	24
2.2.3.2 Pembentukan Placenta Kehamilan Preeklamsia.....	25
2.2.4 Fungsi placenta pada system sirkulasi .....	26
2.2.4.1 Pada kehamilan normal .....	26
2.2.4.2 Pada kehamilan dengan preeklamsia.....	27
2.3 Homositein .....	28
2.3.1 Metabolisme.....	28
2.3.2 Hiperhomositein.....	32
2.3.3 Patofisiologi Homositein.....	34
2.3.3.1 Efek terhadap endotel.....	35
2.3.3.2 Pengaruh terhadap trombosit.....	36
2.3.3.3 Pengaruh terhadap pembekuan darah.....	36
2.3.4 Homositein pada kehamilan normal dan preeklamsia.....	37
2.4 Fungsi Vitamin B12 .....	38
2.5 Defisiensi Vitamin B12.....	39
<b>BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....</b>	<b>41</b>
3.1 Kerangka Konsep.....	41
3.2 Hipotesis.....	43
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>44</b>
4.1 Desain Penelitian.....	44
4.2 Tempat dan waktu penelitian .....	44
4.3 Populasi dan sampel Penelitian .....	44
4.4 Variabel Penelitian .....	48
4.5 Defenisi Operasional.....	48
4.6 Bahan Dan alat penelitian .....	50

4.7 Cara Kerja Penelitian .....	50
4.8 Alur Penelitian .....	54
4.9 Etika Penelitian .....	55
4.10 Pengolahan data dan analisa data .....	55
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>56</b>
5.1 Karakteristik Subjek Responden .....	56
5.2 Kadar Vitamin B12 dan Homosistein Pada Subjek Penelitian.....	57
5.3 Perbedaan Vit B12dengan Homosistein pada preeklamsi dan kehamilan Normal.....	58
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>60</b>
6.1 Keterbatasan Penelitian .....	60
6.2 Karakteristik responden.....	60
6.3 Rerata kadar Vit. B12 pada preeklamsia dan kehamilan Normal.....	62
6.4 Rerata Kadar Homosistein Pada Preeklamsia dan kehamilan normal.....	63
6.5 Perbedaan kadar Vit B12 dan homosistein pada preeklamsia .....	65
6.6 Perbedaan kadar Vit B12 dan Homosistein pada kehamilan normal .....	66
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>69</b>
7.1 Kesimpulan .....	69
7.2 Saran .....	69

**DAFTAR PUSTAKA**

**LAMPIRAN**





- Latar Belakang Penelitian

Angka kematian ibu ( AKI ) merupakan salah satu indikator yang menggambarkan indeks pembangunan manusia suatu Negara. *World Health Organization* ( WHO ) memperkirakan AKI secara global sebesar 210/100.000 kelahiran hidup ( WHO, 2014 ). Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia 2012 ( SDKI ), AKI mencapai 359/100.000 kelahiran hidup ( BPS, BKKBN, Kemenkes & ICF International, 2013)

Salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas ibu disamping infeksi adalah pre eklamsia, Preeklampsia merupakan penyakit dalam kehamilan yang ditandai dengan gejala hipertensi, proteinuria. Insiden preeklampsia adalah 7%-10% dari kehamilan,

preeklampsia juga dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan janin dan kematian janin dalam kandungan (Robert dkk, 2003).

Angka kejadian preeklamsi dimasing-masing negara bervariasi berkisar antara 3%-7% (Al-Jameil, Khan & Khan, 2014). Kejadian cukup tinggi terjadi di negara berkembang (Duley, Maher & Abalos, 2006). Di Amerika Serikat semenjak Tahun 1980-2010 terdapat peningkatan kasus preeklamsi dari 3,4% menjadi 3,8% (Ananth, Keyes & Wapner, 2013). Di Indonesia, angka kejadian preeklamsi berkisar 7-10% di seluruh kehamilan (Laksamana, 2006). Kejadian preeklamsi di RSUP Dr. M. Djamil Padang sejak tahun 2011-2013 mengalami peningkatan kasus. Data dari Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil tahun 2011 menyatakan dari 1432 persalinan ditemukan 137 kasus preeklamsi (9,5%), tahun 2012 sebanyak 160 kasus preeklamsi dari 1661 persalinan (9,5%) dan tahun 2013 kasus preeklamsi di temukan 216 dari 1710 persalinan (12,6%).

Penyebab preeklampsia sampai sekarang masih belum diketahui secara pasti, beberapa hasil penelitian menyebutkan bahwa plasenta merupakan sumber terjadinya kelainan. Kelainan tersebut dimulai dengan kegagalan invasi trofoblast sehingga terjadi iskemia dan hipoksia plasenta, peningkatan stress oksidatif dan peningkatan produksi vasokonstriktor (Wang, 2000).

Terdapat berbagai mekanisme terjadinya kerusakan vaskuler dan salah satunya adalah karena kelainan metabolisme metionin, yang berakibat terjadinya peningkatan kadar homosistein yang berakibat toksik pada endotel vaskuler. Peningkatan kadar *Homocystein* (tHcy) plasma merupakan faktor resiko penyakit vaskuler baik koroner, serebral maupun perifer. Homosistein merupakan senyawa antara yang dihasilkan pada metabolisme metionin yang terdapat dalam beberapa bentuk plasma.

Hiperhomosistein dapat ditemukan sebagai penyebab dari arterosklerosis dini, pada beberapa penelitian dilaporkan adanya hubungan antara hiperhomosistemia dengan penyakit vaskuler. Secara patologis hal ini merupakan faktor resiko terjadinya trombosis vena, peningkatan kejadian stroke dan peningkatan penyakit jantung koroner dan penyakit vaskuler perifer. Homosistein juga bersifat toksik

terhadap endotel vaskuler peningkatan oksidasi LDL dan menyebabkan plak aterosklerotik. Hiperhomosistemia juga dapat mempengaruhi interaksi platelet dengan endotel dengan mengurangi produksi dari *nitric oxide* (NO) dan prostasiklin dan mengganggu keseimbangan komponen vasokonstriktor. Hiperhomosistemia mengurangi bioaktivitas NO yang merupakan *relaxing factor* otot polos yang bersifat sebagai vasodilator dan pelican untuk mencegah perlekatan *Low Density Lipoprotein* ( LDL ) dan sel-sel darah serta sebagai respon terhadap berbagai macam ransangan ( Yulianti. 2006 ). Penurunan NO menyebabkan rusaknya fungsi vasodilator endotel sehingga endotel mengalami disfungsi. Kunci system regulator endotel yang normal adalah Nitric Oxide Syynthase ( NOS ) yang menghasilkan NO. salah satu fungsi endotel yang penting adalah *shear stress* dinding pembuluh darah, dimana pada saat laju darah meningkat maka *shear stress* menurun. Nitric oksida akan menginduksi vasodilatasi dan mengatur tahanan vascular. Tergantung fungsi endotel sebagai vasodilator berperan dalam patofisiologi hipertensi ( Yulianti, 2006 ).

Penyebab peningkatan kadar homosistein belum seluruhnya diketahui, beberapa penyebab terjadinya hiperhomosistemia adalah kelainan genetik, patologi dan nutrisi ( Mayer dkk, 2011). Faktor nutrisi seperti tingginya asupan metionin rendahnya kolin dan khususnya defisiensi salah satu atau kombinasi vit B6, B12 dan asam folat Metabolisme homosistein terutama tergantung pada tiga enzim ( methionin Sythase, 5, 10-methylentetrahydrofolat reductase, cystatione  $\beta$  synthase ) dan beberapa vitamin kofaktor (

B6, B12, dan asam Folat ). Asam folat dan vitamin B ini terlibat dalam sejumlah besar proses biokimia, termasuk metabolisme Homosistein ( Micle et al, 2012 ).

Vitamin B12 adalah vitamin yang larut dalam air yang secara alami ada di beberapa makanan. Vitamin B12 disebut juga kobalamin karena mengandung mineral kobalt yaitu mineral esensial yang hanya ada pada vitamin ini. Methylcobalamin dan 5-deoxyadenosylcobalamin adalah bentuk aktif vitamin B12 dalam metabolisme tubuh manusia. Dibandingkan jenis vitamin B lainnya, kebutuhan tubuh kita akan vitamin B12 kecil sekali rata-rata hanya 2,4 -3 $\mu$ g perhari . Walaupun dibutuhkan dalam jumlah sedikit Vitamin B12 penting untuk pembentukan sel darah merah, fungsi neurologis, dan sintesis DNA.

Fungsi Vitamin B12 sebagai kofaktor untuk metionin sintase dan L-methylmalonyl-CoA mutase. Metionin synthase mengkatalisis konversi homosistein menjadi metionin . Metionin diperlukan untuk pembentukan S-adenosylmethionine, metil donor universal untuk hampir 100 substrat yang berbeda, termasuk DNA, RNA, hormon, protein, dan lipid. L-methylmalonyl-CoA mutase mengkonversi L-methylmalonyl-CoA ke suksinil-CoA dalam degradasi propionat , reaksi biokimia penting dalam metabolisme lemak dan protein. Suksinil-CoA juga diperlukan untuk sintesis hemoglobin. Salah satu resiko penting terjadinya hipersisteinemia adalah rendahnya asupan vitamin yang berperan pada metabolisme homosistein yaitu asam folat, vitamin B12 dan vitamin B6.

Defisiensi vit B12 pada ibu hamil dinegara berkembang sekitar 36% atau sekitar 1400 orang dan di Negara maju hanya 8% mengalami defisiensi vit B12, sedangkan menurut Hasil Riset Kesehatan Dasar ( RISKESDAS) 2007, di Indonesia sekitar 24,5% dan di sulawesi selatan 46,7 %. Mengingat masih banyak nya di jumpai ibu hamil yang

menderita defisiensi vit B12 maka peneliti ingin mengetahui hubungan Vit B12 dengan homosistein pada preeklamsi dan kehamilan normal.

- Rumusan Masalah

Berdasarkan Uraian diatas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah :Apakah ada hubungan kadar Vit B12 dengan kadar homosistein pada pasien preeklamsi dan kehamilan normal?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengkaji hubungan antara kadar Vit B12 dengan kadar homosistein pada preeklamsi dan kehamilan normal

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

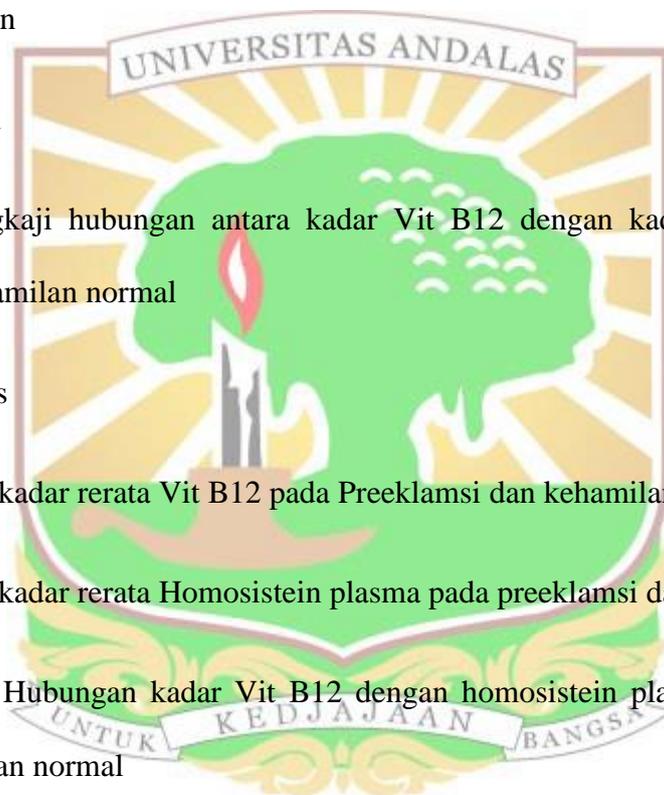
- Mengetahui kadar rerata Vit B12 pada Preeklamsi dan kehamilan normal
- Mengetahui kadar rerata Homosistein plasma pada preeklamsi dan kehamilan normal
- Mengetahui Hubungan kadar Vit B12 dengan homosistein plasma pada preeklamsi dan kehamilan normal

### 1.4 Manfaat Penelitian

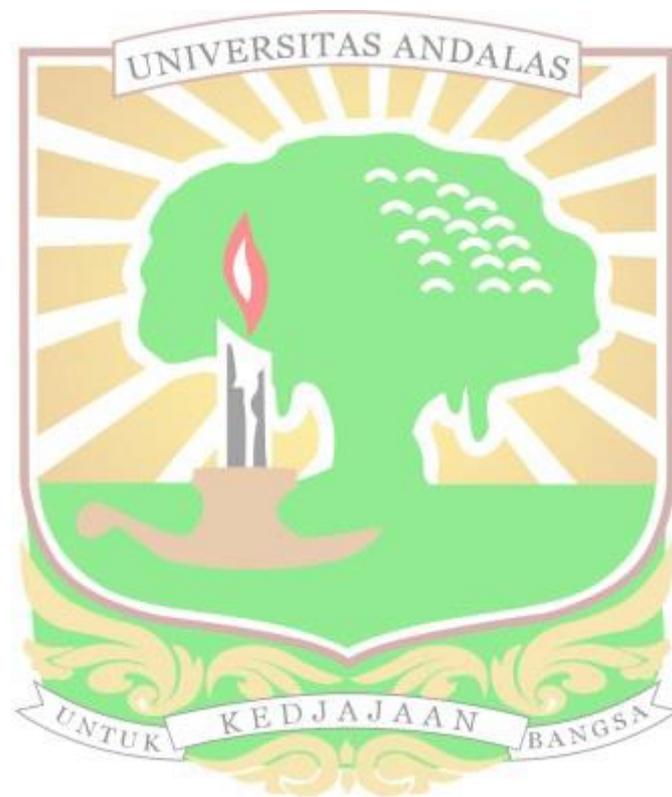
#### 1.4.1 Untuk ilmu pengetahuan

Meningkatkan pemahaman, penambahan wawasan dan pengetahuan tentang peran Vit B12 dengan Homosistein pada penderita preeklamsi dan kehamilan normal

#### 1.4.2 Pengambil kebijakan pelayanan kesehatan



- Memeriksa kecukupan asupan Vit B12 pada ibu hamil trimester pertama untuk langkah awal pencegahan preeklamsi dan luaran kehamilan yang buruk sebagai bagian dari standar asuhan pelayanan kebidanan
- Mendeteksi preeklamsi dengan memeriksa kadar homosistein pada trimester pertama kehamilan sebagai alternatif laboratorium ibu hamil dengan resiko preeklamsia



## **BAB II**

## TINJAUAN PUSTAKA

- **Preeklampsia**
- **Pengertian**

Preeklampsia merupakan gangguan multisistem yang umumnya terjadi setelah kehamilan mencapai 20 minggu, ditandai dengan kenaikan tekanan darah, proteinuria, yang juga disertai dengan gangguan fungsi pembekuan dan gangguan pada hepar, beberapa morbiditas perinatal yang terjadi pada preeklampsia adalah *intrauterine growth retardation*, prematuritas, dan asfiksia yang utama disebabkan karena sirkulasi utero plasenta yang tidak baik (Cunningham, 2011),

Pre eklamsia dapat dideskripsikan sebagai kondisi yang tidak dapat diprediksi dan progresif serta berpotensi mengakibatkan disfungsi dan gagal multi organ yang dapat mengganggu kesehatan ibu dan berdampak negative pada lingkungan janin. (Boyle M, 2007)

Preeklampsia merupakan suatu kondisi spesifik kehamilan dimana hipertensi terjadi setelah minggu ke-20 pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal. (Bobak , 2004)

### 2.1.2 Kategori preeklampsia

*Early onset* preeklampsia adalah preeklampsia yang terjadi pada awal kehamilan yaitu terhitung pada usia kehamilan < 34 minggu (Fang, 2009), yang disebabkan pada awal kehamilan terjadi kegagalan proses pembentukan plasenta dan kerusakan endotel

*Late onset* preeklampsia adalah preeklampsia yang terjadi pada akhir kehamilan yaitu terhitung pada usia kehamilan  $\geq$  34 minggu (Fang, 2009), yang disebabkan oleh usia ibu,

nulipara, diabetes, riwayat preeklampsia, merokok, ras, IMT yang berlebihan dan kebiasaan mengkonsumsi alkohol

- **Etiologi preeklampsia**

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 yang memberikan jawaban yang memuaskan (Mochtar, 2007).

Preeklampsia hingga saat ini masih merupakan penyulit dalam kehamilan sekaligus penyebab terjadinya penghambatan pertumbuhan janin, kesakitan, kematian bayi, kelahiran prematur dan kematian maternal. Hingga saat ini penyebab pasti dari preeklampsia belum diketahui secara pasti (Prawirohardjo, 2008).

Penyebab preeklampsia sampai saat ini belum diketahui secara pasti, tapi banyak penelitian yang menyebutkan bahwa berhubungan dengan kelainan pada plasenta, disfungsi endotel, stress oksidatif baik pada plasenta maupun sirkulasi maternal dan merupakan prioritas utama penyebab kematian ibu dan bayi (Herbert, 2008).

Menurut Anderson (2011) kategori preeklampsia dibagi 2 yaitu *early onset* preeklampsia adalah preeklampsia yang berkembang pada awal kehamilan dengan usia kehamilan  $\leq 34$  minggu yang disebabkan dari kelainan pembentukan plasenta dan disfungsi endotel sedangkan *late onset* preeklampsia adalah preeklampsia yang berkembang pada akhir kehamilan dengan usia kehamilan  $\geq 34$  minggu yang diprediksi disebabkan faktor risiko yaitu kegemukan, obesitas, primigravida, riwayat preeklampsia dan usia ibu.

Menurut teori-teorinya yang dewasa ini sering dipakai adalah sebagai berikut :

- **Teori kelainan vaskularisasi plasenta**

Pada kehamilan normal, rahim dan plasenta mendapatkan aliran darah dari cabang arteri uterina dan arteri ovarika yang menembus miometrium dan menjadi arteri arkuata, yang akan bercabang menjadi arteri spiralis. Arteri spiralis menembus endometrium menjadi arteri basalis dan memberi cabang arteri spiralis. Pada kehamilan, terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadi distensi dan vasodilasi arteri spiralis, yang akan memberikan dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular dan peningkatan aliran darah pada utero plasenta. Akibatnya aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan meningkat, sehingga menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini dinamakan *remodelling* arteri spiralis (Prawirohardjo, 2008).

Pada preeklampsia terjadi kegagalan *remodelling* yang menyebabkan Arteri spiralis menjadi kaku dan keras sehingga arteri spiralis tidak mengalami distensi dan vasodilasi, sehingga aliran darah utero plasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta (Prawirohardjo, 2008).

- **Teori iskemia plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel**
- **Iskemia plasenta dan pembentukan radikal bebas**

Karena kegagalan *remodelling* arteri radialis akan berakibat plasenta mengalami iskemia, yang akan merangsang pembentukan radikal bebas yaitu radikal hidroksil (-OH) yang akan dianggap sebagai toksin. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak juga akan merusak nukleus dan protein sel endotel (Prawirohardjo, 2008).

*Remodelling* pada arteri radialis yang tidak adekuat menyebabkan aliran darah ke uteroplacenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta, dampak ini akan memicu terbentuknya radikal bebas (Herbert, 2008).

- **Disfungsi Sel Endotel**

Saat ini salah satu teori tentang preeklampsia yang sedang berkembang adalah teori disfungsi endotel. Endotel menghasilkan zat-zat penting yang bersifat relaksasi pembuluh darah, seperti nitric oxide (NO) dan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>). Disfungsi endotel adalah suatu keadaan dimana didapatkan adanya ketidakseimbangan antara faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi (Dharma dkk, 2005).

Dengan pemeriksaan histologik, pada lapisan endotel pembuluh darah dari wanita dengan preeklampsia menunjukkan perubahan. Hal ini juga terlihat pada arteri pembuluh darah tali pusat. Penyebab kerusakan ini tidak jelas. Dengan teknik kultur sel endotel vena umbilikalis atau tali pusat dalam studi preeklampsia menyebabkan dikembangkan konsep baru tentang perubahan patogenesis dari preeklampsia secara invitro (Erry, 1999).

Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan kerusakannya keseluruhan struktur sel endotel. Keadaan ini di sebut disfungsi endotel, yang akan menyebabkan terjadinya adalah gangguan metabolisme prostasiklin, yaitu menurunnya produksi prostasiklin, yang merupakan suatu vasodilator kuat, agregasi sel-sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan, agregasi trombosit memproduksi tromboksan yaitu suatu vasokonstriktor kuat, dalam keadaan normal, kadar prostasiklin lebih banyak dari pada tromboksan, sedangkan pada preeklampsia kadar tromboksan lebih banyak dari prostasiklin, sehingga menyebabkan vasokonstriksi yang akan menyebabkan peningkatan tekanan darah, perubahan khas pada sel endotel kapiler glomerulus, peningkatan permeabilitas kapiler, peningkatan produksi bahan-bahan vasopresor, yaitu endotelin. Kadar NO menurun, sedangkan endotelin meningkat, peningkatan faktor koagulasi (Prawirohardjo, 2008).

### **2.1.3.3 Teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin**

Dugaan bahwa faktor imunologik berperan penting terhadap terjadinya preeklampsia primigravida mempunyai risiko lebih besar terjadinya preeklampsia dibandingkan dengan

multigravida, ibu multipara yang kemudian menikah lagi risiko lebih besar terjadi preeklampsia dibandingkan sebelumnya (Prawirohardjo, 2008).

Pada perempuan normal, respon imun tidak menolak adanya hasil konsepsi yang bersifat asing. Hal ini disebabkan adanya human leukocyte antigen protein G (HLA-G), yang dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel natural killer (NK) ibu. HLA-G juga akan mempermudah invasi sel trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu, pada plasenta ibu yang mengalami preeklampsia, terjadi penurunan ekspresi HLA-G, yang akan mengakibatkan terhambatnya invasi trofoblas ke dalam desidua. Kemudian terjadi immune-maladaptation pada preeklampsia (Prawirohardjo, 2008).

Pada plasenta ibu yang mengalami preeklampsia, terjadi penurunan ekspresi HLA-G, yang akan mengakibatkan terhambatnya invasi trofoblas ke dalam desidua, kemungkinan akan terjadi *immune maladaptation* pada preeklampsia (Angsar, 2008).

#### **2.1.3.4 Teori adaptasi kardiovaskular**

Pada kehamilan normal, pembuluh darah refrakter terhadap bahan vasopresor. Refrakter berarti pembuluh darah tidak peka terhadap rangsangan vasopresor, atau dibutuhkan kadar vasopresor yang lebih tinggi untuk menimbulkan respon vasokonstriksi. Refrakter ini terjadi akibat adanya sintesis prostaglandin oleh sel endotel, pada preeklampsia terjadi kehilangan kemampuan refrakter terhadap bahan vasopresor, sehingga pembuluh darah menjadi sangat peka terhadap bahan vasopresor sehingga pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi dan mengakibatkan hipertensi dalam kehamilan (Prawirohardjo, 2008).

#### **2.1.3.5 Teori genetik**

Ada faktor keturunan dan familial dengan model gen tunggal, genotype ibu lebih menentukan terjadinya hipertensi dalam kehamilan secara familial jika

dibandingkan dengan genotype janin. Telah terbukti bahwa pada ibu yang mengalami preeklampsia, 26 persen anak perempuannya akan mengalami preeklampsia pula, sedangkan hanya 8 persen anak menantu mengalami preeklampsia (Prawirohardjo, 2008).

Beberapa bukti menunjukkan peran faktor genetik pada kejadian preeklampsia antara lain : (1) preeklampsia hanya terjadi pada manusia; (2) terdapatnya kecenderungan meningkatnya frekuensi preeklampsia pada anak-anak dari ibu yang menderita preeklampsia (3) kecenderungan meningkatnya frekuensi preeklampsia pada anak dan cucu ibu hamil dengan riwayat preeklampsia dan bukan pada ipar mereka; (4) peran renin-angiotensin-aldosteron sistem (RAAS) (Rukiyah, 2010).

Komplikasi hipertensi pada kehamilan dapat diturunkan pada anak perempuannya sehingga sering terjadi hipertensi sebagai komplikasi kehamilannya. Sifat herediternya adalah resesif sehingga tidak atau jarang terjadi pada menantu perempuannya. Kejadian hipertensi pada kehamilan berikutnya atau kehamilan ketiga akan makin berkurang ( Manuaba, 2007).

#### **2.1.3.6 Teori defisiensi gizi**

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa defisiensi gizi berperan dalam terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Penelitian terakhir membuktikan bahwa konsumsi minyak ikan, dapat menurunkan resiko preeklampsia. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit, dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah (Prawirohardjo, 2008).

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa defisiensi gizi berperan dalam terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Hal ini dibuktikan oleh penelitian pemberian berbagai elemen seperti zinc, kalsium, dan magnesium untuk mencegah preeklampsia. Pada populasi umum yang melakukan diet tinggi buah-buahan dan sayuran yang memiliki aktivitas antioksidan,

seperti tomat, wortel, brokoli, apel, jeruk, alpukat, mengalami penurunan tekanan darah (Cunningham, 2005).

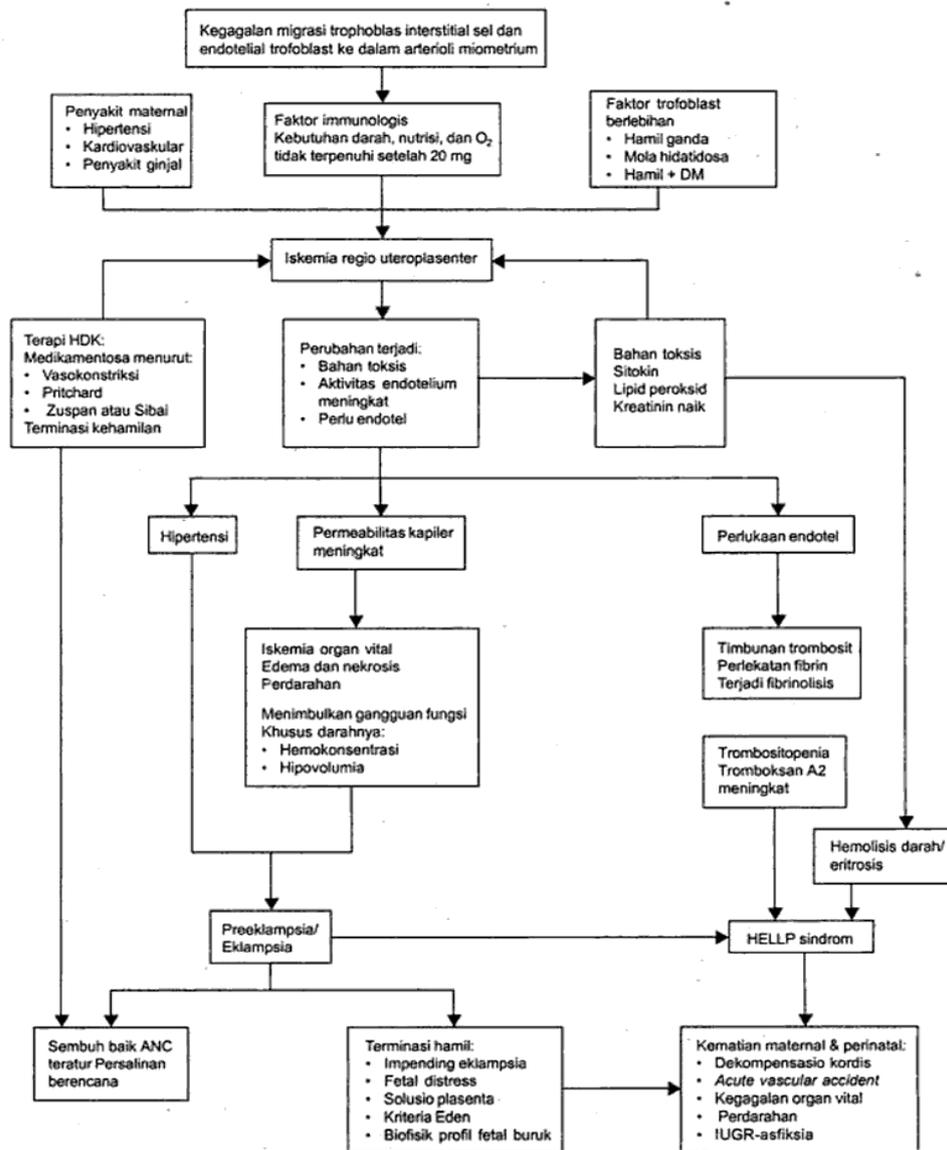
Penelitian terakhir membuktikan bahwa konsumsi minyak ikan, dapat mengurangi risiko preeklampsia. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit, dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah (Angsar MD, 2009).

### **2.1.3.7 Teori stimulus inflamasi**

Teori ini berdasarkan bahwa lepasnya debris trofoblas di dalam sirkulasi darah merupakan ransangan utama terjadinya proses inflamasi. Pada kehamilan normal, pelepasan debris trofoblas masih dalam batas wajar, sehingga reaksi inflamasi juga masih dalam batas wajar. Berbeda dengan proses apoptosis pada preeklampsia, dimana terjadi peningkatan stres oksidatif sehingga produksi debris trofoblas nekrotik trofoblas juga meningkat. Keadaan ini mengakibatkan respon inflamasi yang besar juga. Respon inflamasi akan mengaktivasi sel endotel dan sel makrofag/granulosit yang lebih besar pula, sehingga terjadi reaksi inflamasi sistemik yang menimbulkan gejala-gejala preeklampsia pada ibu (Prawirohardjo, 2008).

### **2.1.4 Patofisiologi preeklampsia**





**Gambar 2.1 Patofisiologi Hipertensi dalam Kehamilan**

Adaptasi fisiologi normal pada kehamilan meliputi peningkatan volume plasma darah, vasodilatasi, penurunan resistensi vaskular sistemik, peningkatan curah jantung dan penurunan tekanan osmotik koloid. Pada preeklampsia, volume plasma yang beredar menurun, sehingga hemokonsentrasi dan peningkatan hematokrit maternal. Perubahan ini membuat perfusi organ maternal menurun, termasuk perfusi ke unit janin uteroplasenta. Vasospasme lebih lanjut menurunkan perfusi organ dengan menghancurkan sel – sel darah merah, sehingga kapasitas oksigen maternal menurun. Vasospasme merupakan sebagian mekanisme dasar tanda dan gejala yang menyertai preeklampsia. Vasospasme merupakan

akibat peningkatan sensitivitas terhadap tekanan peredaran darah, seperti angiotensin II dan kemungkinan suatu ketidakseimbangan antara prostasiklin dan tromboksan A<sub>2</sub>. Selain kerusakan endotel, vasospasme arterial turut menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Keadaan ini meningkatkan edema dan lebih lanjut menurunkan volume intra vaskular, mempredisposisi pasien yang mengalami preeklamsia mudah menderita edema paru (Bobak, 2004).

Pada preeklamsia terjadi spasme pembuluh darah disertai dengan retensi garam dan air. Pada biopsi ginjal ditemukan spasme hebat arteriola 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 kenaikan tekanan perifer agar oksigenasi jaringan dapat dicukupi. Sedangkan kenaikan berat badan dan edema yang disebabkan oleh penimbunan air yang berlebihan dalam ruangan interstisial belum diketahui penyebabnya, mungkin karena retensi air dan garam. Proteinuria dapat disebabkan oleh Vasopasme arteriola sehingga terjadi perubahan glomerulus (Mochtar, 2007)

Pada preeklamsia ada dua tahap perubahan yang mendasari patogenesisnya. Tahap pertama adalah: hipoksia plasenta yang terjadi karena berkurangnya aliran darah dalam arteri spiralis. Hal ini terjadi karena kegagalan invasi sel trofoblas pada dinding arteri spiralis pada awal kehamilan dan awal trimester kedua kehamilan sehingga arteri spiralis tidak dapat melebar dengan sempurna dengan akibat penurunan aliran darah dalam ruangan intervulus diplasenta sehingga terjadilah hipoksia plasenta (Roeshadi 2006).

Roberts (2003) Gangguan perfusi plasenta, banyak penelitian yang mendukung bahwa plasenta merupakan komponen kunci kehamilan preeklamsia. Preeklamsia dapat terjadi tanpa distensi uterus dan fetus. Preeklamsia terjadi pada plasenta yang mengalami penurunan

perfusi. Penurunan perfusi plasenta menyebabkan hipoksia fetal maternal, kemudian menyebabkan terbentuknya radikal bebas dan selanjutnya menghasilkan stress oksidatif.

Lyall (2001) Sindrom Maternal ditemukannya berbagai tanda aktivasi sel endotel. Aktivasi endotel sistemik ini diawali oleh stress oksidatif pada plasenta. Banyak kandidat yang diduga berperan dalam proses ini, antara lain : produk stabil peroksidasi lipid (malondialdehyde), neutrofil atau monosit yang diaktifkan langsung dalam ruang intervilus atau oleh material plasenta yang hipoksia.

### **2.1.5 Manifestasi Klinis Preeklampsia**

Pada preeklampsia terjadi vasokotriksi sehingga menimbulkan gangguan metabolisme endoorgan dan secara umum terjadi perubahan patologi-anatomi (nekrosis, perdarahan, odema). Perubahan patologi-anatomi akibat nekrosis, odema dan perdarahan organ vital akan menambah beratnya manifestasi klinis dari masing-masing organ vital (Manuaba, 2007).

Preeklampsia dapat mengganggu banyak sistem organ, derajat keparahannya tergantung faktor medis atau Obstetri. Gangguan organ pada preeklampsia meliputi :

- **Perubahan pada Plasenta dan uterus**

Menurunnya aliran darah ke plasenta dapat mengakibatkan solution plasenta. Pada hipertensi yang lama akan mengganggu pertumbuhan janin. Pada hipertensi yang terjadi lebih pendek bisa menimbulkan gawat janin sampai kematian janin, dikarenakan kurangnya oksigenasi. Kenaikan tonus uterus dan kepekaan tanpa rangsangan sering didapatkan pada preeklampsia sehingga mudah terjadi partus prematurus

- **Perubahan pada Ginjal**

Kelainan permeabilitas kapiler ekstrasvasi, nekrosis, perdarahan merupakan proses penting terjadinya kerusakan pada ginjal, spasme pembuluh darah mengalami gangguan fungsi filtrasi glomerulus, kapilernya membengkak sehingga endotelialnya menutup

lumen kapiler, tubulus mengalami nekrosis dan fungsinya berkurang, permeabilitas kapiler meningkat sehingga terjadi pengeluaran molekul besar (glomerulopati) sehingga terjadi oligouria sampai anuria, meningkatnya kreatinin.(Manuaba, 2007).

- Perubahan pada Retina

Kelainan yang sering ditemukan pada retina ialah spasmus pada arteriola – arteriola, terutama yang dekat pada diskus optikus. Vena tampak lekuk pada persimpangan dengan arteriola. Dapat terlihat edema pada diskus optikus dan retina. Ablasio retina juga dapat terjadi tetapi komplikasi ini prognosnya baik karena retina akan melekat lagi beberapa minggu post partum. Perdarahan dan eksudat jarang ditemukan pada preeklampsia (Angsar, 2009).

- Perubahan pada Otak.

Resistensi pembuluh darah dalam otak pada hipertensi dalam kehamilan lebih meninggi terutama pada preeklampsia. Pada keadaan berlanjut dapat ditemukan perdarahan (Trijatmo,2005).

- Metabolit air dan elektrolit

Hemokonsentrasi yang menyertai preeklampsia dan eklampsia tidak diketahui sebabnya. Terjadinya pergeseran cairan intravaskuler ke ruang interstisial, diikuti oleh kenaikan hematokrit, protein serum meningkat dan bertambahnya edema menyebabkan volume darah berkurang, viskositas darah meningkat, waktu peredaran darah tepi lebih lama. Aliran darah di berbagai aliran tubuh mengurang dan berakibat hipoksia. Dengan perbaikan keadaan, hemokonsentrasi berkurang sehingga hematokrit dapat dipakai sebagai ukuran tentang perbaikan keadaan penyakit dan tentang berhasilnya pengobatan. Pada penderita preeklampsia tidak dapat mengeluarkan dengan sempurna air dan garam, hal ini disebabkan oleh filtrasi glomerulus menurun dan Renin

angiotensin system meningkat. Jumlah air dan natrium pada penderita preeklampsia lebih banyak daripada wanita hamil normal. (Trijatmo,2005)

- **Kardiovaskuler**

Co menurun, tahanan perifer meningkat tajam, vasokonstriksi menimbulkan berbagai variasi tahanan pembuluh darah perifer, kompensasi jantung harus dapat mengatasi tahanan sehingga dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan O<sub>2</sub>, gambaran klinisnya tergantung dari derajat penyakitnya dapat terjadi variasi tekanan darah dan curah jantung, hipertensi dengan derajat bervariasi tergantung pada tahanan pembuluh darah perifer, dapat terjadi Co tinggi dengan tahanan perifer rendah, Co rendah dengan tahanan perifer tinggi, kompensasi detak jantung maternal bervariasi dan kegagalan kompensasi menimbulkan dekompensasi kardis dengan berbagai gambaran klinisnya (Manuaba, 2007)

- **Klasifikasi preeklampsia**

- **Hipertensi Gestasional**

- TD  $\geq$  140/90 mmHg untuk pertama kali selama kehamilan
- Tidak ada proteinuria
- TD kembali ke normal <12 minggu postpartum
- Diagnosa akhir hanya dapat dibuat postpartum
- Mungkin memperlihatkan tanda – tanda lain preeklampsia, misalnya nyeri epigastrium atau trombositopenia

- **Preeklampsia**

Preeklampsia Ringan :



- TD  $\geq$  140/90 mmHg setelah gestasi 20 minggu.
- Proteinuria  $\geq$  300 mg/24 jam atau  $\geq$  +1 pada dipstick

Preeklampsia Berat :

- TD  $\geq$  160/100 mmHg
- Proteinuria 2,0 g/24 jam atau  $\geq$  +3 pada dipstick

Diperberat oleh hasil pemeriksaan :

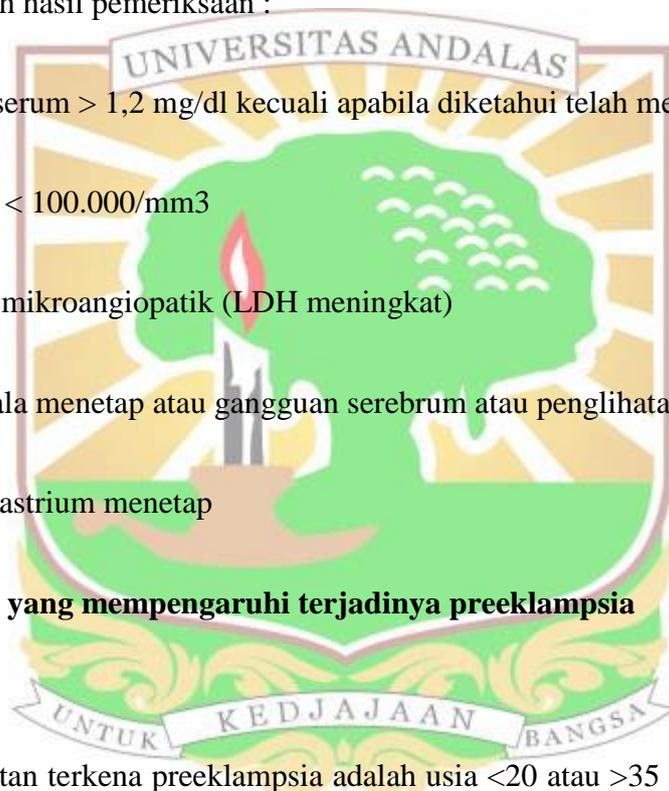
- Kreatinin serum  $>$  1,2 mg/dl kecuali apabila diketahui telah meningkat sebelumnya.
- Trombosit  $<$  100.000/mm<sup>3</sup>
- Hemolisis mikroangiopatik (LDH meningkat)
- Nyeri kepala menetap atau gangguan serebrum atau penglihatan lainnya
- Nyeri epigastrium menetap

- **Faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya preeklampsia**

- **Usia**

Usia yang rentan terkena preeklampsia adalah usia  $<$ 20 atau  $>$ 35 tahun. Pada usia  $<$  20 tahun, keadaan alat reproduksi belum siap untuk menerima kehamilan. Hal ini akan meningkatkan terjadinya keracunan kehamilan dalam bentuk preeklampsia dan eklampsia. Sedangkan pada usia 35 tahun atau lebih disebabkan karena terjadinya perubahan pada jaringan alat-alat kandungan dan jalan lahir tidak lentur lagi (Bobak, 2004).

- **Paritas**



Menurut Manuaba (1999) paritas atau para adalah wanita yang pernah melahirkan dan di bagi menjadi beberapa istilah yaitu: 1) Primipara adalah seorang wanita yang pernah melahirkan janin untuk pertama kali, 2) Multipara adalah seorang wanita yang telah melahirkan janin lebih dari satu kali. Faktor yang memepengaruhi frekuensi preeklampsia primigravida lebih tinggi bila dibandingkan dengan multigravida, terutama pada primigravida muda.

- **Riwayat preeklampsia**

Preeklampsia merupakan penyakit yang diturunkan, penyakit ini lebih sering ditemukan pada anak wanita dari ibu penderita preeklampsia atau mempunyai riwayat preeklampsia dalam keluarga (Manuaba, 2007).

- **Riwayat hipertensi**

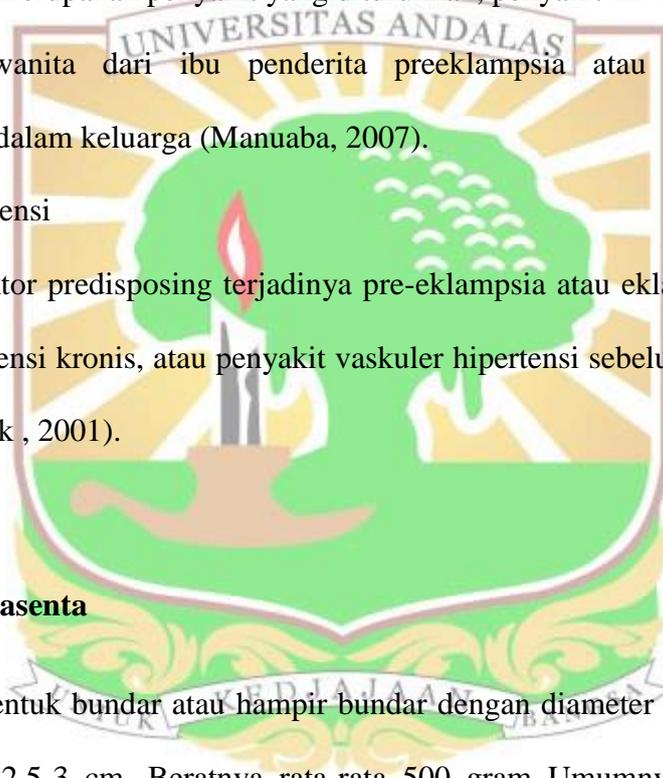
Salah satu faktor predisposing terjadinya pre-eklampsia atau eklampsia adalah adanya riwayat hipertensi kronis, atau penyakit vaskuler hipertensi sebelumnya, atau hipertensi esensial (Derek , 2001).

- **Plasenta**

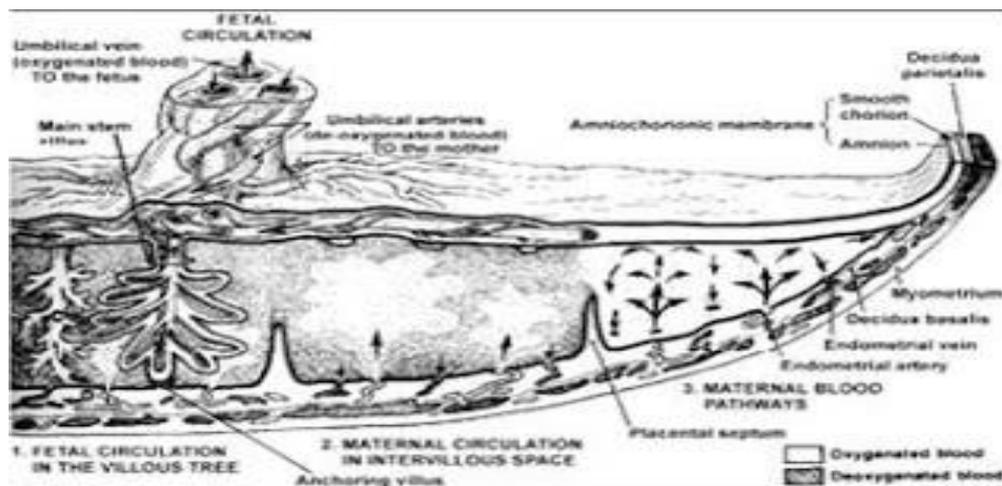
- **Pengertian plasenta**

Plasenta berbentuk bundar atau hampir bundar dengan diameter 15 sampai 20 cm dan tebal lebih kurang 2,5-3 cm. Beratnya rata-rata 500 gram Umumnya plasenta berbentuk lengkap pada kehamilan lebih kurang 16 minggu dengan ruang amnion telah berisi seluruh kavum uteri. Letak plasenta umumnya di depan atau di belakang uterus ke arah fundus uteri. Plasenta sebagian besar berasal dari bagian janin yaitu vili korialis yang berasal dari korion dan sebagian kecil dari bagian ibu yang berasal dari desidua basalis (Cunningham, 2006)

Plasenta merupakan sorgan yang berasal dari lapisan tropoblas pada ovum. Tropoblas terdiri dari 2 lapis yaitu : bagian dalam sitotropoblas dan bagian luar sinsitiotropoblas. Sel



tropoblas awal kehamilan disebut sebagai vili primer, kemudian berkembang menjadi skunder dan tersier pada trimester akhir. Pada bagian dasar sel tropoblas akan menebal yang disebut yang disebut korion frondosum yang berkembang menjadi plasenta. Sedangkan bagian luar yang menghadap ke kavum uteri di sebut *korion leave* yang diliputi oleh desidua kapularis, Desidua yang menjadi tempat implantasi plasenta disebut desidua basalis (Manuaba, 2007).



**Gambar 2.2 Struktur Plasenta**

- **Fungsi plasenta**
- Difusi bahan makanan
- Ekskresi hormon
- Respirasi janin, tempat pertukaran O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub> antara fetus dan ibu
- Membentuk hormon
- Menyalurkan berbagai antibodi dari ibu ke janin
- Metabolisme

- **Pembentukan Plasenta**
- **Pembentukan plasenta pada kehamilan normal**

Pembentukan plasenta pada kehamilan normal, diawali dengan adanya invasi sitotrofoblas ke arteri spiralis di segmen desidua yang selanjutnya akan mencapai hingga miometrium (Thorburn dkk, 1994).

Sitotrofoblas ini menginvasi arteri spiralis maternal, menggantikan endoteliumnya dan menghancurkan struktur elastis dan muscular bagian medial dinding pembuluh darah. Selanjutnya arteri spiralis mengalami remodeling dan dinding arteri akan digantikan dengan materi fibrinoid. Pada minggu ke 6-8 kehamilan proses perubahan pembuluh darah ini terjadi secara lengkap di segmen desidua (Reynolds, 2001).

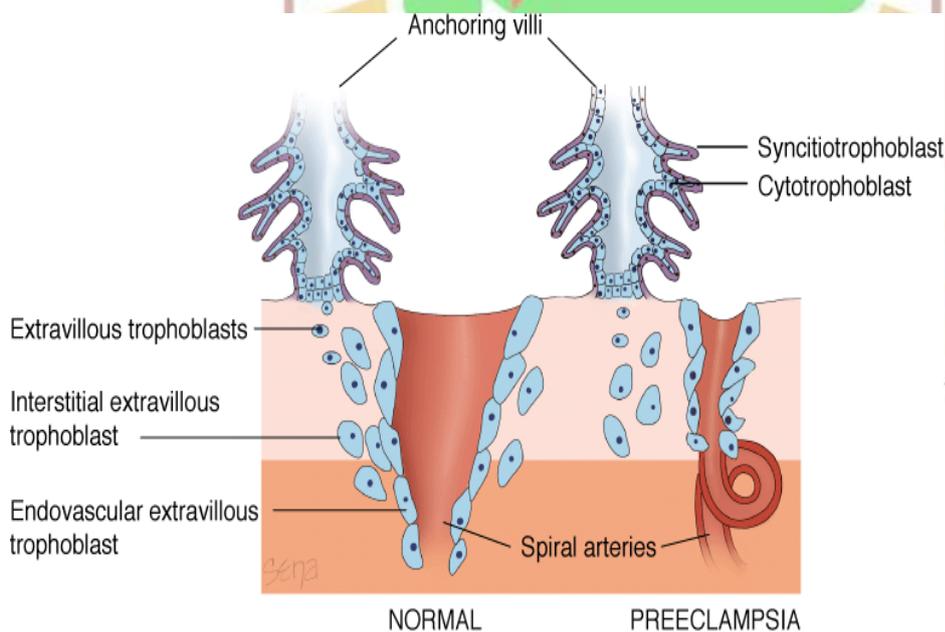
Pada minggu ke 14-16 kehamilan terjadi invasi trofoblas endovaskular gelombang kedua. Pada saat ini invasi meluas sampai ke lumen arteri spiralis sampai ke percabangan dari arteri radialis yang berada di bagian miometrium. Pada akhir proses plasentasi, arteri spiralis maternal memiliki diameter arteri yang mengalami peningkatan dan tidak mengandung komponen muscular, pembuluh darah yang telah mengalami remodeling menjadi pembuluh darah utero plasenta ini dapat berdilatasi secara pasif untuk mengkompensasi peningkatan aliran darah yang besar selama kehamilan (Reynolds, 2001).

- **Pembentukan plasenta pada kehamilan dengan preeklampsia**

Pada preeklampsia, proses plasentasi tersebut tidak berjalan sebagaimana mestinya, oleh karena disebabkan tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel-sel trofoblas dan pada arteri spiralis yang mengalami invasi, terjadi tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap ke dua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spiralis yang

berada dalam miometrium tetap mempunyai dinding muskulo-elastik yang reaktif yang berarti masih terdapat resistensi vaskuler (Camille, 2011).

Disamping itu juga terjadi arterosclerosis akut (lesi seperti atherosclerosis) pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteri bertambah kecil atau bahkan mengalami obliterasi. Hal ini akan menyebabkan penurunan aliran darah ke plasenta dan berhubungan dengan luasnya daerah infark pada plasenta. Pada preeklampsia, adanya daerah pada arteri spiralis yang memiliki resistensi vaskular disebabkan oleh karena kegagalan invasi trofoblas ke arteri spiralis pada tahap ke dua. Akibatnya terjadi gangguan aliran darah di daerah intervilli yang menyebabkan penurunan perfusi darah ke plasenta. Hal ini dapat menimbulkan iskemik dan hipoksia di plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan bayi intra uterin hingga kematian bayi (Camille, 2011).



Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: *Williams Obstetrics, 23rd Edition*: <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Gambar 2.3 Perbandingan arteri spiralis pada wanita hamil normal dan wanita yang mengalami preeklampsia**

- **Fungsi plasenta pada sistem sirkulasi**

- **Pada kehamilan normal**

Darah fetal ditransport ke plasenta melalui dua arteri hipogastik, dimana akan menjadi dua arteri umbilicus yang membawa darah *deoxygenasi*, setelah mencapai plasenta darah akan terbagi-bagi yang selanjutnya akan mencapai seluruh area plasenta. Aliran darah arteri mengalir ke intervulus masuk ke dalam arteriola yang lebih kecil dan terakhir ke dalam kapiler diantara vili. Aliran kapiler ini masuk ke dalam venula yang akan bergabung dengan vena yang pada akhirnya membentuk vena umbilikus tunggal (Greger, 1996).

Dengan menggunakan dopler USG aliran darah umbilikus dapat dihitung 20-100 ml/menit pada kehamilan 22 minggu, selanjutnya meningkat menjadi 300 ml/menit mendekati kehamilan cukup bulan atau mencapai kira-kira 50% *cardiac output* fetal. Peningkatan secara absolute aliran darah umbilikus selama kehamilan ini, adalah akibat meningkatnya konduktan plasenta, juga karena adanya pertumbuhan yang cepat pada plasenta dan membesarnya diameter vaskuler pada awal pertumbuhan (Greger, 1996).

Hasil dari penelitian dengan perfusi kotiledon plasenta manusia, didapatkan data bahwa terdapat vasoaktif yang dihasilkan secara lokal seperti tromboksan dan prostasiklin. Tromboksan mempunyai efek vasokonstriksi dan prostasiklin mempunyai efek vasodilator, dimana kedua substansi ini merupakan golongan prostanoid yang berperan dalam pengaturan aliran darah fetal (Greger, 1996).

#### **2.2.4.2 Pada kehamilan dengan preeklampsia**

Pada preeklampsia terjadi kegagalan dalam proses plasetansi, invasi tropoblas hanya terjadi di arteri spiralis bagian desidua dan tidak mencapai miometrium. Arteri spiralis dibagian miometrium tetap mempertahankan dinding pembuluh darah yang memiliki jaringan

muskuloelastik. Akibatnya pembuluh darah tidak mampu berdilatasi dan masih masih dapat berkonstriksi (Alexander, 2001).

Dengan menggunakan dopler USG, didapatkan aliran darah ke utero plasenta menurun sampai 50%-70%. Penurunan perpusi darah melalui arteri spiralis di desidua menyebabkan terjadinya hipoksia. Hipoksia yang terjadi di plasenta fetalis mengakibatkan gangguan pada arteri plasenta fetalis, gangguan pada pembuluh darah (disfungsi endotel) ini akan menyebabkan reaksi beruntun yang menyebabkan vasokonstriksi menjadi semakin kuat, akibatnya aliran darah dan nutrisi ke fetus berkurang sehingga dapat menyebabkan pertumbuhan intra uterin yang terhambat dan plasenta yang mengalami iskemia terjadinya perubahan pada sirkulasi maternal (Blum dkk, 2003).

- **Homosistein**

Homosistein (Hcy) adalah asam amino yang sulfur, yang tidak menyatu kedalam protein tetapi merupakan bentuk intermediet metabolisme pada konversi dari asam amino metionin kesistein atau pada remetilasi kebentuk metionin ( Bock, 2007 ). Metionin merupakan asam amino esensial yang didapat dari makanan ( diet protein ) ( Blom & Smulders, 2011; Wierzbicki, 2007 ). Konsentrasi homosistein pada plasma normal adalah 5-15  $\mu\text{mol/L}$  dengan nilai rata-rata 10  $\mu\text{mol/L}$  ( Laksmna, 2006).

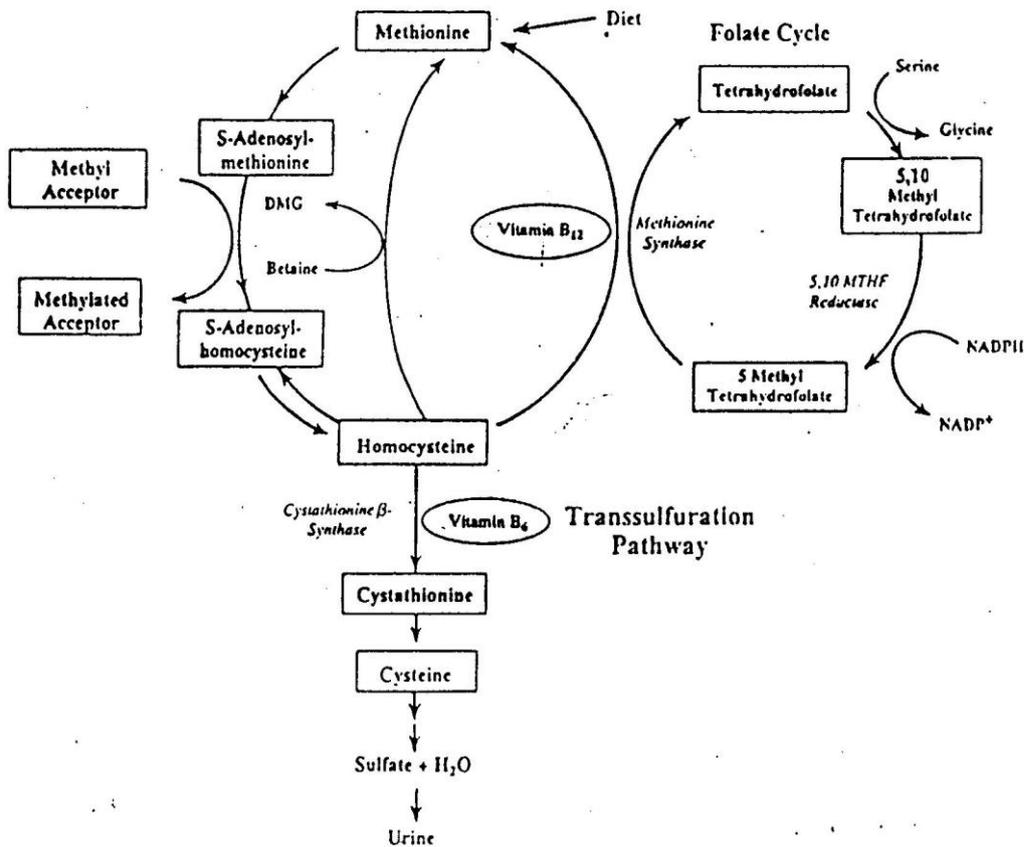
### 2.3.1 Metabolisme

Homosistein bukan merupakan konstituen diet normal. Satu-satunya sumber homosistein adalah metionin yaitu suatu asam amino esensial yang mengandung sulfur yang di peroleh melalui asupan protein. Biosintesis metionin akan menghasilkan produk antara asam folat, vitamin B6 dan B12 serta aktivitas berbagai enzim yang berperan pada jalur metabolismenya.

Tahap pertama metabolisme homosistein adalah pembentukan S-adenosil metionin (Gambar 2) yang merupakan donor metil terpenting pada reaksi transmetilasi. S-adenosilmetinin, selanjutnya mengalami demetilasi membentuk S-adenosil homosistein, yang kemudian dihidrolisis menjadi adenosin dan homosistein. Homosistein selanjutnya memasuki jalur transsulfurasi atau jalur remetilasi. Sekitar 50% homosistein yang memasuki transsulfurasi, secara irrevesibel berikatan dengan serin melalui pengaruh enzim sistasionin  $\beta$ -sintase, untuk membentuk sistasionin. Sistasionin ini selanjutnya di metabolisme menjadi sistein dan  $\alpha$ -ketobutirat melalui pengaruh  $\gamma$ -sistasionase. Sistein yang terbentuk dari homosistein ini akhirnya di rubah menjadi sulfat dan di ekskresikan ke dalam urin.

Pada jalur remetilasi, homosistein akan mengalami daur ulang menjadi metionin melalui 2 reaksi yang berbeda. Reaksi pertama memerlukan enzim 5-metil tetra hidrofolat homosistein- metiltransferase (metionin sintase). Untuk aktivitas enzim ini dibutuhkan metikobalamin sebagai kofaktor dan metil





Gambar

## 2.4 : Siklus metionin dan Jalur metabolisme homosistein.

DMG : dimeltoglisin,

MTHF : metilentetrahidrofolat

NADP : nikotinamid adenin dinukleotin fosfat

NADPH: nikotinamid adenin dinukleotid fosfat hidrogenase.

Metil tetrahidrofolat di bentuk dari tetrahidrofolat oleh pengaruh enzim metiltetrahidrofolat reduktase (MTHFR). Reaksi ini terjadi di semua jaringan. Jalur kedua dikatalisir oleh enzim betain- homosistein metil transferase. Reaksi dengan betain ini terutama terbatas dalam hati, namun Mc Keever seperti di kutip Ueland menyatakan bahwa reaksi ini juga terjadi di ginjal proses daur ulang serta penyimpanan homosistein akan menjamin penyediaan metionin yang cukup.

Pada keadaan kelebihan metionin, dimanfaatkan jalur transsulfurasi dengan meningkatkan regulasi sistationin–sintase dan mengurangi regulasi jalur remetilasi, sedangkan bila terdapat defisiensi metionin dimanfaatkan menjadi jalur remetilasi. Dalam keadaan normal kadar homosistein darah puasa relatif sangat sedikit, kadarnya antara 5 – 15 umol/L. Besarnya kadar homosistein ini di kompartemen ekstrasel ditentukan oleh beberapa hal yaitu pembentukannya di dalam sel, metabolisme dan akskresinya. Bila produksi homosistein intrasel melebihi kapasitas metabolisme maka homosistein akan dilepaskan ke ruangan ekstra sel, sebaliknya bila produksi berkurang maka pelepasan dari sel akan berkurang. Keadaan ini membantu mempertahankan agar kandungan homosistein intra sel tetap rendah. Jadi kadar homosistein dalam cairan ekstra sel seperti plasma dan urin sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara produksi dengan penggunaannya. Keseimbangan ini dapat terganggu pada keadaan-keadaan tertentu seperti gangguan aktivitas enzim atau akibat jumlah kofaktor yang berperan dalam metabolismenya berkurang. Pengukuran kadar homosistein selanjutnya digunakan sebagai pertanda untuk berbagai penyakit pada manusia.

Sekitar 70%-80% homosistein berikat dengan protein terutama albumin, melalui rangkaian disulfide dan sisanya merupakan homosistein yang tidak terikat protein yang bergabung sesamanya membentuk dimer atau berikatan dengan sistein membentuk di sulfide campuran sistein dan homosistein. Hanya sejumlah kecil (sekitar 1%) homosistein bentuk bebas di temukan dalam sirkulasi.

### **2.3.2 Hiperhomosisteinemia**

Kadar homosistein plasma di atur oleh sejumlah enzim, tersedianya kofaktor – kofaktor dan kosubtrat khusus yang diperlukan dalam metabolisme. Meningkatnya kadar homosistein dalam darah melebihi kadar normal di sebut sebagai hiper homosistein. Adanya hiper homositenemia menunjukkan bahwa telah terjadi gangguan pada salah satu jalur

metabolisme, sehingga terjadi pengelepasan yang berlebihan ke dalam darah akibat penumpukan di dalam sel.

Peningkatan kadar homosistein plasma bervariasi tergantung pada jalur mana dari metabolisme yang mengalami gangguan. Klasifikasi hiper homosistein ringan bila kadar homosistein plasma antara 30 – 100  $\mu\text{mol/L}$  dan hiper homosisteinemia berat bila kadarnya lebih dari 100  $\mu\text{mol/L}$ . Hiper homosisteinemia ringan sampai sedang selain disebabkan oleh defek genetik juga oleh kelainan di dapat atau kombinasi keduanya. Defek genetik biasanya menyebabkan hiper homosisteinemia sedang, yang sekitar 50% disebabkan berkurangnya aktivitas enzim akibat defisiensi sistationin  $\beta$ -sintase atau metil tetrahidrofolat reduktase yang heterozigot. Prevalensi kelainan ini dalam masyarakat sekitar 0,4% - 1,5%.

Hiper homosisteinemia di dapat antara lain disebabkan oleh defisiensi asam folat, vitamin B6 dan B12 serta insufisiensi ginjal kronik. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Selhub seperti yang dikutip Welch, yang menemukan 2/3 dari kasus yang diteliti mempunyai kadar satu atau lebih vitamin B yang tidak adekuat

Selain vitamin, berbagai obat yang mempengaruhi metabolisme asam folat. Vitamin B6 dan B12 juga dapat menyebabkan terjadinya hiper homosisteinemia sedang, seperti *methotrexate*, *anti convulsan*, *nitrous oxide* dan *theophylline*. Wanita hamil dan wanita yang mengkonsumsi obat kontrasepsi oral yang mengandung estrogen mempunyai kadar homosistein lebih rendah dari wanita yang tidak hamil dan tidak mengkonsumsi obat kontrasepsi.

Hiper homosisteinemia berat terutama disebabkan oleh suatu kelainan metabolisme bawaan berupa defisiensi enzim sistationin  $\beta$ -sintase dan metil tetra hidrofolat reduktase homozigot. Bentuk klasik adalah defisiensi sistationin  $\beta$ -sintase yang ditandai oleh kadar homosistein total plasma puasa yang relatif sangat tinggi hingga mencapai kadar 400  $\mu\text{mol/L}$ .

prevalensi kelainan ini dalam masyarakat sekitar 1 : 200.000-1 : 350.000 kelahiran. Penderita yang mengalami kelainan ini memperlihatkan sindroma homosistinuria dengan karakteristik berupa retardasi mental, lensa ektopik, skeletal yang abnormal, penyakit vaskuler dini dan trombo emboli. Komplikasi trombo emboli biasanya terjadi pada usia muda dan berakibat fatal. Dari penelitian yang dilakukan Mudd seperti yang dikutip oleh Welch ternyata 50% penderita homosistinuria yang tidak mendapat pengobatan akan mengalami tromboemboli sebelum usia 30 tahun dengan angka kematian sekitar 20%.

Faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan hiper homosisteinemia antara lain pertambahan usia, jenis kelamin di mana pria mempunyai kadar homosistein yang lebih tinggi, masa menopause, kegemasan, penurunan fungsi ginjal dan berbagai jenis obat. Terdapat korelasi positif antara homosistein plasma puasa dengan kreatinin serum, namun mekanismenya tidak jelas. Hal ini dipengaruhi oleh arteriosklerosis renovaskuler atau faktor-faktor per-renal. Pada gagal ginjal kronik kadar homosistein plasma dapat meningkat hingga 2 – 4 kali nilai normal dengan penurunan sementara setelah dilakukan dialisis. Pada gagal ginjal, peningkatan kadar homosistein lebih disebabkan oleh kegagalan metabolisme dari pada kegagalan ekskresi.

### **2.3.3 Patofisiologi Homosistein**

Penelitian secara klinik dan eksperimen menunjukkan bahwa kadar homosistein yang tinggi cenderung untuk memberikan respon aterogenik yang menimbulkan terjadinya trombosis. Mekanisme dari keadaan ini belum sepenuhnya dapat diketahui, namun beberapa mekanisme yang mungkin berperan telah dapat diidentifikasi.

#### **2.3.3.1 Efek terhadap endotel**

##### **In vitro**

Beberapa peneliti telah menguji pengaruh homosistein terhadap pertumbuhan sel-sel endotel pada jaringan yang di kultur. Hasil dari penelitian tersebut membuktikan bahwa homosistein dapat memberikan efek sitotoksik langsung terhadap endotel sehingga terjadi kerusakan dan gangguan terhadap endotel.<sup>(5)</sup> Dari penelitian secara in vitro tampak bahwa untuk terjadinya kerusakan endotel oleh homosistein diperlukan adanya copper dan oksigen. Menurut Starkebaum dan Harlan, copper dapat menyebabkan terjadinya oksidasi homosistein yang selanjutnya akan menghasilkan hydrogen peroksida. Hydrogen peroksida menyebabkan trauma langsung sel endotel serta mengurangi pelepasan nitrik oksida yang merupakan mediator utama vasodilatasi pembuluh darah. Sehingga dengan adanya copper, sel-sel endotel yang terpapar dengan homosistein akan mengalami lisis. Ini menunjukkan bahwa hydrogen peroksida bertanggung-jawab akan efek toksik terhadap sel-sel endotel.

#### **In vivo**

Pada penelitian yang dilakukan oleh Harker terhadap Baboon dengan menyuntikan L-homosistein selama 5 hari, terlihat adanya bercak deskuamasi pada endotel pembuluh darah di sertai berkurangnya masa hidup trombosit. Mereka juga mendukung pendapat bahwa thrombus arteri akibat trauma endotel yang terjadi pada penderita-penderita homosistinuria disebabkan oleh pengaruh homosistein yang terus-menerus, sehingga menyebabkan terjadinya aterogenesis dan meningkat konsumsi trombosit. Semakin tinggi kadar homosistein maka kerusakan endotel akan semakin berat. Homosistein juga dapat merangsang proliferasi sel otot polos endotel. Semua keadaan ini tergantung dari kadar homosistein dan lamanya paparan.

#### **2.3.3.2 Pengaruh terhadap trombosit**

Beberapa peneliti melaporkan bahwa homosistein akan meningkatkan daya lekat dan agregasi trombosit. Peneliti lain yang melakukan observasi terhadap binatang percobaan menemukan gangguan pada masa hidup trombosit. Kelainan ini juga ditemukan pada

penderita defisiensi sistationin  $\beta$ -sintase. Greaber seperti yang di kutip Mayer menyatakan bahwa homosistein meningkatkan metabolisme asam arakidonat trombisit normal, sehingga terjadi peningkatan trobokson A2, akibatnya akan terjadi akumulasi yang berlebihan dari agregator trombosit yang memungkinkan untuk terjadinya trombisit.

### **2.3.3.3 Pengaruh terhadap pembekuan darah.**

Homosistein kemungkinan mempengaruhi beberapa faktor – faktor yang terlibat dalam cascade pembekuan darah, seperti menurunkan aktivitas anti trombin. Selain itu homosistein juga menghambat aktivitas kofaktor trombodulin dan aktivasi protein C, meningkat aktivitas faktor V dan faktor XII, mengganggu sekresi faktor Von Willebrand oleh endotel dan mengurangi sintesis prostasiklin. Menurut pengalaman seperti di kutip Mayer, karena prostasiklin merupakan inhibitor yang penting terhadap agregasi trombosit maka dengan berkurangnya sintesis prostasiklin akan menyebabkan terjadinya trombosis, namun hasil-hasil ini masih di pertentangkan. Akibat peningkatan homosistein juga dapat menyebabkan terjadinya gangguan sintesis DNA sel-sel endotel.

### **2.4.4 Homosistein pada kehamilan normal dan preeklamsi**

Kadar serum homositein maternal turun pada kehamilan normal. Penurunan plasma *tHcy* dimulai pada awal trimester pertama dan mencapai titik nadir pada trimester kedua ( megahed & Taher, 2005; saha et al, 2009 ). Hal ini disebabkan oleh respon fisiologi terhadap kehamilan, peningkatan estrogen, hemodilusi karena peningkatan volume plasma atau peningkatan permintaan metionin oleh ibu dan janin ( Ingec, et al, 2005)

Kortisol dan estrogen menyebabkan peningkatan enzim *Hcy-methyltransferase* pada hepar dan metionin sintase pada ginjal yang menghasikan peningkatan remetilasi dari homositein menjadi metionin ( Isber, 2006; laksamana, 2006 ). Penelitian ini menemukan bahwa perbedaan kadar *tHcy* antara vena umbilikalis dengan darah arteri, mengindikasikan

metabolisme dan *uptake* homosistein janin . penemuan ini konsisten dengan peningkatan aktifitas enzim metionin sintase. Pada hati janin, tidak ada aktivitas enzim sintationase yang terdeteksi dan aktivitas enzim sistation sintase hanya 20% dari kadar dewasa. Hal ini mengindikasikan bahwa transmetilasi lebih aktif dari pada transulfurasi pada janin (Tamura & Picciano, 2006)

Peningkatan konsentrasi homosistein berhubungan dengan disfungsi endotel yang menjadi pusat patofisiologi preeklamsi ( Haque et, 2008 ). Peningkatan plasma homosistein terjadi pada 20-30% wanita dengan preeklamsi ( Rodrigo et al, 2005 ). Pada wanita dengan preeklamsia, konsentrasi homosistein meningkat selama kehamilan ( Tamura & Picciano, 2006 ) dan post Partum ( Isber, 2006 ). Plasma tHcy tidak meningkat sebelum gejala klinis preeklamsi muncul, tetapi terjadi peningkatan yang sangat cepat sekali saat timbul gejala. Peningkatan tHcy saat kehamilan 15 minggu berhubungan dengan peningkatan resiko preeklamsi ( Tamura & Picciano, 2006 )

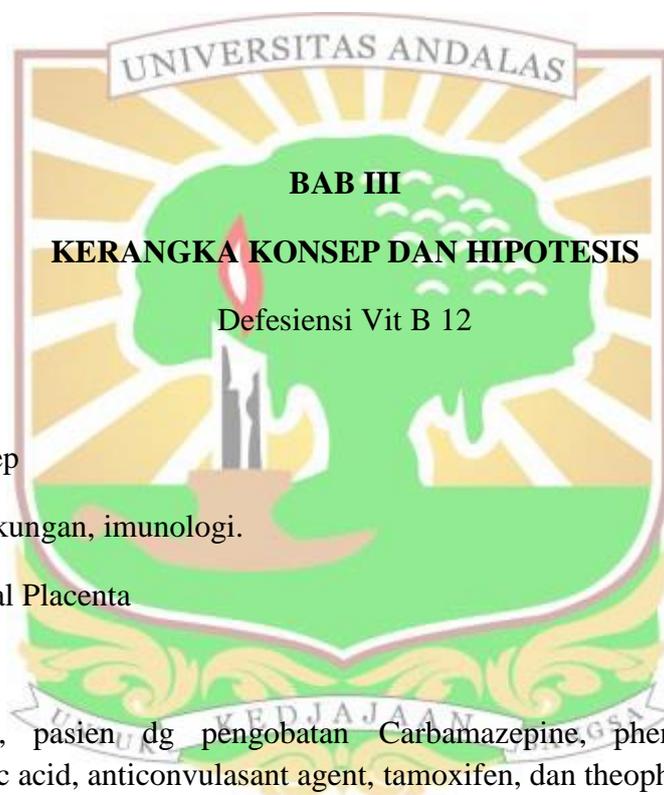
- **Fungsi Vitamin B12**

Vitamin B12 adalah vitamin yang larut dalam air yang secara alami ada di beberapa makanan. Vitamin B12 disebut juga kobalamin karena mengandung mineral kobalt yaitu mineral esensial yang hanya ada pada vitamin ini. *Methylcobalamin* dan *5-deoxyadenosylcobalamin* adalah bentuk aktif vitamin B12 dalam metabolisme tubuh manusia. Dibandingkan jenis vitamin B lainnya, kebutuhan tubuh kita akan vitamin B12 kecil sekali rata-rata hanya 2,4 - 3 µg per hari. Walaupun dibutuhkan dalam jumlah sedikit Vitamin B12 penting untuk pembentukan sel darah merah, fungsi neurologis, dan sintesis DNA. Fungsi Vitamin B12 sebagai kofaktor untuk metionin sintase dan *L-methylmalonyl-CoA mutase*. Metionin synthase mengkatalisis konversi homosistein menjadi metionin. Metionin diperlukan untuk pembentukan S-adenosylmethionine, metil donor universal untuk hampir

100 substrat yang berbeda, termasuk DNA, RNA, hormon, protein, dan lipid. L-methylmalonyl-CoA mutase mengkonversi L-methylmalonyl-CoA ke suksinil-CoA dalam degradasi propionat .reaksi biokimia penting dalam metabolisme lemak dan protein. Suksinil-CoA juga diperlukan untuk sintesis hemoglobin. Vitamin B12 memiliki struktur molekul yang sangat kompleks. Selain *cobalt*, kobalamin juga mengandung karbon, oksigen, fosfor, dan nitrogen. Vitamin B12 termasuk tahan panas, tetapi peka terhadap larutan asam (acid) atau basa yang dipanaskan, cahaya, oksigen, dan sejumlah logam berat. Vitamin B12 pertama kali digunakan pada tahun 1926 untuk mengobati penyakit sejenis anemia yang dapat merusak saraf-saraf otak (pernicious anemia). Penyerapan Vitamin B12 membutuhkan cairan asam lambung, kalsium, dan hormon tiroid.. Konsentrasi Vitamin B12 paling tinggi terdapat pada semua jaringan organ metabolik aktif seperti liver, jantung, ginjal, pankreas, otak, testis, darah, dan tulang sumsum.

- **Defisiensi Vitamin B12**

Defisiensi vitamin B12 hampir sama dengan asam folat yaitu menyebabkan anemia makrositik. Manifestasi defisiensi vitamin B12 terjadi pada tahap awal dengan konsentrasi serum yang rendah kemudian ada indikasi transcobalamin II yang rendah, pada tahap berikutnya konsentrasi vitamin dalam sel yang rendah dan selanjutnya defisiensi secara biokimia dengan terjadinya penurunan sintesis DNA. (Groff, et al, 2005). Anemia perniosa yang disertai rasa letih yang parah merupakan akibat dari defisiensi vitamin B12. Vitamin B12 ini sangat penting dalam pembentukan RBC (*Red Blood Cell*). Di negara berkembang prevalensi defisiensi vitamin B12 ditemukan pada semua umur. Hal ini disebabkan intake makanan yang rendah (Ramakrishnan, 2001).



Homosistein

3.1 Kerangka Konsep

Faktor genetik, lingkungan, imunologi.

Implantasi Abnormal Placenta

Merokok, Alkohol, pasien dg pengobatan Carbamazepine, phenitoin, 6-az-auridine, xanthoperin, antifilic acid, anticonvulsant agent, tamoxifen, dan theophiline

ROS

NO

Perfusi Placenta

- Vit B6 ↓, Asam Folat ↓
- Kelainan Genetik  
( MTHFR, MS, CBS )

Stres Oksidatif

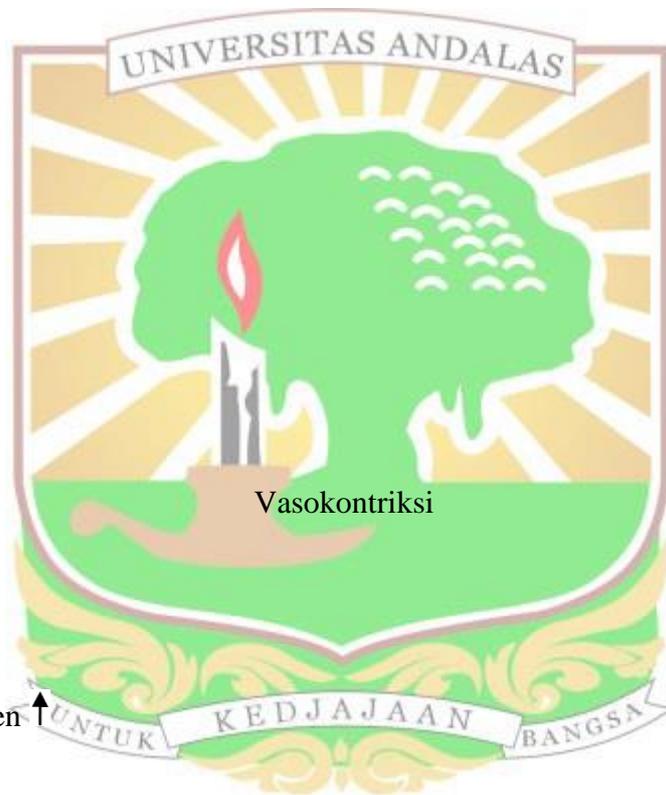
Iskemik Placenta

Kebocoran Vaskular

Disfungsi Endotel

Soluble Factor :

- sFlt<sub>1</sub> , sEng ↑
- VEGF , PlGF ↓



Aktifitas Koagulasi

Kortisol dan Estrogen ↑

Edema, Proteinuria, Glomerular, Endoteliosis

Hipertensi

Trombositopenia

Hcy-Methyl tranferase ↑

Kebutuhan metionin ↑

Preeklamsia

Remetilasi Hcy ↑

Normotensi



Gambar 3.1 Kerangka konsep hubungan Vit B12 dengan Homosistein pada preeklamsia dan kehamilan normal

= Diteliti

Keterangan Gambar

Dalam keadaan fisiologis kadar homosistein yang meningkat akan dikonversi menjadi metioni melalui jalur remetilasi. Pada keadaan defisiensi Vit B12, Asam Folat, Vit B6 atau kelainan genetik yang berkaitan dengan enzim MTHFR, MS, atau CBS, Serta merokok, Mengonsumsi Alkohol dan obat-obat yang mempengaruhi homosistein (*Carbamazepine, phenitoin, 6-az-auridine, xanthoperin, antifilic acid, anticonvulasant agent, tamoxifen, dan theophiline*) dapat mempengaruhi kadar Homosistein, Homosistein yang meningkat akan mengakibatkan peningkatan ROS. Peningkatan ROS ini akan berpengaruh pada endotel sehingga menimbulkan cedera pada sel endotel. Cedera sel endotel mengakibatkan berkurangnya produksi NO yang menyebabkan stress oksidatif sehingga timbul disfungsi endotel.

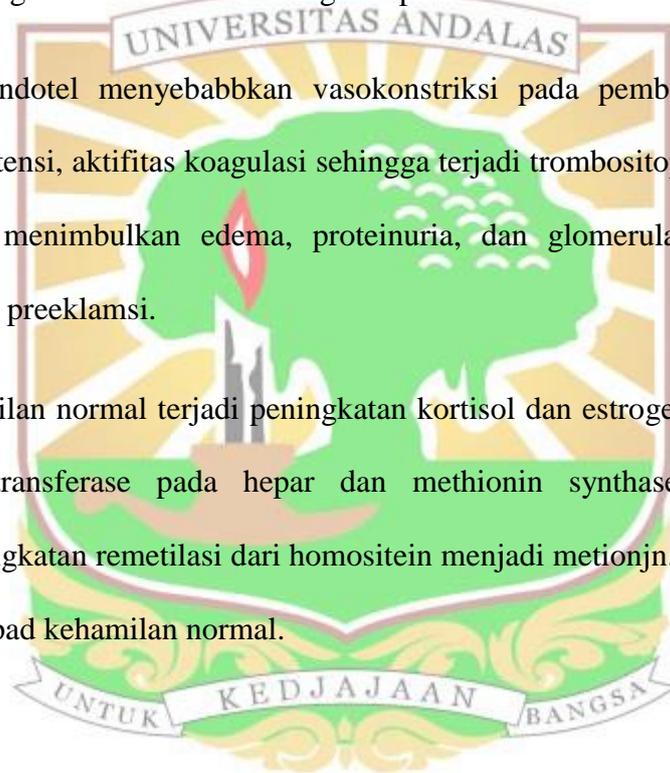
Faktor lingkungan, genetik dan lain-lain merupakan faktor predisposisi preeklamsi menyebabkan kerusakan placenta berupa implantasi abnormal placenta. Salah satu factor lain yang berhubungan dengan implantasi abnormal placenta adalah nutrisi vit B12. Defisiensi vit B12 berhubungan dengan gangguan perkembangan dan implantasi placenta. Keadaan ini menimbulkan penurunan perfungsi placenta selanjutnya terjadi iskemik placenta. Pada saat terjadi iskemik placenta maka placenta melepaskan sejumlah factor yang dapat larut dalam sirkulasi maternal seperti peningkatan sFlt dan sEng penurunan VEGF dan PlGF. Factor ini menyebabkan disfungsi endotel bersama dengan hiperhomosistemia.

Disfungsi endotel menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah sehingga menimbulkan hipertensi, aktifitas koagulasi sehingga terjadi trombositopenia, dan kebocoran vascular sehingga menimbulkan edema, proteinuria, dan glomerular endoteliosis, yang merupakan sindrom preeklamsi.

Pada kehamilan normal terjadi peningkatan kortisol dan estrogen yang menyebabkan enzim Hcy-methytransferase pada hepar dan methionin synthase pada ginjal yang menghasilkan peningkatan remetilasi dari homositein menjadi metionjn. Oleh karena itu kada homositein rendah pad kehamilan normal.

### 3.2 Hipotesis

Terdapat hubungan kadar vit B12 plasma dan kadar homositein plasma pada pasien preeklamsi



## BAB IV

### UNIVERSITAS ANDALAS METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan observasional dengan pendekatan potong lintang ( *cross Sectional* ) untuk mengetahui hubungan antara kadar vit B12 dan homosistein plasma pada preeklamsi dan kehamilan normal pada saat bersamaan

#### 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan di :

- Poliklinik Kebidanan, ruang bersalin dan instalasi gawat darurat RSUP Dr. M. Djamil dan RSUD Dr. Rasyidin Padang untuk pengambilan sampel.
- Laboratorium sentral RSUP Dr. M. Djamil dan RSUD Dr. Rasyidin Padang serta laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang untuk pemeriksaan kadar Vit B12 dan plasma.

#### 4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

##### 4.3.1 Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua ibu hamil normal dan preeklamsi dengan usia kehamilan 28-42 minggu yang datang ke poli klinik kebidanan dan Instalasi Gawat Darurat atau rawat diruang bersalin RSUP Dr. M Djamil Padang dan RSUD Dr. Rasyidin Padang.

Sampel adalah ibu hamil dengan preeklamsi dan kehamilan normal yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi.

#### 4.3.1.1 Kriteria inklusi

1. Primigravida atau multi gravida dengan usia kehamilan 28-42 minggu

2. Hamil tunggal

3. Bersedia menjadi sampel

#### 4.3.1.2 Kriteria ekslusi

1. Pasien dengan pengobatan yang mempengaruhi kadar homosistein (*Carbamazepine, phenitoin, 6-az-auridine, xanthoperin, antifilic acid, anticonvulsant agent, tamoxifen, dan theophiline*).

2. Pasien yang mengkonsumsi alkohol dan rokok

3. Riwayat penyakit ginjal, jantung, hipertensi, diabetes mellitus, asma dan epilepsi

#### 4.3.2 Besar Sampel

Besar sampel ditetapkan berdasarkan rumus perhitungan besar sampel menggunakan dua populasi independen (Madiyono, et al, 2011) yaitu :

$$n1=n2=2$$

Keterangan :



S = simpangan baku kedua kelompok = 1,73

$x_1 - x_2$  = perbedaan klinis yang di inginkan = 1,5 ( ditetapkan peneliti )

$Z\alpha$  = Kesalahan tipe - 1 ( $\alpha$ ) = 5% = 1,96

$Z\beta$  = Kesalahan tipe - 2 ( $\beta$ ) = 20% = 0,842

Simpangan baku kedua kelompok diperoleh berdasarkan perhitungan sebagai berikut (

Dahlan, 2009 ):



Keterangan :

Sgab = simpangan baku gabungan

S1 = Simpangan baku kelompok 1 = 2,13 ( Mujawar *et al* 2011)

n1 = Besar sampel kelompok 1 - 50 ( Mujawar *et al* 2011)

S2 = simpangan baku kelompok 2 - 1,22 ( Mujawar *et al* 2011)

n2 = besar kelompok 2 - 50 ( Mujawar *et al* 2011)

berdasarkan rumus diatas maka didapatkan simpangan baku gabungan kedua kelompok

adalah

$$Sgab^2 =$$

$$Sgab = 1,73$$

2

Berdasarkan simpangan baku tersebut maka didapatkan besaran subjek sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = 2$$

$$n_1 = n_2 = 20,8 = 21$$

Untuk mengantisipasi subjek yang drop out, maka dilakukan perhitungan sebagai berikut (Madiyono et al, 2011):

$$n = \frac{n}{1 - f} = \frac{21}{1 - 0,1} = 23,3 = 23$$

Keterangan :

$n$  = besaran sampel yang diinginkan

$f$  = perkiraan proporsi drop out = 10 % = 0,1

Berdasarkan perhitungan di atas maka besar sampel dalam penelitian ini sebanyak 46 orang (masing – masing kelompok 23 orang )

#### 4.3.3 Cara pengambilan sampel

Cara pengambilan sampel dalam penelitian adalah *non probability* sampling yaitu dengan *cara consecutive sampling*. Semua objek yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi ( sastroasmoro, 2011 )

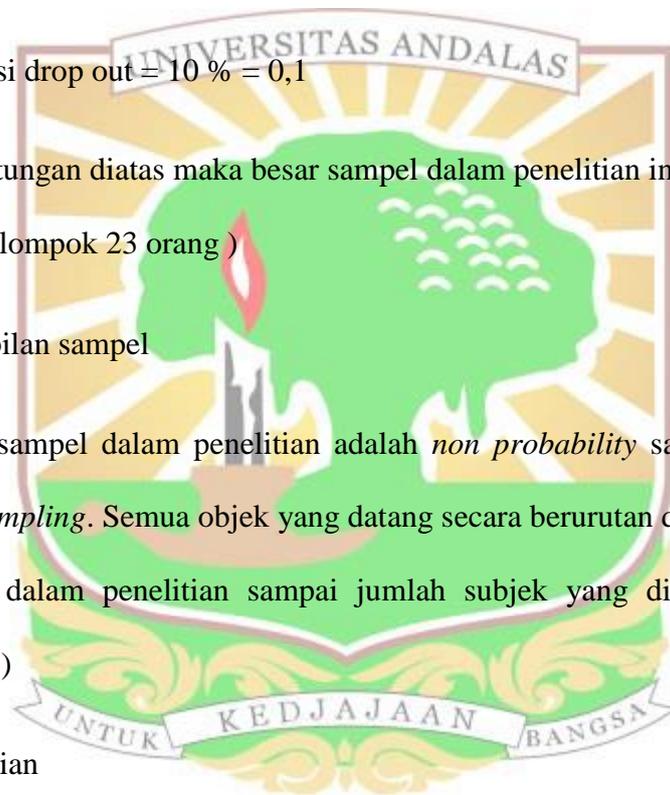
#### 4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel independent : Kehamilan Normal dan Preeklamsia

4.4.2 Variabel dependent : Kadar Vitamin B12 dan Homosistein

#### 4.5 Defenisi Opersional

4.5.1 Preeklamsia adalah keadaan hipertensi dalam kehamilan yang didiagnosis setelah kehamilan 20 minggu dan disertai proteinuria yang telah didiagnosa oleh dokter.



Cara ukur : Pengamatan

Alat ukur : data yang tercantum dalam rekam medis

Hasil ukur : 1. Preeklamsia  
2. Kehamilan normal

Skala ukur : Nominal

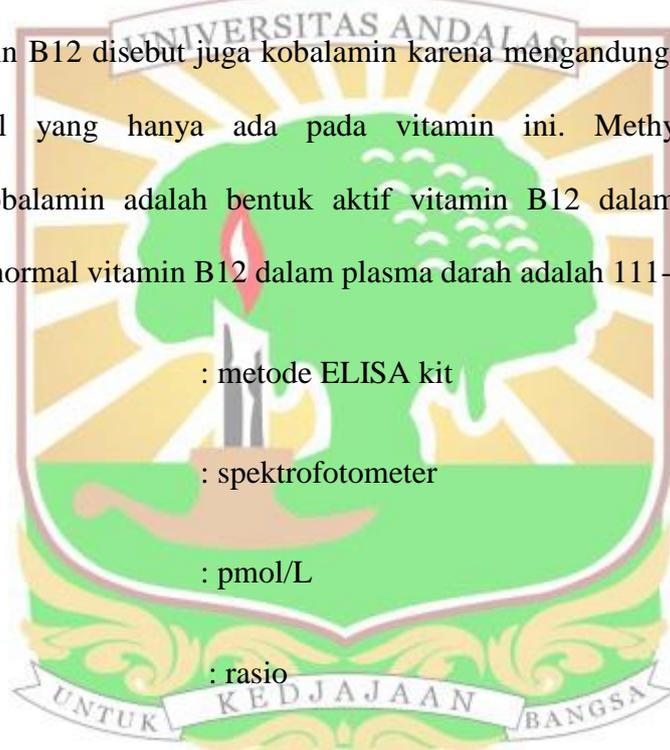
4.5.2 Vit B12 adalah Vitamin yang larut dalam air yang secara alami ada di beberapa makanan. Vitamin B12 disebut juga kobalamin karena mengandung mineral kobalt, yaitu mineral esensial yang hanya ada pada vitamin ini. Methylcobalamin dan 5-deoxyadenosylcobalamin adalah bentuk aktif vitamin B12 dalam metabolisme tubuh manusia. Kadar normal vitamin B12 dalam plasma darah adalah 111-295 pmol/L

Cara Ukur : metode ELISA kit

Alat Ukur : spektrofotometer

Hasil Ukur : pmol/L

Skala : rasio



4.5.3 Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur, yang tidak menyatu dalam protein tetapi merupakan bentuk intermediet metabolisme protein pada konversi dari asam amino metionin ke sistein atau pada remetilasi pada bentuk metionin. Kadar plasma normal adalah 5-15  $\mu\text{mol/L}$

Cara Ukur : metode ELISA kit

Alat Ukur : spektrofotometer

Hasil Ukur :  $\mu\text{mol/L}$

Skala : rasio

#### 4.6 Bahan dan Alat Penelitian

##### 4.6.1 Bahan

Bahan penelitian berupa plasma darah vena subjek, Kit human homosistein ELISA dan kit human Vitamin B12 ELISA

##### 4.6.2 Alat

Alat penelitian berupa lembaran observasi yang berisi hasil pemeriksaan kadar serum Vit B12 dan subjek. Peralatan untk pengambilan sampel vena yaitu tourniket, spuit 5ml, tabung sampel darah, alkohol swabs, vacutainer 10 ml dan sarung tangan.

#### 4.7 Cara Kerja Penelitian

4.7.1 Penelitian dilakukan bekerjasama dengan bagian instansi laboratorium sentral, poli klinik kebidanan, instalasi gawat darurat dan ruang bersalin RSUP. Dr. M. Djamil Padang dan RSUD Dr. Rasyidin Padang

4.7.2 Subjek dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dalam menentukan kriteria eksklusi subjek berdasarkan hasil diagnosis dokter pada catatan medis ibu. Ibu yang memenuhi syarat penelitian akan di ambil sebagai subjek penelitian dan diberi penjelasan sebelum persetujuan ( PSP ) tentang penelitian yang akan dilakukan.

4.7.3 Bila setuju, ibu diminta menandatangani lembaran persetujuan tindakan. Selanjutnya kepada ibu dilanjutkan pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar Vit B12 dan plasma sebanyak 5ml didaerah vena antecubiti dalam posisi telentang, selanjutnya kulit tempat darah akan di ambil, di disinfeksi menggunakan alkohol swabs. Darah dimasukan kedalam tabung DTA, lalu digoyang dengan hati-hati selanjutnya di

disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 1000xg pada suhu 2-8<sup>0</sup> c dalam waktu 30 menit setelah pengambilan darah. Plasma hasil sentrifus disimpan kedalam tabung ependrorf. Kemudian darah dikirim kelaboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan disimpan pada suhu -20<sup>0</sup>c atau -80<sup>0</sup>c sampai pemeriksaan dilakukan. Pengambilan sampel darah dilakukan oleh petugas poliklinik kebidanan, ruang bersalin dan poli klinik kebidanan, ruang bersalin dan instalansi gawat darurat RSUP. Dr. M Djamil Padang dan RSUD Dr. Rasyidin Padang bersamaan dengan pengambilan rutin darah pasien.

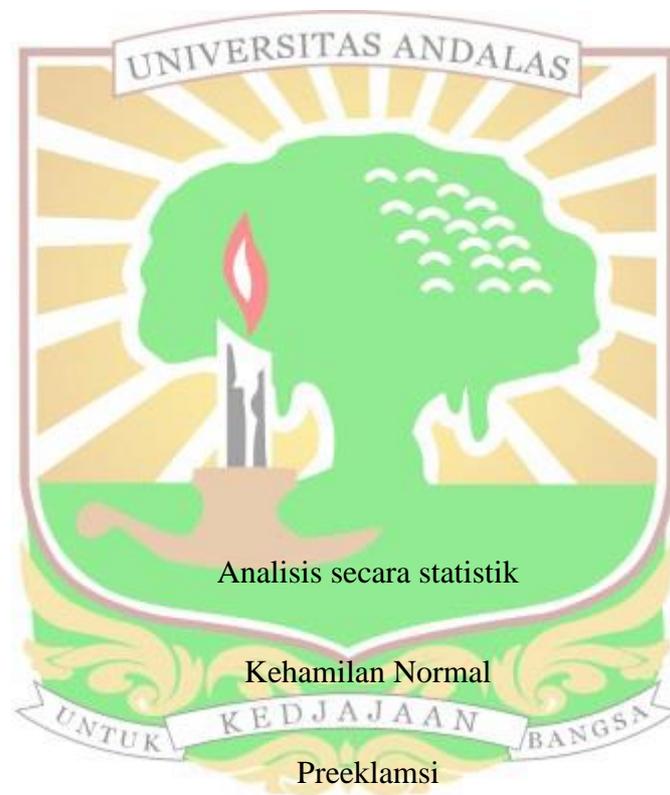
- Cara pemeriksaan kadar Vit B12
  - Darah vena yang telah diperoleh kemudian dimasukkan dalam tabung yang menggunakan EDTA.
  - Untuk mendapatkan plasma, darah disentrifugesi selama 15 menit dengan kecepatan 1000xg pada suhu 2-8<sup>0</sup>C dalam waktu 30 menit
  - Plasma dari setiap sampel dan kontrol sebanyak 50µL dipipet kedalam *microplate*. Segera tambahkan well *microplate* masing-masing dengan 50µL larutan Biotin antibodi kemudian inkubasi selama 45 menit pada suhu 37<sup>0</sup>C dan homogen hingga terlihat seragam.
  - Setiap well lalu dicuci 3 kali dalam wash buffer sebanyak 350µL, lalu buang cairan dalam well, masing-masing well ditentukan segera dengan menggunakan *microplate reader set* pada panjang gelombang 450nm.

#### 4.7.7 Cara pemeriksaan kadar homosistein plasma

- Darah vena yang telah diperoleh kemudian dimasukkan dalam tabung EDTA atau heparin sebagai antikoagulan.
- Untuk mendapatkan plasmanya, darah disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 1000xg pada suhu 2-8<sup>0</sup>c dalam waktu 30 menit setelah diambil. Plasma disimpan pada suhu -20<sup>0</sup>c (≤1 bulan ) atau -80<sup>0</sup>c (≤ 6 bulan ) untuk mencegah kontaminasi dan kehilangan boaktivitas sebelum digunakan.
- Plasma dari setiap sampel dan kontrol, sebanyak 100μL dipipet kedalam microplate. Mikroplate kemudian ditutup dalam inkubasi selama 2 jam pada suhu 37<sup>0</sup> C, cairan kemudian dibuang.
- well microplate masing-masing ditambah 100 μL larutan biotin antibody kemudian tutup dengan strip adhesive. Inkubasi selama 1jam pada suhu ruangan hingga terlihat seragam.
- Setiap well lalu dicuci sebanyak 3 kali dengan wash buffer sebanyak 200 μL, inkubasi setiap pencucian selama 2 menit lalu buang cairan dalam well. Pencucian yang baik sangat menentukan tampilan hasil pembacaan. Tambahkan 100μL larutan HRP-avidin pada setiap well, tutup dengan strip adhesive baru, inkubasi selama 1jam pada suhu 37<sup>0</sup>c. ulangi langkah pencucian sebanyak 5 kali seperti langkah sebelum nya. Tambahkan 90 μL TMB substrate kesetiap well, inkubasi 15-30 menit pada suhu 37<sup>0</sup>c. tambahkan 50μL stop solution. Optical density masing-masing well ditentukan dalam waktu 5 menit dengan menggunakan microplate reader set pada panjang gelombang 540nm atau 570nm. Nilai homosistein sampel akan dihitung berdasarkan kurva standar.

- Seluruh data hasil observasi kadar vit B12 plasma dan dan homosistein plasma ibu dicatat pada lembar observasi data penelitian
- Ibu hamil usia kehamilan 28-42 minggu
- Alur Penelitian

Gambar 4.1 Alur penelitian



Analisis secara statistik

Kehamilan Normal

Preeklamsi

Analisis di Lab

Pemeriksaan kadar Vit B12 dan homositein plasma

Plasma

Darah Vena

Sampel

Inform Consent

Penjelasan Sebelum persetujuan

Kriteria Inklusi dan eksklusi



4.9 Etika Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan kelayakan etik ( ethical clearance ) dari komisi etik penelitian. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi penelitian diberi penjelasan tentang tujuan dan perlakuan yang akan diberikan. Setelah subjek memahaminya dan setuju maka diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian. Subjek penelitian bebas untuk menolak ikut serta dalam penelitian apabila tidak setuju. Seluruh biaya penelitian dan biaya lain yang timbul akibat penelitian ditanggung oleh peneliti.

#### 4.10 Pengolahan dan Analisa Data

##### 4.10.1 Pengolahan data

Data yang telah diperoleh dicatat dalam formulir penelitian, dilanjutkan dengan pengolahan data melalui proses editing, coding dan tabulating.

##### 4.10.2 Analisa Data

Dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro-wilk*. Ke dua kelompok berdistribusi normal, sehingga dilakukan uji korelasi *pearson* , hasil dianggap bermakna adalah nilai  $p$ , apabila  $p < 0,05$ .



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Penelitian telah dilakukan sejak Maret sampai Mei 2015 di RSUP.DR.M.Djamil, RSUD dr. Rasyidin dan RS ds Reksodiwiryo Padang. Penelitian ini dilakukan pada 46 orang sampel penelitian ( 23 responden dengan diagnosis preeklamsi berat dan 23 dengan kehamilan normal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan hasil sebagai berikut:

### 5.1 Karakteristik Subjek Responden

Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1 berikut ini:

**Tabel 1. karakteristik dua kelompok subjek penelitian**

Variabel	Preeklamsi Berat ( n=23) ( Rerata ± SD)	Kehamilan Normal ( n=23) ( Rerata± SD )	<i>p</i>
Umur ibu ( Thn )	30,48 ± 3,941	28,96 ± 3,772	0,18
Usia Kehamilan (Minggu )	34,09 ± 4,889	39,17 ± 1,114	0,00
IMT Sebelum Hamil (Kg/m <sup>2</sup> )	23,75 ±4,725	22,91±5,183	0,57

Dari tabel 1. dapat dilihat rerata usia ibu hamil pada kelompok preeklamsi berat cenderung lebih tua pada kelompok kehamilan normal yaitu  $30,48 \pm 3,941$  tahun pada preeklamsi berat dan  $28,96 \pm 3,772$  tahun pada kehamilan normal. Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan ( $p > 0,05$ ) antara dua kelompok. Rerata usia kehamilan pada preeklamsi berat lebih pendek dari pada kelompok kehamilan normal yaitu  $34,09 \pm 4,889$  minggu pada preeklamsi berat dan  $39,17 \pm 1,114$  minggu pada kehamilan normal. Berdasarkan uji statistik terdapat perbedaan sangat bermakna ( $p < 0,05$ ) antara preeklamsi berat dan kehamilan normal. Rerata indeks massa tubuh sebelum hamil pada preeklamsi berat lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu  $23,75 \pm 4,725$  Kg/m<sup>2</sup> pada preeklamsi berat dan  $22,91 \pm 5,183$  Kg/m<sup>2</sup> pada kehamilan normal. Hasil uji statistik mengindikasikan tidak terdapat perbedaan antara kedua kelompok ( $p > 0,05$ ).

## 5.2 Kadar Vit B12 dan homosistein pada subjek penelitian

Hasil pengukuran rerata kadar Vit B12 dan Homosistein antar kelompok kehamilan normal dan preeklamsia dapat dilihat pada tabel dibawah ini

**Tabel 2. Rerata Kadar Vitamin B12 Pada Preeklamsia dan Kehamilan Normal**

Kelompok	Kadar Vitamin B12	<i>p</i>
	Rerata ± SD (pmol/L)	
Preeklamsia	107,72 ± 9,94	0,030
Kehamilan Normal	121,45 ± 27,01	

Tabel 2 menunjukkan rerata Vit B12 lebih rendah pada preeklamsia berat dibanding dengan kehamilan normal yaitu 107,72±9,94 pmol /L pada preeklamsia berat dan 121,45±27,01 pmol/L pada kehamilan normal. Dari hasil uji statistik terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,030$  ( $p<0,05$ ).

**Tabel 3. Rerata Kadar Homosistein Pada Preeklamsia dan Kehamilan Normal**

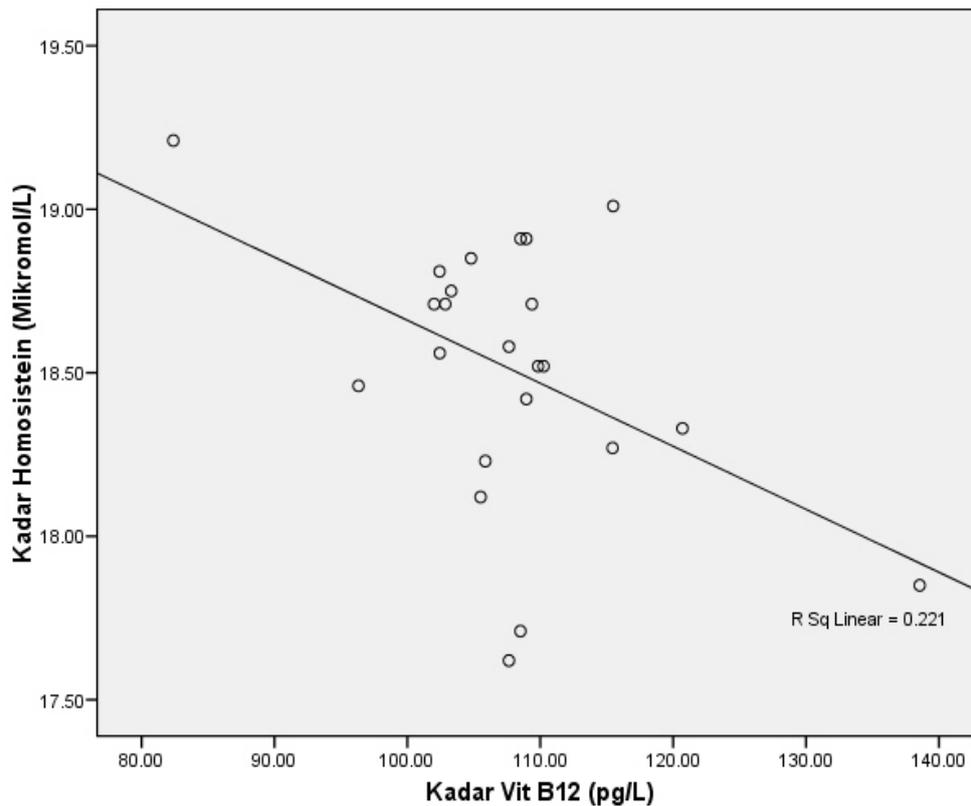
Kelompok	Kadar Homosistein	<i>p</i>
	Rerata ± SD (µmol/L)	
Preeklamsia	18,51±0,40	0,00
Kehamilan Normal	17,80 ± 0,73	

Dari tabel 3. diatas diketahui rerata kadar homosistein pada preeklamsia berat lebih tinggi dari pada kehamilan normal yaitu 18,51 ± 0,40 µmol/L pada preeklamsia berat, sedangkan kan pada kehamilan normal 17,80 ±0,73 µmol/L. Dari hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan sangat bermakna dengan  $p=0,00$  ( $p<0,05$ )

### 5.3 Hubungan kadar Vit B12 dengan homosistein pada preeklamsi berat dan kehamilan normal

Untuk mengetahui hubungan kadar vitamin B12 dengan homosistein pada preeklamsia berat dan kehamilan normal di gunakan uji korelasi *pearson*

$r = -0,471$   
 $p = 0,023$



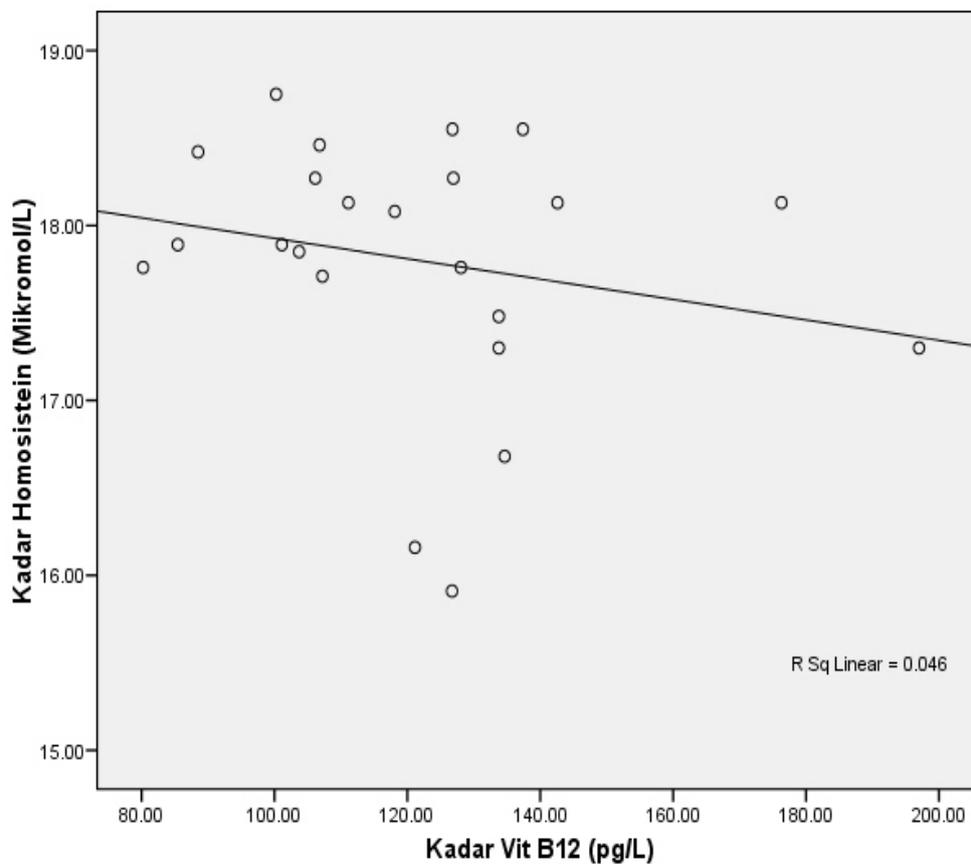
Gambar 5.1 *Scalter plot* hubungan kadar Vitamin B12 dengan Homosistein pada kehamilan preeklamsia

Berdasarkan gambar 5.1 didapatkan bahwa korelasi Vit B12 dan Homosistein sebesar  $r=0,471$  ( $R^2=0,0221$ ) , berdasarkan uji statistik terdapat korelasi negatif yang sedang dan

signifikan antara kadar Vitamin B12 dengan homosistein pada kehamilan Preeklamsia dengan nilai  $p=0,023$  ( $p<0,05$ ),

Hubungan kadar Vitamin B12 dengan Homosistein pada kehamilan normal ditunjukkan dengan gambar dibawah ini

$r = -0,215$   
 $p = 0,325$



Gambar 5.6 Scatter plot hubungan kadar vitamin B12 dan Homosistein pada kehamilan normal.

Dari gambar diatas diketahui korelasi vitamin B12 dengan Homosistein pada kehamilan normal sebesar  $r=0,251$  ( $R^2=0,046$ ). Hal ini menunjukkan terdapat korelasi yang lemah dan

tidak signifikan antara vitamin B12 dengan Homosistein pada kehamilan Normal dimana  $p=0,0325(p>0,05)$

## **BAB VI**

### **PEMBAHASAN**

#### **6.1 Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan pengkajian riwayat asupan harian vitamin b12 dan protein sebelumnya. Diet mengandung metionin berlebihan meningkatkan kadar homosistein. Makanan tinggi protein akan meningkatkan kadar homosistein 10-15% setelah 6-8 jam. Peneliti juga tidak mengkaji kepatuhan responden terhadap suplementasi vit B12 selama kehamilan dan jumlah yang dikonsumsi. Pada penelitian ini tidak diketahui kadar vit b12 pada sebelum hamil dan pada trimester 1. Pengambilan sampel darah responden dilakukan dalam keadaan tidak puasa karena kondisi tidak memungkinkan. Selanjutnya usia kehamilan pada kedua kelompok penelitian berbeda signifikan sehingga mempengaruhi kadar vit b12 dan homosistein

#### **6.2 Karakteristik Responden**

Hasil penelitian yang terlihat pada tabel 1 menunjukkan karakteristik responden berdasarkan usia rata-rata pada kehamilan normal berada pada usia 28,96 tahun sedangkan pada preeklampsia mayoritas berada pada usia 30,48 tahun. dari hasil penelitian menunjukkan kunjungan kehamilan pada saat dilakukan penelitian di yang terbanyak berada pada kelompok usia 20-35 tahun.

Mayoritas usia ibu pada preeklampsia dan kehamilan normal berada antara usia 20-35 tahun, namun karakteristik responden penelitian memperlihatkan adanya homogenitas

dari segi usia ibu sesuai dengan kriteria setiap kelompok penelitian, hal ini juga terlihat bahwa pengetahuan dan kesadaran masyarakat tentang pentingnya kesehatan sudah semakin membaik karena usia reproduksi yang aman untuk kehamilan serta persalinan berada antara usia 20-35 tahun dan masyarakat juga sudah mulai memahami bahwa dampak dari kehamilan usia antara < 20 tahun atau > 35 tahun berisiko tinggi terhadap kehamilan serta persalinan .

Karakteristik responden kelompok usia kehamilan, kejadian preeklamsia terbanyak berada pada usia kehamilan 34,09 minggu dibandingkan usia kehamilan normal yang mencapai kehamilan aterm yaitu 39,17 minggu, dari hasil uji statistik didapatkan perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai  $p=0,00$ .

Preeklamsia merupakan gangguan multisistem yang umumnya terjadi setelah kehamilan mencapai 20 minggu, ditandai dengan kenaikan tekanan darah, proteinuria, yang juga disertai dengan gangguan fungsi pembekuan dan gangguan pada hepar, beberapa morbiditas perinatal yang terjadi pada preeklamsia adalah *intrauterine growth retardation*, prematuritas, dan asfiksia yang utama disebabkan karena sirkulasi utero plasenta yang tidak baik (Cunningham, 2011),

Perbedaan usia kehamilan pada preeklamsia dan kehamilan normal ini diakibatkan karena kehamilan dengan preeklamsia harus segera dilakukan terminasi janin nya, supaya preeklamsia tidak berlanjut sedangkan pada kehamilan normal persalinan akan terjadi pada usia kehamial aterm atau matur.

### **6.3 Rerata kadar vitamin B12 pada kehamilan normal dan preeklamsia**

Kadar rerata vit B12 lebih rendah pada preeklamsi berat dibanding dengan kehamilan normal yaitu  $107,7257 \pm 9,947$  pmol /L pada preeklamsi berat dan  $121,45 \pm 27,01$  pmol /L pada kehamilan normal. Dari hasil uji statistik terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,030$  ( $p < 0,05$ )

Pada penelitian ini terdapat beberapa responden mengalami penurunan kadar vitamin B12 pada kehamilan preeklamsi dan kehamilan normal. Penurunan kadar vitamin B12 ini diduga berkaitan dengan suplementasi vitamin b12 ini berkaitan dengan umur responden dan pemberian suplemen pada saat kunjungan kehamilan ( antenatal care ). Berdasarkan anamnesa diketahui tidak terdapat nya pemberian suplemen vitamin b12 pada saat kunjungan antenatal care.

Vitamin B12 berfungsi sebagai kofaktor untuk metionin sintase dan L-methylmalonyl-CoA mutas. Sintase metionin mengkatalisis konversi homosistein untuk metionin. Metionin diperlukan untuk pembentukan S-adenosylmethionine, doner metal universal untuk hamper 100 substrat yang berbeda, termasuk DNA dan RNA, hormone, protein dan lipid L-methyl-CoA mutase mengubah L- methylmalonyl-KoA untuk suksinil-CoA dalam degradasi propionat, reaksi kimia penting dalam metabolisme lemak dan protein.

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian dikemukakan oleh [Nahid Shahbazian](#) et al pada Wanita hamil yang mengalami komplikasi preeklamsia menunjukkan kadar vitamin B12 yang lebih rendah dengan nilai ( $p < 0,001$ ) dibandingkan dengan kehamilan normal.

#### **6.4 Rerata kadar homosistein pada preeklamsi dan kehamilan normal**

Rerata kadar homosistein pada preeklamsi berat lebih tinggi dari pada kehamilan normal yaitu  $18,51 \pm 0,40$   $\mu\text{mol/L}$  pada preeklamsi berat, sedangkan kan pada kehamilan

normal  $17,80 \pm 0,73 \mu\text{mol/L}$ . Dari hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan sangat bermakna dengan  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ).

Peningkatan plasma pada homosistein telah diidentifikasi sebagai factor resiko independen untuk penyakit kardiovaskuler. Peningkatan konsentrasi homosistein berhubungan dengan disfungsi endotel yang menjadi patofisiologi preeklamsia. Oleh karena itu hiperhomosisteinemia selama kehamilan mungkin berkontribusi terhadap kejadian preeklamsia. Peningkatan plasma homosistein terjadi pada 20-30% wanita dengan preeklamsia (Rodrigo et al 2005).

Hiperhomosisteinemia menyebabkan disfungsi endotel melalui mekanisme toksik langsung dan stres oksidatif. Sel endotel sangat sensitif terhadap peningkatan ringan kadar homosistein, sel endotel manusia tidak mengekspresikan bentuk aktif sistationin  $\beta$ -sintase sehingga tidak dapat menginisiasi katabolisme homosistein melalui jalur transulfurasi. Peningkatan kadar homosistein akan mengubah fungsi karakter permukaan endotel vaskuler dan anti koagulan menjadi prokoagulan (Karolzack &Olas 2009). Hiperhomosisteinemia menurunkan bioaktifitas NO, salah satu vasodilator utama tergantung endotel.

Kadar homosistein maternal turun pada kehamilan normal . Penurunan plasma tHcy dimulai pada awal trimester pertama dan mencapai titik nadir pada trimester kedua (Megahed& Taher 2015) hal ini disebabkan oleh respon fisiologis terhadap kehamilan, peningkatan estrogen, hemodilusi atau peningkatan permintaan metionin oleh ibu dan janin (Ingec et al, 2005. Megahed & Taher, 2005 ). Homosistein akan meningkat secara berabgsur-angsur pada kehamilan trimester ketiga ( Menulty et al, 2013).

Sementara itu hasil penelitian yang berbeda dilaporkan oleh saha et al ( 2009), kadar homosistein pada kehamilan normal tidak berbeda dengan preklamsia yaitu  $5,50 \pm 0,85 \mu\text{mol/L}$  pada kehamilan normal dan  $5,80 \pm 1,80 \mu\text{mol/L}$  pada kehamilan preeklamsia dengan nilai

$p=0,675$ . Pada penelitian ini sampel diikuti sejak kehamilan trimester pertama sampai kelahiran. Perbedaan hasil penelitian ini diduga Karena sampel preeklamsia lebih kecil ( $n=7$ ) sehingga belum menggambarkan pada populasi sebenarnya dan metode pemeriksaan yang berbeda.

Sampai saat ini belum jelas apakah hiperhomosisteinemia adalah penyebab primer preeklamsia dan merupakan outcome abnormal atau hanya epifenomena (Cikot, Steegers-Theunissen et al 2001). Dengan demikian diperkirakan ada factor lain yang menyebabkan kerusakan vaskuler yang bekerjasama dengan homosistein sehingga menyebabkan preeklamsia.

### **6.5 Hubungan kadar vitamin B12 dengan homosistein pada preeklamsia**

Berdasarkan hasil penelitian kadar vit B12 lebih rendah pada preeklamsia berat sementara kadar homosistein tinggi, berdasarkan uji statistic, terdapat hubungan bermakna antara kadar vitamin B12 dan Homosistein pada preeklamsia dengan nilai  $p=0,023$ .

Hiperhomosistein adalah salah satu factor yang menyebabkan kerusakan vaskuler pada preeklamsia. Sebagian besar hasil penelitian melaporkan kadar homosistein meningkat pada wanita dengan preeklamsia berat. Homosistein menyebabkan stress oksidatif sehingga menimbulkan kerusakan sel endotel yang memegang peran sebagai mekanisme pada patofisiologi preeklamsia (Medina, Urdiales & Amores-Sanchez, 2001).

Homosistein dapat menyebabkan kerusakan vaskuler secara langsung melalui pembentukan ROS. Penelitian in vitro mengindikasikan bahwa homosistein mempunyai efek berbahaya terhadap sel endotel. Konsentrasi homosistein tinggi mengaktifasi faktor V, mengurangi aktifitas protein C, inaktivasi aktivitas kofaktor trombosmodulin, menekan trombosmodulin dan ekspresi antikoagulan sulfat heparin (Refsum et al, 1998)

Sebagai bagian dari system pertahanan anti oksidan beberapa vitamin juga berperan sebagai ko faktor enzim vitamin B6, B12 dan asam folat adalah kofaktor esensial pada metabolisme metionin – homosistein. Oleh karena itu rendahnya ketersediaan vitamin B ( B6, B12 dan asam Folat ) menghalangi remetilasi homosistein menjadi metionin sehingga mengakibatkan akumulasi homosistein ( Ganguly & Alam, 2015 ).

Vitamin B mengurangi homosistein tanpa memperbaiki disfungsi endotel atau hiperkoagulitas. Data terbaru mengindikasikan bahwa homosistein mengakumulasi secara sekunder terhadap peningkatan stress oksidatif yang berhubungan dengan aktivasi imun. Hubungan antara penyakit kardiovaskuler dan homosistein mungkin berasal dari defisiensi vitamin B.

Sementara itu, hasil penelitian yang dikemukakan oleh Arpita P. Patel et al ( 2012 ) yaitu terdapat hubungan antara kadar vitamin B12 yang rendah dengan tingginya kadar homosistein pada preeklamsia dimana kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah wanita dengan diabetes melitus, hipertensi kronis, yang sudah ada sebelumnya ginjal atau gangguan hati, dan , merokok, hal ini berbeda dengan kriteria eksklusi dalam penelitian ini dimana kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan pengobatan yang mempengaruhi kadar homosistein seperti *Carbamazepine, phenitoin, 6-az-auridine, xanthoperin, antifilic acid, anticonvulsant agent, tamoxifen, dan theophiline.*

## **6.6 Hubungan kadar vitamin B12 dengan homosistein pada kehamilan normal**

Dari hasil penelitian diketahui kadar vitamin B12 tinggi pada kehamilan normal dan kadar homosistein rendah pada kehamilan normal dibandingkan kehamilan preeklamsia, secara statistik tidak terdapat hubungan antara kadar Vitamin B12 dan Homosistein pada kehamilan normal.

Kadar vitamin B12 tinggi mungkin disebabkan oleh suplemen vitamin B12 selama kehamilan yang didapat dari asupan makanan dan pemberian saat pemeriksaan kehamilan selain itu juga dipengaruhi oleh kadar vitamin B12 sebelum kehamilan telah mencapai normal atau jarak paritas lebih dari dua tahun dan ibu sudah memiliki cadangan vitamin B12 untuk kehamilan berikutnya.

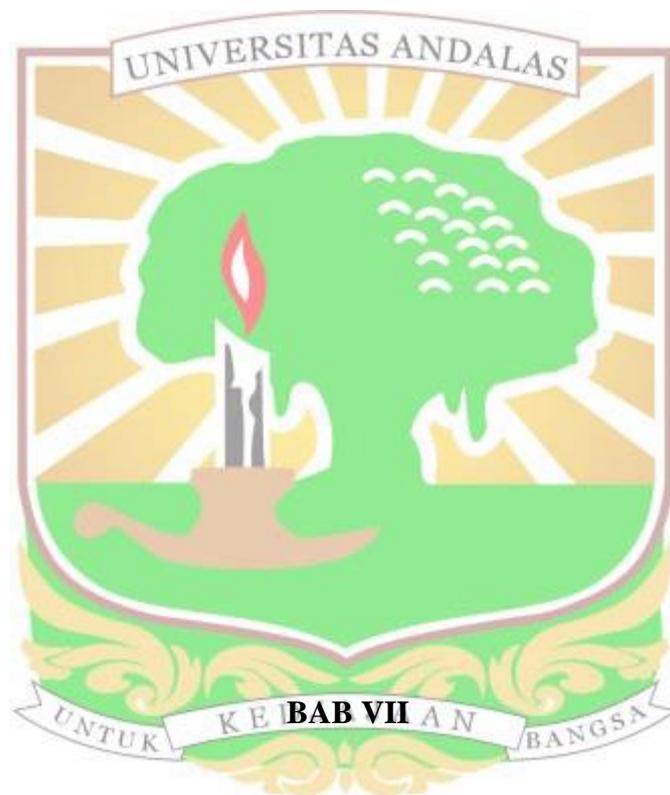
Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis 4mcg/hari atau bersamaan dengan asam folat atau vitamin B6 mengurangi kadar tHcy puasa dan post metionin load sebesar 25-50% baik pada subjek sehat maupun pada hiperhomosisteinemia dan pasien kelainan vaskuler.

Konsentrasi homosistein ditentukan oleh faktor nutrisi dan genetik. Vitamin B12 adalah predictor homosistein yang paling kuat. Vitamin B12 berfungsi menyediakan kelompok metal untuk konversi homosistein menjadi metionin yang bergabung dalam protein dan fungsi penting lainnya yang berhubungan dengan reaksi metilasi.

Faktor hormonal juga mempengaruhi homosistein selama kehamilan sebagaimana yang telah dilaporkan oleh Obwegeser dkk (1999) konsentrasi tHcy selama kehamilan diinduksi oleh hormon yang memberikan pengaruh lebih kuat dibandingkan vitamin dalam menurunkan konsentrasi homosistein (Murphy et al, 2002). Kortisol dan estrogen menyebabkan peningkatan enzim Hcy-methyltransferase hati dan metionin sintase di ginjal sehingga meningkatkan remetilasi dari Hcy menjadi metionin (Obwegeser et al, 1999). Percobaan pada tikus jantan dewasa yang diberi kortisol atau estradiol atau kombinasi keduanya menunjukkan penurunan signifikan homosistein plasma.

Konsentrasi tHcy lebih rendah 29-60% pada wanita hamil dibandingkan tidak hamil dan mencapai kadar terendah pada trimester kedua kehamilan (Murphy et al 2002) serta meningkat pada akhir kehamilan trimester tiga sehingga sampai mencapai konsentrasi sama

dengan wanita tidak hamil ( McNulty et al, 2013 ). Peningkatan homosistein pada akhir kehamilan adalah hal yang normal yang mempersiapkan uterus untuk persalinan dengan merangsang konsentrasi sel uterus . Peningkatan homosistein pada akhir kehamilan adalah fenomena alamiah mempersiapkan uterus untuk persalinan dengan merangsang kontraksi sel uterus (McNulty et al, 2013). Penelitian yang dilakukan pada bukan kehamilan aterm menunjukkan kan kontraksi spontan miometrium setelah di induksi oleh homosistein, rerata kehamilan pada penelitian ini adalah  $38,30 \pm 1,14$  minggu dan rerata homosistein adalah  $17,80 \pm 0,73 \mu\text{mol/L}$ .



## KESIMPULAN DAN SARAN

- **Kesimpulan**
- Rerata kadar vitamin B12 pada pre eklamsi berat lebih rendah dari pada kehamilan normal
- Rerata kadar homosistein pada preeklamsia berat lebih tinggi dari pada kehamilan normal

- Terdapat korelasi negative sedang antara kadar vitamin B12 dengan homosistein plasma pada preeklamsia
- Terdapat korelasi yang lemah dan tidak signifikan antara kadar vitamin B12 dengan Homosistein plasma pada kehamilan normal

- **Saran**

- Agar dilakukan pemeriksaan homosistein sebagai predictor pada ibu dengan riwayat preeklamsia pada keadaan puasa disertai kajian asupan Vitamin B12
- Penelitian lebih lanjut dengan desain kohort pada ibu hamil trimester I sampai persalinan untuk melihat hubungan Vitamin B12 dengan Homosistein selama kehamilan.



- Angsar D, 2009.Hipertensi Dalam Kehamilan, dalam :Ilmu Kebidanan. Edisi IV. Jakarta.Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 530-561
- Alexander BT, Beanett WA, Khalil RA, Granger JP. Preeklamsia : Linking Placental Ischemia with Cardiovascular-Renal Dysfunction. *News Physiol.Sci* 2001,16:3912-4505
- Al-Jameil, N., Khan, F. A., & Kahan, M.F ( 2014). A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res*, 1-7.
- Ananth, C.V., Keyes, K. M., & Wapner, R. J (2013). Pre-eclamsia rates in the United States, 1980-2010: age-periode-cohort analysis. *BMJ*, 347.

- Bobak,2004, Buku Ajar Keperawatan Maternitas, Jakarta:EGC
- BPS, BKKBN, Kementrian Kesehatan & ICF International, I. (2013). Indonesia Demographic and Health Survey 2012. Jakarta: BPS, BKKBN, Kemenkes and ICF International
- Boyle, Maureen. 2007. Buku Saku Bidan Kedaruratan Dalam Persalinan. Jakarta: EGC
- Blum A, Shenhav M, Baruch R, Hoffman M. Endothelial Dysfunction in Preeclampsia and Eclampsia:Current Etiology and Future Non-Invasive Assessment. *IMAJ* 2003;5:724-726.
- Camille E.P, Richard J.L. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium : The Role of Antiangiogenic Factor and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation*.2011; 123
- Cunningham FC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive Disorders in pregnancy in: *William Obstetric*. New York: the me graw hill companies: 2005 : 567-618
- Cunningham, F., Lenevo, K. J., Bloom, L.S., Hauth, J. C., Rause, D. J., & Spong, C. Y. ( 2010 ). *Williams Obstetri 23<sup>rd</sup> edition*. New York: The McGraw-Hills Companies, Inc
- Cikot, R, Sstegers-Theunissen, R, Thomas, C de Boo, T, Merkus, H, & Steegers, E (2001). Longitudinal vitamin and homocyteine levels normal pregnancy. *Britis Journal of Nutrition*, 85, 49-58
- Dahlan, M. (20011). *Statistic untuk kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: salemba medika.
- Dharma, R., Wibowo., N., & Raranta, H. P. ( 2005 ). *Disfungsi Endotel Pada Preeklamsia*. *Makara Kesehatan*, pp. 63-69
- Duley, R.,Maher, S.,& Abalos, E. ( 2006 ). *Management of Preeklamsia*. *BMJ*, 463-468
- Derek lewellyn-jones, *dasar-dasar obstetric dan ginekologi*, alih bahasa: hadyanto, Ed.6. Jakarta, 2001
- Bock, JL. (2007). Evaluation of Cardiac Injury and Function dalam McPherson, RA & Pincuss, MR *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods Twenty-First Edition* (p 225) Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Erry Gumilar, Aditiawarman. *Aspek Biomolekuler pada Pre-Eklampsia*. *Biologi Molekuler Kedokteran*. Surabaya : Airlangga University Press; 1999 : p.52-8.
- Ganguly, P., & Alam, S (2015 ). Rele Of Homocytein in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 14, 6-15
- Greger R, Wndhort. *Comprehensive Human Physiology. From celluler mechanisms to integration*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.1996.p.2291-2295.
- Groff James L ,Gropper, sareen S, and Smith ,Jack L, 2005. *Advanced Nutrition and Human Metabolism, Fourth edition*. Wadsworth,a division of Thomson Learning,Inc. USA . 301-315

- Hebert Valeansise , Barbara Vasepolo , Givlia Gangliardi and Gian Paolo Noveli , Early and Late Preeclampsia; Two Tifferent Maternal Hemodynamic States in the Laten Phase of the Disease 2008; 52; 880
- Hoque, M. M., Bulbul, T., Mahal, M., Islam, N.-A.-F., & Ferdausi, M. ( 2008 ). Serum homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. *Banglades Med Res coun*, 16-20
- Ingec, M., Borekci, B., & Kadanali, S. ( 2005 ). Elevated plasma homocysteine concentration in severa preeclampsia and eclampsia. *Tohuku J . Exp. Med* , 206, 225-231
- Isber, S. ( 2006 ). The Role Of Poor National Status and Hipper Homocysteinemia in complicated Pregnancy in Syria. Dissertation, University of Saarland, Faculty of Medicine, homburg.
- Karolczak, K., & Olas, B. (2009). Mechanism of action of homocystein and its thiolactone in homeostasis system. *Physiol.Res*, 58, 6223-633
- Lyall F, Greer IA\_ The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Journal of Reproduction and fertility* 1996;1;107-116.
- Laksmiana, S. ( 2006 ). Kadar Homocysteine Pada Kehamilan Trimester II Sebagai Prediktor Preeklampsia. Tesis, Universitas Diponegoro, Fakultas Kedokteran, Semarang
- Mochtar, R. 2007. Sinopsis Obstetri. Jakarta: EGC
- Manuaba. 2007. Pengantar kuliah obstetri. Jakarta: EGC
- Mayer, B.h., Tucker, l., & Williams, S. . (2011). Ilmu Gizi Menjadi sangat Mudah ( 2 ed.). ( N. S.Aryandhito Widhi Nugroho, Ed., & L. Dwijayanthi, Trans.) Jakarta : EGC
- Megahed, M., & Taher, I. (2005). Folate and Homocysteine levels. *Continuing Education topics and Issues*, pp.74-77.
- Micle, O, Muresan, M, Anta, L, Bodog, F, & Bobog, A. ( (2012). The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome *Journl of medicine and life*, (5) 68-73
- Madiyono, B., Mz Moeslichan, S., Sastroasmoro., Budiman, I, I & Purwanto S. (2011). Perkiraan besar sampel. In S.sastroasmoro, & S. Ismael, dasar-dasar metodologi penelitian klinis (4 ed., pp. 348-382). Jakarta: Sagung seto
- McNulty et al (2013). Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy; findings of randomized trial of folic acid supplementation in the second and third trimester. *Am J Clin Nutr*, 98, 92-98
- Mujawar, et al ( 2011) Study of serum homocysteine, folic acid and Vitamin B12 in patient with preeclampsia. *Ind J Clin Biochem*, 257-260
- Murphy, M, Scott, J, McPartlin, J., & Fernandez-Ballart, J. (2002). The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid

supplementation, haemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study *Am J Clin Nutr*, 76, 614-619

Medina, M, Undiales, J, & Amores-Sanchez, M, (2001). Roles of Homocysteine in cell metabolism, old and new function. *Eur J Biochem*, 268, 3871-3882

Nutrient involvement in preeclampsia. *The Journal of Nutrition*, 1684-1692.

Patel, AP, Chakrabarti *et al* ( 2012 ) Effect of Homocysteine ,Vitamin B12 , Folic acid during pregnancy. *NHL Journal of Medical Sciences*

Prawirohardjo, S. 2008. Ilmu Kebidanan. Jakarta. EGC

Ramakrishnan,U. 2001. *Nutritional Anemias*. CRC Press, Boca London, New York Washington,DC

Rukiyah Y dan Yulianti Lia, 2010. Asuhan Kebidanan IV, Trans Info Media. Jakarta 172-190

Reynolds LP, Redmer DA. Angiogenesis in the Placenta. *Biology of Reproduction* 2001 ;64:1033-1040.

Rodrigo, r., Parra, M., Bosco, C., Fernandez, v., Barja, P., Guajardo., J et al ( 2005 ). Pathophysiological basis for the prophylaxis of preeclampsia thorough early supplementation with antioxidant vitamins. *Pharmacol. Ter*, 107 (2), 177-197.

Roeshadi, H. R ( 2006 ). Upaya Menurunkan Angka Kesakitan dan Angka Kematian Ibu Pada Penderita Preeklampsia dan eklampsia. Pidato Pengukuhan jabatan Guru Besar Tetap dalam Bidang Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan Pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara , Medan

Roberts, J. M., Balk, J.L. Bodnar, L. M., Belizan, J. M., E., & Martinez, A ( 2003 ).

Riskesdas, 2007, *Riset Kesehatan Dasar. Laporan Nasional 2007*. Jakarta. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Resfom, H, Ueland, P., Nygard, O., & Vollset, S. (1998) Homocysteine and Cardiovascular disease, *Annu. Rev.Medicine*, 49, 31-62

Shahbazian nahid *et al* ( 2016 ). The evaluation of serum homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients complicated with preeclampsia. *Elektro physician journal*.

Saha S jahan,S &Shakya, N (2009). Role of Hyperhomocysteinemia and folate deficiency in the development of preeclampsia and gestation hypertension. *The ORION Medical Journal*

Trijatmo, 2005. Preeklampsia dan Eklampsia, dalam: Ilmu Kebidanan. Edisi III. Jakarta. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo

Thorburn GD, Harding R. Textbook of Fetal Physiology. Oxford University Press, 1994.p.30-47.

Tamura, T., & Piccino . M.F. ( 2006 ).Folate and Human reproduction. Am J Clin Nutr, 993-1016

Wang, J., Trudinger, B., Duarte, n., Wilcken D., & Li, W., X (2000). Elevated Circulating homochytein Levels in placental vascular disease and associations preeclamsia. BJOG: An International Journal of obstetrics and gyneocology. 107 (7), 935-938

Yulianti, T. ( 2006). Homosistein dan preeklamsia (Suplemen) Informasi Laboratorium, 4-5.





**KOMITE ETIKA PENELITIAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**  
Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127  
Telepon: 0751 31746 Fax : 0751 32838 No. Reg : 036/KNEP/2008  
e-mail: [fk2unand@pdg.vision.net.id](mailto:fk2unand@pdg.vision.net.id)

No: 163/KEP/FK/2015

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**ETHICAL CLEARANCE**

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:

*The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:*

“Hubungan Kadar Vitamin B12 dengan Homositem Plasma pada Penderita Preeklamsi dan kehamilan normal”

Nama Peneliti Utama : Mardiana  
*Name of the Investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
*Name of Institution*

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.  
*and recommended the above research protocol.*

Padang, 26 Oktober 2015

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
*Dean of Faculty of Medicine Andalas University*

Ketua  
*Chairperson*

**Dr. dr.H. Masrul, MSc, Sp.GK**  
**NIP. 1956 1226 1987 101 001**



**Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)**  
**NIP. 1953 1109 1982 112 001**

**Biomedical Laboratory  
University of Andalas  
Medical Faculty**

Jl. Perintis Kemerdekaan. PO.Box 49, Padang 25127  
West Sumatera - Indonesia  
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844  
e-mail : fkunand@pdg.vision.net.id



**Laboratorium Biomedik  
Universitas Andalas  
Fakultas Kedokteran**

Jl. Perintis Kemerdekaan. PO.Box 49, Padang 25127  
Sumatera Barat - Indonesia  
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844  
e-mail : fkunand@pdg.vision.net.id

**SURAT KETERANGAN BEBAS LABORATORIUM**

No: 077/H16.2/Lab.Biomedik/2016

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Prof.Dr.dr.Hj.Yanwirasti, P.A  
Jabatan : Ketua Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas Padang

Menerangkan bahwa :

Nama : Mardiana  
Instansi : S2 Biomedik Unand

Telah melakukan pengukuran/pembacaan untuk penelitian dengan judul **“Hubungan Kadar Vitamin B12 Dengan Homosistein Plasma Pada Penderita Preeklamsi dan Kehamilan Normal”** dengan menggunakan metode ELISA dan sequencing sesuai dengan sampel yang telah kami terima dan telah menyelesaikan semua administrasi terkait di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Demikian surat keterangan ini saya buat dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 15 April 2016  
Ketua Laboratorium Biomedik  
Fakultas Kedokteran UNAND



(Prof. Dr. dr. Hj. Yanwirasti, P.A)  
NID. 194709301973032001

